

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 کیوان الچیان  
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری  
متخصص داخلی

دکتر انوش برزیگر  
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امراه بحیرایی  
عضو هیئت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

دکتر اصغر صفرزاده خسروشاهی  
عضو هیئت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

دکتر ایرج خسرونی  
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حمید کلانتری  
استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر منوچهر کیهانی  
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر پرویز وحدانی  
استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران  
سال شانزدهم / شماره چهارم / زمستان ۹۹ و بهار ۱۴۰۰  
ISSN:1560-8239

### جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



#### فصلنامه طب داخلی

سال شانزدهم / شماره چهارم / زمستان ۹۹ و بهار ۱۴۰۰  
شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سردبیر: دکتر کیوان الچیان

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۲۸۹/۱۲۴  
۷/۲/۸۳

آدرس دفتر مجله:

تهران، خیابان کارگر شمالی، روبروی پمپ بنزین، بعد از مسجد  
امیر، کوچه لاله، پلاک ۷- طبقه ۵

پست الکترونیک: info@dakheli.org

تلفن: ۸۸۰۱۴۰۰۵ - ۷۴۱۶۰۲

فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸

امور آگهی ها: ۸۸۶۳۳۶۹۱

طراحی و صفحه آرایی: هادی صفریان (۰۹۳۵۲۴۳۶۵۲۹)

چاپ و صحافی: اخوت مصور آگاه

هرگونه استفاده از مطالب این نشریه با ذکر منبع بلامانع است.

### دکتر ایرج خسرو نیا

همکاران ارجمند، انتخابات جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران در پیش است. هر سه سال یک بار این انتخابات انجام می‌گیرد تا هیأت مدیره ضمن تأیید مجدد از افراد تازه نفس هم استفاده کند. اعضای انجمن در بعضی شهرها از عدم تحرک هیأت مدیره گلایه دارند. اخیراً دیده شد که یکی از رؤسای شهرستان‌ها هم گله کرده بود، کسی که تا بحال یک قدم مثبت برای پیشبرد کار انجام نداده بود. متأسفانه بوروکراسی، نامه‌نگاری، سهل‌انگاری، رفیق‌دوستی در وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی چنان ریشه دوانده که جا برای فعالیت نگذاشته است و درخواست‌های قانونی ما در آن وزارتخانه دستخوش فراموشی می‌شود. البته دوستان هم حق دارند که از ما انتظار داشته باشند و لازمه پیشرفت کار نامه‌نگاری مراکز استان‌ها همراه با مرکز می‌باشد. حالا که موقع تحول هست انتظار می‌رود همکاران، کاندید هیأت مدیره شوند، شاید تحولی ایجاد شود. جهت نشان دادن قدرت باید حداقل در انتخابات شرکت کنیم و رأی دهیم. اگر بتوانیم حدود پانصد نفر رأی دهند می‌توانیم با قدرت و پشتوانه بیشتر فعالیت کنیم. انشالله در روز انتخابات که هم زمان با مجمع عمومی می‌باشد همه با هم حضور فعال داشته باشیم.

# تأثيرات طولانی مدت COVID-19

## یک بررسی سیستماتیک و متا آنالیز

نویسندگان:

*Sandra Lopez-Leon, Talia Wegman-Ostrosky, Carol Perelman, Rosalinda Sepulveda, Paulina A Rebolledo, Angelica Cuapio, Sonia Villapol*

مترجم: گیلدا خسرونی

### چکیده

COVID-19، ناشی از SARS-CoV-2، می‌تواند عواقب و عوارض پزشکی را دربر داشته باشد که هفته‌ها تا ماه‌ها پس از بهبودی اولیه طول می‌کشد، و کووید طولانی یا COVID long-hauler نامیده می‌شود. این بررسی سیستماتیک و متاآنالیز با هدف شناسایی مطالعات و ارزیابی اثرات طولانی مدت COVID-19 و تخمین شیوع هریک از علائم، نشانه‌ها یا پارامترهای آزمایشگاهی بیماران در مرحله بعد از COVID-19 می‌باشد. (PubMed) LiCOVID و (Medline) EMBASE توسط دو محقق مستقل جستجو شدند. تمام مقالات با داده‌های اصلی برای تشخیص COVID-19 طولانی مدت قبل از

اول ژانویه ۲۰۲۱ منتشر شده و حداقل ۱۰۰ بیمار، در آنها گنجانده شده است. برای اثرات گزارش شده در دو یا چند مطالعه، متاآنالیزها با استفاده از مدل اثرات تصادفی با استفاده از نرم‌افزار MetaXL برای تخمین pooled prevalence با ۹۵٪ CI انجام شد. در مجموع ۱۸۲۵۱ مقاله شناسایی شدند که ۱۵ مورد از آنها معیارهای ورود را داشتند. شیوع ۵۵ اثر طولانی مدت برآورد شد، ۲۱ متاآنالیز انجام شد و ۴۷۹۱۰ بیمار را شامل مطالعه شدند. مدت زمان پیگیری از ۱۴ تا ۱۱۰ روز بعد از عفونت و پیروسی بود. سن شرکت‌کنندگان در این مطالعه بین ۱۷ تا ۸۷ سال بود. تخمین زده شد که ۸۰٪ بیماران که به SARS-CoV-2 آلوده بودند، یک یا چند علامت طولانی مدت داشتند.



پنج علامت شایع، خستگی (۵۸٪)، سردرد (۴۴٪)، اختلال توجه (۲۷٪)، ریزش مو (۲۵٪) و تنگی نفس (۲۴٪) بود. تمام متاآنالیزها ناهمگنی متوسط ( $n = 2$ ) تا زیاد ( $n = 13$ ) را نشان دادند. به منظور درک بهتر، مطالعات آینده نیاز به طبقه‌بندی براساس جنس، سن، بیماری‌های قبلی، شدت COVID-19 (از بدون علامت تا علامت شدید) و مدت زمان هر یک از علائم دارد. از منظر بالینی، تیم‌های چند رشته‌ای برای ایجاد اقدامات پیشگیرانه، تکنیک‌های توانبخشی و استراتژی‌های مدیریت بالینی که برای رسیدگی به مراقبت‌های طولانی‌مدت COVID-19 طراحی شده‌اند، بسیار مهم هستند.

## مقدمه

سندرم حاد تنفسی حاد کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) در دسامبر ۲۰۱۸ در چین شناسایی شد. از آن زمان، بیش از ۹۰ میلیون نفر در سراسر جهان پس از یک سال آلوده شده‌اند و بیش از ۲ میلیون نفر بر اثر ویروس کرونا فوت کرده‌اند.

اگرچه تلاش‌های بی‌سابقه جامعه علمی و پزشکی برای تعیین توالی، تشخیص، درمان و جلوگیری از COVID-19 انجام شده است، اما اثرات ماندگار آن در افراد پس از مرحله حاد بیماری هنوز مشخص نشده است. تا به امروز، هیچ اصطلاحی برای ایجاد شرایط آهسته و مداوم در افراد با عوارض ماندگار COVID-19 وجود ندارد. نویسندگان مختلف اصطلاحات "Long Haulers"، "Long-COVID-19 Persistent"، "Post-acute COVID-19 Post"، "COVID-19 Symptoms Long"، "COVID-19 manifestations Post"، "term COVID-19 effects COVID-19 syndrome" را استفاده کرده‌اند. در نبود یک نام توافقی، ما در این مرور به آن به عنوان «اثرات طولانی مدت COVID-19» اشاره می‌کنیم.

علائم، نشانه‌ها یا پارامترهای بالینی غیرطبیعی که دو یا چند هفته پس از شروع COVID-19 باقی‌مانده و به حالت اولیه سالم برنمی‌گردند، می‌توانند به عنوان اثرات طولانی‌مدت بیماری در نظر گرفته شوند. اگرچه

چنین تغییری بیشتر در بازماندگان بیماری شدید و بحرانی گزارش می‌شود، اما اثرات پایدار نیز در افرادی با عفونت خفیف که نیازی به بستری شدن در بیمارستان را نداشتند نیز رخ می‌دهد. هنوز مشخص نشده است که آیا جنس، سن، قومیت، شرایط زمینه‌ای سلامتی، دوز ویروسی یا پیشرفت COVID-19 به طور قابل توجهی بر خطر ایجاد اثرات طولانی مدت COVID-19 تأثیر می‌گذارد یا خیر. از زمان گزارش اول، تعداد زیادی از گروه‌های بیمار در شبکه‌های اجتماعی، نظرسنجی‌ها، نظرات و مقالات علمی سعی در توصیف مزمن بودن COVID-19 داشته‌اند. به موازات آن، صدها نشریه علمی، از جمله گروه‌هایی که اثرات خاص بیماری را بررسی می‌کنند، توضیحاتی در این زمینه داده‌اند. با این حال، بازبینی گسترده‌ای از همه اثرات احتمالی طولانی مدت COVID-19 هنوز موردنیاز است. هدف از مطالعه ما انجام یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز مطالعات همکاران برای ارزیابی میزان بروز همه علائم یا پارامترهای آزمایشگاهی غیرطبیعی فراتر از مرحله حاد COVID-19 گزارش شده تا به امروز بود.

## مواد و روش‌ها:

### استراتژی جستجو و معیارهای انتخاب:

هدف از این جستجو، شناسایی مطالعات انسانی بررسی شده به انگلیسی بود که علائم، نشانه‌ها یا پارامترهای آزمایشگاهی بیماران در مرحله بعد از COVID-19 (دو هفته یا بیشتر پس از علائم اولیه) در گروه بیماران COVID-19. فقط مطالعات با شرکت حداقل ۱۰۰ بیمار شامل این بررسی شدند. بانک‌های اطلاعاتی مورد استفاده برای شناسایی مطالعات Lit-Embase (PubMed) و COVID (Medline) و Embase بودند. اگر مطالعات قبل از اول ژانویه ۲۰۲۱ منتشر شده بودند، شامل این بررسی می‌شدند. اصطلاحات جستجوی مورد استفاده برای هر دو جستجو عبارتند از:

COVID long, haulers, post, chronic,



با تقسیم تعداد بیماران بر تعداد کل بیماران COV-19 در نمونه، ضرب در ۱۰۰ تخمین زده شد. برای اثرات گزارش شده در دو یا چند مطالعه، متاآنالیزها با استفاده از مدل اثرات تصادفی با استفاده از نرم افزار MetaXL برای تخمین شیوع، که از یک تغییر شکل دو قوس استفاده می کند، انجام شد. کیفیت هر مطالعه با استفاده از رهنمودهای MetaXL ارزیابی و توصیف شد که مخصوص ارزیابی کیفیت مطالعات ارزیابی شیوع است. شرح آنچه در نظر گرفته شده است در جدول ۱ مکمل موجود است.

### دست آورد:

### عنوان و چکیده:

۱۸۲۵۱ نشریه نمایش داده شد. از این تعداد، ۸۲ نشریه بطور کامل بررسی شد. ۱۹ مطالعه از مطالعه خارج شدند زیرا در آنها کمتر از ۱۰۰ نفر حضور داشتند. در مجموع ۱۵ مطالعه برای تجزیه و تحلیل انتخاب شد.

term, complications, recurrent, lingering, convalescent, convalescence.

با توجه به اینکه LitCOVID شامل کلیه مقالات MedLine است، در جستجوی Embase ما مقالات MedLine و سایر مواردی که مربوط به COVID-19 نیستند را حذف کردیم. همه انواع مطالعات، از جمله آزمایش های کنترل شده تصادفی، گروه ها و مطالعات مقطعی، فقط هنگامی که موارد بخشی از گروه COVID-19 بودند، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. عناوین، خلاصه مقالات و متن کامل مقالات به طور مستقل توسط دو نویسنده (SLL و TWO) نمایش داده شدند. مقاله کامل در صورت اختلاف نظر در مورد درج بر اساس عنوان یا چکیده بررسی شد. اختلاف نظر در مورد درج یک مقاله با متن کامل با تمام نویسندگان مورد بحث قرار گرفت. معیارهای حذف: (۱) به انگلیسی نوشته نشده است. (۲) کمتر از ۱۰۰ بیمار را شامل شده باشد. بررسی سیستماتیک از موارد گزارش ترجیحی برای بازبینی کنندگان سیستماتیک و دستورالعمل های متاآنالیز (PRISMA)، پیروی می کند.

### استخراج داده ها:

داده ها توسط ۴ نویسنده (AC, PR, RS, SV) و QCed توسط دو نویسنده (TWO, CP) استخراج شدند.

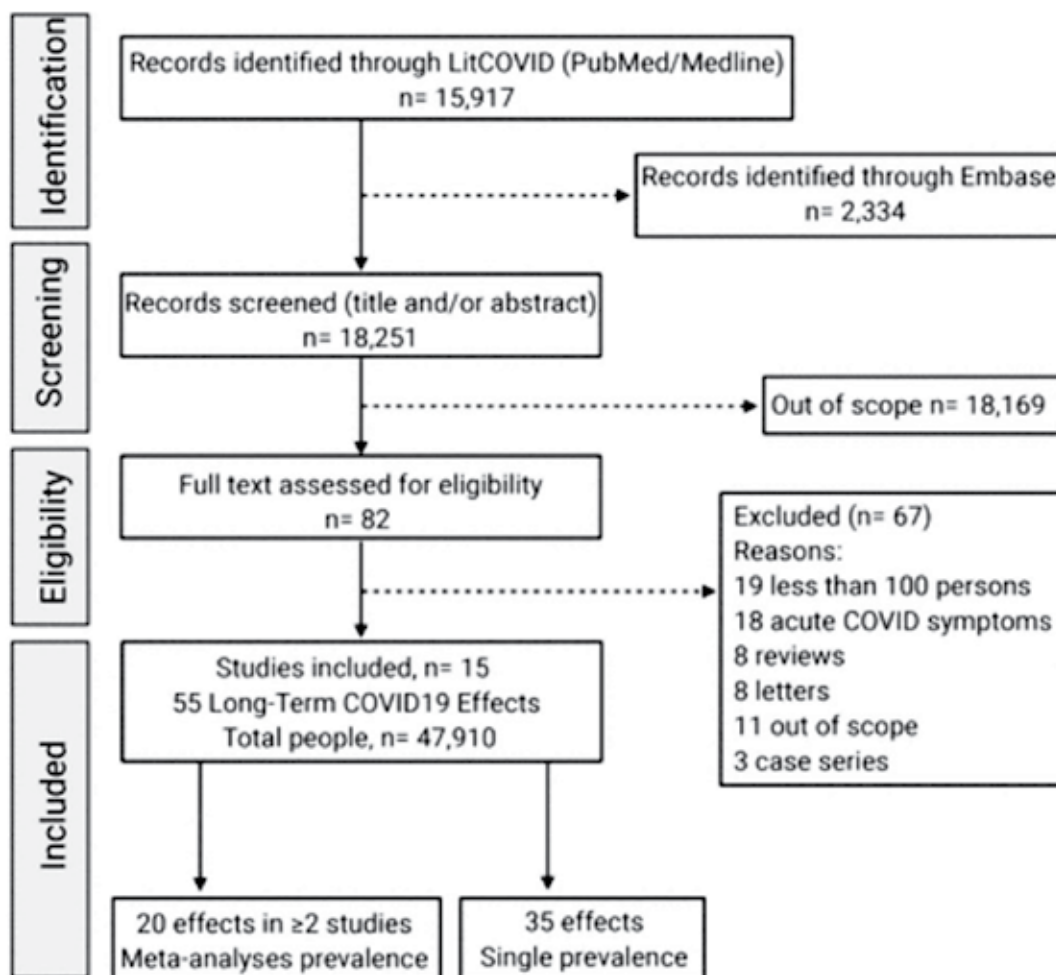
متغیرهای توصیفی استخراج شده عبارت بودند از کشور، تنظیمات، زمان پیگیری، شدت COVID-19، اندازه نمونه، میانگین سنی و درصد جنسیت، نتایج و نام هایی که برای توصیف اثرات طولانی مدت COVID-19 استفاده شده بود.

### نتایج:

تمام بیماری ها، اختلالات، علائم و پارامترهای آزمایشگاهی گزارش شده تعداد یا درصد کل را شامل می شود.

### تحلیل داده ها:

برای اثرات گزارش شده فقط در یک مطالعه، شیوع



**Figure 1.**

### Study selection.

Preferred items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram. Out of 15,917 identified studies and after application of the inclusion and exclusion criteria, 15 studies were included in the quantitative synthesis.

| Author <sup>ref</sup>            | Country   | Setting             | Follow-up timepoint mean | Population                           | Sample Size (n) | Age Mean (SD) / range | Sex % Male | Outcomes                                                                                                                                                                                                          | Term used to refer Long-term effects    |
|----------------------------------|-----------|---------------------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Andrews <sup>40</sup>            | UK, Italy | Multicenter         | 52 days                  | Mild to moderate Health Care Workers | 114             | Median 38             | 24.6       | Hyposmia, anosmia, hypogeusia, ageusia, dysgeusia.                                                                                                                                                                | NR                                      |
| Carfi <sup>12</sup>              | Italy     | Single Center       | 60 days                  | Hospitalized                         | 143             | 56.5 (19-84)          | 63         | Fatigue, dyspnea, joint pain, chest pain, cough, anosmia, Sicca syndrome, Rhinitis, red eyes, dysgeusia, headache, sputum, lack of appetite, sore throat, vertigo, myalgia, diarrhea.                             | Persistent symptoms Post-acute COVID-19 |
| Carvalho-Schneider <sup>41</sup> | France    | University Hospital | 30, 60 days              | Mild, moderate and severe            | 150             | 49 (44-64)            | 44         | Weight loss >5%, severe dyspnea or asthenia, asthenia, chest pain, palpitations, anosmia/ageusia, headache, cutaneous signs, arthralgia, myalgia, digestive disorders, fever, sick leave                          | Symptom persistence                     |
| Chopra <sup>42</sup>             | US        | Multicenter         | 60 days                  | Hospitalized, and ICU                | 488             | 62                    | 51.8       | Persistent symptoms and New symptoms: Anosmia, dysgeusia, cough, shortness of breath/chest tightness/wheezing, chest problems, breathlessness, oxygen use, new use of CPAP or other breathing machine when asleep | Long term sequelae                      |

|                             |           |                           |                |                                                                                      |     |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |
|-----------------------------|-----------|---------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                             |           |                           |                |                                                                                      |     |              |      | emotional impact (50%) and (financial impact).                                                                                                                                                                                                                              |                              |
| Galvan-Tejada <sup>43</sup> | Mexico    | Questionnaire in 3 cities | 31 days        | NA                                                                                   | 141 | 39           | 49   | Chills, dyspnea, anosmia, dysgeusia, nausea or vomiting, cough, red eyes,                                                                                                                                                                                                   | Persistent symptoms          |
| Garrigues <sup>44</sup>     | France    | Single Center             | 110 days       | Hospitalized and ICU                                                                 | 120 | 63.2         | 62.5 | Cough, chest pain, fatigue, dyspnea, ageusia, anosmia, hair loss, attention disorder, memory loss, sleep disorder.                                                                                                                                                          | Post-discharge symptoms      |
| Horvath <sup>45</sup>       | Australia | Health Database           | 83 days        | Mild, moderate                                                                       | 102 | 45 (17-87)   | 40   | Anosmia, ageusia, hyposmia, hypogeusia                                                                                                                                                                                                                                      | Post-recovery                |
| Kamal <sup>46</sup>         | Egypt     | General population        | NR             | 80% Mild<br>15% Moderate<br>5% Severe ICU                                            | 287 | 32.3 (20-60) | 35.9 | Fatigue, anxiety, joints pain, continuous headache, chest pain, dementia, depression. Dyspnea, blurred vision, tinnitus, intermittent fever, obsessive-compulsive disorder, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, migraine, stroke, renal failure, myocarditis, arrhythmia | Post COVID-19 manifestations |
| Mandal <sup>47</sup>        | UK        | 3 Hospitals               | median 54 days | 59% Oxygen<br>14.5% ICU<br>7.1% Intubation<br>26% Mild<br>41% Moderate<br>30% Severe | 384 | 59.9 (±16.1) | 62   | Breathlessness, cough, fatigue, depression, elevated d-dimer, elevated C reactive protein, abnormal chest radiograph, poor sleep quality.                                                                                                                                   | Long-COVID                   |
| Munro <sup>48</sup>         | UK        | University Hospitals      | 8 weeks        | Hospitalized                                                                         | 121 | 64 (44-82)   | 87.5 | Changes in hearing, tinnitus                                                                                                                                                                                                                                                | Persistent                   |

|                         |         |                                               |                     |                                                                                                                   |             |             |      |                                                                                                                                                                                                             |                                               |
|-------------------------|---------|-----------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Sonnweber <sup>49</sup> | Austria | Multicenter                                   | 60, 100 days        | 75% Hospitalized<br>50% oxygen 25% outpatient<br><br>Mild (N=36), Moderate (N=37), Severe (N=40), Critical (N=32) | 145 and 135 | 57 (50-70)  | 55   | Dyspnea, cough, fever, diarrhea, vomiting, pain, night sweat, sleep disorder, hyposmia/anosmia, reduced lung diffusing capacity, CT lung abnormalities, CRP, IL-6, PCT, d-dimer, nt-PROBnp, serum ferritin. | Persistent symptoms<br><br>Long-term sequelae |
| Taquet <sup>50</sup>    | USA     | Electronic Health Records                     | 14-90 days          | No previous history of psychiatric disorders                                                                      | 44,779      | 49.3 (19.2) | 45.1 | New: Psychiatric illness disorders psychotic, insomnia, mood disorders (depressive episodes) anxiety disorders (PTSD, panic disorder, adjustment disorder and generalized anxiety disorder).                | COVID-19 sequela                              |
| Tenforde <sup>2</sup>   | US      | CDC multistate telephone interview nationwide | 14-21 days          | Symptomatic Outpatient                                                                                            | 270         | 18-50       | 48   | Vomiting, confusion, abdominal pain, chest pain, sore throat, nausea, dyspnea, congestion, diarrhea, loss of smell, loss of taste, chills, fever, body aches, headache, cough, fatigue.                     | Prolonged symptoms<br><br>Prolonged illness   |
| Townsend <sup>14</sup>  | Ireland | Outpatient Clinic                             | 56 days to 12 weeks | Mild, moderate symptomatic, outpatient and 55.5% Hospital                                                         | 128         | 49.5        | 46.1 | Fatigue (only symptoms studied).                                                                                                                                                                            | Persistent fatigue                            |
| Xiong <sup>10</sup>     | China   | Single Center                                 | 97 (95-102) days    | Hospitalized                                                                                                      | 538         | 52 (41-62)  | 45.5 | General symptoms, physical decline/fatigue, postactivity polypnoea, respiratory, cardiovascular, psychosocial, alopecia,                                                                                    | Clinical sequelae                             |

بیشتر مطالعات علائم خاصی را که در یک پرسشنامه قبلاً اعمال شده بود را ارزیابی کردند. روند انتخاب مطالعه در شکل ۱ ارائه شده است. ۹ مطالعه از انگلستان / اروپا، ۳ مورد از ایالات متحده، ۱ مورد از استرالیا، چین، مصر و مکزیک انجام شده است. مدت زمان پیگیری بیماران از ۱۴ روز تا ۱۱۰ روز بود. ۶ مورد از ۱۱ مطالعه فقط بیمارانی بودند که برای COVID-19 بستری شده بودند. بقیه مطالعات بیماران COVID-19 خفیف، متوسط و شدید را ترکیب کردند. تعداد گروه‌های بیمار که در مطالعات پیگیری شدند از ۱۰۲ تا ۴۶۷۹۹ نفر بود. دو مطالعه گزارش کردند که خستگی در زنان بیشتر دیده می‌شود و یک مطالعه گزارش کرده است که بیماری پلی پنه و آلپسی در زنان شیوع بیشتری دارد. بقیه مطالعات نتایج را براساس سن و جنس طبقه‌بندی نکردند. (شکل ۱) از نظر کیفیت، مطالعات نمره ۸ یا بیشتر داشتند. مشخصات کلی مطالعات در جدول ۱ نشان داده شده است. نویسندگان مختلف از اصطلاحات "Post-acute COVID-19"، "Long COVID-19"، "Persistent COV-ID-19 Symptoms"، "Chronic COVID-19"، "Post COVID-19 manifestations"، "Long-term COVID-19 effects"، "Post Ongoing"، "COVID-19 Syndrome or"، "Long term sequelae"، "COVID-19 Long-haulers" استفاده کرده‌اند.

|                          | Studies | Cases | Sample Size | Prevalence % (95%CI) |
|--------------------------|---------|-------|-------------|----------------------|
| CLINICAL MANIFESTATIONS  |         |       |             |                      |
| 1 or > Symptoms          | 7       | 1403  | 1915        | 80 (65-92)           |
| Fatigue                  | 7       | 1042  | 1892        | 58 (42-73)           |
| Headache                 | 2       | 261   | 579         | 44 (13-78)           |
| Attention Disorder       | 1       | 32    | 120         | 27 (19-36)           |
| Hair Loss                | 2       | 178   | 658         | 25 (17-34)           |
| Dyspnea                  | 9       | 584   | 2130        | 24 (14-36)           |
| Ageusia                  | 4       | 108   | 466         | 23 (14-33)           |
| Anosmia                  | 6       | 210   | 1110        | 21 (12-32)           |
| Post-activity polypnea   | 1       | 115   | 538         | 21 (18-25)           |
| Joint Pain               | 4       | 191   | 1098        | 19 (7-34)            |
| Cough                    | 7       | 465   | 2108        | 19 (7-34)            |
| Sweat                    | 2       | 144   | 638         | 17 (6-30)            |
| Nausea or Vomit          | 1       | 22    | 141         | 16 (10-23)           |
| Chest Pain/Discomfort    | 6       | 264   | 1706        | 16 (10-22)           |
| Memory Loss              | 3       | 320   | 45186       | 16 (0-55)            |
| Hearing loss or tinnitus | 2       | 64    | 425         | 15 (10-20)           |
| Anxiety                  | 4       | 2288  | 45896       | 13 (3-26)            |
| Depression               | 4       | 182   | 1501        | 12 (3-23)            |
| Digestive disorders      | 1       | 15    | 130         | 12 (7-18)            |
| Weight loss              | 1       | 15    | 130         | 12 (7-18)            |
| Cutaneous signs          | 1       | 15    | 130         | 12 (7-18)            |

|                                      |   |      |       |           |
|--------------------------------------|---|------|-------|-----------|
| Resting heart rate increase          | 1 | 60   | 538   | 11 (9-14) |
| Palpitations                         | 1 | 14   | 130   | 11 (6-17) |
| Pain                                 | 1 | 17   | 145   | 11 (7-18) |
| Intermittent Fever                   | 1 | 32   | 287   | 11 (8-15) |
| Sleep Disorder                       | 5 | 1036 | 46070 | 11 (3-24) |
| Reduced pulmonary diffusing capacity | 1 | 14   | 145   | 10 (6-16) |
| Sleep Apnea                          | 1 | 34   | 404   | 8 (6-12)  |
| Chills                               | 2 | 44   | 679   | 7 (1-18)  |
| Health Care related Mental Health    | 1 | 28   | 404   | 7 (5-10)  |
| Psychiatric illness                  | 1 | 2597 | 44779 | 6 (6-6)   |
| Red Eyes                             | 1 | 8    | 141   | 6 (3-11)  |
| Pulmonary Fibrosis                   | 1 | 14   | 287   | 5 (3-8)   |
| Discontinuous flushing               | 1 | 26   | 538   | 5 (3-7)   |
| Diabetes Mellitus                    | 1 | 12   | 287   | 4 (2-7)   |
| Sputum                               | 1 | 16   | 538   | 3 (2-5)   |
| Limb edema                           | 1 | 14   | 538   | 3 (1-4)   |
| Dizziness                            | 1 | 14   | 538   | 3 (1-4)   |
| Stroke                               | 1 | 8    | 287   | 3 (1-5)   |
| Throat Pain                          | 1 | 17   | 538   | 3 (2-5)   |
| Mood Disorders                       | 1 | 896  | 44779 | 2 (2-2)   |
| Dysphoria                            | 1 | 9    | 538   | 2 (1-3)   |
| Obsessive Compulsive Disorder (OCD)  | 2 | 15   | 579   | 2 (0-8)   |
| New Hypertension                     | 1 | 7    | 538   | 1 (1-3)   |
| Myocarditis                          | 1 | 4    | 287   | 1 (0-4)   |

|                                       |   |     |     |            |
|---------------------------------------|---|-----|-----|------------|
| Renal Failure                         | 1 | 4   | 287 | 1 (0-4)    |
| Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) | 1 | 2   | 292 | 1 (0-2)    |
| Arrhythmia                            | 1 | 1   | 287 | 0.4 (0-2)  |
| Paranoia                              | 1 | 1   | 292 | 0.3 (0-2)  |
| LAB TESTS AND OTHER EXAMINATIONS      |   |     |     |            |
| Abnormal Chest XRay/CT                | 2 | 188 | 529 | 34 (27-42) |
| Elevated D-dimer                      | 2 | 134 | 529 | 20 (6-39)  |
| Elevated NT-proBNP                    | 1 | 16  | 145 | 11 (6-17)  |
| Elevated C-reactive protein           | 2 | 44  | 529 | 8 (5-12)   |
| Elevated Serum Ferritin               | 1 | 12  | 145 | 8 (4-14)   |
| Elevated Procalcitonin                | 1 | 6   | 145 | 4 (2-9)    |
| Elevated IL-6                         | 1 | 4   | 145 | 3 (1-7)    |

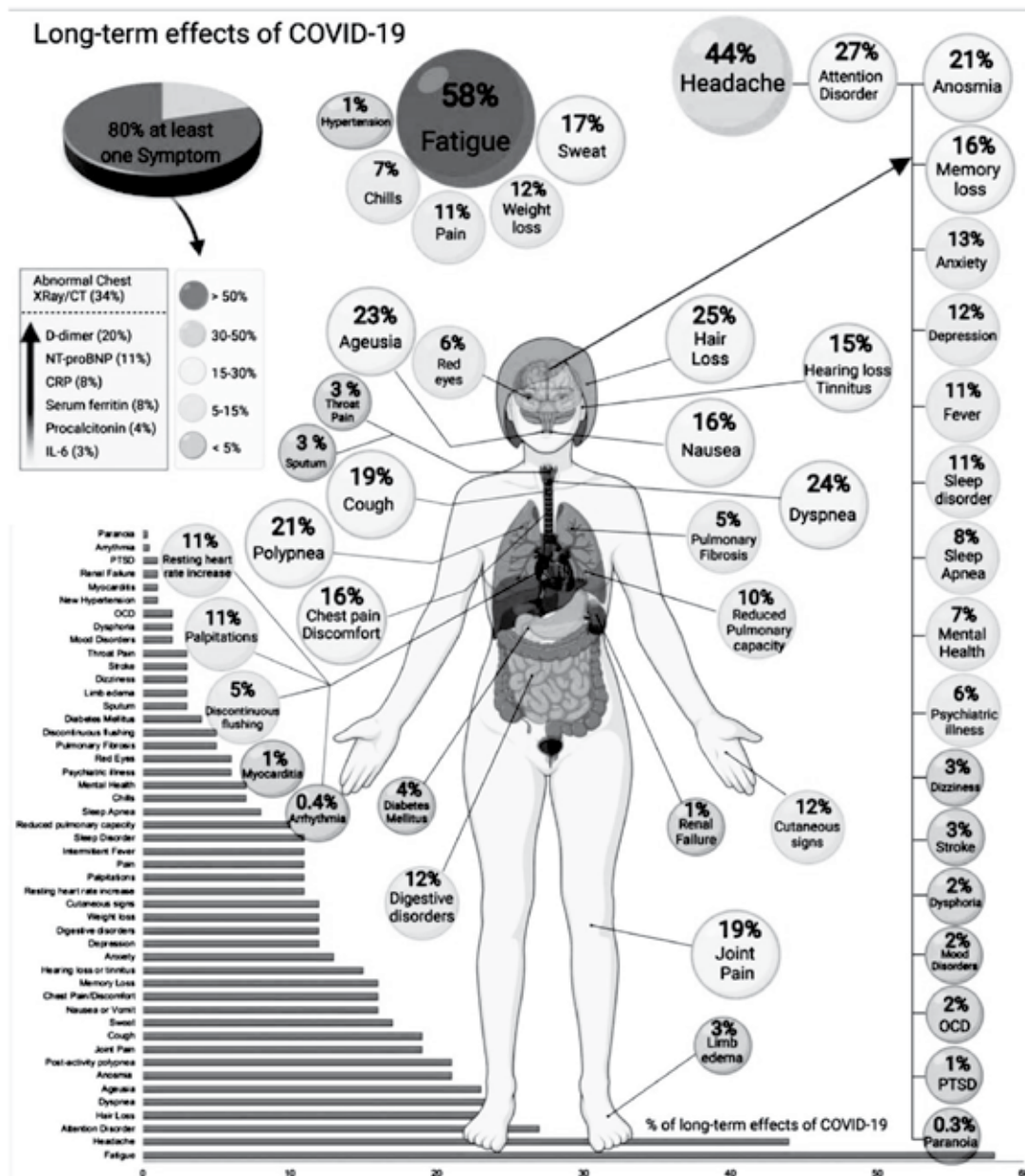
\*Random effects weighted by quality effects model MetaXL for 2 or more studies

C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), D-dimer, NT-proBNP, serum ferritin, N-terminal (NT)-pro hormone BNP (NT-proBNP),

ما در مجموع ۵۵ اثر طولانی مدت مرتبط با COVID-19 در ادبیات بررسی شده شناسایی کردیم (جدول ۳). بیشتر این عوارض مربوط به علائم بالینی مانند خستگی، سردرد، درد مفاصل، نابویایی، اختلال چشایی و غیره است. بیماری‌هایی مانند سکته مغزی و دیابت نیز وجود داشت. پارامترهای قابل اندازه‌گیری شامل ۶ پارامتر آزمایشگاهی بالا، مانند، اینترلوکین ۶- (IL-۶)، پروکلسیتونین، فریتین سرم، پروتئین واکنش‌پذیر C (CRP)، N-ترمینال (NT)-هورمون BNP (NT-proBNP)، و دایمر D بود. XRay/توموگرافی کامپیوتری غیرطبیعی قفسه سینه نیز شناسایی شد (شکل ۲).

جدول ۲ شیوع همه تأثیراتی را که گزارش شده است، ارائه می‌دهد. انجام ۲۱ متاآنالیز امکان‌پذیر بود. متاآنالیز مطالعات (n = 7) که شامل تخمین یک علامت با بیشتر بود گزارش داد که ۸۰٪ بیماران مبتلا به COVID-19 دارای علائم طولانی مدت هستند.

۵ تظاهرات شایع شامل خستگی ۵۸٪، سردرد ۴۴٪، اختلال توجه ۲۷٪، ریزش مو ۲۵٪، تنگی نفس ۲۴٪ بود (جدول ۲، شکل ۲). XRay/CT قفسه سینه غیرطبیعی در ۳۴٪ از بیماران مشاهده شد. نشانگرهای افزایش یافته شامل ۱۱٪ NT-proBNP، (۲۰٪) D-dimer، پروتئین واکنش‌پذیر ۸٪، فریتین سرم ۸٪، پروکلسیتونین ۴٪ و ۶۳٪ IL- (جدول ۲، شکل ۲) بود.



**Figure 2.**

### Long-term effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

The meta-analysis of the studies included an estimate for one symptom or more reported that 80% of the patients with COVID-19 have long-term symptoms. Abbreviations: C-reactive protein (CRP), computed tomography (CT), Interleukin-6 (IL-6), N-terminal (NT)-pro hormone BNP (NT-proBNP), Obsessive Compulsive Disorder (OCD), Post-traumatic stress disorder (PTSD).

علائم دیگر مربوط به بیماری ریوی (سرفه، ناراحتی قفسه سینه، کاهش ظرفیت ریوی، آپنه خواب و فیروز ریوی)، قلب و عروق (اریتمی، میوکاردیت)، عصبی (زوال عقل، افسردگی، اضطراب، اختلال توجه، اختلالات وسواس فکری عملی)، و سایر موارد غیرمستقیم مانند ریزش مو، وزوز گوش و عرق شبانه بودند (جدول ۲، شکل ۲). یک مطالعه به دلیل عدم ارائه مخرج از مطالعه حذف شد و بنابراین امکان تخمین شیوع وجود نداشت. در چنین مطالعه‌ای، نویسندگان در یک گروه فیس بوکی از بیمارانی که قبلاً مبتلا به COVID-19 بودند، نظرسنجی انجام دادند و علائم بیماران بستری را با علائم خفیف تا متوسط مقایسه کردند. آنها نتیجه گرفتند که هر دو گروه پس از سه ماه از ابتلا به COVID-19 علائم داشتند. علائمی که در هیچ یک از مقالات مورد مطالعه ذکر نشده است، کاهش ناگهانی وزن بدن، گوش درد، مشکلات چشمی، عطسه، سرد شدن بینی، احساس سوزش در نای، سرگیجه، تپش قلب، احساس درد/سوزش در ریه‌ها، درد بین تیغه‌های شانه، سندرم سیکا، سرگیجه، بدن درد و گیجی بود.

## بحث

بهبودی از COVID-19 باید گسترده‌تر از بررسی برای ترخیص از بیمارستان یا آزمایش منفی برای SARS-CoV-2 یا مثبت بودن آنتی بادی باشد. این بررسی سیستماتیک و متاآنالیز نشان می‌دهد که ۸۰٪ از افرادی که تشخیص COVID-19 آنها را تأیید کرده‌اند، حداقل پس از دو هفته پس از عفونت حاد، حداقل یک اثر کلی دارند. در مجموع، ۵۵ اثر، از جمله علائم و پارامترهای آزمایشگاهی، با خستگی، آنوسمی، اختلال عملکرد ریه، XRay/CT غیرطبیعی قفسه سینه و اختلالات عصبی شناخته شده است (جدول ۱، شکل ۲). بیشتر علائم شبیه به علامت‌های ایجاد شده در مرحله حاد COVID-19 بود. اما این احتمال وجود دارد که اثرات دیگری نیز وجود داشته باشد که هنوز شناسایی نشده‌اند. در پاراگراف‌های بعدی، ما در مورد رایج‌ترین علائم بحث خواهیم کرد.

تا نشان دهد پیچیدگی هر یک از آنها چگونه است. با این حال، برای درک هر علامت به طور جداگانه و همراه با علائم دیگر، به مطالعات بیشتری نیاز است. پنج اثر شایع خستگی (۵۸٪)، سردرد (۴۴٪)، اختلال توجه (۲۷٪)، ریزش مو (۲۵٪) و تنگی نفس (۲۴٪) بود. خستگی (۵۸٪) شایع‌ترین علامت COVID-19 طولانی و حاد است. حتی بعد از ۱۰۰ روز از اولین علامت COVID-19، حاد نیز وجود دارد. سندرم‌هایی مانند سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) که در آنها مشاهده شده است و پس از یک سال، بیش از دو سوم بیماران علائم خستگی قابل توجه بالینی را گزارش کردند. علائم مشاهده شده در بیماران بعد از COVID-19، تا حدی شبیه سندرم خستگی مزمن (CFS) است که شامل وجود خستگی شدید ناتوان‌کننده، درد، ناتوانی عصبی شناختی، خواب آلودگی، علائم اختلال عملکرد و بدتر شدن علائم به دنبال افزایش جزئی فعالیت‌های جسمی و/یا شناختی است. در حال حاضر، میالژیک انسفالومیالیتیز (ME) یا CFS یک شرایط بالینی پیچیده و بحث برانگیز است بدون عوامل ایجادکننده مشخص، و ۹۰٪ ME/CFS تشخیص داده نشده است. از علل احتمالی CFS می‌توان به ویروس‌ها، اختلالات ایمنی، اختلالات عملکرد متابولیکی غدد درون‌ریز و عوامل روان‌پزشکی عصبی اشاره کرد. عوامل عفونی مربوط به CFS و ویروس Epstein-Barr، سیتومگالوویروس، انتروویروس و ویروس هرپس بوده است. به نظر می‌آید که SARS-CoV-2 می‌تواند به لیست عوامل ویروسی که باعث ME/CFS است، اضافه شود.

چندین علامت عصبی روان‌پزشکی گزارش شده است، سردرد (۴۴٪)، اختلال توجه (۲۷٪) و آنوسمی (۲۱٪). علائم دیگری نیز گزارش شده است از جمله مه مغزی و نوروپاتی که در مقالات ذکر نشده‌اند. علت علائم اعصاب و روان در بیماران COVID-19 پیچیده و چند عاملی است. اینها می‌توانند به تأثیر مستقیم عفونت، بیماری عروق مغزی (از جمله افزایش انعقاد خون)، سازش فیزیولوژیکی (هیپوکسی)، عوارض جانبی داروها و جنبه‌های اجتماعی داشتن

یک بیماری بالقوه کشنده مرتبط باشند. بزرگسالان پس از تشخیص COVID-19 دو برابر خطر ابتلا به اختلالات روانپزشکی جدید را دارند و شایع ترین شرایط روانپزشکی ارائه شده اختلالات اضطرابی، بی خوابی و زوال عقل است. اختلالات خواب ممکن است در بروز اختلالات روانپزشکی نقش داشته باشد. تشخیص و مداخله به موقع در مراقبت های اعصاب و روان برای همه بیماران بهبود یافته از COVID-19 توصیه می شود.

در طی و بعد از همه گیری COVID-19، افزایش مدل های توجه به سلامت روان در بیمارستان ها و جوامع مورد نیاز است. ریزش مو بعد از COVID-19 می تواند به عنوان تلوزن افلوویوم در نظر گرفته شود، که با ریزش مو پس از یک استرس سیستماتیک مهم یا عفونت تعریف می شود، و این به دلیل انتقال زودرس فولیکولار از مرحله رشد فعال (آنژن) به مرحله استراحت «تلوزن» ایجاد می شود. این یک بیماری محدودکننده است که تقریباً ۳ ماه طول می کشد، اما می تواند باعث پریشانی عاطفی شود. تنگی نفس و سرفه به ترتیب در ۲۴٪ و ۱۹٪ بیماران مشاهده شد (جدول ۲، شکل ۲). علاوه بر این، ناهنجاری در Ct اسکن ریه در ۳۵٪ بیماران حتی پس از ۶۰ تا ۱۰۰ روز از زمان ارائه اولیه همچنان ادامه داشت. در پیگیری انجام شده در چین در میان موارد غیر بحرانی بیماران بستری با COVID-19، تغییرات رادیوگرافی در تقریباً دو سوم بیماران تا ۹۰ روز پس از ترخیص ادامه داشت. اگرچه بیشتر مطالعات موجود شامل اختلال عملکرد ریوی یا ناهنجاری های رادیوگرافی نیستند، بهبود Ct غیرطبیعی را نشان می دهد. همچنین در داده های بیماران بهبود یافته با دیگر ویروس ها مانند ذات الریه ویروسی، باقیمانده تغییرات رادیوگرافی را پیدا کرده است. ناهنجاری در عملکرد ریوی، مانند کاهش ظرفیت انتشار مونوکسید کربن، در بین ۱۰٪ بیماران در این متآنالیز وجود داشت. اگرچه این یافته ها در مقایسه با سایر مطالعات موجود در مورد بازماندگان مبتلا به COVID-19 یا SARS زیاد نیست، جایی که تخمین اختلال عملکرد ریه به ترتیب ۵۳٪ و ۲۸٪

است، دلایل این تفاوت ها می تواند دوره های پیگیری متمایز، تعاریف اختلال عملکرد ریوی، یا خصوصیات جمعیت بیمار باشد. با این وجود، یافته های باقیمانده رادیوگرافی یا ناهنجاری های عملکرد ریه نیاز به بررسی بیشتر در مورد ارتباط بالینی و پیامدهای طولانی مدت آنها دارد.

آسیب بافتی در COVID-19 شامل پاسخ های سلولی و هومورال است، اما مصونیت در برابر SARS-CoV-2 و محافظت در برابر عفونت مجدد یا پاکسازی نهایی از ویروس ناشناخته است. همچنین، دلیل اینکه برخی از بیماران علائم طولانی مدت را پس از COVID-19 تجربه می کنند، نامشخص است. این را می توان تا حدی با عوامل کنترل شده میزبان که بر عفونت ویروسی تأثیر می گذارند، از جمله حساسیت ژنتیکی، سن میزبان هنگام آلودگی، دوز و مسیر عفونت، سلول ها و پروتئین های ضد التهابی، وجود عفونت های همزمان، قرار گرفتن در معرض عوامل واکنش متقابل گذشته و غیره توضیح داد. اینکه آیا SARS-CoV-2 می تواند باعث آسیب قابل توجهی در بافت شود که منجر به شکل مزمن بیماری مانند ضایعات مزمن مشاهده شده در ویروس های دیگر مانند HIV، ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس هپاتیت B (HBV) و ویروس های هرپس شود هنوز ناشناخته است. نتایج ارزیابی شده در مطالعه حاضر مطابق با دانش علمی موجود در مورد ویروس های مختلف کرونا است، مانند آنهایی که SARS و MERS تولید می کنند، هر دو دارای ویژگی های بالینی با COVID-19، از جمله علائم پس از آن هستند. مطالعات بر روی بازماندگان سارس، ناهنجاری های ریه را ماه ها پس از عفونت نشان داده است. پس از یک سال پیگیری، یک مطالعه نشان داد که ۲۸٪ از بازماندگان کاهش عملکرد ریه و علائم فیروز ریوی را نشان می دهند. علاوه بر این، بازماندگان MERS، فیروز ریوی را نشان دادند (۳۳٪). در مورد علائم روانپزشکی، یک مطالعه گزارش کرد که سطح بالایی از افسردگی، اضطراب و اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) در طولانی مدت در بیمارانی است که قبلاً



## نتیجه:

شواهد و تحقیقات بیشتر از تیم‌های چند رشته‌ای برای درک علل، مکانیسم‌ها و خطرات ایجاد اقدامات پیشگیرانه، تکنیک‌های توانبخشی و استراتژی‌های مدیریت بالینی با دیدگاه‌های کل بیمار که برای رسیدگی به مراقبت‌های بعد از COVID-19 طراحی شده‌اند، بسیار مهم است. از نظر بالینی، پزشکان باید از علائم، نشانه‌ها و نشانگرهای زیستی موجود در بیمارانی که قبلاً تحت تأثیر COVID-19 قرار گرفته‌اند آگاه باشند تا به موقع پیشرفت طولانی‌مدت COVID-19 را ارزیابی، شناسایی و متوقف کنند، خطر عوارض مزمن را به حداقل برسانند و به برقراری سلامتی قبل از COVID-19 کمک کنند. مدیریت این تأثیرات نیاز به درک بیشتر برای طراحی مداخلات خاص و پویا در کلینیک‌های Post-COVID با تخصص‌های مختلف، از جمله ورزش درجه‌بندی شده، فیزیوتراپی، معاینات مداوم و درمان شناختی در صورت لزوم دارد.

با سایر ویروس‌های کرونا آلوده شده بودند. برای اطمینان از اینکه ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی در آینده و محققان تأثیرات طولانی مدت COVID-19 را که مربوط به جنس و سن هستند را تشخیص دهند، طبقه‌بندی گروه‌ها براساس این متغیرها برای تصمیم‌گیری بهتر در مورد پیشگیری، تشخیص و مدیریت بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است. محدودیت‌های این بررسی سیستماتیک و متآنالیزها شامل حجم نمونه کوچک برای برخی نتایج است، که تعمیم این نتایج را برای جمعیت عمومی دشوار می‌کند. تنوع در تعریف برخی از نتایج و نشانگرها و احتمال سوگیری را بالا می‌برد. به عنوان مثال، چندین مطالعه که از یک پرسشنامه گزارش شده از سوی بیماران استفاده می‌کنند، می‌توانند منجر به سوگیری در گزارش شوند. علاوه بر این، مطالعات عمدتاً به دلیل مراجع پیگیری و ترکیب بیمارانی که COVID-19 متوسط و شدید داشتند بسیار ناهمگن بودند. محدودیت دیگر این است که، با توجه به اینکه COVID-19 بیماری جدیدی است، نمی‌توان تعیین کرد که این اثرات تا چه مدت ادامه خواهد داشت. به منظور کاهش ناهمگنی و درک بهتر از اثرات طولانی مدت COVID-19، نیاز به مطالعاتی است که باید براساس سن، بیماری‌های قلبی، شدت COVID-19 (از جمله بدون علامت) و همچنین مدت زمان هر علامت طبقه‌بندی شود. برای تعیین اینکه آیا این اثرات طولانی‌مدت، بیماری‌های قبلی را پیچیده می‌کند یا ادامه COVID-19 است، نیاز به مطالعات کوهورت آینده وجود دارد و ویژگی‌های پایه باید کاملاً مشخص شود. برای مقایسه مطالعات، نیاز به استانداردسازی اندازه‌گیری‌های بیولوژیکی مانند نشانگرهای خون محیطی با عملکرد ژنتیکی، التهابی، ایمنی و متابولیکی داریم. علاوه بر مطالعه علائم و مارکرهای از پیش تعریف شده، یک سوال باز نیز باید درج شود. اسناد مناسب در نمودارهای پزشکی توسط ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و انعطاف‌پذیری و همکاری بیماران برای گزارش علائم آنها از اهمیت یکسانی برخوردار است.



# اختلالات

## خونریزی دهنده ارثی

نویسندگان:

Reger Yusen, Charles Eby, Kristen Sanfilippo, and Brian F, Gage

مترجم: گیلدا خسرو نیا

هموفیلی‌های متوسط دوره‌های خونریزی خود به خودی کمتری دارند و هموفیلی‌های خفیف ممکن است فقط پس از ضربه یا جراحی خونریزی بیش از حد داشته باشند.

### تست تشخیصی:

فعالیت فاکتور VIII: شدید ( $< 1\%$ )، متوسط ( $1\% - 2\%$ ) تا  $5\%$  و خفیف ( $5\% - 40\%$ ). هموفیلی‌های خفیف با فاکتور  $VIII \geq 30\%$  ممکن است aPTT طولانی مدت نداشته باشند.

### درمان:

### داروها:

### گزینه‌های اولیه:

هموفیلی خفیف تا متوسط A با خونریزی جزئی: D-DAVP (۰/۳ میکروگرم/کیلوگرم تزریقی در ۵۰ تا ۱۰۰ میلی لیتر NS در طی ۳۰ دقیقه تزریق می‌شود، یا یکباره ۳۰۰ میکروگرم دسموپرسین [۱/۵ میلی گرم در میلی لیتر] هر ۱۲ ساعت داده می‌شود). فاکتور VIII را سه برابر و پنج برابر می‌کند و نیمه عمر آن ۸ تا ۱۲

### هموفیلی A

### اصول کلی:

هموفیلی A یک اختلال انعقادی مرتبط با X است که به دلیل جهش در ژن فاکتور VIII ایجاد می‌شود.

### اپیدمیولوژی:

هموفیلی A از هر ۵۰۰۰ تولد نوزاد پسر تقریباً ۱ مورد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تقریباً ۴۰٪ موارد در خانواده‌هایی رخ می‌دهد که سابقه قبلی بیماری هموفیلی ندارند و این نشان‌دهنده میزان بالای جهش در ژن فاکتور VIII است (۱۷۷۳:۳۴۴، E Eng! J، ۲۰۰۱ Med).

### تشخیص بالینی:

بیماران مبتلا به هموفیلی شدید دچار همارتروزیس خود به خودی مکرر و هماتوم، هماچوری و خونریزی تاخیری پس از تروما و بعد از عمل می‌شوند. خونریزی مکرر در مفصل باعث سینوویت مزمن و آرتروپاتی هموفیلی می‌شود.



## آزمایش تشخیص:

### فعالیت فاکتور IX

#### درمان:

هموفیلی B از نظر بالینی غیرقابل تشخیص از هموفیلی A می‌باشد، اما تمایز آنها مهم است، زیرا درمان هموفیلی B شامل جایگزینی فاکتور IX با فاکتور IX مشتق از پلاسما یا فاکتور IX نو ترکیب (BeneFIX) است.

DDAVP باعث افزایش سطح فاکتور IX نمی‌شود. اهداف پس از تزریق، مدت زمان درمان و نظارت آزمایشگاهی در درمان خونریزی مربوط به هموفیلی B دارای رهنمودهایی مشابه با هموفیلی A است. هر ۱ Kg/IU جایگزینی فاکتور IX به طور معمول فاکتور IX پلاسما را ۱٪ افزایش می‌دهد و نیمه عمر آن ۱۸ تا ۲۴ ساعت است. عوارض درمان بیماری هموفیلی VIII و IX در پاسخ به درمان جایگزین به ترتیب تقریباً ۲۰٪ و ۱۲٪ بیماران هموفیلی شدید A و B ایجاد می‌شوند. آلو آنتی بادی‌ها فاکتور VIII یا IX تزریق شده را خنثی می‌کنند و از اصلاح انعقاد خون جلوگیری می‌کنند. تعیین تیتراژدارنده فاکتور VIII یا IX، با استفاده از یک تست آزمایشگاهی که قدرت بازدارنده را در واحدهای بتسدا (Bethesda unit) نشان می‌دهد، رفتار بازدارنده را پیش‌بینی می‌کند.

گزینه‌های درمانی برای بیماران هموفیلی با مهارکننده‌های فاکتور VIII یا IX به شرح زیر است: دوز بالای کنستانتتره فاکتور VIII یا IX گاهی خونریزی در بیماران هموفیلی با مهارکننده‌های ضعیف را کاهش می‌دهد ( $BU > 5$ ). عامل VIIa نو ترکیب با نام تجاری نوسون، دوز ۹۰ میکروگرم بر کیلوگرم هر ۲ ساعت تا رسیدن به هموستاز.

پروترومبین کامپلکس کانسترت (PCC) و FEI-BA, VH تا حدی شامل فاکتورهای انعقادی X, XI و VII وابسته به ویتامین K و ترومبین است که فاکتورهای VIII و IX را در لخته شدن بای پس می‌کند که با افزایش خطر ترومبوز همراه است.

ساعت است. تاکی فیلاکسی ممکن است بعد از چند نوبت ایجاد شود.

هموفیلی خفیف تا متوسط A با خونریزی سنگین یا هموفیلی شدید A همراه با هر گونه خونریزی: جایگزینی فاکتور VIII اصلی‌ترین درمان است. بسیاری از هموفیلی‌ها کنستانتتره لیوفیلیزه فاکتور VIII را در خانه تزریق می‌کنند. کنستانتتره فاکتور VIII فعالیت فاکتور VIII را تقریباً ۲٪ برای هر ۱ kg/IU تزریق شده افزایش می‌دهد.

50 Kg/IU فعالیت فاکتور VIII را تقریباً ۱۰۰٪ بیش از میزان پایه افزایش می‌دهد. برای حفظ سطح کافی، درمان طولانی باید با 25 Kg/IU تزریقی هر ۱۲ ساعت ادامه داده شود.

۱ تا ۳ دوز کنستانتتره فاکتور VIII اوج فعالیت‌های پلاسما از ۳۰٪ تا ۵۰٪ را ایجاد می‌کند و معمولاً خونریزی خفیف را متوقف می‌کند.

در تروما و جراحی عمده نیاز به حفظ سطح  $> 80\%$  دارد. برای دستیابی به هدف‌های فردی بر اساس خطر خونریزی آنها، دوزها را طبق نتایج میزان حداکثر و موردنیاز فاکتور VIII تنظیم کنید.

تزریق مداوم فاکتور VIII جایگزینی برای تزریق متناوب در شرایط خاص فراهم می‌کند. مارک‌های مختلفی از ترکیبات فاکتور VIII مشتق شده از پلاسما وجود دارد. برای تجویز با یک متخصص خون و داروساز مشورت کنید.

#### گزینه‌های ثانویه:

گزینه‌های ثانویه به منابع فاکتور VIII شامل پلاسمای تازه منجمد FFP و کرایوپروسیپیتات می‌باشد.

#### هموفیلی B:

#### اصول کلی:

هموفیلی B نوعی اختلال انعقادی مرتبط با جهش در ژن فاکتور IX است.

#### اپیدمیولوژی:

هموفیلی B از هر ۳۰۰۰۰ نوزاد پسر، تقریباً ۱ نوزاد را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

# اختلالات هماتولوژیک

نویسندگان:

**Therapy Ronald Jackups, Kristen Sanfilippo, Tzu- Fei Wang,  
and Morey Blinder**

مترجم: گیلدا خسرو نیا

آنمی:

قوانین کلی:

معاینات بالینی:

- سابقه و معاینه فیزیکی نقش اساسی در ارزیابی کم خونی دارند.
- تظاهرات بالینی کم خونی شامل علائم و نشانه‌های مختلفی است که به شدت کم خونی، مزمن بودن و سرعت رشد آن بستگی دارد.

تاریخچه:

براساس علائم، اغلب می‌توان حاد، نیمه حاد، مزمن بودن، شدت و احتمالاً علت اصلی کم خونی را تشخیص داد.

- کم خونی حاد: توده سلول‌های قرمز بیماران با شروع ناگهانی کم خونی، کاهش می‌یابد. بیماران ممکن است علائم خستگی، ضعف، سرگیجه، سنکوپ یا

تعریف کم خونی به عنوان کاهش توده گلبول‌های قرمز در گردش (RBC) تعریف می‌شود. معیارهای معمول هموگلوبین (Hb)  $12 <$  گرم در دسی‌لیتر یا هماتوکری (Htc)  $36 <$ ٪ برای زنان و  $14 <$  Hb گرم در دسی‌لیتر یا  $41 <$ ٪ Htc در مردان است.

کم خونی را می‌توان به طور کلی در سه گروه اتیولوژیک طبقه‌بندی کرد: کم خونی (حاد یا مزمن)، کاهش تولید RBC و افزایش تخریب RBC (همولیز).

تشخیص:

یک روش سیستماتیک در مورد کم خونی بهترین روش در محدود کردن تشخیص و هدایت مراحل تشخیصی بعدی است.



آنژین همراه با کم‌خونی نسبتاً خفیف داشته باشند (به عنوان مثال Hct ۳۶٪ >).

کم‌خونی حاد معمولاً به علت مشکلات در دستگاه گوارش (گاستریت به علت الکلی یا داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی [NSAIDs]، دیورتیکولوز یا بیماری زخم معده یا معده) اتفاق می‌افتد و ممکن است با علائم درد یا اپی گاستریک، تهوع و استفراغ، اسهال، استفراغ خونی و مدفوع خونی همراه باشد.

- کم‌خونی مزمن: برخلاف کم‌خونی حاد، بیماران با کم‌خونی مزمن معمولاً علائم کمتری دارند، به خصوص اگر کم‌خونی شروع آهسته داشته باشد و یا برای مدت طولانی وجود داشته باشد. اگرچه بیماران زمانی دارای علامت هستند که  $Hb < 10 \text{ g/dL}$  باشد.

### معاینه فیزیکی:

علائم و نشانه‌های معمول کم‌خونی شامل رنگ‌پریدگی، تپکی کاردی، افت فشارخون، سرگیجه، وزوز گوش، سردرد، از دست دادن تمرکز، خستگی و ضعف است. گلوستیت آتروفیک، التهاب گوشه لب، ناخن‌های قاشقی و ناخن‌های شکننده بیشتر در کم‌خونی شدید دیده می‌شوند. بیماران می‌توانند ضعف در هنگام ورزش، تنگی نفس و نارسایی قلبی را تجربه کنند. نارسایی قلبی و شوک در موارد خیلی شدید دیده می‌شود.

### آزمایش تشخیصی:

شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC) گلبول‌های سفید خون (Hb، Hct، WBC)، پلاکت‌ها و همچنین اندازه‌گیری شاخص سلول‌های قرمز را اندازه‌گیری می‌کند.

سطح Hb اندازه غلظت Hb در خون است که به گرم در دسی لیتر (g/dL) بیان می‌شود، در حالی که سطح Hct همان مقدار RBC در خون است. Hb و Hct شاخص‌های غیرقابل اطمینان توده سلول قرمز در تنظیم تغییرات سریع حجم داخل عروقی هستند.

مفیدترین شاخص‌های سلول‌های قرمز شامل حجم گلبول‌های قرمز خون (MCV)، وسعت توزیع گلبول‌های قرمز (RDW) و غلظت متوسط هموگلوبین (MCH) می‌باشد.

MCV: میانگین حجم گلبول‌های قرمز، دامنه طبیعی: ۸۰ تا ۱۰۰ فمولیتر (fL).

میکروسیتیک:  $MCV < 80 \text{ fL}$

نورموسیتیک: بین ۸۰ تا ۱۰۰ فمولیتر

ماکروسیتیک:  $MCV > 100 \text{ fL}$

RDW: انعکاسی از تنوع در اندازه گلبول‌های قرمز و متناسب با انحراف استاندارد MCV است. RDW بالا نشان‌دهنده تنوع بالا در اندازه RBC است.

MCH: غلظت Hb را در هر سلول توصیف می‌کند و سطح بالا اغلب نشان‌دهنده اسفروسیت یا هموگلوبینوپاتی است. شمارش رتیکولوسیت‌ها درصد سلول‌های قرمز نابالغ را اندازه‌گیری می‌کند و نشان‌دهنده تولید RBC مغز استخوان (BM) است. طول عمر RBC طبیعی تقریباً ۱۲۰ روز است. بنابراین، تعداد نرمال رتیکولوسیت‌ها ۱٪ تا ۲٪ است.

در شرایط کم‌خونی یا از دست دادن خون، BM باید تولید RBC را متناسب با از دست دادن RBC افزایش دهد و بنابراین شمارش رتیکولوسیت ۱٪ در شرایط کم‌خونی نامناسب است. شاخص رتیکولوسیت (RI) به این صورت محاسبه می‌شود:

$$\% \text{ reticulocytes} / \text{maturation correction} \\ X \text{ actual Hct} / \text{normal Hct}$$

و در تعیین اینکه BM بیمار پاسخ مناسب به سطح کم‌خونی می‌دهد، اهمیت دارد.



**Table 21-1    Maturation Correction**

| Hct (%)   | Maturation Correction |
|-----------|-----------------------|
| $\geq 35$ | 1.0                   |
| 25-34     | 1.5                   |
| 20-24     | 2.0                   |
| $< 20$    | 2.5                   |

Hct, hematocrit.

در افرادی عادی، انتظار می‌رود،  $RI$  ۱ تا ۲ باشد. با این حال،  $RI > 2$  با کم خونی نشان‌دهنده کاهش تولید RBC (آنمی هیپروولیفراتیو) است.  $RI > 2$  با کم خونی ممکن است نشان‌دهنده همولیز باشد که منجر به تولید جبرانی رتیکولوسیت‌ها می‌شود (آنمی هیپروولیفراتیو).

اسمیر خون محیطی یکی از مولفه‌های اساسی ارزیابی کم خونی است. باید توجه ویژه‌ای به شکل، اندازه، وجود اجزا و جهت‌گیری سلول‌های RBC نسبت به یکدیگر داشته باشیم. RBC می‌تواند در اشکال غیرطبیعی مانند آکانتوسیت، شیسٹوسیت یا سلول‌های قطره اشکی، و جهت‌گیری‌های غیرعادی مانند تشکیل رولو ظاهر شود که هر کدام با چندین فرایند خاص بیماری همراه است.

### روش‌های تشخیصی:

در بیوپسی BM ممکن است علت موارد کم خونی‌های نورموسیتیک با شمارش رتیکولوسیت پایین نشان داده شود و علل قابل تشخیصی در آنمی همراه با سایر سیتوپنی‌ها وجود نداشته باشد. نمونه‌برداری ممکن است اختلالات میلوپتزیک (یعنی وجود سلول‌های قطره اشکی، نوروموبلاست یا گلبول سفید نابالغ در اسمیر خون محیطی) را در پان سیتوپنی تأیید کند.

### کم خونی مرتبط با کاهش تولید سلول‌های قرمز خون:

#### کم خونی میکروسیتیک:

#### قوانین کلی:

- کمبود آهن شایع‌ترین علت کم خونی است.
- از دست دادن خون در دوران قاعدگی یا بارداری شایع‌ترین علل کمبود آهن در زنان قبل از یائسگی است.
- در صورت عدم خونریزی قاعدگی، احتمال از دست دادن خون از طریق دستگاه گوارش در اکثر بیماران وجود دارد و باید روش‌های رادیوگرافی و آندوسکوپی مناسب برای شناسایی منبع و حذف بدخیمی مخفی انجام شود.
- بیماری‌های معده و روده باریک پروگزیمال (به عنوان مثال، عفونت هلیکوباکتر پیلوری، اکلوریدریا، بیماری



سلیاک و جراحی چاقی) اغلب منجر به اختلال در جذب آهن و کم خونی ناشی از فقر آهن می شود.

- از دیگر دلایل کم خونی میکروسیتیک می توان به کم خونی سیدروبلاستیک، مسمومیت با سرب، تالاسمی و آنمی بیماری های مزمن (ACD) اشاره کرد، اگرچه بیشتر به صورت کم خونی نورموسیتیک ظاهر می شود (لطفاً به بخش کم خونی بیماری مزمن مراجعه کنید).

## تشخیص:

### نشانه های بالینی:

بیماران ممکن است دچار ضعف یا خستگی باشند که این مربوط به اهمیت آهن در متابولیسم سلولی و نقش آن در اکسیژن رسانی و همچنین سندروم پیکا (اشتیاق به مصرف موادی مانند یخ، نشاسته یا خاک رس) است. کمبود آهن نیز به طور فزاینده ای با سندرم پای بی قرار همراه است.

### تاریخچه:

داشتن سابقه دقیق در مورد دفعات و مدت قاعدگی و همچنین از دست دادن احتمالی خون از GI (ملنا، هماتوشیزیا، هماتمز) ضروری است.

### معاینه فیزیکی:

اسپلنومگالی، کولیونشیا (ناخن قاشقی) و سندرم پلامر-وینسون (گلویت و دیسفاژی) یافته های نادری هستند. وجود خون در مدفوع می تواند به شناسایی منبع از دست دادن خون کمک کند.

### آزمایش تشخیصی:

- فریتین فرم اصلی ذخیره آهن در کبد و BM است و بهترین نشانگر کمبود آهن است.

- سطح فریتین  $10 >$  نانوگرم در میلی لیتر در زنان

و  $20 >$  نانوگرم در میلی لیتر در مردان نشانگر خاصی از ذخیره کم آهن است.

- فریتین یک واکنش دهنده فاز حاد است، بنابراین ممکن است در حالت های التهابی با وجود ذخایر کم آهن، سطح آن طبیعی دیده شود. سطح فریتین سرمی  $200 <$  نانوگرم در میلی لیتر به طور کلی احتمال کمبود آهن را از بین می برد. با این حال، در بیماران دیالیزی، کمبود آهن با میزان فریتین تا  $500$  نانوگرم در میلی لیتر دیده می شود.

آهن، ظرفیت کل اتصال آهن خون (TIBC)، ترانسفرین و اشباع ترانسفرین اغلب همراه با فریتین برای تشخیص کم خونی فقر آهن و تمایز آن از ACD استفاده می شود (جدول ۲۱-۲). سطح آهن سرم به تنهایی با توجه به نوسانات قابل توجه آن براساس رژیم غذایی بیماران، اغلب غیرقابل اطمینان است.

- با پیگیری کافی، کم خونی میکروسیتیک در یک زن قبل از یائسگی فقط نیاز به Hb/Hct دارد که ۲ تا ۴ ماه پس از شروع درمان با آهن خوراکی تکرار می شود.

زنان پس از یائسگی و مردان نیاز به ارزیابی دقیق تری دارند، از جمله ارزیابی از دست دادن احتمالی RBC، معمولاً از طریق دستگاه گوارش (به عنوان مثال زخم معده، سرطان روده بزرگ) یا به ندرت، دستگاه ادراری (به عنوان مثال، هموگلوبینوری حمله ای شبانه) دارند.

### روش های تشخیصی:

بیوپسی BM، آزمایش قطعی برای تشخیص کم خونی فقر آهن است و در صورت عدم موفقیت آزمایشات سرم، تشخیص کمکی می باشد.

**Table 21-2 Iron Panel in Iron Deficiency Anemia and Anemia of Chronic Disease**

| Disease                   | Ferritin                  | TIBC      | Serum Iron                                 | Transferring Saturation | Soluble Transferrin Receptor |
|---------------------------|---------------------------|-----------|--------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Iron deficiency anemia    | Decreased                 | Increased | Decreased                                  | Decreased               | Increased                    |
| Anemia of chronic disease | Increased (can be normal) | Decreased | Decreased (but can be normal or increased) | Normal or decreased     | Normal                       |

### درمان:

- درمان با آهن خوراکی: که به بیماران با علائم خفیف داده می‌شود. (جدول ۲۱-۳)
- آهن به بهترین وجه با معده خالی جذب می‌شود و روزانه ۳ تا ۱۰ میلی گرم از آهن عنصری جذب می‌شود.
- بلع خوراکی آهن ممکن است منجر به عوارض جانبی در دستگاه گوارش از جمله درد اپی گاستریک، نفخ و یبوست شود. در نتیجه، عدم پیروی از مصرف مداوم دارو از موارد رایج است. این عوارض جانبی را می‌توان با تجویز اولیه دارو همراه با وعده‌های غذایی یا شروع با مصرف یک بار در روز و افزایش دوز مصرفی، کاهش داد. درمان همزمان با نرم کننده مدفوع نیز این علائم را کاهش می‌دهد.
- گلوکونات آهن و فومارات آهن در دوز مشابه ممکن است از درمان‌های جایگزین باشد که بهتر تحمل شود.
- کمپلکس آهن پلی ساکراید (Niferex) به همان اندازه مؤثر است که نسبت به سایر داروها هزینه مشابه و عوارض جانبی گوارشی کمتری دارد.
- تجویز ویتامین C همراه با آهن، جذب را بهبود می‌بخشد.

### درمان آهن تزریقی (جدول ۲۱-۴).

- علائمی که با آنها باید درمان آهن تزریقی را به درمان با آهن خوراکی ترجیح دهیم عبارتند از:
  - جذب ضعیف آهن (به عنوان مثال، بیماری التهابی روده، سو جذب).
  - نیاز بسیار بالا به آهن که با مکمل خوراکی برطرف نمی‌شود (به عنوان مثال خونریزی مداوم).
  - عدم تحمل مصرف آهن خوراکی. کمبود نسبی آهن در بیماری مزمن کلیه (CKD).

**Table 21-3 Oral Iron Preparations**

| Preparations                          | Dose       | Elemental Iron (mg) |
|---------------------------------------|------------|---------------------|
| Ferrous sulfate                       | 325 mg tid | 65                  |
| Ferrous gluconate                     | 300 mg tid | 36                  |
| Ferrous fumarate                      | 100 mg tid | 33                  |
| Iron polysaccharide complex (Niferex) | 150 mg bid | 150                 |
| Carbonyl iron                         | 50 mg bid  | 50                  |

**آهن دکستران**

• تزریق می‌تواند با عوارض جانبی جدی از جمله آنافیلاکسی پیچیده‌تر شود: بنابراین، آزمایش دوز IV ۵/۰ میلی‌لیتر باید طی ۵ تا ۱۰ دقیقه در ۳۰ تا ۶۰ دقیقه قبل از دوز کامل تجویز شود. متیل پردنیزولون، دیفن هیدرامین و آمپول ۱ میلی‌گرم اپی نفرین میلی‌گرم (برای تجویز زیر جلدی) باید بلافاصله در تمام مدت تزریق موجود باشند.

برای یک حساب کردن آنالین دوز، به [www.globalrph.com/irondextran.htm](http://www.globalrph.com/irondextran.htm) بروید. واکنش‌های تأخیری به آهن IV، مانند آرترالژی، میالژی، تب، خارش و لنفاد نوپاتی ممکن است در عرض ۳ روز از درمان دیده شود و معمولاً خود به خود یا با داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) برطرف می‌شود.

• جایگزین‌های آهن دکستران شامل سدیم فریک گلوکونات (Ferlecit) و ساکارز آهن (Venofer) است.

**Table 21-4 Intravenous Iron Preparations**

| Preparations                    | IV push                                    | Infusion                                                                                                         | Caution                                                                                       |
|---------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Iron dextran (INFeD, Dexferrum) | 100 mg over 2 min                          | Not FDA approved, but the entire dose may be diluted and infused in one setting                                  | A 0.5-mL test dose should be given, and observe patient for at least 1 hr prior to full dose. |
| Iron sucrose (Venofer)          | 100 mg over 2–5 min<br>200 mg over 2–5 min | 100 mg/100 mL over 15 min<br>300 mg/250 mL over 1.5 hr<br>400 mg/250 mL over 2.5 hr<br>500 mg/250 mL over 3.5 hr |                                                                                               |
| Ferric gluconate (Ferlecit)     | 125 mg over 10 min                         | 125 mg/100 mL over 1 hr                                                                                          |                                                                                               |
| Ferumoxytol                     | 510 mg over 17 s                           | Not FDA approved                                                                                                 | Observe patient for at least 30 min after administration.                                     |

FDA, U.S. Food and Drug Administration; IV, intravenous.

- به نظر می‌رسد که این داروهای جایگزین در مقایسه با آهن دکستران واکنش‌های تزریقی کمتری دارند.
- با این حال، نمی‌توان از آنها برای جبران کمبود کل آهن با یک بار تزریق مانند آهن دکستران استفاده کرد.



# اینترفرون بتا 1b- و لوپیناویر - ریتوناویر برای سندرم تنفسی خاورمیانه

نویسندگان:

Yaseen M. Arabi, M.D., Ayed Y. Asiri, M.D. Abdullah M. Assiri, M.D., Hanan H. Balkhy, M.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

## سابقه و هدف:

درمان ترکیبی با اینترفرون بتا 1b- و لوپیناویر - ریتوناویر برای کاهش مرگ و میر در بیماران بستری در سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) می شود، ناشناخته است.

## روش ها:

ما یک آزمایش تصادفی، تطبیقی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما انجام دادیم و بیماران را در ۹ سایت در عربستان سعودی ثبت نام کردیم. بزرگسالان بستری مبتلا به MERS آزمایشگاهی تأیید شدند و به مدت ۱۴ روز اینترفرون بتا 1b- به علاوه لوپیناویر - ریتوناویر (گروه مداخله) یا دارونما دریافت کنند.

نتیجه اولیه تا ۹۰ روز مرگ و میر ناشی از تمام علل، با آستانه P-value یک طرفه ۰/۰۲۵ بود. تجزیه و تحلیل زیرگروه از پیش تعیین شده و تجزیه و تحلیل ایمنی انجام شد. به دلیل همه گیری بیماری ویروس کرونا، ۲۰۱۹، هیئت نظارت بر داده ها و ایمنی، درخواست تجزیه و تحلیل موقت برنامه ریزی نشده را ارائه داد و متعاقباً درخواست پایان ثبت نام و گزارش نتایج را داشت.

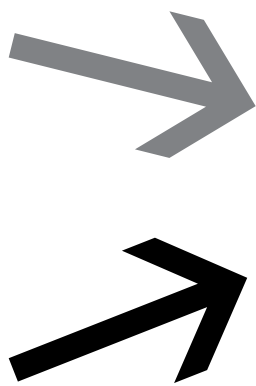
## نتایج:

در مجموع ۹۵ بیمار وارد مطالعه شدند. ۴۳ بیمار در گروه مداخله و ۵۲ بیمار در گروه دارونما قرار گرفتند. در کل ۱۲ بیمار (۲۸٪) در گروه مداخله و ۲۳ بیمار (۴۴٪) در گروه دارونما تا روز ۹۰ درگذشتند. تجزیه و تحلیل نتیجه اولیه، با در نظر گرفتن طراحی سازگار، اختلاف خطر -۱۹٪ را به همراه داشت. در یک تجزیه و تحلیل زیرگروهی از پیش تعیین شده، شروع درمان تا ۷ روز پس از شروع علائم منجر به مرگ و میر ۹۰ روزه کمتری نسبت به گروه دارونما شد، در حالی که در شروع درمان دیرتر چنین نبود. عوارض جدی نامطلوب در ۴ بیمار (۹٪) در گروه مداخله و در ۱۰ نفر (۱۹٪) در گروه دارونما رخ داد.

## نتیجه گیری:

درمان ترکیبی اینترفرون بتا 1b- و لوپیناویر - ریتوناویر منجر به مرگ و میر کمتری نسبت به دارونما در بیماران مبتلا MERS بستری در بیمارستان شد. این تأثیر زمانی بیشتر بود که درمان طی ۷ روز پس از شروع علائم آغاز شد.





# آزمایش ژنتیک آگزوم برای تشخیص هیدروپس‌های جنینی غیرایمنی قبل از تولد

نویسندگان:

Teresa N. Sparks, M.D., Billie R. Lianoglou, M.S., Rebecca R. Adami, M.D., Ilina D. Pluym, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

سابقه و هدف:

روش‌ها:

- عضلانی (هر کدام ۱۱٪) و اختلالات لنفاوی، عصبی، قلب و عروق و خون شناسی (هر کدام ۸٪). پیش‌بینی‌های بیماری از یک نتیجه نسبتاً خفیف تا مرگ در طول دوره زایمان متغیر بودند. به طور کلی، ۶۸٪ از موارد (۲۷ از ۳۷) با انواع تشخیصی، اتوزوم غالب بودند (که ۱۲٪ آنها ارثی و ۸۸٪ جدید بودند)، ۲۷٪ (۱۰ از ۳۷) از موارد اتوزوم مغلوب بودند (که ۹۵٪ از آنها موروثی و ۵٪ جدید بود)، ۱ مورد بیماری ارثی وابسته به کروموزوم X بود، و ۱ مورد وراثت نامشخص بود. ما انواع بالقوه تشخیصی را در ۱۲ مورد اضافی شناسایی کردیم.

نتیجه‌گیری:

در این ۱۲۷ مورد جنین با NIHF غیرقابل توضیح، تقریباً در یک سوم موارد یک نوع ژنتیکی تشخیصی را شناسایی کردیم.

ما ۱۲۷ مورد غیرقابل توجیه NIHF که با حضور آسیت در جنین، پلور یا پریکاردیال افیوژن، ورم پوستی، سیستمیک هیگروما، میزان مایع جمع شده زیر پوست گردن جنین مشخص شده است را ارزیابی کردیم. نتیجه اولیه، عملکرد تشخیصی آزمایش آگزوم برای تشخیص انواع ژنتیکی بود که طبق معیارهای کالج پزشکی ژنتیک و ژنومیک آمریکا به عنوان بیماری‌زا یا احتمالاً بیماری‌زا طبقه‌بندی شدند. نتایج ثانویه درصد موارد مرتبط با اختلالات ژنتیکی خاص و نسبت گونه‌های ارثی بود.

نتایج:

در ۳۷ مورد از ۱۲۷ مورد (۲۹٪)، انواع ژنتیکی تشخیصی را شناسایی کردیم، از جمله موارد اختلالات مؤثر بر مسیر سیگنالینگ سلولی RAS-MAPK (معروف به RASapathier) (۳۰٪ از تشخیص‌های ژنتیکی). اختلالات متابولیسم و اختلالات اسکلتی



# آنتی بادی ضد Siglec-8 در التهاب معده و اثنی عشر

نویسنده:

E.S.Dellon

مترجم: گیلدا خسرو نیا

شرایط کمک کند. AKO02 (lirentelimab) یک آنتی بادی ضد Siglec-8 است که ائوزینوفیل ها را تخلیه کرده و ماست سل را مهار می کند و در مدل های حیوانی به عنوان درمانی برای گاستریت ائوزینوفیلیک و التهاب اثنی عشر ائوزینوفیلیک اثبات شده است.

## روش ها:

در این آزمایش فاز ۲، ما به طور تصادفی بزرگسالانی را که گاستریت ائوزینوفیلیک علامت دار، اثنی عشر ائوزینوفیلیک یا هر دو بیماری را داشتند، در نسبت ۱:۱:۱ تعیین کردیم تا چهار تزریق ماهیانه AKO02 با دوز پایین یا دوز بالا یا دارونما دریافت کنند. نقطه پایان اولیه تغییر در تعداد ائوزینوفیل های دستگاه گوارش از ابتدا تا ۲ هفته پس از دوز نهایی بود. برای

بیماران مبتلا به گاستریت ائوزینوفیلیک، التهاب اثنی عشر ائوزینوفیلیک یا هر دو بیماری به طور تصادفی مقرر به دریافت دارونما، (AKO۰۲) یا آنتی بادی ضد Siglec-8 که تخلیه ائوزینوفیل ها و مهار ماست سل ها را انجام می دهد، شدند. AKO۰۲ با تکرار عوارض جانبی مشابه دارونما ائوزینوفیل ها و علائم را کاهش داد، اگرچه واکنش های مربوط به تزریق AKO02 بیشتر بود.

## سابقه و هدف:

گاستریت ائوزینوفیلیک و التهاب اثنی عشر با ائوزینوفیلی مخاط دستگاه گوارش، علائم مزمن، اختلال در کیفیت زندگی و فقدان درمان های کافی مشخص می شود. فعالیت ماست سل ممکن است به بیماری زایی



به حداکثر رساندن قدرت آماری، این نقطه پایان را در گروه دارونما در مقایسه با گروه ترکیبی AKO02 ارزیابی کردیم. نقطه پایان ثانویه پاسخ درمانی ۳۰٪ > کاهش در نمره کل علائم ۷۵٪ > کاهش در تعداد ائوزینوفیل‌های دستگاه گوارش) و تغییر در نمره کل علائم بود.

## نتایج:

از ۶۵ بیمار که در آزمایش تصادفی سازی شرکت کردند، ۴۳ نفر AKO02 و ۲۲ نفر دارونما دریافت کردند. میانگین درصد تغییر در تعداد ائوزینوفیل‌های دستگاه گوارش در گروه ترکیبی -۸۶٪، AKO02 بود، در حالی که در مقایسه، گروه دارونما ۹٪ بود. پاسخ درمانی در ۶۳٪ از بیمارانی که AKO02 دریافت کرده‌اند و در ۵٪ از بیمارانی که دارونما دریافت کرده‌اند رخ داد. میانگین تغییر در نمره کل علائم در گروه -۴۸٪، AKO02 و در گروه دارونما ۲۲٪- بود. عوارض جانبی مرتبط با AKO02 مشابه موارد دارونما بود، به استثنای درصد بالاتری از بیماران با واکنش‌های خفیف تا متوسط مربوط به تزریق ۶۰٪ (AKO۰۲ در گروه ترکیبی AKO۰۲ و ۲۳٪ در گروه دارونما).

## نتیجه‌گیری:

در بیماران مبتلا به گاستریت ائوزینوفیلیک یا التهاب اثنی عشر ائوزینوفیلیک، AKO۰۲ ائوزینوفیل‌های دستگاه گوارش و علائم را کاهش داد. واکنش‌های مربوط به تزریق با AKO۰۲ بیشتر از دارونما بود.

# آینده پزشکی داخلی و توصیه‌های انجمن ویژه پزشکی داخلی (SGIM) در زمینه پزشکی داخلی

نویسندگان:

Eric B Larson, MD, MPH, Stephan D Fihn, MD, MPH, Lynne M Kirk, MD, Wendy Levin, MD, 4 Ronald V Loge, MD, 5 Eileen Reynolds, MD, Lewis Sandy, MD, MBA, Steven Schroeder, MD, Neil Wenger, MD, MPH, and Mark Williams, MD

مترجم: گیلدا خسرونی

ژانویه ۲۰۰۴

## چکیده

و عمیق قادر به مراقبت‌های اولیه ساده تا مراقبت مداوم از بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن و متعدد و پیچیده باشد و به تحصیلات تکمیلی و مداوم باید تسلط داشته باشد. متخصصان داخلی در هر کجا که طبابت می‌کنند باید بتوانند تیم‌ها را هدایت کنند و مسؤول ایجاد تغییر در سیستم‌های اطلاعاتی و ایجاد مراقبت‌های موردنیاز بیمارانشان باشند. بودجه فعلی خدمات پزشکان، به ویژه هزینه‌های خدمات، باید تغییر یابد تا ارزش خدمات انجام شده در خارج از روال سستی را به صورت معالجه حضوری نشان دهد

انجمن پزشکی داخلی از یک گروه ویژه درخواست کرد تا دامنه پزشکی داخلی را دوباره تعریف کند. گروه ویژه معتقد است که هرج و مرج و اختلال عملکردی که امروزه از خصایص مراقبت‌های پزشکی شده و چالش‌های پیش روی پزشکی داخلی باید موجب نوآوری شود. این در حالی است که متخصصان داخلی به ارزش‌ها و صلاحیت‌های اصلی خود وفادار مانده‌اند، پزشکی داخلی باید به طور گسترده



و به پزشکان انگیزه‌هایی برای بهبود کارایی کیفیت و ارائه مراقبت‌های مداوم و جامع دهد. آموزش دستیاری پزشکی داخلی باید اصلاح شود تا دانش عمیق، تسلط در مدیریت و رهبری تیم را فراهم کند. ما اعتقاد داریم این تغییرات یک تغییر پارادایم است که می‌تواند به نفع بیماران و مردم باشد و پزشکی داخلی را دوباره احیا کند. انجمن پزشکان عمومی داخلی (SGIM) به بهبود مراقبت از بیمار، آموزش و تحقیقات در زمینه مراقبت‌های اولیه و پزشکی داخلی اختصاص یافته است. جنبش مراقبت‌های اولیه دهه ۱۹۷۰ پزشکی داخلی عمومی را تأسیس کرد، که تا اوایل دهه ۱۹۹۰ رشد کرد، اما اکنون بسیاری آینده رشته ما را زیر سوال می‌برند. پزشکان همچنان به ارائه مراقبت‌های اولیه پزشکی و بیمارستانی با کیفیت بالا و روابط شخصی مداوم با بیماران به ویژه سالمندان، بزرگسالان مبتلا به بیماری‌های مزمن و افراد مبتلا به بیماری‌های متعدد متعهد هستند. با این حال، افزایش بار اداری و تقاضای ویزیت کوتاه (۵ دقیقه‌ای) که پزشکان و بیماران را ناامید می‌کند، دست و پنجه نرم می‌کنند. کاهش میزان درخواست، تحصیل در دانشکده‌های پزشکی ایالات متحده نشان می‌دهد که جذابیت پزشکی کمتر شده است. حکایت‌ها حاکی از آن است که دانشجویان دارای وام که وارد دانشکده پزشکی می‌شوند و علاقه‌مند به رشته‌هایی، از جمله پزشکی داخلی هستند، از وضعیت مالی نامشخص این رشته‌ها دلسرد می‌شوند و به جای آن به تخصص‌های جانبی مانند بیهوشی، آسیب‌شناسی، رادیولوژی ارتوپدی، چشم پزشکی، قلب و عروق و تخصص‌های بالاتر روی می‌آورند. هرج و مرجی که مشخصه سیستم پزشکی در امریکا است، باید نوآوری را تقویت کند. به جای ترس از تغییر و فلج شدن با هرج و مرجی که می‌شناسیم، باید هرج و مرج را فرصتی برای پیشبرد راه‌حل‌های جدید ببینیم. ما با تعریف فعالانه و تغییر یک پارادایم در حوزه کاری خود به جای اینکه فقط منتظر باشیم ببینیم چه اتفاقی می‌افتد، به بیماران بهتر خدمت خواهیم کرد. کار این گروه با تأمل در پیام معروف فرانسیس پی بادی مبنی بر محوریت «مراقبت

از بیمار در مراقبت از بیمار است» و اولین عبارت از بیانیه انجمن داخلی برای ارتقا مراقبت بهتر از بیمار آغاز شد. ما از آنجا یک تغییر پارادایم را تعریف کردیم، که طب داخلی از آنجا پیشرفت می‌کند، و با بهترین روش برای بیماران و عموم مردم پیش می‌رود.

### انطباق با یک محیط در حال تغییر:

هرج و مرج طب آمریکایی بسیاری از مفروضات سنتی را که طب داخلی را گرامی داشته است به چالش می‌کشد. برخی از آنها احتمالاً ارزش دفاع ندارند، در حالی که برخی دیگر ذات تخصص ما هستند و از طریق تغییر پارادایم آینده رشد می‌کنند. در حالت ایده‌آل، استفاده از طب داخلی بیماران را قادر می‌سازد تا به نتایج سلامتی بهتر دست یابند. اهداف نهایی ما در این زمینه باید بهبود مراقبت‌های پزشکی و سلامت بیماران و منافع عمومی باشد - نه سود کوتاه مدت برای تکتک پزشکان یا مؤسسات پزشکی. ایجاد تعادل بین رفاه حرفه‌ای و منافع بیماران و مردم چالش برانگیز است. اما ما جرات نمی‌کنیم این آرزوها را کنار بگذاریم. همانطور که شرودر نوشته است، اگر مراقبت‌های عمومی متوقف شود، باید دوباره از نو اختراع شود! زمینه نباید ثابت بماند اما نیاز به پذیرش مدل‌های جدید دارد که انواع مراقبت را هماهنگ و ترکیب می‌کند.

### ارزش‌های اصلی:

پیشرفت پزشکی با آشفتگی بیشتر همراه است، پزشک داخلی در حالی که به نقاط قوت خود - ارزش‌های اصلی و شایستگی‌های آن وفادار است باید با این آشفتگی‌ها سازگار شود. این ارزش‌های اصلی و افتخارآمیز طب داخلی را متمایز و پایدار کرده است. شاخصه اصلی ما تخصص در مراقبت از بیماران بزرگسال، به ویژه بیماران مبتلا به بیماری‌های پیچیده و مزمن است. اکثر پزشکان متخصص داخلی مراقبت از بیماران را برای هر دو افراد سالم و ناتوان ارائه می‌دهند و درمان پیچیده را در یک سیستم مراقبت‌های



بهداشتی هماهنگ می‌کنند. این مراقبت‌ها، همان‌طور که مسائل پزشکی پیش می‌آیند و می‌روند می‌توانند ده‌ها طول بکشد. این مراقبت‌ها می‌تواند به بیماران سرپایی و بستری ارائه شود، به عنوان متخصص داخلی، مراقبت‌های پیچیده و ارزشمند همراه با مراقبت‌های ویژه ارائه می‌دهند. بعضی از پزشکان ممکن است مراقبت‌های مادام‌العمر از افراد را به عنوان یک تجربه نشدنی رد کنند. اما بیماران در روابط پزشک و بیمار خود به دنبال چنین مراقبتی هستند. ارتباط موثر، با بیماران و مراقبت از بیمار به متخصصان بستگی دارد. پزشکان متخصص داخلی یک ارتباط نزدیک را شعار خود می‌دانند. طب داخلی تأکید زیادی بر کیفیت نتایج دارد و خدمات پیشگیرانه اولیه و ثانویه را مشخص می‌کنند. متخصصات داخلی متعهد به طبابت مبتنی بر شواهد با سخت‌گیری علمی و فکری و به اشتراک‌گذاری این دانش هستند. متخصصان داخلی نیز مانند کلیه متخصصان، برای آموزش، از جمله یادگیری مادام‌العمر، ارزش زیادی قائل هستند. بسیاری از آنها همچنین آموزش را برای همکاران خود، سایر متخصصان بهداشت و کارآموزان ارتقا می‌دهند. پزشکان متخصص داخلی همچنین اهمیت بالایی در آموزش بیماران و همچنین عموم مردم دارند. ما اغلب مدیر اطلاعات همکاران و بیماران خود هستیم. سازگاری از ویژگی‌های خاص پزشکی داخلی بوده است. این امر با تمایل به پذیرش حوزه‌های جدید پزشکی بالینی، درمان‌ها، ارتباطات و فناوری‌های تشخیصی و اطلاعاتی نشان داده می‌شود. رهبری به عنوان یک ارزش اصلی در پزشکی داخلی در حال ظهور است. متخصصان داخلی درک زمینه برای نتایج خوب، به ویژه برای بیماران، و همچنین برای موسسات و جوامعی که متخصصان داخلی در آن کار می‌کنند را کلیدی می‌دانند. حرفه‌ای بودن، که یک ارزش گسترده در پزشکی است، به ویژه در طب داخلی مورد احترام است و بسیاری را به سمت خود جلب می‌کند. همدلی و دلسوزی، بسیاری از متخصصان داخلی را در این اوضاع ناخوشایند حفظ کرده است.

## فرضیات قدیمی:

چندین فرض قدیمی که پزشکی داخلی برای الگوهای جدید بی‌اعتبار هستند یا بی‌ربط هستند وجود دارد. اول، باید تصدیق کنیم که از استقلال حرفه‌ای مطلق برخوردار نیستیم. در حقیقت، ما در یک فضای تجاری و فزاینده رقابتی زندگی می‌کنیم. طب داخلی همیشه مراقبت‌های اولیه نیست. برخی از متخصصان داخلی بعضی اوقات مراقبت‌های اولیه را انجام می‌دهند ولی بیشتر پزشکان خانواده مراقبت‌های اولیه را انجام می‌دهند. متخصصان داخلی هم مراقبت‌های اولیه ساده و هم پیچیده را انجام می‌دهند.

مراقبت‌های ساده اغلب اولین قدم در ایجاد یک رابطه مداوم پزشک و بیمار است. ما باید مشغله رقابت با پزشکی خانواده را کنار بگذاریم. در ارزش‌های پزشکی داخلی و خانواده تفاوت‌هایی وجود دارد. اما ما باید بر آنچه بیماران ما به آن اهمیت می‌دهند تمرکز کنیم، نه بر تمایزهای حرفه‌ای. امروزه تصور این که یک پزشک عمومی به تنهایی می‌تواند به طور مستقل از بیماران مراقبت کند و فقط بخش کوچکی از موارد را به متخصصان ارجاع دهد، منسوخ به نظر می‌رسد. پزشکان عمومی که به طور مستقل کار می‌کنند، نمی‌توانند مراقبت‌های بی‌عیب و نقصی را برای همه بیماران در طیف گسترده‌ای از بیماری ارائه دهند. در عوض، ما باید روش‌های خلاقانه‌ای برای مدیریت بیماران به طور مشترک با سایر متخصصان ابداع کنیم. حمایت از مراقبت بهینه از بیمار، چشم‌انداز ما را برای آینده پزشکی داخلی هدایت می‌کند. این چشم‌انداز شامل اقدامات پزشکی مبتنی بر تیم است که برای خدمت بهتر به بیماران، پشتیبانی از ارزش‌های اصلی حوزه ما و ارائه خدمات مقرون به صرفه‌تر در دراز مدت و نه فقط ناشی از نگرانی‌های سودآوری کوتاه‌مدت طراحی شده است. سازماندهی عملی باید رضایت حرفه‌ای را افزایش دهد، که موجب شادی بیشتر پزشکان است. ما معتقدیم که در آینده بیشتر



متخصصان داخلی به بیشتر تیم‌ها تعلق خواهند گرفت. بسیاری تیم‌ها را به طور مستقل هدایت خواهند کرد. این تیم‌ها که متشکل از پرستارها، داروسازها، مددکاران اجتماعی و سایر متخصصان می‌باشد، براساس ویژگی‌های افراد یا جمعیتی که خدمت می‌کنند، سازماندهی می‌شوند. این برنامه برای ارائه مراقبت‌های اولیه و اصلی، از جمله مراقبت از افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن مشترک طراحی شده است. پشتیبانی سیستم برای عملکرد خوب زیرساخت‌های اطلاعاتی و هم منابع انسانی گروه لازم است. یک سیستم فعال‌تر که بر بیمار تأکید می‌کند برای تیم لازم می‌باشد. تیم ممکن است گسترش یابد و شامل ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی غیرمتعارف باشد، که می‌توانند شیوه‌های مبتنی بر شواهد را برای پاسخگویی به نتایج مورد توجه بیماران ارائه دهند. شیوه سستی موجود برای پرداخت هزینه خدمات، این مدل را قبول نمی‌کند و مانعی برای دستیابی به بهترین مراقبت از بیمار خواهد بود. توسعه و اتخاذ سیستم‌های پرداخت جدید که برای ارتقا این مدل جدید طراحی شده است لازم است. برای ترویج این مدل جدید امیدواریم این گزارش اولین گام در راه رسیدن به یک مدل جدید باشد.

بیماران به سیستمی نیاز دارند که به جای قرار دادن پزشک در شرایط سخت، پزشکان را برای ارائه خدمات شناختی تشویق کند: معیاری مبتنی بر زمان (مشابه حرفه وکالت)، سیستم حقوق و دستمزد، هزینه‌های مدیریت بیمار و... این رویکردهای پرداخت، متخصصان بهداشت را به همکاری نزدیک ترغیب می‌کند که برخلاف سیستم فعلی هزینه خدمات، که همکاری را دلسرد می‌کند. موانعی که پزشکان را از گذراندن وقت کافی با بیماران بازمی‌دارد، از جمله بارهای اداری فعلی و برنامه‌ریزی غیرمنطقی (ویزیت کوتاه مدت). سوابق الکترونیکی و ایمیل ممکن است به کاهش در بار اداری کمک کند و باعث افزایش تغییرات در پرداخت می‌شود.

## نمایی از آینده:

چه نوع مراقبت پزشکی داخلی به طور منحصربه‌فرد در آینده قابل استفاده است؟

اطلاعات، به طور فزاینده‌ای از بیمار به پزشک در برخی از پایگاه‌های اطلاعاتی رایج منتقل می‌شوند. چنین سیستم‌هایی ارتباط و اتصال دو طرفه را افزایش می‌دهند اما به احتمال زیاد بازدهی‌های فیزیکی را کاهش می‌دهند. از آنجا که چنین سیستم‌هایی به سوی جامعه‌گرایی حرکت می‌کنند، پزشکان متخصص داخلی ممکن است بیشتر با آنچه بیماران می‌خواهند هماهنگ شوند: به عنوان شرکت‌کنندگان در تیم مراقبت‌های بهداشتی بیمار و خانواده و مدیریت اطلاعات و مراقبت. در هسته اصلی آن، دامنه پزشکی داخلی مراقبت‌های اولیه و اصلی بزرگسالان را مستقیماً به عنوان عضوی از یک تیم حفظ خواهد کرد. متخصصان داخلی، به جستجو و پر کردن خلاها ادامه می‌دهند تا انتظارات و تقاضای بیماران برای کیفیت فنی مراقبت را افزایش دهند. پزشکی داخلی تحت سلطه بیماری‌های مزمن شایع از جمله بیماری‌های قلبی، دیابت، آرتروز، بیماری‌های ریوی و اختلالات نورودژنراتیو می‌شود. مدیریت بیماری مزمن و پیچیده و مراقبت‌های پزشکی اولیه - به ویژه برای خدمات پیشگیرانه، تغییر رفتار و پایبندی و خدمات ارتقا دهنده سلامت را به طور فزاینده‌ای مبتنی بر شواهد می‌سازد. پزشکی داخلی به سمت یک سیستم مدیریت طراحی شده که برای نظارت و ارتقای نتایج موفق طراحی شده است، می‌رود. پزشکان باید هم جامع و هم کارآمد باشند و نتایج بیماران را در عمل به طور منظم کنترل کنند. پزشکان در سیستم‌ها کار می‌کنند، بنابراین باید مسلط به تفکر و توسعه سیستم باشند. مهارت‌های بالینی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند و از نزدیک با مهارت‌های ارتباطی در ارتباط هستند. نقش منحصربه‌فرد متخصص داخلی شامل تفسیر و استفاده از جریان دانش و مدیریت اطلاعات و دانش به عنوان بخشی از روابط شخصی و مراقبتی مستمر با بیماران و همچنین آموزش همکاران و اعضای تیم خواهد بود. اعضای تیم با گذشت زمان تغییر خواهند کرد، اما متخصص داخلی، بیمار و خانواده ثابت خواهند ماند.



اعضای تیم (به عنوان مثال، متخصصان قلب و عروق، سایر پزشکان عمومی، پرستاران، مدیران پرونده‌ها، متخصصان گسترش پزشکی و دیگران) داده‌ها را به صورت آنلاین، معمولاً به صورت غیرهمزمان بررسی می‌کنند. متخصصان طب داخلی قادر خواهند بود بیشتر مراقبت‌هایی را که بیمار خاص مبتلا به یک بیماری مزمن نیاز دارد، ارائه دهند. در عین حال، متخصصان داخلی می‌توانند از نزدیک با متخصصانی که بیماران مبتلا به بیماری‌های پیچیده را همراهی می‌کنند، ارتباط برقرار کنند. به جای ارائه خدمات موازی و غالباً ناهماهنگ، تمام افرادی که در مراقبت از بیمار مشغول هستند، برای کیفیت و کارایی مطلوب هماهنگ و هماهنگ شوند. با افزایش تقاضا برای اقدامات کیفی، پزشکان متخصص داخلی باید به پزشکان با کیفیت پاسخگو تبدیل شوند. با توجه به شواهد اخیر مبنی بر اینکه هزینه بیشتر برای مراقبت باعث افزایش کیفیت نمی‌شود، فشارهای بعدی برای کاهش هزینه‌های این نقش چالش برانگیز خواهد بود.

## خلاصه:

پزشکی امروز برای پزشکان، بیماران و پرداخت‌کنندگان در هرج و مرج است. ما توصیه می‌کنیم که پزشکی داخلی از حالت سردرگمی به سمت نوآوری حرکت کند که مبتنی بر هدف پایدار ما برای بهبود مراقبت از بیمار است. مهارت‌هایی که می‌توانند متخصصان داخلی را متمایز کرده و بهزیستی بیمار را بهبود بخشند شامل افزایش خودکارآمدی بیمار و مدیریت شفاف اطلاعات، به طور فزاینده در همکاری مستقیم با بیماران است. پزشکان متخصص داخلی باید آرزو داشته باشند تا آنها و تیم‌هایشان بتوانند بیشتر مراقبت‌های پزشکی مداوم بیماران خود را از جمله در مورد بیماری‌های مزمن شایع ارائه دهند. این تغییر پارادایم نیاز به تغییرات اساسی دارد، به ویژه ایجاد یک سیستم جدید مالی، تعمیرات اساسی دوره دستگیری پزشکی داخلی و پاسخگویی به فرصت‌هایی که تغییرات تکنولوژی ارائه می‌دهد.



## توصیه‌ها:

۱. پزشکان داخلی باید به ارزش‌ها و شایستگی‌های اصلی خود وفادار بمانند، اگرچه نیروهای بازار ممکن است زمینه را برای کنار گذاشتن آنها در هنگام سازگاری با هرج و مرج ایجاد کند. نقاط قوت رشته ما برای تأمین نیازهای بیماران، ارتقا رفاه آنها و مراقبت‌های دلسوزانه بسیار حیاتی است.

۲. حوزه ما باید در ارائه مراقبت‌های اولیه بدون عارضه تا ارائه مراقبت مداوم به بیماران با بیماری‌های مزمن متعدد، پیچیده، گسترده و عمیق باشد. به عنوان تأمین‌کننده گان اصلی سلامت در بزرگسالان، متخصصان داخلی به مهارت‌هایی در زمینه زنان، پوست، ارتوپدی، گوش و حلق و بینی، روانپزشکی و فوق تخصص‌های پزشکی داخلی احتیاج دارند.

۳. پزشکی داخلی باید از تغییرات در سیستم‌های اطلاعاتی، خصوصاً سیستم‌های نویدبخش بهبود مشارکت با بیماران، ارتقا خودکارآمدی، افزایش کارایی مراقبت، کاهش هزینه‌ها و بهبود نتایج استفاده کند.

۴. تحصیلات تکمیلی و مداوم پزشکی باید تسلط اصلی را برای رضایت بیمار ایجاد کند. تسلط در رشته ما باید شامل ارائه مراقبت، مدیریت، سیستم‌های اطلاعاتی و مهارت‌های هدایت تیم و همچنین دانش و مهارت پزشکی داخلی باشد.

۵. متخصصین داخلی معمولاً باید در تیم‌ها کار کنند و از طریق تماس مستقیم با بیماران، ارتباط تلفنی سنتی (مستقیم یا از طریق کارکنان) و ارتباطات غیر همزمان بیشتر با استفاده از پست الکترونیکی و سایر فن‌آوری‌های ارتباطی جدید، خدمات را ارائه دهند. متخصصان داخلی در هر کجا که طبابت می‌کنند باید مراقبت از اعضای تیم خود را بر عهده بگیرند و مسئولیت مراقبت از آنها را بر عهده بگیرند تا بتوانند بیشتر مراقبت‌های موردنیاز بیماران خود را فراهم کنند.

۶. تأمین مالی فعلی خدمات پزشکان، به ویژه

هزینه خدمات، باید اصلاح شود، یا بازسازی شود تا شامل پرداخت هزینه خدمات ارائه شده در خارج از ویزیت‌های حضوری سنتی باشد. مدت زمان صرف شده برای نظارت بر مراقبت‌های طولانی‌مدت، مدیریت تیم‌ها و ارائه خدمات از طریق تلفن و ایمیل به پزشکان باید پرداخت شود.

۷. آموزش تخصص پزشکی داخلی باید اصلاح و بازسازی شود تا هم دانش پزشکی گسترده و عمیق داشته باشد و هم مهارت‌های اضافی در انفورماتیک، مدیریت و رهبری تیم را به دست آورد. دست‌اندرکاران پزشکی داخلی باید گزینه‌هایی برای ۱ تا ۲ سال پایانی برنامه خود داشته باشند تا نیازهای خاص پزشکی و اهداف شغلی پیش‌بینی شده خود را برآورده سازند، و غالباً گواهی صلاحیت افزوده (CAQ) یا معادل آن را در زمینه‌های ویژه پزشکی خاص تهیه می‌کنند.

۸. مربیان و محققان طب داخلی باید به عنوان رهبر ظاهر شوند و تغییراتی را که در این چشم‌انداز دید وجود دارد، در جهان دانشگاهی ترویج دهند. آنها به حمایت سایر رهبران دانشگاهی، به ویژه روسای بخش‌ها نیاز خواهند داشت. مهارت و توسعه مهارت باید گسترش یابد تا دانشکده بتواند تسلط و ابزار آموزش تدریس انفورماتیک پزشکی، هدایت تیم و مدیریت عمل را کسب کند. تحقیقات شامل مدیریت عملی و عملیاتی، ایجاد تصمیم‌گیری مشترک مؤثرتر و سوابق پزشکی شفاف و ارتقا ارتباط شخصی نزدیک بین پزشکان و بیماران خواهد شد. تحقیقات باید نه تنها به عنوان مستند بلکه به منظور بهبود ارزش مراقبت‌های کلی، جامع و مداوم ادامه یابد.

---

# Upadacitinib (نام تجاری Rinvoq) یا Abatacept (نام تجاری Orencia) در آرتریت روماتوئید:

---

نویسندگان:

Andrea Rubbert-Roth, MD, Jeffrey Enejasa, MD, Aileen L. Pangan, M.D.,  
Boulos Haraoui, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

ضد روماتیسم اصلاح کننده بیماری (DMARDS)  
مشخص نیست.

## روش‌ها:

در این آزمایش ۲۴ هفته‌ای، ۳ فاز، دوسوکور، کنترل شده، ما به طور تصادفی بیماران را در نسبت ۱:۱ قرار دادیم تا با ترکیب پایدار با DMARDS Upadacitinib خوراکی (۱۵ میلی گرم یک بار در روز) یا abatacept وریدی، دریافت کنند. نتیجه اصلی اولیه، ارزیابی تغییر در سطح ابتدایی نمره فعالیت بیماری بر اساس سطح پروتئین واکنش پذیر C بود (دامنه ۰ DAS28-CRP تا ۴/۹، نمرات بالاتر نشان‌دهنده فعالیت بیشتر بیماری بود) در هفته ۱۲ بود.

در یک آزمایش ۲۴ هفته‌ای شامل بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که به داروهای بیولوژیکی مقاوم بودند، مهارکننده JAK1 upadacitinib نسبت به abatacept در کاهش فعالیت بیماری که با اندازه‌گیری ترکیبی از تغییرات مفصل و پروتئین واکنش پذیر C ارزیابی می‌شود، برتر بود.

## سابقه و هدف:

Upadacitinib یک مهارکننده خوراکی انتخابی ژانوس کیناز برای درمان آرتریت روماتوئید است. اثر بخشی و ایمنی Upadacitinib در مقایسه با abatacept یک تعدیل‌کننده سلول T، در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مقاوم به داروهای بیولوژیک



نتایج ثانویه اصلی در هفته ۱۲ برتری Upadacitin-ib نسبت به abatacept در تغییر DAS28-CRP و درصد بیماران بهبود یافته با توجه به DAS28-CRP کمتر از ۶/۲ بود.

### نتایج:

در مجموع ۳۰۳ بیمار Upadacitinib دریافت کردند و ۳۰۹ بیمار abatacept دریافت کردند. در پایه DAS28-CRP در گروه Upadacitinib 70/5 و در گروه abatacept، ۸۸/۵. میانگین تغییرات در هفته ۱۲ به ترتیب -۵۲/۲ و -۰۰/۲ بود. درصد بیماران بهبود یافته در گروه Upadacitinib ۳۰٪ و ۳/۱۳٪ در گروه abatacept بود. در طی دوره درمان، یک مرگ، یک سکته مغزی و دو ترومبوا مبولی وریدی در گروه Upadacitinib رخ داد و بیماران بیشتری در گروه Upadacitinib نسبت به گروه abatacept دارای افزایش سطح آمینوترانسفر از کبدی بودند.

### نتیجه گیری:

در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مقاوم به DMARDS بیولوژیکی، Upadacitinib در تغییر DAS28-CRP و بهبود بیماری در هفته ۱۲ نسبت به abatacept برتر بود اما با عوارض جانبی جدی تری همراه بود. برای تعیین تأثیر و ایمنی Upadacitin-ib در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، آزمایشات طولانی تر و بزرگتر لازم است.

# عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی

نویسندگان:

Stephen Y. Liang, Sara L. Cross, Nigar Kirmani

مترجم: گیلدا خسرونی

## مننژیت:

باکتریایی است و ممکن است علائم تنفسی فوقانی یا التهاب حنجره در آن وجود داشته باشد.  
• از نظر بالینی نمی‌توان بین علل باکتریایی، ویروسی و غیرعفونی تمایز قائل شد.

مننژیت التهاب مننژهای اطراف مغز و یا نخاع است. می‌تواند به دلیل عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی یا علل غیرعفونی مانند داروها ایجاد شود.

## تشخیص بالینی:

**تست تشخیصی:**  
برای تشخیص نیاز به نمونه مایع مغزی نخاعی با اندازه‌گیری فشار مغزی نخاعی، بررسی مایع مغزی نخاعی (CSF)، گلوکز و شمارش سلول با رنگ آمیزی گرم است. همیشه باید کشت خون انجام شود. سی‌تی‌اسکن سر قبل از نمونه مغزی نخاعی بحث برانگیز است اما به طور کلی برای بیماران جوان، بدون نقص ایمنی بدن بدون اختلالات عصبی کانونی، تشنج یا سطح هوشیاری ضعیف، لازم نیست.

تشخیص مننژیت باید در هر بیمار مبتلا به تب و گرفتگی گردن و علائم نورولوژیک، به ویژه اگر عفونت یا ترومای سر وجود داشته باشد، در نظر گرفته شود.

مننژیت باکتریایی یک فوریت پزشکی است. درمان را نباید برای اندازه‌گیرهای تشخیصی به تاخیر انداخت. زیرا پیش آگهی منوط به شروع سریع درمان ضد میکروبی است.

• مننژیت آسپتیک معمولاً خفیف‌تر از مننژیت



یافته‌های معمول CSF در مننژیت باکتریایی شامل پلوسیتوز نوتروفیل، افزایش قابل توجه پروتئین CSF و کاهش سطح گلوکز است.

- در مننژیت آسپتیک، پلئوسیتوز لنفوسیتی شایع است (اگرچه نوتروفیل‌ها ممکن است در اوایل دوره بیماری غالب باشند). CSF PCR می‌تواند ویروس، ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و HIV را تشخیص دهد.

- بسته به سناریوی بالینی، سایر مطالعات بالقوه مفید CSF شامل راژین سریع پلاسما (RPR)، رنگ آمیزی اسید فست، تشخیص آنتی‌ژن لاتکس آگلوتیناسیون، آنتی‌ژن کریپتوکوک و آنتی‌بادی‌های آربو ویروس است.

## درمان:

درمان شامل اندازه‌گیری‌های حمایتی و درمان ضد میکروبی است. هر زمان که به مننژیت حاد باکتریایی مشکوک بودیم، باید درمان ضد میکروبی تزریقی با دوز بالا را در اسرع وقت شروع کنیم. تا زمانی که علت مننژیت مشخص نشود، رژیم تجربی باید براساس عوامل خطر بیمار و آزمایش رنگ آمیزی گرم CSF باشد.

- در صورت مشاهده ارگاناسم‌ها، در حالی که در انتظار نتایج کشت هستیم، با سفالوسپورین نسل سوم با دوز بالا (سفتریاکسون ۳ گرم IV هر ۱۲ ساعت) و وانکومايسين ۱ گرم IV هر ۸ تا ۱۲ ساعت توصیه می‌شود.

- آمپی‌سیلین ۲ گرم IV هر ۴ ساعت برای پوشش لیستریا مونوسیتوزن برای بیماران با نقص ایمنی و مسن‌تر باید اضافه شود.

- در شرایط پس از جراحی، یا بعد از ضربه به سر یا ستون فقرات، وانکومايسين با دوز بالا و سفتازیدیم یا سفپیم ۲ گرم IV هر ۸ ساعت ضروری است. هنگامی که داده‌های مربوط به کشت خون شناخته شدند، رژیم‌های تجربی باید تغییر کنند.

- دگزامتازون ۱۰ میلی‌گرم وریدی هر ۶ ساعت که

قبل یا با درمان آنتی بیوتیک اصلی شروع شده است و تا ۴ روز ادامه دارد، خطر ناتوانی عصبی را در بیماران مبتلا به مننژیت ناشی از استرپتوکوک پنومونیه کاهش می‌دهد. فایده استفاده از استروئیدها برای مننژیت باکتریایی ناشی از موجودات دیگر ثابت نشده است و در صورت جداسازی پاتوژن‌های مختلف، باید مصرف آنها قطع شود.

## درمان برای عفونت‌های خاص:

برای *S. pneumoniae*، پنی‌سیلین جی ۴ میلیون هر ۴ ساعت به مدت ۱۴ روز، زمانی مناسب است که میکروارگاناسم کاملاً به پنی‌سیلین حساس باشد. سفتریاکسون یا سفوتاکسیم با دوز بالا (همانطور که قبلاً توضیح داده شد) برای میکرو ارگاناسم‌های حساس به پنی‌سیلین استفاده می‌شود و در صورت وجود مقاومت به سفتریاکسون یا مقاومت به پنی‌سیلین سطح بالا، وانکومايسين اضافه می‌شود. گزینه‌های بیماران به شدت آلرژیک به پنی‌سیلین، وانکومايسين به همراه ریفامپین ۳۰۰ میلی‌گرم خوراکی تک دوز یا کلرامفنیکل ۱ گرم IV هر ۶ ساعت است. وانکومايسين نباید به تنهایی استفاده شود. دگزامتازون، همانطور که قبلاً توضیح داده شد، در صورت تجویز در اوایل درمان، می‌تواند یک داروی کمکی ارزشمند باشد.

- برای *N. meningitidis*، سفتریاکسون یا سفوتاکسیم با دوز بالا حداقل ۵ روز پس از اتمام تب بیمار ادامه می‌یابد، که البته یک دوره کامل ۷ روزه است. کلرامفنیکل یک گزینه برای بیمار آلرژیک به پنی‌سیلین است. بیماران باید حداقل در ۲۴ ساعت اول در یک اتاق خصوصی با ایزوله تنفسی قرار بگیرند. نزدیکان بیمار (به عنوان مثال، افرادی که در همان خانه زندگی می‌کنند و کارکنان مراقبت‌های بهداشتی که از نزدیک با ترشحات مانند لوله‌گذاری تماس دارند) باید یک بار پروفیلاکسی را با سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی یا ریفامپین، پیشنهاد ۶۰۰ میلی‌گرم خوراکی به مدت ۲ روز یا سفتریاکسون ۲۵۰ میلی‌گرم تزریقی عضلانی دریافت کنند. کمبود Terminal Compo-

(C9 تا Complement nent تا C۹) باید در بیماران

مبتلا به عفونت‌های مکرر مننژوکوکی منتفی باشد.

## عفونت‌های و نتریکولیت و شانت

### ونتریکولوپریتونئال:

#### اصول کلی:

به طور معمول در بیماران جراحی مغز و اعصاب دیده می‌شود. توسط گونه‌های استافیلوکوک کواگولاز منفی، استافیلوکوکوس اورئوس و پروپیونی باکتریوم ایجاد می‌شود.

#### درمان:

با وانکومايسين IV با و یا بدون ریفامپیسین یا تزریق وانکومايسين داخل بطن مغز درمان می‌شود. برداشتن شنت آلوده اغلب برای درمان ضروری است.

#### انسفالیت

#### اصول کلی:

انسفالیت التهاب پارانشیم مغز است که معمولاً با عفونت‌های ویروسی همراه است. HSV-1 شایعترین و مهمترین علت ایجاد پراکنده عفونی انسفالیت است. از دیگر دلایل مهم آن می‌توان به ویروس دنگی و منگوانسفالیت آربو ویروس مانند ویروس نیل غربی (WNV) اشاره کرد.

#### تشخیص:

#### تظاهرات بالینی:

شکایت گزارش شده شامل تب و ناهنجاری‌های عصبی، به ویژه با تغییر شخصیت یا تشنج می‌باشد و معمولاً بدون علائم مننژ است.

#### آزمایش تشخیصی:

تشخیص با شناسایی HSV-1 در CSF توسط PCR تأیید می‌شود. با این حال، یک PCR منفی انسفالیت HSV را رد نمی‌کند.

• مننژیت لیستریا مونوسیتوزنز در بزرگسالان با سرکوب سیستم ایمنی و افراد مسن دیده می‌شود. درمان با آمپی‌سیلین ۲ گرم IV هر ۴ ساعت در ترکیب با آمینوگلیکوزید تجویز شده به مدت حداقل ۳ تا ۴ هفته انجام می‌شود. تری متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMX؛ ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم IV هر ۶ ساعت) گزینه‌ای برای بیماران آلرژیک به پنی‌سیلین می‌باشد.

• مننژیت باکتریایی گرم منفی معمولاً عارضه ضربه سر یا روش‌های جراحی مغز و اعصاب است. سفنازیدیم با دوز بالا یا سفپیم ۲ گرم IV هر ۸ ساعت برای اکثر عوامل بیماری‌زا، از جمله سودوموناس آئروژینوزا استفاده می‌شود. ممکن است برای پاتوژن‌های حساس از سفتریاکسون یا سفوتاکسیم با دوز بالا استفاده شود. گزینه‌های جایگزین شامل مروپنم و سیپروفلوکساسین هستند.

• مننژیت استافیلوکوکوس اورئوس معمولاً در نتیجه باکتری می‌درجه بالا، گسترش از کانون مننژ، یا اقدامات جراحی مغز و اعصاب اخیر است. اکساسیلین و نافسیلین ۲ گرم هر ۴ ساعت داروهای انتخابی هستند. داروها سفالوسپروین‌های نسل اول به طور قابل اعتماد به CSF نفوذ نمی‌کنند. وانکومايسين باید برای بیماران آلرژیک به پنی‌سیلین و در صورت احتمال یا تأیید مقاومت به متی‌سیلین استفاده شود. ریفامپین نیز ممکن است لازم باشد.

• برای مننژیت انتروویروس، درمان با مراقبت‌های حمایتی است. آسیکلوویر، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم IV هر ۸ ساعت، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم IV هر ۸ ساعت، برای مننژیت HSV متوسط تا شدید استفاده می‌شود.

## درمان:

درمان با آسیکلوویر ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم IV هر ۸ ساعت می باشد که بیش از ۱ ساعت با آبرسانی کافی تزریق می شود، که باید در ابتدای تشخیص آغاز شود و برای ۱۴ تا ۲۱ روز ادامه یابد، مگر اینکه تشخیص رد شود. تأخیر در شروع درمان تا حد زیادی خطر پیامدهای عصبی ضعیف را افزایش می دهد.

## آبسه مغز

### اصول کلی:

آبسه مغز در میزبان با نقص سیستم ایمنی معمولاً منشأ باکتریایی دارد و نتیجه انتشار از کانون مجاور یا آمبولی سپتیک از آندوکاردیت است. عفونت اغلب مخلوط است با استرپتوکوک های دهانی استافیلوکوک اورئوس و anaerobes شایع ترین عوامل بیماری زا هستند.

### تشخیص:

تشخیص رادیوگرافی است، نشانه های بیماری در MRI یا CT با کنتراست دیده می شود. علت میکروبیولوژیک باید توسط آسپیراسیون، بیوپسی یا در زمان جراحی تعیین شود.

درمان براساس حدس بالینی باید محتمل ترین عوامل بیماری زا را براساس محل عفونت اولیه پوشش دهد. اگر هیچ عفونت قبلی پیدا نشود، سفالوسپورین نسل سوم همراه با مترونیدازول و وانکومایسین یک رژیم معقول است تا زمانی که داده های کشت در دسترس باشد (Int J ۱۳۶: ۹; Surg ۲۰۱۱). درمان غالباً جراحی با افزون داروهای ضد میکروبی سیستمیک است.

## نوروسیستی سرکوزیس Neurocysticercosis

### اصول عمومی:

این بیماری توسط تنیا سولیوم در مغز ایجاد می شود. عفونت از خوردن گوشت خوک نپخته تخم مرغ حاوی تنیا سولیوم، که در مکزیک و آمریکای مرکزی بومی است، حاصل می شود. به دلیل مهاجرت

ناقلین از مناطق بومی، اخیراً تشخیص های مربوط به نوروسیستی سرکوزیس در کشورهای پیشرفته افزایش یافته است.

### تشخیص:

تظاهرات بالینی می تواند به صورت تشنج های جدید، هیدروسفالی یا ناهنجاری های عصبی کانونی بروز کند.

### آزمایش تشخیصی:

باید به نوروسیستی سرکوزیس در بیمارانی که تشنج جدیدی با علت ناشناخته دارند و در مناطق بومی قرار دارند، مشکوک شد.

تصویربرداری از مغز، کیست های تک چشمی متعدد مشخصی را نشان می دهد که ممکن است تقویت شوند یا نشوند. یافته های ائوزینوفیل ها در CSF بیانگر تشخیص است. آزمایشات سرولوژیک در مراکز کنترل بیماری (CDC) موجود است.

### درمان:

درمان ممکن است به جراحی و یا دوز بالا آلبندازول یا پرازیکوانتل نیاز داشته باشد، این امر بستگی به محل کیست و شدت آن دارد. داروهای ضد تشنج، نظارت بر فشار داخل جمجمه و استروئیدها ممکن است برای کنترل علائم بیماری نیاز باشد (Lamcet ۲۰۰۳; ۳۶۲: ۵۴۷).

# پزشکی داخلی: گذشته، حال، آینده

نویسندگان:

دبیر کل کالج پزشکی داخلی (بوینس آیرس، آرژانتین) سال ۲۰۰۷ R.M. Cataldi Amatriain

مترجم: گیلدا خسرونی

"پزشک داخلی" در آلمان متولد شد و دو سال بعد، اولین کنگره جهانی پزشکی داخلی در آلمان در ویزبادن برگزار شد. قرن گذشته قرن تخصص‌های پزشکی بود (پزشکان، پزشکان عمومی بودند و باید همه کارها را می‌دانستند و انجام می‌دادند)، که از آخرین دوره جنگ جهانی اول چند برابر شد. چند دهه بعد پیشرفت‌های تکنولوژیکی این روند را افزایش داد. یک نفر معتقد بود که در آینده ماشین‌آلات جایگزین پزشکان می‌شوند. قابل توجه است که تخصص‌های بالینی (قلب، پنومونولوژی، گوارش، نفرولوژی، غدد درون ریز، مغز و اعصاب، و غیره) توسط معلمان بزرگ پزشکی داخلی تأسیس شدند که هر روز در زمینه خاص یا

طب داخلی از کلینیک‌های پزشکی می‌آید و در دوره‌های یونان و روم باستان (بقراط و جالینوس) کم‌کم پیشرفت کرد. از اوایل قرن دوم و تا یک سال پس از رنسانس، مشارکت‌ها ضعیف بود. در قرن نوزدهم سه روش تفکر پزشکی در اروپا و دانش پزشکی پیشرفته بوجود آمد: کلینیک آناتوموکلینیک (فرانسه)، فیزیوپاتولوژی (آلمان) و اتیوپاتوژنیک (انگلیس). در قرن ۲۰ مفهوم انسان‌شناسی، مانند طب کل نگر، ظاهر شد. به لطف طب درخشان اروپایی و به ویژه در فرانسه، قرن بیستم قرن طلایی پزشکی داخلی بود. استرومپل (Strümpell) در آلمان اولین کتاب در مورد بیماری‌های داخلی را نوشت (عبارت



حوزه داخلی متخصص تر می شدند. این برای پزشکان نسل بعدی که معمولاً بدون آموزش و تجربه کافی در پزشکی داخلی وارد تخصص های بالینی می شوند نمی توانست، اتفاق بیفتد. طب داخلی، تخصصی منحصر به فرد بود که خالص ترین سنن بالینی و رشد کامل نشانه شناسی (سمبولوژی) را در بیمارستان ها از طریق تاریخچه دقیق کلینیکی، روش بالینی، راندها، بحث های دانشگاهی، جلسات آناتوموکلینیک فرهنگی و بسیاری از فعالیت های دیگر دریافت کرد.

بوورها و هلندی، که می توان او را پدر آموزش بالینی مدرن دانست، دماسنج را معرفی کرد و تفاوت بین علامت گذاری عینی و علامت شناسی ذهنی (مانند علائم و نشانه ها) را نشان داد. علائم بیماری (به عنوان مثال علائم و نشانه ها). Auenbrugger اتریشی پروسکیون قفسه سینه را کشف کرد اما ۴۰ سال طول کشید تا به لطف کوروپسارت، بنیانگذار کلینیک های فرانسه، اعتبار جهانی خود را بدست آورد. Laënnec استتوسکوپ را کشف کرد و معاینه از طریق گوش کردن را توصیف کرد، بنابراین تمرین بالینی ابزاری را آغاز کرد. Skada اتریشی، معروف به blitzdiag-nosen (تشخیص فوری)، عضوی از "مدرسه دوم وین" بود و مراحل تشخیص را استاندارد کرد.

زمان نظریه پردازان بزرگ بود: تروسو، ژاکود، پوتین، دیلافوی، لاسهگ، گلنارد و واکز در فرانسه. دی ذبیوانی و پنده در ایتالیا؛ فلینت و اسلر از آن سوی اقیانوس اطلس، در میان بسیاری از پزشکان دیگر. معلم کلینیک های ایتالیا، جورجیو باگلیوی، معاصر، نویسنده جمله مشهوری بود: جوانان هرگز کتابی آموزنده تر از خود بیمار نخواهند یافت.

تا قبل از بوورها، هر نظریه ابتدا با انطباق آن با آزمایشات بر بیمار ایجاد می شد، اما هلندی ها خلاف این را آموزش می دادند: بیمار ابتدا معاینه می شد و بیماری مورد مطالعه قرار گرفت، سپس بر این اساس نظریه ساخته می شد. زندگینامه نویسان می گویند که بوورها در بیمارستان لیدن، در دو اتاق کوچک تنها

با دوازده تخت، نیمی از پزشکان بالینی اروپا را با این روش آموزش داده است. این باور که متخصص داخلی خود را فقط در مدیریت بیماران بستری در بیمارستان متخصص می کند و بیماران سرپایی توسط پزشکان عمومی مدیریت می شوند، اشتباه است. کلینیک های پزشکی مدت زمان طولانی وجود داشته اند و بخشی از کلینیک های عمومی یا از نظر گسترده-گی، پزشکی عمومی بودند. ریشه کلینیک های پزشکی در اروپای باستان و طب داخلی در اروپای مدرن است. امروزه حدود ۸۰٪ تا ۷۰٪ بیماران بالغ در یک جمعیت عمومی توسط پزشکان داخلی اداره می شوند، جامعه نمی تواند جنبه های اقتصادی را نادیده بگیرد و اینکه متخصصان داخلی متخصصانی هستند که در زمینه پیچیدگی بیماری های بالینی بزرگسالان بسیار واجد شرایط و آموزش دیده اند و دیگر متخصصان نمی توانند جایگزین آنها شوند. ما از پیش بینی ویلیام اسلر که معتقد بود متخصصان داخلی پیچیده ترین، همه کاره ترین و برجسته ترین پزشک عمومی هستند و آینده موفقی را برای آنها پیش بینی می کرد خیلی دوریم. در نیمه دوم قرن بیستم متخصص داخلی حوزه فعالیت خود را در مراحل مشاوره به سایر متخصصان و فوق تخصص ها واگذار کرده اند. سیریل روزمن، رئیس دانشکده بین المللی طب داخلی، فکر می کند که وضعیت معلمان بزرگ پزشکی داخلی روشن نیست، اما او تلاش می کند تا متخصص داخلی را از نظر اقتصادی نجات دهد، زیرا برخی از بیماران توسط بسیاری از متخصصان معاینه می شوند در حالی که فقط توسط یک متخصص داخلی می توانند معاینه شوند که در نتیجه هزینه ها را کاهش می دهند. رزمن می گوید که طبابت بالینی همیشه با تردید همراه است و متخصص داخلی دارای بهترین هنر بالینی برای تصمیم گیری مناسب در شرایطی است که چند بیماری وجود دارد. این تمایز کلاسیک بین متخصصان عمومی و متخصصان داخلی (یا فوق تخصص) است. با این وجود مدیریت کامل یک بیمار فقط توسط



پزشکان داخلی ارائه می‌شود. در هزاره سوم ما با یک سری چالش‌های مربوط به بهداشت، هم دولتی و هم خصوصی روبرو هستیم. جهانی سازی ما را به یک واقعیت وحشی اقتصادی وادار می‌کند و در بعضی موارد بین پزشکان یا مدیران سلامت فاصله می‌اندازد. متخصص داخلی باید خود را با این شرایط جدید و نیازهای ضروری سازگار کند. سیاست‌های رفاهی در مراقبت‌های سرپایی. در پذیرش‌های ساده تاکید کرده است. ما به پزشکی جدیدی نیاز داریم که از نظر فنی کارآمد، از نظر اخلاقی صحیح، انسانی، ارزان و مقرون به صرفه اقتصادی باشد. پزشک داخلی نه می‌تواند و نه باید جنبه‌های مدیریت را نادیده بگیرند، بلکه باید شرایط اخلاقی آنها را هدایت کنند تا از شأن بیمار نسبت به سایر عوامل حمایت کنند. برای متخصصین داخلی بسیار مهم است که برخی از مباحث تخصصی را مرتب کنند. لازم است که مدارس و جوامع حرفه‌ای پزشکی داخلی تلاش مشترکی برای بازیابی نقش متخصصان داخلی انجام دهند. کالج بین‌المللی طب داخلی این مأموریت را به عنوان یک هدف استراتژیک در نظر گرفته است.

# علائم گوارشی مرتبط با COVID-19 تأثیر آن بر میکروبیوم روده

نویسنده:

Sania villapol

مترجم: گیلدا خسرونی

## خلاصه:

می‌شود. بنابراین، تشخیص علائم گوارشی قبل از مشکلات تنفسی در طی COVID-19 می‌تواند در تعیین بیومارکرهاى زیستی جدید بیماری کمک کرده و به شناسایی اهداف درمانی جدید کمک کند. روشن شدن تغییرات میکروبیوم به عنوان بیومارکرهاى زیستی قابل اعتماد در زمینه COVID-19، بخشی از پازل بیماری است و نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

## مقدمه:

سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2)، در دسامبر ۲۰۱۹ در استان ووهان (چین) شناخته شد.

SARS-CoV-2 باعث بیماری تنفسی شدید ۲۰۱۹ (COVID-19) می‌شود. در ۱۱ مارس سال ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی تشخیص داد که شیوع ویروس کرونا به سطح همه‌گیر رسیده است. طبق اعلام دانشگاه جان هاپکینز، تا ۱۲ آگوست سال ۲۰۲۰، بیش از ۲۰ میلیون مورد تایید شده در سراسر

سندرم حاد تنفسی حاد کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) باعث بزرگترین بیماری همه‌گیر در جهان از زمان آنفولانزای ۱۹۱۸ شده است. پیامدهای بیماری کرونا ویرانگر است و به بزرگترین معضل دنیا تبدیل شده است. در آغاز، SARS-CoV-2 در درجه اول به سیستم تنفسی حمله می‌کند بنابراین نشان‌دهنده نقطه اصلی ورود به میزبان است، اما همچنین می‌تواند اندام‌های مختلف را تحت تأثیر قرار دهد. اگرچه بیشتر بیماران علائمی نشان نمی‌دهند یا علائم آنها خفیف است، اما برخی از افراد مبتلا به SARS-CoV-2 دچار به اختلال شدید عملکرد ارگان‌های مختلف می‌شوند. ابتلا به Covid 19 به همراه بیماری‌های فشار خون، دیابت، چاقی و سن بالا باعث می‌شود که عواقب عفونت به طور جدی تشدید شود. همچنین، SARS-CoV-2 می‌تواند در مراحل اولیه بیماری علائم گوارشی مانند استفراغ، اسهال یا درد شکمی ایجاد کند. اختلال عملکرد روده باعث تغییر در میکروب‌های روده و افزایش سیتوکین‌های التهابی



جهان و بیش از ۷۴۰۰۰۰ مورد مرگ و میر جهانی وجود دارد.

طی ۹ ماه گذشته، جمعیت جهانی با مشکلاتی روبرو بوده است که هم سلامت جهانی و هم اقتصاد اجتماعی جهانی را تحت تأثیر قرار داده است. شیوه انتقال، علائم، واکسن‌ها و درمان‌های COVID-19 همچنان نامشخص است و بسیاری از موارد همچنان ناشناخته است. استراتژی فوری برای مهار شیوع این ویروس انجام یک واکسیناسیون عمومی جامعه است همچنین محدود کردن مرادوات اجتماعی، به حداقل رساندن اجتماعات، دورکاری، اجرای فاصله اجتماعی و ماسک زدن تا حد ممکن است. این امر براساس توانایی انتقال بالای SARS-CoV-2 از طریق قطرات تنفسی بزرگ و از راه هوا است. برخلاف ویروس‌های دیگر در خانواده ویروس کرونا، SARS-CoV-2 برخی افراد پس از آلودگی علائم کمی دارند یا هیچ علائمی ندارند. بنابراین، افراد بدون علامت مبتلا به COVID-19 می‌توانند ویروس را گسترش دهند. این ظرفیت انتقال خاموش دلیل اصلی گسترش این ویروس است که علی‌رغم تلاش بیشتر برای کنترل و مهار، همچنان به انتقال و آلوده کردن جمعیت جهانی به روشی شتابدار و غیرقابل کنترل ادامه می‌دهد. افراد بدون علامت بدون ایجاد علائم معمولی COVID-19 موفق به از بین بردن ویروس می‌شوند، و این نشان‌دهنده ارتباط آن با سیستم ایمنی بدن است و ممکن است کلید شکست ویروس کرونا باشد.

COVID-19 نه تنها سیستم تنفسی و قلبی عروقی بلکه سیستم عصبی مرکزی (CNS) و دستگاه گوارش را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. هدف این مقاله بررسی این موضوع است که آیا عفونت SARS-CoV-2 مرتبط با تغییرات دستگاه گوارش، ممکن است به مراحل خاصی از COVID-19 و التهاب مرتبط با آن باشد. ما همچنان مطالعات مربوط به پروفایل میکروبیوم در سیستم ایمنی روده را در بیماران مبتلا به COVID-19 بررسی خواهیم کرد. این مرور رویکردهایی را برای درمان اصلاح میکروبیوتا در

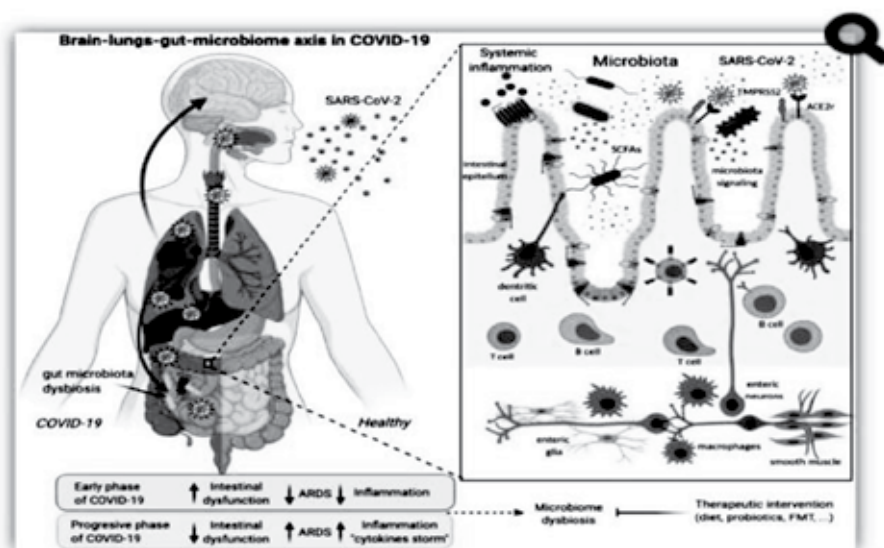
مراحل اولیه COVID-19، فراتر از رویکردهای ضد ویروسی و ضد التهابی ارائه می‌دهد. مداخلات درمانی جدید ممکن است از طریق ترمیم میکروبیوم روده در افراد آلوده به SARS-CoV-2 برای کاهش التهاب سیستمیک، آسیب روده و محدود کردن اثرات ناشی از CNS از طریق محور مغز - روده امکان پذیر باشد. اولین و آخرین مراحل عفونت SARS-CoV-2:

بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک مراحل مختلف گسترش COVID-19 را توصیف می‌کنند. مرحله اولیه یا ویروسی، اندکی پس از عفونت، با بار ویروسی زیاد و کم بودن فعالیت التهابی مشخص می‌شود و علائمی ندارد، همچنین با بیماری دستگاه گوارش همراه است (شکل ۱). علاوه بر این، بیماران مبتلا به COVID-19 بیشترین میزان بار ویروسی را در ابتدای عفونت داشتند که متعاقباً با گذشت زمان کاهش یافته و می‌تواند گسترش سریع بیماری را توضیح دهد. در طی مرحله پیش‌رونده یا اواخر عفونت، افراد مبتلا به COVID-19 علائم شدید مانند مشکلات تنفسی و تب را پیدا می‌کنند. سلول‌های ایمنی مانند نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها، سیتوکین‌های التهابی و گونه‌های فعال اکسیژن تولید می‌کنند. همچنین، تظاهرات تنفسی مانند سرفه، خلط و تنگی نفس و به دنبال آن تب یا ذات‌الریه شایع‌ترین علائم هستند. در یک مطالعه با ۱۰۲ بیمار مبتلا به COVID-19، سطح سرمی سیتوکین‌ها به عنوان اینترلوکین (۶-IL و ۱۰-IL شاخص شدت بیماری بودند، که نشان می‌دهد سطوح بالای سیتوکین پیش التهابی با توسعه بیماری شدیدتر همراه است. برخی از بیماران مبتلا به COVID-19 دچار عوارض شدیدی از جمله سندرم دیسترس تنفسی حاد، بیماری‌های قلبی عروقی، سندرم‌های اختلال عملکرد چند عضو یا شوک سپتیک بودند. این عوارض مربوط به ترشح سیتوکین‌ها و التهاب بیش از حد یا «سندرم طوفان سیتوکین» است (شکل ۱). فرد در مرحله اولیه هنگامی که بیماری خود را با علائم تنفسی نشان نمی‌دهد، عفونت بیشتری دارد و انتقال قبل از بروز علائم ممکن



است نقش مهمی دارد. با این وجود، تشخیص عفونت SARS-CoV-2 در افراد بدون تب و یا علائم تنفسی دشوار است زیرا آزمایش‌های SARS-CoV-2 معمولاً در افراد الوده و بدون علائم انجام نمی‌شود.

Fig 1



## Illustrative model of SARS-CoV-2 infection and its association with the lung-gut-brain axis and microbiome dysbiosis. Angiotensin-Converting Enzyme II (ACE2) and

به طور خلاصه، زیرمجموعه‌ای از علائم مرتبط با COVID-19 در مرحله اولیه، عوارض روده‌ای مانند استفراغ یا اسهال است. تشخیص این علائم نه تنها ممکن است منجر به کندی در انتقال شود، بلکه می‌تواند در پیچ‌های برای درمان‌های جدید باشد تا از شدت COVID-19 بکاهد. اگر بار ویروسی تشخیص داده شده، عفونی تلقی شود، برای تفسیر صحیح مراحل بیماری و نحوه ارتباط آن با علائم تنفسی یا گوارشی، مطالعات بیشتری لازم است.

مشخصات بالینی بیماران COVID-19 با علائم گوارشی و التهاب روده:

COVID-19 یک عفونت در حال ظهور است که باعث نگرانی شدید در مورد تظاهرات تنفسی می‌شود. علاوه بر این، اسهال و سایر علائم گوارشی اغلب در بیماران مبتلا به COVID-19، مشاهده می‌شود. عفونت ویروسی باعث تغییر نفوذپذیری روده و در نتیجه اختلال در عملکرد سلول‌های روده‌ای می‌شود. ما در بررسی متوجه شدیم که اسهال در بیماران سندرم حاد تنفسی حاد (SARS) یک علامت تکراری است که در ۴۰٪

از بیماران رخ داد. مشکلات روده‌ای نیز با شدت عفونت همراه بود. بیماران مبتلا به اسهال نیاز بیشتری به کمک تنفسی و مراقبت‌های ویژه داشتند. SARS-CoV همچنین در بیوپسی روده بزرگ و انتهای روده بزرگ شناسایی شد. در سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS)، چندین مطالعه وجود اسهال را بین ۱۴ تا ۵۰ درصد موارد نشان داد. با این حال، پیش آگهی بیماری با شدت کمتری در بیماران مبتلا به MERS با علائم گوارشی، مشاهده شد. اولین نتایج مرتبط COVID-19 با مشکلات روده‌ای از بیماران در ووهان، چین به دست آمد. اطلاعات مربوط به ۲۰۴ بیمار مبتلا به COVID-19 بستری در سه بیمارستان نشان می‌دهد که اکثر بیماران مبتلا به COVID-19 علائم تنفسی معمولی داشتند. با این حال، بسیاری از بیماران آلوده به ویروس کرونا از علائم گوارشی، مانند اسهال شکایت داشتند. هیچ مدرکی در مورد اثر داروهای ضد اسهال وجود ندارد، اما آب رسانی کافی و نظارت بر پتاسیم برای تمام بیماران مبتلا به COVID-19 انجام شد. بنابراین، اسهال باید آگاهی از وجود عفونت احتمالی SARS-CoV-2 را ایجاد کند و باید بررسی شود تا به تشخیص زودهنگام COVID-19 برسد. ما به جای انتظار برای ظهور علائم تنفسی اگر مشکوک به ابتلای بیمار هستیم باید این عامل را در نظر بگیریم تا به تشخیص زودتر برسیم. بیماران مبتلا به COVID-19، به ویژه آنهایی که علائم گوارشی دارند، در مقایسه با بیمارانی که از این علائم رنج نمی‌برند، مدت زمان طولانی را از شروع بیماری تا بستری در بیمارستان گذراندند و نتیجه بالینی بدتری داشتند. به همین ترتیب، بیماران با علائم گوارشی از زمان شروع علائم تا زمان پذیرش به طور متوسط ۹ روز داشتند، در حالی که بیماران با علائم تنفسی ۳/۷ روز زمان تا پذیرش داشتند. این امر نشان دهنده این است که افرادی که علائم گوارشی داشتند بیشتر برای تشخیص متظر می‌مانند، زیرا آنها در نبود علائم تنفسی مشکوک به SARS-CoV-2 نبودند. نویسندگان همچنین اظهار داشتند که بیماران علائم



گوارشی و تظاهرات بالینی مانند بی اشتهایی، اسهال، استفراغ یا درد شکم را نشان دادند. با افزایش شدت بیماری، علائم گوارشی بارزتر شد، اما درصد بالایی (۸۳٪) از بیماران با علائم بی اشتهایی بستری شدند. یک مطالعه نشان داد که بیماران مبتلا به COVID-19 علائم گوارشی مانند اسهال (۲/۲۴٪)، بی اشتهایی (۹/۱۷٪) و حالت تهوع (۹/۱۷٪) را تجربه کرده‌اند. با این حال، پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای دستگاه گوارش به خوبی شناخته نشده است.

مطالعه دیگری ۷۳ بیمار بستری در بیمارستان را مورد تجزیه و تحلیل قرار داد و برخی از آنها علائم اولیه گوارشی خفیف مانند اسهال، حالت تهوع، استفراغ و درد شکمی را قبل از تب و مشکلات تنفسی مانند سرفه خشک نشان دادند. اسهال در ۲۶ بیمار گزارش شد و آزمایش مدفوع تا ۱۲ روز پس از شروع بیماری مثبت باقی ماند. در ۱۷ بیمار (۳/۲۳٪)، آزمایش مدفوع با وجود منفی بودن آزمایش‌های تنفسی هنوز مثبت بود. مطالعه دیگری که روی ۲۰۶ بیمار با شدت کم COVID-19 انجام شد، در ۴۸ بیمار با علائم گوارشی، نشان داد که بیماران با علائم گوارشی نسبت به بیمارانی که علائم تنفسی داشتند زمان بیشتری از شروع علائم تا پاکسازی ویروس سپری کردند. یک متا آنالیز سیستماتیک در نتایج حاصل از مطالعات بالینی نشان داد که میزان اسهال از ۲٪ و تا ۵۰٪ در موارد مثبت است. چگونه این اختلاف در داده‌ها امکان پذیر است؟ برای روشن کردن درصد بیماران مبتلا به COVID-19 که علائم روده‌ای دارند و ارتباط آن به عوامل دیگری مانند سن، جنسیت، مطالعات بالینی بیشتری لازم است. علائم دستگاه گوارش با التهاب یا آسیب روده همراه است. از بین رفتن موکوس روده و میکروب‌های روده که می‌تواند سلول‌های ایمنی و سازگار را برای آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی به سیستم گردش خون فعال کند که منجر به التهاب سیستمیک می‌شود. برخی از مسیرهای سیگنالینگ روده می‌توانند التهاب را از طریق

سلول‌های دندریتیک تنظیم کنند (شکل ۱). تعدیل سیستم ایمنی میزبان از طریق فعال شدن گیرنده‌های اپیتلیال می‌تواند یک هدف درمانی جدید برای از بین بردن SARS-CoV-2 در مرحله اولیه عفونت باشد. بار ویروس کرونا در مدفوع ۵۴٪ از بیماران آلوده ظاهر شد. شناسایی RNA ویروس کرونا در مدفوع محققان را به پرسیدن سوالات جدید سوق داد، که آیا ویروس کرونا از نمونه‌های مدفوع منتقل می‌شود؟ آنچه محققان یافتند وجود ویروس کرونا در مدفوع است، اما مطالعات بحث برانگیزی در مورد اینکه آیا بار ویروسی مسری بوده یا نمونه‌هایی از انتقال وجود دارد انجام شد. پیش از این، یک مطالعه بر روی ۱۹۱ بیمار مبتلا به COVID-19 گزارش کرده بود که مدت زمان متوسط دفع ویروس در بازماندگان ۲۹ روز بود (دامنه، ۸ تا ۳۷ روز). SARS-CoV-2 در نمونه‌های مدفوع یا ادرار برای مدت بیش از ۴ هفته در سه بیمار بهبود یافته (۲۹-۳۶ روز) تشخیص داده شد، که نشان می‌دهد که ویروس ممکن است زنده بماند. برعکس، تیرهای زیاد SARS-CoV-2 در هفته اول بیماری قابل تشخیص است که اوج اولیه آن در شروع علائم تا روز ۵ بیماری مشاهده می‌شود. اگرچه دفع RNA SARS-CoV-2 می‌تواند طولانی شود اما مدت زمان زنده ماندن ویروس نسبتاً کوتاه است.

وجود SARS-CoV-2 (شامل ویروس با ظرفیت عفونی) در مدفوع افراد بدون علامت نشان می‌دهد که COVID-19 می‌تواند از طریق مدفوع منتقل شود. SARS-CoV-2 در نمونه‌های مدفوع نسبت به سواب‌های حلقی برای مدت طولانی‌تری قابل تشخیص است. اهداکنندگان برای پیوند میکروبیوتای مدفوع برای SARS-CoV-2 باید بسیار معتبر باشند تا از خطر بالقوه انتقال جلوگیری شود. نتایج نشان می‌دهد که افزایش سطح کالپروتکتین مدفوع در بیماران مبتلا به COVID-19 نشان دهنده این است که SARS-CoV-2 در روده باعث ایجاد عفونت می‌شود. غلظت کالپروتکتین در بیماران COVID-19 که از اسهال رنج می‌بردند به طور قابل توجهی بالاتر بود و با افزایش

سطح سرم IL-6 همراه بود. در تشخیص و به ویژه در پیگیری اسهال ناشی از COVID-19، اندازه‌گیری کالپروتکتین می‌تواند نقش بالقوه‌ای در نظارت بر بیماری داشته باشد. همچنین، اسهال ممکن است به دلیل التهاب ناشی از ویروس باشد، که به نوبه خود به دلیل ورود سلول‌های التهابی به مخاط روده، از جمله نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها و در نتیجه مختل شدن میکروبیوتای روده است. ذرات ویروسی SARS-CoV-2 در مدفوع در فاز دوم بیماری COVID-19 شناسایی شد که با کاهش در اوج التهاب همراه بود. بنابراین، اسهال التهابی مربوط به COVID-19 با کاهش سطح RNA SARS-CoV-2 مدفوع همراه بود. با این حال، آسیب روده می‌تواند پس از علائم تنفسی آشکار شود، همانطور که در یک مورد بالینی گزارش شده است، SARS-CoV-2 ممکن است نقش بیماری‌زا در سیستم گوارشی داشته باشد. در Zheijiang (چین)، مشخص شد که نیمی از بیماران COVID-19 واکنش زنجیره‌ای پلیمرز معکوس مدفوع (RT-PCR) مثبت داشتند و دیس بیوزیس میکروبی روده نیز مشخص شد. سویه‌های ویروسی جدا شده از مدفوع، نشان دهنده عفونت احتمالی مدفوع است. تجزیه و تحلیل دیگر انجام شده از ۱۷ مطالعه در چین، ایالات متحده و سنگاپور همچنین SARS-CoV-2 RNA را به طور متوسط در ۴۳٪ از نمونه‌های مدفوع بیماران تشخیص داده بود. این درصد براساس پیش‌بینی بالینی، مشکلات روده‌ای یا شدت بیماری است.

علاوه بر این، آزمایش مدفوع برای SARS-CoV-2 RNA پیامدهای بالقوه‌ای برای پزشکان در تصمیم‌گیری در مورد استراتژی‌های ایزولاسیون برای کسانی که دارای نمونه مدفوع مثبت هستند، دارد. احتمال انتقال از مسیر مدفوعی - دهانی SARS-CoV-2 باید بررسی شود. همه کاندیداهای پیوند میکروبیوتای مدفوع و اهداکنندگان سالم باید از نظر ویروس بررسی شوند. باید مطالعات را در مورد میکروبیوم روده و نقش درمانی آن در پیوند مدفوع

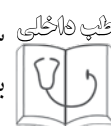
از اهدا کنندگان سالم به بیماران مبتلا به COVID-19 بسیار جدی در نظر گرفت. استفاده از پیوند مدفوع می‌تواند یکی از راه‌حل‌های فوری در بیماران جدی و دارای سیستم ایمنی ضعیف باشد.

ارتباط بین گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE2) با SARS-CoV-2:

SARS-CoV-2 در وهله اول از طریق اتصال پروتئین S به گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE2) II برای آلوده کردن سلول‌ها، وارد سلول‌ها می‌شود. نقش اصلی ACE2 در تجزیه آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II، یک پپتید درگیر در هموستاز عروقی، تنظیم وازوموتور و فشار خون است. گیرنده‌های ACE2 در سلول‌های مختلف انسانی مستعد ابتلا به عفونت ویروسی نشان داده می‌شوند، از جمله سلول‌های اپیتلیال در ریه‌ها، روده کوچک و روده بزرگ، سلول‌های توبولار کلیوی، سلول‌های عصبی و گلیال در مغز انتروسیست‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروقی، سلول‌های عضلانی صاف و کاردیومیوسیت‌ها. یک مطالعه اخیر براساس تجزیه و تحلیل ایمونوهیستوشیمی دقیق، الگوی بیان ACE2 را در بیش از ۱۵۰ نوع سلول مختلف مربوط به کلیه بافت‌ها و اندام‌های اصلی انسان گزارش کرده است. SARS-CoV-2 همچنین از گیرنده‌های پروتئیناز تراغشایی سرین ۲ (TMPRSS2)، آنزیمی که در سلول‌های اپیتلیال روده کوچک نیز دیده می‌شود برای ورود به سلول‌های آلوده استفاده می‌کند (شکل ۱). فعالیت SARS-CoV-2 می‌تواند باعث تغییرات ACE2 در روده شود که حساسیت به التهاب روده و اسهال را افزایش می‌دهد. ACE2 و TMPRSS2 در سلول‌های روده‌ای و مری و ریه‌ها زیاد مشاهده شد، همانطور که توسط مطالعه تک سلولی RNA در دستگاه گوارش نشان داده شده است حضور مشترک ACE2 و TMPRSS2 در روده کوچک، با ۲۰٪ در سلول‌های روده‌ای و ۵٪ در سلول‌های روده بزرگ بود بالاترین بود. ACE2 نه تنها نقش اساسی در التهاب

روده دارد بلکه در ترکیب میکروبیوتای روده نیز تأثیر بسزایی دارد. ACE2 در موش‌های آزمایشگاهی کاهش پیدا کرده بود که نشان دهنده پپتیدهای ضد میکروبی و ترکیب میکروبی روده تغییر یافته‌ای را نشان می‌دهند که با تجویز ترپیتوفان ترمیم می‌شود. به همین ترتیب، مشخص شده است که در هنگام عفونت SARS-CoV-2 ارتباطی از اسید آمینه ACE2 با اکولوژی میکروبی در روده وجود دارد. در مطالعه اخیر دیگری با استفاده از موش‌های صحرایی (عاری از میکروب) کاهش ACE2 در روده بزرگ مشاهده شد که در طی COVID-19، به آسیب‌شناسی کمک می‌کند. مطالعات زیادی وجود دارد که نشان داده است با تنظیم سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS)، که شامل ACE2 است، می‌توان التهاب سیستمیک را تعدیل کرد. مسدود کننده گیرنده‌های آنژیوتانسین II از ترکیباتی هستند که به طور گسترده‌ای در اختلالات قلبی عروقی، بیماری‌های کلیوی، سندرم متابولیک و دیابت مؤثر هستند. در شرایط سالم طبیعی، هموستاز RAS-ACE2 اتفاق می‌افتد، در حالی که اختلال در این سیستم در بیماری‌های قلبی عروقی، فشار خون بالا و دیابت مشاهده می‌شود. کاهش ACE2 با فشار خون بالا، دیابت و مشکلات قلبی عروقی همراه با کوید ۱۹ می‌باشد. COVID-19 به طور بالقوه RAS را در بیماران با مشکلات قلبی افزایش می‌دهد و ACE2 را تخلیه می‌کند. کاهش سطح ACE2 در بافت‌ها با افزایش و بیماری‌زایی ویروس مرتبط است که منجر به عدم تعادل RAS می‌شود.

عدم تعادل RAS-ACE2 در COVID-19 ممکن است التهاب بافت را تا حد زیادی تشدید کند و ممکن است به ایجاد عوارض نامطلوب بیشتری در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و سایر بیماری‌ها کمک کند. در بیمارانی که در معرض خطر قلبی عروقی حساس به شرایطی که عدم تعادل در RAS/ACE2 را بدتر می‌کند گیرنده‌های ACE2 ممکن است یک هدف برای درمان COVID-19 باشد. با این حال، سرکوب نقش محافظتی ACE2 به



**Ruminococcus gnavus** در بیماران COVID-19 شناسایی شد و با مارکرهای التهابی ارتباط مثبت داشت، در حالی که با کلوستریدیا ارتباط منفی داشت. یک مطالعه کوچک دیگر بر روی ۱۵ بیمار بستری در هنگ کنگ برای ایجاد مشخصات میکروبیوم روده در ارتباط با شدت COVID-19 و تغییر در مدفوع و دفع SARS-CoV-2 انجام شده است. از طریق استفاده از تجزیه و تحلیل متازنومیکس نویسندگان تغییرات طولی میکروبیوم روده را در COVID-19 بررسی کردند. فراوانی، *Coprobacillus Clostrid-* *ium ramosum* و *Clostridium hathewayi* با شدت COVID-19 در ارتباط است، و یک رابطه معکوس با فراوانی *Faecalibacterium prausnitzii* (یک باکتری ضد التهاب) مشاهده شد. در طول مدت بستری، در بیماران COVID-19، *Bacteroides*، *Bacteroides dorei*، *Bacteroides thetaiotaomicron* و *Bacteroides ovatus* تشخیص داده شد، که میزان ACE2 را در روده موش کاهش می دهد و با بار SARS-CoV-2 در نمونه های مدفوع رابطه معکوس دارد. این مطالعه دریچه هایی را برای مداخلات احتمالی میکروبیوتای روده در بیماران بستری در بیمارستان برای کاهش شدت COVID-19 باز می کند. مطالعه دیگری که فقط روی ۱۰ بیمار انجام شد، نشان داد که باکتری های روده با بار SARS-CoV-2 مدفوع مرتبط هستند. میکروبیوم روده در بیماران بستری نسبت به افراد سالم کاملاً متفاوت بود. در مجموع ۱۴ گونه باکتریایی مشخص شد که به طور قابل توجهی با بار ویروسی SARS-CoV-2 مدفوع در تمام نمونه های مدفوع مرتبط هستند. این امر نشان دهنده این نیست که میکروبیوم روده برای مدت طولانی پس از بهبود تحت تأثیر قرار می گیرد و اقدامات درمانی آینده لازم است. SARS-CoV-2 در مدفوع ۱۵ بیمار بستری با COVID-19 شناسایی شد و فعالیت ویروسی برای تعیین دامنه عفونت مرتبط با میکروبیوم روده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نمونه های مدفوع با عفونت

دلیل کاهش ACE2 بر اثر عفونت SARS-CoV-2 به احتمال زیاد نتایج مشاهده شده در بیماران COVID-19 را ضعیف می کند. ACE2 همچنین نقش غیرمرتبط با RAS در حمل و نقل اسیدهای آمینه خنثی و هموستاز روده را نشان می دهد. ACE2 در تنظیم اپیتلیوم روده و ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده نقش دارد. به طور خلاصه، عدم تعادل ACE2 به نقش کلیدی برای نتایج ضعیف در بیماران COVID-19 مبتلا به بیماری های قبلی و نشان دهنده پیوند احتمالی دیسبیوز میکروبیوتای روده می باشد.

### اثرات COVID-19 بر روی میکروبیوم روده:

محرك های التهابی اولیه باعث ترشح محصولات میکروبی و سیتوکین ها می شوند، که می تواند باعث دیس بیوز میکروبی و ایجاد محیط التهابی و آزادسازی سیتوکین های روده در سیستم گردش خون شود و التهاب سیستمیک COVID-19 را افزایش دهد. روی هم رفته، یک التهاب ترکیبی می تواند به طور بالقوه یک واکنش ایمنی ایجاد کند که حتی می تواند آسیب بیشتری نسبت به خود ویروس ایجاد کند. برای ایجاد رویکردهای درمانی جدید بررسی مسیرهای سیتوکین میزبان و فعل و انفعالات میکروبیوتا با پاسخ های سیتوکین در عفونت SARS-CoV-2 ضروری است. در میان بیماران COVID-19، افزایش نمره خطر پروتئومیک خون (PRS) با خطر تبدیل شدن به یک عفونت بالینی شدید همراه بود. یک مطالعه اخیراً نشان داده است که بیش از ۲۰ پروتئین در خون با شدت COVID-19 مرتبط است. این پروتئین ها شامل فاکتورهای ایمنی بدن هستند که در طی التهاب سیستمیک افزایش می یابند، مانند پروتئین واکنش پذیر (CRP). ارتباط بین PRS و میکروبیوم روده ممکن است با شدت COVID-19 همراه باشد. این تجزیه و تحلیل جدید به ما امکان می دهد پیش بینی کنیم که آیا بیمار در روزها یا هفته های بعد از عفونت علائم شدیدتری پیدا می کند یا خیر.



زیاد SARS-CoV-2 فراوانی بیشتری از گونه‌های باکتریایی، *Collinsella aerofaciens* Collinsel- *Mor-* *la tanakaei infantis*, *Streptococcus ganella morganii* داشتند. در مقابل، نمونه‌های مدفوع با میزان عفونت SARS-CoV-2 کم تا بدون آلودگی دارای مقدار بیشتری اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFA) تولید باکتری، *Parabacteroides merdae* Alistipes *inderdonkii* و باکتری *Lachnospiraceae* بودند. مطالعه دیگر بر روی ۳۰ بیمار COVID-19 نشان داد که به طور قابل توجهی تنوع باکتریایی کاهش یافته و فراوانی نسبی بیشتری دارد. آنها این نتایج را با ۲۵ بیمار مبتلا به ویروس آنفلوانزا نوع H1N1 مقایسه کردند که در مقایسه با بیماران COVID-19 تنوع باکتری کمتری نشان دادند. میکروب‌های خاصی در بیماران COVID-19 مشخص شد، که می‌تواند به شناسایی بیومارکرهای زیستی که آنها را از بیماران مبتلا به آنفلوانزا متمایز می‌کند با وجود این، مراحل بیماری در این مطالعه مشخص نشده است. علاوه بر این، در مطالعه دیگری بر بیماران COVID-19 نشان داد تنوع آلفا در میکروب‌ها کاهش یافته بود. تجزیه و تحلیل فراشناختی نشان داد که ۳۶ ژن متفاوت در ارتباط با مسیرهای ایمنی و سیگنالینگ سیتوکین در ارتباط با تشخیص و شدت COVID-19 وجود دارد، مانند سیگنالینگ اینترفرون گاما. علیرغم گزارش الگوهای جالب، مطالعات ذکر شده در بالا بدون محدودیت نیستند. هیچ تجزیه و تحلیل طولی با همان بیماران انجام نشده است تا مشخص شود آیا این باکتری‌ها پس از بهبودی از COVID-19 تغییر می‌کنند یا خیر. برای ایجاد همبستگی با مارکرهای میکروبی یا محصولات آنها، مطالعات آینده نگر بیشتری که شامل افراد آلوده اما بدون علامت و SARS-CoV-2 مثبت با علائم مختلف، ضروری است. نظارت در اوایل بیماری، در هنگام شروع بیماری COVID-19 و در طولانی مدت به تعیین نقش تغییرات میکروبیوم برای روشن شدن بیشتر این ارتباط کمک خواهد کرد و بسیار مهم

است. محدودیت عمده دیگر، تعداد کم بیماران و عدم وجود اطلاعات مربوط به تغییرات میکروبی در زمینه COVID-19 است که گروه‌های وسیعی از جمعیت را طبق طبقه‌بندی جغرافیایی، قومیتی، جنسیتی و یا سن تعریف می‌کند. تا به امروز هیچ متابولومیکس یا مطالعات متاپروتمومیکس در مورد بررسی محصولات این باکتری‌ها و عملکرد آنها وجود ندارد. با شناسایی متابولیت‌های میکروبی مرتبط با COVID-19، ما می‌توانیم درک کنیم که این باکتری‌ها در طول COV-19 چه اجزایی تولید می‌کنند که به ما کمک می‌کند تا تأثیر مسیرهای ارتباطی محور میکروبیوتا روده مربوط به ارتباط بین SARS-CoV-2 و التهاب بیش از حد را درک کنیم. علاوه بر این، مطالعات بیشتری در مورد بررسی ارتباط بین SARS-CoV-2 و التهاب روده از حمله هیستوپاتولوژی و ارزیابی‌های تشخیصی مولکولی ضروری است.

تغییرات در ترکیب میکروبیوتای روده از طریق رژیم غذایی برای مقابله با COVID-19: تأثیر الگوهای غذایی بر حساسیت به عفونت و شدت عفونت با ویروس SARS-CoV-2 تا به امروز تا حد زیادی نادیده گرفته شده است. میکروبیوم کومنسال یک محیط پویا را تشکیل می‌دهد که می‌تواند تغییر کند و باعث دیس بیوز در اثر عفونت ویروسی شود اما می‌تواند توسط اجرای رژیم غذایی و درمان‌های پروبیوتیک اصلاح شود. چندین مطالعه نشان می‌دهد که پاسخ ایمنی بهینه به رژیم غذایی مناسب و تغذیه برای کنترل عفونت SARS-CoV-2 بستگی دارد. به طور کلی، سوء تغذیه می‌تواند پاسخ ایمنی را به خطر بیندازد، بنابراین بر آسیب‌پذیری در پاسخ به COV-19 تأثیر می‌گذارد. در نظر گرفتن مؤلفه‌های غذایی و تغذیه‌ای، می‌تواند به تقویت سیستم ایمنی بدن برای پیشگیری از عفونت کمک کند، و رژیم غذایی مناسب و متعادل یک پایه معنادار و متعادل برای پاسخ ایمنی،



است. مصرف مقدار کافی پروتئین برای تولید آنتی بادی بسیار مهم است. همچنین، سطح پایین ویتامین A یا روی با افزایش خطر ابتلا به عفونت همراه است. آمینواسیدهای زنجیری شاخه‌دار می‌توانند مورفولوژی مویی روده را حفظ کرده و سطح ایمونوگلوبولین روده را افزایش دهند در نتیجه مخاط روده را بهبود می‌بخشد. بنابراین، پروتئین‌های با کیفیت بالا از اجزای اساسی یک رژیم غذایی که دارای خاصیت ضد التهابی و آنتی اکسیدانی شناخته می‌شوند، شامل اسیدهای چرب امگا ۳ با خاصیت ضد التهابی و آنتی اکسیدان بالا، از جمله ویتامین C، ویتامین E و فیتوشیمی‌ها مانند کاروتنوئیدها و پلی فنول‌ها می‌باشد که به طور گسترده‌ای در غذاهای گیاهی وجود دارد. بدون شک به نظر می‌رسد اسیدهای چرب امگا ۳ قدرتمندترین خاصیت ضد التهاب را دارند. چندین مورد از این اجزا می‌توانند با اجزای سیگنالینگ سلولی مرتبط با اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی ارتباط برقرار کنند. یک حالت مطلوب از مواد مغذی مناسب قادر به کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو می‌باشد، بنابراین سیستم ایمنی بدن را تقویت می‌کند تا ما را از شدت COVID-19 محافظت کند. شواهد زیادی وجود دارد که سطح ویتامین D را به پاسخ ایمنی به عفونت و شدت واکنش به COVID-19 و همچنین مرگ و میر مرتبط می‌کند. در یک مطالعه بر روی مردان مسن با بیماری‌های قلبی و سطح ویتامین D کمتر از حد طبیعی احتمال مرگ ناشی از COVID-19 برابر بیشتر بود. تنظیم میزان ویتامین D در مصرف نیز باعث تقویت سیستم ایمنی بدن می‌شود. فیبرهای گیاهی دارای اثرات پروبیوتیک مانند تقویت رشد باکتری‌هایی مفید هستند، مانند Bifidobacterium Lactobacillus spp. علاوه بر این، عوامل بیماری‌زا بالقوه مانند Clostridium spp را کاهش می‌دهد. نشان داده شده است که مصرف کافی فیبر خطر نسبی مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی و تنفسی را ۲۰٪ تا ۴۰٪ کاهش می‌دهد و با خطر کمتری از بیماری انسداد ریوی مزمن همراه است. مصرف غلات سبوس‌دار نیز یک ترکیب

میکروبیوم روده مطلوب است که التهاب روده‌ای و سیستمیک را کاهش می‌دهد و با کاهش IL-6، CRP و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) همراه است. فیبر موجود در غذاهایی مانند میوه‌ها، سبزیجات یا حبوبات از طریق تخمیر توسط میکروبیوتای روده و در نتیجه تشکیل ترکیبات مفید متابولیکی با خواص ضد التهابی در ارتباط است. محصولات متابولیکی تولید شده توسط این باکتری‌ها، SCFA، همراه با استات، پروپیونات، بوتیرات، دارای خواص ضد التهابی هستند (شکل ۱). SCFAها به گیرنده‌های سلول‌های ایمنی متصل می‌شوند، تولید سیتوکین‌های پیش التهاب را سرکوب می‌کنند، تولید سیتوکین‌های ضد التهاب مانند IL-10 و آنزیم‌های آنتی اکسیدان را افزایش می‌دهند. SCFA همچنین با تحریک متابولیسم سلولی فعالیت مؤثر لنفوسیت CD4+T را افزایش می‌دهد (شکل ۱).

رویکردهای مبتنی بر میکروبیوتا روده برای کاهش شدت COVID-19:

ما باید دانش بیشتری در درک پاتوژنیز مرتبط با عفونت SARS-CoV-2 و تأثیر آن بر میکروبیوتا روده کسب کنیم. میکروبیوتای روده سالم سرشار از Bifidobacterium spp، Faecalibacterium spp، Ruminococcus spp و Prevotella spp است. پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده یا باکتری‌های مفیدی هستند که برای سلامت میزبان مورد استفاده قرار می‌گیرند و ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده را تعدیل می‌کنند. استفاده از پروبیوتیک‌ها برای تنظیم تعادل فلور روده می‌تواند یک درمان مؤثر برای کاهش خطر عفونت‌های باکتریایی و ویروسی باشد. همچنین بررسی تأثیر رژیم‌های غذایی با فیبر بالا و یا پروبیوتیک‌ها بر نتیجه عفونت SARS-CoV-2 مفید خواهد بود. درمان‌های طراحی شده برای COVID-19 براساس تجویز پروبیوتیک‌ها و یا مواد مغذی جایگزین باکتری‌های غایب است، بنابراین از خطر عفونت سیستمی جلوگیری می‌کند. همانطور که در بالا توضیح داده شد، بیماران COVID-19 مبتلا به

## نتایج:

علیرغم صدها نشریه علمی و همه تلاش‌های انجام شده در تحقیقات COVID-19 طی هشت ماه گذشته، ما هنوز سوالات زیادی در مورد بیماری و راهکارهای درمانی مؤثر داریم. تعداد زیادی از انتقال‌دهندگان COVID-19 بدون علامت هستند که کنترل این همه گیر را به چالش می‌کشد. بنابراین، شناسایی علائم و مراحل مختلف عفونت یک کار پیچیده اما ضروری برای کند کردن گسترش بیماری قبل از ورود واکسن‌های مؤثر است. توجه به علائم روده‌ای و اصلاح یا مهندسی میکروب‌های روده و یا محصولات متابولیکی آنها در پاسخ به COVID-19، ممکن است گزینه‌های درمانی مفیدی باشد. اگر هنگامی که پیشرفت بیماری را بهتر درک کنیم، مکانیسم‌های ورود ویروس کرونا به دستگاه روده را کشف کنیم، می‌توانیم میکروبیوتای روده‌ای مبتنی بر درمان‌های جدید را طراحی کنیم که ممکن است بتواند عوارض COVID-19 را تخفیف دهد یا معکوس کند. در جستجوی ما یافتن یک راه حل فوری برای نقص سیستم ایمنی در بیماران COVID-19، درک ویژگی‌های ایمنی مرتبط با تغییرات با فلور روده می‌باشد. در نتیجه، تجزیه و تحلیل میکروبیوم روده در مورد COVID-19، و بررسی تعدیل آن از طریق رژیم غذایی، پروبیوتیک‌ها یا پیوند مدفوع نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

دیس بیوزیس میکروبی روده در مطالعه‌ای در Zhei-jiang (چین) شناسایی شدند، که نشان می‌دهد برای این بیماران باید از یک درمان تغذیه‌ای حمایتی استفاده شود. کمیسیون ملی بهداشت چین استفاده از پروبیوتیک‌ها را برای درمان بیماران با COVID-19 شدید برای حفظ تعادل روده و جلوگیری از عفونت‌های باکتریایی ثانویه توصیه کرد. تأثیر پروبیوتیک‌ها نیز باید در COVID-19 بررسی شود، زیرا برخی از آنها ممکن است به تعامل با میکروبیوتای روده و تعدیل سیستم ایمنی بدن کمک کنند. باید مشخص شود که آیا تغییرات تشخیص داده شده در فلور باکتریایی می‌تواند نشان‌دهنده حساسیت بیمار به پیشرفت بیماری باشد یا حتی می‌تواند برای برگشت عفونت تغییر کند. میکروبیوتای روده می‌تواند یک هدف درمانی جدید باشد و پروبیوتیک‌ها می‌توانند در مدیریت بیماران COVID-19 نقش داشته باشند. با این حال، در حال حاضر هیچ مدرکی وجود ندارد که بتواند تأثیر استفاده از پروبیوتیک‌ها را در کاهش علائم یا زمان بستری در بیمارستان مرتبط سازد. با داشتن یک کوکتل پروبیوتیک کافی، پاسخ التهابی ناشی از عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند به طور قابل توجهی کاهش یابد و ما می‌توانیم از شدت آن بکاهیم. با وجود این، همه پروبیوتیک‌ها در همه افراد اثر یکسانی ندارند، و همچنین تعامل میکروب‌های باکتریایی تجویز شده با مقاومت نیز باید تجزیه و تحلیل شود تا کنش متقابل هماهنگ بین هر دو تحت کنترل باشد. اگرچه از آلوده بودن خود بی‌خبریم یا فلور روده ما پس از عفونت تغییر کرده است، اما باید به عنوان اقدامات پیشگیرانه تغییر رژیم غذایی ضد التهاب را در نظر بگیریم. روش‌های درمانی با میکروب‌های تعریف شده اطمینان بیشتری به قدرت درمان‌ها و همچنین کاهش خطر برای بیماران بهبود یافته ارائه می‌دهند. ملاحظات احتمالی برای استفاده از میکروبیوم روده در COVID-19 به عنوان یک ابزار تشخیصی یا درمانی هنوز بررسی نشده است.



# واکسن COVID-19 ممکن است در اواخر ماه اکتبر آماده باشد. کاخ سفید می‌گوید هیچ‌گونه فشاری در زمان‌بندی وجود ندارد.

نویسندگان:

Lisa Lambert, Manojna Maddipatla

مترجم: گیلدا خسرونی

بایدن معاون رئیس جمهور سابق است، وجود داشته باشد، هیچ فشار سیاسی بر روی سازمان غذا و داروی آمریکا برای تأیید سریع واکسن وجود ندارد. مک انانی در یک جلسه مطبوعاتی گفت: «هیچ کس به FDA برای انجام کاری فشار نمی‌آورد.»

ترامپ میلیاردها دلار برای تولید سریع واکسن علیه ویروسی که باعث کشته شدن بیش از ۱۸۵۰۰۰ نفر در ایالات متحده شده است، متعهد شده است. منتقدان گفته‌اند عدم رهبری صحیح ترامپ در مورد بیماری همه‌گیر منجر به بالاترین میزان مرگ و میر در جهان شده است.

(رویترز) - مقامات بهداشت عمومی ایالات متحده و Pfizer Inc گفتند که واکسن COVID-19 می‌تواند در اواخر ماه اکتبر آماده توزیع شود، درست قبل از انتخابات ریاست جمهوری نوامبر که احتمال دارد بیماری همه‌گیر ویروس کرونا عامل اصلی تصمیم‌گیری بین رأی دهندگان باشد. در تصمیم‌گیری در مورد انتخاب دونالد ترامپ برای بار دوم قبل از انتخابات نوامبر کرونا می‌تواند عامل مهمی باشد. دبیر مطبوعاتی کاخ سفید، کیلی مک انانی گفت: حتی اگر شروط زیادی برای ترامپ جمهوری خواه، که در ۳ نوامبر در حال مبارزه با جو



براساس اسناد منتشر شده، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده (CDC) از مقامات بهداشت عمومی ایالتی خواسته است تا در اواخر ماه اکتبر آماده توزیع واکسن وایروس کرونا به گروه‌های پر خطر باشند.

Pfizer گفت که باید تا پایان ماه اکتبر مطمئن شود که آیا واکسن COVID-19 که با شریک آلمانی خود BioNTech SE تولید می‌کند ایمن و مؤثر است. این داروساز آمریکایی گفت که در صورت مثبت بودن نتایج، آزمایش‌ها فوراً به تأیید می‌رسد. در حال حاضر صدها هزار دوز تولید شده است. با این حال، آنتونی، متخصص ارشد بیماری‌های عفونی ایالات متحده گفت که برای تهیه واکسن به این زودی‌ها حساب نمی‌کند. Fauci در گفتگو با CNN، با بیان اینکه پیشتر کارشناسان پیش‌بینی می‌کنند واکسن تا نوامبر یا دسامبر آماده شود. گفت: اینها همه ادعا است و البته قابل تصور است که شما می‌توانید آن را تا ماه اکتبر داشته باشید، هر چند که فکر نمی‌کنم این احتمال وجود داشته باشد. سخنگوی آژانس به رویترز گفت: CDC با توجه به برنامه‌های خاص دولت برای توزیع واکسن در ماه‌های اکتبر و نوامبر، برنامه‌های ویژه‌ای ارائه می‌دهد. نیویورک تایمز پیش از این گزارش داده بود که CDC با اطلاعات مربوط به این برنامه‌ریزی با مسئولان در ۵۰ ایالت و پنج شهر بزرگ تماس گرفته است. اسناد و مدارک CDC در اینجا نشان می‌دهد که آژانس در حال آماده‌سازی یک یا دو واکسن بر علیه COVID-19 است تا به زودی در اواخر ماه اکتبر در مقادیر محدود در دسترس باشد. طبق اسناد، واکسن‌ها در ابتدا به صورت رایگان در دسترس گروه‌های پرخطر از جمله کارکنان مراقبت‌های بهداشتی، پرسنل امنیت ملی و ساکنان خانه‌های سالمندان و کارکنان قرار می‌گیرند. نهادهای نظارتی در سراسر جهان بارها تأکید کرده‌اند که سرعت تولید، ایمنی واکسن را به

خطر نمی‌اندازد، زیرا نتایج سریع‌تر ناشی از انجام آزمایش‌های موازی است که معمولاً به ترتیب انجام می‌شوند. Fauci به CNN گفت که اطمینان دارد FDA و هیئت‌های مستقل از متخصصان داده‌های مربوط به کاندیدهای واکسن را بررسی می‌کنند تا مطمئن شوند که ایمن و مؤثر هستند.

اسکات راتزان، رهبر گروهی به نام شرکای تجاری در ماه آگوست به رویترز گفت نتایج اولیه نظرسنجی انجام شده در سه ماه گذشته در ۱۹ کشور نشان داد که تنها در حدود ۷۰٪ از پاسخ‌دهندگان انگیزی و ایالات متحده واکسن COVID-19 را در صورت تولید استفاده می‌کنند. Fauci به CNN گفت اگر داده‌ها نشان دهند که این واکسن ایمن و مؤثر است حتی لحظه‌ای در استفاده از آن دریغ نمی‌کنم و آن را به خانواده‌ام نیز توصیه می‌کنم.

Pfizer، Astra Zeneca Plc و Moderna Inc در مسابقه تولید واکسن برای جلوگیری از عفونت COVID-19 یا محدود کردن شدت بیماری از همه عقب‌تر هستند و کاندیدهای آنها همه در مراحل بالینی آزمایشات هستند.



# مولگراسیم درمانی در پروتئینوز آلوئولی ریوی

نویسندگان:

Bruce C. Trapnell, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Francesco Bonella, M.D.,  
.Ph.D., Cliff Morgan, B.M

مترجم: گیلدا خسرونی

## سابقه و هدف:

پروتئینوز آلوئولی ریوی خود ایمنی (aPAP) یک بیماری نادر است که با تجمع سورفاکتانت و هیپوکسمی مشخص می‌شود. این بیماری ناشی از اختلال در سیگنالینگ فاکتور محرک گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) است که ماکروفاژهای آلوئول ریوی برای پاکسازی سورفاکتانت به آن نیاز دارند. اخیراً نشان داده شده است که استنشاق GM-CSF باعث بهبود فشار جزئی اکسیژن شریانی در بیماران مبتلا به aPAP می‌شود.

## روش‌ها:

در یک آزمایش دوسوکور، کنترل دارونما، سه گروهی، ما به طور تصادفی بیماران مبتلا به aPAP را برای دریافت مولگراسیم نو ترکیب GM-CSF (۳۰۰ میکروگرم یک بار در روز استنشاقی)، به طور مداوم یا متناوب (یک هفته در میان)، یا دارونما پیشنهاد دادیم. دوره مداخله ۲۴ هفته‌ای با یک دوره تمدید درمان برچسب باز دنبال شد. نقطه پایان اولیه تغییر در اختلاف آلوئول-شریانی در غلظت اکسیژن



از ابتدا (A-aDo) تا هفته ۲۴ بود.

### نتایج:

در مجموع، ۱۳۸ بیمار درآزمون تصادفی سازی شرکت کردند. ۴۶ نفر برای دریافت مولگراموستیم مداوم، ۴۵ نفر برای دریافت مولگراموستیم متناوب و ۴۷ نفر برای دریافت دارونما تعیین شدند. داده A-aDo نامعتبر ۴ بیمار (۱ نفر در گروه مولگراموستیم. ۲ نفر در گروه دارونما) که در طول اندازه گیری گاز خون شریانی، اکسیژن دریافت کرده بودند، جایگزین شدند. برای نقطه پایانی اولیه (تغییر در A-aDo از ابتدا تا هفته ۲۴) بهبود در بیماران دریافت کننده مولگراموستیم مداوم بیشتر از بیماران دریافت کننده دارونما بود. برای نقطه انتهایی ثانویه بیمارانی که مولگراموستیم مداوم دریافت کردند نیز نسبت به بیمارانی که دارونما دریافت کردند، بهبود بیشتری داشتند، از جمله تغییر در میزان نمره کل پرسشنامه تنفسی St. George در هفته ۲۴. برای نقاط انتهایی متعدد، بهبود با مولگراموستیم مداوم بیشتر از مولگراموستیم متناوب بود. درصد بیماران با عوارض جانبی و عوارض جانبی جدی در سه گروه مشابه بود، به جز درصد بیماران با درد قفسه سینه، که در گروه مولوگراموستیم پیوسته بالاتر بود.

### نتیجه گیری:

در بیماران مبتلا به aPAP، تجویز روزانه مولگراموستیم استنشاقی منجر به بهبود بیشتر در انتقال گاز ریوی و وضعیت سلامت عملکرد نسبت به دارونما، با میزان مشابه عوارض جانبی می شود.

# نارسایی کلیه

نویسندگان:

Hemant Godara, Angela Hirbe, Michael Nassif, Hannah Otepka, Aron Rosenstock

مترجم: گیلدا خسرونی

ارزیابی بیمار مبتلا به نارسایی کلیه:

تشخیص:

تظاهرات بالینی:

• تمرکز اولیه بر بیمار مبتلا به بیماری کلیوی، تعیین نیاز به دیالیز فوری است. سپس، در حالی که بیماری حاد و مزمن را متمایز می‌کنیم، تحقیقات برای شناسایی علت بیماری انجام می‌شود.

آزمایش تشخیصی:

• آزمایش شیمی خون یک ارزیابی اساسی شامل الکترولیت‌ها (با کلسیم و فسفر)، Cr، نیتروژن اوره خون (BUN) و آلبومین است و هنگامی که در یک پایه ثابت است، Cr نشانگر قابل استفاده برای میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) است، که می‌تواند توسط فرمول Cockcroft-Gault محاسبه شود.

• با این حال، با ترشح Cr توسط توبول‌ها، به ویژه با بدتر شدن عملکرد کلیه، این فرمول تمایل به تخمین بیش از حد GFR دارد.

• بیماری کلیوی غالباً بدون علامت است یا با شکایات غیراختصاصی مراجعه می‌کنند. تشخیص بیماری اغلب در داده‌های آزمایشگاهی غیرمعمول نشان داده می‌شود که عموماً به صورت سطح کراتینین سرم (Cr) افزایش یافته نشان داده می‌شود. تجزیه و تحلیل ادرار یا رسوب غیرطبیعی همراه با پروتئین اوری، هم‌اچوری یا پیوری نیز ممکن است نشان دهنده بیماری کلیوی باشد.

• هنگامی که کاهش عملکرد کلیه حاد یا پیشرفته است، ممکن است انواع مختلفی از علائم غیراختصاصی وجود داشته باشد. ممکن است با ضعف، بالا رفتن فشار خون، ورم وابسته یا عمومی و یا کاهش میزان خروج ادرار همراه باشد.



می‌تواند با کست RBC تشکیل شده در توبول‌ها همراه باشد. عدم وجود RBC در دیپ استیک مثبت بیمار نشان‌دهنده همولیز یا رابدومیولیز است.

• گلبول‌های سفید خون (WBCS) در ادرار نشان‌دهنده یک روند التهابی است. این ممکن است با عفونت دستگاه ادراری (UTI)، عفونت‌های پارانشیمی مانند پیلونفریت یا آبسه، نفریت حاد بینایی (AIN) دیده شود. هنگام ارزیابی AIN، بیماری آتروآمبولیک یا پروسستاتیت می‌توان ائوزینوفیل‌های ادرار را با لکه Giemsa شناسایی کرد، اگرچه حساسیت این آزمایش کم است. کست WBC شامل AIN و پیلونفریت است اما می‌تواند به عنوان بخشی از رسوب فعال در بیماری‌های گلودرونفریتیس نیز باشد.

• در شرایط خاص می‌توان درخواست مطالعات تکمیلی ادرار را داد. برای تشخیص آزوتمی پیش کلیوی از نکرز حاد توبولار، سدیم ادرار، اوره و Cr می‌توان با اندازه‌گیری همزمان سرم، کسر دفعی سدیم و اوره را به دست آورد. سدیم، پتاسیم و کلر ادرار می‌تواند در ارزیابی اختلالات تعادل اسید-باز برای محاسبه آنیون گپ ادرار مفید باشد، در حالی که اسمولالیت ادرار می‌تواند در اختلالات آب (هیپوناترمی و هایپرناترمی) قابل استفاده باشد. الکتروفورز پروتئین ادرار (UPEP) به شناسایی اختلالات دیسپروتئینمی کمک می‌کند. دیپ استیک معمولی نسبت به پروتئین‌های غیرمعمول حساسیت کمتری دارد و ممکن است زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین (Ig) را تشخیص ندهد.

### تصویربرداری:

سونوگرافی کلیه می‌تواند وجود دو کلیه را ثبت کند، اندازه را ارزیابی کند و هیدرونفروز یا کیست‌های کلیه را شناسایی کند. کلیه کوچک (>۹ سانتی‌متر) به طور کلی نشان‌دهنده بیماری مزمن می‌باشد، اگرچه کلیه‌ها ممکن است در دیابت، اچ آی وی، تجمع رسوبات و کلیه پلی کیستیک بزرگ باشند. اختلاف در اندازه کلیه >۲ سانتی‌متر نشان‌دهنده تنگی شریان

فرمول اصلاح رژیم غذایی در بیماری کلیوی (MDRD) می‌تواند GFR را محاسبه کند و علاوه بر سن و جنسیت می‌تواند نیتروژن اوره خون، آلبومین و نژاد را (<http://mdrd.com>) در نظر بگیرد. هنگامی که  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  باشد، بیماری مزمن کلیه (CKD) نباید تشخیص داده شود مگر اینکه شواهد دیگری از آسیب کلیوی (به عنوان مثال پروتئینوریا) وجود داشته باشد. در صورت مشکوک بودن به فرآیند گلودرولی، بهتر است که وجود آنتی‌بادی‌های ضد هسته (ANA)، آنتی‌بادی‌های ضد غشای پایه گلودرولی (anti-GBM)، آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیلی (ANCA)، سطح کمپلمان (C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub>)، کرایوگلوبولین‌ها، تیتراژ آنتی استرپتولیزین (ASO) و سرولوژی ویروسی (HIV، هپاتیت B و C) بررسی شود. الکتروفورز پروتئین سرم (SPEP) را می‌توان در بیماران پروتئینوریک انجام داد تا از نظر گاموپاتی مونوکلونال ارزیابی شود.

### بررسی ادرار:

بررسی معمول ادرار (برای پروتئین، خون، گلوکز، لکوسیت استراز، نیتريت‌ها و pH) یک نمونه تمیز و تازه برای معاینه میکروسکوپی (جستجوی سلول‌ها، رسوبات و کریستال در ادرار) است. نمونه ادرار به مدت ۵ دقیقه با دور ۲۱۰۰ rpm سانتریفیوژ می‌شود و پس از آن بیشتر ادرار رویی دور ریخته می‌شود. با ضربه آرام به کنار لوله، رسوب مجدداً معلق می‌شود.

• پروتئینوریا را می‌توان از نسبت پروتئین به کراتینین ادرار خالص تخمین زد، جایی که Cr سرم برای اطمینان از یک وضعیت ثابت در ادرار باید پایدار باشد. نسبت طبیعی، >۲۵۰ میلی‌گرم پروتئین در هر گرم کراتینین است. هنگامی که Cr سرم در سطح پایدار نباشد، می‌توان نمونه ۲۴ ساعته پروتئین ادرار را به دست آورد. هماچوری می‌تواند نشان‌دهنده عفونت، التهاب یا یک روند بدخیم را در هر جای دستگاه ادراری نشان دهد. گلبول قرمز دیسمورفیک (با برجستگی‌های گرد) نشان‌دهنده منبع گلودرولی خونریزی می‌باشد و



کلیوی با آتروفی کلیه آسیب دیده است. هیدرونفروز نشان‌دهنده نفروپاتی می‌باشد. فیروز رتروپریتونیل می‌تواند لوله‌های حالب را پوشانده و علی‌رغم وجود انسداد از گشاد شدن جلوگیری کند.

• اوروگرافی داخل وریدی در ارزیابی هماچوری غیر گلومرولی، سنگ و اختلالات تخلیه مفید است. این ماده باید برای بیماران با عملکرد طبیعی کلیه اختصاص یابد زیرا رنگ کنتراست یددار احتمال تأثیر منفی بر عملکرد کلیه را دارد. از ایزوتوپ‌های تکنسیوم برای ارزیابی عملکرد کلیه استفاده می‌شود، در صورت در نظر گرفتن نفروکتومی برای بدخیمی یا اهدای عضو، اطلاعات مهمی را ارائه می‌دهد. اسکن کلیه در پیوند، جایی که می‌توان پرفیوژن کلیه را ردیابی کرد مفید است.

• تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و آنژیوگرافی تشدید مغناطیسی (MRA) می‌تواند در ارزیابی توده‌های کلیه، تشخیص تنگی شریان کلیوی و تشخیص ترومبوز ورید کلیوی مفید باشد. برخلاف آرتیوگرافی استاندارد، MRA نیاز به تجویز کنتراست نفروتوکسیک ندارد، اما از عوامل حاجب مبتنی بر گادولینیوم استفاده می‌کند، که با بیماری‌های فیروز سیستمیک نفروژنیک (NSF) در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی پیشرفته یا وابسته به دیالیز مرتبط است. اداره غذا و دارو ایالات متحده (FDA) سه مورد از پنج ماده حاجب کنتراست گادولینیوم برای استفاده در بیماران با آسیب کلیه حاد (AKI) یا CKD شدید به دلیل شیوع بیشتر NSF نامناسب دانست، در حالی که دو عامل باقی مانده باید در صورت لزوم با احتیاط استفاده شوند.

• توموگرافی کامپیوتری (CT) در ارزیابی بیماری کلیه کاربرد کمتری دارد زیرا رنگ حاجب یددار می‌تواند نفروتوکسیک باشد و ممکن است باعث بدتر شدن عملکرد کلیه شود. با این حال، سی‌تی اسکن اسپیرال بدون کنتراست به یک آزمون انتخابی در ارزیابی نفرولیتایز تبدیل شده است.

## روش‌های تشخیصی:

بیوپسی کلیه می‌تواند یک راهکار تشخیصی، راهنمای درمانی و ارائه‌دهنده اطلاعات پیش‌آگهی در بسیاری از زمینه‌ها، به ویژه در ارزیابی بیماری‌های گلومرول و رسوب کلیه باشد. بیوپسی از الوگرافت پیوند کلیه ممکن است تشخیص پس زدن حاد از سمیت دارو و سایر دلایل اختلال عملکرد کلیه لازم باشد. نمونه برداری از کلیه ممکن است در بزرگسالان نشان‌دهنده علت پروتئین اوری، هماچوری یا اختلال عملکرد کلیه باشد. نتایج بیوپسی در لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، ممکن است به طبقه‌بندی بیماری و راهنمای درمان کمک کند. کلیه فیبروتیک کوچک شده بعید است که اطلاعات تشخیصی مفیدی داشته باشد. آنها همچنین خطر خونریزی پس از پروسیجر را افزایش می‌دهند و به طور کلی باید در این موارد از بیوپسی خودداری شود.

• اقدامات مقدماتی برای بیوپسی کلیه شامل پرهیز از مصرف آسپرین، داروهای ضد پلاکت و داروهای ضد انعقاد خون برای چندین روز قبل و بعد از عمل، انجام سونوگرافی (برای ثبت وجود دو کلیه، ارزیابی اندازه و محل)، تجزیه ادرار یا کشت ادرار به منظور حذف عفونت، کنترل فشار خون و اصلاح پارامترهای انعقادی می‌باشد. اگر با افزایش زمان خونریزی (>۱۰ دقیقه) یا سنجش عملکرد غیرطبیعی پلاکت، به اختلال عملکرد پلاکت اورمیک مشکوک باشد، می‌توان دسموپرسین استات وریدی (DDAVP) با ۰/۳ میکروگرم در کیلوگرم در دقیقه) را ۳۰ دقیقه قبل از نمونه‌برداری تزریق کرد. بیماران تحت دیالیز نباید بلافاصله بعد از نمونه‌برداری هپارین دریافت کنند. در بیمارانی که در معرض خطر خونریزی هستند، می‌تواند بیوپسی کلیه ترانس ژوگولار انجام داد.

• آزمایش شمارش خون باید در فواصل ۶ ساعته و در طول شب انجام شود. کاهش هموگلوبین تا تقریباً ۱۰٪ پس از پروسیجر طبیعی است. مشکل در ادرار ممکن است نشان‌دهنده لخته در مجرای ادرار باشد که مانع جریان ادرار می‌شود.



# تغییر ماهیتی خطرناک

ظهور نوع B.1.617 ویروس SARS-CoV-2 در هند (جهش هندی)

ساماتا ماتیو - ۲۲ آوریل ۲۰۲۱

ترجمه: دکتر امیرعلی سهراب پور - شنبه ۴ اردیبهشت ۱۴۰۰



همه موجودات زنده دارای ماده ژنتیکی هستند که حاوی اطلاعاتی برای ساخت آن موجود است. کروناویروس عامل بیماری COVID-19 SARS-CoV-2 ویروسی است با ماده ژنتیکی ساخته شده از یک مولکول شیمیایی به نام اسید ریبونوکلیک یا RNA که تولید پروتئین ها را برای بقای ویروس هدایت می کند. با تکثیر بسیار سریع واحد اساسی زندگی، مواد ژنتیکی آن نیز بارها تولید می شود. این می تواند منجر به تغییرات لحظه ای در ماده ژنتیکی با هر بار کپی برداری شود. همین مورد در مورد ماده ژنتیکی-SARS-CoV-2 RNA نیز صدق می کند. از آنجا که میلیون ها نسخه از ویروس حتی در یک بیمار تکثیر می شود، ویروس ممکن است به سرعت تغییر کند یا به عبارتی جهش یابد. ویروس هر چه بیشتر در گردش در جامعه باقی بماند، مانند آنچه که از سال ۲۰۱۹ تاکنون وجود دارد، تعداد تغییراتی که در مواد ژنتیکی خود ایجاد می کند بیشتر است.

حالا چرا این مهم است؟ زرادخانه ما در برابر SARS-CoV-2 شامل ابزارهای زیادی بر اساس توالی RNA آن (رشته ای از حروف شیمیایی) است: از آزمایش RT-PCR برای تشخیص، تعیین توالی (فناوری شناسایی



ترکیب مواد ژنتیکی) که امکان ردیابی انواع مختلف ویروس در مکان های جغرافیایی را فراهم می کند، تا طراحی واکسن های RNA. از این رو بسیار مهم است که بفهمیم جهش ویروس چگونه است. این جهش ها (تغییرات شیمیایی RNA) همچنین می توانند ویروس را در فرار از سیستم ایمنی بدن موفق سازند، آن را آلوده کننده تر یا حتی کشنده تر کنند. برعکس، این احتمال نیز وجود دارد که هر چند وقت یک بار انواع ویروسی بوجود آید که اشکال ضعیف شده ویروس هستند.

در دسامبر سال ۲۰۲۰ بخشهای مختلف علمی هند برای ایجاد کنسرسیوم ژنومیک SARS-CoV-2 هند (INSACOG) گرد هم آمدند که هدف آن شناسایی انواع نگران کننده ویروس از طریق تعیین توالی ژنتیکی SARS-CoV-2 است. تعیین توالی ژنتیکی SARS-CoV-2 همچنین می تواند به ما در ساختن نوعی نقشه جغرافیایی از انتشار یک نوع خاص کمک کند. به عنوان مثال از یک مطالعه مبتنی بر تعیین توالی در سپتامبر ۲۰۲۰، از ۳۰۳ نمونه جدا شده ویروس در جنوب هند، معلوم شد که چگونه انتقال ویروس احتمالاً از یک سایت شیوع واحد آغاز شده و از آنجا به بعد گسترش یافته است. این مطالعه همچنین نشان داد که این نوع ویروس به طور منحصر به فرد در هند یافت می شود. پژوهشگران این تحقیق در آن زمان انتظار نداشتند که این نوع ویروسی خطر بیشتری نسبت به انواع ویروسی موجود در جاهای دیگر داشته باشد.<sup>۱</sup> از سال ۲۰۲۰ توالی یابی داده ها از هزاران نمونه ویروسی در سراسر جهان توسط محققان به اشتراک گذاشته شده است. این داده ها به غیر از نقشه برداری از گسترش، به محققان این امکان را داده است که انواع مختلفی از ویروس را برای خانواده تهیه کنند. این درخت جدا شده ویروسی نشان می دهد که آنها تا چه حدی با آنچه برای اولین بار در ووهان شناسایی شده اند، مشابه یا متفاوت هستند. نمونه های ویروسی مشابه این درخت معمولاً از یک مکان جغرافیایی منفرد بوجود می آیند و در یک «نژاد»<sup>۱</sup> قرار می گیرند.

در مارس ۲۰۲۱، INSACOG گونه ای از ویروس را شناسایی کرد که در سایر نقاط جهان گزارش نشده است.<sup>۲</sup> این گونه، دو تغییر در رشته توالی ژنتیکی SARS-CoV-2 داشت که تصور می شود آن را به نوعی تبدیل می کند که نیاز به نظارت دقیق دارد. این نوع SARS-CoV-2 که در هند بوجود آمده اکنون با توجه به معیارهای نامگذاری این نوع فرعی از ویروس، یعنی اصل و نسب آن، به عنوان B.1.617 نامیده می شود.<sup>۳</sup> (قبلاً با نام غلط «دو جهش یافته»<sup>۲</sup> خوانده می شد). این تغییرات مستقیماً بر پروتئینی در سطح ویروس به نام پروتئین اسپایک<sup>۳</sup> تأثیر می گذارد، که مانند «کلیدی» است که ویروس از طریق اتصال آن به «قفل های» به نام پروتئین های گیرنده به سلولهای انسانی استفاده وارد می شود. بنابراین پروتئین اسپایک برای تولید واکسن و تولید داروی درمانی بسیار مهم است. هر تغییری در ماده ژنتیکی (RNA) ویروس که بتواند پروتئین اسپایک را تحت تأثیر قرار دهد می تواند بر چگونگی و سرعت انتقال ویروس اثر گذارد، و واکنش سیستم ایمنی بدن انسان نسبت به ویروس را دستخوش تغییر کند. برخی از تغییرات در پروتئین اسپایک باعث می شود که این پروتئین یک «کلید» بهتر باشد و در نتیجه ویروس به مهاجم وحشی تری تبدیل شده و عفونت قوی تری ایجاد کند. سیستم ایمنی بدن انسان نیز اسپایک را از ویژگی های یک مهاجم معرفی می کند و مولکول های مبارزه با آن را - که آنتی بادی نام دارند - افزایش می دهد. این آنتی بادی ها به پروتئین اسپایک می چسبند و عملکرد «کلید» را از کار می اندازند و عفونت توسط ویروس را تضعیف می کنند.<sup>۴</sup>

<sup>1</sup> lineage

<sup>2</sup> "double mutant"

<sup>3</sup> Spike protein

ز این ویژگی اسپایک در تولید واکسن علیه SARS-CoV-2 نیز استفاده می شود. به طور خلاصه در غیاب ویروس، اگر ما فقط پروتئین اسپایک را وارد بدن یک فرد سالم کنیم، بدن هنوز فکر می کند که این یک مهاجم است و یک پاسخ ایمنی ایجاد می کند. این امر همچنین بدن را برای ایجاد «خاطره» از این مهاجم آماده می کند و دفعه بعد که همان مهاجم وارد می شود به سرعت عمل می کند. به همین دلیل است که وقتی واکسن دریافت می کنیم، علائم خفیفی داریم. در طی آن بدن ما می آموزد که بجنگد و یک حافظه ایجاد کند. بدین ترتیب هنگامی که ما بعداً در واقع به ویروس آلوده می شویم، سیستم ایمنی ما برای مقابله با آن کاملاً آماده است. محققان سعی کرده اند صفات پروتئین اسپایک را برای طراحی بهتر واکسن ها تجزیه و تحلیل کنند.<sup>۵</sup>

در مجموع ۱۵ جهش جدید در B.1.617 وجود دارد، شش مورد منجر به تغییر در پروتئین اسپایک می شود، که می تواند توانایی آن را برای آلوده کردن و تکثیر سریع تر افزایش دهد. این تغییرات باعث افزایش عفونت ویروس شده، یعنی توانایی آن برای پرش از یک میزبان انسانی به میزبان دیگر بسیار آسان تر شده است.<sup>۶</sup> تغییر در توالی ژنتیکی B.1.617 باعث تغییر در پروتئین اسپایک می شود (که به آن L452R می گویند) و باعث می شود از آنتی بادی ها فرار کند. این تغییر همچنین ویروس را برای ورود بهتر به سلول های انسانی مسلح می کند، زیرا اکنون «کلید» یا پروتئین اسپایک بهتر در قفل سلول های انسانی قرار می گیرد.<sup>۷</sup> تغییر دوم (به نام E484Q) در محلی از توالی RNA یافت شده که برای ایجاد تغییرات و سازگاری برای بقا در ویروس هایی که قبلاً مستند شده اند، وجود دارد. این تغییر دوم همچنین توانایی فرار از سیستم ایمنی را به ویروس و انطباق یا اتصال بهتر پروتئین اسپایک به سلول های انسانی اعطا می کند، و باعث می شود این نوع فرار از سیستم ایمنی تنها محدود به ویروس های دارای تغییر L452R نباشد. هنوز مطالعاتی برای درک میزان خسارت ناشی از نوع B.1.617 در آینده نزدیک، انجام نشده است.

در چند هفته گذشته از زمان کشف نوع B.1.617، با تلاش INSACOG می توان دریافت که این نوع در حال حاضر یکی از انواع ویروس غالب در حداقل برخی از ایالت های هند است. کارشناسان همچنین حدس می زنند که همین نوع از ویروس SARS-CoV-2 است که منجر به افزایش ناگهانی موارد COVID-19 در هند شده، که در این هفته موارد مرگ روزانه را به اوج رسانده است. نوع B.1.617 که برای اولین بار به عنوان یک نوع در حال افزایش در ماهاراشترا در ماه مارس شناسایی شد، تا اواسط آوریل حداقل در ده ایالت گزارش شده است. همچنین این فشار حداقل به ۱۱ کشور از جمله ایالات متحده، انگلیس، آلمان، نیوزیلند و استرالیا رسیده و منجر به هشدار شده است.<sup>۸-۹</sup> همانطور که در ۱۹ آوریل ۲۰۲۱، B.1.617 در انگلیس در حال افزایش است، البته به منابع مسافرتی از هند مرتبط است.<sup>۱۰</sup>

## چه می توان کرد؟

گرچه انواع جدید ویروس باعث صدمه به نظام سلامت کشورها می شود، ماسک زدن، حفظ فاصله، جلوگیری از اجتماعات در مکان های سر بسته و سایر اقدامات احتیاطی اساسی و انجام ۳ رکن اساسی [آزمایش، ردیابی، درمان]<sup>۴</sup> کماکان به عنوان راهکارهای اصلی پیشگیری در برابر انواع مختلف ویروس مورد

<sup>4</sup> 3Ts (Test, Trace, Treat)

توصیه هستند. پروگزارشی که اخیراً منتشر شد<sup>۱۱</sup> و تأیید کرد که ویروس SARS-CoV-2 به صورت هوا بُرد<sup>۵</sup> منتقل می شود، کارشناسان قویاً ماسک های N-95 یا N-99 و تمرکز بر تهویه مناسب فضاهای سر بسته را توصیه می کنند، و تأکید می کنند که اجتماعات در محوطه سر باز و حین استفاده از ماسک برگزار شوند. در شرایط کمبود امکانات، و نیز برای محافظت بهتر از محیط زیست، استفاده مجدد از ماسک های N-95 (بدون شستشو) و زدن دو ماسک (یک ماسک پارچه ای و یک ماسک جراحی) پیشنهاد شده است. علاوه بر این ها آداب صحیح استفاده از ماسک لازم است همیشه انجام شود، ماسک تنها زمانی موثر است که محکم روی بینی و دهان قرار گرفته باشد. (به موتورسوارانی فکر کنید که کلاه ایمنی خود را از دسته موتور آویزان کرده و در حال موتورسواری هستند و خیالشان راحت است که «کلاه ایمنی محافظ جان موتورسواران است.»)

واکسیناسیون آخرین سپر برای ایجاد ایمنی در برابر این ویروس است که هر فرد واجد شرایط باید آن را دریافت کند. ایمنی طبیعی - یعنی مصونیت بعد از ابتلا به عفونت ویروسی - در بهترین حالت فقط چند ماه طول می کشد، در حالی که دوره کامل واکسیناسیون طبق توصیه ها، به بدن امکان می دهد تا پاسخ قوی تری در برابر عفونت واقعی نشان دهد، که منجر به علائم خفیف تر و کاهش شدید مرگ و میر می شود. همچنین نشان داده شده است که واکسن ها در اسرائیل در برابر انواع جدید SARS-CoV-2 موثر بوده اند.<sup>۱۲</sup> از ۱۸ آوریل ۲۰۲۰، اهالی اسرائیل دیگر ملزم به ماسک زدن در مکان های عمومی نیستند زیرا تعداد کل موارد به اعداد دو رقمی کاهش یافته است، دلیلش هم این بوده که دو دوز واکسیناسیون برای تقریباً ۶۰٪ از جمعیت این کشور انجام شده است.

با گذشت چند ماه از شیوع COVID-19 مشخص شد که به دلیل کاهش ایمنی، عفونت مجدد امکان پذیر است. حتی پس از دو دوز واکسن افراد باید از زدن ماسک و اقدامات احتیاطی پیروی کنند تا از انتشار ویروس اطمینان حاصل کنند، هرچند که مطمئنند واکسن آنها را در برابر ابتلا به موارد شدید و نیازمند بستری COVID-19 محافظت می کند.

در همین حال ابتکاراتی نظیر INSACOG نیاز به گسترش فعالیت خود در تعیین توالی مواد ژنتیکی ویروسی SARS-CoV-2 دارند تا مردم را از شیوع تازه و احتمال فرار ایمنی، از جمله با واسطه واکسن، مطلع سازد. در حال حاضر INSACOG قصد دارد حدود ۵ درصد از نمونه های مثبت را از ایالات منتخب کشور توالی یابی کند. ظهور B.1.617 و گونه های مشابه ضرورت تلاش های خلاقانه مانند INSACOG را دوچندان کرده است.

<sup>5</sup> airborne

- <sup>1</sup> Banu S, Jolly B, Mukherjee P, Singh P, Khan S, Zaveri L, Shambhavi S, Gaur N, Reddy S, Kaveri K, Srinivasan S, Gopal DR, Siva AB, Thangaraj K, Tallapaka KB, Mishra RK, Scaria V, Sowpati DT. A Distinct Phylogenetic Cluster of Indian Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Sep 18;7(11):ofaa434. doi: [10.1093/ofid/ofaa434](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa434). PMID: 33200080.
- <sup>2</sup> <https://pib.gov.in/PressReleaseFramePage.aspx?PRID=1707177>
- <sup>3</sup> [https://cov-lineages.org/lineages/lineage\\_B.1.617.html](https://cov-lineages.org/lineages/lineage_B.1.617.html)
- <sup>4</sup> Huang, Y., Yang, C., Xu, Xf. et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 41, 1141–1149 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
- <sup>5</sup> Sikora M, von Bülow S, Blanc FEC, Gecht M, Covino R, Hummer G (2021) Computational epitope map of SARS-CoV-2 spike protein. *PLoS Comput Biol* 17(4): e1008790. <http://sci-hub.tw/10.1371/journal.pcbi.1008790>.
- <sup>6</sup> Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. Xianding Deng, Miguel A Garcia-Knight, Mir M. Khalid, Venice Servellita, Candace Wang, Mary Kate Morris, Alicia Sotomayor-González, Dustin R Glasner, Kevin R Reyes, Amelia S. Gliwa, Nikitha P. Reddy, Claudia Sanchez San Martin, Scot Federman, Jing Cheng, Joanna Balcerek, Jordan Taylor, Jessica A Streithorst, Steve Miller, G. Renuka Kumar, Bharath Sreekumar, Pei-Yi Chen, Ursula Schulze-Gahmen, Taha Y. Taha, Jennifer Hayashi, Camille R. Simoneau, Sarah McMahon, Peter V. Lidsky, Yinghong Xiao, Peera Hemarajata, Nicole M. Green, Alex Espinosa, Chantha Kath, Monica Haw, John Bell, Jill K. Hacker, Carl Hanson, Debra A. Wadford, Carlos Anaya, Donna Ferguson, Liana F. Lareau, Phillip A. Frankino, Haridha Shivram, Stacia K. Wyman, Melanie Ott, Raul Andino, Charles Y. Chiu. doi: <http://sci-hub.tw/10.1101/2021.03.07.21252647>.
- <sup>7</sup> An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity. Chihiro Motozono, Mako Toyoda, Jiri Zahradnik, Terumasa Ikeda, Akatsuki Saito, Toong Seng Tan, Isaac Ngare, Hesham Nasser, Izumi Kimura, Keiya Uriu, Yusuke Kosugi, Shiho Torii, Akiko Yonekawa, Nobuyuki Shimono, Yoji Nagasaki, Rumi Minami, Takashi Toya, Noritaka Sekiya, Takasuke Fukuhara, Yoshiharu Matsuura, Gideon Schreiber, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) consortium, So Nakagawa, Takamasa Ueno, Kei Sato. *bioRxiv* 2021.04.02.438288; doi: <http://sci-hub.tw/10.1101/2021.04.02.438288>.
- <sup>8</sup> B.1.617 Lineage Report. Alaa Abdel Latif, Julia L. Mullen, Manar Alkuzweny, Ginger Tsueng, Marco Cano, Emily Haag, Jerry Zhou, Mark Zeller, Nate Matteson, Chunlei Wu, Kristian G. Andersen, Andrew I. Su, Karthik Gangavarapu, Laura D. Hughes, and the Center for Viral Systems Biology. *outbreak.info*, (available at <https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.617&loc=IND&loc=GBR&loc=USA&selected=IND>). Accessed 17 April 2021.
- <sup>9</sup> <https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2021/04/12/an-indian-sars-cov-2-variant-lands-in-california-more-danger-ahead/?sh=334052573b29>
- <sup>10</sup> <https://www.cogconsortium.uk/>
- <sup>11</sup> Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet.* 2021 Apr 15:S0140-6736(21)00869-2. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00869-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00869-2). Epub ahead of print. PMID: 33865497.
- <sup>12</sup> BNT162b2 Vaccination Effectively Prevents the Rapid Rise of SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7 in high risk populations in Israel. A. Munitz, M. Yechezkel, Y. Dickstein, D. Yamin, M. Gerlic. *Open AccessPublished:April 17, 2021DOI:https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021*

