

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 هفدهم / شماره دوم و سوم / تابستان و پاییز ۱۴۰۰

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال هفدهم / شماره دوم و سوم / تابستان و پاییز 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: ۷- ۸۸۰۱۴۰۰۵

فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸

امور آگهی ها: ۴۱۶۰۲

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

یکی از مشکلات امروز جامعه پزشکی به خصوص همکاران نسخه نویس مسئله تعرفه است که روز بروز این مشکل افزایش پیدا کرده و موجب خروج گروهی پزشکان از جرگه کار درمانی می‌شود. وقتی مخارج پزشک از درآمد آن بیشتر شود و پزشک مجبور شود اجاره محل مطب، حقوق پرسنل، مخارج دفتری را از پس انداز خود بدهد، مجبور می‌شود بکار دیگری بپردازد. در سال‌های قبل قیمت نان و بنزین خط قرمز دولت بود ولی حالا خود قیمت‌های آنها را چند برابر کرده هیچ نگرانی ندارد ولی در مقابل تعرفه پزشکان مقاومت می‌کند. چهل سال پیش یک عدد نان حدود ده ریال بود، بنزین شش ریال و ویزیت پزشک صد ریال. مقایسه این سه عدد زیاد مشکل نیست و متوجه می‌شویم چقدر به پزشکان ظلم شده است. گروهی از مجلسیان و دولتمردان با جامعه پزشکی عناد دارند و این مطلب در سخنرانی و نوشته‌های آنها منعکس می‌باشد آنها جهت بیماری خود یا به خارج می‌روند یا به پزشکان معروف بالای شهر می‌روند و همه پزشکان را با همان عینک می‌بینند و خبر از پائین شهر تهران ندارند که پزشکی به حراج گذاشته شده و گروهی از پزشکان حتی از گرفتن فرانشیز هم خودداری می‌کنند. توصیه می‌شود جهت جلوگیری از خروج بیشتر پزشکان از جرگه پزشکی فکری به حال تعرفه کنند با خروج یک پزشک میلیاردها تومان از سرمایه مملکت به هدر می‌رود و مجدد به فکر افزایش دانشجوی پزشکی می‌افتند و این دور باطل ادامه می‌کند.

گره تیروئید

دکتر احمد عرب کیا، متخصص داخلی
استاد افتخاری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

مقدمه :

وبا افزایش سن بر شیوع آنها افزوده میشود بطوریکه با انجام سونوگرافی غده تیروئید، شیوع گره های تیروئید در بین زنان بیشتر از ۶۰ سال به بیش از ۵۰ درصد می رسد. برخی عوامل از قبیل مصرف الکل استعمال دخانیات و میزان IGF-۱ با افزایش ریسک تشکیل گره تیروئید همراه است و بالعکس مصرف قرص های ضد بارداری (OCP) و استاتین ها احتمالاً شانس تشکیل گره تیروئید را کاهش می دهند.

انواع گره های تیروئید :

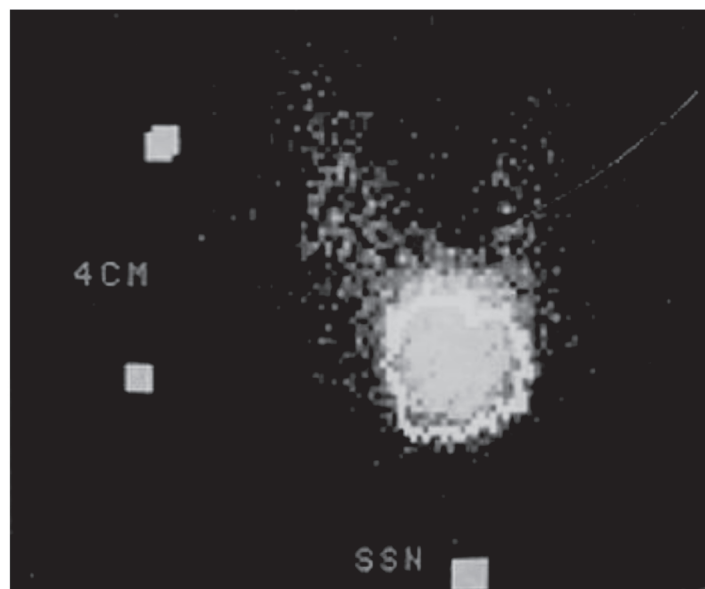
گره های تیروئید ممکن است در یک غده تیروئید طبیعی و یا بزرگ شده عارض شوند. گره های تیروئید می توانند فعال بوده یعنی قادر به جذب ید رادیواکتیو و تولید هورمون های تیروئید باشند که به آنها گره گرم (Hot) در اسکن ایزوتوپ تیروئید (thyroid scin- tigraphy) می گویند (شکل ۱) و یا فعالیتی نداشته باشند که آنها را گره سرد (Cold) در اسکن ایزوتوپ تیروئید می نامند. (شکل ۲)

گره تیروئید به علت تغییرات نئوپلاسمی در نسج تیروئید ایجاد می شود که ممکن است خوش خیم یا بدخیم باشد. گره تیروئید گاهی اوقات در حین انجام معاینه فیزیکی و زمانی نیز به صورت اتفاقی توسط اقدامات رادیولوژی (radiologic procedure) مانند سونوگرافی کاروتید، CT گردن و PET اسکن تشخیص داده می شود.

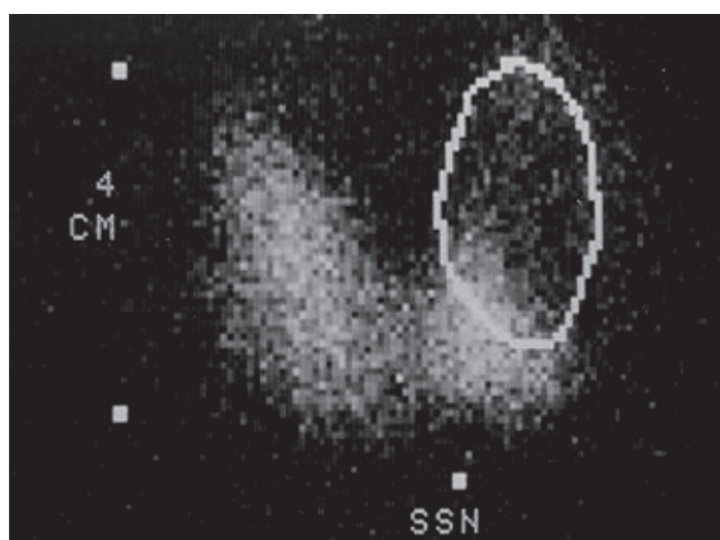
شیوع گره تیروئید :

گره تیروئید در زنان بیشتر از مردان دیده می شود، بطوریکه شیوع بالینی آن در مناطقی که دریافت ید آنها کافی است، در زنان ۵٪ و در مردان ۱٪ و بطور کلی ۴ تا ۷ درصد است البته در کشورهای دچار کمبود متوسط تا شدید ید، گره های تیروئید شایع تر می باشد. در ایالات متحده آمریکا شیوع گره های قابل لمس ۴ تا ۷ درصد و با شیوع ۲ تا ۴ درصد در هر ۱۰۰ هزار نفر در سال می باشد که ۱٪ کل سرطانها را شامل می شود. لازم به ذکر است که شیوع گره های غیر قابل لمس بیشتر بوده





شکل ۱- گره گرم در اسکن ایزوتوپ تیروئید
thyroid scan demonstrating an autonomous ("hot") nodule



شکل ۲ - گره سرد در اسکن ایزوتوپ تیروئید
thyroid scan demonstrating typical appearance of a large, 3.5 cm hypofunctioning ("cold") nodule in the left upper lobe of the thyroid

برحسب منطقه جغرافیایی، ۳ تا ۲۰ درصد گره‌های تیروئید از نوع گرم بوده و میزان بروز آنها در مناطق با کمبود ید بیشتر می‌شود. این گره اغلب در زنان و معمولاً بعد از سن ۴۰ سالگی بروز می‌کنند. گره‌های گرم در بیشتر موارد خوش خیم هستند.



اکثریت گره‌های تیروئید و بیش‌تر از ۸۰ درصد آنها از نوع سرد می‌باشند که شیوع سرطان تیروئید در بین آنان حدود ۵ درصد است. سونوگرافی غده تیروئید می‌تواند سه نوع از گره‌های تیروئید که شامل گره‌های کیستیک (Cystic)، توپر (Solid) و مخلوط (Mixed) هستند از یکدیگر افتراق دهند. گره‌های غیرنئوپلاستیک ممکن است در بیماران مبتلا به هیپرپلازی تیروئید و یا بیماری‌های التهابی و خود ایمنی تیروئید ظاهر گردند. تقسیم‌بندی گره‌های تیروئید در جدول شماره ۱ نشان داده است.

جدول شماره ۱- تقسیم بندی بالینی و آسیب شناسی گره‌های تیروئید

◀ گره های غیرنئوپلاستیک

- هیپرپلاستیک
- خود بخود
- پدیده جبرانی بعد از تیروئیدکتومی نسبی

◀ التهابی

- تیروئیدیت باکتریال حاد
- تیروئیدیت تحت حاد
- تیروئیدیت لنفوسیتیک (هاشیموتو)

◀ نئوپلاسم های خوش خیم

- گره سرد
 - آدنوم توپر
 - کیست تیروئید
 - گره های گرم
 - آدنوم توکسیک
- ◀ نئوپلاسم های بدخیم
- کارسینوم اولیه
 - کارسینوم اولیه
 - پاپیلری
 - فولیکولر
 - آناپلاستیک
 - مدولری
 - لنفوم
 - تومورهای متاستاتیک به تیروئید

بررسی تشخیصی گره های بالینی تیروئید :

همانطوریکه قبلا ذکر شد و در جدول شماره ۱ نیز نشان داده شده است، گره تیروئید می‌تواند متعاقب بدخیمی عارض شود و یا بالعکس خوش خیم باشد. بنابراین مهمترین چالشی که پزشک در برخورد با یک بیمار مبتلا به گره تیروئید با آن مواجه است اینست که آیا شواهدی از بدخیمی در گره تیروئید مشاهده می‌کند یا خیر؟ آیا نیاز به آسپیراسیون سوزنی (FNA) دارد یا خیر؟ آیا نیازه عمل جراحی دارد یا خیر؟ در بین گره‌های خوش خیم، هدف



افتراق بین آدنوم‌ها (فعال یا غیرفعال)، کیست‌ها و گره‌هایی است که در زمینه یک بیماری خوش خیم تیروئید بروزمی کند. این تشخیص‌های افتراقی در تصمیم‌گیری برای چگونگی درمان طبی دخیل می‌باشند. برای پاسخ به سوالات فوق، ارزیابی گره تیروئید بر سه اصل استوار است:

۱ - شرح حال و معاینه کلینیکی

۲ - اندازه‌گیری میزان TSH

۳ - انجام سونوگرافی تیروئید

Benign	Malignant
<u>Multinodular (sporadic) goiter</u> ("colloid adenoma")	Papillary carcinoma
Hashimoto's (chronic lymphocytic) thyroiditis	Follicular carcinoma
Cysts (colloid, simple, or hemorrhagic)	Minimally or widely invasive
Follicular adenomas	<u>Oxyphilic (Hürthle cell) type</u>
<u>Macrofollicular adenomas</u>	Medullary carcinoma
<u>Microfollicular or cellular adenomas</u>	Anaplastic carcinoma
<u>Hürthle cell (oxyphil cell) adenomas</u>	Primary thyroid lymphoma
Macro- or <u>microfollicular patterns</u>	Metastatic carcinoma (breast, renal cell, others)

جدول ۱ - علل گره‌های تیروئید

۱ - در شرح حال به چه نکاتی دقت کنیم:

- ◆ سن و جنس بیمار: احتمال بدخیمی در مردان و بخصوص بالاتر از ۷۰ سال و کمتر از ۲۰ سال بیشتر می‌شود.
- ◆ سابقه رادیاسیون خارجی به ناحیه گردن در دوران کودکی و یا رادیاسیون کلی بدن برای پیوند مغزاستخوان
- خطر بروز سرطان پاپیلری تیروئید را افزایش می‌دهد. سابقه فامیلی مثبت سرطان مدولاری تیروئید یا فئوکروموسیتوم احتمال MTC وراثتی را افزایش می‌دهد.
- ◆ بروز تنگی نفس اخیر، دیسفاژی، تغییر صدا و همچنین رشد سریع گره در طی چند هفته یا چند ماه اخیر، احتمال بدخیم بودن گره تیروئید را افزایش می‌دهد.

در معاینه بالینی بیمار:

اکثر گره‌های تیروئید توسط خود بیمار و یا به هنگام معاینه بالینی توسط پزشک مشخص می‌شوند. لمس تیروئید اگرچه قابل اعتماد نیست اما می‌تواند اطلاعاتی از محل، اندازه و قوام گره‌ها و آیا اینکه در هنگام بلع متحرک



هستند را بدست دهد. معمولاً گره هایی درمعاینه بالینی تیروئید قابل لمس هستند که اندازه آنها بیشتر از ۱/۵ سانتیمتر باشند اگرچه براساس محل قرارگیری گره ها و فرم گردن بیمار، گره های کوچکتر از ۱/۵ سانتیمتر نیز ممکن است قابل لمس بوده و یا اینکه گره های بزرگتر از آن غیرقابل لمس باشند. ناحیه گردنی بیمار را نیز باید بدقت معاینه کرد زیرا وجود غدد لنفاوی درگیر در نواحی فوق ترقوه ای و یا نواحی بین شریان کاروتید و ورید ژگولر، اغلب بدنبال کانسر پاپیلری تیروئید دیده می شود. درمعاینه بالینی یک ندول سفت (firm)، نامنظم، ثابت و چسبیده به نسوج اطراف و بزرگ و وجود فلج تارهای صوتی شدیداً برای بدخیمی هشدار دهنده است. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که اندازه و سایز گره به میزان کمی ریسک بدخیمی را نشان می دهد و میزان کانسر در گره هایی که به صورت تصادفی کشف می شوند شبیه گره های قابل لمس هستند با این حال در گره های بزرگتر از ۴ سانتیمتر میزان بروز کانسر ممکن است بالاتر باشد. لازم به ذکر است که برخلاف تصورات قبلی، منفرد یا متعدد بودن گره تیروئید تاثیری در شانس بدخیمی گره های تیروئید ندارند. در جدول شماره ۲ نکات مهمی که می بایستی درمعاینه بالینی به آنها دقت کرد نشان داده شده است.

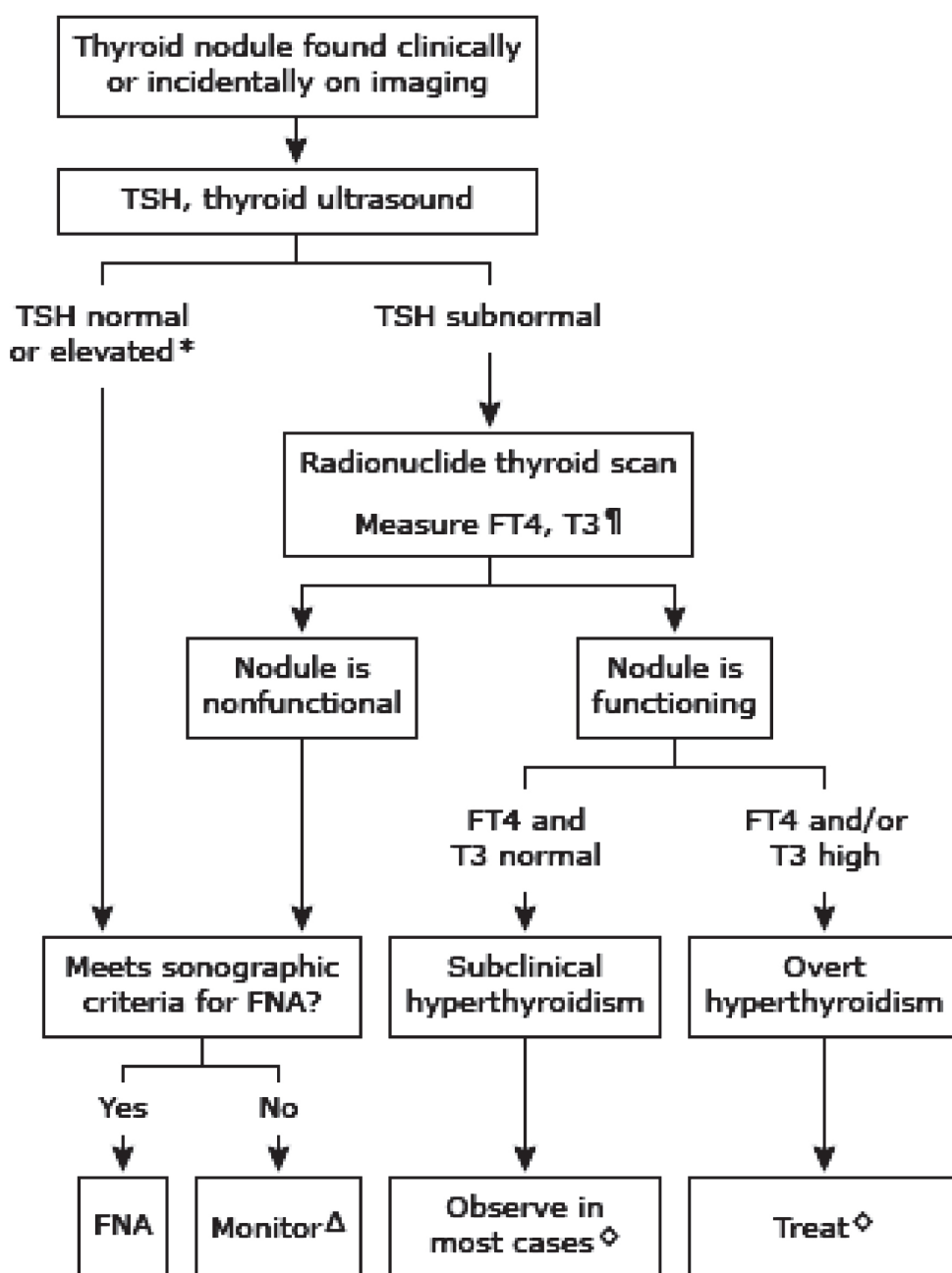
Dimensions:	Can be of varying sizes, though nodules >1 cm should undergo further workup. Nodules <1 cm are generally not palpable unless they are in the anterior lobe.
Surface:	Can range from smooth to irregular suggesting benign and malignant nature of nodule respectively
Consistency:	Can range from soft, firm to hard suggesting diagnoses such as colloid cysts, adenomas to carcinomas respectively
Mobility:	Nodules fixed to underlying tissues generally are suggestive of cancer
Overlying skin:	Can be freely mobile or <u>fixed</u> in case of cancer.
Tenderness:	Tenderness suggests <u>recent hemorrhage</u>.

جدول ۲ - نکات مهم درمعاینه بالینی بیمار

۲ - در تمام بیماران مبتلا به گره تیروئید، می بایستی میزان TSH سرم اندازه گیری شود. در صورتیکه میزان TSH پایین یا غیر قابل اندازه گیری باشد، احتمالاً نشان دهنده یک گره فعال و گرم (hyperfunction) است و هیپر تیروئیدی واضح (overt) یا تحت بالینی (subclinical) را بدنبال آدنوم توکسیک مطرح میکند و برای این بیمار حتماً سیتی گرافی تیروئید (scintigraphy thyroid) انجام شود. اما اگر TSH نرمال یا بالاتر از حد نرمال بود، گره غیر فعال یا سرد بوده و قدم بعدی درخواست اولتراسونوگرافی غده تیروئید است و می بایستی از انجام سیتی گرافی تیروئید اجتناب شود. غلظت TSH بالاتر از نرمال و یا حتی در محدوده نرمال ممکن است این خطر را افزایش دهد که گره تیروئید بدخیم است. برخی مطالعات نشان داده است که بیمارانی که کانسر تیروئید داشته اند و میزان TSH آنها بالا بوده است، با یک کانسر پیشرفته (advanced stage of cancer) توأم بوده



اند. در صورتیکه میزان TSH بالا باشد، اندازه‌گیری Anti-TPO ممکن است در تشخیص تیروئیدیت لنفوسیتی (chronic lymphocytic thyroiditis) که به آن تیروئیدیت هاشیموتو (Hashimoto thyroiditis) نیز می‌گویند کمک کننده باشد. تیروئیدیت هاشیموتو یک ظاهرپارانشیمی هتروژنوس (heterogeneous) درسونوگرافی ایجاد می‌کند که در این موارد می‌تواند یک پسودونودول (pseudonodule) را تقلید کند که با Tpo Ab بالا همراه است. تیروئیدیت هاشیموتو همچنین ممکن است با لنفادنوپاتی دوطرفه، بزرگ اما با ظاهرخوش خیم همراه باشد. این تظاهراتعکاسی از فرآیند خود ایمنی زمینه‌ای می‌باشد و نشانه طبیعت ایمنی یا ناشی از واکنش ایمنی بیماری (immune nature) است و نباید لزوماً سبب وحشت و هراس شود. در الگورتیم شماره ۱ نحوه ارزیابی آزمایشگاهی گره تیروئید نشان داده شده است.



الگورتیم شماره ۱- نحوه ارزیابی آزمایشگاهی اولیه گره تیروئید

۳- ا. لتراسونوگرافی تیروئید:

در تمامی بیمارانی که در معاینه بالینی آنان تشخیص گره تیروئید داده می‌شود و یا مشکوک به گره تیروئید هستند، می‌بایستی اولتراسونوگرافی تیروئید درخواست شود.

انجام سونوگرافی تیروئید به عنوان اولین قدم بررسی گره تیروئید مطرح است. سونوگرافی یک روش ایده آل برای ارزیابی ساختار آناتومیک تیروئید می‌باشد و این امکان را می‌دهد که ظاهر مورفولوژیک و اندازه وسایز غده و همچنین ارزیابی ریسک کانسرندهای تیروئید را بررسی نماید. سونوگرافی قادر است گره‌های توپر (solid) با حداقل ۳ میلیمتر و گره‌های کیستیک با قطر حداقل ۲ میلیمتر را تشخیص دهد.

اندازه، تعداد گره‌ها و ماهیت آنها (توپر، کیستیک، مخلوط) را می‌توان به دقت با این روش مورد ارزیابی قرارداد. برخی از خصوصیات سونوگرافی گره‌های تیروئید احتمال بدخیمی آنها را افزایش می‌دهند. گره‌های هیپوآکو (hypoechoic nodule) مخصوصاً اگر فاقد Halo (حاشیه باریکی در اطراف گره) بوده، جدار نامنظم، کلسیفیکاسیون میکروسکوپی در داخل گره و افزایش جریان خون مرکزی در سونوگرافی داپلر داشته و ارتفاع ندول بیشتر از پهنای آن باشد (taller than wide)، بیشتر از گره‌های هیپراکو (hyperechoic)) شانس سرطانی بودن را دارند. این تظاهرات بیشترین قدرت پیشگویی کننده (Predictive) را زمانی دارا می‌باشند که به صورت ترکیبی با هم وجود داشته باشند. وجود آدنوپاتی غیرطبیعی همراه با یک ندول تشخیص داده شده خطر بدخیمی را افزایش می‌دهد.

ذکر دو نکته حائز اهمیت است:

اول اینکه ماکروکلسیفیکاسیون مطرح کننده بدخیمی نمی‌باشد مگر اینکه در ترکیب با میکروکلسیفیکاسیون باشد دوم اینکه برخی از گره‌های هیپراکو یا ایزو کو نیز ممکن است بدخیم باشند.

ندولهای کیستیک خالص (purely cystic)، پارانشیم اسفنجی شکل (spongiform)، ضایعات هیپراکوئیک هموژنوس (homogeneously hyperechoic)، کمترین خطر بدخیمی را به همراه دارند. متخصصین با بهره برداری از سونوگرافی پیشرفته و براساس گاید لاین های ATA, ETA, AACE به صورت روتین یک طبقه بندی ریسک را برای همه ندولهای تیروئید توصیه می‌کنند. (جدول ۳).

Clinical and Sonographic Findings Distinguishing Benign From Malignant Thyroid Nodules

Clinical Features	Sonographic Risk Assessment
Historic Features	Benign
Young (<20-30 years old) age	Purely cystic nodules
Male sex	Very Low Suspicion
Neck irradiation during childhood or adolescence	Spongiform or partially cystic nodules <i>without</i> irregular margins, microcalcifications, or extrathyroidal extension
Rapid growth	Low Suspicion
Recent, persistent changes in speaking, breathing, or swallowing	Solid, isoechoic or hyperechoic nodules <i>without</i> irregular margins, microcalcifications, or extrathyroidal extension
Family history of multiple endocrine neoplasia type 2	Echo-free (cystic) lesion
Physical Examination	Spongiform appearance
Firm, fixed, and irregular consistency of nodule	Homogeneously hyperechoic lesions
Vocal cord paralysis or hoarseness	Hypoechoic halo
Persistent regional lymph adenopathy	Intermediate Suspicion
	Solid, hypoechoic nodule <i>without</i> irregular margins, microcalcifications, or extrathyroidal extension
	Hypoechoic lesions
	Presence of microcalcifications
	Irregular infiltrative margins
	Absence of halo
	A taller than wide shape measured in the transverse dimension
	Internal or central blood flow
	Suspicious cervical lymphadenopathy
	High Suspicion
	Solid, hypoechoic nodule <i>with</i> one or more features: irregular margins, microcalcifications, extrathyroidal extension

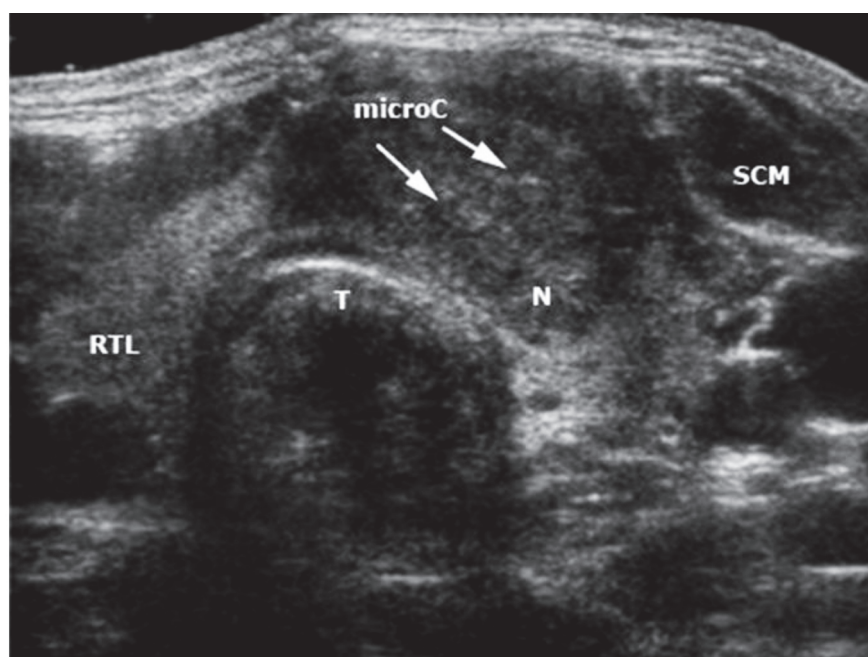
جدول ۳ - یافته های بالینی و سونوگرافی برای افتراق ندولهای خوش خیم از بدخیم



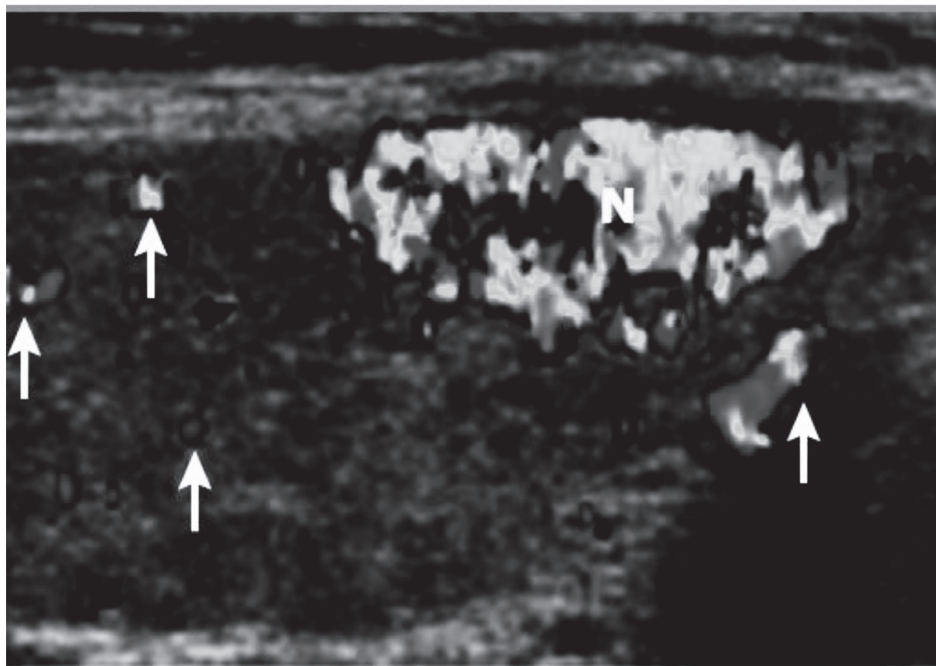
براساس یافته های سونوگرافی ندولهای تیروئید به پنج دسته تقسیم می شوند (جدول ۳):
 ندولهای پرخطر (High suspicion)، خطر متوسط (Intermediate suspicion)، کم خطر (Low suspicion)، خیلی کم خطر (Very low suspicion) و خوش خیم (Benign) طبقه بندی می شوند.
 ♦ ندول پرخطر (High suspicion): گره های با ریسک بالا، هیپو اکو و جامد (solid) هستند و همراه با یافته های اضافه تر شامل میکروکلسیفیکاسیون یا حاشیه نامنظم یا ارتفاع گره بیشتر از پهناي آن باشد. خطر بدخیمی این ندولها ۷۰ تا ۹۰ درصد برآورده می شود. (جدول ۴ و شکل های ۱ و ۲)

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy	Consider biopsy (FNA size cutoff, largest dimension)
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule WITH one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of extrathyroidal extension	>70 to 90%	Recommend FNA at >1 cm

جدول ۴ - ندول پرخطر (High suspicion)



شکل ۱- ندول هیپو اکوئیک همراه با میکروکلسیفیکاسیون
 Hypoechoic nodule with microcalcifications

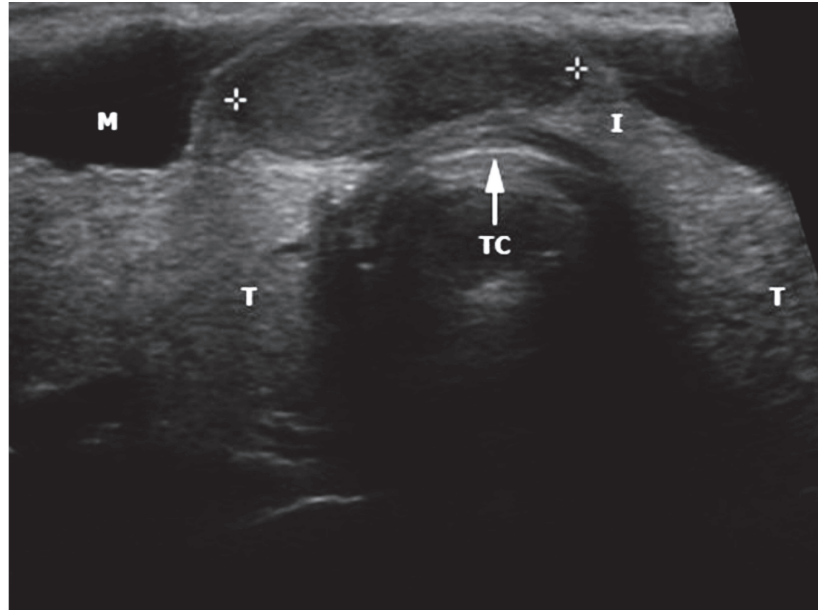


شکل ۲ - ندول هیپو اکوئیک همراه با افزایش جریان خون داخل گره درسونوگرافی داپلر
A longitudinal image with Doppler interrogation of the left thyroid lobe that shows a hypoechoic, hyper-vascular nodule in its lower pole (N). Blood vessels are seen in the rest of the lobe (arrows).

◆ ندولهای با خطر متوسط (Intermediate suspicion) : ندولهای با خطر متوسط، ندولهای هیپو اکو و جامد (solid and hypoechoic) هستند اما بقیه تظاهرات بدخیمی که برای ندولهای با ریسک بالا گفته شد را ندارند. ریسک بدخیمی این نوع ندولها حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد است. (جدول ۵ و شکل ۳).

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy	Consider biopsy (FNA size cutoff, largest dimension)
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins WITHOUT microcalcifications, extrathyroidal extension, or taller than wide shape	10 to 20%	Recommend FNA at >1 cm

جدول ۵ - ندول هیپو اکوئیک با خطر متوسط (Intermediate suspicion)

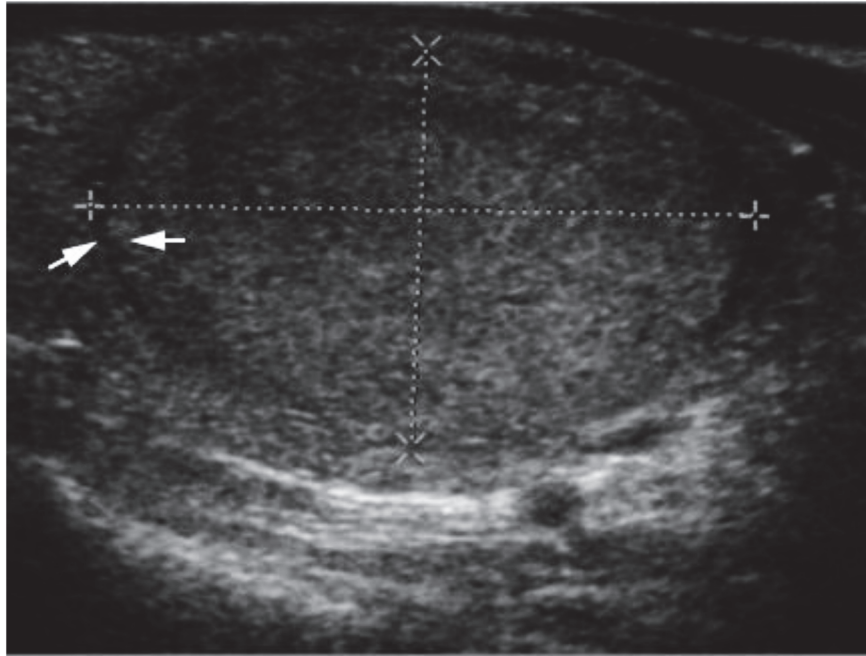


شکل ۳ - ندول هیپو اکوئیک با خطر متوسط (Intermediate suspicion)
This is a transverse view of the thyroid gland (T) that shows a 3.2 x 1.2 cm hypoechoic, pre-tracheal nodule (+ --- +) in the right lobe/isthmus

◆ ندولهای با ریسک پایین (Low suspicion): ندولهای با ریسک پایین، ندولهای جامد، ایزو اکوئیک یا هیپراکوئیک (iso- or hyperechoic) و یا قسمتی کیستیک هستند. این ندولها هم فاقد تظاهرات بدخیمی، میکرو کلسیفیکاسیون، حاشیه نامنظم و آدنوپاتی غیر طبیعی هستند. خطر بدخیمی در این گروه تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد می باشد. (جدول ۶ و شکل های ۴ و ۵).

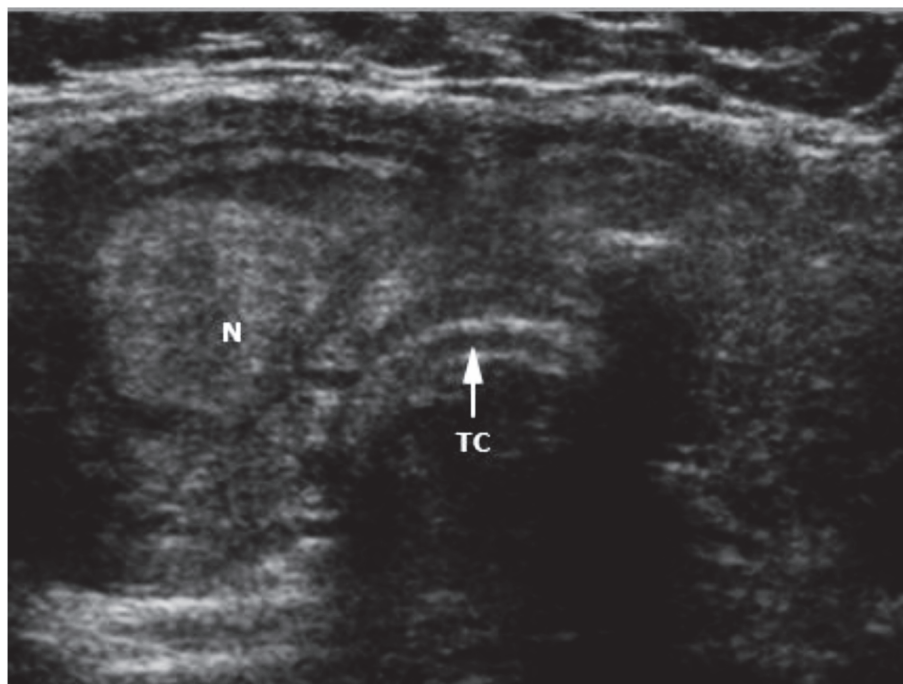
Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy	Consider biopsy (FNA size cutoff, largest dimension)
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, WITHOUT microcalcification, irregular margin or extrathyroidal extension, or taller than wide shape	5 to 10%	Recommend FNA at >1.5 cm

جدول ۶ - ندول ایزو-هیپراکوئیک با خطر کم (Low suspicion)



شکل ۴- ندول ایزواکوئیک با خطر کم

A longitudinal image of the left thyroid lobe that shows a 2.76 X 1.65 cm isoechoic nodule (+ --- + & X --- X). A thin halo (arrows) is evident



شکل ۵ - ندول هیپراکوئیک با خطر کم

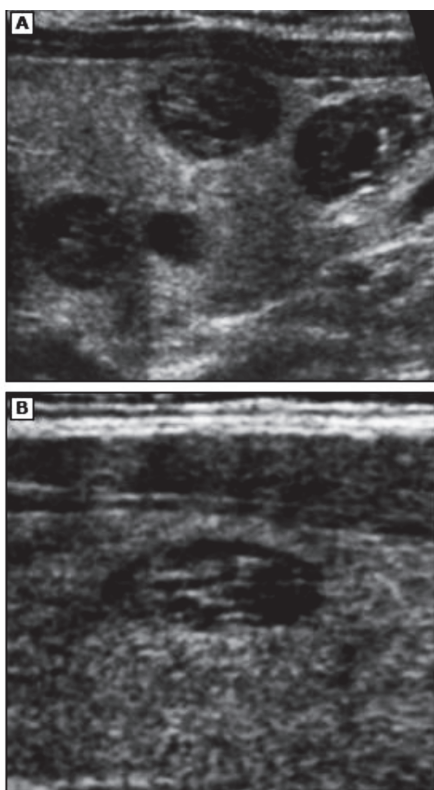
Transverse view of the thyroid region that shows a hyperechoic nodule (N) in the right lobe of a goiter

◆ ندولهای با ریسک خیلی پایین (Very low suspicion):

ندولهای با ریسک خیلی پایین، اغلب کیستیک یا اسفنجی هستند و خطر بدخیمی آنها بسیار پایین و کمتر از ۳٪ است. جدول ۷ و شکل ۶).

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy	Consider biopsy (FNA size cutoff, largest dimension)
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules WITHOUT any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3%	Consider FNA at >2 cm Observation without FNA is also a reasonable option

جدول ۷ - ندول با ریسک خیلی پایین (Very low suspicion)



شکل ۶ - جدول اسفنجی شکل

Thyroid nodule with spongiform appearance on ultrasound

◆ ندولهای خوش خیم (Benign): ندولهای خوش خیم, ندولهای کاملاً کیستیک (Purely cystic) هستند که شانس بدخیمی آنها کمتر از ۱٪ است. (جدول ۸)

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy	Consider biopsy (FNA size cutoff, largest dimension)
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1%	No biopsy

جدول ۸ - ندول خوش خیم (Benign)

کالج رادیولوژی آمریکا (The American College of Radiology) با توجه به سونوگرافی تیروئید نوعی درجه بندی را (staging system) در نظر گرفته اند که براساس یافته های تصویری، امتیازدهی (score) انجام می شود.

TIRADS (The Thyroid Imaging Reporting and Data System)، امتیاز دهی ندول تیروئید است که متخصصین رادیولوژی با کلمه TR این امتیازدهی را در گزارش قید می نمایند. (TR1, TR2, TR3, TR4, TR5). در ۱ TIRADS و ۲۳ شانس بدخیمی صفر درصد، در TR4 احتمال بدخیمی ۱۴٪ و در TR5 حدود ۸۶ درصد است. لازم به ذکر است که ندولهای با ریسک بالا و متوسط در صورتیکه قطر آنها بیشتر از ۱ سانتیمتر باشد معمولاً برای انجام FNA پیشنهاد می شوند در حالیکه ندولهای با ریسک پایین زمانی که قطر آنها بیشتر از ۵/۱ سانتیمتر باشد نیاز به FNA دارند.

ندولهای با ریسک خیلی پایین، خطر بدخیمی آنها بسیار پایین است و FNA نباید در این ندولها انجام شود مگر اینکه بیشترین قطر ندولها از ۲ سانتیمتر بیشتر شود.

ندولهای کیستیک خالص بندرت بدخیم هستند و FNA برای اهداف تشخیصی اندیکاسیون ندارد. در بیماران که برای بیماریهای غیر تیروئیدی FDG-PET درخواست شده و بطور اتفاقی ندولی در تیروئید یافت شده است، ریسک بدخیمی در چنین ندولهایی ۳۳٪ بوده و سرطان مربوطه نیز از قدرت تهاجمی بیشتری برخوردار است، در نتیجه ارزیابی دقیق تر این ضایعات ضروری می باشد.

ذکر یک نکته مهم بسیار ضروری است در صورتیکه بیمار وجود سابقه خانوادگی کانسر تیروئید یا سابقه رادیاسیون درمانی (radiation) را به سروگردن و یا تمام بدن در دوران کودکی داشته باشد و همچنین در معاینه



بالینی سر و گردن آدنوپاتی غیرطبیعی داشته باشد، حتی زمانی که اندازه ندول کمتر از ۱ سانتیمتر باشد انجام FNA باید در صورت گیرد. در مجموع باید گفت که گایدلاین های ذکر شده تنها یک نقشه راه (roadmap) را برای پزشکان فراهم می کنند تا ارزیابی افراد را در صورتی که لازم است در نظر بگیرند، بنابراین یک پزشک براساس شرح حال، معاینه فیزیکی و فاکتورهای بالینی ویژه ممکن است برای یک ندول کمتر از ۱ سانتیمتر درخواست FNA نماید و یا بالعکس یک ندول باریک بالا را حتی بدون FNA تحت نظر بگیرد.

◆ بیوپسی سوزنی (Fine-needle aspiration biopsy (FNA :

FNA در حال حاضر موثرترین روش تشخیصی برای ندولهای تیروئید است و اگر توسط فرد مجرب صورت گیرد، در مناطقی که ید کافی دارند از حساسیت و اختصاصیت حدود ۹۵٪ برخوردار است. بیوپسی سوزنی بهتر است با سرسوزن باریک (شماره ۲۳ تا ۲۷) با یا بدون آسپیراسیون توسط سرنگ انجام گیرد. برای هر ندول ۲ تا ۴ آسپیراسیون از نواحی مرکزی و محیطی آن مورد نیاز است. استفاده روتین جهت بیوپسی با راهنمای سونوگرافی (ultrasound-guided biopsy) حتی برای ندولهای جامد که از نظر بالینی قابل لمس هستند، ریسک نمونه گیری ناکافی را کاهش می دهد. یک اسمیر و نمونه خوب و قابل خوب باید محتوی حداقل ۶ تا ۸ دسته (Cluster) سلول باشد. زمانی که کیفیت نمونه تهیه شده خوب باشد تشخیص سیتولوژیک کانسرتیروئید و خصوصاً کانسر پاپیلری تیروئید بسیار قابل اعتماد بوده و نتایج مثبت و منفی کاذب بسیار نادر می باشد. این نکته مهم را باید در نظر گرفت که اگر اندازه ندول بزرگتر از ۴ سانتیمتر باشد ممکن است بعلا بزرگی ندول، تهیه نمونه و سلول از ندول خصوصاً از محیط آن کافی نبوده و نتایج منفی کاذب حاصل می شود. (شکل ۷). روش انجام FNA ساده، ارزان، قابل اعتماد و تکرار پذیر است. عوارض آن نادر و عمدتاً ممکن است درد در محل انجام FNA باشد.

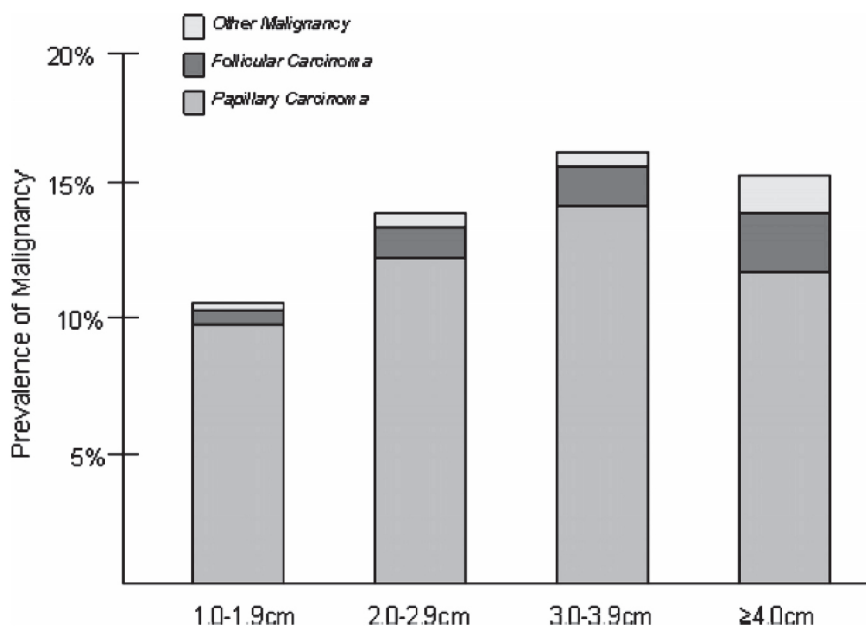


Figure 1. Thyroid nodule size and the types and distribution of thyroid malignancy. Data from 7348 evaluated nodules are presented.

شکل ۷ - اندازه ندول و تشخیص بدخیمی در ۷۳۴۸ بیمار
Follicular lesion or atypia of undetermined significance (FLUS or AUS)

نتایج سیتولوژی FNA ندولهای تیروئید براساس سیستم بندی Bethesda شامل شش گروه زیرمی باشد: (جدول ۹)

۱ - غیر تشخیصی (Nondiagnostic): در صورتیکه نمونه های تهیه شده از FNA بعلت عدم کفایت اسمیرها فاقد خصوصیات لازم برای ارزیابی سیتولوژی باشد، جواب غیر تشخیصی است و چون خطر بدخیمی در این گروه ۱ تا ۴ درصد می باشد، لذا ۴ تا ۶ هفته بعد می بایستی مجدداً تحت راهنمایی سونوگرافی بیوپسی سوزنی انجام شود. در چنین شرایطی دقت تشخیصی برای ندولهای توپر به ۷۵٪ و در مورد گره های کیستیک به ۵۰٪ خواهد رسید، حدود ۷٪ ندولها در بیوپسی سوزنی مکرر کماکان غیر تشخیصی باقی مانده که بعد از عمل جراحی پاتولوژی تومور ممکن است بدخیمی را نشان دهند.

۲ - خوش خیم (Benign): در این گروه گره های آدنوماتوز، ندولهای کلوئید، تیروئیدیت لنفوسیتیک (هاشیموتو)، گواتر ندولار قرار می گیرند. خطر بدخیمی در این گروه صفر تا ۳٪ بوده و پی گیری کلینیکی توصیه می شود.

۳ - آتی پی یا ضایعه فولیکولار با اهمیت نامشخص
در این گروه شامل سلولهای آتیپیکال (atypical cells) یا ندولهای توام میکرو و ماکرو فولیکولار-macro mixed (and microfollicular nodules) است و شانس بدخیمی در این گروه ۵ تا ۱۵ درصد می باشد.

۴ - نئوپلاسم فولیکولی (Follicular neoplasm): شامل سلولهای هرتل (Hürthle cell) است و خطر بدخیمی در این گروه ۱۵ تا ۳۰ درصد است.

۵ - مشکوک به بدخیمی (Suspicious for malignancy): در این گروه ندولهای مشکوک به کانسر پاپیلاری، کانسر مدولاری، مشکوک به لنفوم و یا کانسرهای متاستاتیک قرار می گیرند. خطر بدخیمی در این گروه ۶۰ تا ۷۵ درصد بوده و نیاز به عمل جراحی تیروئیدکتومی نزدیک به کامل یا لوبکتومی است.

۶ - بدخیم (Malignant): این گروه شامل ندولهای مشکوک به کانسرهای پاپیلری و کانسرهای مدولاری تیروئید، کانسر آپلاستیک تیروئید، کانسر سلولهای اسکواموس، کانسرهای متاستاتیک، لنفوم غیر هوچکینی و سایر کانسرها می باشند. خطر بدخیمی در این گروه ۹۷ تا ۹۹ درصد بوده و نیاز به تیروئیدکتومی کامل یا نزدیک به کامل دارند.

The National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference ("Bethesda Conference") suggests the following cytologic classification scheme :	Cancer risk
I. Nondiagnostic (unsatisfactory)	1 to 4%
II. Benign – This includes macrofollicular or adenomatoid/hyperplastic nodules, colloid adenomas, nodular goiter, and Hashimoto's thyroiditis	0 to 3%
III. Follicular lesion or atypia of undetermined significance (FLUS or AUS) – This includes lesions with atypical cells, or mixed macro- and microfollicular nodules	5 to 15%
IV. Follicular neoplasm – This includes microfollicular nodules, including Hürthle cell lesions	15 to 30%
V. Suspicious for malignancy	60 to 75%
VI. Malignant	97 to 99%

جدول ۹ - کلاسیفیکاسیون Bethesda

ترانسلوکاسیون یا موتاسیون انکوژن در، RAS , BRAF RET/PTC و PAX8/PPAR γ می باشند.

◆ کلسی تونین سرم (Serum calcitonin concentration):

اندازه گیری روتین کلسی تونین در بیماران مبتلا به ندول تیروئید کنتراورسی (controversial) است. برخی محققین اندازه گیری روتین سطوح کلسی تونین را در همه بیماران با بیماری ندولار تیروئید برای غربالگری MTC پیشنهاد می کنند با این حال به خاطر شیوع بالای نتایج مثبت کاذب (false-positive) که اغلب سبب بررسی های بیشتر با تیروئیدکتومی می شود و اینکه برخی گزارشها مبنی بر اینکه در موارد نادر موجب ترشح کلسی تونین 100pg/mL نشده و موجب منفی کاذب آزمایش می شود بنابراین در ارزیابی اولیه بیماری ندولار تیروئید اندازه گیری سطوح کلسی تونین سرم لازم نمی باشد. در شرایط احتمال بالا مانند وجود میکروکلسیفیکاسیون در ندول، اندازه گیری کلسی تونین ممکن است مفید باشد. اگر میزان کلسی تونین تحریک نشده بیشتر از ۱۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر باشد احتمالاً MTC وجود دارد.

از آنجاییکه موارد مثبت کاذب کلسی تونین سرم فراوان است، در ایالات متحده آمریکا توصیه می شود اندازه گیری کلسی تونین سرم زمانی انجام شود که تست تحریکی کلسی تونین با پنتا گاسترین در دسترس باشد و در غیر این صورت از انجام آن بایستی اجتناب شود. موارد مثبت کاذب شامل بیماران با هیپرکلسمی، هیپرگاسترینمی، تومرهای نورواندوکراین، نارسایی کلیه، تیروئیدیت اتوایمیون مزمن، گواتر، کانسره های فولیکولار و پاپیلری می باشند. همچنین مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، بتابلوکرها و امپرازول (بیشتر از ۲ تا ۴ ماه) با افزایش کلسی تونین سرم همراه است.

◆ تیروگلوبولین سرم (Serum thyroglobulin): سطح تیروگلوبولین سرم در بسیاری از بیماران تیروئید می تواند بالا باشد، لذا اندازه گیری تیروگلوبولین در ارزیابی ندولهای تیروئید و تشخیص ندولهای خوش خیم از بدخیم جایگاهی نداشته و اندازه گیری آن توصیه نمی گردد.

◆ مارکرهای مولکولی (Molecular markers):

مارکرهای مولکولی چه نقش وارزشی در ارزیابی ندولهای تیروئید دارند؟

بدیهی است که یکی از عوامل مهم و تاثیرگذار در ارزیابی و تصمیم به درمان و آیا اینکه بیمار نیاز به عمل جراحی تیروئید دارد یا خیر، سیتولوژی بیوپسی سوزنی و کلاسیفیکاسیون Bethesda است. یکی از چالش های مهم پیش روی پزشکان زمانی است که سیتولوژی بیوپسی سوزنی در کلاس ۳ و یا ۴ باشد، زیرا تا قبل از پیدایش مارکرهای مولکولی تمامی این بیماران کاندید عمل لوبکتومی تیروئید می شدند اما مشاهده شد که ۷۵ تا ۹۵ این بیماران، ندول تیروئیدشان پس از عمل جراحی خوش خیم بوده و ضرورتی برای عمل لوبکتومی نداشتند، لذا مارکرهای مولکولی موجب افزایش صحت تشخیصی این نوع از ندولها می شوند و می توانند از انجام عمل جراحی غیر ضروری جلوگیری نمایند. حال این پرسش مطرح می شود که در چه زمانی می بایستی از این مارکرهای مولکولی بهره برد؟

اگر سیتولوژی گره بیمار در کلاس ۳ Bethesda- FLUS/AUS (da) قرار گیرد می بایستی ۶ الی ۱۲ هفته بعد مجدداً بیوپسی سوزنی (FNA) انجام شود و این بار دونه نمونه سلولی تهیه گردد و در صورتیکه مجدداً کلاس ۳ بود، نمونه دوم جهت مارکر مولکولی ارسال شده و در صورت مثبت شدن مارکر مولکولی، بیمار کاندید عمل لوبکتومی می گردد ولی اگر بیمار حاضر نگردید مجدداً بیوپسی سوزنی شود و یا بیمار در محلی زندگی می کند که امکان انجام آزمایش مارکر مولکولی وجود نداشته باشد، توصیه به عمل جراحی لوبکتومی تشخیصی می شود.

در صورتیکه سیتولوژی گره نشان دهنده کلاس ۴ (Follicular neoplasm) Bethesda) بود، اگر فرد مبتلا جوان بوده و دارای گره تیروئید بزرگ باشد، بیمار می بایستی لوبکتومی شود و در غیر این صورت طبق رویه ای که در مورد کلاس ۳ Bethesda گفته شد، بایستی عمل شود.

مارکرهای مولکولی یک سری تک ژنی ۱۷ تایی



♦ مانیتورینگ ندولهای تیروئید :

اگر بیمار در ویزیت اولیه نیاز به FNA نداشته باشد , طبق جدول ۱۰ می‌بایستی بیمار را تحت نظر گرفت و طبق این جدول درخواست سونوگرافی مجدد کرد.
لازم به ذکر است که اگر در سونوگرافی مجدد به میزان ۵۰ درصد به حجم گره و یا ۲۰ درصد و یا حداقل ۲ میلی‌متر به قطر گره اضافه شده باشد، حتماً FNA بایستی انجام شود.

Nodules that do not meet sonographic criteria for FNA should be monitored. The frequency of evaluation depends upon the sonographic features of the nodules We perform periodic ultrasonography initially at:

6 to 12 months for subcentimeter nodules with suspicious characteristics

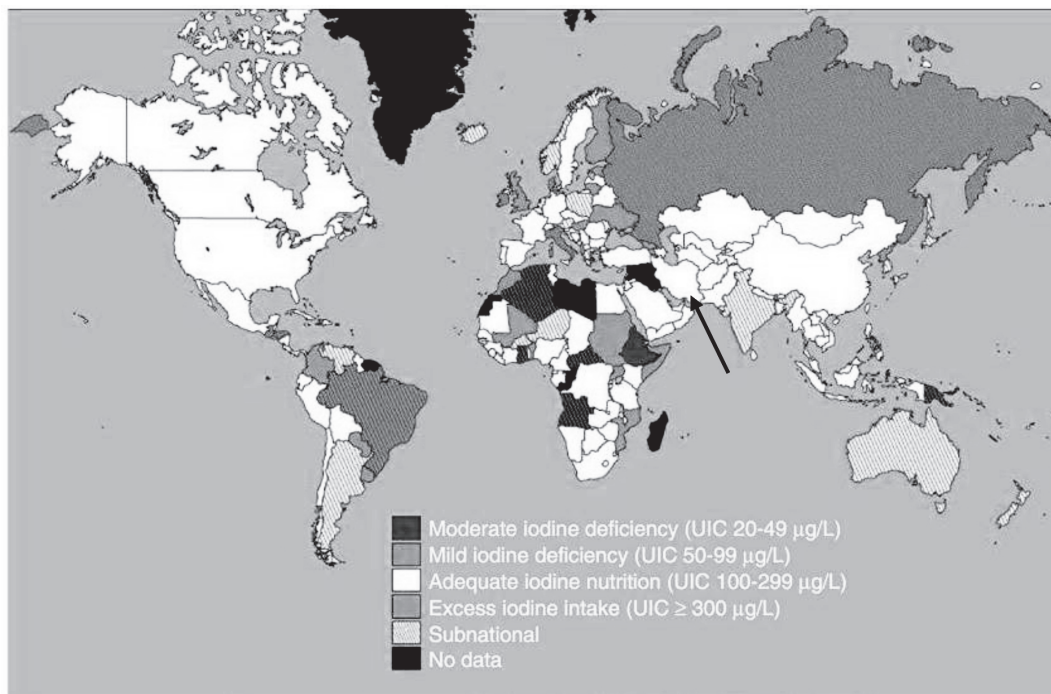
12 to 24 months for nodules with low to intermediate suspicion on ultrasound

>24 months for very-low-risk nodules

جدول ۱۰ - مانیتورینگ ندولهای تیروئید که نیاز به بیوپسی سوزنی ندارند

♦ درمان گره‌های تیروئید :

تجویز هورمون تیروئید به صورت درمان ساپرسیو در بیماران مبتلا به ندول تیروئید خوش خیم که euthyroid می‌باشند کنتراورسی (controversial) می‌باشد. اکثر مطالعات نشان داده است که درمان با هورمون تیروئید در کاهش و محوندولها موثر نبوده است. انجمن تیروئید امریکا (ATA) درمان ساپرسیو (suppression therapy) را برای افرادی که در مناطق با ید کافی زندگی می‌کنند و دارای گره خوش خیم تیروئید بوده و euthyroid هستند توصیه نمی‌کند. لازم به ذکر است که کشور ایران جزو مناطق با ید کافی می‌باشد. (شکل ۸).



شکل ۸ - وضعیت ید در جهان (سال ۲۰۱۴) مناطق با ید کافی به رنگ سفید مشخص شده است
Iodine status worldwide in 2014; based on the median urinary iodine concentration

اما تجویز هورمون تیروئید در کاهش حجم گواتر و جلوگیری از گره جدید در افرادی که در مناطق با کمبود ید و یا **borderline** سکونت دارند و یا در دوران کودکی رادیاسیون به سر و گردن داشتند می تواند موثر باشد. دوز لوتیروکسین در بیمارانی که نیاز به دارو دارند ۵/۱ تا ۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز است که صبح ناشتا تجویز می شود. پس از ۳ تا ۴ ماه جهت ارزیابی کفایت دوز دارو T_3 و TSH اندازه گیری می شوند. دوز روزانه را می توان به مقدار ۲۵ میکروگرم در روز افزایش یا کاهش داده و سه تا چهار ماه بعد مجدداً تست تیروئید را تکرار نمود. پس از رسیدن به دوز مطلوب انجام تست تیروئید هر سال یکبار توصیه می شود. اگر بیمار در طی مصرف لوتیروکسین دچار تیروتوکسیکوز شد، احتمال اتونومی در ندول تیروئید مطرح بوده و مصرف لوتیروکسین باید قطع شود. بزرگتر شدن ندول تیروئید علیرغم مصرف لوتیروکسین نیاز به بیوپسی سوزنی مجدد داشته و در صورت بدخیم بودن و یا مشکوک به بدخیمی ضرورت پیدا می کند. در ارتباط با سطح TSH ، برخی از مولفین TSH در محدوده پایین نرمال (حدود ۳/۰ میکرویونیت در میلی متر) را توصیه می کنند در حالیکه مولفین دیگر TSH کمتر از ۰/۱ میکرویونیت در میلی متر را با حفظ T_3 آزاد در محدوده طبیعی توصیه می نمایند اما مطالعه ای که در شهر استانبول ترکیه بر روی ۴۹ بیمار مبتلا به ندولهای توپر تیروئید (**solitary thyroid nodules**) صورت گرفت، تفاوتی در کاهش حجم ندول تیروئید میان بیمارانی که دوز بالای لوتیروکسین دریافت کردند ($serum\ TSH < 0.01\ mU/L$) و بیمارانی که دوز کم مصرف کردند ($serum\ TSH\ 0.4\ to\ 0.6\ mU/L$) مشاهده نگردید. (۳۶٪ کاهش حجم ندول در دوز بالا و ۴۵٪ کاهش حجم ندول در دوز بالا).

برونکوسکوپي قابل انعطاف تشخيصي درماني باسونوگرافي داخل برونش

تنظيم و تدوين:

۱. آقای دکتر محمدرضا مسجدی فوق تخصص بیماری های ریه
۲. آقای دکتر اردا کیانی فوق تخصص بیماری های ریه
۳. خانم دکتر انسیه واحدی فوق تخصص بیماری های ریه
۴. آقای دکتر علیرضا اسلامی نژاد فوق تخصص بیماری های ریه
۵. آقای دکتر سید علی جواد موسوی فوق تخصص بیماری های ریه
۶. آقای دکتر مصطفی قانعی دبیر محترم بورد رشته فوق تخصصی بیماری های ریه
۷. آقای دکتر داود عطاران رئیس انجمن متخصصین ریه ایران
۸. آقای دکتر مهدی خواجهی دبیر محترم بورد و رئیس انجمن رشته تخصصی گوش، گلو، بینی و جراحی های سر و گردن
۹. آقای دکتر محمد تقی خورسندی متخصص گوش، گلو، بینی و جراحی های سر و گردن
۱۰. آقای دکتر علی صفوی نایینی متخصص گوش، گلو، بینی و جراحی های سر و گردن
۱۱. آقای دکتر حمیدرضا جماعتی دبیر بورد رشته فوق تخصصی مراقبت های ویژه
۱۲. آقای دکتر علی امیر سواد کوهی رئیس انجمن مراقبت های ویژه ایران
۱۳. آقای دکتر ساويز پژهان فوق تخصص جراحی قفسه صدري

تحت نظارت فنی:

گروه تدوين استاندارد و راهنماهای سلامت
دفتر ارزیابی فن آوری، تدوين استاندارد و تعرفه سلامت
دکتر عبدالخالق کشاورزی، دکتر مریم خیری، فرانک ندرخان
مرجان مستشار نظامی

(ب) موارد ضروری انجام مداخله تشخيصی:

- بررسی تومورهای ریه
- بررسی شريان پولمونري
- بررسی لنف نودهای مدیاستن و هیلار
- بررسی پریکارد و قلب

(الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین):

برونکوسکوپي تشخيصي درماني با سونوگرافي
داخل برونش (EBUS)
کد ملی: ۳۰۰۵۳۵



ج) تعداد دفعات مورد نیاز

بر حسب ضرورت

د) ویژگی های فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:

متخصص داخلی، متخصص اطفال، متخصص جراح عمومی، فوق تخصص ریه، فوق تخصص ایمونولوژی بالینی و فوق تخصص جراحی توراکس، فلو/فوق تخصص مراقبت های ویژه، متخصص گوش و حلق و بینی

ه) ویژگی های ارائه کننده اصلی صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

فوق تخصص ریه (بالغین و کودکان)، فوق تخصص جراحی قفسه صدری (دارای مجوز مهارتی مدت دار)

و) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	تعداد مورد نیاز به طور استاندارد به ازای ارائه هر خدمت	میزان تحصیلات مورد نیاز	سابقه کار و یا دوره آموزشی مصوب در صورت لزوم	نقش در فرایند ارائه خدمت
۱	کمک پرستار	۱ نفر	دیپلم به بالا	-	آماده سازی بیمار
۲	تکنسین بیهوشی	۱ نفر	فوق دیپلم به بالا	-	صرفاً جهت مانیتورینگ بیمار (بر حسب نیاز)
۳	پرستار	۱ نفر	لیسانس	کارآموزی	آموزش بیمار
۴	متخصص بیهوشی	۱ نفر	دکترای تخصصی	-	بر حسب نیاز

ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

اتاق حاوی تهویه مناسب و نور کافی در بیمارستان و مرکز جراحی محدود

ح) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

دستگاه برونکوسکوپ قابل انعطاف (استاندارد و پرتابل) با ملحقات، وسایل احیا، مانیتور، فشار سنج، اکسیژن، دستگاه بیهوشی و ونتیلاتور، ماسک CPAP و LMA



ط) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

ردیف	اقلام مصرفی مورد نیاز	میزان مصرف (تعداد یا نسبت)
۱	اسپری سالبوتامول	بر حسب نیاز
۲	لیدوکائین	
۳	اپی نفرین و آتروپین	
۴	انواع سرم های تزریقی	
۵	میدازولام	
۶	فتتانیل	
۷	پروپوفول	
۸	هیدروکورتیزون	
۹	آمینوفیلین	
۱۰	مرفین/پتدین	
۱۱	ترانس آمین	
۱۲	ابزار مورد نیاز خدمت	

ی) استانداردهای گزارش

گزارش وضعیت حرکت طنابهای صوتی، وضعیت تراشه، وضعیت کارینا، وضعیت برونش ها، وضعیت ضایعه قبل و بعد از اقدام تشخیصی و درمانی

م) اقدامات پاراکلینیکی، تصویربرداری، دارویی و ... مورد نیاز قبل از ارائه خدمت:

در موارد غیر اورژانسی که بیمار بصورت الکتیو مراجعه می نماید رعایت موارد ذیل قبل از ارائه خدمت ضرور است:

- رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) با یا بدون CT قفسه سینه
- آزمایش خلط منفی از نظر BK (در موارد ضروری)
- مشاوره قلب و عروق در افراد بالای ۵۰ سال (در صورت ضرورت)

گ) شواهد علمی در خصوص کنتر اندیکاسیون های دقیق خدمت:

- عدم همکاری بیمار

ل) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

۱۵ الی ۳۰ دقیقه

• تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.





فرم تدوین راهنمای تجویز



توضیحات	مدت زمان ارائه	توانمندی خدماتی	محل ارائه خدمت	شرط تجویز		ارائه کنندگان اصلی صلاحیت	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	کاربرد خدمت		کد RVU	عنوان استاندارد
				کمترا	اندیکاسیون			سویابی	بستری		
در موارد غیر اورژانسی که بیمار بصورت الکتیو مراجعه می نماید رعایت موارد ذیل قبل از ارائه خدمت ضرور است: *رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) با یا بدون CT قفسه سینه *آزمایش خلط منفی از نظر BK (در موارد ضروری) *مشاوره قلب و عروق در افراد بالای ۵۰ سال (در صورت ضرورت)	۱۵ الی ۳۰ دقیقه	بر حسب ضرورت	بیمارستان، مرکز جراحی محدود	*عدم همکاری بیمار	*بررسی تومورهای ریه *بررسی شریان پولمونری *بررسی لنف نودهای میاستن و هیلار *بررسی پریکارد و قلب	فوق تخصص ریه فوق تخصص جراحی قفسه صدری (دارای مجوز مهارتی مدت دار)	متخصص داخلی، متخصص اطفال، متخصص جراح عمومی، فوق تخصص ریه، فوق تخصص ایمونولوژی بالینی و فوق تخصص جراحی توراکیس، فلو /فوق تخصص مراقبت های ویژه، متخصص گوش و حلق و بینی	*	*	۳۰۰۵۳۵	برونکوسکوپی تشخیصی درمانی با سونوگرافی داخل برونش (EBUS)

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.



بررسی رابطه بین شدت آرتریت روماتوئید و درجات افسردگی در مبتلایان به آرتریت روماتوئید

دکتر کمال اصالت منش^۱، دکتر افشین احمدوند^۲، دکتر مسعود مطمئن^۳، روزه اصالت منش^۴

۱ - دانشیار روماتولوژی-مرکز تحقیقات اتوایمیون علوم پزشکی کاشان

۲ - دانشیار روانپزشکی علوم پزشکی کاشان

۳ - پزشک عمومی علوم پزشکی کاشان

۴ - دانشجوی پزشکی علوم پزشکی کاشان

بیان مسئله و اهمیت موضوع:

آرتریت روماتوئید یک بیماری سیستمیک و مزمن است که بیشترین درگیری در مفاصل رخ می دهد. به دلیل سیر مزمن آرتریت روماتوئید ابتلا به افسردگی در این بیماری شایع است. از همین رو، این مطالعه جهت بررسی رابطه بین شدت آرتریت روماتوئید و درجات افسردگی در مبتلایان به آرتریت روماتوئید انجام گرفت.

مواد و روش ها:

مطالعه حاضر از نوع مقطعی می باشد که در سال ۱۳۹۳ انجام شد. بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید وارد مطالعه شده و شدت بیماری آن ها توسط پزشک به وسیله معیار DAS28 تعیین شد. سپس با همکاری روانپزشک بیماران پرسشنامه افسردگی BECK را تکمیل نمودند. اطلاعات حاصله توسط نرم افزار SPSS۱۶ و از طریق آزمون های آماری t مستقل و آنالیز واریانس یک طرفه مورد تحلیل قرار گرفت.

نتایج:

در این مطالعه ۸۹ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید بررسی شدند که همگی زن بودند. میانگین و انحراف

معیار سن آن ها $31/8 \pm 73/37$ سال بود. از نظر معیار افسردگی $4/85$ ، BECK در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که همزمان به افسردگی نیز دچار بودند. ارتباط معنی داری بین سن و شدت بیماری RA دیده شد. ارتباط معنی داری بین تعداد مفاصل تندر، ESR و VAS با شدت بیماری آن ها دیده شد. همچنین مشاهده شد که ارتباط معنی داری بین معیار نمره BECK و شدت بیماری آرتریت روماتوئید آن ها وجود دارد ولی بین تعداد مفاصل تندر، مفاصل متورم، ESR, VAS با شدت افسردگی ارتباط معنی داری وجود ندارد.

نتیجه گیری:

در این مطالعه مشاهده شد که شیوع افسردگی در بین بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بسیار بالاست. همچنین بین نمره BECK و شدت بیماری آرتریت روماتوئید ارتباط معنی داری به دست آمد ولی بین تعداد مفاصل تندر، مفاصل متورم، ESR, VAS با شدت افسردگی ارتباط معنی داری وجود ندارد.

کلمات کلیدی:

آرتریت روماتوئید، افسردگی، DAS28، تست BECK



ایمنی و اثربخشی فایپیراویر در ذات‌الریه متوسط تا شدید SARS-CoV-2

نویسندگان:

Masoud Solaymani- Dodarana و همکاران

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده:

پیش زمینه:

ما ایمنی و کارایی پروتکل درمانی حاوی فایپیراویر را برای درمان SARS-CoV-2 بررسی کردیم.

روش‌ها:

ما یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی تصادفی با برچسب باز بر روی موارد متوسط تا شدید عفونت‌های SARS-CoV-2 انجام دادیم. بیماران با ضایعه کدورت شیشه مات در اسکن توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه (CT اسکن) و اشباع اکسیژن (SpO₂) کمتر از ۹۳٪ وارد مطالعه شدند. آنها به طور تصادفی علاوه بر مراقبت‌های استاندارد، به رژیم‌های درمانی فایپیراویر (دوز اولیه ۱.۶ گرم و ۱.۸ گرم در روز) و لوپیناویر/ریتوناویر (۲۰۰/۸۰۰ میلی گرم در روز) تقسیم شدند. مرگ‌ومیر در بیمارستان، بستری در ICU، ایتوبه، زمان بهبودی بالینی، تغییر در SpO₂ روزانه، پس از ۵ دقیقه قطع اکسیژن مکمل و مدت زمان بستری در بیمارستان در دو گروه اندازه‌گیری و مقایسه شد.

یافته‌ها:

۳۸۰ بیمار به طور تصادفی در ۱۳ مرکز در گروه‌های فایپیراویر (۱۹۳) و لوپیناویر/ریتوناویر (۱۸۷) قرار گرفتند. تعداد مرگ‌ومیر، ایتوبه و پذیرش ICU تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین بستری در بیمارستان نیز متفاوت نبود ۹/۷ روز در گروه فایپیراویر و ۱/۸ روز در گروه لوپیناویر/ریتوناویر). زمان بهبودی بالینی در گروه فایپیراویر مشابه گروه لوپیناویر/ریتوناویر بود و به همین ترتیب تغییرات در SpO₂ روزانه پس از قطع اکسیژن مکمل نیز در دو گروه مشابه بود.

نتیجه‌گیری

افزودن فایپیراویر به پروتکل درمانی باعث کاهش تعداد پذیرش در ICU یا ایتوبه یا مرگ‌ومیر در بیمارستان در مقایسه با رژیم لوپیناویر/ریتوناویر نشد. زمان بهبودی بالینی و مدت زمان بستری در بیمارستان نیز کوتاه نشد.

۱. مقدمه

در همه‌گیری SARS-CoV-2، جستجوی درمان ضد ویروسی مؤثر منجر به آزمایش داروهای ضد

ویروسی موجود شد که قبلاً برای درمان بسیاری از بیماری‌های ناشی از ویروس RNA مانند MERS، SARS، ایدز و ابولا استفاده می‌شد. فاویپیراویر (آویگان) که در ژاپن برای درمان آنفلونزا در سال ۲۰۰۲ استفاده شده بود، برای درمان SARS-CoV-2 استفاده شده است. این ماده با اتصال به RNA پلیمرز وابسته به RNA فعالیت ویروس‌های RNA پلیمرز را به طور انتخابی مهار می‌کند (RdRp). این دارو به عنوان یک درمان دارویی ایمن و مؤثر برای آنفلونزا و ابولا شناخته شده است [۷-۸] و اغلب به عنوان روش درمانی برای بیماران SARS-CoV-2 پیشنهاد شده است. بنابراین ما ایمنی و اثربخشی پروتکل درمانی حاوی این دارو را در موارد متوسط تا شدید SARS-CoV-2 در مقایسه با یک رژیم جایگزین حاوی لوپیناویر/ریتوناویر در یک مطالعه چند مرکزی، تصادفی و برچسب باز بررسی کردیم.

۲. روش‌ها

۲.۱. بیماران

بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 که براساس RT-PCR یا ضایعه کدورت شیشه مات در سی‌تی‌اسکن قفسه سینه که نیاز به بستری در بیمارستان دارند، به دلیل کاهش به ۹۳ درصد SpO₂ یا کمتر واجد شرایط ورود به این مطالعه بودند. سن بیماران بین ۱۶ تا ۱۰۰ سال بود که از آنها رضایت نامه کتبی و آگاهانه گرفته شد. معیارهای خروج شامل سابقه دریافت هر داروی ضد ویروسی مانند ریبواویرین، اسلتامویر و لوپیناویر/ریتوناویر برای بیماری فعلی، سابقه نارسایی مزمن کلیه یا کبد، یا خونریزی دستگاه گوارش و شدت زیاد بیماری با امید به زندگی کمتر از ۴۸ ساعت، بود. همچنین، بیماران باردار و شیرده و بیماران مبتلا به ایدز و فاصله QT بالای ۵۰۰ میلی‌ثانیه در الکتروکاردیوگرام از مطالعه حذف شدند.

۲.۲. مداخله

ما یک پروتکل درمانی متشکل از فاویپیراویر (ساخته شده توسط ZHEJIANG HISUN LTD، PHARMACEUTICAL Co) و هیدروکسی

کلروکین، با لوپیناویر/ریتوناویر هیدروکسی کلروکین را مقایسه کردیم. در آن زمان هیدروکسی کلروکین به عنوان استاندارد مراقبت در نظر گرفته می‌شد و حذف آن از پروتکل درمانی غیراخلاقی در نظر گرفته می‌شد. گروه مداخله فاویپیراویر ۱۶۰۰ میلی‌گرم یکبار و سپس ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت به اضافه هیدروکسی کلروکین ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۱ هفته دریافت کردند. گروه کنترل یک دوز واحد هیدروکسی کلروکین ۴۰۰ میلی‌گرم و به دنبال آن ۱۰۰+۴۰۰ لوپیناویر/ریتوناویر دوبار در روز به مدت ۱ هفته دریافت کرد. براساس نگرانی در مورد تأثیر درمان ترکیبی هیدروکسی کلروکین و لوپیناویر/ریتوناویر بر فاصله QT، گروه کنترل در هنگام پذیرش یک دوز واحد هیدروکسی کلروکین دریافت کرد. بعداً، در طی آزمایش (۳۱ می ۲۰۲۰)، با توجه به شواهد موجود، هیدروکسی کلروکین روزانه در گروه فاویپیراویر نیز به دوز ۴۰۰ میلی‌گرم برای هر دو گروه درمان و کنترل کاهش یافت. در صورت نیاز هر دو رژیم درمانی می‌توانست تا ۱۰ روز ادامه یابد و پزشکان می‌توانستند از پروتکل‌های یکسان برای تجویز سایر داروهای لازم به ویژه برای بیماران در شرایط خطرناک استفاده کنند.

۲.۳. طراحی آزمایشی

ما یک آزمایش بالینی چند مرکزی تصادفی برچسب باز در ۲۰ مرکز انجام دادیم. گروه‌های مطالعه به طور همزمان ثبت شدند و بیماران به طور تصادفی در هر دو گروه مداخله و کنترل قرار گرفتند. ثبت نام از اول آوریل آغاز شد و در سوم آگوست سال ۲۰۲۰ به پایان رسید. (جزئیات مراکز مطالعه در سازمان ثبت تحقیقات بالینی ایران موجود است).

۲.۴. تصادفی سازی

ما برای ایجاد توالی تصادفی برای هر مرکز، دارای نسبت مساوی توزیع افراد به هر دو گروه درمان و کنترل، از تصادفی‌سازی بلوک طبقه‌ای با بلوک‌های ۴ و ۶ تایی استفاده کردیم. برای حفظ هویت هر بیمار یک کد ویژه ۴ رقمی اختصاص داده شد و برای شناسایی افراد در فرم‌های پر شده CRF استفاده شد.

برای محافظت از توالی تصادفی سازی از پاکت های مهر و موم شده استفاده شد. ما از مکانیسم تخصیص مرکزی استفاده کردیم که در آن مراکز شرکت کننده واحد مرکز تصادفی سازی نامیده می شوند و بیماران واجد شرایط خود را برای دریافت کد منحصر به فرد ۴ رقمی برای شناسایی گروه اختصاص داده شده ثبت نام کردند.

۲.۵ انجام و نظارت

پروتکل آزمایش توسط کمیته های تحقیقاتی دو دانشگاه اصلی که در این مطالعه همکاری می کنند، تأیید شد. تأیید اخلاقی از کمیته های اخلاق مستقل دو دانشگاه پیشرو دریافت شد. مراکز شرکت کننده از طریق ارگان های حرفه ای ملی و از سوی بازرس ارشد دعوت شدند. شروع و پیشرفت مطالعه در هر مرکز شرکت کننده از طریق بازدیدهای حضوری توسط تیم های نظارتی در محل، از جمله نظارت مرکزی از راه دور با استفاده از نرم افزار مخصوص طراحی شده برای این مورد، کنترل شد. مغایرت ها و خطاها شناسایی، ثبت و برای اصلاحات به واحد بالینی گزارش شد. یک هیئت ۵ نفری برای نظارت بر اطلاعات و ایمنی برای بررسی دقیق عوارض جانبی گزارش شده تشکیل شد.

۲.۶ تعریف و اندازه گیری نتیجه

نقطه پایانی اولیه تعداد پذیرش در بخش مراقبت های ویژه بود. ما همچنین ایتنوبه شدن بیماران را در نظر گرفتیم. نقاط پایانی فرعی مدت زمان در بیمارستان، مرگ و میر در بیمارستان، زمان بهبودی بالینی و تغییر در SpO2 پس از قطع اکسیژن مکمل به مدت ۵ دقیقه بود. مدت زمان بستری در بیمارستان به تعداد روزهای پذیرش تا ترخیص به توصیه پزشک تعریف شد. بهبودی بالینی (به عنوان یک رویداد) به عنوان بازگشت مداوم اشباع اکسیژن در هوای محیط به بالای ۹۳٪ و یا عدم وجود اکسیژن مکمل و یا ترخیص پزشکی تعریف شد. این بستگی به هر کدام از موارد قبلی داشت که زودتر اتفاق می افتاد و عوارض جانبی درمان نیز روزانه ارزیابی می شد.

۲.۷ جمعیت ایمنی و کارایی

بیمارانی که به طور تصادفی به گروه فاوپیراویر و لوپیناویر/ ریتوناویر تقسیم شده بودند، جمعیت "به قصد درمان" (ITT) ما را تشکیل می دادند. ما نمی توانستیم هیچ اطلاعاتی از مراکز شرکت کننده برای ۷ بیمار جمع آوری کنیم و بنابراین آنها را در جمعیت اصلاح شده ITT قرار ندادیم. جمعیت PP (per-prorocol)، آن دسته از بیمارانی که ۷ روز رژیم درمانی خود را دریافت کرده بودند، تعریف شد. نتایج کارایی در هر دو جمعیت اصلاح شده ITT و PP ارزیابی شد. جمعیت ایمنی به عنوان افرادی که در این مطالعه حداقل یک دوز فاوپیراویر یا لوپیناویر/ ریتوناویر دریافت کرده بودند که با جمعیت اصلاح شده ITT مطابقت داشت، تعریف شد.

۲.۸ مدیریت اطلاعات

نرم افزاری برای مدیریت جمع آوری و انتقال داده ها تولید شد. هر دو فرم نرم افزار و CRF یکسان بودند. واحدهای بالینی این نرم افزار را داشتند و اطلاعات خود را به صورت محلی ذخیره می کردند. سپس داده ها به دلخواه به سرور اصلی منتقل شده و به عنوان آخرین نسخه در یک پایگاه داده مرکزی ذخیره می شدند. همچنین یک برنامه کاربردی برای نشان دادن تمام مطالب فرم های CRF در پایگاه داده مرکزی مورد استفاده برای نظارت از راه دور ایجاد شد.

۲.۹ اندازه نمونه

ما اندازه نمونه خود را محاسبه کردیم تا ۸۰٪ قدرت داشته باشد تا کاهش ۲۰٪ به ۱۰٪ پذیرش در ICU را تشخیص دهد.

۲.۱۰ تحلیل اماری

ما برای مقایسه نسبت مرگ و پذیرش در ICU و ایتنوبه شدن بین دو گروه از Chi-square استفاده کردیم. طول مدت اقامت در بیمارستان با استفاده از آزمون Man Whitney U مقایسه شد. زمان بهبودی بالینی بین دو گروه با استفاده از تجزیه و تحلیل Sur-vival مقایسه شد. برای تخمین نسبت های خطر و اطمینان ۹۵٪ آنها از مدل خطرات متناسب کاکس استفاده شده است. فرض خطر متناسب برای هر مدل

با استفاده از خطر متناسب و $\text{Log minus log sur-}$ و vival plots از جمله آزمایش رسمی بررسی شد. تغییرات (از پذیرش) در SpO_2 پس از قطع اکسیژن مکمل به مدت ۵ دقیقه محاسبه شد. مقادیر روزانه آنها با توجه به زمان (روزها)، درمان و تعامل آنها در مدل با استفاده از روش معادلات برآوردیابی تعمیم یافته (GEE) بین گروه‌های درمانی مقایسه شد. همچنین به عنوان یک نتیجه باینری در زیر و بیش از ۹۳ درصد سطح اشباع با استفاده از $\text{the logit link func-}$ tion مورد بررسی قرار گرفت. به عنوان تجزیه و تحلیل حساسیت، مدل‌های چند سطحی برای بررسی تأثیرات احتمالی مراکز متعدد ساخته شدند.

۳. دست‌آورد

۳.۱. مطالعه جمعیت و مقایسه خط پایه

بین ۲ آوریل ۲۰۲۰ تا ۳ آگوست ۲۰۲۰، ۴۲۴ بیمار واجد شرایط SARS-CoV-2 جذب و به طور تصادفی به دو گروه (۲۱۶ Favipiravir) و Ritona- (۲۰۸ vir/ Lopinavir) در ۷ مرکز تقسیم شدند. چهار مرکز (۴۴ بیمار) به دلیل گزارش‌های نظارت ناکافی در تحقیقات حذف شدند و داده‌های مربوط به ۷ بیمار قابل بازیابی نبودند. روند شرکت‌کنندگان در شکل ۱ مشخص شده است. ۳۷۳ بیمار باقیمانده برای تجزیه و تحلیل به عنوان یک جمعیت اصلاح شده ITT مورد استفاده قرار گرفتند، که ۳۰۰ نفر از آنها درمان ۷ روزه را انجام دادند (جمعیت PP) (شکل ۱). نتایج ارائه شده در این مقاله براساس جمعیت اصلاح شده ITT است. مشخصات شرکت‌کنندگان در مطالعه و مقایسه آنها در دو گروه مطالعه در جدول ۱ خلاصه شده است. جدول ۲ داروهای اضافی دریافت شده در طول دوره مطالعه را نشان می‌دهد. (شکل ۲)

۳.۲. نتایج

۳.۲.۱. مرگ و ایتوبه

به طور کلی، ۴۷ مورد مرگ در جمعیت ITT ۲۶ مورد در گروه فاویپیراویر و ۲۱ مورد در گروه لوپیناویر/ریتوناویر وجود داشت. ۵۶ نفر به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شدند که ۴۴ نفر از آنها ایتوبه

شدند. ارقام مربوطه ۳۱ و ۲۶ در گروه فاویپیراویر و ۲۵ و ۲۱ در گروه‌های لوپیناویر/ریتوناویر بود. تفاوت بین این گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۳ را ببینید). (جدول ۴) (شکل ۱)

۳.۲.۲. مدت اقامت در بیمارستان

متوسط مدت اقامت در بیمارستان در میان افراد مرخص شده (با نظر پزشک) در جمعیت اصلاح شده ۷ ITT روز ($\text{IQR} = 4-9$) در فاویپیراویر و ۶ روز ($\text{iqr} = 4-10$) در گروه لوپیناویر/ریتوناویر بود. (تست Mann Whitney U ، $p = 0.85$) (جدول ۳ را ببینید).

۳.۲.۳. بهبودی بالینی

زمان متوسط تا بهبودی بالینی در گروه فاویپیراویر ۶ روز ($\text{IQR} = 4-10$) و در گروه لوپیناویر/ریتوناویر ۷ روز ($\text{IQR} = 4-10$) بود. همچنین، تفاوت در تجربه بهبودی بالینی از نظر آماری معنی‌دار نبود (به جدول ۳ مراجعه کنید). (نسبت خطر برای بهبود بالینی در فاویپیراویر در مقابل گروه لوپیناویر/ریتوناویر ۰.۹۴ ($\text{CI}: 0.75-1.17$)) با استفاده از مدل‌سازی خطر متناسب کاکس بود.

۳.۲.۴. تغییر SpO_2 در دوران بستری در بیمارستان
نتایج حاصل از مدل GEE نشان داد که تغییرات روزانه SpO_2 پس از ۵ دقیقه قطع اکسیژن مکمل در آغاز پذیرش در بیماران ایتوبه نشده بین دو گروه مطالعه هنگام بستری ($p = 0.46$) در طول بستری تفاوت معنی‌داری نداشتند. SpO_2 همچنین به عنوان یک نتیجه باینری پایین‌تر و بیش از ۹۳ درصد سطح اشباع ارزیابی شد. SpO_2 در بیمارانی که رژیم درمانی فاویپیراویر دریافت می‌کردند در مقایسه با گروه درمانی لوپیناویر/ریتوناویر، به نظر هر دو اشباع بیش از ۹۳ درصد داشتند.

۳.۲.۵. عوارض جانبی

واکنش‌های جانبی دارویی مشاهده شده در جدول ۵ خلاصه شده است. به طور کلی، عوارض جانبی در رژیم درمانی لوپیناویر/ریتوناویر نسبت به رژیم فاویپیراویر بیشتر بود. عوارض جانبی قابل توجهی که در رژیم درمانی



لوپیناویر/ ریتوناویر مشاهده شد، مشکلات دستگاه گوارش، آلرژیک و تنفسی بود (به جدول ۵ مراجعه کنید). کاهش دوز هیدروکسی کلروکین در گروه فاویپیراویر پس از تصمیم هیئت نظارت بر اطلاعات و ایمنی تأثیری بر نتایج نداشت.

۳.۲.۶ بحث

از نظر ما، درمان فاویپیراویر در مقایسه با لوپیناویر/ ریتوناویر هیچ تأثیری در میزان پذیرش ICU نداشت. همچنین نیاز به ایتوبه شدن یا مرگ و میر در بیمارستان را کاهش نداد. مدت زمان بستری در بیمارستان در دو روش درمانی به ترتیب ۷ و ۶ روز مشابه بود.

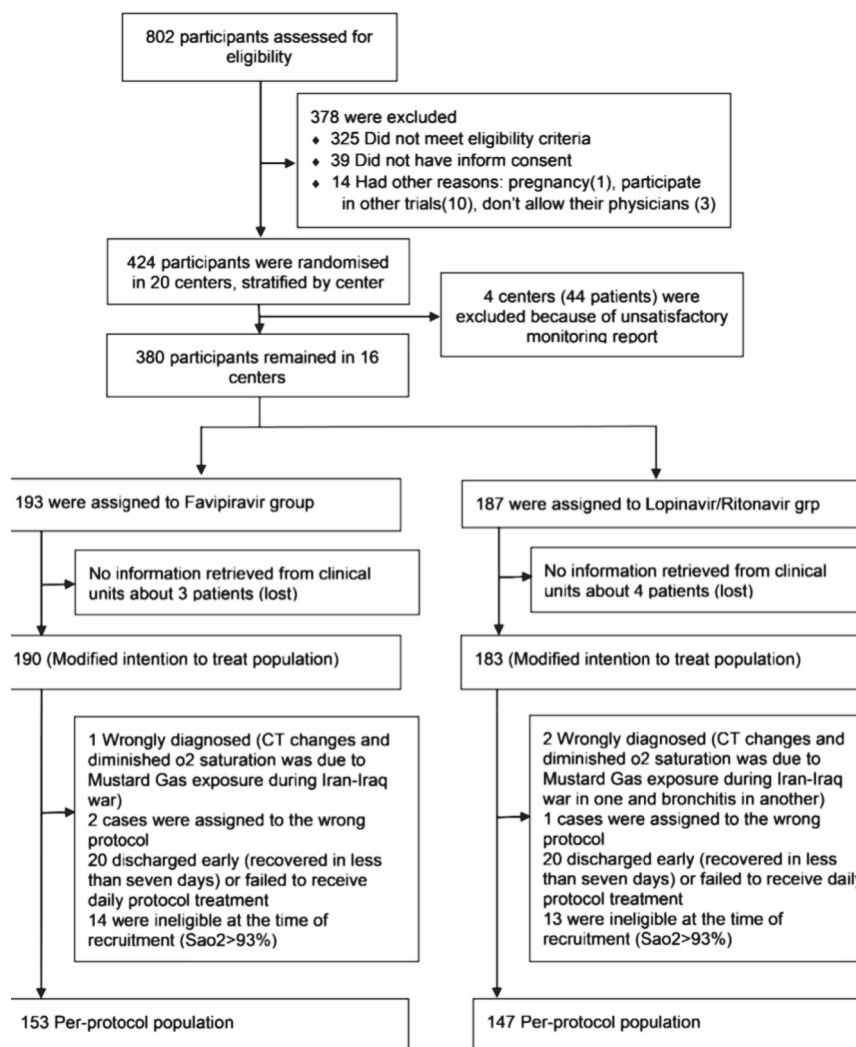


Fig. 1. Participants flow diagram.

جدول ۱ و ۲ و شکل ۲

بهبودی بالینی در بیمارانی که فاویپیراویر دریافت می‌کردند بهتر از بیمارانی که لوپیناویر/ ریتوناویر نبود. علاوه بر این، احتمال بهبودی بالینی در طول دوره مطالعه در گروه فاویپیراویر در مقایسه با گروه لوپیناویر/ ریتوناویر بیشتر نبود. تغییر در SpO2 پس از ۵ دقیقه قطع اکسیژن مکمل نیز الگوهای مشابهی را در دو گروه دنبال کرد. نگرانی‌های اخلاقی در مورد اثربخشی درمان برای اطمینان از دریافت بهترین درمان مانع از مقایسه استفاده از



Table 1

Participants characteristics and baseline comparison in the modified ITT population by treatment regimens.

	Favipiravir (N = 190)	Lopinavir/Ritonavir (N = 183)	Total (N = 373)
Age - mean (SD) ^a	58.6 (17.5)	56.6 (17.1)	57.6 (17.3)
Sex (Male) - no. (%)	115 (60.5)	90 (49.2)	205 (55.0)
BMI - mean (SD)	27.2 (4.8)	27.7 (4.5)	27.4 (4.6)
Education - no. (%)			
Elementary	110 (57.9)	107 (58.5)	217 (58.2)
Diploma	39 (20.5)	36 (19.7)	75 (20.1)
Bachelor	33 (17.4)	26 (14.2)	59 (15.8)
Master	3 (1.6)	5 (2.7)	8 (2.1)
Doctoral and above	5 (2.7)	9 (4.9)	14 (3.8)
Comorbidities - no. (%)			
Hypertension	64 (33.7)	66 (36.1)	130 (34.9)
Diabetes	57 (30.0)	39 (21.3)	96 (25.7)
Chronic heart disease	19 (10.0)	21 (11.5)	40 (10.7)
Chronic lung disease, not asthma	6 (3.2)	7 (3.8)	13 (3.5)
Asthma	7 (3.7)	7 (3.8)	14 (3.8)
Mild liver disease	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (1.3)
Kidney disease	3 (1.6)	3 (1.6)	6 (1.6)
Rheumatologic disease	2 (1.1)	4 (2.2)	6 (1.6)
Chronic neurologic disease	6 (3.2)	9 (4.9)	15 (4.0)
Vital signs on admission - no. (%)			
Fever ^a °C - mean (SD)	37.2 (0.7)	37.2 (0.8)	37.2 (0.8)
Heart rate - mean (SD)	90.7 (14.5)	92.0 (14.4)	91.3 (14.4)
Respiratory rate - median (IQR)	20 (8)	22 (8)	21 (8)
SpO ₂ % - median (IQR)	89 (5)	89 (7)	89 (6)
Systolic BP mmHg - mean (SD)	122.8 (16.6)	124.6 (14.8)	123.7 (15.8)
Diastolic BP mmHg - mean (SD)	77.3 (10.1)	78.1 (9.8)	77.7 (9.9)
Symptoms - no. (%)			
Respiratory distress	35 (18.9)	40 (22.6)	75 (20.7)
Chill	17 (9.2)	15 (8.5)	32 (8.8)
Cough	52 (28.1)	48 (27.1)	100 (27.6)
Dyspnea	19 (10.3)	24 (13.6)	43 (11.9)
Chest pain	127 (68.7)	133 (75.1)	260 (71.8)
Anorexia	47 (25.4)	47 (26.6)	94 (26.0)
Diarrhea	131 (70.8)	123 (69.5)	254 (70.2)
Vomiting	60 (32.4)	66 (37.3)	126 (34.8)
Abdominal pain	42 (22.7)	58 (32.7)	100 (27.6)
Sore throat	32 (17.3)	35 (19.8)	67 (18.5)
Myalgia	98 (53.0)	88 (49.7)	186 (51.4)
Arthralgia	101 (54.6)	115 (65.0)	216 (59.7)
Fatigue	24 (13.0)	31 (17.5)	55 (15.2)
Headache	41 (22.2)	44 (24.9)	85 (23.5)
Lung CT scan findings - no. (%)			
Ground-glass pattern	163 (85.8)	153 (83.6)	316 (84.7)
Consolidation	29 (15.3)	37 (20.2)	66 (17.7)
Bilateral lesions	172 (90.5)	160 (87.4)	332 (89.0)
Multi-lobar lesions	173 (91.0)	160 (87.4)	333 (89.3)
Lab assessment - no. (median)(IQR)			
WBC (x1000/ μ l)	184; 6.9 (5.1-8.9)	169; 6.3 (4.9-9.1)	353; 6.5 (5.0-8.9)
Lymphocyte (x1000/ μ l)	157; 1.1 (0.9-1.6)	143; 1.2 (0.8-1.7)	300; 1.1 (0.9-1.6)
Neutrophil (x1000/ μ l)	157; 5.3 (3.6-7.1)	142; 4.8 (3.3-7.1)	299; 4.9 (3.4-7.1)
Platelet (x1000/ μ l)	180; 195.5 (157.0-251.5)	166; 194.5 (150-240)	346; 195 (153.0-249.0)

Table 1 (continued)

	Favipiravir (N = 190)	Lopinavir/Ritonavir (N = 183)	Total (N = 373)
Hb (g/dl)	183; 13.2 (12.1-14.1)	166; 13.15 (11.6-14.3)	349; 13.2 (11.9-14.2)
HCT (%)	174; 40.0 (37.3-42.7)	161; 39.2 (35.6-43.0)	335; 39.8 (36.3-42.7)
ALT (iu/l)	137; 27 (18.0-39.0)	132; 27 (18.0-48.0)	269; 27 (18.0-42.0)
AST (iu/l)	137; 33 (25.0-45.0)	131; 36 (26.0-51.0)	268; 34 (25.0-48.0)
Alk-Ph (iu/l)	124; 176 (139.5-212.5)	118; 183 (153.0-244.0)	242; 179.5 (146.0-220.0)
PT (sec.)	133; 13 (12.0-15.0)	136; 13 (12.0-14.8)	269; 13 (12.0-14.8)
PTT (sec.)	136; 34 (30.0-40.0)	135; 34 (30.0-38.0)	271; 34 (30.0-39.0)
INR	135; 1.1 (1.0-1.2)	132; 1.0 (1.0-1.2)	267; 1.06 (1.0-1.2)
BUN (mg/dl)	167; 17 (12.0-26.0)	158; 16 (11.0-24.0)	325; 17 (12.0-25.0)
Cr (mg/dl)	173; 1.1 (0.9-1.3)	165; 1 (0.9-1.2)	338; 1.1 (0.9-1.3)
Uric Acid (mg/dl)	29; 6.2 (4.5-7.7)	35; 6.6 (4.6-10.1)	64; 6.35 (4.6-8.9)
BS (mg/dl)	126; 117.0 (98.0-168.0)	117; 122 (97.0-156.0)	243; 118 (98.0-164.0)
Na (mEq/l)	175; 138 (135.0-140.0)	165; 138 (135.0-140.0)	340; 138 (135.0-140.0)
K (mEq/l)	174; 4.1 (3.8-4.5)	163; 4.1 (3.8-4.4)	337; 4.1 (3.8-4.5)
Ca (mg/dl)	128; 8.7 (8.3-9.1)	124; 9 (8.3-9.4)	252; 8.8 (8.3-9.2)
Mg (mEq/l)	121; 2 (1.9-2.2)	117; 2 (1.9-2.2)	238; 2 (1.9-2.2)
Phosphorus (mg/dl)	102; 3.1 (2.5-3.9)	106; 3.3 (2.4-4.0)	208; 3.2 (2.5-4.0)
CRP (mg/l)	111; 22 (3.4-43.0)	92; 24.5 (4.3-45.5)	203; 23 (4.0-44.0)
ESR (sec.)	135; 40 (27.0-63.0)	123; 46 (25.0-62.0)	258; 45.5 (26.0-62.0)
LDH (iu/l)	120; 551.5 (450.0-714.0)	124; 546.5 (427.5-763)	244; 548.5 (441.0-750.5)

^a Mean age was calculated in ITT population**Table 2**

Additional treatments used in study groups in modified ITT population.

Additional Treatments received during study	Favipiravir (N = 190)	Lopinavir/Ritonavir (N = 183)	Total (N = 373)
Oral steroid	8 (4.4)	15 (8.5)	23 (6.4)
Intravenous steroid	41 (22.5)	35 (19.8)	76 (21.2)
Interferon	23 (12.6)	23 (12.9)	46 (12.8)
Remdesivir	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
Other antivirals	9 (5.0)	1 (0.6)	10 (2.8)
Plasmapheresis	1 (0.5)	4 (2.3)	5 (1.4)
Intravenous Immunoglobulin (IVIG)	2 (1.1)	4 (2.3)	6 (1.7)
NSAID ^a	28 (15.4)	25 (14.1)	53 (14.8)
Oral Antibiotics	76 (40.0)	62 (33.9)	138 (37.0)
IV Antibiotics	99 (53.5)	112 (58.1)	211 (58.1)
Oral Anticoagulant	15 (8.1)	18 (10.1)	33 (9.1)
IV Anticoagulant	139 (75.1)	128 (71.9)	267 (73.6)
Proton Pump Inhibitors	129 (69.7)	114 (64.0)	243 (69.9)
ACEI/ARB ^b	26 (14.0)	23 (12.9)	49 (13.5)
Famotidine	16 (8.6)	21 (11.8)	37 (10.2)
Statins	26 (14.0)	21 (11.8)	47 (13.0)

^a Nonsteroidal anti-inflammatory drugs;^b Angiotensin-converting enzyme inhibitor/Angiotensin receptor blocker

روش درمانی در آن زمان غیر اخلاقی

تلقی می‌شد. مقالات در حال ظهور تردیدهایی در مورد کارایی و ایمنی این روش‌های درمانی ایجاد کرده‌اند. در نتیجه، می‌توان ادعا کرد که اگر درمان با فاولیپیراویر هرگونه منفعت بالقوه درمانی داشته باشد، طرحی که ما در این مطالعه استفاده کرده‌ایم باید بتواند آن را نشان دهد. به علاوه، تفاوت در طول دوره درمان با هیدروکسی کلروکین در اوایل آزمایش (تا ۳۱ ماه مه ۲۰۲۰) در دو رژیم به دلیل نگرانی‌های طولانی شدن فاصله QT در افرادی که لوپیناویر/ریتوناویر دریافت کرده‌اند، بعید است که تفسیر ما را از یافته‌های فعلی تغییر دهد. بعد از آن تاریخ، هیئت نظارت بر اطلاعات و ایمنی تصمیم گرفت دوزها را برابر کند. همچنین ما نتوانستیم از درمان‌های



اضافی و مکمل‌ها در بیمارانی که به مطالعه ما وارد شدند، به ویژه هنگامی که بیماری آنها بدتر می‌شد، اجتناب کنیم. در عوض، ما تغییر درمان برابر را برای همه بیماران، صرف‌نظر از گروه‌های اختصاص داده شده آنها دنبال کردیم. مقایسه سایر درمان‌های دریافتی توسط بیماران در جدول ۲ ثبت شده است.

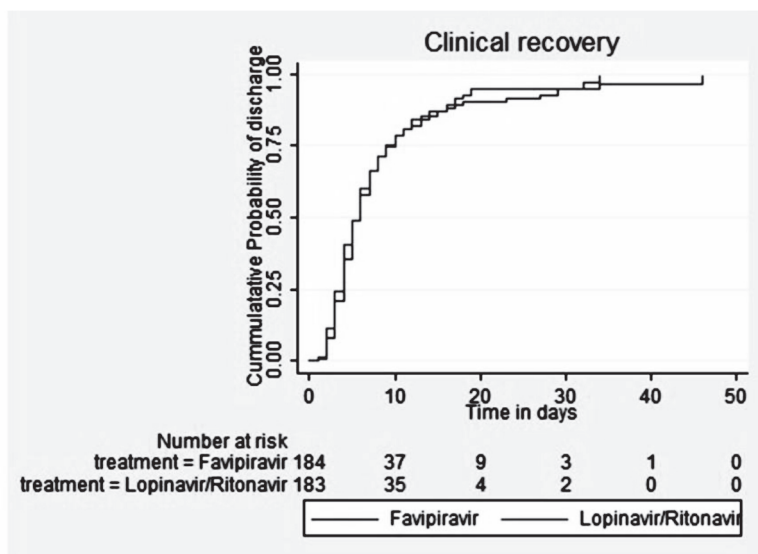


Fig. 2. Kaplan Meier Failure plot showing time to clinical recovery by treatment groups in modified ITT population.

به طور کلی، روش‌های درمانی اضافی نیز به همان اندازه مورد استفاده قرار گرفتند. سیستم تخصیص متمرکز ما از توالی تصادفی‌سازی محافظت کرده و با وجود طراحی برچسب باز، اطمینان در برابر سوگیری را ارائه داده است. قبل از اختصاص رژیم‌های درمانی به بیماران، شماره‌های شناسایی و پذیرش بیمارستانی همراه با سایر اطلاعات شخصی در واحد تصادفی‌سازی مرکزی ثبت شد. این اطلاعات متعاقباً در پایش داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. طبقه‌بندی توسط مرکز، ما را قادر ساخت تا داده‌های جمع‌آوری شده توسط مراکزی را که به عنوان غیراستاندارد در نظر گرفته شدند را بدون به خطر انداختن اصل تخصیص تصادفی‌سازی، حذف کنیم. بیمارانی که رژیم فلوپیراویر دریافت کردند، با توجه به برخی از نتایج، بهبودی ضعیفی داشته‌اند. اگرچه این از نظر آماری قابل توجه نبود، اما ممکن است مهم باشد. از نظر استنباطی، با توجه به طرح برچسب باز این می‌تواند ناشی از درمان جبرانی در بیمارانی باشد که رژیم درمانی با لوپیناویر/ریتوناویر را دریافت کردند. در زمان انجام این مطالعه، برخی شواهد از طریق پزشکان در رسانه‌های اجتماعی حاکی از آن بود که فلوپیراویر می‌تواند درمان مؤثری در برابر بیماری SARS-CoV-2 باشد. این امر روند ثبت نام بیماران را در مطالعه پیچیده کرد (بعضی از بیماران از دادن رضایت خودداری کردند) و انگیزه بیشتری در کارکنان بیمارستان برای مراقبت بیشتر در بیمارانی که فلوپیراویر دریافت نمی‌کردند، ایجاد کرد. یک توضیح ممکن، برای یافته‌های منفی ما در مورد اثر فلوپیراویر در ذات‌الریه SARS-CoV-2 می‌تواند مکانیسم‌های مطرح شده برای بیماری‌زایی این ویروس باشد. این بیماری معمولاً دارای یک مرحله عفونت اولیه با علائم خفیف غیراختصاصی، یک مرحله درگیری ریوی با یا بدون هیپوکسی و بعد از آن یک مرحله شامل افزایش واسطه‌های التهابی به نام "طوفان سیتوکین" منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) است که با مرگ و میر بالا همراه است. به نظر می‌رسد کسانی که به دلیل ذات‌الریه و SpO2 پایین در بیمارستان بستری شده‌اند مرحله تکثیر ویروس را پشت سر گذاشته‌اند و بنابراین بعید است از

درمان ضد ویروسی بهره‌مند شوند. بر همین اساس، برخی مطالعات حتی تجویز زودهنگام دارو را حتی در مرحله بدون علامت یا سرپایی بیماری را پیشنهاد کرده‌اند. با این حال، یک کارآزمایی تصادفی برچسب باز که به تازگی منتشر شده هیچ مزیتی از درمان اولیه با دارو در مقایسه با استفاده دیرتر از دارو در بیماران با SARS-CoV-2 خفیف تا متوسط پیدا نکرد.

بیماران ما شامل بسیاری از موارد متوسط می‌شوند و عدم وجود هیچ شواهدی از بهبود سریع بالینی در گروه فاویپیراویر ممکن است نشان دهد که شدت بیماری مستقل از همانندسازی ویروس است، حتی اگر یافته‌ها در مورد کاهش بار ویروسی با درمان فاویپیراویر درست باشد. مطالعه ما این قدرت را دارد که نتایج سختی مانند مرگ‌ومیر، پذیرش ICU و ایتوبه را پیگیری کند که تفاوت کمتری در تعاریف و تفسیر دارد. به طور خلاصه، هیچ منفعت بالینی از رژیم درمانی مبتنی بر فاویپیراویر در موارد متوسط تا شدید SARS-CoV-2 نسبت به یک رژیم درمانی مبتنی بر لوپیناویر / ریتوناویر دریافت نکردیم.

Table 3
Comparison of the study outcomes in Favipiravir and Lopinavir/Ritonavir treatment regimens.

Modified ITT population	Per-protocol population		
	Favipiravir(N = 190)	Lopinavir/Ritonavir (N = 183)	Total (N = 373)
In-hospital mortality - no. (%)	26 (13.7)	21 (11.5)	47 (12.6) $X^2 = 0.41$; $p = 0.52$
Intubation - no. (%)	27 (14.2)	17 (9.3)	44 (11.8) $X^2 = 2.17$; $p = 0.14$
ICU admission - no. (%)	31 (16.3)	25 (13.7)	56 (15.0) $X^2 = 0.51$; $p = 0.47$
Median length of hospital stay - days (IQR) ^a	7 (4-9); n = 153	6 (4-10); n = 150	6 (4-10); n = 303 Mann-Whitney U test: $p = 0.85$
Median survival time till clinical recovery - days (IQR) ^b	6 (4-10); n = 185	6 (4-10); n = 182	Log-rank $X^2 = 0.38$; $p = 0.54$

^a patients discharged against medical advice were excluded

^b Inter Quartile Range

6

Table 4
Hazard ratios and their 95% CI for clinical recovery estimated from Cox proportional Hazard modelling.

	Modified ITT pop		Per protocol pop	
	No. of events	Hazard Ratio (95% CI)	No. of events	Hazard Ratio (95% CI)
Lopinavir/Ritonavir	152	1.00	124	1.00
Favipiravir Group	156	0.94 (0.75–1.17)	127	0.93 (0.73–1.19)

Table 5**Frequency of Adverse drug effect in Safety population by study groups.**

Adverse drug effect	Favipiravir (N = 190)	Lopinavir/ Ritonavir (N = 183)	Total (N = 373)	P- value
Anaphylaxis	1(0.53)	9(4.92)	10(2.68)	0.009
Itching	1(0.53)	4(2.19)	5(1.34)	
Vertigo	0(0.00)	2(1.09)	2(0.54)	
Nausea	0(0.00)	5(2.73)	5(1.34)	
Dyspnea	0(0.00)	3(1.64)	3(0.80)	
Diarrhea	0(0.00)	3(1.64)	3(0.80)	
Abdominal pain	0(0.00)	1(0.55)	1(0.27)	
Gastrointestinal	29(15.26)	54(29.51)	83 (22.25)	0.001
Anorexia	6(3.16)	18(9.84)	24(6.43)	
Nausea	9(4.74)	24(13.11)	33(8.85)	
Vomiting	0(0.00)	6(3.28)	6(1.61)	
Diarrhea	5(2.63)	19(10.38)	24(6.43)	
Abdominal pain	5(2.63)	10(5.46)	15(4.02)	
Dry mouth	9(4.74)	16(8.74)	25(6.70)	
Neurologic	15(7.89)	22(12.02)	37(9.92)	0.2
Fatigue	5(2.63)	10(5.46)	15(4.02)	
Headache	4(2.11)	8(4.37)	12(3.22)	
Lethargy	5(2.63)	11(6.01)	16(4.29)	
Loss of balance	2(1.05)	4(2.19)	6(1.61)	
Low mood	2(1.05)	1(0.55)	3(0.80)	
Paresthesia	1(0.53)	3(1.64)	4(1.07)	
Non-specific pain	0 (0)	2 (2.56)	2 (1.25)	0.17
Stupor	1(0.53)	1(0.55)	2(0.54)	
Ophthalmologic	1(0.53)	4(2.19)	5(1.34)	
Blurred vision	0(0.00)	2(1.09)	2(0.54)	
Lacrimal gland dysfunction	1(0.53)	2(1.09)	3(0.80)	
Endocrine	1(0.53)	2(1.09)	3(0.80)	0.55
Hypothyroidism	1(0.53)	0(0.00)	1(0.27)	
Cardiac	6(3.16)	8(4.37)	14(3.75)	0.55
Cardiomyopathy	3(1.58)	2(1.09)	5(1.34)	
Arrhythmia	1(0.53)	1(0.55)	2(0.54)	0.04
Respiratory	4(2.11)	12(6.56)	16(4.29)	
Dyspnea	3(1.58)	10(5.46)	13(3.49)	
Cough	2(1.05)	9(4.92)	11(2.95)	
Pharyngitis	1(0.53)	0(0.00)	1(0.27)	0.63
Dermatologic	2(1.05)	3(1.64)	5(1.34)	
Skin rash	0(0.00)	2(1.09)	2(0.54)	
Hair loss	1(0.53)	1(0.55)	2(0.54)	0.609
Nephrologic	5(2.63)	3(1.64)	8(2.14)	
Polyuria	2(1.05)	1(0.55)	3(0.80)	
Hematuria	0(0.00)	1(0.55)	1(0.27)	
BUN rises	2(1.05)	0(0.00)	2(0.54)	
Creatinine rise	2(1.05)	0(0.00)	2(0.54)	0.5
Hematologic	1(0.53)	1(0.55)	2(0.54)	
Anemia	1(0.53)	1(0.55)	2(0.54)	

نیازهای تغذیه‌ای

نویسندگان:

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

مترجم: گیلدا خسرونیا

قوانین کلی:

* انرژی

التهابی یا تروما، معمولاً نیاز به انرژی را افزایش می‌دهند (معمولاً تا ۵۰٪ > مقادیر قبل از بیماری)

معادله هریس بندیکت تخمین منطقی از میزان مصرف انرژی در زمان استراحت (کیلوکالری در روز) در بزرگسالان سالم را ارائه می‌دهد. این معادله اثر اندازه بدن و توده‌های بدون چربی (که تحت تأثیر جنسیت و سن است) بر نیاز به انرژی را که می‌تواند برای برآورد کل نیازهای روزانه انرژی در بیماران بستری در بیمارستان استفاده شود را در نظر می‌گیرد.

$$\text{مردان} = 66 + (13.7 \times W) + (5 \times H) - (6.8 \times A)$$

$$\text{زنان} = 665 + (9.6 \times W) + (1.8 \times H) - (4.7 \times A)$$

که در آن W وزن بر حسب کیلوگرم، H قد در سانتی‌متر و A سال است.

انرژی موردنیاز به ازای هر کیلوگرم وزن بدن با شاخص توده بدن (BMI) رابطه معکوس دارد (جدول ۱-۲). دامنه پایین در هر گروه را باید در بیماران مقاوم به انسولین، در نظر گرفت. مگر اینکه از چربی بدن کم شود. وزن ایده‌آل بدن را می‌توان براساس قد تخمین زد:

مصرف انرژی در حالت استراحت (به طور معمول ۷۰٪ - از TEE)، انرژی مورد نیاز سوخت و ساز مواد غذایی (به طور معمول ۱۰٪ - از TEE) و مصرف انرژی به خاطر فعالیت‌های بدنی (به طور معمول ۲۰٪ - از TEE) می‌باشد. کل مصرف انرژی روزانه (TEE) می‌باشد. به دلیل پیچیدگی عواملی که بر میزان متابولیسم تأثیر می‌گذارند، تعیین دقیق نیاز روزانه به انرژی با معادلات پیش‌بینی کننده غیرممکن است. استفاده منطقی از معادلات پیش‌بینی کننده می‌تواند برآورد معقولی را ارائه دهد که باید براساس نیاز بالینی بیمار اصلاح شود.

* سوء تغذیه و یا تغذیه هیپوکالریک ممکن است باعث کاهش مصرف انرژی در حالت استراحت در مقادیر ۱۵ تا ۲۰ درصد کمتر از میزان واقعی بدن شود، در حالی که عوامل استرس‌زا متابولیکی، مانند بیماری‌های



برای آقایان: ۱۰۶ پوند (۴۸ کیلوگرم) + ۶ پوند (۷/۲) برای هر اینچ (۵۴/۲ سانتی متر) بیش از ۵ فوت (۴/۱۵۲ سانتی متر)

برای زنان: ۱۰۰ پوند (۳۷/۴۵ کیلوگرم) + ۵ پوند (۲/۲ کیلوگرم) برای هر اینچ (۵۴/۲ سانتی متر) بیش از ۵ فوت (۴/۱۵۲ سانتی متر)

* پروتئین: مصرف پروتئین به میزان ۰/۸ گرم در هر کیلوگرم در روز نیازهای ۹۷٪ از جمعیت بزرگسال را برآورده می کند. پروتئین مورد نیاز به وسیله چندین عامل تحت تأثیر قرار می گیرد، مانند مقدار کالری غیر پروتئینی مصرف شده، انرژی کلی مورد نیاز، کیفیت پروتئین، وضعیت تغذیه پایه بیمار و وجود عوامل استرس زای متابولیکی (جدول ۲-۲). مقادیر ناکافی از هر یک از اسیدهای آمینه ضروری باعث عدم بهره برداری از انرژی می شود. بیماری باعث افزایش جریان اسیدهای آمینه از ماهیچه اسکلتی می شود. با این حال، باید توجه داشت که افزایش مصرف پروتئین ۲/۱ > گرم در کیلوگرم در روز قبل از بستری شدن ممکن است تأثیر بیماری را بر کاهش توده بدن کاهش ندهد.

Table 2-1 Estimated Energy Requirements for Hospitalized Patients Based on Body Mass Index

Body Mass Index (kg/m ²)	Energy Requirements (kcal/kg/d)
15	35–40
15–19	30–35
20–24	20–25
25–29	15–20
≥30	<15

Note: These values are recommended for critically ill patients and all obese patients; add 20% of total calories in estimating energy requirements in non-critically ill patients.

Table 2-2 Recommended Daily Protein Intake

Clinical Condition	Protein Requirements (g/kg IBW/d) ^a
Normal	0.8
Metabolic ^a stress ^o (illness/injury)	1.0–1.5
Acute renal failure (undialyzed)	0.8–1.0
Hemodialysis	1.2–1.4
Peritoneal dialysis	1.3–1.5

^aAdditional protein intake may be needed to compensate for excess protein loss in specific patient populations such as those with burn injury, open wounds, and protein-losing enteropathy or nephropathy. Lower protein intake may be necessary in patients with chronic renal insufficiency who are not treated by dialysis and certain patients with hepatic encephalopathy. IBW, ideal body weight.

اسیدهای چرب ضروری

کبد می‌تواند بیشتر اسیدهای چرب را سنتز کند، اما انسان فاقد آنزیم دسچوراز مورد نیاز برای تولید سری اسیدهای چرب $n-3$ و $n-6$ است. بنابراین، اسید لینولئیک باید حداقل ۲٪ و اسید لینولنیک حداقل ۵/۰٪ کالری دریافتی روزانه را تشکیل دهد تا از بروز کمبود اسید چرب ضروری جلوگیری کند. الگوی پلاسما با افزایش نسبت (triene-to-tetraene < 0.4) می‌تواند برای تشخیص کمبود اسید چرب ضروری استفاده شود.

بیمارانی که قادر به دریافت محلول‌های چربی داخل وریدی (IV) یا خوراکی نیستند ممکن است روزانه یک قاشق غذاخوری روغن کاذبه برای تأمین اسیدهای چرب ضروری استفاده کنند.

جدول ۲-۲

کربوهیدرات‌ها:

برخی از بافت‌ها مانند مغز استخوان، گلبول‌های قرمز، لکوسیت‌ها، مدولای کلیه، بافت‌های چشم و اعصاب محیطی نمی‌توانند اسیدهای چرب را بسوزانند و به عنوان سوخت به گلوکز (≈ 40 گرم در روز) نیاز دارند.

بافت‌های دیگر مانند مغز، گلوکز را ترجیح می‌دهند (120 گرم در روز)

مواد معدنی اصلی:

مواد معدنی اصلی برای تعادل یونی، تعادل آب و عملکرد طبیعی سلول مهم هستند.

* ریزمغذی‌ها (مواد معدنی کمیاب و ویتامین‌ها)

مواد معدنی کمیاب (آهن، ید، مس ...) و ویتامین‌ها ترکیبات اساسی ترکیبات آنزیمی هستند. مواد معدنی کمیاب، ویتامین‌های محلول در چربی و ویتامین‌های محلول در آب در دو انحراف استاندارد بالاتر از میانگین تخمین زده شده تنظیم می‌شوند تا نیازهای ۹۷٪ از افراد سالم را پوشش دهند. برای جزییات مربوط به ارزیابی تغذیه‌ای ریز مغذی‌ها و همچنین علائم و نشانه‌های کمبود و سمیت. ریزمغذی‌ها، به جدول ۲-۳ مراجعه کنید

Table 2-3

Trace Minerals, Fat-Soluble Vitamins, and Water-Soluble Vitamins: Recommended Daily Intake, Deficiency, At Risk Populations, Toxicity, and Status Evaluation (Continued)

Nutrient	Recommended Daily Enteral ¹ Intake/ Parenteral Intake ²	Signs and Symptoms of Deficiency ⁴	Populations At Risk for Deficiency ^{1,4}	Signs and Symptoms of Toxicity ⁴	Status Evaluation ^{4,5}
Iodine (I ⁻)	150 mcg/ 70–140 mcg (not routinely added)	Thyroid hyperplasia (goiter) + functional hypothyroidism Intrinsic in utero: cretinism, poor CNS development, hypothyroidism	Those without access to fortified salt, grain, milk, or cooking oil ¹¹	Hypothyroidism blocks thyroxine synthesis OR hyperthyroidism Excess supplementation in severe deficiency	TSH _s , iodine _u (24 hr intake or iodine: Cr ratio are more representative than a single sample) Thyroglobulin _s ¹³
Iron (Fe ^{2+,3+})	8 mg/ 1.0–1.5 mg (not routinely added)	Fatigue, hypochromic microcytic anemia, glossitis, koilonychia	Reproductive age females, pregnant females, chronic anemias, hemoglobinopathies, post-gastric bypass/duodenectomy, alcoholics	PO or IV: hemosiderosis, followed by deposition in liver, pancreas, heart and glands Intrinsic: Hereditary hemochromatosis	Ferritin _s , TIBC _s , % Transferrin saturation _c , iron _s
Manganese (Mn ²⁺)	2.3 mg/ 60–100 mcg	Hypercholesterolemia, dermatitis, dementia, weight loss ⁸	Chronic liver disease, iron deficient populations	PO: None ⁸ Inhalation: Hallucination, Parkinsonian-type symptoms ⁹	No reliable markers Manganese _s does not reflect bodily stores, especially in the CNS
Selenium (SeO ₄ ²⁻)	55 mcg/ 20–60 mcg	Myalgias, cardiomyopathy ^A Intrinsic: Keshan's disease (Chinese children), Kashin-Beck disease, myxedematous endemic cretinism	Endemic areas of low soil content include certain parts of China and New Zealand ¹³	PO: Nausea, diarrhea, AMS, irritability, fatigue, peripheral neuropathy, hair loss, white splotchy nails, halitosis (garlic-like odor)	Selenium _s , glutathione peroxidase activity _b
Zinc (Zn ²⁺)	11 mg/ 2.5–5.0 mg	Poor wound healing, diarrhea (high fistula risk), dysgeusia, teratogenicity, hypogonadism, infertility, acro-oro-facial skin lesions (glossitis, alopecia), behavioral changes Intrinsic: Acrodermatitis enteropathica	Chronic diarrhea, cereal-based diets, alcoholics, chronic liver disease, sickle cell, HIV, pancreatic insufficiency/any intestinal malabsorptive states, fistulas/ostomies, nephrotic syndrome, diabetes, post-gastric bypass/duodenectomy, anorexia, pregnancy ¹² Intrinsic: Acrodermatitis enteropathica	PO: Nausea, vomiting, gastritis, diarrhea, low HDL, gastric erosions, Competition with GI absorption can precipitate Cu ²⁺ deficiency Inhaled: Hyperpnea, weakness, diaphoresis	Zinc _{s,p} , alkaline phosphatase _s (good for those on TPN, but in general Zinc _{s,p} , hair, RBC, WBC levels can be misleading) Zinc radioisotope studies (most accurate tests at present; limited by cost and availability) ¹²

(continued)

Table 2-3 Trace Minerals, Fat-Soluble Vitamins, and Water-Soluble Vitamins: Recommended Daily Intake, Deficiency, At Risk Populations, Toxicity, and Status Evaluation (Continued)

Nutrient	Recommended Daily Enteral ¹ Intake/ Parenteral Intake ²	Signs and Symptoms of Deficiency ⁴	Populations At Risk for Deficiency ^{1,4}	Signs and Symptoms of Toxicity ⁴	Status Evaluation ^{4,5}
Molybdenum	45 mcg/ 45 mcg	CNS toxicity, hyperoxypurinemia, hypouricemia, low urinary sulfate excretion ^{8,10} (also reported with parenteral sulfite infusion) Intrinsic: Molybdenum cofactor deficiency, isolated sulfite oxidase deficiency	None ^A	PO or any exposure: Hyperuricemia + gout Inhaled: Pneumoconiosis (industrial exposure)	Molybdenum _b
Vitamin A Retinol	900 mcg/ 3,300 IU	Conjunctival xerosis, keratomalacia, follicular hyperkeratosis, night blindness, Bitot spots, corneal + retinal dysfunction	Any malabsorptive state involving proximal small bowel, vegetarians, chronic liver disease	Acute: Teratogenic, skin exfoliation, intracranial hypertension, hepatocellular necrosis Chronic: Alopecia, ataxia, cheilitis, dermatitis, conjunctivitis, pseudotumor cerebri, hyperlipidemia, hyperostosis	Retinol _s , retinol esters _p , electroretinogram, liver biopsy (diagnostic for toxicity), retinol binding protein (useful in ESRD, accurately assesses blood levels) ¹⁴
Vitamin D Ergocalciferol	5–15 mcg/ 200 IU	Rickets/osteomalacia	Any malabsorptive state involving proximal small bowel, chronic liver disease Of note: Those with higher skin melanin content (i.e., darker skin) have low baseline 25-OH vitamin D levels; it is unclear whether this merits their inclusion as an "at risk" population ¹⁵	Hypercalcemia, hyperphosphatemia, which can lead to CaPO ₄ precipitation, systemic calcification +/- AMS +/- AKI	25-OH vitamin D _s Of note: lively debate between IOM and Endocrine Society regarding definitions of deficiency, goal serum 25-OH levels, and at risk populations ^{15,16}

(continued)

Table 2-3 Trace Minerals, Fat-Soluble Vitamins, and Water-Soluble Vitamins: Recommended Daily Intake, Deficiency, At Risk Populations, Toxicity, and Status Evaluation (Continued)

Nutrient	Recommended Daily Enteral ¹ Intake/ Parenteral Intake ²	Signs and Symptoms of Deficiency ⁴	Populations At Risk for Deficiency ^{1,4}	Signs and Symptoms of Toxicity ⁴	Status Evaluation ^{4,5}
Vitamin E (α, γ)- Tocopherol	15 mg/ 10 IU	Hemolytic anemia, posterior column degeneration, ophthalmoplegia, peripheral neuropathy Seen in severe malabsorption, abetalipoproteinemia	Any malabsorptive state involving proximal small bowel, chronic liver disease	Possible increase risk in hemorrhagic CVA, functional inhibition of vitamin K-mediated procoagulants	Tocopherol Must account for cholesterol/triglyceride ratio: otherwise, higher cholesterol/triglyceride ratio overestimates vitamin E, lower cholesterol/triglyceride ratio underestimates vitamin E ^{2c} Prothrombin time _p
Vitamin K Phylloquinone	120 mcg/ 150 IU	Hemorrhagic disease of newborn, coagulopathy	Any malabsorptive state involving proximal small bowel, chronic liver disease	In utero: Hemolytic anemia, hyperbilirubinemia, kernicterus IV: flushing, dyspnea, hypotension (possibly related to dispersal agent)	
Vitamin B1 Thiamine	1.2 mg/ 6 mg	Irritability, fatigue, headache Wernicke's encephalopathy, Korsakoff psychosis, "Wet" beri-beri, "Dry" beri-beri	Alcoholics, severely malnourished	IV: Lethargy and ataxia	RBC transketolase activity _b , thiamine _{b&u}
Vitamin B2 Riboflavin	1.3 mg/ 3.6 mg	Cheilosis, angular stomatitis, glossitis, seborrheic dermatitis, normocytic normochromic anemia	Alcoholics, severely malnourished	None ^B	RBC glutathione reductase activity _p
Vitamin B3 Niacin	16 mg/ 40 mg	Pellagra dysesthesias, glossitis, stomatitis, vaginitis, vertigo Intrinsic: Hartnup disease	Alcoholics, malignant carcinoid syndrome, severely malnourished	Flushing, hyperglycemia, hyperuricemia, hepatocellular injury ^B	N-methyl-nicotinamide _u
Vitamin B5 Pantothenic acid	5 mg/ 15 mg	Fatigue, abdominal pain, vomiting, insomnia, paresthesias ^B	Alcoholics ⁶	PO: Diarrhea	Pantothenic acid _u
Vitamin B6 Pyridoxine	1.3–1.7 mg/ 6 mg	Cheilosis, stomatitis, glossitis, irritability, depression, confusion, normochromic normocytic anemia	Alcoholics, diabetics, celiac sprue, chronic isoniazid or penicillamine use ⁶	Peripheral neuropathy, photosensitivity	Pyridoxal phosphate _p

(continued)

Table 2-3 Trace Minerals, Fat-Soluble Vitamins, and Water-Soluble Vitamins: Recommended Daily Intake, Deficiency, At Risk Populations, Toxicity, and Status Evaluation (Continued)					
Nutrient	Recommended Daily Enteral ¹ Intake/ Parenteral Intake ²	Signs and Symptoms of Deficiency ³	Populations At Risk for Deficiency ^{1,4}	Signs and Symptoms of Toxicity ⁴	Status Evaluation ^{4,5}
Vitamin B7 Biotin	30 mcg/ 60 mcg	Mental status changes, myalgias, hyperesthesias, anorexia ^{C,5} (excessive egg white consumption results in avidin-mediated biotin inactivation)	Alcoholics ⁶	None ^{B,5}	Biotin _p , methyl-citrate _u , 3-methyl-crotonylglycine _u , 3-hydroxyisovalerate _u
Vitamin B9 Folic acid	400 mcg/ 600 mcg	Bone marrow suppression, macrocytic megaloblastic anemia, glossitis, diarrhea Can be precipitated by Sulfasalazine + Phenytoin	Alcoholics, celiac or tropical sprue, chronic sulfasalazine use ⁶	PO: May lower seizure threshold in those taking anticonvulsants	Folic acid _s , RBC folic acid _p
Vitamin B12 Cobalamin	2.4 mcg/ 5 mcg	Bone marrow suppression, macrocytic megaloblastic anemia, glossitis, diarrhea posterolateral column demyelination, AMS, depression, psychosis	Vegetarians, atrophic gastritis, pernicious anemia, celiac sprue, Crohn's disease, patients postgastrectomy or ileal resection	None ^B	Cobalamin (B12) _s , methylmalonic acid _{s&u}
Vitamin C Ascorbic acid	90 mg/ 200 mg	Scurvy, ossification abnormalities Tobacco lowers plasma and WBC vitamin C ² Sudden cessation of high dose vitamin C can precipitate scurvy	Fruit-deficient diet, smokers ¹ , ESRD ³	Nausea, diarrhea, increased oxalate synthesis (theoretical nephrolithiasis risk)	Ascorbic acid _p , leukocyte ascorbic acid

AKI, acute kidney injury; AMS, altered mental status; CNS, central nervous system; CVA, cerebrovascular accident; ESRD, end-stage renal disease; IOM, Institute of Medicine; IV, intravenous; GI, gastrointestinal; HDL, high-density lipoprotein (cholesterol); TIBC, total iron binding capacity; TPN, total parenteral nutrition.
 Subscript: b, blood; c, calculated; p, plasma; s, serum; u, urine.
^AOnly reported in patients on long-term TPN.
^BNever demonstrated in humans.
^COnly able to induce under experimental conditions and/or only been able to induce in animals.

ملاحظات ویژه:

هم مقدار و هم محل برداشتن قسمتی از روده بر نیازهای غذایی تأثیر می‌گذارد. بیمارانی که طول روده کوچک آنها کاهش یافته است در صورت عدم دریافت مواد مغذی به غیر از راه خوراکی ممکن است به ویتامین‌ها و مواد معدنی اضافی نیاز داشته باشند. جدول ۲-۴ راهنموده‌هایی را برای مصرف مکمل در این بیماران ارائه می‌دهد. التهاب ایلئوم دیستال، برداشتن قسمتی از روده، بیماری التهابی روده (IBD) و بای پس می‌تواند باعث کمبود سریع B۱۲ و از بین رفتن نمک صفرا شود. اسهال در این شرایط ممکن است با مصرف کلستیرامین خوراکی همراه با اولین وعده غذایی در روز بهبود یابد.

جراحی پروگزیمال روده (معه یا اثنی عشر) از طریق گاسترکتومی جزئی، بیلروت I و II، سوئیچ اثنی عشر/ انحراف بیلوپانکراتیک، بای پس معده روکس-ان-وای، پانکراتیکودنودونکتومی (Whipple) و گاسترکتومی آستینی ممکن است جذب کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند آهن، کلسیم و مس را مختل کند. کمبود مس در بیماران بای پس معده که مکمل روتین دریافت نمی‌کنند بسیار رایج است. بیمارانی گاسترواینتستینال (GI)، به مایعات و الکترولیت اضافی نیاز دارند. برای کمک به تعیین نیاز به مایعات باید از بین رفتن مایعات ناشی از اسهال، خروجی



استومی و حجم فیستول ارزیابی شود. ارزیابی از بین رفتن مایعات همچنین برای محاسبه تلفات مواد معدنی روده با ضرب حجم از دست دادن مایعات در برآورد غلظت الکترولیت مایع روده مفید است (جدول ۲-۵).
قوانین کلی

- بیماران باید از نظر سوء تغذیه پروتئین - انرژی و همچنین کمبود مواد مغذی خاص ارزیابی شوند.
- تاریخچه دقیق و معاینه فیزیکی همراه با مطالعات آزمایشگاهی مناسب بهترین روش برای ارزیابی وضعیت تغذیه است.

تشخیص:

معاینه بالینی:

- ارزیابی هرگونه تغییرات الگوی رژیم غذایی (اندازه، تعداد و محتوای وعده‌های غذایی).
در صورت وجود تغییر، باید دلیل تغییر در مصرف غذا بررسی شود.
- کاهش ناخواسته وزن $> 10\%$ وزن بدن در ۶ ماه گذشته با نتیجه بالینی ضعیفی همراه است.
- به دنبال شواهد سو جذب باشید (اسهال، کاهش وزن).
- برای علائم کمبود مواد مغذی خاص، به جدول ۲-۳ مراجعه کنید

Table 2-4

Guidelines for Vitamin and Mineral Supplementation in Patients with Severe Malabsorption

Supplement	Dose	Route
Prenatal multivitamin with minerals ^a	1 tablet daily	PO
Vitamin D ^a	50,000 U two to three times per week	PO
Calcium ^a	500 mg elemental calcium tid-qid	PO
Vitamin B ₁₂ ^b	1 mg daily	PO
100–500 mcg q1–2 mo	SC	
Vitamin A ^b	10,000–50,000 U daily	PO
Vitamin K ^b	5 mg/d	PO
	5–10 mg/wk	SC
Vitamin E ^b	30 U/d	PO
Magnesium gluconate ^b	108–169 mg elemental magnesium qid	PO
Magnesium sulfate ^b	290 mg elemental magnesium one to three times per week	IM/IV
Zinc gluconate or zinc sulfate ^b	25 mg elemental zinc daily plus 100 mg elemental zinc per liter intestinal output	PO
Ferrous sulfate ^b	60 mg elemental iron tid	PO
Iron dextran ^b	Daily dose based on formula or table	IV

- عواملی را که ممکن است فشار متابولیک را افزایش دهند در نظر بگیرید (به عنوان مثال، عفونت، بیماری التهابی، بدخیمی).
- وضعیت عملکرد بیمار را ارزیابی کنید (به عنوان مثال بستری، کم فعال، بسیار فعال).

معاینه فیزیکی

براساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی (WHO)، بیماران می‌توانند براساس BMI به کم وزن (کمتر از ۱۸/۵ کیلوگرم بر متر مربع) وزن طبیعی (۱۸/۵ تا ۲۴/۸ کیلوگرم بر مترمربع)، اضافه وزن (۲۵ تا ۲۹/۹ کیلوگرم بر مترمربع)، چاقی گروه I (۳۰ تا ۳۴/۹ کیلوگرم بر مترمربع)، چاقی گروه II (۳۵ تا ۳۹/۹ کیلوگرم بر مترمربع)، یا گروه چاقی III (≥ 40 کیلوگرم در مترمربع) طبقه بندی می‌شوند.

• بیماران که بسیار کم وزن هستند ($BMI < 14$ کیلوگرم بر مترمربع) یا کسانی که کاهش سریع و شدید وزن دارند (حتی با BMI فوق طبیعی) خطر مرگ بالایی دارند و باید برای پذیرش در بیمارستان برای پشتیبانی تغذیه‌ای در نظر گرفته می‌شوند.

- یه دنبال کاهش بافت (از بین رفتن چربی بدن و از بین رفتن ماهیچه‌های اسکلتی) باشید.
- عملکرد عضلات را ارزیابی کنید (آزمایش قدرت عضلانی).
- وضعیت مایعات بدن: بیماران را از نظر کم آبی (به عنوان مثال، افت فشار خون، تاکی کاردی، خشکی مخاط) یا مایعات اضافی بدن (ادم یا اسیت) ارزیابی کنید.
- بیمار را از نظر منابع پروتئین یا از دست دادن مواد مغذی ارزیابی کنید: زخم‌های بزرگ، سوختگی، سندرم نفروتیک، درن‌های جراحی و غیره. میزان تخلیه و غلظت چربی و محتوای پروتئین را اندازه‌گیری کنید.

Table 2-5

Electrolyte Concentrations in Gastrointestinal Fluids

Location	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	HCO ₃ (mEq/L)
Stomach	65	10	100	—
Bile	150	4	100	35
Pancreas	150	7	80	75
Duodenum	90	15	90	15
Mid-small bowel	140	6	100	20
Terminal ileum	140	8	60	70
Rectum	40	90	15	30

تست تشخیصی:

- مطالعات آزمایشگاهی برای تعیین کمبود مواد مغذی خاص را فقط در مواردی که نشان بالینی دارد انجام دهید، زیرا ممکن است غلظت پلاسما در بسیاری از مواد مغذی انعکاس دهنده ذخایر واقعی بدن نباشد (جدول ۲-۳).

غلظت آلبومین و پری آلبومین پلاسما نباید برای ارزیابی بیماران از نظر سوء تغذیه پروتئین-کالری یا نظارت بر کافی بودن تغذیه استفاده شود. در حالی که سطح این پروتئین‌های پلاسما با نتیجه بالینی ارتباط دارد، التهاب و آسیب می‌تواند سنتز و تخریب آنها را تغییر دهد، در نتیجه باعث می‌شود که کارایی آنها در ارزیابی تغذیه محدود شوند.

- اکثر بیماران بستری در بیمارستان دارای کمبود ویتامین d هستند و مراقبان باید آستانه پایینی برای بررسی سطح ویتامین D ۲۵-OH پلاسما داشته باشند.

نانوبادی‌های آینده برای Covid-19

نویسنده:

Ram Sasisekharan ph.D

مترجم: گیلدا خسرو نیا

قابلیت انتقال و احتمال مقاومت در برابر خنثی‌سازی توسط آنتی‌بادی‌ها، بنابراین، درمان‌های جدیدی که در برابر انواع مختلف مؤثر هستند و جایگزینی برای داروهای آنتی‌بادی تزریق داخل وریدی ارائه می‌دهند، مورد نظر هستند.

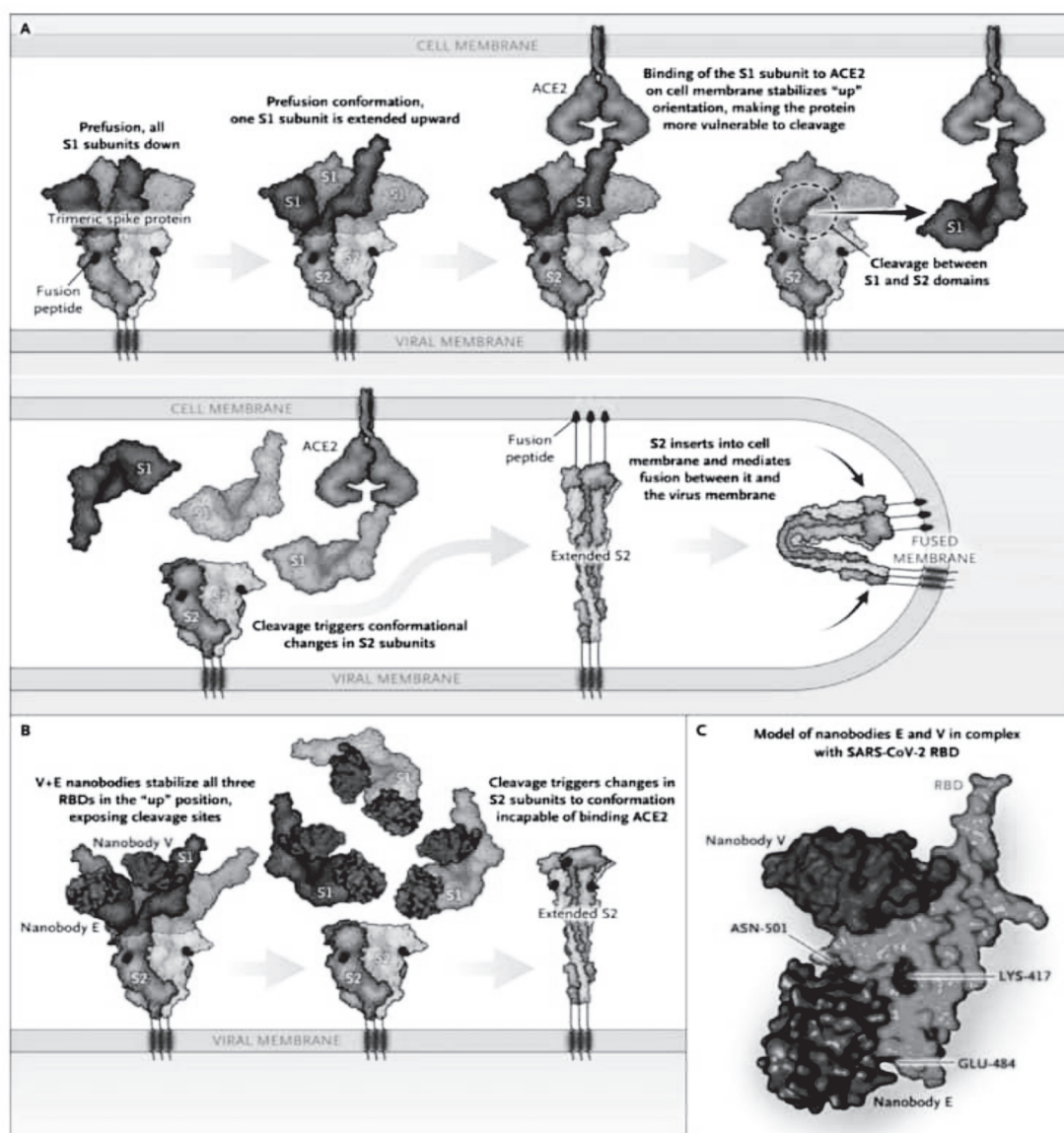
بنابراین مطالعه‌ای توسط Koenig و همکارانش در مورد آنتی‌بادی‌های تک دامنه (یا نانو بادی‌ها) مشتق از شتر کاملاً به موقع است. محققان آلیاکاها و لاماها را با پروتئین سنبله سندرم شدید تنفسی حاد کرونا و ویروس ۲ (SARS-CoV-2) ایمن‌سازی کردند و نانو بادی‌هایی را شناسایی کردند که به طور خاص به حوزه اتصال گیرنده‌های ویروس متصل می‌شوند. به طور خاص آنها چهار نانو بادی خنثی‌کننده (دارای برچسب E، V و W) را از نظر ساختاری و عملکردی

بسیاری امیدوار بودند تا تأیید واکسن‌های ایمن و مؤثر، داروهای آنتی‌بادی مونوکلونال با محدود کردن بیماری و در نتیجه کم شدن تعداد بستری در بیمارستان، جانشین مهمی برای درمان بیماری همه‌گیر ویروس کرونا (Covid-19) باشد. علیرغم مجوز استفاده اضطراری توسط سازمان غذا و دارو (FDA) از داروهای آنتی‌بادی براساس توانایی آنها در کاهش ویرمی در بیماران با درجه خفیف و متوسط Covid-19، فقط بخش کوچکی از ذخیره دارویی کشور استفاده شده است. چالش‌های Myriad شامل پنجره درمانی (این داروها در صورت استفاده در طی ۴ تا ۷ روز اول در طول بیماری مؤثرتر هستند)، تعداد زیاد بیماران در هنگام افزایش همه‌گیری و کمبود نسبی مراکز تزریق و متخصصان کادر پزشکی و ظهور جهش‌هایی که بر پروتئین سنبله تأثیر می‌گذارند می‌باشد، که می‌تواند منجر به افزایش



با چندین آزمایش در شرایط آزمایشگاهی مشخص کردند. سه عدد از نانو بادی‌ها (U، V، و W) یک اپی توپ مشترک را در نزدیکی محور سه گانه سنبله سه بعدی پرفیوژن تشخیص می‌دهند، در حالی که نانوباد E حلقه گسترش یافته (بقایای R466 تا P491) را که با دامنه اتصال گیرنده همپوشانی دارد، تشخیص می‌دهد (شکل ۱C).

Figure 1.



SARS-CoV-2 Membrane Fusion Process and Footprints of V and E Nanobodies.

نانوبادی‌ها دمین متصل شونده به رسپتور ویروس را با یک ثابت تعادل بین ۲ تا ۲۲ نانومول متصل کرده و عفونت SARS-CoV-2 را ۵۰ درصد در یک روش کاهش پلاک در غلظت‌های ۴۸ تا ۱۸۵ نانومول خنثی

می‌کنند، نتایج با آنهایی که در آنتی‌بادی مونوکلونال به دست آمده بود مشابه بود. برخلاف نانو بادی V ، نانو بادی E ، U و W این توانایی را دارند که از اتصال SARS-CoV-2 به آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین $ACE2$ (۲) در توافق با محل اپی توپهایی که به آنها متصل می‌شوند و نحوه تعامل آنها با حوزه اتصال گیرنده بر روی سلول‌های میزبان جلوگیری کند. نانوبادی‌ها با ایجاد یک انتقال زودرس ساختاری از یک ترکیب پرفیوژن به یک ترکیب پست فیوژن غیرقابل برگشت، ویروس را خنثی می‌کنند، که دسته دوم توانایی اتصال $ACE2$ را ندارد و بنابراین نمی‌تواند باعث هم‌چوشی غشا شود. سپس محققان با ترکیب نانوبادی‌هایی که مناطق اپیتوپ متمایز را هدف قرار می‌دهند (به عنوان مثال $E + V$ ، $E + W$ ، $V + E$ و $W + E$) نانوبادی $biparatopic$ (به عنوان مثال، نانو بادی‌هایی که دارای دو محل اتصال آنتی ژن در یک مولکول هستند) ساخته‌اند. با استفاده از میکروسکوپ الکترونی کرایو، آنها نشان دادند که قوی‌ترین نانو بادی دو پاراتوپی $(V + E)$ به هر سه پروتئین سنبه تریمر با تمام حوزه‌های اتصال گیرنده در ترکیب بالا می‌شود، که نشان می‌دهد اتصال نانو بادی، دمین متصل شونده به رسپتور را تثبیت می‌کند و از حرکت به سمت بالا و پایین جلوگیری می‌کند، به احتمال زیاد به تجزیه پروتئولیتیک سنبه و انتقال زودرس به یک ترکیب پست فیوژن برگشت‌ناپذیر کمک می‌کند. نانوبادی $bi-paratopic V + E$ احتمالاً به دلیل بهبود میل ترکیبی پروتئین سنبه عفونت SARS-CoV-2 را در رقت، ۶۲ برابر بیشتر از آن که توسط نانوبادی‌های تکی به دست آمده، خنثی می‌کند، (میل ترکیبی حداقل ۲۲ برابر بیشتر از نانوبادی‌های جداگانه). در حالی که یک ویروس کایمریک در سلول‌های Vero E6 در حضور نانوبادی‌های E ، U ، V و W وجود دارد، اما در حضور نانوبادی دو پاراتوپی $(V + E)$ یا $(E + V)$ وجود ندارد، نویسندگان انواع دیگری را پیدا کردند که در مناطق اپی توپ جهش داشتند. این مشاهده مزیت هدف قرار دادن همزمان بیش از یک اپی توپ آسیب‌پذیر را برجسته می‌کند. نکته قابل توجه، رد پای نانو بادی V

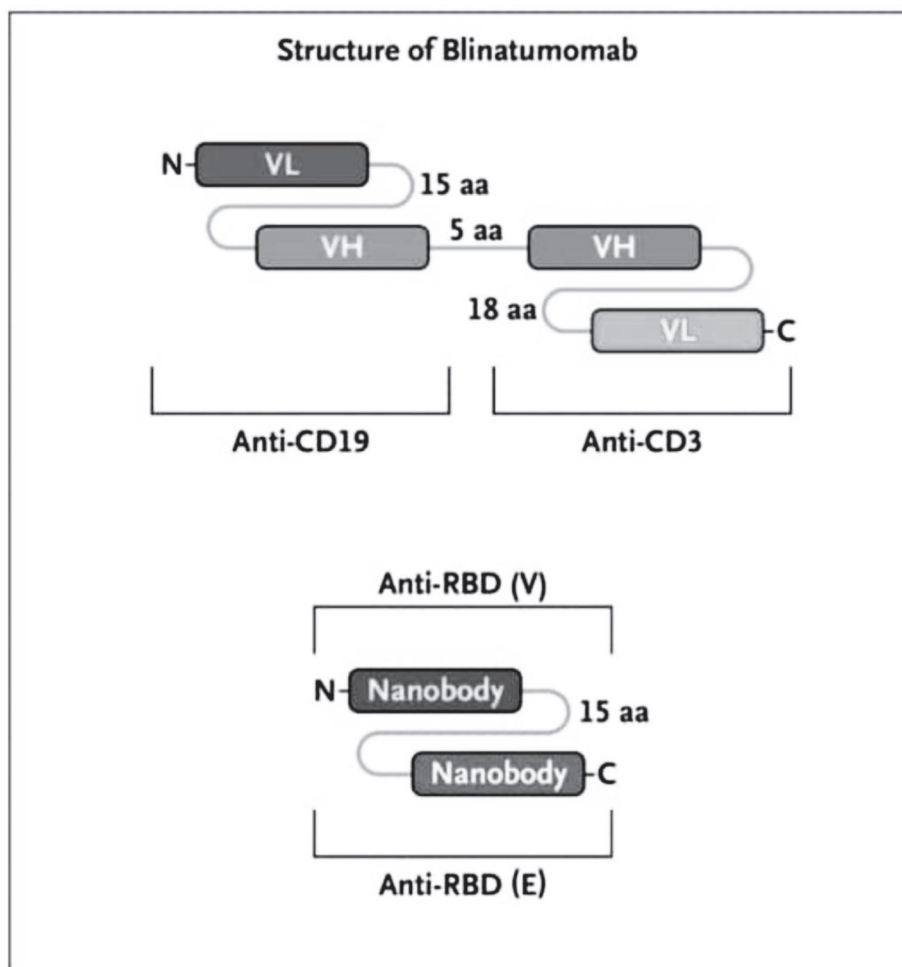
شامل اسیدهای آمینه ۴۱۷، ۴۸۴ و ۵۰۱ پروتئین سنبه نیست (شکل ۱C)، که در سویه‌های اخیراً شناسایی شده در انگلیس، آفریقای جنوبی و برزیل نشان می‌دهد که آنتی‌بادی دو پاراتوپی $V + E$ (یا $E + V$) در برابر این انواع آنتی‌ژن موثر است. اپی توپ شناخته شده توسط نانو بادی V نسبتاً محدودتر از اپی توپ E است (که شامل باقی‌مانده‌های E484 و N501 است)، بدین معنی که تحمل تغییراتی که در بخشی از ژن S ایجاد می‌شود که این منطقه را رمزگذاری می‌کند (به عنوان مثال منطقه سنبه‌ای که نانوبادی V به آن متصل می‌شود) احتمال زنده ماندن کمتری دارد. Koenig و همکاران در تعداد فزاینده‌ای از مطالعات که نانو بادی را علیه SARS-CoV-2 جدا کرده است کمک کرده‌اند، به دلیل اندازه نسبتاً کوچک نانو بادی‌ها، آنها دارای خواص بیوفیزیکی مطلوبی هستند و تولید آنها ارزان‌تر از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال استاندارد است. اندازه کوچک و مناطق تعیین‌کننده مکمل زنجیره سنگین آنها را قادر می‌سازد تا اپی توپ‌های مقعر مانند محل اتصال گیرنده‌های پروتئین سنبه را هدف قرار دهند. نانوبادی می‌تواند با استفاده از سیستم‌های بیان پروکاریوتیک (به عنوان مثال، از باکتری‌ها یا مخمر) ساخته شود زیرا آنها فاقد دمین FC محافظ گلیکان هستند و ساخت آنها را نسبت به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال استاندارد آسان می‌کند. عدم وجود یک منطقه FC، خطر افزایش وابستگی به آنتی‌بادی را از بین می‌برد، اما همچنین نیمه عمر را کوتاه می‌کند، که به طور قابل قبولی می‌تواند از طریق اتصال به پلی اتیلن گلیکول یا آلبومین سرم انسانی رفع شود. علاوه بر این، نانوبادی می‌تواند با نبولایزر مستقیماً به ریه‌های بیمار مبتلا به Covid-19 با دستگاه استنشاق منتقل شود، بنابراین یک جایگزین لجستیکی بهتر برای آنتی‌بادی‌های تزریقی داخل وریدی ارائه می‌دهد. فرمولاسیون آئروسول نانوبادی‌ها نتایج غیربالینی امیدوار کننده‌ای را نشان داده است. اگرچه نانوبادی‌ها برای استفاده در طیف وسیعی از

بیماری‌ها از سرطان گرفته تا بیماری‌های عفونی تحت تحقیقات بالینی است، اما تصویب caplacizumab



توسط آژانس دارویی اروپا و FDA برای درمان پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک و ترومبوز بود که محل ورود نانوبادی‌ها به پزشکی بالینی شد. قالب نانو بادی biparatopic V + E که توسط Koenig و همکارانش مهندسی شده است، اگرچه از یک نانوبادی معمولی متمایز است، اما مشابه بلیناتومومب Blinatumomab مورد تأیید FDA است (شکل ۲)

Figure 2.



با در نظر گرفتن تمام موارد، داده‌های ساختاری و بالینی موجود نشان می‌دهد که آنتی بادی biparatopic می‌تواند به طور بالقوه جایگزین بهتری برای آنتی‌بادی‌های مونوکلونال معمولی برای درمان Covid-19 ارائه دهد. اخیراً، کارشناسان نمایندگی سازمان‌های مختلف از جمله نهادهای نظارتی، دانشگاهی و شرکت‌های دارویی و بیوتکنولوژی خواستار تولید داروهای مولکول کوچک شده‌اند که از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند. این عوامل برای تجویز مناسب بوده و نسبت به جهش‌های ویروسی حساس نیستند. آنتی‌بادی Biparatopic، چه به صورت هواپخش چه زیر جلدی فرموله شود، به همان اندازه مزایای موثر ارائه می‌دهد.

عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی

نویسندگان:

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

مترجم: گیلدا خسرو نیا

* کاتترهای وریدی مرکزی ساب کلاوین (CVCS) نسبت به کاتتر ژوگولار داخلی با میزان CRBSI کمتری همراه هستند، در حالی که CVC فمورال بالاترین میزان را دارد و باید طی ۷۲ ساعت از زمان قرارگیری خارج شود.

* استراتژی‌های کاهش شیوع CRBSIS شامل بهداشت مناسب دست، ضد عفونی کردن پوست با استفاده از محلول کلرهگزیدین الکلی، حداکثر اقدامات احتیاطی استریل در هنگام قرار دادن، رعایت دقیق تکنیک آسپتیک و برداشتن CVC های غیر ضروری است. تونل زیر جلدی و استفاده از CVC آغشته به مواد ضد عفونی کننده ممکن است میزان CRBSIS را بیشتر کاهش دهد. تعویض معمول CVC ها از طریق

عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAIS) به طور قابل ملاحظه‌ای با عوارض، مرگ و میر و هزینه‌های اضافی مراقبت‌های بهداشتی مرتبط می‌باشد. تلاش برای کنترل و جلوگیری از شیوع آن نیاز به ارزیابی نهادی منابع، اولویت‌ها و اقدامات کنترل عفونت دارد.

عفونت‌های خون مرتبط با کاتتر:

قوانین کلی:

* *S. aureus*، اپیدرمیدیس S (استافیلوکوک کوآگولاز منفی)، گونه‌های گرم منفی هوازی و گونه‌های کاندیدای رایج‌ترین ارگانیسم‌های مرتبط با عفونت‌های خون مرتبط با کاتتر (CRBSIS) هستند.



سیم راهنما توصیه نمی‌شود.

تشخیص:

تشخیص بالینی:

باید در هر بیمار تباردار دارای CVC به CRBSIS مشکوک شویم. یافته‌های بالینی که شک به CRBSIS را افزایش می‌دهد شامل التهاب موضعی یا فلیت در محل قرار دادن CVC، سپسیس، اندوفتالیت، عدم وجود منبع دیگری برای باکتری و رفع تب بعد از برداشتن کاتتر است.

آزمایش تشخیصی:

تشخیص با به دست آوردن ≥ 2 کشت خون از هر دو CVC و ورید محیطی قبل از شروع آنتی‌بیوتیک‌ها ایجاد می‌شود.

* برای نشان دادن از بین رفتن باکتری‌ها کشت خون پس از شروع درمان با آنتی‌بیوتیک، تکرار می‌شود.
* برای رد کردن احتمال اندوکاردیت برای بیمارانی که دارای پیس‌میکر یا دفیبریلاتور کاشتنی قلبی، دریچه قلب مصنوعی، باکتری‌امی یا قارچ یا تب مداوم بیش از ۳ روز پس از شروع درمان با آنتی‌بیوتیک و برداشتن کاتتر هستند اکو قلب از راه مری (TEE) توصیه می‌شود.

درمان:

عوامل میزبان، از جمله بیماری‌های همراه، شدت بیماری، مقاومت به چند دارو، عفونت‌های قبلی و عوامل ضد میکروبی فعلی، موارد مهم در انتخاب رژیم ضد میکروبی است. دستورالعمل‌های مدیریت در انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا موجود است.

* درمان تجربی:

از آنجایی که بیشتر CRBSIS ها ناشی از استافیلوکوک‌ها است، وانکومايسين ۱۵ تا ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وریدی هر ۱۲ ساعت برای درمان تجربی مناسب است، برای رسیدن به غلظت وانکومايسين

دوز ۱۵ تا ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر باید دوز دارو تنظیم شود.

باسیل‌های گرم منفی، از جمله سودوموناس، باید کاملاً پوشش داده شود تا زمانی که شناسایی گونه‌ها و حساسیت آنها مشخص شود. سفالوسپورین‌های نسل چهارم (به عنوان مثال، سفپیم)، کارباپنم‌ها یا یک مهارکننده β -lactamase/ β -lactam همراه با یا بدون آمینوگلیکوزید گزینه‌های بالقوه‌ای هستند. مدت زمان توصیه شده برای درمان به پیچیدگی یا بدون عارضه بودن عفونت بستگی دارد، از تاریخ اولین کشت خون منفی یا برداشتن کاتتر.

* درمان تخصصی پاتوژن

پس از شناسایی پاتوژن، درمان ضد میکروبی باید به مؤثرترین رژیم محدود شود.

Methicillin-sensitive s. aureus

عفونت‌های خون مرتبط با کاتتر باید با اگزاسیلین ۲ گرم IV وریدی هر ۴ ساعت یا به جای آن با سفازولین ۱ تا ۲ گرم وریدی هر ۸ ساعت درمان شود. درمان خط اول برای MRSA وانکومايسين ۱۵ تا ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وریدی هر ۱۲ ساعت با هدف ایجاد غلظت وانکومايسين بین ۱۵ تا ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر است.

mg 600 Linezolid خوراکی یا وریدی هر ۱۲

ساعت یا **daptomycin** ۶ میلی گرم بر کیلوگرم وریدی گزینه‌های جایگزین هستند. استفاده معمول از جنتامایسین برای **S. aureus bacteremia** توصیه نمی‌شود. برای ارزیابی آندوکاردیت باید TEE در نظر گرفته شود. مدت زمان توصیه شده برای درمان به طور کلی ۴ تا ۶ هفته است. یک دوره ۲ هفته‌ای برای MRSA بدون عارضه قابل قبول است که با TEE منفی، کشت خون منفی و دمای بدن طبیعی ظرف ۷۲ ساعت از شروع درمان مؤثر، عدم وجود اندام مصنوعی (به عنوان مثال، ضربان ساز، دریچه) و هیچ مدرکی برای عفونت متاستاتیک، مشخص می‌شود.

S. epidermidis (استافیلوکوک کوآگولاز منفی)

CRBSI مشابه MRSA درمان می‌شود، در بیشتر موارد



وانکومایسین داروی انتخابی است. مدت زمان درمان پس از برداشتن ۷ CVC روز و در صورت نگه داشتن CVC ۱۴ روز می‌باشد.

Sensitive enterococcus CRBSI باید با آمپی‌سیلین درمان شود. از وانکومایسین باید در صورت مقاومت به آمپی‌سیلین استفاده شود. انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین ممکن است به درمان با داپتومایسین با لایزولید نیاز داشته باشند. مدت زمان درمان باید ۷ تا ۱۴ روز باشد. درمان باسیل گرم منفی باید با آزمایش حساسیت به آنتی‌بیوتیک انجام شود. مدت زمان ممکن است از ۷ تا ۱۴ روز باشد. **Candidemia** را تا تشخیص گونه‌های بیماری متوسط تا شدید باید با اکینوکاندین (به عنوان مثال، کاسپوفونژین ۷۰ میلی‌گرم تک دوز و به دنبال آن ۵۰ میلی‌گرم تک دوز و به دنبال آن ۵۰ میلی‌گرم وریدی روزانه)، درمان کرد، پس از آن می‌توان درمان را تنظیم کرد. فلوکونازول روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم وریدی یا خوراکی ممکن است برای بیمارانی که ثبات دارند و اخیراً در معرض آزار نبوده‌اند، مناسب باشد. مدت زمان درمان ضد قارچ باید ۱۴ روز پس از آخرین کشت خون مثبت باشد. برای پیدا کردن **Endophthalmitis candidia** توصیه می‌شود از معاینه مردمک چشم استفاده کنید.

* برداشتن CVC همیشه ارجح است و توصیه می‌شود که در موارد زیر حذف شود:

هر CRBSI شامل **S. aureus**، بیشتر باسیل‌های گرم منفی یا **Candida spp**.

عفونت محل قرار گرفتن کاتتر یا تونل (چرک یا التهاب قابل توجه در محل).

بیماران مبتلا به نقص ایمنی با تب، نوتروپنی و بی‌ثباتی همودینامیک (به عنوان مثال، سپسیس).

* قفل آنتی‌بیوتیکی در ترکیب با استفاده یک دوره طولانی از آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است یک گزینه در شرایط خاصی باشد که نگه‌داشتن CVC الزامی است.

آزمایش سیلوسایبین Psilocybin در برابر اس سیتالوپرام Escitalopram برای افسردگی

نویسندگان:

Andrea Rubbert-Roth, MD, Jeffrey Enejasa, MD, Aileen L. Pangan, M.D.,
Baulos 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 Upadacitinib 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 بود. 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 Upadacitinib در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، آزمایشات طولانی تر و بزرگتر لازم است.

مقایسه اثربخشی دوز آسپرین در بیماری‌های قلبی عروقی

نویسندگان:

Cardiovascular, W. Schuyler Jones, M.D., Hillary Mulder, M.S., Lisa M. Wruck, Ph.D., Michael J. Pencina, Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

پیش زمینه:

دوز مناسب آسپرین برای کاهش خطر مرگ، انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی و به حداقل رساندن خونریزی عمده در بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک، محل بحث است.

روش‌ها:

مشکلات بالینی:

آسپرین در بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک برای کاهش خطر عوارض جانبی بیمار توصیه می‌شود. با این حال، دوز مناسب جای بحث دارد.

طراحی کارآزمایی بالینی:

یک کارآزمایی بالینی، عملی، تصادفی و کنترل شده که مقایسه دوزهای ۸۱ و ۳۲۵ میلی گرم روزانه آسپرین به عنوان پیشگیری ثانویه در بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک را مقایسه می‌کند.

مداخله:

۱۵۰۷۶ بیمار مقرر به دریافت آسپرین با دوز روزانه ۸۱ میلی گرم یا ۳۲۵ میلی گرم شدند و برای مدت زمان متوسط ۲۶ ماه پیگیری شدند.

اثربخشی نتایج:

بروز مرگ به هر علتی، بستری شدن در بیمارستان



برای سکتۀ قلبی یا بستری شدن برای سکتۀ مغزی در گروه‌های دوز ۸۱ و ۳۲۵ میلی گرم مشابه بود.

ایمنی:

میزان بستری شدن در بیمارستان برای خونریزی عمده با استفاده از فرآورده خونی همراه در دو گروه مشابه بود. در گروه ۳۲۵ میلی گرمی، میزان تغییر دوز و قطع آسپیرین بالاتر و تعداد روزهای استفاده از آسپیرین کمتری داشتند.

محدودیت‌ها و سوالات باقی مانده:

برای درک موارد زیر به مطالعه بیشتر نیاز است:

- اینکه آیا میزان بالای تغییر دوز در گروهی که به آزمایش دوز ۳۲۵ میلی گرم اختصاص داده شده است در نتایج کارآزمایی تأثیر می‌گذارد؟
- چگونه نتایج ممکن است با پیگیری طولانی مدت و جمعیت آزمایشی متنوع‌تر متفاوت باشد.
- موارد وقوع عوارض جانبی و خونریزی جزئی چیست و آیا اینها بر ایمنی تأثیر می‌گذارد؟

با استفاده از یک طرح عملی و برچسب باز، ما بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک را به طور تصادفی مقرر به دریافت روزانه ۸۱ میلی گرم یا ۳۲۵ میلی گرم آسپیرین کردیم. نتیجه اثربخشی اولیه ترکیبی از مرگ به هر علتی، بستری شدن در بیمارستان برای سکتۀ قلبی یا بستری در بیمارستان برای سکتۀ مغزی بود که در یک تجزیه و تحلیل زمان به واقعه ارزیابی شد. نتیجه ایمنی اولیه بستری در بیمارستان برای خونریزی اساسی بود که در تجزیه و تحلیل زمان به واقعه ارزیابی شد.

نتایج:

در مجموع ۱۵۰۷۶ بیمار با میانگین مدت ۲/۲۶ ماه پیگیری شدند. قبل از تصادفی سازی، ۱۳۰۵۳۷ (۹۶٪) از کسانی که براساس اطلاعات قبلی از آسپیرین استفاده می‌کردند) قبلاً آسپیرین مصرف می‌کردند و ۳/۸۵٪ از این بیماران قبلاً روزانه ۸۱ میلی گرم آسپیرین مصرف می‌کردند. مرگ، بستری شدن بر اثر سکتۀ قلبی یا

سکتۀ مغزی در ۵۹۰ بیمار (درصد تخمینی، ۷/۲۸٪) در گروه ۸۱ میلی گرمی و ۵۶۹ بیمار (درصد تخمینی، ۵۱/۷ درصد) در گروه ۳۲۵ میلی گرم (نسبت خطر، ۰۲/۱) رخ داد. فاصله اطمینان ۹۵٪ [۰/۹۱، CI تا ۱۴/۱). بستری در بیمارستان برای خونریزی اساسی در ۵۳ بیمار (درصد تخمین زده شده، ۶۳/۰ درصد) در گروه ۸۱ میلی گرم و ۴۴ بیمار (درصد تخمین زده شده، ۶۰/۰٪ درصد) در گروه ۳۲۵ میلی گرم رخ داد (نسبت خطر، ۱/۱۸، ۹۵ درصد CI، ۷/۷۹ تا ۱/۷۷). در بیماران اختصاص داده شده به دوز ۳۲۵ میلی گرم تغییر دوز بالاتر از بیماران اختصاص داده شده به دوز ۸۱ میلی گرم (۶/۴۱٪ در مقابل ۷/۱٪) بود و روزهای متوسط استفاده از دوز تعیین شده کمتر بود. (۴۳۴ روز IQR، ۱۳۹ تا ۷۳۷] در مقابل ۶۵۰ روز [۴۱۵، IQR تا ۹۲۲].

نتیجۀ گیری:

در این کارآزمایی عملی که شامل بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی بود، تغییر دوز به ۸۱ میلی گرم آسپیرین روزانه، تفاوت معنی داری در حوادث قلبی عروقی یا خونریزی عمده بین بیمارانی که به ۸۱ میلی گرم و ۳۲۵ میلی گرم آسپیرین روزانه اختصاص داده شده بودند، وجود نداشت.

تصویربرداری CT برای افراد خیلی چاق: چالش‌ها و راه‌حل‌ها

نویسنده:

Dzmitry M. Fursevich, MD Gary M. Limarzi, MD Matthew C. O'Dell, Md, MPH
Manuel A. Hernandez, Md William F. Sensakovix, PhD

مترجم: گیلدا خسرونی

اپیدمی چاقی در جمعیت بزرگسالان و کودکان بر تمام جنبه‌های مراقبت‌های بهداشتی، از جمله تصویربرداری تشخیصی تأثیر می‌گذارد. با افزایش شیوع چاقی مفرط، تصویربرداری سی تی اسکن (CT) برای بیماران چاق روز به روز رایج‌تر می‌شود و درک اساسی از مشکلات منحصربه‌فردی که بیماران چاق با آن روبرو می‌شوند بسیار مهم است. از آنجا که بیماران چاق ترممکن است در اسکن‌های معمولی جا نگیرند، داشتن اسکنر CT با حد بارگیری کافی، گنتری گشاد، میدان دید بزرگ اسکن و ژنراتور با قدرت بالا از پیش شرط‌های تصویربرداری از افراد بسیار چاق است. بازسازی تکراری، جریان زیاد تیوب و ولتاژ بالای تیوب می‌تواند نویز تصویری را که به طور مکرر در تصاویر سی تی متحرک مشاهده می‌شود، کاهش دهد. آرتیفکت ترانکیشن، کراپینگ و آرتیفکت حلقوی اغلب تفسیر تصاویر CT بیماران درشت‌تر را پیچیده می‌کند. در صورت شناسایی، این آرتیفکت‌ها با استفاده از تجهیزات CT مناسب، پارامترهای اسکن و گزینه‌های پس از پردازش به راحتی کاهش می‌یابد. در آخر، به دلیل پویایی پیچیده مواد حاجب، مطالعات افزایش یافته با ماده حاجب از بیماران چاق نیاز به توجه ویژه‌ای دارند. درک اینکه چگونه میزان تزریق، زمان اسکن و دوز کلی ید، بر افزایش نمایش عروقی و پارانشیمی تأثیر می‌گذارد، به بهینه‌سازی مطالعات با کنتراست بالا در جمعیت چاق کمک می‌کند. این مقاله خواننده را با چالش‌هایی که اغلب در تصویربرداری CT از بیماران چاق مشاهده می‌شود، آشنا می‌کند که با انتخاب تجهیزات شروع می‌شود و با بررسی آرتیفکت‌های مرتبط با چاقی که بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرد و ملاحظات فنی در تهیه تصاویر با کنتراست، پایان می‌یابد.

مقدمه:

شیوع چاقی در جمعیت بزرگسالان و کودکان از دهه ۱۹۷۰ به طور مداوم افزایش یافته است، امروز بیش از ۸/۳۳ درصد بزرگسالان در ایالات متحده مبتلا به چاقی هستند. هزینه‌های مربوط به مراقبت‌های بهداشتی مرتبط با چاقی سالانه حدود ۱۴۷ میلیارد دلار برآورد شده است. علیرغم شواهد اخیر مبنی بر اینکه میزان چاقی در حال افزایش است، پیش‌بینی‌های فعلی تخمین می‌زند که ۴۲٪ تا ۵۱٪ از جمعیت ایالات متحده تا سال ۲۰۳۰ مبتلا



به چاقی شوند. افزایش نسبت میزان چاقی مریضی، که به عنوان شاخص توده بدنی ۴۰ یا بیشتر تعریف می‌شود، حتی بیشتر است. و برآوردهای فعلی خبر از افزایش جمعیت چاق بیمارگونه از ۹/۴٪ به ۱/۱۱٪ طی ۲۰ سال آینده می‌دهد که تقریباً ۱۳۰٪ افزایش یافته است. با توجه به گستردگی اپیدمی چاقی در جمعیت ایالات متحده، مسائل مربوط به مراقبت‌های بهداشتی در این گروه بیمار بر تمام جنبه‌های مراقبت‌های بهداشتی از جمله تصویربرداری تشخیصی تأثیر می‌گذارد. موانع فیزیکی مربوط به دسترسی بیمار از جمله چالش‌هایی است که بیماران چاق برای جامعه رادیولوژی ایجاد می‌کنند.

بسیاری از مجموعه‌های تصویربرداری به سی تی مقطعی مجهز نیستند که بتوانند به راحتی از آنها استفاده شود یا بیماران مبتلا به چاقی بیمارگونه به راحتی مانور بدهند، مشکلی که منجر به افزایش زمان جابجایی و افزایش آسیب‌های شغلی برای کارکنان بیمارستان می‌شود.

نکات آموزشی

CT اسکن‌های مناسب برای تصویربرداری از افراد چاق معمولاً دارای تخت بزرگتر، گنتری گشاده، میدان دید بزرگتر و ژنراتورهای قدرتمندتر هستند. مقادیر زیر نشان دهنده حداکثر پارامترهای اسکنر CT از تولیدکنندگان پیشرو اسکنر است که برای تصویربرداری افراد چاق در دسترس هستند: تخت مناسب برای وزن تا ۳۰۸ کیلوگرم (۶۸۰ پوند). گنتری ۸۵ سانتی‌متر (گنتری ۹۰ سانتی‌متری در اسکن‌های انکولوژی پرتوی موجود است)؛ جریان تیوب، ۸۳۵ میلی آمپر؛ ولتاژ لوله، ۱۴۰ کیلوولت. علاوه بر این، تولیدکنندگان عمده اسکنر و برخی از فروشندگان از گزینه‌های بازسازی برای کمک به تولید تصاویر با بالاترین کیفیت از مجموعه داده‌های محدود نویز که به طور معمول در تصویربرداری سی تی اسکن از بیماران چاق مشاهده می‌شود، استفاده می‌کنند.

نویز تصویر یا لکه لکه شدن کوانتومی رایج‌ترین آرتیفکتی است که در اسکن جمعیت چاق مشاهده می‌شود و می‌توان با افزایش متوالی زمان جریان تیوب و ولتاژ تیوب آن را به حداقل رساند.

آرتیفکت ترانکیشن و کراپینگ همچنان یک مشکل اساسی در سی تی اسکن بیماران چاق است و می‌توان با به حداکثر رساندن بازسازی زمینه دید (F.OV) و با استفاده از گزینه‌های زمینه دید گسترده، از آن جلوگیری کرد. ساده‌ترین راه برای جبران آرتیفکت حلقه‌ای افزایش جریان یا ولتاژ تیوب (یا هر دو) است. کالیبراسیون دکتورها باید مطابق با دستورالعمل‌های کارخانه سازنده انجام شود تا از تولید آرتیفکت حلقه‌ای توسط دکتورهای کالیبره نشده جلوگیری شود. در نسل چهارم چنین آرتیفکتی وجود ندارد زیرا دکتورها ثابت هستند.

مطالعات با کنتراست بالا در بیماران چاق، دسترسی و ریدی مناسب برای میزان بالای تزریق، زمان اسکن دقیق و مقدار زیادی ید رسانده شده به اندام پارانشیمی هدف را نیاز دارد.

بعلاوه، بسیاری از معاینات به دلیل عدم توانایی بیماران در قرار گرفتن در CT معمول یا MRI که منجر به تأخیر در تشخیص و درمان می‌شود، لغو می‌شود. محدودیت‌های ذاتی تشخیصی مربوط به فیزیک تصویربرداری CT نیز در گروه بیماران چاق منحصر به فرد است. به عنوان مثال، بیماران چاق به تعداد بیشتری فوتون احتیاج دارند تا نسبت سیگنال به نویز کافی ایجاد کنند، در نتیجه میزان قرار گرفتن در معرض تابش بالاتر است. تصاویر بیماران چاق مستعد ابتلا به آرتیفکت‌ها هستند، که می‌تواند دشواری تفسیر را افزایش دهد و از ظهور شرایط پاتولوژیک مربوطه بکاهد. این آرتیفکت‌ها ممکن است به معاینه‌های مکرر منجر شود، که منجر به افزایش دوز و افزایش هزینه‌های ارائه‌دهنده می‌شود.

در این مقاله، ما چالش‌های موجود در تصویربرداری CT از بیماران چاق را بررسی می‌کنیم و عوامل مختلفی را از انتخاب اسکنر گرفته تا بازسازی تصویر بررسی می‌کنیم. توجه ویژه‌ای به آرتیفکت‌های متداول در تصویربرداری افراد چاق و همچنین تکنیک‌های کاهش این آرتیفکت‌ها و بهبود عملکرد تشخیص و معاینات سی تی. در آخر، ما در مورد پویایی منحصر به فرد ماده حاجب در جمعیت چاق بحث کرده و راه‌های بهینه‌سازی استفاده از ماده حاجب داخل وریدی را در مطالعات CT با کنتراست بررسی می‌کنیم.

گزینه‌های CT برای تصویربرداری افراد چاق:

طبق یک نظرسنجی ملی سال ۲۰۰۸، فقط ۱۰٪ بیمارستان‌های غیردانشگاهی و ۲۸٪ بیمارستان‌های دانشگاهی با بخش‌های اورژانس به سی‌تی اسکن طراحی شده برای اسکن بیماران چاق مجهز بودند. اسکن‌های CT مناسب برای تصویربرداری افراد چاق معمولاً دارای تخت بزرگتر، گنتری گسترده، میدان دید بزرگتر و ژنراتورهای قدرتمندتر هستند. مقادیر زیر نشان‌دهنده حداکثر پارامترهای CT از تولیدکنندگان پیشرو اسکنر است که برای تصویربرداری افراد چاق در دسترس هستند: تخت مناسب برای وزن تا ۳۰۸ کیلوگرم (۶۸۰ پوند). گنتری ۸۵ سانتی‌متر (گنتری ۹۰ سانتی‌متری در اسکن‌های انکولوژی پرتوی موجود است)؛ میدان دید اسکن ۸۵ سانتی‌متری در اسکن‌های انکولوژی پرتوی موجود است؛ جریان تیوب، ۸۳۵ میلی‌آمپر؛ و ولتاژ لوله، ۱۴۰ کیلو‌ولت. علاوه بر این، تولیدکنندگان عمده اسکنر و برخی از فروشندگان از گزینه‌های بازسازی تکراری برای کمک به تولید تصاویر با بالاترین کیفیت از مجموعه داده‌های محدود نویز که به طور معمول در تصویربرداری سی‌تی اسکن از بیماران چاق مشاهده می‌شود، استفاده می‌کنند.

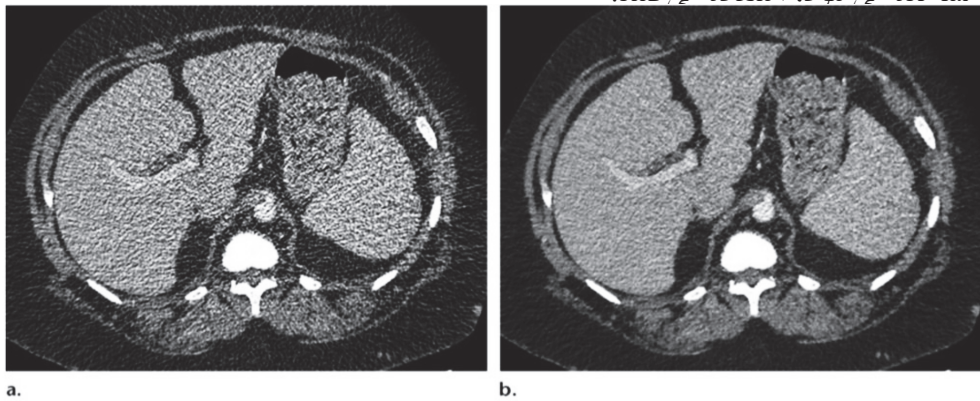


Figure 1. Image noise with filtered backprojection compared with iterative reconstruction. Axial CT images obtained at the level of the liver and reconstructed at a 0.67-mm section thickness by using the filtered backprojection method (a) and the iterative reconstruction method (b) show that the image noise has substantially decreased with implementation of the iterative reconstruction algorithm.

خصوصیات سی‌تی اسکنر

محدودیت تحمل وزن به حداکثر وزن پشتیبانی شده توسط تخت اسکنر اشاره دارد. به طور سنتی، واحدهای قدیمی‌تر برای جای دادن بیماران با وزن بیش از ۲۰۵ کیلوگرم (۴۵۰ پوند) ساخته نشده‌اند. حتی اگر تخت بتواند بیماران چاقی از این قبیل را تحمل کند، موتور تخت اغلب نمی‌تواند بیمار را از طریق گنتری با سرعت یکنواخت پیش برد. بیشتر تولیدکنندگان مدرن CT اکنون تخت‌هایی با ظرفیت افزایش یافته، مجهز به بردهای اصلی ارائه می‌دهند که توانایی تحمل بیماران با وزن ۳۰۸ کیلوگرم (۶۸۰ پوند) را دارند. دهانه گنتری به قطر دهانه در قاب مدور تیوب، سیستم میزان کردن و ردیف دتکتور اشاره دارد. در مقایسه با مدل‌های قدیمی CT اسکنر، که در آنها دهانه ۷۰ سانتی‌متر یا کمتر اندازه‌گیری شده است، واحدهای مدرن بزرگتر هستند، بسته به تولیدکننده و مدل، دهانه‌هایی از ۷۵ تا ۸۵ سانتی‌متر دارند. بخش انکولوژی از اسکنرهایی با دیافراگم به اندازه ۹۰ سانتی‌متر استفاده کنند، اما این اسکنرها برای تصویربرداری تشخیصی معمولی در نظر گرفته نشده‌اند. بدون توجه به مدل، ممکن است ۱۹ سانتی‌متر از دهانه گنتری توسط خود تخت CT اشغال شود، که منجر به مشکلات در اسکن بیماران بزرگتر می‌شود.

میدان دید اسکن (F.O.V) به ناحیه‌ای که داده‌ها از آن جمع می‌شوند اشاره دارد و حداکثر ناحیه داخل صفحه را که می‌تواند با دقت به تصویر تبدیل شود، تعریف می‌کند. میدان دید اسکن هرگز نمی‌تواند از دهانه گنتری فراتر رود. گزینه‌ها برای محدوده میدان دید اسکن برای اکثر سی‌تی اسکن‌های مدرن از ۵۰ تا ۶۵ سانتی‌متر است. گزینه‌های یک میدان دید گسترده می‌تواند ترسیم بافت‌های خارج از لبه‌های میدان دید اسکن را بهبود بخشد اما ممکن است توسط سازنده برای اهداف تشخیصی پشتیبانی نشود. در تصویربرداری افراد چاق، یک میدان دید

کوچک اسکن می‌تواند منجر به آرتیفکت‌های ترنکیشن نامطلوب شود، که در بخش «آرتیفکت‌های ترانکیشن و کراپینگ» مورد بحث قرار گرفته است. ژنراتور حداکثر ترکیب ولتاژ تیوب - جریان تیوب را تعیین می‌کند که می‌تواند برای هر CT اسکن اعمال شود. اگر ژنراتور کم نیرو باشد، اسکنر قادر به تولید اشعه کافی برای نفوذ کافی در بیمار چاق نیست، که ممکن است منجر به نویز شود. خوشبختانه، بیشتر سی‌تی اسکن‌های مدرن می‌توانند جریان تیوب را در محدوده ۸۰۰ میلی آمپر تولید کنند و می‌توانند ولتاژهایی تا ۱۴۰ کیلوولت را فراهم کنند.

بازسازی تصویر

روش‌های مرسوم بازسازی به طور کلاسیک از فیلتر یک پروجکشن استفاده می‌کنند، که سریع‌ترین و کم فشارترین روش محاسباتی برای تولید تصویر است. متأسفانه، هسته‌های اصلی بازسازی مورد استفاده در فرآیند تولید فیلتر شده منجر به از دست دادن وضوح تصویر می‌شوند و به همین ترتیب، برای بازسازی مجموعه داده‌های با نویز مرتبط با تصویربرداری افراد چاق، بهینه نیستند.

بازسازی تکراری

(iterative reconstruction) روش متفاوتی از الگوریتم‌های بازسازی است که از مدل سازی آماری دقیق برای اصلاح نوسانات کوانتومی و دستیابی به حذف نویز، کارآمدتر از فیلتر یک پروجکشن می‌باشد. بازسازی تکراری به طور کلی از نظر محاسباتی فشرده‌تر و کندتر از فیلتر یک پروجکشن، اما می‌تواند کاهش قابل توجهی در نویز، بدون کاهش وضوح تصویر ایجاد کند (شکل ۱). در جمعیت چاق، هر زمان که ممکن است باید از بازسازی تکراری استفاده شود، زیرا کاهش نویز امکان دستیابی به تصاویر با کیفیت و با دوزهای کمتر تابش را فراهم می‌کند. چندین نسخه خاص برای بازسازی تکراری با به روزرسانی‌های نسبی متوالی در دسترس هستند، که هر کدام به تدریج رسم‌زدایی دقیق‌تر و افزایش وضوح فضایی را ارائه می‌دهند. الگوریتم‌های بازسازی تکراری نسل جدید - به اصطلاح نسخه‌های مبتنی بر مدل -، در خنثی سازی نویزها مؤثرتر هستند. گزینه‌های بازسازی تکراری تولیدکنندگان برجسته CT در جدول خلاصه شده است. این گزینه‌های نرم‌افزاری واحد خاص نیستند و می‌توانند تقریباً در همه مدل‌های اسکنر، از جمله سیستم عامل‌های قدیمی CT، قابل استفاده هستند.

آرتیفکت‌های رایج در تصویربرداری افراد چاق: لکه لکه شدن کوانتومی و نویز: نویز تصویر یا لکه کوانتومی رایج‌ترین آرتیفکت تصویربرداری است که در جمعیت چاق دیده می‌شود و می‌توان با افزایش متوالی محصول تیوب جریان- زمان و ولتاژ تیوب آن را به حداقل رساند.

Iterative Reconstruction Options Available from Different CT Scanner Manufacturers		
Manufacturer	Statistical Iterative Reconstruction	Model-based Iterative Reconstruction
Philips Healthcare (Cleveland, Ohio)	iDose ⁴	Iterative Model Reconstruction (IMR)
Siemens Healthcare (Malvern, Pa)	Iterative Reconstruction in Image Space (IRIS), Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction (SAFIRE)	Advanced Modeled Iterative Reconstruction (ADMIRE)
Toshiba Medical Systems (Tochigi, Japan)	Adaptive Iterative Dose Reduction (AIDR, AIDR+)	Adaptive Iterative Dose Reduction 3D (AIDR 3D)
GE Healthcare (Milwaukee, Wis)	Adaptive Statistical Iterative Reconstruction (ASiR)	Veo

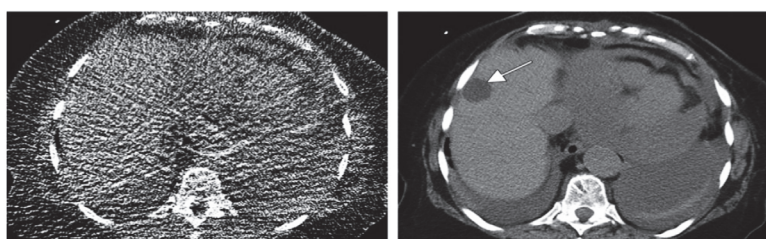


Figure 2. Image noise at different settings for tube current-time product and tube voltage. Axial CT images obtained at the level of the liver acquired by using settings of 130 mAs and 80 kVp (a) and settings of 750 mAs and 120 kVp (b). The noise level in b is reduced dramatically, allowing depiction of a low-attenuation liver lesion (arrow). The radiation dose to the patient during the scanning procedure for b was much higher.

لکه‌های کوانتومی از رسیدن تعداد کافی فوتون به دکتور حاصل می‌شوند، و ذرات کوانتومی با بزرگتر بودن جثه بیمار به دلیل تضعیف بیشتر فوتون تصاعدی افزایش می‌یابد. برای یک سیستم محدودکننده نویز مانند CT، نویز با جذر تعداد فوتون‌های استفاده شده برای ایجاد تصویر تناسب عکس دارد. اگر نویز به خصوص در امتداد پروجکشن‌های خاص شدید باشد، ممکن است از آن به عنوان گرسنگی فوتون یا کمبود فوتون یاد شود. با اسکن شکم و توراکس، این آرتیفکت معمولاً در امداد محور میانی جانبی بیمار به دلیل افزایش ضخامت بدن برجسته می‌شود. افزایش جریان تیوب (که برای میلی آمپر معمولاً به آن "mA" گفته می‌شود) باعث افزایش تعداد فوتون‌هایی می‌شود که به بیمار برخورد می‌کنند و بنابراین مستقیماً بر تعداد فوتون‌هایی که در نهایت قادر به رسیدن به دکتور هستند برای ایجاد تصویر تأثیر می‌گذارد. براساس تناسبی که قبلاً توضیح داده شد، تعداد فوتون‌هایی که از بیمار عبور می‌کنند و به دکتور می‌رسند را چهار برابر می‌کند و نویز تصویر را به نصف کاهش می‌دهند. با این حال، کاهش نویز با افزایش دوز تشعشع همراه است، که به طور خطی متناسب با جریان تیوب است. در صورت ثابت بودن سایر متغیرها، دو برابر شدن جریان تیوب دوز تابش بر بیمار را دو برابر می‌کند (شکل ۳) همانطور که قبلاً ذکر شد، افزایش جریان تیوب توسط فشار گرمایشی سیستم و توسط مولد برق اسکنر محدود می‌شود. هنگام اسکن یک بیمار چاق، اگر نویز زیاد باشد، جریان تیوب باید اولین پارامتر باشد که بالا می‌رود. خوشبختانه، بیشتر اسکنرهای مدرن به اپراتور اجازه می‌دهند مدولاسیون جریان خودکار تیوب را انجام دهد که جریان تیوب را به طور خودکار براساس ضخامت بیمار تنظیم می‌کند. افزایش زمان در هر چرخش نیز باعث کاهش نویز می‌شود، زیرا فوتون‌های بیشتری به بیمار برخورد می‌کنند و در نهایت به دکتور می‌رسند. این پارامتر در ثانیه اندازه‌گیری می‌شود و S را در واحد اندازه‌گیری میلی‌آمپر در هر ثانیه (میلی‌آمپر) برای محصول تیوب جریان - زمان نشان می‌دهد.

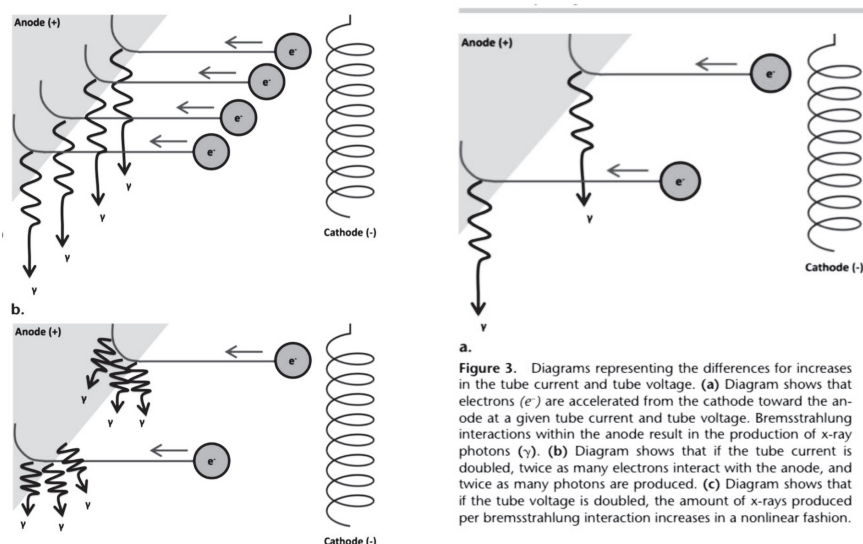


Figure 3. Diagrams representing the differences for increases in the tube current and tube voltage. (a) Diagram shows that electrons (e^-) are accelerated from the cathode toward the anode at a given tube current and tube voltage. Bremsstrahlung interactions within the anode result in the production of x-ray photons (γ). (b) Diagram shows that if the tube current is doubled, twice as many electrons interact with the anode, and twice as many photons are produced. (c) Diagram shows that if the tube voltage is doubled, the amount of x-rays produced per bremsstrahlung interaction increases in a nonlinear fashion.

مشابه جریان تیوب، دوز تابش بیمار به طور خطی با زمان هر چرخش متناسب است. نکته منفی افزایش این پارامتر این است که کل زمان اسکن نیز افزایش می‌یابد و احتمال حرکت بیمار در طول اسکن را بیشتر می‌کند. Pitch به مسافت پیموده شده توسط تخت اسکنر در یک چرخش گنتری تقسیم بر پهنای کولیماسیون گفته می‌شود. هنگامی که pitch کم باشد، تخت در هر چرخش گنتری با سرعت کمتری حرکت می‌کند، در نتیجه تعداد بیشتری فوتون در هر بخش مشخص به بیمار برخورد می‌کنند. به طور مشابه برای افزایش زمان در هر چرخش، کاهش pitch منجر به تصاویر با نویز کمتری و افزایش دوز تابش به بیمار می‌رود. ولتاژ تیوب (با کیلوولت [kVp] اندازه‌گیری می‌شود) به حداکثر ولتاژ اعمال شده در طول تیوب اشعه ایکس در طول اسکن گفته می‌شود. افزایش ولتاژ تیوب منجر به ایجاد طیف انرژی بالاتر در فوتون‌های اولیه می‌شود، این امر باعث نفوذ بهتر فوتون و کاهش نویز می‌شود. علاوه بر این، هنگامی که ولتاژ تیوب افزایش می‌یابد، اثر فعل و انفعالات تابش



ترمزی در تیوب نیز افزایش می‌یابد. در نتیجه، فوتون‌های بیشتری تولید می‌شود و به دکتور برخورد می‌کند، که منجر به کاهش نویز تصویر می‌شود. در تضاد با ارتباط بین جریان تیوب و دوز تابش، افزایش ولتاژ تیوب باعث افزایش دوز به صورت غیرخطی می‌شود (شکل ۳). علاوه بر این، هنگام افزایش ولتاژ تیوب، باید انتظار کاهش کنتراست تصویر را داشته باشیم که ناشی از رابطه معکوس بین این دو متغیر است. بنابراین، در اسکن‌های خاصی که کنتراست تصویر بالا مورد نظر است، افزایش ولتاژ تیوب ممکن است مناسب نباشد.

آرتیفکت ترانکیشن (گیز) و کراپینگ: (Cropping-Truncation)

هنگامی که پرتوی اشعه ایکس از بیمار عبور می‌کند، با کل ضخامت بافت نرم واقع در گانتری کاهش می‌یابد. برای بیماران چاق تر، بافت‌های نرم اضافی ممکن است خارج از محدوده دید اسکن قرار گیرند، اما الگوریتم بازسازی اسکنر فرض می‌کند که تمام تضعیف اشعه در محدوده دید اسکن رخ داده‌اند. در نتیجه، به نظر می‌رسد که پیرامون تصویر بازسازی شده تضعیف بالاتری برخوردار است و آرتیفکت ترانکیشن ایجاد می‌کند (شکل ۴). با استفاده از گزینه‌های یک میدان دید گسترده شامل تمام بافت‌های نرم، می‌توان به طور بالقوه بر این آرتیفکت غلبه کرد. با این حال، ممکن است تصاویر بدست آمده از کیفیت تشخیصی برخوردار نباشند، بنابراین فقط تا حدی مشکل را کاهش می‌دهند.

آرتیفکت کراپینگ هنگامی اتفاق می‌افتد که اگر بیمار کوچکتر از میدان دید اسکن باشد، قسمت‌هایی از بیمار خارج از میدان دید بازسازی قرار می‌گیرند. کراپینگ از این جهت که می‌تواند ساختارهای مربوط به آناتومیک را از میدان دید (F.O.V) خارج کند، شبیه به ترانکیشن است.

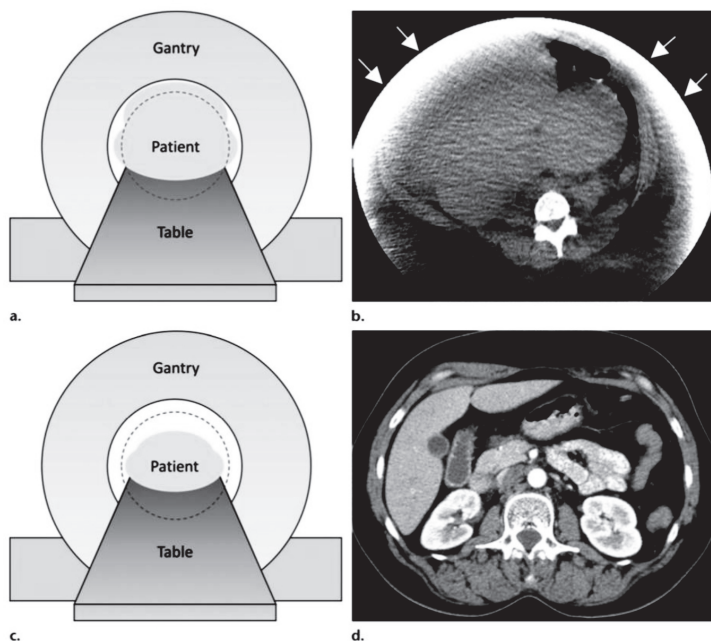


Figure 4. Truncation artifact. (a, b) Diagram of the scanner setup (a) and axial CT image (b) of a morbidly obese 36-year-old woman show severe truncation artifact (arrows in b) resulting from soft tissues positioned outside the scan field of view (dashed line in a). (c, d) For comparison, a diagram of the scanner setup (c) and axial CT image (d) of a smaller individual show that all of the soft tissues are included within the scan field of view (dashed line in c).

یافته‌های محیطی مستثنی، شامل متاستازهای بافت نرم، مجموعه مایعات، فتق دیواره شکم و حتی اجسام خارجی در اثر تروما هستند. (شکل ۵)

آرتیفکت ترانکیشن و کراپینگ همچنان یک مشکل اساسی در سی‌تی اسکن بیماران چاق است و با به حداکثر رساندن زمینه بازسازی از مطالعه و با استفاده از گزینه‌های دید گسترده می‌توان از آن جلوگیری کرد. علاوه بر شرایط پاتولوژیک از دسته رفته، این آرتیفکت‌ها ممکن است نیاز به انجام معاینات مکرر داشته باشد، و دوز تابش بیمار را بیشتر افزایش دهند. در تصویربرداری (PET) و (CT/PET)، ترانکیشن همچنین بر اندازه‌گیری مقدار جذب استاندارد تأثیر می‌گذارد، که تعیین دقیق میزان فعالیت

متابولیکی یافته‌های مربوط به آسیب‌شناسی را دشوار یا غیرممکن می‌کند. الگوریتم‌های اصلاح ترانکیشن در چندین مدل اسکنر موجود است و می‌تواند برای سرکوب هاله روشن، با خطاهای باقیمانده کوچک استفاده شود. با این حال، حتی پس از تصحیح، یافته‌های آسیب‌شناسی که خارج از محدوده دید هستند، می‌توانند پنهان باشند. آرتیفکت حلقوی

در طی آزمایش CT نسل سوم چرخش واحد دکتور - تیوب منجر به این می‌شود که هر دکتور، فوتونی را که در فاصله مشخصی از مرکز چرخش حرکت می‌کند، تنظیم کند. خط‌هایی در کالیبراسیون دکتور به اندازه ۱/۰٪ ممکن است باعث تولید یک پروجکشن در مسیر فوتون شده و آرتیفکت حلقه ایجاد کند. آرتیفکت حلقه هرگز به طور کامل از بین نمی‌رود، زیرا کالیبره کردن دکتورها با دقت ۱۰۰٪ در واقع غیرممکن است. در جمعیت عمومی، این آرتیفکت معمولاً قابل تشخیص نیست زیرا نگرانی از نویز و کاهش فوتون به ندرت آرتیفکت را بوجود می‌آورد. در بیماران چاق، تفاوت‌هایی جزئی در حساسیت دکتور ممکن است با مشکل لکه‌های کوانتومی بیشتر شود و بنابراین ممکن است آرتیفکت حلقه را حتی با کالیبراسیون اسکنر مناسب آشکار شود (شکل ۶).

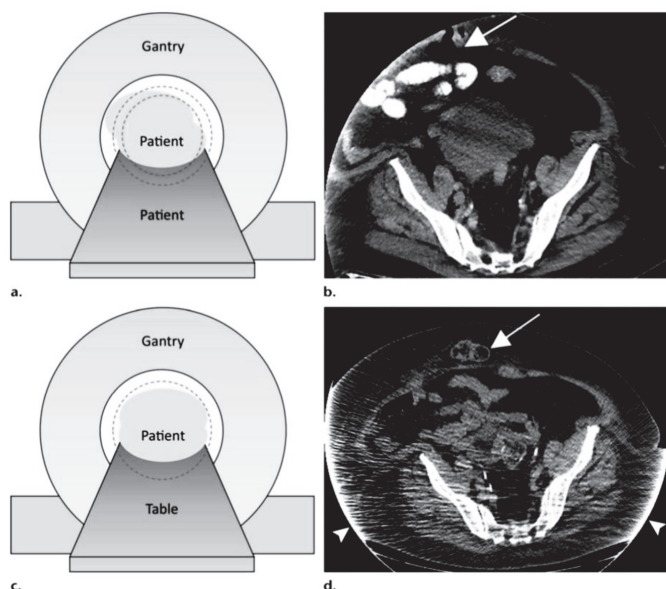


Figure 5. Cropping artifact. (a, b) Diagram of the scanner setup (a) and axial CT image (b) of a morbidly obese 75-year-old woman show the cropping artifact. Subcutaneous soft tissues and the right abdominal wall were excluded from the reconstruction field of view (red dashed line in a), and a ventral hernia (arrow in b) at the periphery of the image was nearly missed. Blue dashed line in a = scan field of view. (c, d) Diagram of the scanner setup (c) and axial CT image (d) of the same patient, who was repositioned and rescanned, with the reconstruction field of view expanded to match the diameter of the scan field of view (blue dashed line in c). All of the soft tissues are now included, and the ventral hernia (arrow in d) is much more conspicuous. Posterolateral truncation artifact (arrowheads in d) is also seen.

حلقه‌های موجود در محیط ممکن است کیفیت تصویر را به خطر نیندازند. با این حال، یک آرتیفکت حلقه واقع در مرکز می‌تواند لکه‌ای ایجاد کند که ممکن است شرایط پاتولوژیک را پنهان کند. ساده‌ترین راه برای جبران آرتیفکت حلقوی، افزایش جریان یا ولتاژ تیوب (یا هر دو) است، در ازای افزایش دوز بیمار است.

کالیبراسیون دکتور باید مطابق با خطوط راهنمای سازنده انجام شود تا از تولید آرتیفکت حلقه توسط دکتورهای کالیبره نشده جلوگیری شود. الگوریتم‌های نرم‌افزاری برای اصلاح خودکار آرتیفکت حلقه در حال توسعه هستند، اما در حال حاضر به طور گسترده در دسترس نیستند.

CT با کنتراست در جمعیت چاق:

مطالعات با کنتراست بالا در بیماران چاق معمولاً به دسترسی داخل وریدی مناسب برای میزان بالای تزریق، زمان اسکن دقیق و غلظت بالای ید رسانده شده به اندام هدف نیاز دارد. سی‌تی اسکن با کنتراست را می‌توان به دو دسته گسترده تقسیم کرد: مطالعاتی که نیاز به تشدید دانسیته عروقی دارند و مطالعاتی که در آن درجه بالایی تراکم پارانشیمال موردنظر است. اصلی‌ترین فاکتورهای مرتبط با بیمار که بر تقویت عروق تأثیر می‌گذارند، برون ده قلب و حجم داخل عروقی است.

گردش مواد حاجب به دلیل افزایش وزن بدن در بیماران چاقی متفاوت است، که مستقیماً با افزایش حجم داخل عروقی بافت ایتتر سی سیل ارتباط دارد. اگر دوزهای بالای ماده حاجب به دلیل نارسایی کلیه توسط بیمار چاق قابل تحمل نباشد، اسکن با ولتاژ تیوب پایین در بعضی موارد، به حداکثر رساندن اثر K-EDGE ید و افزایش مقدار تضعیف در هنگام استفاده از حجم کمتری از ماده حاجب ممکن است مناسب باشد.

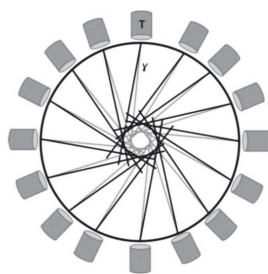
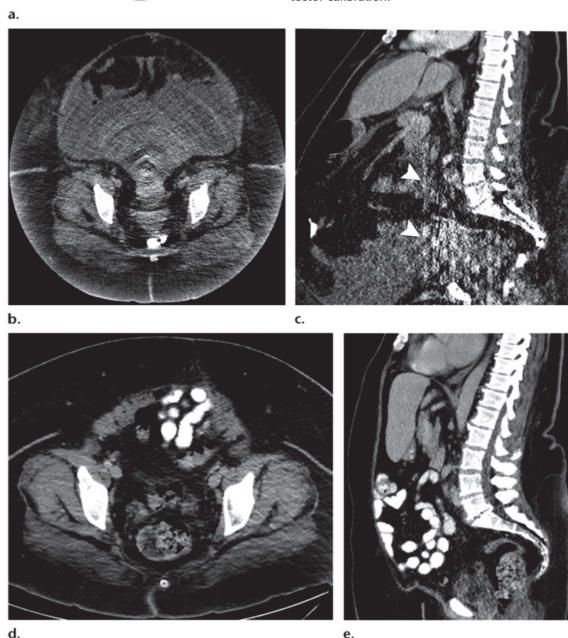


Figure 6. Ring artifact. (a) Diagram shows that as the x-ray tube (T) rotates around the gantry, different photon beams (γ) at different angles intersect to form rings in the center of the image. (b, c) Axial (b) and sagittal (c) CT images show the ring artifact in an obese 50-year-old woman. On the sagittal CT image, the artifact (arrowheads in c) is seen as vertical streaks at the center of the image. (d, e) Axial (d) and sagittal (e) CT images of the same patient obtained 6 months later after she had sustained a 41-kg (90-lb) weight loss show resolution of the ring artifact. At both imaging examinations, the patient was imaged on the same scanner at identical kilovoltage (kVp) and tube current-time (mAs) settings with proper detector calibration.



دسترسی داخل وریدی

دسترسی داخل وریدی در بیمار چاق مرضی ممکن است به دلیل افزایش ضخامت بافت نرم مشکل باشد. از آنجا که بیماران چاقی نیاز به تزریق زیاد دارند، دسترسی وریدی باید در یک ورید مرکزی بزرگتر انجام شود، زیرا تزریق سریع در رگهای کوچکتر (به عنوان مثال، رگهای قسمت پشت دستی) ممکن است منجر به خروج مواد حاجب یا آسیب وریدی شود. دسترسی وریدی آنته کوبیتال ترجیح داده می شود و در صورت وجود ممکن است از دسترسی وریدی مرکزی استفاده شود. تشدید کنتراست ممکن است ۴-۶ ثانیه زودتر با تزریق ورید مرکزی در مقایسه با تزریق ورید آنته کوبیتال انجام شود. به دلیل تشدیدهای قبلی، استفاده از نرم افزارهای **bolus-tracking** و **lus-trigger** برای زمان بندی دقیق اسکن بسیار مهم است. چندین کانول موجود در بازار، تجویز وریدی ماده حاجب را با سرعت زیاد در بیماران چاق تسهیل می کند. کانول باید کوتاه باشد و قطر آن ترجیحاً **gauge ۱۸** یا بیشتر باشد، تا به میزان تزریق کافی برای تقویت عروق در بیماران

چاق برسد. کاتترهای داخل وریدی خاصی دارای دیواره های جانبی نفوذی هستند که امکان جریان سریعتر با قطر کانول کوچکتر را دارند. در یافته های یک آزمایش کنترل شده تصادفی اخیر که عملکرد یک کاتتر **gauge ۱۸ nonfenestrated** را با یک کاتتر **gauge ۲۰ fenestrated** مقایسه می کند، محققان نتیجه گرفتند که هر دو کاتتر سرعت تزریق مشابه را دارند و درجه های قابل مقایسه تشدید دانسیته آئورت را ایجاد می کنند. استفاده از این کاتترهای تخصصی ممکن است در بیماران چاق مفید باشد، که معمولاً دسترسی محیطی آنها دشوار است، زیرا با قطرهای کوچکتر کانول می توان سرعت جریان برابر را بدست آورد.

تشدید دانسیته عروقی

پارامترهای کلیدی فیزیکی که افزایش دانسیته اولیه عروق مرکزی را تعیین می کنند، برون ده قلبی و حجم خون داخل عروقی هستند. درجه تقویت عروق به دلیل تأثیر متغیر رقیق سازی بر روی ماده حاجب، با برون ده قلب رابطه معکوس دارد. از آنجا که نارسایی قلبی در بیماران چاق شایعتر است، در مقایسه با جمعیت عمومی، بازده قلبی آنها بسیار متغیر است، و برای تعیین زمان ایده آل اسکن معمولاً تست بلوس ضروری است. گذشته از برون ده قلب، بزرگترین عامل تعیین کننده افزایش شریانی، وزن بدن است که مستقیماً با حجم خون ارتباط دارد. یک بیمار با شاخص توده بدنی بالاتر (و در نتیجه حجم خون بیشتری) تقویت کمتری از اثر همان ماده حاجب در نتیجه همودیلوسیون خواهد داشت. سایر فاکتورهای جریان انبوه، از جمله مقاومت عروقی و حجم ذخیره رگ، نیز نقش دارند. با فرض برون ده قلبی معادل در افراد چاق و غیرچاق، بیمار بزرگتر دارای حجم عروقی بیشتری برای کدر شدن می باشد، و به همین ترتیب، اثر رقیق سازی خون بزرگتری خواهد داشت و بنابراین برای رسیدن به مقادیر تضعیف مطلوب به ماده حاجب بیشتری نیاز دارد. پس از محاسبه اثرات همودیلوسیون با بار کنتراست بالاتر، تعیین کننده بعدی افزایش شریانی کافی در تصویربرداری

چاقی جریان يد است. به ساده‌ترین حالت، می‌توان اوج تضعیف عروق مرکزی را عمدتاً وابسته به جریان تصور کرد. برای دستیابی به افزایش شریانی بالاتر و جبران افزایش نويز تصوير در تصويربرداری سی تی از بیماران چاق، می‌توان غلظت ماده حاجب را افزایش داد، میزان رسانش و یا هر دو را افزایش داد تا جریان يد بیشتری در بستر عروقی هدف بدست آورد. مواد حاجب موجود در بازار در ایالات متحده دارای غلظت يد تا ۳۷۰ میلی گرم يد در میلی لیتر است و میزان تجویز آن تا ۶ میلی لیتر در ثانیه ممکن است برای تصويربرداری از بیماران چاق مناسب باشد. علاوه بر این، شکل دهی بولوس با شستشوی خطوط شریانی و زمان دقیق بررسی نیز برای نتایج مطلوب بسیار مهم است.

تقویت پارانشیمی

تقویت پارانشیم در ابتدا مربوط به جرم کل يد رسانده شده به اندام هدف، از جمله محفظه‌های داخل عروقی و بینابینی است. منحنی‌های دانسیته پارانشیمی مستقیماً با زمان تزریق حجم کلی ماده يد داررسانده شده بیشتر ارتباط دارد تا نسبت به میزان تزریق، بدین معنی که افزایش پارانشیمی در درجه اول به دوز بستگی دارد تا به جریان. به همین دلیل، دستیابی به افزایش پارانشیمی کافی حتی در صورت عملی نبودن سرعت جریان بالا ممکن است با رساندن مقدار کافی يد در مدت زمان تزریق طولانی‌تر، امکان‌پذیر باشد. مشکل مهم این اصل مربوط به تصويربرداری کبدی است، که در آن یک تزریق طولانی مدت می‌تواند باعث کاهش دید ضایعات هیپوواسکولار شود. کاملاً مستند است که توده‌های کبدی هیپوواسکولار در فاز ورید پورتال، هنگامی که افزایش پارانشیم کبدی، کنتراست شدیدی بین کبد و ضایعه ایجاد می‌کند، بیشتر به چشم می‌آیند. اگر مدت زمان تزریق به طور قابل توجهی طولانی شود، هنگامی که گردش ماده حاجب به اندازه کافی از طریق سرخرگ کبدی به ضایعه هیپو واسکولار منجر به کاهش دید ضایعه می‌شود دستیابی به سی تی اسکن ممکن است به تأخیر بیفتد. زمان تزریق ثابت برای بیماران چاق‌تر، با میزان بالاتر تزریق که برای رساندن مقدار مناسب يد قبل از رسیدن به مرحله اکولیریم استفاده می‌شود، توصیه می‌شود. از نظر سوابق پزشکی، جرم يد موردنیاز برای افزایش پارانشیمی کافی به تنهایی با وزن بدن تنظیم شده است (به عنوان مثال، اگر وزن بیمار دو برابر شود، دو برابر مقدار يد تجویز می‌شود). با این حال، این مدل ممکن است به دلیل افزایش نامتناسب محتوای چربی مربوط به حجم خارج سلولی، دوز يد را در بیماران چاق بیش از حد ارزیابی کند و چنین تخمینی می‌تواند خطری برای بیمار در موارد نارسایی کلیه باشد. در نتایج چندین مطالعه، محققان نشان داده‌اند که تنظیم دوز کنتراست براساس توده چربی بدن یا محاسبه مساحت بدن ممکن است در بیماران چاق مناسب‌تر باشد، و نرم‌افزار محاسبه خودکار این پارامترها از قد و وزن بیمار در اکثر CT اسکنرهای تجاری موجود است.

اسکن در ولتاژ پایینی تیوب

روش دیگر برای بهبود کنتراست عروقی و پارانشیمی بدون افزایش معنادار دوز ماده حاجب تجویز شده، اسکن در ولتاژ تیوب پایین‌تر است (شکل ۷). استفاده از ولتاژهای ۱۰۰ کیلوولت یا کمتر منجر به تضعیف بالاتر CT از ماده حاجب می‌شود به دلیل نزدیک بودن انرژی فوتون به لبه k يد می‌شود. به عنوان مثال، غلظت يد ۵ میلی گرم در میلی لیتر تقریباً ۱۳۰ HU تقویت کنتراست در ۱۲۰ kVp و تقریباً ۲۰۵ HU تقویت کنتراست در ۸۰ kVp ایجاد می‌کند. بنابراین، مقدار ماده حاجب موردنیاز برای دستیابی به درجات مشابه تقویت عروقی و پارانشیمی در ۸۰ کیلوولت در مقایسه با ۱۲۰ کیلوولت به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر است. متأسفانه، استفاده از این اصل در جمعیت چاق محدود است، زیرا کاهش ولتاژ تیوب به طور مداوم منجر به نويز در تصوير خواهد شد. با این وجود ممکن است در بعضی موارد روشهای دیگری برای کاهش نويز تصوير (به عنوان مثال، جریان تیوب مناسب، pitch، ضخامت مقطع و بازسازی تکراری) اجرا شود.

نتیجه

با افزایش شیوع چاقی، تصويربرداری CT از افراد چاق روز به روز بیشتر مرسوم می‌شود. تصويربرداری از بیماران چاق دارای چالش‌های منحصر به فرد بی شماری است و دانش اساسی در مورد ویژگی‌های اسکنر، بازسازی تصوير و آرتیفکتهای مرتبط با چاقی، چه در اسکنهای با کنتراست و بدون کنتراست، برای دستیابی به تصاویر CT با کیفیت تشخیصی ضروری است.

