

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 هجدهم / شماره پنجم / تابستان و پاییز ۱۴۰۱

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال هجدهم / شماره پنجم / تابستان و پاییز ۱۴۰۱

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

امروز که این مطلب را می‌نویسم روز پزشک می‌باشد. در چند سال نه چندان دور می‌توانستم به راحتی این روز را به همکاران تبریک بگویم ولی در سال‌های اخیر به عنوان پزشک پیشکسوت و مسئول جامعه پزشکان متخصص داخلی از پزشکان جوان که با آرزوهای فراوان رشته پزشکی را انتخاب نمودند، خجالت می‌کشم که این روز را تبریک بگویم. بسیاری از مردم حتی دولتمردان فکر می‌کنند پزشکان همگی در کاخ زندگی می‌کنند و از درآمدی سرشار برخوردارند. غافل از اینکه ۵۰ درصد جامعه پزشکی برای امرار معاش چند شیفت کار می‌کنند. حتی با سن بالا مجبور هستند شب‌ها کشیک شب را انتخاب کنند و تا صبح بیداری را تحمل کنند. علاوه بر بی‌مهری دولتمردان خوش‌نشین، مردم هم با تماشای برنامه‌های ضد پزشک و تصور اینکه گفته‌های آنها کاملاً درست می‌باشد. آن احترامی که برای جامعه پزشکی قائل بودند را از دست داده و گهگاه شاهد توهین‌های آنها در بخش اورژانس می‌باشیم. بنابراین به نظر می‌رسد تا برگشت جامعه پزشکی به روزهای خوب قدیم فاصله داریم و باید دولتمردان انجمن‌های نظام پزشکی تلاش کنند، روزهای بهتر برای جامعه پزشکی رقم بزنند.

انشاءاله

دکتر ایرج خسرو نیا

رئیس هیأت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

ایمنی و محافظت در برابر عفونت مجدد مکرر با

COVID-2

نویسندگان:

Hiam Chemaitelly, Ph.D, Houssein H. Ayoub, Ph.D, Patrick Tang, M.D., Ph.D. Mohammad R. Hasan, Ph.D. Sidra Medicine, Doha, Qatar Peter Coyle, M.D

مترجم: گیلدا خسرونی

مقدمه

خاص مرتبط با عفونت طبیعی را بررسی کردیم. ما بروز مجدد عفونت را در گروه افرادی که در قطر پس از عفونت اولیه با SARS-CoV-2 غیر-imi-cron (گروه دو ۱۱۱م)، را با عفونت مجدد گروهی از افرادی که عفونت اولیه مستند شده با omicron BA.1 یا BA.2 (گروه اومیکرون پرایم) مستند شده داشتند را در کشور مقایسه کردیم.

این تجزیه و تحلیل به عنوان یک مطالعه کوهورت گذشته نگر همسان انجام شد. داده‌های مرتبط به آزمایش‌های آزمایشگاهی SARS-CoV-2، عفونت بالینی، واکسیناسیون و ویژگی‌های جمعیت شناختی از پایگاه‌های داده ملی SARS-CoV-2 قطر استخراج شد. افراد در هر دو گروه دقیقاً در یک نسبت ۱:۳ براساس جنس، گروه سنی ۱۰ ساله، ملیت، تعداد

با گذشت بیش از ۲ سال از همه‌گیری بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹)، جمعیت جهان دارای تاریخچه‌های ایمنی ناهمگن ناشی از مواجهه‌های مختلف با عفونت، انواع ویروسی و واکسیناسیون هستند. شواهد در سطح آنتی بادی‌های اتصال‌کننده و خشی‌کننده و ایمنی سلول‌های B و T نشان می‌دهد که سابقه عفونت با سندرم حاد تنفسی شدید کرونا ۲ (SARS-CoV-2) می‌تواند بر ایمنی محافظتی بعدی تأثیر منفی بگذارد. به طور خاص، پاسخ ایمنی به زیر متغیرهای (B.1.1.529 omicron) می‌تواند در اثر نشان دادن ایمنی متفاوت در افرادی که عفونت قبلی با ویروس اصلی یا نوع B.1.1.7 (آلفا) داشته‌اند، به خطر بیفتد. ما شواهد اپیدمیولوژیک را برای نشان دادن ایمنی در افراد دارای سابقه ایمنی

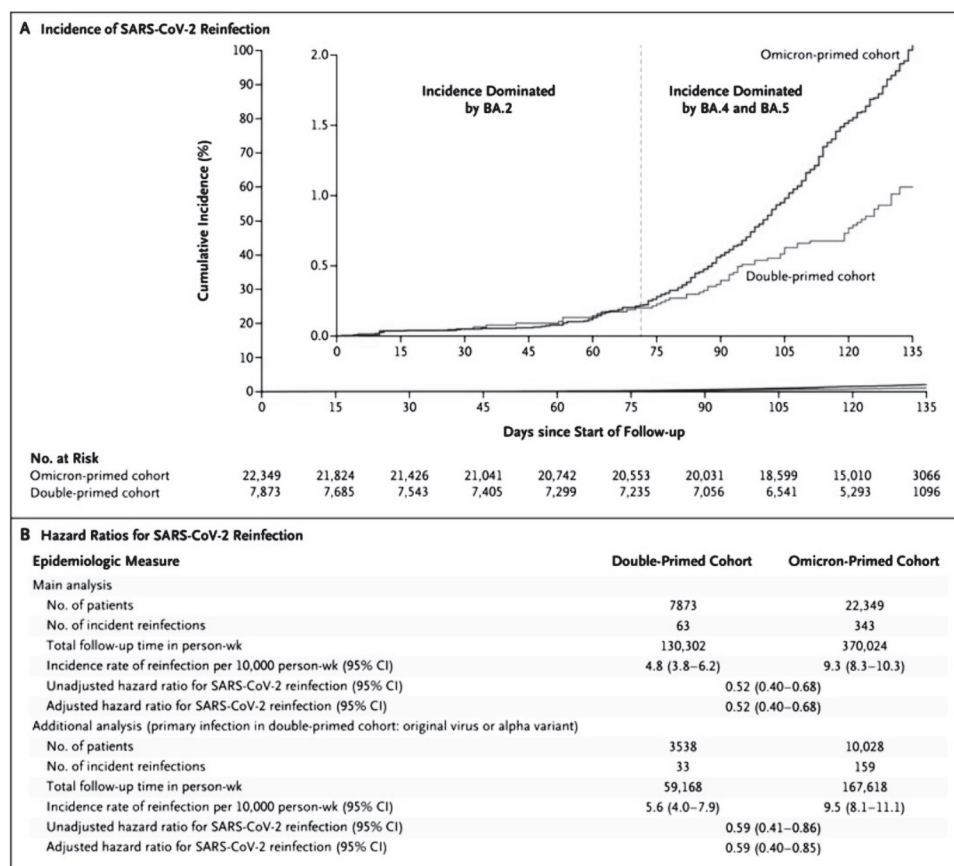
شرایط همزیستی و زمان تقویمی عفونت زیر متغیر omicron مطابقت داشتند.

دوره پیگیری در ۹۰ روز پس از مستندسازی عفونت زیر متغیر omicron شروع شد. افراد واکسینه شده از مطالعه حذف شدند. ارتباط با استفاده از مدل‌های رگرسیون خطرات متناسب کاکس برآورد شد. نسبت خطر برای عوامل مورد استفاده برای تطبیق تنظیم شد. شکل S1 در پیوست تکمیلی فرآیند انتخاب جمعیت را نشان می‌دهد و جدول S1 ویژگی‌های پایه گروه‌های کامل و همسان را نشان می‌دهد. همگروه‌های همسان شامل ۷۸۷۳ نفر در گروه دو پرایم و ۲۲۳۴۹ نفر در گروه اول میکرون پرایم بودند. جمعیت مورد مطالعه نماینده جمعیت واکسینه نشده قطر با توجه به مشخصات دموگرافیک و تاریخچه عفونت SARS-CoV-2 بود (جدول S2).

در طول پیگیری، ۶۳ عفونت مجدد در گروه دو پرایم و ۳۴۳ عفونت مجدد در گروه اومیکرون پرایم رخ داد. هیچ یک از عفونت‌ها به Covid-19 شدید، بحرانی یا کشنده پیشرفت نکردند (شکل S1). در ۱۳۵ روز پس از شروع پیگیری، بروز تجمعی عفونت مجدد ۱/۱٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۸، CI تا ۱/۴]) در گروه دو پرایم و ۱/۲٪ (۹۵٪، CI تا ۲/۳) در گروه اومیکرون پرایم بود (شکل A 1). در مقایسه گروه همسان دو پرایم با گروه اومیکرون پرایم، نسبت خطر تعدیل شده برای عفونت مجدد ۵۲/۰ (۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۴۰، CI تا ۰/۶۸]) بود. در تجزیه و تحلیلی که شامل زیرگروهی از افراد در گروه دو پرایم شده بود که عفونت اولیه آنها با ویروس اصلی یا نوع آلفا در مقایسه با گروه اومیکرون پرایم بود، نسبت خطر تعدیل شده برای عفونت ۰/۵۹ بود (۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۴۰، CI تا ۰/۸۵]) (شکل B 1). در ۷۰ روز اول پیگیری، زمانی که عفونت‌ها تحت تأثیر زیر متغیر BA.2 بود، نسبت خطر تعدیل شده برای عفونت ۰/۹۲ بود (۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۵۱، CI تا ۱/۶۵]). با این حال، منحنی‌های بروز تجمعی زمانی که زیرمجموعه‌های BA.۴ و BA.۵ معرفی شدند متعاقباً غالب شدند (نسبت خطر تعدیل شده، ۰/۴۲؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۳۴، CI تا ۰/۶۲]) از هم جدا شدند (شکل A1). محدودیت‌های مطالعه در بخش S1 مورد بحث قرار می‌گیرد. یکی از محدودیت‌های بالقوه، تفاوت در فرکانس‌های آزمایش بین دو گروه بود، اما یک تحلیل حساسیت با تعدیل این تفاوت‌ها نتایج مشابه با نتایج تحلیل اصلی نشان داد. عفونت omicron باعث محافظت قوی در برابر عفونت بعدی omicron می‌شود.

در مطالعه گروه حاضر، یک عفونت اضافی و اولیه با SARS-CoV-2 غیر اومیکرون، این محافظت در برابر عفونت بعدی omicron را تقویت کرد. عفونت اولیه پیش از میکرون ممکن است پاسخ ایمنی را در برابر چالش عفونت مجدد در آینده گسترش داده باشد.

Figure 1.



کارآزمایی تصادفی چند مرکزی از پانکراس بیونیک در دیابت نوع ۱

=====

پانکراس بیونیک (دستگاهی است که توانایی کنترل خودکار سطح گلوکز خون را از طریق دو پمپ انسولین تحویل دهنده و انسولین و گلوکاگون دارد که اساساً از پانکراس سالم تقلید می کند).

نویسندگان:

Bionic Pancreas Research Group

ترجمه: گیلدا خسرونی

خلاصه

پیش زمینه

صورت تجاری در دسترس هستند، به ورودی قابل توجهی از بیمار نیاز دارند، از جمله نرخ انسولین پایه برای شروع درمان و تعداد کربوهیدرات‌های وعده غذایی برای تعیین دوز انسولین در زمان غذا. در مقابل، پانکراس بیونیک، که در حال حاضر توسط نهادهای مختلف در حال توسعه است، بسیار خودکار است. فناوری آن برای شروع درمان و تعیین دوز فقط بر وزن بدنی متکی است و از تخمین‌های کیفی کربوهیدرات به جای شمارش در زمان غذا استفاده می کند. کارآزمایی‌هایی برای مقایسه پانکراس بیونیک با روش‌های استاندارد تحویل انسولین مورد نیاز است.

سیستم‌های تحویل انسولین نیمه خودکار موجود در حال حاضر نیاز به رژیم‌های انسولین فردی برای شروع درمان و دوزهای وعده غذایی براساس شمارش کربوهیدرات برای عملیات معمول دارند. در مقابل، پانکراس بیونیک فقط براساس وزن بدن راه‌اندازی می شود. تمام تصمیمات مربوط به دوز را می گیرد و انسولین را به طور مستقل تحویل می دهد، و از برنامه های وعده غذایی بدون شمارش کربوهیدرات استفاده می کند.

کارآزمایی بالینی

روش‌ها:

طراحی:

یک کارآزمایی تصادفی شده، چند مرکزی، گروه موازی، بدون کور، کارآیی و ایمنی یک پانکراس

مشکل بالینی

سیستم حلقه بسته هیبریدی کنترل قند خون که به



بیونیک را با مراقبت‌های استاندارد در کودکان و بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۱ مقایسه کرد.

مداخله:

۳۲۶ شرکت‌کننده ۶ تا ۷۹ ساله که حداقل به مدت ۱ سال از انسولین استفاده می‌کردند، یا به کنترل خودکار گلوکز با پانکراس بیونیک (با انسولین آسپارت یا انسولین لیسپرو) یا به مراقبت استاندارد با روش تحویل انسولین فعلی اختصاص داده شدند. (تزریق چندگانه، پمپ، یا سیستم حلقه بسته هیبریدی) به علاوه یک مانیتور مداوم قند. پیامد اولیه سطح هموگلوبین گلیکوزیله در هفته ۱۳ بود.

اثر بخشی:

میانگین سطح هموگلوبین گلیکوزیله در گروه بیونیک پانکراس در طول کارآزمایی ۱۳ هفته‌ای کاهش یافت و در گروه مراقبت استاندارد بدون تغییر باقی ماند که منجر به تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها شد.

ایمنی:

میزان هیپوگلیسمی شدید تفاوتی نداشت. بین گروه‌ها هیچ قسمتی از کتواسیدوز دیابتی قابل توجهی در هر دو گروه مشاهده نشد.

محدودیت‌ها:

هیپوگلیسمی که در ابتدا توسط مانیتورهای مداوم گلوکز اندازه‌گیری شد، نادر بود. بنابراین اثرات پانکراس بیونیک در کاهش خطر و شدت هیپوگلیسمی را نمی‌توان ارزیابی کرد.

رویکردهایی برای مدیریت و گزارش

هیپرگلیسمی و کتوز بین دو گروه متفاوت بود. در این کارآزمایی تصادفی ۱۳ هفته‌ای، چند مرکزی، افراد حداقل ۶ سال مبتلا به دیابت نوع ۱ را به طور تصادفی در نسبت ۲:۱ برای دریافت درمان بیونیک پانکراس با انسولین آسپارت یا انسولین لیسپرو یا

دریافت مراقبت‌های استاندارد (تعریف شده) قرار دادیم. مانند هر روش تحویل انسولین با پایش مداوم گلوکز و در زمان واقعی). پیامد اولیه سطح هموگلوبین گلیکوزیله در ۱۳ هفته بود.

پیامد ثانویه کلیدی درصد زمانی بود که سطح گلوکز که با پایش مداوم گلوکز ارزیابی می‌شد زیر ۵۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. حد برتری از پیش تعیین شده برای این نتیجه ۱ درصد بود. ایمنی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

در مجموع ۲۱۹ شرکت‌کننده ۶ تا ۷۹ ساله در گروه بیونیک پانکراس و ۱۰۷ نفر در گروه مراقبت استاندارد قرار گرفتند. سطح هموگلوبین گلیکوزیله از ۷.۹٪ به ۷.۳٪ در گروه بیونیک - پانکراس کاهش یافت و (در هر دو مقطع زمانی ۷.۷٪ بود) در گروه مراقبت استاندارد تغییری نکرد. فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI]، -۰.۶ - تا -۰.۳؛ $P < 0.001$). درصد زمانی که سطح گلوکز ارزیابی شده با پایش مداوم گلوکز زیر ۵۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (تفاوت تعدیل شده ۱۳ هفته، ۰.۰ درصد؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان (CI)، ۰.۱ تا ۰.۰۴؛ $P < 0.001$ برای برتری). میزان هیپوگلیسمی شدید ۷/۱۷ رویداد در هر ۱۰۰ شرکت‌کننده در گروه بیونیک - پانکراس و ۸/۱۰ رویداد در هر ۱۰۰ شرکت‌کننده در گروه مراقبت استاندارد بود ($P = 0.39$). هیچ قسمتی از کتواسیدوز دیابتی در هر دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

در این کارآزمایی تصادفی ۱۳ هفته‌ای که شامل بزرگسالان و کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ بود، استفاده از پانکراس بیونیک با کاهش بیشتری نسبت به مراقبت استاندارد در سطح هموگلوبین گلیکوزیله همراه بود.

بررسی اپیدمیولوژی تب ونوتروپنی در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان سال ۹۷

نویسندگان:

دکتر منصوره مومن هروی*^۱، دکتر هانیا ذکایی^۲، دکتر منصوره صادقیان^۳

- ۱ - استاد گروه عفونی، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
- ۲ - متخصص داخلی، فوق تخصص هماتولوژی انکولوژی، فلوشیپ کانسر ایمونوتراپی دانشگاه کالگری کانادا
- ۳ - پزشک عمومی دانش آموخته دانشگاه علوم پزشکی کاشان

مترجم: گیلدا خسرونی

مقدمه و هدف :

به بدخیمی خونی که باشکایت تب ونوتروپنی در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۹۷ بستری شده بودند انجام شد. نمونه گیری به شیوه در دسترس و جمع آوری اطلاعات با استفاده از چک لیست و مرور پرونده بیماران صورت گرفت. اطلاعات با استفاده از نرم افزار $spss16$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و نتایج بصورت آمار توصیفی ارائه گشت.

نتایج: از ۵۹ بیمار ۲۹ مورد (۴۹/۲٪) زن و ۳۰ مورد (۵۰/۸٪) مرد و نسبت جنسی تقریباً برابر بود. میانگین سنی کل افراد 37.49 ± 24.81 سال (محدوده ۲ تا ۸۱ سال) بود که بیشتر افراد (۶۶/۱ درصد) در گروه سنی ۳۰ سال به بالا قرار داشتند. شایعترین بدخیمی خونی، لوسمی حاد لنفوبلاستیک ALL بود. ۱۱۴ بار بستری اتفاق افتاده بود که در ۱۹/۳٪ موارد تب ونوتروپنی علت آن بود. در نهایت ۱۳/۶ درصد فوت کردند. بین تب ونوتروپنی با سابقه عمل جراحی بعلت بدخیمی خونی،

نوتروپنی، قویترین فاکتور مرتبط با بروز عفونت در بیماران با زمینه نقص ایمنی و دریافت کننده داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی است و تب اصلی ترین شاخص عفونت در بیماران نوتروپنیک می باشد. از آن جا که عفونت، مهمترین علت مرگ و میر در این بیماران به شمار میرود و شناخت اپیدمیولوژی بیماری ها همواره راهنمای تصمیم گیری بالینی است و با توجه به اهمیت موضوع و عدم انجام مطالعات مشابه در کاشان، این مطالعه با هدف بررسی اپیدمیولوژی تب ونوتروپنی در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی بستری شده در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۹۷ انجام گردید.

مواد و روش ها:

این مطالعه توصیفی مقطعی روی ۵۹ بیمار مبتلا



علائم گوارشی، ESR، CRP و تعداد نبض رابطه معنادار آماری یافت شد (p<0/05).

نتیجه گیری:

باتوجه به اینکه بستری بیماران با بدخیمی خونی بعلت تب و نوتروپنی ۱۹.۳٪ و میزان مورتالیتی ۱۳.۶ درصد بوده، در هر بیمار مبتلا به بدخیمی خونی که با تب و نوتروپنی مراجعه میکنند اقدامات درمانی و تجویز آنتی بیوتیک تجربی در اسرع وقت برای کاهش مورتالیتی باید انجام گیرد.

کلمات کلیدی:

اپیدمیولوژی، تب، نوتروپنی، بدخیمی خونی

مقدمه:

مشکلات عفونی از جمله علل مهم مرگ در بیماران نوتروپنیک میباشند. به طوری که بر اساس آمار منتشره، میزان مرگ و میر در بیماران با نوتروپنی شدید در صورت عدم درمان مناسب ۴۲٪ گزارش شده است ولی با شروع به موقع درمان می توان از عوارض و مرگ و میر آن کاست (۱ و ۲). تب و نوتروپنی از جمله عوارض شایع و علل مهم بستری بیماران با زمینه نقص سیستم ایمنی و دریافت کننده داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی می باشد. بر اساس نتایج حاصل از تحقیقات، تب و نوتروپنی در ۵۲٪ بیماران مبتلا به تومورهای جامد و در ۸۲٪ افراد مبتلا به سرطان خون رخ می دهد. این عارضه معمولاً به طور متوسط ۷-۱۰ روز درمان و هزینه ای بالغ بر ۱۵۲۲ دلار را به خود اختصاص داده و با افزایش خطر مرگ و میر در بیماران همراه می باشد (۳). اگر چه تب اصلی ترین شاخص عفونت به ویژه در بیماران نوتروپنیک است اما بدخیمی ها و بیماری های بافت همبند نیز می توانند از جمله علل دیگر بروز تب باشند. تب در بیماران نوتروپنیک به صورت یک بار درجه حرارت زیر بغلی مساوی و یا بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتی گراد برای بیش از یک ساعت و یا سه بار درجه حرارت زیر بغلی مساوی یا بیش از ۳۸ درجه سانتی گراد در طی

۲۴ ساعت تعریف می شود. (۴). تب بامنشا ناشناخته نیز که اغلب در بیماران نوتروپنیک دیده می شود، عبارت است از درجه حرارت بیش از ۳۸/۳ سانتی گراد که بیش از ۳ هفته به طول انجامد و بعد از ۳ روز بستری در بیمارستان یا ۳ بار ویزیت سرپایی علت آن، مشخص نشود. (۵ و ۶) حداقل تعداد نوتروفیل ها در خون در مردم خاورمیانه $1.09 \times 10^9/L$ است (۷) نوتروپنی نیز به کاهش تعداد نوتروفیل های خون محیطی به کمتر از ۵۰۰ یا کمتر از ۱۰۰۰ با احتمال پیشرفت به سمت کمتر از ۵۰۰ اطلاق می گردد. زمانی که تعداد مطلق کمتر از ۵۰۰ در میکرولیتر باشد، بیمار مستعد ابتلا به عفونت های راجعه، بوده و با رسیدن نوتروفیل ها به کمتر از ۲۰۰ خطرات احتمالی بسیار شدیدتر خواهد شد (۸). خطر بروز یک عفونت اکتسابی با مدت زمان و کاهش شدت نوتروفیل های در گردش، به طور پیش رونده ای افزایش می یابد. (۹) از انواع نوتروپنی می توان به نوتروپنی ارثی، اکتسابی، دوره ای، اتوایمون و نوتروپنی خوش خیم ایدیوپاتیک اشاره کرد. نوع اکتسابی نوتروپنی که شایع است، اغلب در ارتباط با درمان های دارویی است. بیشترین داروهایی که سبب بروز نوتروپنی شده و در نتیجه خطر بروز عفونت و تب را افزایش می دهند، داروهای شیمی درمانی هستند که برای انواع مختلف سرطان ها و بیماری های ایمونولوژیک به کار می روند (۷). هم چنین نوتروپنی ممکن است ناشی از نسبت واکنش های ایدیوسنکراتیک به داروهایی مانند ضد تشنج ها، ضد التهاب ها، ضد تیروئیدها، ترکیبات طلا، پنی سیل آمین، ضد افسردگی ها مانند ایمی پیرامین، کلوزاپین، فنوتیازین ها، سولفونامیدها، پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و وانکومایسین دیده شود. از انواع دیگر نوتروپنی اکتسابی می توان به نوتروپنی در ارتباط با تخریب طحالی (اسپلنومگالی)، نارسایی مغز استخوان و عفونت های ویروسی و باکتریایی شدید اشاره کرد. (۹) علی رغم کاهش نشانه ها و علائم فیزیکی عفونت در بیماران دچار کاهش سطح ایمنی (نوتروپنی)، هنوز علائم و نشانه های حیاتی به خصوص دمای بدن در تشخیص عفونت ارزش ویژه

ای دارند (۱۰). کشت خون معمولاً مفیدترین وسیله بررسی میکروبیولوژیک علت تب از نظر محققان بوده و ۱۰ تا ۴۰ درصد علل تب را مشخص میکند (۹ و ۱۱) از آن جا که بیماران مبتلا به نوتروپنی به صورت غیر عادی مستعد ابتلا به عفونت ناشی از انواع گوناگونی از باکتری ها می باشند، لذا در صورت شک به هر گونه عفونتی باید درمان با آنتی بیوتیک را برای پوشش پاتوژن احتمالی شروع کرد (۱۲) از این رو لازم است رژیم های درمانی اولیه علیه پاتوژن هایی باشد که احتمال می رود علت عفونت باکتریایی در این بیماران است (۱۳ و ۱۴) این امر مستلزم انجام تحقیقاتی در خصوص یافتن علل بروز تب در بیماران مذکور می باشد تا بدین ترتیب با توجه به محل های شایع بروز عفونت و همچنین عوامل شایع ایجادکننده بروز عفونت در بیماران نوتروپنیک، بتوان با اتخاذ روش های پیشگیرانه و پروفیلاکتیک به تشخیص سریع، درمان به موقع و در نتیجه کاهش عوامل خطرآفرین، عوارض و مرگ و میر در این بیماران مبادرت نمود. لذا با عنایت به این امر که اپیدمیولوژی بیماری ها همواره راهنمای تصمیم گیری بالینی است و این الگوی اپیدمیولوژیک در مناطق مختلف متفاوت است و از سوی دیگر عدم وجود اطلاعات کافی در منطقه و با توجه به اهمیت موضوع، این مطالعه با هدف بررسی اپیدمیولوژی تب و نوتروپنی در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی بستری شده بیمارستان شهید بهشتی کاشان طراحی گردید.

مواد و روش ها:

در این مطالعه مقطعی، پس از کسب کد اخلاق تمام پرونده های پزشکی افراد مبتلا به بدخیمی خونی از نوع لوسمی که در سال ۱۳۹۷ در بیمارستان شهید بهشتی کاشان بستری شده اند مورد بررسی قرار گرفتند. از پرونده های موجود، اطلاعات مربوط به متغیرهای جمعیت شناختی (مانند جنس، سن، وضعیت تاهل، ...) سوابق، علائم بالینی و یافته های پاراکلینیک استخراج شد و چک لیستها تکمیل گردید.

معیارهای ورود به مطالعه افراد مبتلایان به لوسمی بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۹۷

که تشخیص نهایی آنها توسط متخصص هماتولوژی انکولوژی لوسمی ثبت شده بود.

معیارهای خروج از مطالعه: افراد مبتلا به بدخیمی های غیرخونی (مانند تومورهای معده، ریه، ...)، افراد مبتلا به بدخیمی های خونی غیر از لوسمی (مثل لنفوم، مولتیپل میلوما و...) و ناقص بودن اطلاعات بیماران در پرونده ها بود.

آنالیز آماری داده ها وارد نرم افزار spss نسخه ۱۶ شدند. نتایج به صورت جداول فراوانی بر حسب متغیرهای مورد نظر به تفکیک نوع بدخیمی و عوامل مرتبط با تب و نوتروپنی (اثرات تک-متغیره) و بر حسب متغیرهای جمعیت شناختی ارایه گردید. در تحلیل داده ها از آزمون Chi square، fisher's ex-act test استفاده شد. سطح معنی داری p کمتر از ۰.۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: در این تحقیق استفاده و ارائه درست داده های دیگران، رعایت اصول صداقت و امانت، استفاده از روش های معتبر و جدید جهت اخذ نتیجه درست و مناسب، محرمانه نگهداشتن اطلاعات افراد مورد پژوهش و در اختیار گذاشتن نتایج به گونه ای که بتواند در بهبود تحقیقات دیگر مورد استفاده قرار گیرد مورد توجه قرار گرفت و پژوهش پس از کسب کد اخلاق انجام پذیرفت.

یافته ها:

تعداد ۱۱۴ پرونده مورد بررسی قرار گرفت. لازم به ذکر است این تعداد پرونده، متعلق به ۵۹ بیمار می باشد که به دفعات (محدوده ۱ تا ۹ دفعه) بستری شده اند. در ابتدا مشخصات جمعیت شناختی ۵۹ بیمار ارائه خواهد شد و در ادامه وجود و علل مرتبط با تب و نوتروپنی در ۱۱۴ بستری صورت گرفته مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهد گرفت.

تعداد زنان و مردان تقریباً برابر بود. همچنین میانگین سنی کل افراد $49/37 \pm 81/24$ سال (محدوده ۲ تا ۸۱ سال) بود که بیشتر افراد (۶۶/۱ درصد) در گروه سنی ۳۰ سال به بالا قرار داشته اند. در ارتباط با سطح تحصیلات، افراد تقریباً به نسبت مساوی در دو

گروه کمتر از دیپلم و دیپلم به بالا قرار داشتند. همچنین تنها ۵ نفر (۸/۵ درصد) سابقه اعتیاد داشتند. علاوه بر این، نزدیک به نیمی از افراد مبتلا به بدخیمی ALL بودند. در نهایت، ۸ نفر (۱۳/۶ درصد) فوت کردند. از بین ۱۱۴ بستری، ۲۲ مورد (۱۹/۳ درصد) تب و نوتروپنی (هم‌زمان) داشتند.

متغیرهای سابقه عمل جراحی به علت بدخیمی خون، علائم گوارشی، ESR، CRP، سابقه تصویربرداری و تعداد نبض با تب و نوتروپنی رابطه معناداری دارند (p ۰/۰۵). به عبارتی توزیع نسبت‌ها نشان می‌دهد تب و نوتروپنی در میان افرادی که سابقه عمل جراحی به علت بدخیمی خون را داشته‌اند (۳۷/۵ درصد) به مراتب بیشتر از افراد بدون سابقه عمل جراحی (۱۴/۴ درصد) می‌باشد؛ همچنین تب و نوتروپنی در بین افراد با علائم گوارشی (۳۷ درصد) بیشتر از افراد بدون علائم گوارشی (۱۳/۸ درصد) می‌باشد؛ علاوه بر این، ۲/۴۱ درصد افرادی که تست ESR آنها مثبت شده است دارای تب و نوتروپنی بوده‌اند که این میزان در افراد با ESR منفی تنها ۱/۶ درصد می‌باشد؛ همچنین، ۴۰/۸ درصد افرادی که تست CRP آنها مثبت شده است دارای تب و نوتروپنی بوده‌اند که این میزان در افراد با CRP منفی تنها ۳/۱ درصد می‌باشد؛ مضاف بر این، افرادی که سابقه تصویربرداری داشته‌اند (۲۷/۹ درصد) به مراتب بیشتر از افراد بدون سابقه (۶/۵ درصد) دارای تب و نوتروپنی بوده‌اند؛ در نهایت، ۵۳/۸ درصد افرادی که تعداد نبض‌شان غیرطبیعی بوده است تب و نوتروپنی داشته‌اند که این میزان در افراد با تعداد نبض نرمال ۱۴/۹ درصد می‌اشد

جدول شماره ۱: توزیع افراد مبتلا به لوسمی بر حسب مشخصات دموگرافیک، سابقه اعتیاد، نوع بدخیمی و پیامد

متغیر	تعداد	درصد
جنس	زن	۴۹/۲
	مرد	۵۰/۸
سن	زیر ۳۰ سال	۳۳/۹
	بالای ۳۰ سال	۶۶/۱
تحصیلات	زیر دیپلم	۵۰/۸
	بالای دیپلم	۴۹/۲
سابقه اعتیاد	دارد	۸/۵
	ندارد	۹۱/۵
نوع بدخیمی	AML	۲۷/۱
	CML	۶/۸
	ALL	۴۹/۲
	CLL	۱۶/۹
	بهبودی	۸۶/۴
پیامد	فوت	۱۳/۶
	جمع	۱۰۰

جدول شماره ۲. بررسی عوامل مرتبط با تب و نوتروپنی (اثرات تک‌متغیره)

متغیر	تب و نوتروپنی	دارد	ندارد	p-val ue
جنس	زن	۸ (۱۲/۷)	۵۵ (۸۷/۳)	۰/۰۶۱*
	مرد	۱۴ (۲۷/۵)	۳۷ (۷۲/۵)	
سن	کمتر از ۳۰ سال	۷ (۱۴/۹)	۴۰ (۸۵/۱)	۰/۳۶۱*
	۳۰ سال به بالا	۱۵ (۲۲/۴)	۵۲ (۷۷/۶)	
نوع بدخیمی	AML	۴ (۱۵/۴)	۲۲ (۸۴/۶)	۰/۵۸۹**
	CML	۰	۶ (۱۰۰/۰)	
	ALL	۱۴ (۲۰/۹)	۵۴ (۷۹/۱)	
	CLL	۴ (۲۶/۷)	۱۱ (۷۳/۳)	
سابقه بستری به علت عفونت	دارد	۱۵ (۲۲/۱)	۵۳ (۷۷/۹)	۰/۳۶۷*
	ندارد	۷ (۱۵/۲)	۳۹ (۸۴/۸)	
سابقه بیماری زمینه‌ای	دارد	۱۴ (۲۴/۱)	۴۴ (۷۵/۹)	۰/۲۰۸*
	ندارد	۸ (۱۴/۳)	۴۸ (۸۵/۷)	
سابقه عمل جراحی به علت بدخیمی خون	دارد	۹ (۳۷/۵)	۱۵ (۶۲/۵)	۰/۰۰۸*
	ندارد	۱۳ (۱۴/۴)	۷۷ (۸۵/۶)	
سابقه شیمی‌درمانی	دارد	۱۳ (۱۹/۷)	۵۳ (۸۰/۳)	۰/۹۰۱*
	ندارد	۹ (۱۸/۸)	۳۹ (۸۱/۲)	
علائم گوارشی (دل‌درد، تهوع، استفراغ، ...)	دارد	۱۰ (۳۷/۰)	۱۷ (۶۳/۰)	۰/۰۱۹*
	ندارد	۱۲ (۱۳/۸)	۷۵ (۸۶/۲)	
علائم تنفسی	دارد	۷ (۳۵/۰)	۱۳ (۶۵/۰)	۰/۰۹۳*
	ندارد	۱۵ (۱۶/۰)	۷۹ (۸۴/۰)	
علائم ادراری	دارد	۴ (۳۳/۳)	۸ (۶۶/۷)	۰/۱۵۲*
	ندارد	۱۸ (۱۷/۶)	۸۴ (۸۲/۴)	
علائم عصبی	دارد	۳ (۱۳/۰)	۲۰ (۸۷/۰)	۰/۴۱۰*
	ندارد	۱۹ (۲۰/۹)	۷۲ (۷۹/۱)	
دردهای استخوانی	دارد	۵ (۱۷/۲)	۲۴ (۸۲/۸)	۰/۷۶۶*
	ندارد	۱۷ (۲۰/۰)	۶۸ (۸۰/۰)	
ESR	مثبت	۲۱ (۴۱/۲)	۳۰ (۵۸/۸)	۰/۰۰۰*
	منفی	۱ (۱/۶)	۶۲ (۹۸/۴)	
CRP	مثبت	۲۰ (۴۰/۸)	۲۹ (۵۹/۲)	۰/۰۰۰*
	منفی	۲ (۳/۱)	۶۳ (۹۶/۹)	
سابقه تصویربرداری (سونوگرافی، سی تی اسکن، ...)	دارد	۱۹ (۲۷/۹)	۴۹ (۷۲/۱)	۰/۰۳۵*
	ندارد	۳ (۶/۵)	۴۳ (۹۳/۵)	
تعداد تنفس	نرمال	۱۳ (۱۵/۱)	۷۳ (۸۴/۹)	۰/۰۸۴*
	غیرنرمال	۹ (۳۲/۱)	۱۹ (۶۷/۹)	
تعداد نبض	نرمال	۱۵ (۱۴/۹)	۸۶ (۸۵/۱)	۰/۰۰۲*
	غیرنرمال	۷ (۵۳/۸)	۶ (۴۶/۲)	
فشار خون (سیستولیک)	نرمال	۱۴ (۱۵/۶)	۷۶ (۸۴/۴)	۰/۰۶۵*
	غیرنرمال	۸ (۳۳/۳)	۱۶ (۶۶/۷)	
میزان هموگلوبین	نرمال	۱ (۵/۹)	۱۶ (۹۴/۱)	۰/۱۶۹*
	غیرنرمال	۲۱ (۲۱/۶)	۷۶ (۷۸/۴)	
میزان پلاکت خون	نرمال	۶ (۱۵/۴)	۳۳ (۸۴/۶)	۰/۴۳۳*
	غیرنرمال	۱۶ (۲۱/۳)	۵۹ (۷۸/۷)	

جدول شماره ۳: توزیع افراد مبتلا به تب و نوتروپنی بر حسب متغیرهای موردنظر به تفکیک نوع بدخیمی

متغیر	نوع بدخیمی	AML	ALL	CLL
جنس	زن	۲ (۲۵/۰)	۶ (۷۵/۰)	۰
	مرد	۲ (۱۴/۳)	۸ (۵۷/۱)	۴ (۲۸/۶)
سن	کمتر از ۳۰ سال	۰	۷ (۱۰۰/۰)	۰
	۳۰ سال به بالا	۴ (۲۶/۷)	۷ (۴۶/۶)	۴ (۲۶/۷)
سابقه بستری به علت عفونت	دارد	۳ (۲۰/۰)	۹ (۶۰/۰)	۳ (۲۰/۰)
	ندارد	۷ (۱۵/۲)	۳۹ (۸۴/۸)	۱ (۱۴/۳)
سابقه بیماری زمینه‌ای	دارد	۴ (۲۸/۶)	۷ (۵۰/۰)	۳ (۲۱/۴)
	ندارد	۰	۷ (۸۷/۵)	۱ (۱۲/۵)
سابقه عمل جراحی به علت بدخیمی خون	دارد	۲ (۲۲/۲)	۷ (۷۷/۸)	۰
	ندارد	۲ (۱۵/۴)	۷ (۵۳/۸)	۴ (۳۰/۸)
سابقه شیمی‌درمانی	دارد	۳ (۲۳/۱)	۹ (۶۹/۲)	۱ (۷/۷)
	ندارد	۱ (۱۱/۱)	۵ (۵۵/۶)	۳ (۳۳/۳)
علائم گوارشی	دارد	۱ (۱۰/۰)	۷ (۷۰/۰)	۲ (۲۰/۰)
	ندارد	۳ (۲۵/۰)	۷ (۵۸/۳)	۲ (۱۶/۷)
علائم تنفسی	دارد	۱ (۱۴/۳)	۶ (۸۵/۷)	۰
	ندارد	۳ (۲۰/۰)	۸ (۵۳/۳)	۴ (۲۶/۷)
اختلال ادراری	دارد	۱ (۲۵/۰)	۱ (۲۵/۰)	۲ (۵۰/۰)
	ندارد	۳ (۱۶/۷)	۱۳ (۷۲/۲)	۲ (۱۱/۱)
علائم عصبی	دارد	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۷)	۰
	ندارد	۳ (۱۵/۸)	۱۲ (۶۳/۲)	۴ (۲۱/۰)
دردهای استخوانی	دارد	۱ (۲۰/۰)	۴ (۸۰/۰)	۰
	ندارد	۳ (۱۷/۶)	۱۰ (۵۸/۸)	۴ (۲۳/۵)
ESR	مثبت	۳ (۱۴/۳)	۱۴ (۶۶/۷)	۴ (۱۹/۰)
	منفی	۱ (۱۰۰/۰)	۰	۰
CRP	مثبت	۴ (۲۰/۰)	۱۲ (۶۰/۰)	۴ (۲۰/۰)
	منفی	۰	۲ (۱۰۰/۰)	۰
سابقه تصویربرداری	دارد	۴ (۲۱/۱)	۱۱ (۵۷/۸)	۴ (۲۱/۱)
	ندارد	۰	۳ (۱۰۰/۰)	۰
تعداد تنفس	نرمال	۳ (۲۳/۰)	۶ (۴۶/۲)	۴ (۳۰/۸)
	غیرنرمال	۱ (۱۱/۱)	۸ (۸۸/۹)	۰
تعداد نبض	نرمال	۳ (۲۰/۰)	۸ (۵۳/۳)	۴ (۲۶/۷)
	غیرنرمال	۱ (۱۴/۳)	۶ (۸۵/۷)	۰
فشار خون (سیستولیک)	نرمال	۲ (۱۴/۳)	۸ (۵۷/۱)	۴ (۲۸/۶)
	غیرنرمال	۲ (۲۵/۰)	۶ (۷۵/۰)	۰
میزان هموگلوبین	نرمال	۱ (۱۰۰/۰)	۰	۰
	غیرنرمال	۳ (۱۴/۳)	۱۴ (۶۶/۷)	۴ (۱۹/۰)
میزان پلاکت خون	نرمال	۰	۶ (۱۰۰/۰)	۰
	غیرنرمال	۴ (۲۵/۰)	۸ (۵۰/۰)	۴ (۲۵/۰)
پیامد	زنده	۲ (۱۱/۸)	۱۱ (۶۴/۷)	۴ (۲۳/۵)
	فوت کرده	۲ (۴۰/۰)	۳ (۶۰/۰)	۰

بحث ونتیجه گیری:

در پژوهش اخیر ۴۹.۲٪ افراد مورد مطالعه را زنان و ۵۰.۸ درصد افراد را مردان تشکیل میدادند. در این مطالعه میانگین سنی کل افراد $24/81 \pm 49/37$ سال (محدوده ۲ تا ۸۱ سال) بود که بیشتر افراد (۶۶/۱ درصد) در گروه سنی ۳۰ سال به بالا قرار داشتند. در مطالعه کیهانیان و همکاران که از سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ در بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر انجام گرفت ۳۹.۵ درصد بیماران را مردان و ۶۳ درصد را زنان تشکیل می دادند. در این مطالعه میانگین سنی افراد مورد مطالعه $51/83 \pm 17/06$ سال بود.

در مطالعه حسینی و همکاران که بر روی ۲۵ بیمار نوتروپنیک تب دار در طی یک دهه در بیمارستان بقیه اله اعظم (عج) تهران انجام شد. از نظر سنی بیشترین بیماران در گروه سنی کمتر از ۱۹ سال قرار داشتند و پس از آن گروه سنی ۲۰ تا ۳۹ سال در مرتبه بعدی بودند میانگین سنی بیماران ۷۸/۲۲ بوده است که نسبت به مطالعه ما تفاوت قابل ملاحظه ای مشاهده می گردد. (۲۲)

در مطالعه ما شایعترین بدخیمی خونی ALL با فراوانی ۴۹/۲٪ بود و سپس A M L ۱۶ مورد (۲۷/۱) و ۱۰ مورد (۱۶۵/۹) CLL بود و کمترین فراوانی مربوط به ۸/۹ CML ۴ (۸/۶٪) بود. در مطالعه حسینی و همکاران ۱۰/۵ موارد دارای A M L و ۰٪ موارد

C M L و ۳۸/۹٪ موارد ALL و ۱/۱٪ موارد CLL و ۴۴٪ سایر بدخیمی های غیر هماتولوژیک بودند. (۲۲) و در مطالعه کیهانیان و همکاران از نظر بدخیمی زمینه ای ۳۲ نفر (۵۰.۸٪) موارد بدخیمی هماتولوژیک و ۳۱ نفر (۴۹.۲٪) موارد به بدخیمی غیر هماتولوژیک مبتلا بودند. (۱۹)

در مطالعه فیضی که ۴۵ حمله تب و نوتروپنی در ۳۸ کودک مبتلا به بیماری های هماتو انکولوژیک در مدت ۱۸ ماه در تبریز مورد مطالعه قرار گرفت، لوسمی حاد لنفوبلاستیک در ۶۲.۵٪ موارد و لوسمی حاد میلو بلاستیک در ۱۳.۵٪ شایعترین بدخیمی های زمینه ای بودند (۱۷).

در مطالعه ای ما، حدود ۶۰ درصد بیماران دارای کانون عفونت مشخص بودند. در ۲۰ سال اخیر با ارزیابی های اولیه انجام شده در بیماران دارای تب و نوتروپنی، در حدود دو سوم بیماران کانون عفونت نامشخص دارند. (۱۹). تاخیر در مراجعه به پزشک، عدم دریافت آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک و نوع رژیم شیمی درمانی شاید دلیل این تفاوت باشد. در بسیاری از مطالعات میزان باکتری می را حدود ۱۰-۴۰ درصد موارد گزارش کرده اند (۱۹). در صورتی که در پژوهش ما کشت خون در ۷ درصد موارد مثبت بود.

در مطالعه حسینی و همکاران، از ۹۵ بیمار نوتروپنیک تب دار مورد ارزیابی از نظر کانون عفونت در ۴۰ درصد موارد هیچ کانونی به دست نیامد و کشت خون در ۱۳.۷ درصد مثبت بوده است. در مطالعه حسینی ۴۴.۲ درصد موارد از نظر میکروبیولوژیک و ۶۰ درصد از نظر کلینیکی دارای عفونت بودند. شایعترین کانون عفونت در این بیماران عفونت های ریوی ۱۷.۹ درصد و سپس عفونت های ادراری ۱۰.۵ درصد بود. (۲۲) در تحقیقات کیهانیان و همکاران نتیجه کشت در ۵۴ درصد بیماران مثبت بوده و شایع ترین کانون عفونت ابتدا دستگاه ادراری (۱۴.۳٪) و سپس عفونت ریوی (۷.۹٪) بوده است. (۱۷) در پژوهش ما کشت خون در ۷ درصد موارد مثبت بود که بیشترین میزان مربوط به عفونت های ادراری بود ۳۳٪ موارد علائم ادراری داشتند ولی کشت ادرار مثبت نداشتند که احتمالاً به علت مصرف زودهنگام آنتی بیوتیک قبل از انجام کشت می باشد. (۱۹) گرچه در هر دو پژوهش عفونت های ادراری و ریوی شایع تر بودند که از این نظر همسو می باشد اما میزان شیوع آن در دو پژوهش با یکدیگر متفاوت است به طوری که در پژوهش حسینی و همکاران عفونت ریوی و عفونت ادراری از شیوع بیشتری برخوردار بوده است. این درحالیست که در مطالعه اخیر تب و نوتروپنی در میان افرادی که سابقه عمل جراحی به علت بدخیمی خون را داشتند (۳۷/۵ درصد) به مراتب بیشتر از افراد بدون سابقه عمل جراحی (۱۴/۴ درصد) بود همچنین تب و

نوتروپنی در بین افراد با علائم گوارشی (۳۷ درصد) بیشتر از افراد بدون علائم گوارشی (۱۳/۸ درصد) بود؛ هم چنین ۳۵ درصد از این افراد علائم تنفسی و ۳۳/۳ درصد علائم ادراری داشتند که از دلایل این اختلاف اماری می توان به عواملی چون نوع بیماری زمینه ای رژیم درمانی و عوامل محیطی اشاره کرد. در مطالعه کیهانیان ۴۱/۳ عفونت مشخص داشتند اما در ۵۸/۷٪ افراد ثورث (source) مشخص برای عفونت یافت نشد.

در مطالعه حسین پور فیضی که ۴۵ حمله تب و نوتروپنی در ۳۸ کودک مبتلا به بیماری های هماتو انکولوژیک در مدت ۱۸ ماه در تبریز مورد مطالعه قرار گرفت. در ۲۴٪ موارد کشت خون مثبت بود و در ۷٪ موارد نیز با کشت از محل های عفونی لوکالیزه ارگاناسم جدا گردید. در ۳۷٪ موارد تشخیص عفونت بطور کلینیکی یا رادیولوژیکی بود. در ۳۲٪ موارد باقیمانده علتی برای تب پیدا نگردید. (۱۶) در پژوهش ما کشت خون در ۷ درصد موارد مثبت بود ۳۳٪ موارد علائم ادراری داشتند ولی کشت ادرار مثبت نداشتند که علت آن احتمالا به علت مصرف زودهنگام آنتی بیوتیک قبل انجام کشت می باشد.

Eun Young N a m q و همکاران در مطالعه خود که بر روی ۶۸۷ اپیزود تب و نوتروپنی در میان ۲۴۱ بیمار مبتلا به بدخیمی انجام شد دریافتند که بیشترین میزان تب و نوتروپنی در (۵۷۰ مورد) در A M L بود و سپس A L L بیشترین موارد ابتلا به تب و نوتروپنی را داشتند. در این مطالعه در ۶۸۷ اپیزود تب و نوتروپنی ۲۱۰ ارگاناسم شناسایی شد که اکثرا (۹۴/۸٪) باکتری و مابقی قارچ بودند (۲۳). در مطالعه ما بیشترین میزان بروز تب و نوتروپنی در بیماران A L L با ۲۹ (۴۹/۲٪) موارد و پس از آن A M L در ۱۶ (۲۷/۱٪) بود. این نتیجه شاید بتواند مطرح کننده این نکته باشد که تب و نوتروپنی در A L L و A M L بیش از سایر بدخیمی های خونی میتواند رخ بدهد. در مطالعه اخیر ۱۳/۶٪ موارد تب و نوتروپنی فوت کردند که شایعترین علت آن سپسیس و ترومبوسیتوپنی شدید و اختلال انعقادی مطرح شده بود. در مطالعه

حسین پور فیضی چهار مورد مرگ و میر وجود داشت که بعلت سپتی سمی چند میکروبی در سه مورد و عفونت آبله مرغانی منتشر سیستمیک در یک مورد بود. (۱۷)

در حال حاضر عفونت ها و مشکلات انعقادی بیشترین مشکل را در طول درمان بیماران مبتلا به سرطان خون ایجاد می کنند. تمام تلاش ها در جهت کاهش دادن علائم و عوارض از شروع اولین علائم یا قبل از شروع آنها انجام می شود ولی همیشه پزشکان در بخش انکولوژی با تعداد زیادی از بیماران روبه رو می شوند که علیرغم دریافت آنتی بیوتیک قوی و موثر دچار عفونت های شدید می شوند. در بیماران لوکمی به علت مصرف داروهای کموتراپی که باعث افت شدید نوتروفیل ها می شوند استفاده از کاتر های عروقی و همچنین استفاده نامناسب از درمان های آنتی بیوتیکی ریسک ابتلا به عفونت در این بیماران بالا می رود. امروزه با تزریق به موقع فاکتورهای انعقادی و فرآورده های خونی تا حدود زیادی می توان از بروز خونریزی جلوگیری نمود ولی عفونت ها همچنان عامل مهم مرگ و میر باقی ماندند.

نتیجه گیری

باتوجه به اینکه میزان بستری بیماران با بدخیمی خونی بعلت تب و نوتروپنی ۱۹.۳ درصد و میزان مورتالیتی ۱۳.۶ درصد بوده، در هر بیمار مبتلا به بدخیمی خونی که با تب و نوتروپنی مراجعه میکند اقدامات درمانی و تجویز آنتی بیوتیک تجربی در اسرع وقت برای کاهش مورتالیتی باید انجام گیرد. بررسی علل عفونی تب و نوتروپنی بر اساس نوع میکرو ارگاناسم، انجام مطالعات مشابه با حجم نمونه بیشتر و روی کلیه بدخیمی های خونی و غیرخونی و تاکید بر نحوه صحیح نمونه گیری برای انجام کشت خون، ادرار و... به منظور شناخت عامل عفونی که منجر به تب گردیده است ضروری به نظر میرسد.

برونکودیلاتورها در افراد استفاده کننده

از تنباکو علامت دار

و محافظت از عملکرد ریه

نویسندگان:

MeiLan. Han, M.D., Wen Ye, Ph.D., Di Wang, M.S., Emily White, M.S.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

چکیده

مانند برونکودیلاتورها و گلوکوکورتیکوئیدها درمان می شوند، اما شواهدی برای این رویکرد وجود ندارد.

پیش زمینه

کار آزمایی بالینی

طرح: یک کار آزمایی چند مرکزی، کور، تصادفی و کنترل شده با دارونما، اثربخشی و ایمنی یک برونکودیلاتور استنشاقی را در بزرگسالان علامت دار و در معرض تنباکو با حفظ عملکرد ریه را توسط اسپرومتری بررسی کرد.

مداخله:

۵۳۵ فرد ۴۰ تا ۸۰ ساله با سابقه مصرف دخانیات حداقل ۱۰ سال، علائم تنفسی قابل توجه بالینی و حفظ عملکرد ریه در اسپرومتری به دریافت اینداکاترول استنشاقی (۲۷.۵ میکروگرم) پلاس گلیکوپیرولات (۱۵.۶ میکروگرم) یا دارونما دو بار در روز به مدت ۱۲ هفته اختصاص داده شد. نتیجه اولیه حداقل کاهش ۴ امتیازی (بهبود) در

بسیاری از افراد با سابقه مصرف دخانیات علیرغم عدم وجود انسداد جریان هوا که توسط اسپرومتری ارزیابی می شود، علائم تنفسی بالینی قابل توجهی دارند. آنها اغلب با داروهای بیماری انسداد مزمن ریه (COPD) درمان می شوند، اما شواهد حمایتی برای این درمان وجود ندارد.

روش ها:

مشکلات بالینی

برخی از افراد با سابقه سیگار که انسداد جریان هوای اسپرومتری ندارند، علائم تنفسی. مشکلات، محدودیت های فعالیت، و تشدید علائم دارند. این افراد اغلب با داروهای بیماری مزمن انسدادی ریه



نمره پرسشنامه تنفسی سنت جورج (SGRQ) بدون شکست درمان بود.

اثر بخشی:

در بین ۴۷۱ شرکت کننده که در تجزیه و تحلیل اولیه شرکت کردند، درصدی با حداقل کاهش ۴ امتیازی در نمره SGRQ پس از ۱۲ هفته بین گروه‌ها تفاوت معنی داری نداشت.

ایمنی:

چهار عارضه جانبی جدی در گروه درمان و ۱۱ مورد در گروه دارونما رخ داد؛ هیچ رویدادی به طور بالقوه مربوط به درمان یا دارونما در نظر گرفته نشد و هیچ مرگ و میری رخ نداد.

محدودیت‌ها

- برخی از علائم بیماران ممکن است ناشی از بیماری قلبی، آپنه خواب یا سایر عوامل، ارزیابی بالقوه محدود کننده اثرات درمان در زیرگروه‌های خاص (به عنوان مثال با برونشیت مزمن) باشد. این کارآزمایی تنها یک نمونه کوچک از بزرگسالانی که قبل از ثبت نام از برونکودیلاتورها طولانی مدت استفاده کرده بودند، گروهی که به طور بالقوه توسط پزشکان خود به عنوان گروه بهره‌مند از درمان شناخته شده بودند، ثبت نام کردند.

ما به طور تصادفی افرادی را که دارای سابقه سیگار کشیدن حداقل ۱۰ سال بودند، دارای علائم تنفسی به عنوان نمره آزمون ارزیابی COPD حداقل ۱۰ (نمرات از ۰ تا ۴۰، با نمرات بالاتر نشان دهنده علائم بدتر) و حفظ ریه انقباض اجباری در ۱ ثانیه $[FEV1]$ به ظرفیت حیاتی اجباری $0.70 \leq FVC$ و $FVC \geq 70\%$ از مقدار پیش‌بینی شده پس از استفاده از برونکودیلاتور) بودند را برای دریافت هر یک از اینداکاتورول (۲۷.۵ g) به علاوه گلیوپیرولات (۱۵.۶ میکروگرم) یا دارونما دو بار در روز به مدت ۱۲ هفته مقرر کردیم.

پیامد اولیه حداقل کاهش ۴ امتیازی (یعنی بهبود)

در نمره پرسشنامه تنفسی سنت جورج (SGRQ) بود (امتیازات از ۰ تا ۱۰۰ است، با نمرات بالاتر نشان دهنده وضعیت بدتر سلامتی) پ از ۱۲ هفته بدون شکست درمان. (به عنوان افزایش علائم تنفسی تحتانی تحت درمان با برونکودیلاتور استنشاقی طولانی اثر، گلوکوکورتیکوئید یا عامل آنتی بیوتیک تعریف می‌شود).

نتایج

در مجموع ۵۳۵ شرکت کننده به صورت تصادفی انتخاب شدند. در جمعیت اصلاح شده به قصد درمان (۴۷۱ شرکت کننده)، ۱۲۸ نفر از ۲۲۷ شرکت کننده (۵۶.۴٪) در گروه درمان و ۱۴۴ نفر از ۲۴۴ (۵۹.۰٪) در گروه دارونما حداقل ۴ امتیاز کاهش در امتیاز SGRQ داشتند. (تفاوت، -۲.۶ درصد؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ $[-11.6, 6.3]$ CI، تا ۱.۳۷؛ $P = 0.65$). میانگین تغییر در درصد FEV۱ پیش‌بینی شده ۲.۴۸ واحد درصد (۹۵٪ فاصله اطمینان CI)، ۱.۴۹ تا ۳.۴۷) در گروه درمان و -۰.۰۹ امتیاز درصد (۱.۰۶ تا ۰.۹۵٪، $[-0.89, 0.12]$ CI) در گروه دارونما و میانگین تغییر بود. در ظرفیت دمی ۰.۱۲ لیتر (۹۵٪ -۰.۰۷ تا ۰.۰۸) در گروه دارونما بود. چهار عارضه جانبی جدی در گروه درمان و ۱۱ مورد در گروه دارونما رخ داد. هیچ کدام به طور بالقوه مرتبط با درمان یا دارونما در نظر گرفته نشد.

نتیجه گیری

درمان برونکودیلاتورها استنشاقی علائم تنفسی را در افراد علامت دار و در معرض تنباکو با حفظ عملکرد ریه را که توسط ایپرومتری ارزیابی شد کاهش نداد.

بیماری ریفلاکس معده به مری

نویسندگان:

Ronnie Fass, M.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

مقدمه

این مقاله به صورت موردی شروع می‌شود که یک مشکل بالینی رایج را برجسته می‌کند. سپس شواهدی که از راهبردهای مختلف پشتیبانی می‌کنند، ارائه می‌شوند و پس از آن، دستورالعمل‌های رسمی در صورت وجود، مرور می‌شوند. مقاله با توصیه‌های بالینی نویسنده به پایان می‌رسد.

خانمی ۵۵ ساله با علائم سوزش سردل و سابقه ۸ ساله طعم ترش و تلخ در دهان مراجعه می‌کند. علائم او در طول سال گذشته به شدت افزایش یافته است و اکنون هر روز، معمولاً بعد از غذا و در شب رخ می‌دهد. او هیچ دیسفاژی، ادینوفاجی، کاهش وزن، بی‌اشتهایی یا خونریزی دستگاه گوارش فوقانی ندارد. سابقه پزشکی او شامل فشار خون بالا (درمان شده با لیزینوپریل) و چاقی است. شاخص توده بدن (BMI)، وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب

متر) ۳۱ است. او به مدت ۲۰ سال روزانه نصف پاکت سیگار می‌کشید اما ۱۵ سال است که آن را ترک کرده. او معمولاً دیروقت شام را با شراب می‌خورد. او آنتی اسیدها و فاموتیدین (با دوز ۲۰ میلی گرم دو بار در روز) را برای چند ماه با حداقل تأثیر بر علائم امتحان کرده است. چگونه این پرونده را مدیریت می‌کنید؟ بیماری ریفلاکس معده (GERD) وضعیتی است که در آن ریفلاکس محتویات معده باعث علائم و عوارض در دسترس می‌شود. در مطالعات مبتنی بر جمعیت، علائم خفیف حداقل ۲ روز در هفته و علائم متوسط تا شدید که حداقل ۱ روز در هفته رخ می‌داد، اغلب توسط بیماران در دسترس تلقی می‌شود. اگرچه سوزش سردل معمولی در نظر گرفته می‌شوند، GERD با طیف وسیعی از تظاهرات همراه است، از جمله سرفه مزمن، احساس گلوبوس، خس خس سینه، لارنژیت خلفی، فرسایش دندان، و فیبروز ریوی



ایدیوپاتیک (جدول S1 در ضمیمه تکمیلی، با متن کامل این مقاله در NEJM.org موجود است).

نکات کلیدی بالینی:

* بیماری ریفلاکس معده به مری بیماران مبتلا به سوزش سر دل و علائمی مانند دیسفاژی، اذینوفاجی، کاهش وزن، بی اشتهایی، خونریزی گوارشی و استفراغ (معروف به "علائم هشدار") باید تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گیرند.

* بیماران بدون بیماری ریفلاکس معده به مری مستند (GERD) که دارای سوزش معده مقاوم به درمان و آندوسکوپی نرمال هستند باید تحت آزمایش رفلاکس قرار گیرند ولی تحت درمان با دارو قرار نمی گیرند، در حالی که بیماران مبتلا به GERD مستند و با سوزش معده مقاوم به درمان باید آزمایش امپدانس pH- را انجام دهند و تحت درمان دارویی قرار گیرند. * اصلاح شیوه زندگی بخش کلیدی مدیریت پزشکی GERD است. در حال حاضر، مهارکننده های پمپ پروتون (PPIs) موثرترین داروها هستند.

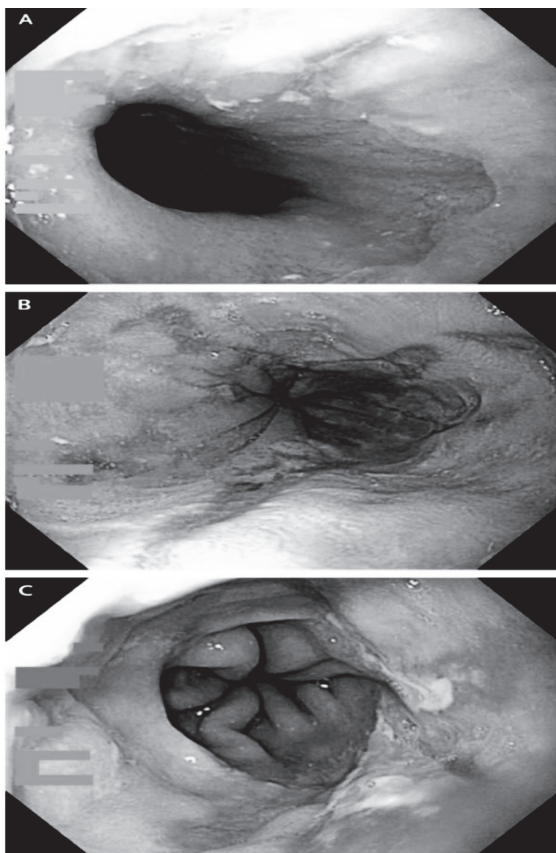
* در بیماران مبتلا به GERD بدون عارضه که به ۸ هفته درمان با PPI پاسخ می دهد، قطع درمان یک ملاحظه مناسب است.

* بیماران باید کمترین دوز PPI را مصرف کنند که علائم آنها را کنترل می کند و نیاز به درمان طولانی مدت PPI باید به صورت دوره ای ارزیابی شود.

* سایر مداخلات برای GERD شامل درمان آندوسکوپی و جراحی (فوندوپلیکاسیون یا در بیماران با شاخص توده بدنی [وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر] بیشتر از ۳۵، بای پس معده) است.

شیوع تخمینی GERD ۱۳/۳٪ در جمعیت در سراسر جهان و ۱۵/۴٪ در آمریکای شمالی است و هزینه های مربوط به GERD در ایالات متحده سالانه ۱۰ میلیارد دلار تخمین زده می شود. عوامل خطر سیگار کشیدن فعلی، استفاده از داروهای ضد

التهابی غیر استروئیدی، چاقی ($BMI > 30$)، وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین، و جنسیت زن می باشد. در یک مطالعه در ایالات متحده که شامل شرکت کنندگانی بودن که یک نظرسنجی ملی در مورد علائم گوارشی را تکمیل کردند، ۴۴/۱٪ از شرکت کنندگان سابقه علائم GERD را گزارش کردند، ۳۰/۹٪ گزارش کردند که در هفته گذشته علائم داشتند و ۵۴/۱٪ علیرغم استفاده از مهارکننده های پمپ پروتون (PPIs) روزانه علائم مداوم داشتند.



تظاهرات فنوتیپی GERD شامل بیماری ریفلاکس غیرفرسایشی (در ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران)، ازوفاجیت فرسایشی (در ۳۰ درصد) و مری بارت (در ۵ تا ۱۲ درصد) است.

تمرکز مقاله حاضر بر دو شرایط اول است.

بیماری ریفلاکس غیرفرسایشی با مواجهه غیرطبیعی با اسید مری در غیاب یافته‌های شکستگی مخاط در آندوسکوپی همراه است، و ازوفازیت فرسایشی با شکستگی در مخاط مری مشخص می‌شود (شکل ۱). سیر طبیعی GERD به طور کامل شناخته نشده است، اما شواهد نشان می‌دهد که پیشرفت محدودی (از بیماران ریفلاکس غیرفرسایشی به ازوفازیت فرسایشی، و ازوفازیت فرسایشی به مری بارت) و پسرفت (از ازوفازیت فرسایشی به بیماری ریفلاکس غیرفرسایشی) در طول زمان وجود دارد.

استراتژی‌ها و شواهد:

تشخیص و ارزیابی

تشخیص GRED در عمل معمولاً براساس وجود علائم مشخصه، به ویژه سوزش سر دل و برگشت اسید انجام می‌شود. با این حال، این علائم ممکن است در سایر اختلالات (مانند آروغ زدن معده، سندرم‌های استفرغ، اختلالات حرکتی معده و مری، اختلالات مخاطی مری، و اختلالات عملکردی مری) وجود داشته باشد. و سوزش سر دل (که به عنوان سوزش سر دل و درد قفسه سینه با علائمی که توسط رویدادهای ریفلاکس ایجاد می‌شود، اما با مخاط مری طبیعی و قرار گرفتن در معرض اسید تعریف می‌شود) تقریباً ۵۰٪ از بیمارانی را تشکیل می‌دهند که با سوزش سر دل و آندوسکوپی نرمال مراجعه می‌کنند. هیچ تفاوتی در شدت سوزش سر دل در فنوتیپ‌های GRED یا بین GERD و اختلالات عملکردی مری مانند سوزش سر دل عملکردی وجود ندارد. اگرچه بیماران مبتلا به سوزش سر دل عملکردی به درمان ضد رفلاکس پاسخی ندارند، افرادی که رفلاکس در اثر افزایش حساسیت دارند پاسخ هر چند محدود به ضد رفلاکس دارند. از بیماران باید در مورد فراوانی، شدت و طول مدت علائم محرک‌های خاص (رژیمی یا غیررژیمی)؛ زمان علائم (در روز، شب، یا هر دو)؛ و

وجود علائم مرتبط مانند دیسفاژی، اדיنوفازی، کاهش وزن، بی‌اشتهایی، استفراغ، و خونریزی دستگاه گوارش فوقانی (معروف به "علائم هشدار") سؤال شود. در صورت عدم وجود علائم هشدار دهنده، درمان تجربی ضد رفلاکس به مدت ۲ ماه یک رویکرد تشخیصی و درمانی اولیه معقول است. گزینه دیگر در بیماران با علائم معمولی، آزمایش PPI است که یک دوره کوتاه (۱ تا ۲ هفته) از PPI با دوز بالا دو بار در روز مصرف می‌شود. ۸ متآنالیز اخیر مطالعاتی که تست PPI را ارزیابی کردند، حساسیت تلفیقی ۷۹٪ (۹۵٪)؛ فاصله اطمینان [CI]، ۷۲ تا ۸۴) و ویژگی ترکیبی ۴۵٪ (۹۵٪)؛ CI ۴۰ تا ۴۹) را نشان داد. GERD در بیمارانی که تحت آندوسکوپی قرار گرفته بودند و در صورت منفی بودن آندوسکوپی، متعاقباً تحت آزمایش pH قرار گرفته بودند. تست‌های دیگر آندوسکوپی فوقانی به طور کلی محدود به بیماران مبتلا به GERD است که علائم هشداردهنده را گزارش می‌کنند، که هیچ پاسخی یا پاسخ ناقصی به درمان ندارند یا پس از یک دوره ۸ هفته‌ای موفق درمان تجربی، کاندیدای جراحی ضد رفلاکس یا چاقی هستند، یا کسانی که GERD راجعه دارند، در معرض افزایش خطر مری بارت هستند (یعنی علائم مزمن [۵ سال] GERD و سه یا بیشتر از عوامل خطر زیر را دارند محدود می‌شود: جنس مذکر، سن بیش از ۵۰ سال، نژاد سفید، استعمال دخانیات، چاقی، یا سابقه خانوادگی مری بارت یا آدنوکارسینوم مری). آندوسکوپی فوقانی برای GERD بسیار اختصاصی است اما حساسیت کمی دارد زیرا اکثر بیماران در آندوسکوپی فوقانی مری با ظاهر طبیعی دارند. شدت ازوفازیت فرسایشی با استفاده از سیستم طبقه‌بندی لس آنجلس طبقه‌بندی می‌شود (جدول S2). فن‌آوری‌های پیشرفته (مانند آندوسکوپی با بزرگنمایی بالا و تصویربرداری با باند باریک) ممکن است بازده تشخیصی آندوسکوپی فوقانی را در GERD افزایش دهند، اما به طور معمول استفاده نمی‌شوند. بیوپسی مری در درجه اول برای

رد سایر اختلالات مخاطی مری، مانند ائوزینوفیلیک انجام می‌شود. تست رفلاکس امکان ارزیابی درجه، قد و نوع (اسیدی یا اسیدی ضعیف) رفلاکس معده و ارتباط بین علائم و رویدادهای رفلاکس را فراهم می‌کند. نظارت ۲۴ ساعته pH سرپایی بسیار حساس (۷۹ تا ۹۶ درصد) و خاص است. ۸۵ تا ۱۰۰ درصد در بیماران مبتلا به ازوفازیت فرسایشی اما در بیماران مبتلا به رفلاکس غیرفرسایشی کمتر است. در طی تست رفلاکس، یک کاتتر pH وارد بینی می‌شود و ۵ سانتی‌متر بالاتر از حاشیه پروگزیمال اسفنکتر تحتانی مری قرار می‌گیرد. سیستم مانیتورینگ امپدانس pH- مری ۲۴ ساعته شامل حسگرهایی است که می‌توانند تغییرات امپدانس را در پاسخ به رفلاکس مایع یا هوای آروغ تشخیص دهند. این تکنیک دارای حساسیت تقریباً ۹۰٪ است و همچنین می‌تواند رفلاکس را با اسیدیته کمتر (سطح $pH > 4$) شناسایی کند. علاوه بر این، آزمایش امپدانس pH- می‌تواند ترکیب رفلاکس را به صورت مایع، گاز یا مخلوط مشخص کند. یک رویکرد جایگزین، کپسول PH بی‌سیم است که زمان ضبط طولانی تا ۹۶ ساعت را فراهم می‌کند، که بر تنوع روزانه مشاهده شده در هنگام ثبت تغییرات داخل مری در سطح pH غلبه می‌کند. کپسول به صورت خوراکی و با استفاده از یک دستگاه تحویل و به مری دیستال متصل می‌شود. یک سنسور تغییرات pH را ثبت می‌کند و داده‌ها را به دستگاه ضبط کننده‌ای که توسط بیمار استفاده می‌شود ارسال می‌کند. این تکنیک نسبت به پایش pH مبتنی بر کاتتر عوارض جانبی کمتری در بیماران دارد. ثبت طولانی مدت سطح pH احتمال شناسایی رفلاکس اسید غیرطبیعی را به خصوص در بیمارانی که علائم نادری دارند افزایش می‌دهد.

دستورالعمل‌های کالج آمریکایی گوارش، نظارت بر رفلاکس سرپایی را به عنوان اولویت برای پرسشنامه‌های GERD گزارش شده توسط بیمار و ارزیابی پاسخ به درمان PPI (البته براساس شواهد با کیفیت بسیار پایین) برای استفاده در تشخیص قطعی

GERD در بیماران مبتلا به GERD توصیه می‌کند. کاندیدهای مناسب برای مانیتورینگ رفلاکس شامل بیمارانی هستند که علیرغم درمان دو بار در روز PPI و یافته‌های طبیعی در آندوسکوپی، علائم GERD دارند. برای بیماران بدون شواهد قبلی GERD، هر یک از تست‌های رفلاکس فوق در حالی که بیمار درمان PPI دریافت نمی‌کند، توصیه می‌شود.

کپسول PH بی‌سیم در صورت در دسترس بودن ترجیح داده می‌شود. برای بیماران مبتلا به GERD قبلاً مستند شده، آزمایش امپدانس pH- در زمانی که بیمار تحت درمان PPI است توصیه می‌شود. تست رفلاکس همچنین در بیماران علامت‌دار با یافته‌های طبیعی در آندوسکوپی که کاندید جراحی ضد رفلاکس یا درمان آندوسکوپی هستند، بیمارانی که پس از انجام مداخلات آندوسکوپی یا جراحی برای GERD عود می‌کنند، بیمارانی که علائم رفلاکس جدید پس از انجام عمل جراحی چاقی دارند، و بیماران مبتلا به عوارض GERD که تایید کنترل اسید برای آنها مفید خواهد بود. مانومتری مری نقشی در تشخیص GERD ندارد، اما برای هدایت قرار دادن پروب‌های تست رفلاکس، برای رد اختلالات حرکتی مری در بیماران مبتلا به GERD که دچار دیسفاژی یا درد قفسه سینه هستند، و برای ارزیابی عملکرد مری قبل از جراحی ضد رفلاکس استفاده می‌شود. ازوفاگرام باریم دو کنتراست حساسیت و ویژگی کمی برای GERD دارد و توصیه نمی‌شود.

درمان:

درمان بیماران مبتلا به GERD شامل اصلاح سبک زندگی به تنهایی یا همراه با مداخلات دارویی، آندوسکوپی یا جراحی بسته به شدت بیماری است.

Table 1.

Table 1. Lifestyle Measures for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD).
Avoid eating within 3 hr before bedtime and sleeping on the right side (use special positional pillows); observe good sleep hygiene. Avoid alcohol, caffeine, carbonated beverages, and smoking. Lose weight (any amount). Elevate the head of the bed 15 to 20 cm (6 to 8 in) or use a bed wedge and incline mattress. Keep meal sizes small. Consider four or five small meals instead of three large meals during the day. Avoid spicy foods and high-fat meals. Avoid lying down or napping immediately after a meal. Identify dietary triggers and minimize common precipitants (e.g., peppermint, onion, fresh citrus juices, tomato paste, and chocolate). Avoid tight-fitting garments. Avoid bending over. Chew gum to promote salivation, which neutralizes acid reflux. Avoid medications that relax the lower esophageal sphincter (e.g., benzodiazepines, theophylline, calcium-channel blockers, tricyclic antidepressants, anticholinergics, progesterone, and sildenafil). Engage in stress-reduction techniques.

تغییر سبک زندگی

بیماران باید در مورد بروز رفلاکس رایج مشاوره شوند و تشویق شوند که از شیوه زندگی و عادات غذایی که علائم آنها را تشدید می‌کند اجتناب کنند (جدول ۱).

قوی‌ترین شواهد در مورد مزایای کاهش وزن، بالا بردن سر تخت و اجتناب از غذا برای حداقل ۳ ساعت قبل از خواب است. در یک مطالعه آینده‌نگر، زنانی که به چندین روش سبک زندگی ضد رفلاکس (حفظ وزن طبیعی، سیگار نکشیدن، انجام فعالیت بدنی متوسط یا بیشتر، اجتناب از مصرف بیش از ۲ فنجان قهوه، چای یا نوشابه در روز و خوردن یک رژیم غذایی محتاطانه) پایبند بودند نیمی از خطر علائم GERD را نسبت زنانی که به هیچ یک از رویکردهای سبک زندگی پایبند نیستند را داشتند.



فارماکولوژیک:

درمان دارویی برای GERD شامل داروهایی است که در صورت نیاز یا روزانه مصرف می‌شود. داروهایی که بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند آنتی اسیدها، مسدودکننده‌های هیستامین ۲ و PPI ها هستند. سایر داروها کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند (جدول ۲).

آنتی اسیدها

آنتی اسیدها اثر فوری و بسیار کوتاه مدت دارند. فرمول‌های مبتنی بر آلزینات شامل یک عصاره پلی ساکارید ژلاتینی از جلبک‌های قهوه‌ای و بی کربنات سدیم یا بی کربنات پتاسیم است. در بیماران با علائم پیشرفت می‌توانند آنتی اسیدها و آلزینات‌ها را در صورت نیاز یا علاوه بر درمان روزانه PPI مصرف کنند. یک متآنالیز نشان داد که درصد نسبی بیمارانی که نتایج مثبت را گزارش کردند با آنتی اسیدها ۱۱ درصد بیشتر و با آلزینات‌ها ۶۰ درصد بیشتر از دارونما بود. نشان داده شده است که آلزینات‌ها نسبت به آنتی اسیدها در کنترل قرار گرفتن در معرض اسید مری پس از غذا موثرتر هستند. محافظ‌های مخاطی سوکرافیت یک عامل محافظ موضعی مخاطی است که برای کنترل علائم، بهبود ازوفازیت فرسایشی و پیشگیری از عود علائم، نسبت به دارونما برتر است. سطح کنترل علائم ارائه شده توسط سوکرافات مشابه با آلزینات به علاوه آنتی اسیدها و آنتاگونیست گیرنده H2 هیستامین گزارش شده است.

آنتاگونیست گیرنده H2 هیستامین:

آنتاگونیست گیرنده H2 هیستامین در صورت تقاضا برای درمان سوزش سر دل پس از غذا یا روزانه برای علائم GERD خفیف تا متوسط یا ازوفازیت فرسایشی درجه پایین و به عنوان مکمل قبل از خواب برای علائم پیشرفت در بیمارانی که به درمان PPI پاسخ نداده‌اند استفاده می‌شود. آنتاگونیست‌های موجود در گیرنده هیستامین ۲ از نظر اثرات ضد ترش‌حی و بالینی مشابه هستند. استفاده روزانه از آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین ۲ ممکن است منجر به تاکی فیلاکسی شود که با دوزهای بالاتر قابل غلبه نیست و تا چند روز پس از قطع دارو ادامه می‌یابد.

Table 2.

Table 2. Pharmacologic Agents for GERD.*			
Class and Drug	Dose	Adverse Effects	Comment
Antacid			
			As needed for episodic heartburn; taken alone or in combination with a PPI
Aluminum and magnesium hydroxide, calcium carbonate, sodium citrate, sodium bicarbonate	Varied	Diarrhea, constipation, nausea, vomiting	
Alginate compounds	2 to 4 tablets administered orally four times daily	Constipation, diarrhea	
Mucosal protectant			
			Taken alone or in combination with a PPI
Sucralfate†	1 g administered orally two to four times daily	Constipation, diarrhea, nausea, vomiting, indigestion, gas	
Histamine₂-receptor antagonist			
			Taken alone for mild-to-moderate GERD and in combination with a PPI in refractory GERD
Cimetidine	400 mg administered orally twice daily	Headache, drowsiness, nausea	
Famotidine	20 mg administered orally twice daily	Constipation, dizziness, headache	
Nizatidine	150 mg administered orally twice daily	Drowsiness	
PPI‡			
			Most effective treatment; in patients with refractory GERD, there is no value of taking PPI more than twice daily§
Dexlansoprazole	30 to 60 mg administered orally once daily	Diarrhea, headache	
Esomeprazole	40 mg administered orally once daily¶	Bloating, constipation, nausea	
Lansoprazole	30 mg administered orally once daily¶	Diarrhea, nausea	
Omeprazole	20 mg administered orally once daily¶	Headache, nausea, vomiting	
Pantoprazole	40 mg administered orally once daily¶	Dizziness, headache, nausea	
Rabeprazole	20 mg administered orally once daily¶	Constipation, headache, gas	
Immediate-release omeprazole	20 mg administered orally once daily¶	Headache, nausea, diarrhea, gas	
TLESR reducer			
			May be used in combination with a PPI in patients with refractory GERD§
Baclofen	10 to 20 mg administered orally three times daily	Confusion, somnolence, drowsiness, dizziness, insomnia	
Prokinetic agent			
			Generally limited to patients who also have hypocontractile esophagus, gastroparesis, or both
Metoclopramide	5–10 mg administered orally every 6 to 8 hr	Drowsiness, agitation, insomnia, dizziness, fatigue, uncontrolled muscle movements	

* PPI denotes proton-pump inhibitors, and TLESR transient lower esophageal sphincter relaxation.

† American College of Gastroenterology guidelines suggest that, given limited data, sucralfate be used only for treatment

PPIها موثرترین دارو برای تسکین علائم GERD، التیام ازوفازیت فرسایشی و پیشگیری از عود بیماری و عوارض هستند.

در یک متاآنالیز کارآزمایی تصادفی‌سازی شده و کنترل شده درمان‌های ضد ریفلاکس در بیماران مبتلا به ازوفازیت فرسایشی، درصد بیمارانی که در طی ۱۲ هفته پس از شروع درمان بهبود یافتند، ۵۱/۹ درصد با آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین ۲ در مقایسه با ۸۳/۶ PPIs درصد درمان شدند درمان با PPIها سریع‌تر بود. علاوه بر این، PPIها در تسکین علائم (در ۷۷/۴٪ در مقابل ۴۷/۶٪ از بیماران)، حفظ تسکین علائم، و جلوگیری از عوارض، نسبت به آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین ۲ برتری داشتند. هفت PPI موجود در حال حاضر در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک متفاوت هستند اما اثرات بالینی مشابهی دارند. PPIها باید ۳۰ تا ۶۰ دقیقه قبل از غذا، ترجیحاً در صبح مصرف شوند و به طور منظم برای دستیابی به حداکثر اثر بالینی استفاده شوند.

PPIها خط اول درمان در بیماران مبتلا به ازوفازیت فرسایشی متوسط تا شدید (درجه C یا D طبقه‌بندی لس آنجلس، با درجه‌های مختلف از A تا D و درجه‌های بالاتر نشان‌دهنده فرسایش ناحیه بزرگتری از مری)، عوارض GERD (زخم یا تنگی مری)، مری بارت و تظاهرات خارج مری هستند. توصیه‌هایی برای استفاده از درمان PPI در جدول ۳ خلاصه شده است. درمان طولانی مدت با PPIها در مطالعات مشاهده‌ای بزرگ با انواع عوارض جانبی از جمله عفونت کلستری‌دیوم دیفیسیل، گاستروانتریت باکتریایی، رشد بیش از حد باکتری در روده کوچک، ذات الریه، بیماری مزمن کلیه، شکستگی استخوان، زوال عقل و انفارکتوس میوکارد همراه بوده است. با این حال، این مطالعات را نمی‌توان برای تعیین علیت استفاده کرد. در یک کارآزمایی تصادفی شده، دوسوکور و کنترل شده با دارونما که شامل ۱۷۵۹۸ شرکت‌کننده بود، تجویز پانتوپرازول با دوز ۴۰ میلی گرم در روز به مدت ۳ سال با افزایش قابل توجه اما اندک در روز عفونت‌های روده همراه بود (۱/۴٪ با پانتوپرازول در مقابل ۱٪ با دارونما) اما هیچ عارضه جانبی دیگری وجود ندارد. برای احتیاط، PPIها باید در کمترین دوزی استفاده شوند که علائم بیمار و التهاب مری را کنترل می‌کند و مناسب بودن درمان باید به طور دوره‌ای مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد (جدول ۳).

Table 3.

Table 3. Recommendations for Use of PPIs.*
PPIs should be taken 30 to 60 min before a meal, preferably in the morning. In patients who do not have a response when receiving PPI once daily, therapy should be optimized before doubling the dose: Confirm daily adherence to PPI regimen and correct timing of ingestion. If appropriate adherence and timing are confirmed, try splitting the standard dose, giving half before breakfast and half before dinner. Reemphasize lifestyle recommendations. Patients with uncomplicated GERD who have a response to short-term PPI therapy should attempt to stop therapy; if symptoms recur, therapy should be reinitiated at the lowest dose that controls the symptoms.† Long-term PPI therapy should be considered in patients with Barrett's esophagus and symptomatic GERD. Dose levels that are used for long-term PPI therapy should be periodically evaluated so that the lowest effective PPI dose can be prescribed. Long-term PPI use is not an indication for routine use of probiotics to prevent infections (e.g., gastroenteritis, <i>Clostridium difficile</i> colitis, and pneumonia); increased intake of calcium, vitamin B₁₂, or magnesium beyond the recommended dietary allowance (with the goal of preventing osteoporosis, anemia, or magnesium deficiency); or routine monitoring of bone mineral density or levels of serum creatinine, magnesium, or vitamin B₁₂. Patients with erosive esophagitis or GERD-related complications (e.g., grade C or D erosive esophagitis, peptic stricture, or esophageal ulcer) should receive long-term PPI therapy for healing, symptom control, and prevention of recurrence. In patients with nonerosive reflux disease and episodic heartburn, on-demand or intermittent therapy with a PPI can serve as an alternative to daily PPI treatment.
* Recommendations for long-term use of PPIs were adapted from best-practice advice from the American Gastroenterological Association.³⁸ † In a patient whose symptoms recur with PPI tapering, an upper endoscopy should be performed if not already done; if findings on endoscopy are normal, reflux testing should be considered to distinguish GERD from functional or other esophageal disorders before committing the patient to long-term PPI use.

درمان آندوسکوپی

تکنیک‌های آندوسکوپی روش‌های جایگزین در درمان بیماران مبتلا به GERD هستند. آنها با افزایش موانع ضد رفلاکس کار می‌کنند. از جمله این تکنیک‌ها می‌توان به **Stretta** اشاره کرد که ضخامت عضلانی اتصال مری به معده را افزایش می‌دهد و فوندوپلیکاسیون بدون برش دهانی که یک پوشش نسبی در اطراف مری تحتانی ایجاد می‌کند. این روش‌ها گزینه‌هایی برای بیمارانی هستند که کاندید عمل جراحی ضد رفلاکس یا درمان طولانی‌مدت پزشکی نیستند (یا نمی‌خواهند تحت درمان قرار گیرند) و مبتلا به بیماری ریفلاکس غیرفرسایشی یا ازوفازیت فرسایشی درجه پایین، فتق هیاتال کوچکتر از ۳ سانتی‌متر هستند و پاسخ کامل یا جزئی به درمان با PPI داشتند. سطح تجربه آندوسکوپیست و انتخاب دقیق بیمار برای موفقیت این روش‌ها بسیار مهم است. نگرانی‌هایی در مورد تأثیر محدود روش‌های آندوسکوپی بر نقاط پایانی بالینی عینی (به عنوان مثال، بهبود ازوفازیت فرسایشی و عادی‌سازی مواجهه با اسید مری) مطرح شده است.

درمان جراحی

جراحی ضد رفلاکس و ترمیم فتق هیاتال (در صورت وجود فتق) به طور مکانیکی مانع ضد ریفلاکس را افزایش می‌دهد. کاندیدهای این روش‌ها شامل افرادی هستند که ترجیح می‌دهند از PPI استفاده نکنند

یا اثرات نامطلوبی با درمان PPI داشته‌اند و افرادی که دارای برگشت شدید اسید، فتق هیاتال بزرگ (بیشتر از ۵ سانتی‌متر)، **gerd** عینی پایدار علیرغم مصرف دو بار در روز PPI هستند، یا دارای علائم ناشی از رفلاکس اسیدی به طور هفتگی هستند. قبل از انجام جراحی ضد رفلاکس، بیماران باید تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گیرند و در صورت طبیعی بودن یافته‌های آندوسکوپی، باید تحت آزمایش رفلاکس قرار گیرند. مانومتری مری و احتمالاً معاینه بلع باریم باید انجام شود. یک مرور سیستماتیک اخیر که شامل کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده، کنترل شده و مطالعات مشاهده‌ای بود، به این نتیجه رسید که بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند، کیفیت زندگی کوتاه مدت بهتری داشتند، اما در مقایسه با بیماران تحت درمان پزشکی، بهبود قابل توجهی در کنترل علائم کوتاه‌مدت یا طولانی مدت نداشتند. با این حال، با شواهد موجود در معرض خطر بالایی برای سوگیری هستند. در یک کارآزمایی کوچک و تصادفی که شامل بیماران مبتلا به **gerd** و سوزش سر دل مقاوم بود، درصد بیمارانی که نتیجه موفقیت‌آمیز داشتند (۵۰٪ بهبود در نمرات ارزیابی‌های کیفیت زندگی مرتبط با **gerd** در ۱ سال) با جراحی ضد رفلاکس به طور قابل توجهی (۶۷٪) نسبت به دارو (۲۸٪) بالاتر بود. بیش از ۲۵ درصد از بیمارانی که تحت عمل جراحی ضد رفلاکس قرار می‌گیرند، درمان PPI را طی پیگیری طولانی‌مدت (بیش از ۵ سال)، دریافت می‌کنند. از عوارض جراحی می‌توان به نفخ شکم (ناتوانی در تخلیه مناسب معده و در نتیجه احساس نفخ)، دیسفاژی، اسهال و عود سوزش سر دل اشاره کرد. پیش‌بینی‌کننده‌های جراحی موفق جراحی ضد رفلاکس عبارتند از مواجهه غیرطبیعی مری با اسید، ازوفازیت فرسایشی، علائم معمول GERD، پاسخ به داروهای ضد رفلاکس، فتق هیاتال، عدم وجود انسداد خروجی مری، و جراح بسیار مجرب می‌باشد. سیستم تقویت اسفنکتر مغناطیسی (LINX) یک نوار کوچک و قابل انعطاف از دانه‌های تیتانیوم با یک هسته مغناطیسی است که با استفاده از یک

لاپاروسکوپ در اطراف انتهای مری قرار می‌گیرد تا سد ضد رفلاکس را تقویت کند. اثرات آن بر بازگشت اسید نسبت به PPIها بهتر گزارش شده است. اطلاعات دراز مدت در مورد اثربخشی و ایمنی تقویت اسفنکتر محدود است. بای پس معده Roux-Y en-مدخله جراحی ارجح برای بیماران مبتلا به چاقی کلاس (II) $BMI > ۳۵$ و GERD به دلیل بروز بالاتر شکست پس از جراحی فوندوپلیکاسیون در این جمعیت بیمار است. تأثیر جراحی بر کاهش علائم و نشانه‌های GERD با کاهش وزن ناشی از آن مرتبط است.

موارد عدم قطعیت

رویکرد مناسب برای مدیریت GERD بدون علائم هشدار یک موضوع بحث برانگیز است. اگرچه شروع درمان تجربی ضد رفلاکس رایج است، برخی از متخصصان پیشنهاد می‌کنند که ابتدا بیماران با استفاده از آزمایش‌های تشخیصی فنوتیپ‌سازی شوند تا بتوان درمان را فردی کرد. این که آیا درمان باید با رویکرد افزایشی (شروع با کمترین داروی ضد رفلاکس قوی و تشدید درمان براساس پاسخ بیمار) باشد یا با رویکرد تدریجی (شروع با قوی‌ترین دارو و درمان کاهشی در صورتی که بیمار دارای پاسخ باشد) نامشخص است. معیارهای بالینی برای درمان آندوسکوپی با ارجاع به جراحی ضد رفلاکس هنوز تعریف نشده است. تعیین خطرات واقعی درمان طولانی‌مدت با PPI مستلزم مطالعه بیشتر است. برای هدایت درمان بیماران مبتلا به GERD مقاوم به درمان یا تظاهرات خارج مری GERD، داده‌های بیشتری از کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده و کنترل شده برای تعیین مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری و پیشنهادات

بیمار شرح داده شده در تصویر دارای علائمی است که با GERD مطابقت دارد. بیمار ابتدا باید تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گیرد زیرا معیارهای غربالگری توصیه شده برای مری بارت احتمالی را

دارد. اگر ازوفازیت فرسایشی با درجه پایین یا مری بارت مشاهده شد، PPI یک بار در روز ۳۰ دقیقه قبل از صبحانه مصرف شود. آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین ۲ نباید در این بیمار در نظر گرفته شوند زیرا علائم وی با دوره قبلی فاموتیدین کاهش نیافته است. در صورت وجود ازوفازیت فرسایشی پیشرفته یا زخم مری، مصرف PPI دو بار در روز (قبل از صبحانه و قبل از شام) به مدت ۲ ماه همراه با آندوسکوپی بعدی برای رد مری بارت توصیه می‌شود. اگر یافته‌های آندوسکوپی طبیعی باشد، بیمار را با دوز استاندارد PPI به مدت ۲ ماه شروع می‌کنم و مجدداً برای پاسخ به علائم ارزیابی می‌کنم (با تشخیص اینکه سایر اختلالات مری، مانند سوزش عملکردی، در تشخیص افتراقی باقی می‌مانند). همچنین باید در مورد کاهش وزن، ترک سیگار، اجتناب از وعده‌های غذایی آخر شب و مصرف الکل و کاهش استرس به بیمار مشاوره داده شود. اگر بیمار تصمیم بگیرد که از درمان با دارو صرف نظر کند، می‌توان درمان آندوسکوپی یا جراحی ضد رفلاکس را در نظر گرفت. با این حال، اگر آندوسکوپی نرمال بود، این مداخلات غیرپزشکی را می‌توان تنها در صورتی در نظر گرفت که بیمار در حالی که داروی ضد رفلاکس مصرف نمی‌کند، مواجهه غیرطبیعی مری با اسید داشته باشد.

آنتی بیوتیک درمانی به مدت ۶ یا ۱۲ هفته برای عفونت پروتز مفصل

نویسندگان:

Louis Bernard, M.D., Ph.D., Cédric Arvieux, M.D., Benoit Brunschweiler, M.D., Ph.D., Sophie Touchais, M.D., Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

پیش زمینه:

ایجادکننده اولیه، با الگوی حساسیت به آنتی بیوتیک که به طور فنوتیپی در هنگام ثبت نام غیرقابل تشخیص بود). کم ارزش نبودن درمان ۶ هفته‌ای نسبت به درمان ۱۲ هفته‌ای اگر حد بالای ۹۵٪ فاصله اطمینان برای اختلاف مطلق بین گروه، در درصد بیماران مبتلا به عفونت مداوم طی ۲ سال بیش از ۱۰ درصد نباشد، نشان داده خواهد شد.

دست آوردها:

در مجموع ۴۱۰ بیمار از ۲۸ مرکز فرانسه به طور تصادفی برای درمان آنتی بیوتیکی به مدت ۶ هفته (۲۰۵ بیمار) یا به مدت ۱۲ هفته (۲۰۵ بیمار) تعیین شدند. شش بیمار که رضایت نامه را پس گرفتند در

مدیریت عفونت مفصل مصنوعی معمولاً ترکیبی از جراحی و درمان ضد میکروبی می باشد. مدت زمان مناسب درمان ضد میکروبی برای این موارد هنوز مشخص نیست.

روش ها:

ما یک کارآزمایی برچسب باز، تصادفی، کنترل شده برای مقایسه آنتی بیوتیک درمانی ۶ هفته‌ای با آنتی بیوتیک درمانی ۱۲ هفته‌ای در بیماران مبتلا به عفونت مفصل مصنوعی که با یک روش جراحی مناسب کنترل شده بودند، انجام دادیم. نتیجه اصلی اولیه عفونت مداوم ظرف ۲ سال پس از اتمام آنتی بیوتیک درمانی بود (به عنوان مداوم یا عود مجدد عفونت با باکتری های



آنالیز قرار نگرفتند. در تجزیه و تحلیل اصلی، ۲۰ بیمار که در طی پیگیری فوت کردند، از مطالعه حذف شدند و نتایج برای ۶ بیمار که موفق به پیگیری آنها نشده بودیم، عفونت مداوم در نظر گرفته شد. عفونت مداوم در ۳۵ بیمار از ۱۹۳ بیمار (۱۸/۱ درصد) در گروه ۶ هفته‌ای و در ۱۸ نفر از ۱۹۱ بیمار (۹/۴ درصد) در گروه ۱۲ هفته‌ای وجود داشت (اختلاف خطر، ۸/۷ درصد؛ فاصله اطمینان ۹۵ درصد، ۱/۸ تا ۱۵/۶). بنابراین، برتری نشان داده نشد. عدم برتری نیز در تجزیه و تحلیل پروتکل و حساسیت نشان داده نشد. ما هیچ مدرکی در مورد تلفات بین گروهی در درصد بیماران با شکست درمانی به دلیل عفونت جدید، شکست احتمالی درمان یا عوارض جانبی جدی پیدا نکردیم.

نتیجه‌گیری:

در میان بیماران مبتلا به عفونت‌های مفصل مصنوعی تأیید شده که با روش‌های جراحی استاندارد کنترل می‌شوند، آنتی‌بیوتیک درمانی به مدت ۱۲ هفته نسبت به آنتی‌بیوتیک درمانی به مدت ۶ هفته برتری نداشت و منجر به بالا بردن درصد بیماران با نتایج نامطلوب نشد.

مکمل ویتامین D و شکستگی‌های اتفاقی در میانسالی و بزرگسالان مسن‌تر

نویسندگان:

Meryl S. LeBoff, M.D., Sharon H. Chou, M.D., Kristin A. Ratliff, B.A., Nancy R. Cook, Sc.D.,

مترجم: گیلدا خسرونی

مقدمه

شکستگی‌ها مشکلات عمده سلامت عمومی به ویژه در میان افراد مسن هستند. تخمین زده می‌شود که ۵۳/۶ میلیون آمریکایی به پوکی استخوان، کاهش تراکم استخوان یا هر دو مبتلا هستند، و در ایالات متحده، سالانه ۲ میلیون شکستگی ناشی از پوکی استخوان رخ می‌دهد، این رقم پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۴۰ از ۳ میلیون شکستگی در سال فراتر رود و هزینه‌های مربوط به آن بیش از ۹۵ میلیارد دلار در سال باشد. مکمل‌های ویتامین D به طور گسترده‌ای به جمعیت عمومی به عنوان وسیله‌ای برای ارتقای سلامت استخوان توصیه می‌شود. بین سال‌های ۱۹۹۹ و ۲۰۱۲، استفاده از مکمل‌های ویتامین D از ۵/۱ درصد به ۱۹ درصد در میان بزرگسالان ایالات متحده افزایش یافته است. ویتامین D ممکن است با افزایش جذب کلسیم روده‌ای، کاهش هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و کاهش bone turnover، از سلامت اسکلتی حمایت

کرده و معدنی شدن استخوان را بهبود بخشد. علاوه بر این، در استخوان، گیرنده‌های ویتامین D و فعال سازی خارج کلیوی ۱-۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D شناسایی شده و با تشکیل پیش‌سازهای استوبلاست مرتبط است، که نشان‌دهنده نقشی در تشکیل استخوان است.

در سال ۲۰۱۱، انستیتوی پزشکی (IOM) میزان توصیه شده برای ویتامین D را بین ۶۰۰ تا ۸۰۰ واحد در روز، مطابق با سطح کل ۲۵ هیدروکسی ویتامین D حداقل ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، به منظور رفع نیازهای سلامت استخوان برای ۹۷/۵ درصد از جمعیت تعیین کرد. جوامع و بنیادهای دیگر مصرف ویتامین D حداقل ۸۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز را برای بزرگسالان ۵۰ سال به بالا را توصیه می‌کنند تا سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D حداقل ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر را به دست آورند. نتایج حاصل از کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده و کنترل شده



شکستگی مؤثر است یا خیر، مورد نیاز است.

کارآزمایی بالینی:

طراحی:

کارآزمایی تصادفی شده، مطالعه جانبی یک فاکتوریل دو در دو و کنترل شده اثر مکمل ویتامین D، در مقایسه با دارونما را در بروز شکستگی در میانسال سالم و مسن تر در بزرگسالان ایالات متحده بررسی کرد.

مداخله:

در ایالات متحده ۲۵۸۷۲ مرد ۵۰ سال یا بیشتر و زن ۵۵ ساله یا بالاتر که برای کمبود ویتامین D، توده استخوانی کم یا پوکی استخوان انتخاب شده بودند، به طور تصادفی مقرر به دریافت ویتامین D، ۲۰۰۰ واحد در روز) یا دارونما شدند و به مدت متوسط تقریباً ۵ سال پیگیری شدند. نقاط پایانی اولیه شکستگی کل، غیر مهره‌ای و لگن بود.

نتایج

اثر بخشی: ویتامین D مکمل در مقایسه با دارونما در نقطه پایانی اولیه تأثیر معنی داری نداشت. هیچ تغییری براساس متغیرهای جمعیت شناختی پایه، شاخص توده بدنی، استفاده غیر آزمایشی از کلسیم مکمل یا ویتامین D یا سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D مشاهده نشد.

ایمنی:

بروز هیپرکلسمی و سنگ کلیه تفاوت قابل توجهی بین گروه ویتامین D و گروه دارونما نداشت.

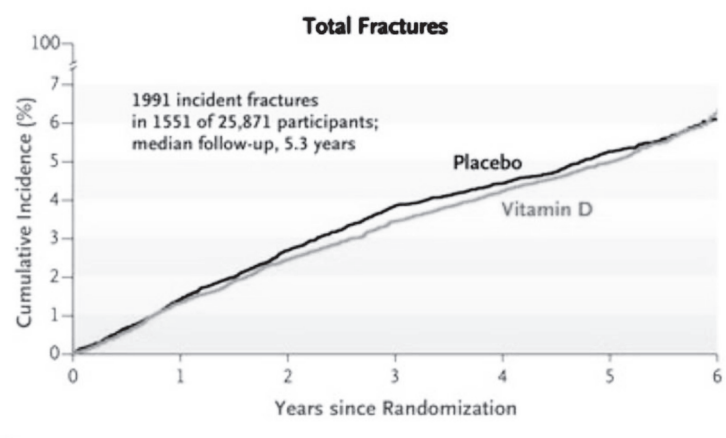
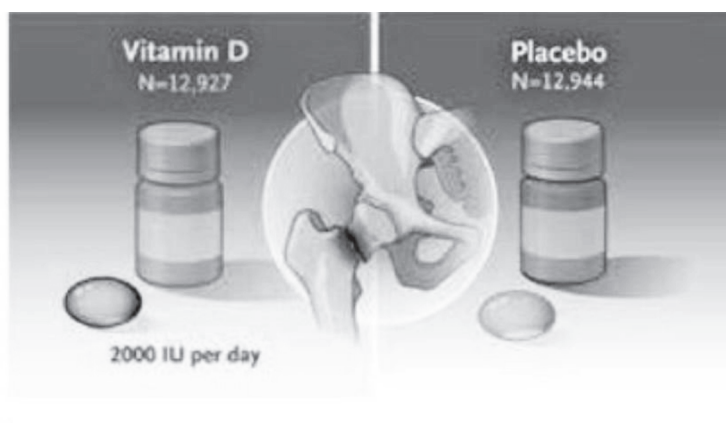
که اثرات ویتامین D مکمل را بر پیامدهای شکستگی بررسی می‌کنند، با کارآزمایی‌ها که شواهدی مبنی بر فایده، عدم تأثیر یا ضرر پیدا کرده‌اند، متناقض بوده است. تفاوت‌ها برای توضیح نتایج متفاوت در این کارآزمایی‌ها شامل استفاده از دوز بولوس، تجویز همزمان ویتامین D با کلسیم و اندازه نمونه کوچک است. هیچ کارآزمایی تصادفی و کنترل شده بزرگی اثرات مکمل روزانه ویتامین D را به تنهایی (بدون مصرف همزمان کلسیم) در پیشگیری از شکستگی در جمعیت ایالات متحده آزمایش نکرده است. مرورهای سیستماتیک و متآنالیزهای کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده و کنترل شده، سؤالاتی را در مورد اینکه آیا مکمل ویتامین D اثرات مفیدی برای پیشگیری اولیه از شکستگی دارد یا خیر، مطرح کرده است. در سال ۲۰۲۱، گروه ویژه خدمات پیشگیرانه ایالات متحده هیچ تأثیری از مصرف ویتامین D مکمل بر بروز شکستگی در میان بزرگسالان ساکن جامعه با سطوح پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D پیدا نکرد. IOM افزایش خطر شکستگی را در سطوح پایین و بالای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D شناسایی کرد و بر نیاز به تحقیقات بیشتر از کارآزمایی‌های تصادفی و کنترل شده بزرگ تأکید کرد. برای رسیدگی به این شکاف‌های دانش، بررسی کردیم که آیا ویتامین D^۳ مکمل خطر شکستگی کمتری نسبت به دارونما در میان بزرگسالان به طور کلی سالم ایالات متحده در یک مطالعه جانبی از آزمایش بزرگ ویتامین D و امگا ۳ (VITAL) دارد یا خیر.

روش‌ها:

مشکلات بالینی:

شکستگی استخوان یک معضل سلامت عمومی است که پیش‌بینی می‌شود با افزایش سن جمعیت ایالات متحده افزایش یابد. کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده و کنترل شده بزرگ در ایالات متحده برای بررسی اینکه آیا مکمل روزانه ویتامین D به تنهایی، بدون مصرف همزمان کلسیم، برای پیشگیری اولیه از





Confirmed Incident Fractures

End Point	Vitamin D Group	Placebo Group	Hazard Ratio (95% CI)
Total fractures	769	782	0.98 (0.89–1.08)
Nonvertebral fractures	721	744	0.97 (0.87–1.07)
Hip fractures	57	56	1.01 (0.70–1.47)

CONCLUSIONS

Supplemental vitamin D₃ did not reduce the risk of bone fractures among midlife and older adults in the United States.

محدودیت‌ها:

- در این مطالعه فقط یک دوز ویتامین D استفاده شد.
- آنالیز برای آزمایش اثرات ویتامین D در افراد مبتلا به کمبود ویتامین D طراحی نشده بود.
- یافته‌ها ممکن است قابل تعمیم به بزرگسالان مبتلا به پوکی استخوان یا افراد مسن در مؤسساتی مانند خانه‌های سالمندان نباشد.



واکسیناسیون داخل جلدی برای آبله میمون - فواید برای سلامت فردی و عمومی

نویسندگان:

John T. Brooks, M.D., Peter Marks, M.D., Ph.D., Robert H. Goldstein, M.D., Ph.D.,
and Rochelle P. Walensky, M.D., M.P.H.

مترجم: گیلدا خسرونی

مقاله

واکسیناسیون داخل جلدی آنتی ژن را به فضای بین اپیدرم و درم می‌رساند. این فضا از نظر آناتومیکی یک مکان مطلوب برای تحریک ایمنی است که در جمعیت ناهمگنی از سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و مونوسیت‌ها غنی شده است که به این بافت ظرفیت قوی برای شناسایی و پاسخ قوی به محرک‌های ایمنی، از جمله محرک‌های موجود در واکسن‌ها، می‌بخشد. به این دلایل، نقش درم در ایمنی تطبیقی برای آزمایش آلرژن و تست پوستی سل مورد استفاده قرار گرفته است. واکسیناسیون آبله توسط جنر با استفاده از چیزی شبیه به تزریق داخل پوستی ایجاد شد: واریولاسیون، یا عمل خراش دادن مواد ایمن‌سازی به پوست.

واکسیناسیون داخل جلدی به طور گسترده برای پیشگیری از طیف وسیعی از بیماری‌های ویروسی از جمله آنفولانزا (که واکسن داخل جلدی مجاز برای آن وجود دارد)، آنسفالیت ژاپنی، هپاتیت A، هپاتیت B، بیماری ویروس پاپیلومای انسانی، فلج اطفال،

هاری، واریسلا زوستر و تب زرد. در دهه ۱۹۷۰، کمپین ریشه‌کشی آبله آلمان آن را برای واکسیناسیون بیش از ۱۰۰۰۰۰۰ نفر با واکسن اصلاح شده آنکارا (MVA) به کار گرفت، که اساس واکسن JYNNEOS را تشکیل می‌دهد که در حال حاضر برای مبارزه با آبله میمون استفاده می‌شود. از جمله مزایای واکسیناسیون داخل جلدی این است که می‌تواند پاسخ‌های ایمنی مشابه با واکسن زیرجلدی یا داخل عضلانی ایجاد کند، اما با کمتر از یک پنجم تا یک دهم دوز، در حالی که از خطر نادر عصبی، عروق خونی یا مفصلی جلوگیری می‌کند. برای مقابله با چالش فنی تزریق کم عمق با سوزن، فناوری‌هایی برای اطمینان از قرار دادن مناسب واکسن در فضای داخل پوستی توسعه یافته‌اند و برخی از آنها برای استفاده توسط سازمان غذا و دارو (FDA) تایید شده‌اند. با این حال، برای اطمینان از حفظ قدرت و ایمنی واکسن، چنین فناوری‌هایی باید با هر دسته خاص از واکسن قبل از استفاده آزمایش شوند. پاسخ قوی ایجاد شده توسط واکسیناسیون داخل جلدی همچنین گاهی اوقات می‌تواند منجر



به افزایش تحریک پوست، سفتی، تشکیل گرانولوم و تغییر رنگ شود، اما این اثرات اغلب موقتی هستند. همچنین افرادی که کلوئید داشته‌اند نباید واکسیناسیون داخل پوستی دریافت کنند. واکسن JYNNEOS (همچنین با نام‌های Imvamune و Imvanex فروخته می‌شود) حاوی یک سویه MVA زنده اما ضعیف شده غیر تکرار شونده است و دارای مجوز برای پیشگیری از آبله و آبله میمون است. این واکسن به طور خاص برای واکسیناسیون آبله افراد دارای نقص ایمنی که واکسن جایگزین آبله، ACAM2000، برای آنها مناسب نباشد، به دلیل اینکه حاوی واکسن ضعیف شده اما در حال تکثیر است، توسعه یافته و به انبار ملی استراتژیک اضافه شده است. بنابراین، JYNNEOS برای استفاده در یک شیوع ملی آبله میمون در نظر گرفته نشده بود. اما تجویز داخل پوستی آن با یک پنجم دوز استاندارد گزینه جذابی است که می‌تواند کمبود عرضه فعلی را بهبود بخشد و در عین حال سطوح مشابه ایمنی زایی را تضمین کند. در یک کارآزمایی تصادفی‌سازی شده و کنترل شده، یک پنجم دوز تزریق داخل جلدی سطوحی از آنتی‌بادی‌های خنثی کننده مشابه آن‌هایی را که با دوزهای استاندارد به صورت زیر جلدی در همان برنامه‌های مورد تأیید FDA تولید می‌شوند، به دست آورد، اگرچه طبق برخی معیارها، سطح ایمنی سلولی کمتر بود. یک مطالعه دوز یاب با استفاده از واکسن MVA متفاوت اما بسیار مرتبط نشان داد که حتی یک دهم دوز MVA که به صورت داخل جلدی داده می‌شود، به اندازه دوز کامل تزریق زیرجلدی یا عضلانی ایمونوژنیک است. هیچ داده‌ای از کارآزمایی‌های بالینی وجود ندارد که به طور خاص اثربخشی JYNNEOS را در برابر آبله میمون با استفاده از هر یک از روش‌های تجویز ارزیابی کند و ما نمی‌دانیم که چه سطحی از پاسخ ایمنی در فردی که واکسن را دریافت کرده است به عنوان پیشگیری قبل یا بعد از مواجهه در برابر عفونت آبله میمون یا محافظت در برابر بیماری شدید یا ایمنی عملکردی مرتبط است. اما هیچ دلیل قبلی وجود ندارد که شک کنیم که JYNNEOS از راه داخل پوستی مؤثر نخواهد

بود، و ما شواهد منطقی داریم که نشان می‌دهد دوز داخل جلدی در مقایسه با دوز زیر جلدی، حداقل در کوتاه‌مدت، به عنوان وسیله‌ای برای کنترل شیوع، به طور مشابه برای شکستن زنجیره انتقال ایمن‌کننده خواهد بود. FDA ایمنی JYNNEOS را هنگامی که به صورت زیرجلدی به افراد مبتلا به HIV و تعداد سلول‌های CD4⁺ ۲۰۰ در میلی‌متر مکعب یا بالاتر داده می‌شود، توصیه می‌کند. براساس دانش کنونی، به طور منطقی می‌توان انتظار داشت که دوز داخل جلدی در این جمعیت به طور مشابه ایمنی و ایمنی‌زا باشد، که به طور قابل توجهی در بین افرادی که تاکنون به آبله میمون مبتلا شده‌اند، نشان داده شده است. اگرچه ایمنی زایی داخل جلدی واکسن MVA در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته‌تر HIV یا سایر اختلالات جدی تضعیف کننده سیستم ایمنی به طور مستقیم مورد مطالعه قرار نگرفته است، تریق داخل جلدی در مقابل تزریق عضلانی واکسن‌های آنفولانزا مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مطالعات، هر دو روش تجویز در افراد با تعداد سلول‌های CD4 کمتر از ۲۰۰ در میلی‌متر مکعب پاسخ کمتری نسبت به افراد با تعداد بالاتر ایجاد کرد. با این حال، حتی در میان افرادی که تعداد سلول‌های CD4 پایینی داشتند، میزان پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی به طور موثری معادل بود، اگرچه با دوزهای کامل یا نصف داخل پوستی استفاده می‌شد. واکسن‌ها فقط در صورتی کار می‌کنند که در دسترس، قابل اعتماد و استفاده باشند. ما معتقدیم که دوز داخل جلدی JYNNEOS به جمعیت‌هایی که به طور نامتناسبی تحت تأثیر آبله میمون قرار گرفته‌اند دسترسی سریع به منابع محدودی را بدون به خطر انداختن سطح پاسخ ایمنی به دست آمده (شرطی که ممکن است با استراتژی تک دوز یا تأخیری آزمایش نشده برآورده نشود) فراهم می‌کند، در حالی که توانایی ما برای تزریق واکسن طبق برنامه با دوز آزمایش شده و تأیید شده را افزایش می‌دهد دوز کمتر مورد نیاز برای تزریق داخل جلدی به عرضه و فرصت بیشتر برای واکسیناسیون تبدیل خواهد شد. ارائه دوزهای بیشتر نیز تلاش‌های پیشگیری را افزایش

می‌دهد و اجازه می‌دهد تا محصول واکسن اکنون به ارائه دهندگان بالینی و رویدادهای بزرگی که در خدمت جوامع به حاشیه رانده‌تر هستند، هدایت شود. علی‌رغم شواهد بالینی محدود، همه داده‌های موجود نشان می‌دهند که تجویز داخل جلدی JYNNEOS به اندازه دوز زیر جلدی برای جلوگیری از عفونت و بیماری آبله میمون ایمن‌تر خواهد بود، که ما را به سمت استفاده داخل جلدی از دیدگاه فردی و بهداشت عمومی سوق می‌دهد. مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری و FDA متعهد به انجام مطالعات مورد نیاز برای اطمینان از برآورده شدن انتظارات ما هستند. در همین حال، ما از افرادی که در معرض بالاترین خطر عفونت هستند می‌خواهیم هر دو دوز واکسن را دریافت کنند و تولیدکنندگان را تشویق می‌کنیم تا به منظور گسترش درک خود از واکسن، آزمایش معمول دوز داخل پوستی را در آزمایش‌های بالینی آینده در نظر بگیرند. این گزینه از نظر عملیاتی جذاب است. شواهد موجود در حال حاضر نشان می‌دهد که تغییر دوز داخل پوستی که به واکسن کمتری نیاز دارد، گزینه پایین‌تری نیست. بلکه ابزاری منطقی و مبتنی بر شواهد برای پیشبرد دسترسی، برابری و شانس ما برای کنترل شیوع آبله میمون است.

درمان دیابت بارداری که در اوایل بارداری تشخیص داده شده است

نویسندگان:

David Simmons, M.D., Jincy Immanuel, Ph.D., William M. Hague, M.D., Helena Teede, Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرونیا

خلاصه

درمان به تعویق افتاد و یا ادامه درمان صورت نگرفت. این کارآزمایی شامل سه پیامد اولیه بود: ترکیبی از پیامدهای نامطلوب نوزادی (تولد در هفته کمتر از ۳۷ بارداری، ترومای هنگام تولد، وزن بیش از ۴۵۰۰ گرم هنگامی تولد، دیسترس تنفسی، فتوتراپی، مرده‌زایی یا مرگ نوزادی، یا دیستوشی شانه)، مرتبط با بارداری، فشار خون بالا (پره اکلامپسی، اکلامپسی یا فشار خون بارداری) و توده بدون چربی بدن نوزادان.

نتایج

در مجموع ۸۰۲ زن تحت بررسی تصادفی قرار گرفتند. ۴۰۶ به گروه درمان فوری و ۳۹۶ به گروه کنترل اختصاص داده شدند. داده‌های پیگیری برای ۷۹۳ زن (۹۸/۹٪) در دسترس بود. یک OGTT اولیه در میانگین ($\pm$ انحراف معیار) $2/5 \pm 15/6$ هفته

پیش زمینه

اینکه آیا درمان دیابت بارداری قبل از هفته ۲۰ بارداری سلامت مادر و نوزاد را بهبود می‌بخشد، مشخص نیست.

روش‌ها

ما به طور تصادفی در نسبت ۱:۱، زنان بین ۴ هفته تا ۱۹ هفته حاملگی را که دارای یک عامل خطر برای هیپرگلیسمی و تشخیص دیابت بارداری بودند (معیارهای سازمان بهداشت جهانی ۲۰۱۳) را مقرر به دریافت درمان فوری دیابت بارداری کردیم و بسته به نتایج تکرار آزمایش تحمل گلوکز خوراکی [OGTT] در هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ بارداری (شاهد) در بعضی

حاملگی انجام شد. پیامد ناخواسته نوزادی در ۹۴ زن از ۳۷۸ زن (۲۴/۹٪) در گروه درمان فوری و در ۱۱۳ زن از ۳۷۰ زن (۳۰/۵٪) در گروه کنترل رخ داد (اختلاف خطر تعدیل شده، ۵/۶ - امتیاز، فاصله اطمینان ۹۵٪ -۱۰/۱ (CI) تا -۱/۲). فشار خون مرتبط با بارداری در ۴۰ زن از ۳۷۸ زن (۱۰/۶٪) در گروه درمان فوری و در ۳۷ زن از ۳۷۲ زن (۹/۹٪) در گروه کنترل رخ داد (اختلاف خطر تعدیل شده، ۷/۰ درصد؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان -۱/۶، CI تا ۲/۹). میانگین توده بدون چربی بدن نوزادان در گروه درمان فوری ۲/۸۶ گرم و در گروه کنترل ۲/۹۱ گرم بود (میانگین اختلاف تعدیل شده، ۰/۰۴ - گرم؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان -۰/۰۹، CI) تا ۰/۰۲. هیچ تفاوتی بین گروهی با توجه به عوارض جانبی جدی مرتبط با غربالگری و درمان مشاهده نشد.

نتیجه گیری

درمان فوری دیابت حاملگی قبل از هفته ۲۰ حاملگی منجر به بروز نسبتاً کمتری از پیامدهای نامطلوب نوزادی نسبت به عدم درمان فوری شد. هیچ تفاوت معناداری برای فشارخون بالا مرتبط با بارداری یا توده بودن چربی بدن نوزادان مشاهده نشد.

عوارض دراز مدت کووید کووید می تواند اسپرم مردان را برای ماه‌ها ضعیف کند

نویسندگان:

Lisa O'Mary

مترجم: گیلدا خسرو نیا

کلینیک‌های باروری اسپانیا بازدید می‌کردند، مشاهده کردند. محققان نمونه‌های مایع منی جمع‌آوری شده از ۴۵ مرد در اسپانیا را قبل و بعد از ابتلا به کووید مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. میانگین سنی مردان ۳۱ سال بود. در مقایسه با نمونه‌های قبل از عفونت، حجم مایع منی پس از کووید ۲۰ درصد، غلظت اسپرم نزدیک به ۲۷ درصد، تعداد اسپرم‌های زنده ۵ درصد کاهش یافت. محققان گفتند قبلاً ثابت شده بود که کووید روی بیضه‌ها و اسپرم تأثیر می‌گذارد و افزودند که مطالعه جدید آنها علت این تغییرات را کشف نکرده است. آنها مشکوک به التهاب و آسیب سیستم ایمنی هستند که در نهایت باعث کاهش سطح هورمون مردانه تستوسترون می‌شود. محققان هشدار دادند که این فقط یک نظریه است زیرا آنها سطح هورمون را به عنوان بخشی از مطالعه خود اندازه‌گیری نکردند. رئیس گروه حرفه‌ای که کنفرانس را میزبانی کرد، گفت: این تغییرات ممکن است که بر توانایی بچه‌دار شدن تأثیری نداشته باشد. دکتر کارلوس

به گفته محققان اروپایی، عفونت کووید می‌تواند تعداد اسپرم‌ها را کاهش دهد و توانایی اسپرم برای حرکت را حداقل ۳ ماه مختل کند. محققان شگفت‌زده شدند که این اثرات حتی بیشتر از ۷۸ روز معمولی که بدن برای تولید اسپرم جدید نیاز دارد طول می‌کشد، حتی در افرادی که به طور جدی بیمار نبودند. دکتر روسیو نونیز - کالونگ، متخصص تولیدمثل و پروفیسور در اسپانیا، در بیانیه‌ای گفت: ما تصور می‌کردیم که کیفیت مایع منی پس از تولید اسپرم جدید بهبود می‌یابد، اما اینطور نبود. ما نمی‌دانیم که چقدر طول می‌کشد تا کیفیت مایع منی بازیابی شود، و ممکن است که کووید باعث آسیب دائمی بشود، حتی در مردانی که فقط مبتلا به یک عفونت خفیف شدند. این یافته‌ها به تازگی در نشست سالانه انجمن اروپایی تولیدمثل انسان و جنین‌شناسی در کپنهاگ، دانمارک ارائه شد. این مطالعه پس از آن آغاز شد که Núñez-Calonge و همکارانش کاهش کیفیت اسپرم را پس از عفونت کووید در مردانی که از

کالوز - جورج، استاد زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه لیسبون در پرتغال که در این مطالعه دخیل نبودند. گفت: «مهم این است که توجه داشته باشیم که کیفیت اسپرم در این بیماران پس از عفونت Covid هنوز در سطح معیارهای سازمان بهداشت جهانی برای اسپرم طبیعی است. بنابراین، مشخص نیست که آیا این کاهش کیفیت مایع منی پس از عفونت کووید منجر به اختلال در باروری می‌شود یا خیر، و این باید موضوع تحقیقات بیشتر باشد.



آسپرین یا هپارین با وزن مولکولی پایین برای ترومبوپروفیلاکسی پس از شکستگی

نویسندگان:

Major Extremity Trauma Research Consortium

مترجم: گیلدا خسرو نیا

مقدمه:

ترومبوآمبولی وریدی یک عارضه شناخته شده و بالقوه کشنده پس از ترومای ارتوپدی است. دستورالعمل‌های بالینی متعددی درمان ترومبوپروفیلاکسی را برای کاهش خطر مرگ و عوارض مرتبط با ترومبوآمبولی وریدی پس از آسیب‌های ارتوپدی تروماتیک توصیه می‌کنند. یافته‌های حاصل از کارآزمایی‌های اخیر و متآنالیزها نشان می‌دهد که آسپرین ممکن است یک جایگزین مؤثر ترومبوپروفیلاکسی برای هپارین با وزن مولکولی پایین در بیمارانی باشد که تحت عمل جراحی مفصل قرار گرفته‌اند و مشخصات ایمنی مطلوب‌تری دارد. با این حال، شواهد حاصل از مقایسه سر به سر در میان بیماران مبتلا به شکستگی که تحت درمان جراحی قرار گرفته‌اند، محدود است. اگر نتایج بالینی در بین

گزینه‌های ترومبوپروفیلاکسی مشابه باشند، با توجه به هزینه کمتر، بیماران مبتلا به شکستگی ترجیح زیادی برای مصرف آسپرین و تجویز خوراکی آن (در مقایسه با تزریق زیرجلدی هپارین با وزن مولکولی کم) نشان داده‌اند. ما کارآزمایی پیشگیری از لخته در ترومای ارتوپدی (PREVENT CLOT) را برای بررسی اثربخشی و ایمنی ترومبوپروفیلاکسی با آسپرین در مقایسه با هپارین با وزن مولکولی پایین در بیماران مبتلا به شکستگی انجام دادیم. این کارآزمایی تصادفی سازی شده عمل‌گرایانه از دیدگاه سیاست پیشگیری از ترومبوپروفیلاکسی بیمارستانی طراحی شد و هدف آن ارزیابی این بود که آیا آسپرین نسبت به هپارین با وزن مولکولی پایین با توجه به پیامدهای ترومبوآمبولیک

در بیماران مبتلا به ترومای ارتوپدی ضعیف تر است یا نه.

روش‌ها

طراحی آزمایشی

ما کارآزمایی PREVENT CLOT را در ۲۱ مرکز تروما در ایالات متحده و کانادا انجام دادیم. کارآزمایی توسط محقق آغاز شد، توسط کمیته پروتکل طراحی شد و با همکاری بیماران و سایر ذینفعان مربوطه برنامه‌ریزی و اجرا شد. اهداف و طراحی آزمایشی قبلاً منتشر شده است. ۱۷ پروتکل (شامل طرح تجزیه و تحلیل آماری) و ضمیمه تکمیلی (شامل طرح دقیق نتایج) با متن کامل این مقاله در NEJM.org موجود است. اعضای کمیته نگارش تحلیل‌ها را انجام دادند و اولین پیش‌نویس نسخه خطی را نوشتند. همه اعضای کمیته نگارش پیش‌نویس را اصلاح کردند و موافقت کردند که نسخه خطی را برای انتشار ارائه کنند و صحت و کامل بودن داده‌ها و وفاداری آزمایش را به پروتکل تضمین کنند. هیچ توافقی بین حامی و نویسندگان یا مؤسسات آنها در مورد محرمانه بودن داده‌ها وجود نداشت.

نظارت بر کارآزمایی

حامی هیچ نقشی در طراحی یا اجرای آزمایش، جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها، یا تهیه نسخه خطی نداشت. دپارتمان ارتوپدی در دانشکده پزشکی دانشگاه مریلند و مرکز هماهنگی کنسرسیون تحقیقات تروما در دانشکده بهداشت عمومی جان هاپکینز بلومبرگ، کارآزمایی را رهبری کردند و بر جمع‌آوری داده‌ها توسط کارکنان تحقیقاتی در مراکز ثبت‌نام نظارت کردند. این کارآزمایی توسط هیئت‌های اخلاق تحقیق در مرکز هماهنگ‌کننده و تمامی بیمارستان‌های شرکت‌کننده تأیید شد.

بیماران

بیمارانی که در کارآزمایی شرکت کردند ۱۸ سال یا بیشتر داشتند و یک شکستگی اندام تحت درمان جراحی یا شکستگی لگن یا استابولوم که به صورت جراحی یا غیرجراحی درمان شده بود داشتند. ما شکستگی‌های اندام فوقانی را از شانه تا میچ دست و شکستگی‌های اندام تحتانی را از باسن تا میانه پا در نظر گرفتیم. شکستگی‌های دست (کارپال، متاکارپ، و فالانژها) و جلوی پا (متاتارس و فالانژ) را حذف کردیم. معیارهای اصلی خروج، ورود به بیمارستان بیش از ۴۸ ساعت پس از آسیب یا دریافت سه دوز یا بیشتر از ترومبوپروفیلاکسی قبل از ارائه رضایت آگاهانه برای ثبت‌نام در کارآزمایی بود. بیمارانی که در ۶ ماه گذشته سابقه تشخیص ترومبوآمبولی وریدی داشتند، در زمان بستری داروهای ضد انعقاد درمانی دریافت می‌کردند یا اختلال انعقاد خون مزمن داشتند، از مطالعه خارج شدند. معیارهای اضافی ورود و خروج از کارآزمایی در ضمیمه تکمیلی و پروتکل توضیح داده شده است. همه شرکت‌کنندگان رضایت آگاهانه کتبی امضا کردند.

تصادفی‌سازی و مداخلات

بیماران به طور تصادفی در نسبت ۱:۱ برای دریافت آسپرین یا هپارین با وزن مولکولی پایین برای ترومبوپروفیلاکسی قرار گرفتند. تصادفی‌سازی با اندازه بلوک‌های متغیر و طبقه‌بندی بر اساس سایت بالینی با استفاده از یک ساختار خودکار تعبیه شده در سیستم ثبت داده‌های الکترونیکی پژوهشی انجام شد. بیماران و پزشکان معالج آنها از تکالیف گروه کارآزمایی آگاه بودند. با این حال، ترومبوپروفیلاکسی اختصاص داده شده برای اهداف نظارت بر داده‌ها، قضاوت، و تجزیه و تحلیل مخفی شد. بیماران گروه هپارین با وزن مولکولی پایین انوکسپارین زیرجلدی را با دوز از پیش تعیین شده ۳۰ میلی گرم دو بار در روز دریافت کردند. سطوح دوز تعدیل‌شده برای بیماران مبتلا به چاقی یا بیماری کلیوی یا در نتیجه سایر نشانه‌های پزشکی طبق پروتکل‌های موجود در

هر محل مجاز بود. بیماران گروه آسپرین، آسپرین را با دوز ۸۱ میلی گرم دو بار در روز دریافت کردند تا احتمال پابندی به مداخله دو بار در روز متعادل شود. مدت ترومبوپروفیلاکسی می تواند با ترخیص از بیمارستان خاتمه یابد با توجه به عدم توافق در مورد مدت زمان مناسب درمان یا براساس پروتکل های بالینی هر بیمارستان ادامه یابد. با این حال، به سایت ها دستور داده شد که اندیکاسیون یا مدت ترومبوپروفیلاکسی را براساس انتساب گروهی تغییر ندهند. پابندی به درمان روزانه در طول بستری و در زمان ترخیص از بیمارستان کنترل می شد. پابندی به پروتکل با دو شرط تعیین شد. ابتدا، بیمار باید حداقل ۸۰ درصد از دوزهای اختصاص داده شده داروی آزمایشی در بیمارستان را رعایت می کرد. دوم، اگر درمان ترومبوپروفیلاکسی در زمان ترخیص از بیمارستان تجویز می شد، باید داروی آزمایشی بود که به طور تصادفی به آن بیمار اختصاص داده شده بود، تجویز می شد. بیماری که هر دو شرایط را داشت به پروتکل پایبند بود.

نتایج آزمایش

پیامد اولیه مرگ به هر علتی در ۹۰ روز بود. پیامد اولیه مرگ مربوط به آمبولی ریه بود و مرگ به هر علت دیگری به عنوان یک پیامد ثانویه بود. پیامد اولیه در ژانویه ۲۰۲۱، قبل از انتشار پروتکل، نهایی کردن طرح تجزیه و تحلیل آماری، تکمیل استخدام، یا بررسی داده های کارآزمایی، به مرگ به هر دلیل در ژانویه ۲۰۲۱ تغییر یافت. تغییر در پیامد اولیه به دلیل نگرانی در مورد طبقه بندی نادرست و رقابت خطر با نتیجه مرگ خاص ایجاد شد. ما از پایگاه داده Lexis Nexis Accurant، شامل داده های فایل اصلی مرگ با دسترسی محدود، برای به دست آوردن اطلاعات بیشتر درباره مرگ و میر در مورد بیماران با وضعیت ناشناخته در ۹۰ روز پس از تصادفی سازی استفاده کردیم. پیامدهای ثانویه شامل مرگ با علت خاص، آمبولی ریه غیرکشنده و ترومبوز ورید عمقی بود. یک کمیته سه نفره که اعضای آن از تکالیف گروه آزمایشی بی اطلاع بودند، مرگ با علت خاص را با

تمرکز خاص بر مرگ مرتبط با آمبولی ریه قضاوت کردند. سه گروه مرگ با علت خاص مورد استفاده قرار گرفت: مرگ مربوط به آمبولی ریه، مرگ احتمالاً مربوط به آمبولی ریه، و مرگی که بعید است به آمبولی ریه مربوط باشد. آمبولی ریه غیرکشنده نیز توسط کمیته مورد قضاوت قرار گرفت و به عنوان هر نوع، بزرگ، ملایم، از نظر بالینی مهم، یا بدون علامت و در یک محل سگمنتال یا ساب سگمنتال گزارش شد. علاوه بر این، رویدادهای ترومبوز ورید عمقی براساس محل پروگزیمال یا دیستال زیر طبقه بندی شدند. معیارهای قضاوت در مورد نتایج ثانویه در پیوست تکمیلی توضیح داده شده است. این پروتکل غربالگری را برای آمبولی ریه و ترومبوز ورید عمقی در بیماران بدون علامت را مشخص نکرد. پیامدهای ایمنی ثانویه شامل حوادث خونریزی، عوارض زخم و عفونت های محل جراحی بود. وقایع خونریزی شامل خونریزی علامت دار در ناحیه یا اندام بحرانی بود. خونریزی که باعث افت سطح هموگلوبین ۲۰ گرم در لیتر یا بیشتر در یک دوره ۲۴ ساعته شده و منجر به تزریق دو یا چند واحد خون کامل یا گلبول قرمز شود. یا خونریزی که منجر به جراحی مجدد شود. عوارض زخم شامل تخلیه زخم، هماتوم یا سروز یک آسیب ارتوپدی بود که منجر به جراحی بعدی می شد. ما عفونت های محل جراحی را با استفاده از معیارهای مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری برای عفونت برش عمیق یا فضای اندام که منجر به درمان جراحی می شود، تعریف کردیم. تمام نتایج کارآزمایی در عرض ۹۰ روز پس از تصادفی سازی مورد ارزیابی قرار گرفت و از طریق مصاحبه با بیمار که توسط تیم تحقیقاتی بالینی طی یک قرار ملاقات بالینی یا تلفنی انجام شد، مشخص شد. روش های اضافی مورد استفاده در بیمارانی که پیگیری بالینی را قبل از ۹۰ روز متوقف کرده اند یا به تماس تلفنی پاسخ نداده اند در ضمیمه تکمیلی توضیح داده شده اند.

تحلیل آماری

محاسبه اندازه نمونه مورد استفاده در کارآزمایی، بروز پایه مرگ به هر علتی را در گروه هپارین با وزن مولکولی پایین ۱/۰ درصد فرض کرد. براساس نظرسنجی از بیماران و جراحان، ما یک حاشیه ۰/۷۵ درصدی برای مرگ به هر علتی تعیین کردیم. (جزئیات تجزیه و تحلیل آماری در پیوست و پروتکل تکمیلی ارائه شده است.) ما محاسبه کردیم که حجم نمونه ۱۲۲۰۰ بیمار این کارآزمایی را با قدرت ۹۵ درصدی برای تعیین اینکه آیا آسپرین نسبت به هپارین با وزن مولکولی پایین نسبت به مرگ به هر علتی بهتر است یا نه، ارائه می‌کند. تجزیه و تحلیل‌های موقت، با تکالیف گروه آزمایشی پوشانده شده، توسط یک تحلیل‌گر مرکز هماهنگ‌کننده انجام شد و تنها توسط هیئت نظارت بر داده‌ها و ایمنی ارزیابی شد. ما رویکرد قصد درمان را برای تحلیل اولیه خود دنبال کردیم. نتیجه اولیه با استفاده از برآوردهای Kaplan-Meier اختصاصی درمان ارزیابی شد، و ما ضعیف نبودن درمان را با مرز بالایی یک فاصله اطمینان ۹۶/۲ درصدی دو طرفه (برای در نظر گرفتن دو تجزیه و تحلیل موقت) و یک حاشیه غیرحقوقی ۰/۷۵ درصد ارزیابی کردیم. اگر معیار ضعیف نبودن برآورده می‌شد، برنامه‌ریزی کردیم که برای برتری آزمایش کنیم. ما همه پیامدهای ثانویه را با استفاده از توابع بروز تجمعی ارزیابی کردیم که شامل مرگ به هر علتی به عنوان خطر رقابتی برای رویدادهای غیرکشنده و مرگ خاص با علت خاص به عنوان خطر رقابتی برای سایر علل مرگ می‌شد. اگر وضعیت نتیجه نهایی بیمار وجود نداشت، داده‌ها در آخرین برخورد بالینی شناخته شده بیمار حذف می‌شدند. یک تجزیه و تحلیل ثانویه اثرات درمانی را در جمعیت بیمارانی که حداقل ۸۰ درصد از دوزهای داروی داخل بیمارستانی خود را رعایت کرده بودند و در صورت تجویز ترومبوپروفیلاکسی، داروی آزمایشی را به طور تصادفی در زمان ترخیص دریافت کردند، تخمین زد. تخمین‌های تفاوت ریسک و فواصل اطمینان ۹۵٪ را برای همه پیامدهای ثانویه گزارش کردیم، اما آزمون

فرضیه‌های رسمی را انجام ندادیم. ما تخمین‌های درمان را براساس مرکز طبقه‌بندی نکردیم تا از تحمیل مفروضات مدل‌سازی اضافی که ممکن است با توجه به تعداد مراکز نسبت به نرخ‌های پایین رویداد ایجاد شود، جلوگیری کنیم. ما احتمالات پیامد ۹۰ روزه خاص درمان را گزارش می‌کنیم، همانطور که توسط تخمین گر Kaplan-Meier برای پیامد اولیه و توابع وقوع تجمعی برای پیامدهای ثانویه محاسبه می‌شود. این روش بیش از درصدهای ساده برای منعکس کردن پیگیری افتراقی در برخی بیماران و برای سازگاری با برآوردهای اثر درمان ما انتخاب شد. ما عرض فواصل اطمینان پیامد ثانویه را برای مقایسه‌های چندگانه تنظیم نکردیم، و بنابراین نباید از فواصل اطمینان ۹۵ درصد برای استنتاج اثرات درمان استفاده کرد. ما یک تجزیه و تحلیل زیرگروهی از پیش تعیین شده را برای مرگ ناشی از هر علتی وارد کردیم که تغییرات اثر را براساس سن (> 60 سال یا ≥ 60 سال) بررسی کرد.

Table 1.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*			
Characteristic	Aspirin (N = 6101)	Low-Molecular- Weight Heparin (N = 6110)	Total (N = 12,211)
Age — yr†	44.5±18.0	44.7±17.6	44.6±17.8
Male sex — no. (%)†	3832 (62.8)	3769 (61.7)	7601 (62.2)
Race or ethnic group — no. (%)‡			
Non-Hispanic White	3821 (62.6)	3897 (63.8)	7718 (63.2)
Non-Hispanic Black	1236 (20.3)	1216 (19.9)	2452 (20.1)
Hispanic	774 (12.7)	736 (12.0)	1510 (12.4)
Other	212 (3.5)	200 (3.3)	412 (3.4)
Median body-mass index (IQR)§	27.1 (23.6–31.8)	27.5 (23.8–32.8)	27.4 (23.7–32.3)
Risk factor — no. (%)			
Previous VTE	43 (0.7)	46 (0.8)	89 (0.7)
Cancer	140 (2.3)	166 (2.7)	306 (2.5)
Diabetes	500 (8.2)	508 (8.3)	1008 (8.3)
Smoking status¶			
Never smoked	3012 (49.4)	2935 (48.0)	5947 (48.7)
Former smoker	986 (16.2)	1031 (16.9)	2017 (16.5)
Current smoker	2099 (34.4)	2139 (35.0)	4238 (34.7)
Receipt of medication before injury — no. (%)			
Aspirin¶	496 (8.1)	476 (7.8)	972 (8.0)
OCP or estrogen¶	112 (1.8)	107 (1.8)	219 (1.8)
Plavix or other antiplatelet¶	55 (0.9)	52 (0.9)	107 (0.9)
Without health insurance — no. (%)**	1355 (22.2)	1288 (21.1)	2643 (21.6)
Injury Severity Score††			
Median (IQR)	9 (4–10)	9 (4–10)	9 (4–10)
Distribution — no. (%)			
<9	2522 (41.3)	2606 (42.7)	5128 (42.0)
9 to 15	2715 (44.5)	2607 (42.7)	5322 (43.6)
>15	833 (13.7)	864 (14.1)	1697 (13.9)
Injury region — no. (%)††			
Lower extremity	5346 (87.6)	5336 (87.3)	10,682 (87.5)
Upper extremity	1655 (27.1)	1688 (27.6)	3343 (27.4)
Abdomen	758 (12.4)	808 (13.2)	1566 (12.8)
Spine	608 (10.0)	655 (10.7)	1263 (10.3)
Thorax	1083 (17.8)	1163 (19.0)	2246 (18.4)
Neck	59 (1.0)	74 (1.2)	133 (1.1)
Face	816 (13.4)	875 (14.3)	1691 (13.8)
Head	778 (12.8)	783 (12.8)	1561 (12.8)
Fracture — no. (%)			
Lower extremity only	4093 (67.1)	4046 (66.2)	8139 (66.7)
Upper extremity only	724 (11.9)	741 (12.1)	1465 (12.0)
Lower and upper extremities	1253 (20.5)	1290 (21.1)	2543 (20.8)

نتایج:

بیماران

از آوریل ۲۰۱۷ تا آگوست ۲۰۲۱، از ۱۲۲۱۱ بیمار که به طور تصادفی برای دریافت آسپرین (۶۱۰۱ بیمار) یا هپارین با وزن مولکولی پایین (۶۱۱۰ بیمار) برای آنالیز اولیه (شکل S1 و جداول S1 و S2) انتخاب شدند، رضایت نامه کتبی دریافت کردیم. (در پیوست تکمیلی). پیگیری بیمار در فوریه ۲۰۲۲ تکمیل شد و داده‌های پیامد اولیه برای ۸/۹۶ درصد بیماران در دسترس بود.

اکثریت بیماران (۶۲/۳٪) مرد و میانگین سنی $44/6 \pm 17/8$ سال بود. میانگین امتیاز شدت آسیب (معیار استاندارد شده شدت صدمات تروماتیک براساس بدترین صدمات موجود در حداکثر سه ناحیه مختلف بدن؛ دامنه امتیازات از ۱ تا ۷۵، با نمره بالاتر نشان‌دهنده آسیب شدیدتر) ۹ بود. مشخصات دموگرافیک، پزشکی و جراحی بیماران در ابتدا در دو گروه در هر دو جمعیت و هر پروتکل مشابه بود و تا حد زیادی نماینده جمعیت هدف بود (جدول ۱ و جداول S3 تا S5). ترومای ارتوپدی با یا بدون جراحی تنها عامل خطر شناخته شده حوادث ترومبومبولی در ۳۳۲۸ بیمار (۳/۲۷٪) بود. اکثر بیماران (۶۹/۲٪) کمتر از دو دوز هپارین با وزن مولکولی پایین قبل از شرکت در کارآزمایی دریافت کرده بودند (جدول S6). میانگین مدت زمان بستری $5/7 \pm 5/3$ روز بود. در زمان ترخیص از بیمارستان، ۵۴۴۷ بیمار (۴۵/۴٪) تحمل وزن بر اندام‌های آسیب دیده را نداشتند و ۴۳۷۳ بیمار (۳۶/۴٪) مجاز به تحمل وزن کامل بر روی اندام‌های آسیب‌دیده خود بودند (جدول S7 و S8). پابندی به مداخله تعیین شده معیارهای پابندی به پروتکل بستری در ۵۷۷۸ بیمار (۹۴/۷٪) در گروه آسپرین و در ۵۲۹۱ بیمار (۹۶/۹٪) در گروه هپارین با وزن مولکولی پایین رعایت شد. میانگین تعداد دوزهای دوران بستری داروی آزمایشی در گروه آسپرین $6/8 \pm 8/10$ و در گروه هپارین با وزن مولکولی پایین $1/9 \pm 5/10$ بود. در زمان ترخیص، ۹۱ درصد بیماران ترومبوپروفیلاکسی دریافت می‌کردند: ۶/۹۳ درصد در گروه آسپرین و ۸۸/۸ درصد در گروه هپارین با وزن مولکولی پایین (جدول S9).

میانگین مدت ترومبوپروفیلاکسی تجویز شده در هنگام ترخیص ۲۱ روز (محدوده بین چارکی، ۱۹ تا ۲۱) در گروه آسپرین و ۲۱ روز (محدوده بین چارکی، ۱۴ تا ۲۱) در گروه هپارین با وزن مولکولی پایین بودن معیارهای پابندی به پروتکل در هنگام ترخیص توسط کل ۵۷۶۰ بیمار (۹۴/۴٪) در گروه آسپرین و ۵۳۰۵ بیمار (۸۶/۶٪) در گروه هپارین برآورده شد. جمعیت هر پروتکل شامل ۸۷/۴٪ از بیماران ثبت نام شده (۹۰/۲٪ از گروه آسپرین و ۸۴/۶٪ از گروه هپارین) بود که هر دو معیار رعایت پروتکل بستری و ترخیص را داشتند.

Figure 1.

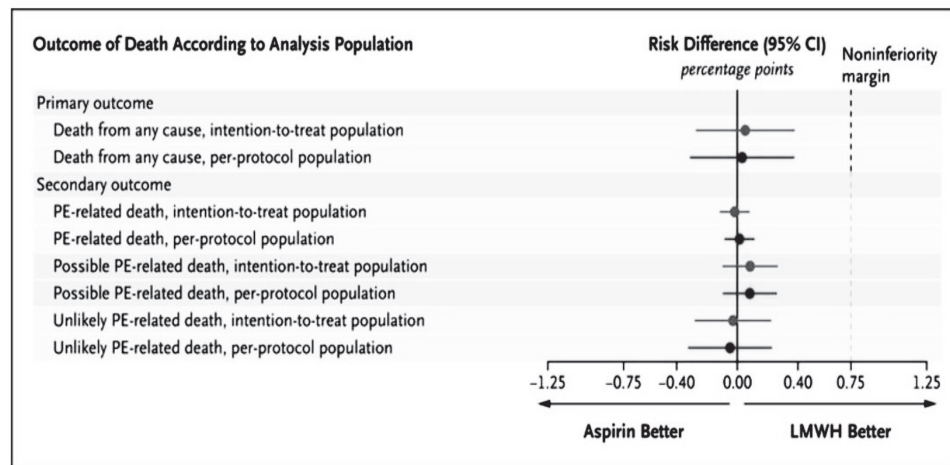


Table 2.

Outcome	Intention-to-Treat Population			Per-Protocol Population		
	Aspirin (N = 6101)	Low-Molecular- Weight Heparin (N = 6110)	Difference (CI)†	Aspirin (N = 5505)	Low-Molecular- Weight Heparin (N = 5170)	Difference (CI)†
	no. (% 90-day probability)	no. (% 90-day probability)		no. (% 90-day probability)	no. (% 90-day probability)	
Primary outcome: death from any cause	47 (0.78)	45 (0.73)	0.05 (-0.27 to 0.38)‡	41 (0.75)	38 (0.72)	0.03 (-0.31 to 0.38)
Secondary efficacy outcome§						
Cause-specific death						
Death related to PE	4 (0.07)	5 (0.08)	-0.02 (-0.12 to 0.08)	4 (0.07)	3 (0.06)	0.01 (-0.08 to 0.11)
Death possibly related to PE	18 (0.30)	14 (0.22)	0.08 (-0.10 to 0.27)	14 (0.26)	10 (0.18)	0.08 (-0.10 to 0.26)
Death unlikely to be related to PE	29 (0.49)	31 (0.52)	-0.03 (-0.28 to 0.22)	27 (0.50)	28 (0.55)	-0.05 (-0.33 to 0.23)
PE type						
Any	90 (1.49)	90 (1.49)	0 (-0.43 to 0.43)	50 (0.92)	43 (0.84)	0.08 (-0.17 to 0.54)
Massive	1 (0.02)	3 (0.05)	-0.03 (-0.10 to 0.03)	0 (0.00)	2 (0.04)	-0.04 (-0.09 to 0.02)
Submassive	22 (0.36)	15 (0.25)	0.12 (-0.08 to 0.31)	11 (0.20)	10 (0.20)	0.01 (-0.16 to 0.18)
Clinically significant	61 (1.01)	64 (1.06)	-0.05 (-0.41 to 0.31)	34 (0.62)	26 (0.51)	0.11 (-0.17 to 0.40)
Asymptomatic	3 (0.05)	5 (0.08)	-0.03 (-0.12 to 0.06)	2 (0.04)	2 (0.04)	0 (-0.08 to 0.07)
Segmental	61 (1.01)	59 (0.98)	0.03 (-0.32 to 0.39)	36 (0.66)	26 (0.51)	0.15 (-0.14 to 0.44)
Subsegmental	38 (0.63)	40 (0.66)	-0.03 (-0.32 to 0.25)	23 (0.42)	22 (0.43)	-0.01 (-0.26 to 0.24)
DVT type						
Any	151 (2.51)	103 (1.71)	0.80 (0.28 to 1.31)	109 (2.01)	73 (1.44)	0.57 (0.08 to 1.07)
Proximal	74 (1.23)	59 (0.98)	0.25 (-0.12 to 0.62)	46 (0.85)	41 (0.81)	0.04 (-0.30 to 0.39)
Distal	87 (1.45)	52 (0.86)	0.58 (0.20 to 0.96)	65 (1.20)	36 (0.71)	0.49 (0.12 to 0.86)
Secondary safety outcome						
Bleeding complication	834 (13.72)	869 (14.27)	-0.54 (-1.78 to 0.69)	730 (13.30)	693 (13.44)	-0.14 (-1.43 to 1.16)
Wound complication	8 (0.13)	14 (0.23)	-0.10 (-0.25 to 0.05)	7 (0.13)	10 (0.20)	-0.07 (-0.22 to 0.09)
Infection	103 (1.73)	93 (1.55)	0.18 (-0.28 to 0.64)	100 (1.86)	69 (1.36)	0.50 (0.02 to 0.98)

* Percentages are calculated with the use of treatment-specific 90-day outcome probabilities, as calculated by a Kaplan-Meier estimator for the primary outcome and cumulative-incidence functions for the secondary outcomes, and do not use the group population as the denominator. This method was chosen over simple percentages to reflect the differential follow-up in some patients and for consistency with the treatment-effect estimates. DVT denotes deep-vein thrombosis, and PE pulmonary embolism.

† The confidence intervals are 95% confidence intervals for all the measures except death from any cause, for which 96.2% confidence intervals are shown.

‡ P<0.001 for noninferiority.

§ Because the statistical analysis plan did not include a provision for correcting for multiplicity when conducting tests for secondary or other outcomes, results are reported as point estimates and confidence intervals. The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity, so the intervals should not be used to infer definitive treatment effects for secondary outcomes.

پیامدهای اولیه

در طول دوره پیگیری ۹۰ روزه، مرگ در ۴۷ بیمار از ۱۶۰۱ بیمار در گروه آسپرین و ۴۵ نفر از ۶۱۱۰ بیمار در گروه هپارین رخ داد. (جدول ۲، شکل ۱ و شکل S2). آسپرین نسبت به هپارین با وزن مولکولی پایین ($P < 0.001$) ضعیف‌تر نبود، اما در پیشگیری از مرگ به هر علتی نیز برتری نداشت ($P = 0.63$). تجزیه و تحلیل نتیجه اولیه در هر پروتکل، یافته‌های مشابهی را ایجاد کرد (تفاوت ۰۳/۰ درصد؛ ۲/۹۶٪ فاصله اطمینان (CI) ۰/۳۱ - تا ۳۸/۰). از ۹۲ بیمار فوت شده، ۷۹ نفر (۸۵/۹٪) به پروتکل پایبند بودند و میانگین $12/1 \pm 13/1$ دوز داروی آزمایشی را دریافت کردند. ما اثر درمان افتراقی را براساس سن بیمار بر مرگ به هر علت مشاهده نکردیم: در بین بیماران کمتر از ۶۰ سال، این تفاوت ۰۲/۰ درصد بود (۹۵٪ فاصله اطمینان CI) (۰/۲۱ - تا ۰/۲۵) و در بین بیماران دارای حداقل ۶۰ سال سن یا بیشتر، تفاوت ۰/۱۶ واحد درصد (۹۵٪ فاصله اطمینان CI) (۰/۹۴ - تا ۱/۲۵) بود (شکل S۳).

پیامدهای ثانویه

تفاوت بین گروهی در احتمال ۹۰ روزه که مرگ مربوط به آمبولی ریه است مشابه تفاوت در احتمال عدم ارتباط مرگ با آمبولی ریه بود (به ترتیب ۰/۰۲ و ۰/۰۳ امتیاز درصد) (جدول ۲، شکل S4 و S5 و جدول S10). تفاوت بین گروهی در احتمال ۹۰ روزه که مرگ احتمالاً ناشی از آمبولی ریه بوده است (۰/۰۸ درصد) مشابه پیامد اولیه بود (جدول ۲ و شکل S6). آمبولی ریه غیرکشنده در ۹۰ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۱/۴۹٪) در گروه آسپرین و در ۹۰ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۱/۴۹٪) در گروه هپارین رخ داد (تفاوت، ۰/۰۰ درصد). (۹۵٪ - ۰/۴۳، CI تا ۰/۴۳) (جدول ۲ و شکل S7). اکثر آمبولی‌های ریه غیرکشنده طی ۷ روز (محدوده بین چارکی، ۳ تا ۲۲) پس از تصادفی‌سازی اتفاق افتاد و نظارت بر ترومبوآمبولی وریدی در دو گروه مشابه بود (جدول S11). ترومبوز ورید عمقی

در ۱۵۱ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۲/۵۱٪) در گروه آسپرین و در ۱۰۳ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۱/۷۱٪) در گروه هپارین با وزن مولکولی پایین (تفاوت، ۰/۸۰ درصد) رخ داد. (۹۵٪ فاصله اطمینان CI)، ۰/۲۸ تا ۱/۳۱) (جدول ۲ و شکل S8). تفاوت بین گروهی در ترومبوز ورید عمقی دیستال ۰/۵۸ درصد (۹۵٪ فاصله اطمینان CI)، ۰/۲۰ تا ۰/۹۶) و تفاوت بین گروه‌ها در ترومبوز ورید عمقی پروگزیمال ۰/۲۵ درصد بود (۹۵٪، -۰/۱۲ تا ۰/۶۲). میانگین زمان از تصادفی‌سازی تا وقوع ترومبوز ورید عمقی ۱۶ روز (محدوده بین چارکی، ۷ تا ۳۵) بود.

نتایج ایمنی

حوادث خونریزی در ۸۳۴ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۱۳/۷۲٪) در گروه آسپرین و در ۸۶۹ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۱۴/۲۷٪) در گروه هپارین با وزن مولکولی پایین (تفاوت، -۰/۵۴ درصد) رخ داد. (جدول ۲، جدول S12 و شکل S9). زمان متوسط تا خونریزی ۲ روز پس از تصادفی‌سازی (محدوده بین چارکی، ۱ تا ۴) در گروه آسپرین و ۲ روز پس از تصادفی‌سازی در گروه هپارین با وزن مولکولی پایین (محدوده بین چارکی، ۱ تا ۳) بود. عوارض زخم در ۸ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۰/۱۳٪) در گروه آسپرین و در ۱۴ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۰/۲۳٪) در گروه هپارین با وزن مولکولی پایین (تفاوت، -۰/۱۰ درصد) رخ داد. (۹۵٪ - ۰/۲۵، CI تا ۰/۰۵) (شکل S10). عفونت‌های عمیق محل جراحی در ۱۰۳ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۱/۷۳٪) در گروه آسپرین و در ۹۳ بیمار (احتمال ۹۰ روزه، ۱/۵۵٪) در گروه هپارین (تفاوت، ۰/۱۸ درصد) رخ داد. امتیاز؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان CI)، ۰/۲۸ - تا ۰/۶۴) (شکل S11). وقوع سایر عوارض جانبی جدی در دو گروه مشابه بود (جدول S13).

بحث

ما دریافتیم که ترومبوپروفیلاکسی با آسپرین برای پیشگیری از مرگ به هر علتی در بیماران مبتلا به شکستگی لگن یا استابولوم که با یا بدون جراحی یا

شکستگی اندام‌ها تحت درمان جراحی قرار گرفته‌اند، نسبت به هپارین با وزن مولکولی پایین ضعیف‌تر نیست. نتیجه تجزیه و تحلیل از پیش تعیین شده در هر پروتکل با یافته اولیه سازگار بود. یافته‌های ضعیف نبودن آسپرین در پیشگیری از مرگ به هر علتی با نتایج ثابتی با توجه به پیامدهای ثانویه، از جمله نتیجه مرگ مرتبط با آمبولی ریه و نتیجه آمبولی ریه غیرکشنده، تأیید شد. ترومای ارتوپدی تنها عامل خطر شناخته شده برای ترومبوآمبولی وریدی برای یک چهارم بیماران بود. ترومبوزهای ورید عمقی کمتری در بین بیماران گروه هپارین با وزن مولکولی پایین نسبت به گروه آسپرین مشاهده شد (۲/۵۱٪ در مقابل ۱/۷۱٪؛ تفاوت، ۰/۸ درصد؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان CI)،

(۰/۲۸ تا ۱/۳۱) همچنین ترومبوزهای ورید عمقی دیستال کمتری نیز در این گروه مشاهده شد (۱/۴۵٪ در مقابل ۰/۸۶٪؛ تفاوت، ۰/۵۸ درصد، ۹۵٪ فاصله اطمینان CI)، (۰/۲۰ تا ۰/۹۶).

علاوه بر این، هیچ علامتی مبنی بر افزایش خطر ایمنی با ترومبوپروفیلاکسی آسپرین در این جمعیت بیمار یا شواهدی از اثربخشی متفاوت براساس سن بیمار وجود نداشت. نتایج ما با نتایج یک کارآزمایی قبلی مطابقت دارد که نشان می‌دهد آسپرین به اندازه هپارین با وزن مولکولی پایین در پیشگیری از ترومبوآمبولی کشنده پس از ترومای ارتوپدی ایمن و مؤثر است. مشاهدات ما با توجه به حوادث ترومبوز ورید عمقی کمتر در بیمارانی که هپارین با وزن مولکولی پایین دریافت کردند در این کارآزمایی با تخمین نقطه‌ای از سه کارآزمایی قبلی که شامل بیمارانی بود که تحت عمل آرتروپلاستی لگن یا زانو قرار گرفته بودند، مطابقت دارد. با این حال، تفاوت‌هایی که در دو مورد از سه کارآزمایی قبلی گزارش شد، از نظر آماری معنی‌دار نبود. ما مرگ به هر علتی را به عنوان پیامد اولیه را، به دلیل اهمیت فوق‌العاده تعیین آن در بررسی از ترومبوپروفیلاکسی در بیماران تروما، و قابلیت اطمینان علمی برای بیماران برای کارآزمایی انتخاب کردیم. یا این حال، ما همچنین تصدیق می‌کنیم که هنگام مقایسه عوامل ترومبوپروفیلاکسی، محافظت در برابر

حوادث ترومبوآمبولیک غیرکشنده مورد توجه دقیق قرار می‌گیرد. به این ترتیب، ما ترومبوآمبولی وریدی و پیامدهای ایمنی را برای ارائه مقایسه کامل‌تری از دو داروی آزمایشی وارد کردیم. کارآزمایی‌های قبلی ترومبوپروفیلاکسی از نتیجه ترکیبی مرگ، آمبولی ریوی یا ترومبوز ورید عمقی استفاده کرده‌اند. اندازه این کارآزمایی امکان ارزیابی هر یک از این پیامدها را فراهم می‌کند. ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی همراه با بیمارانی که شکستگی‌های ضربه‌ای دارند و ویژگی‌های مشابه با کسانی که در این کارآزمایی ثبت‌نام کرده‌اند، اکنون می‌توانند ضعیف نبودن درمان با آسپرین را نسبت به هپارین با وزن مولکولی پایین (تفاوت، ۰/۰۵ درصد؛ ۹۶/۲٪ فاصله اطمینان CI)،

(۰/۲۷ تا ۰/۳۸) و موارد مشابه ارزیابی کنند. یافته‌های آمبولی ریه در دو گروه در برابر افزایش هزینه و تجویز با تزریق هپارین با وزن مولکولی پایین و ارتباط آن با ترومبوزهای ورید عمقی کمتر (تفاوت ۰/۸۰ درصد؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان CI): (۰/۲۸ تا ۱/۳۱) نیز قابل مشاهده است. این آزمایش چندین محدودیت دارد. اول، ما چالش‌های ثبت‌نام در بستری اولیه بیمارستان را به دلیل آسیب‌های جدی جمعیت آزمایشی پیش‌بینی کردیم. بنابراین، ما به بیماران واجد شرایط اجازه دادیم تا قبل از کسب رضایت، حداکثر دو دوز هپارین با وزن مولکولی پایین را به عنوان مراقبت استاندارد دریافت کنند. از آنجایی که نیمه عمر هپارین با وزن مولکولی پایین ۳ تا ۴ ساعت است، ما گمان می‌کنیم که این دوزهای اولیه بعید است که بر یافته‌های کارآزمایی تأثیر بگذارد. برعکس، نیمه عمر طولانی‌تر آسپرین ممکن است در بیمارانی که بدون ترومبوپروفیلاکسی مرخص شده‌اند، محافظت پایدار متفاوتی ایجاد کند. دوم، با توجه به تنوع توصیه‌های راهنمای بالینی برای مدت ترومبوپروفیلاکسی در مؤسسات مختلف و طراحی کارآزمایی ما، مدت درمان ترومبوپروفیلاکسی و الزامی بودن تفاوت در طول مدت درمان ترومبوپروفیلاکسی پس از ترخیص از بیمارستان ممکن است بر نتایج تأثیر بگذارد. با این حال، ما مدت زمان تجویز شده ترومبوپروفیلاکسی را

که در دو گروه درمانی مشابه بود، نظارت کردیم. سوم، کارآزمایی یک طراحی برچسب بازداشت، بنابراین احتمال سوءظن تشخیصی یا سوگیری نظارتی در پیامد ثانویه ما وجود داشت. با این حال، خطر این سوگیری با پیامد اولیه عینی مرگ به هر علتی و با قضاوت گروهی از متخصصان مرگ مربوط به آمبولی ریه و حوادث آمبولی ریه کاهش یافت. همچنین، مشاهده کردیم که نسبت مشابهی از بیماران در دو گروه تحت آزمایش‌های غربالگری قرار گرفته‌اند. سرانجام، نتیجه اولیه از مرگ مربوط به آمبولی ریه به مرگ به هر علتی پس از شروع ثبت‌نام تغییر کرد، اما قبل از انتشار پروتکل، طرح تجزیه و تحلیل آماری نهایی شد. ما این تغییر را بدون اطلاع از نتایج کارآزمایی تکمیل کردیم. با وجود این محدودیت‌ها، یافته‌های ما از نظر بالینی معنادار هستند. بیماران مبتلا به ترومای ارتوپدی به دلیل هزینه کمتر و مصرف آسانتر آسپرین، به شدت آسپرین را به هپارین با وزن مولکولی پایین ترجیح می‌دهند. در بیماران بستری، داروهای خوراکی کمتر از داروهای ترومبوپروفیلاکسی تزریقی مورد تجویز قرار می‌گیرند. یک کمیته قضاوت که اعضای آن از تکالیف گروه کارآزمایی بی‌اطلاع بودند، همه پیامدهای مرگ و آمبولی ریه را بررسی کردند، که قابلیت اطمینان یافته‌های ما را بیشتر تأیید کرد. ما دریافتیم که ترومبوپروفیلاکسی با آسپرین برای پیشگیری از حوادث کشنده در بیماران مبتلا به ترومای ارتوپدی نسبت به هپارین با وزن مولکولی پایین ضعیف‌تر نبود و با میزان کم ترومبوز ورید عمقی، آمبولی ریه و مرگ به هر دلیلی در ۹۰ روز مرتبط بود. این یافته برای پیامدهای مرگ مربوط به آمبولی ریه و آمبولی ریه غیرکشنده سازگار بود. علاوه بر این، ما هیچ مدرکی مبنی بر خطرات ایمنی اضافی مرتبط با ترومبوپروفیلاکسی آسپرین در جمعیت کارآزمایی خود نیافتیم.

مبارزه با بیماری ویروسی نیل غربی

بررسی مجده واکسیناسیون

نویسندگان:

Carolyn V. Gould, M.D., J. Erin Staples, M.D., Claire Y.-H. Huang, Ph.D., Aaron C. Brault, Ph.D

مترجم: گیلدا خسرونی

شیوع بیماری را دشوار می‌کند و منجر به تغییرات منطقه‌ای و زمانی در بار بیماری می‌شود. به عنوان مثال، در شهرستان ماریکوپا، آریزونا، بیش از ۱۴۰۰ مورد بیماری WNV و ۱۰۰ مورد مرگ ناشی از آن در سال ۲۰۲۱ گزارش شده است، در حالی که در سال قبل تنها ۳ مورد بود. علاوه بر عوارض و مرگ‌ومیر، بیماری WNV هزینه‌های قابل توجهی را برای بیماران و جامعه به همراه دارد. بین سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۷، در مجموع ۳۱۰۹ نفر از ساکنان کالیفرنیا مبتلا به WNV در بیمارستان بستری شدند که هزینه‌های بیمارستانی تخمین زده شده به طور متوسط ۵۹/۹ میلیون دلار در سال است. پیشگیری اولیه از WNV و سایر بیماری‌های آربوویروسی خانگی در حال حاضر شامل اقدامات حفاظتی شخصی برای کاهش قرار گرفتن در معرض ناقلین و برنامه‌های کنترل پشه‌ها است. اما این رویکردها محدودیت‌هایی دارند. رعایت اقدامات حفاظتی شخصی، مانند پوشیدن بلوز آستین بلند و شلوار بلند، پرهیز از فعالیت‌های خارج از منزل در دوره‌های فعالیت بالای ناقل، و استفاده از دافع

زمان آن فرا رسیده است که نیاز به واکسن‌های ویروس نیل غربی (WNV) را بررسی کنیم. از زمان شناسایی اولیه آن در ایالات متحده در سال ۱۹۹۹، WNV به علت اصلی بیماری ویروسی (آربوویروسی) منتقله از بندپایان داخلی تبدیل شده است. بر اساس داده‌های مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) WNV که توسط پشه‌های آلوده از گونه کولکس منتشر شده است، باعث بیش از ۵۵۰۰۰ مورد گزارش شده از بیماری‌های انسانی شده است که بیش از ۲۷۰۰۰ مورد آنها مهاجم به سیستم عصبی بوده و ۲۶۰۰ مورد مرگ‌ومیر بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۲۱ بوده است. WNV همچنین یک تهدید مداوم بهداشت عمومی در بسیاری از مناطق جهان است. بزرگترین شیوع ثبت شده در اروپا در سال ۲۰۱۸ رخ داده است. علیرغم توسعه و گسترش برنامه‌های نظارت و کنترل پشه‌های منتقل‌کننده WNV در دو دهه گذشته، بار بیماری به طور مداوم هر ساله در ایالات متحده گزارش می‌شود. در سطح محلی، وقوع WNV هم از نظر جغرافیایی کانونی و هم پراکنده است، که پیش‌بینی



حشرات، اغلب کم است. برنامه‌های فشرده مدیریت کاهش میزان شیوع WNV مؤثر بوده‌اند، اما پرهزینه هستند و معمولاً تنها پس از وقوع بسیاری از موارد شروع می‌شوند. استراتژی‌های پیشگیرانه، مانند کاربرد حشره‌کش‌ها و کنترل فشرده پشه‌های بالغ در اوایل فصل، ترجیح داده می‌شوند، اما به دلیل پیچیدگی‌ها در ایجاد شاخص‌های ناقل و تنوع در نظارت و منابع قانونی، اجرای آن چالش برانگیز است.

West Nile Virus Vaccine Candidates Tested in Clinical Trials. ^a						
Vaccine Type, Name, and Trial	Age of Participants (yr)	No. of Participants Enrolled	No. and Timing of Doses	Immunogenicity	Serious Adverse Events Attributed to Vaccine	ClinicalTrials.gov Number
Live attenuated chimeric						
WN/DEN4-3'Δ30 (NIAID, NIH)						
Phase 1 trial, completed in 2005	18–50	56	1 Dose	55–75% Seroconversion (increase in PRNT ₅₀ by a factor of ≥4 at day 28 or 42)	None	NCT00094718
Phase 1 trial, completed in 2009	18–50	26	2 Doses, 6 mo apart	89% Seroconversion after second dose (increase in PRNT ₅₀ by a factor of ≥4 at day 28 or 42)	None	NCT00537147
Phase 1 trial, completed in 2016	50–65	28	2 Doses, 6 mo apart	95% Seroconversion after first dose by day 90 (PRNT ₅₀ ≥1:10)	None	NCT02186626
ChimeriVax-WN02, YFV 17D backbone (Sanofi Pasteur)						
Phase 2 trial, completed in 2009						
Part 1	18–40	112	1 Dose	>96% Seroconversion (increase in PRNT ₅₀ by a factor of ≥4 at day 28)	None	NCT00442169
Part 2	≥41	96	1 Dose	Approximately 96% seroconversion (increase in PRNT ₅₀ by a factor of ≥4 at day 28); GMT and viremia tended to be higher among persons ≥65 yr of age	None	NCT00442169
Phase 2 trial, completed in 2009	≥50	479	1 Dose	92–95% Seroconversion (increase in PRNT ₅₀ by a factor of ≥4 at day 28)	None	NCT00746798
DNA						
VRC-WNVDNA017-00-VP, first generation (NIAID, NIH, DVB, CDC)						
Phase 1 trial, completed in 2008	18–50	15	3 Doses, 4 wk apart	100% Had neutralizing antibodies detected (PRNT ₅₀) at 4 wk and 24 wk after third dose; titers were similar to those elicited in horses 3 wk after 1 dose of WNV DNA vaccine	None	NCT00106769
VRC-WNVDNA020-00-VP, second generation (NIAID, NIH)						
Phase 1 trial, completed in 2007	18–65	30	3 Doses, 4 wk apart	>96% Had neutralizing antibodies detected (EC ₅₀) at 4 wk after third dose	None	NCT00300417
Recombinant subunit						
WN-80E (Hawaii Biotech)						
Phase 1 trial, completed in 2009	18–45	25	3 Doses, 4 wk apart	Unpublished	Unpublished	NCT00707642
Inactivated whole virus						
HydroVax-001, hydrogen peroxide inactivated (Najit Technologies)						
Phase 1 trial, completed in 2016	18–49	51	2 Doses (1 μg or 4 μg), 4 wk apart	31–50% Seroconversion at 15 days after second dose (PRNT ₅₀ ≥20 with or without complement enhancement)	None	NCT02337868
Formalin inactivated (Nanotherapeutics)						
Phase 1–2 trial, completion date unknown	≥18	320	2 Doses, 3 wk apart; booster on day 180	All doses elicited immune response, with peak antibody responses after booster dose (microneutralization)	None	None

اگرچه چندین واکسن دامپزشکی مجوز گرفته‌اند، واکسن‌های WNV برای انسان فراتر از آزمایشات بالینی فاز ۱ یا ۲ پیشرفت نکرده‌اند. مطالعات بالینی انسانی با چندین نامزد واکسن، از جمله دو کایمیریک ضعیف شده زنده، یک DNA (نسل اول و دوم)، یک زیر واحد نو ترکیب، و دو واکسن کامل ویروس غیرفعال انجام شده است (جدول را ببینید). همه با حداقل عوارض جانبی همراه بودند، و اکثر آن‌ها ایمنی‌زایی مطلوبی داشتند، اگرچه واکسن ویروس غیرفعال فقط پاسخ‌های ایمنی متوسطی را برانگیخت.

در کارآزمایی‌های فاز ۲، سویه واکسن تب زرد نو ترکیب ضعیف شده زنده که ژن‌های پیش‌غشایی و پوششی (prM-E) WNV (ChimeriVax-WN02) را نشان می‌دهد، حتی در گروه‌های سنی مسن‌تر پس از یک دوز، ایمنی و ایمنی‌زایی خوبی داشت. عوامل متعددی مانع از حرکت واکسن‌های WNV به مراحل بعدی توسعه بالینی شده است، از جمله چالش‌های طراحی و اجرای مطالعات اثربخشی، نگرانی‌های بالقوه ایمنی واکسن، و هزینه‌های پیش‌بینی شده برنامه‌های واکسن WNV. به طور سنتی، آزمایش‌های بالینی تصادفی‌سازی شده فاز ۳ در مقیاس بزرگ، برای نشان دادن اثربخشی مورد نیاز است. با این حال، ماهیت پراکنده و غیرقابل پیش‌بینی شیوع بیماری WNV، انتخاب مناطق جغرافیایی و آماده‌سازی (به عنوان مثال، دریافت تأییدیه اخلاقی) برای کارآزمایی‌های اثربخشی واکسن قبل از شناسایی فعالیت WNV در طول فصل معین را چالش برانگیز می‌کند. علاوه بر این، بیماری شدید عمده‌تاً در مجموعه خاصی از جمعیت مشاهده می‌شود (یعنی افراد ۵۰ سال یا بیشتر یا کسانی که شرایط پزشکی زمینه‌ای خاصی دارند). اگر تعداد موارد در مناطق انتخاب شده برای کارآزمایی‌های بالینی کم باشد، ممکن است تکمیل ثبت نام سال‌ها طول بکشد. نکات پایانی یک کارآزمایی، مانند پیشگیری از بیماری عصبی، پیشگیری از همه بیماری‌ها یا پیشگیری از عفونت‌ها، بر امکان‌پذیر بودن آن تأثیر می‌گذارد. ارزیابی پیشگیری از عفونت دشوار است زیرا ویرمی کوتاه مدت است و

اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های اختصاصی WNV مورد نیاز برای تأیید عفونت باید بین ایمنی ناشی از واکسن و عفونت باید بین ایمنی ناشی از واکسن و عفونت تمایز قائل شود. همچنین نگرانی‌هایی در مورد ایمنی واکسن، به ویژه با نامزدهای واکسن ویروس ضعیف شده زنده، مطرح شده است. خطر ابتلا به ویرمی طولانی‌مدت و عوارض جانبی ناشی از واکسن‌های زنده در همان جمعیت‌هایی است که واکسیناسیون برای آنها توصیه می‌شود. اگرچه آزمایش‌های بالینی اولیه با واکسن‌های کایمیریک WNV عوارض جانبی جدی مرتبط با واکنش را در شرکت‌کنندگان مسن‌تر نشان نداد، تعداد شرکت‌کنندگانی که واکسینه شدند محدود بود. یکی دیگر از نگرانی‌های ایمنی بالقوه، تقویت بیماری (ADE) است که با سایر فلاوی ویروس‌ها و واکسن‌های مرتبط مشاهده شده است. با این حال، ADE با عفونت‌های WNV در افرادی که قبلاً در معرض فلاوی ویروس قرار گرفته‌اند مشاهده نشده است. در نهایت، هزینه‌های مرتبط با برنامه‌های واکسن WNV به عنوان یک مانع بالقوه برای توسعه واکسن ذکر شده است. این نگرانی مبتنی بر مدل‌های مقرون به صرفه است که برنامه‌های واکسن WNV ملی و مبتنی بر سن را ارزیابی می‌کنند. چالش‌های توسعه واکسن WNV منحصر به فرد نیستند و می‌توان با رویکردهایی مشابه با روش‌هایی که برای سایر واکسن‌ها استفاده می‌شود، با آنها مقابله کرد. با توجه به غیرقابل پیش‌بینی بودن شیوع و چالش‌های مرتبط با انجام کارآزمایی‌های کارآیی واکسن، مسیرهای مجوز جایگزین با استفاده از نقاط پایانی جایگزین، مانند حفاظت ایمنی در مدل‌های حیوانی بیماری (که برای واکسن‌های چیکونگونیا استفاده می‌شود) و نشانگرهای ایمونولوژیک، می‌توانند در نظر گرفته شوند. کارهایی که قبلاً برای WNV انجام شده است نشان می‌دهد که یک نقطه پایانی جایگزین معقول می‌تواند ایجاد شود. مدل‌های حیوانی مرتبط با بیماری یا عفونت انسانی وجود دارد که می‌تواند برای انجام مطالعات انتقال ایمنی غیرفعال برای تعیین اینکه آیا پاسخ ایمنی انسان به واکسیناسیون WNV می‌تواند

از حیوانات در برابر بیماری‌های بالینی یا تکثیر ویروسی محافظت کند، استفاده شود. از آنجایی که وجود آنتی‌بادی‌های خنثی کننده به عنوان یک همبسته حفاظتی برای سایر واکسن‌های فلاویروس عصبی برای انسان (به عنوان مثال، واکسن آنسفالیت ژاپنی) ثابت شده است، احتمالاً یکی از مفیدترین نشانگرهای ایمونولوژیک برای کارایی واکسن WNV خواهد بود. همانند واکسن‌های ویروس زیکا، گزینه‌های بالقوه دیگری نیز می‌توان در نظر گرفت، مانند در دسترس قرار دادن واکسن‌های WNV قبل از صدور مجوز تحت یک برنامه دارویی جدید تحقیقاتی با مکانیزم دسترسی گسترده یا تحت مجوز استفاده اضطراری. با این حال، برخی از مسیرهای جایگزینی که برای واکسن‌های زیکا در نظر گرفته می‌شوند، مانند استفاده از مدل چالش انسانی، به دلیل شدت بالقوه بیماری WNV مناسب نیستند. با یک مسیر غیرمستقیم برای صدور مجوز، تنظیم‌کننده‌ها باید ایمنی، امکان‌پذیری و مقبولیت واکسن‌ها و همچنین الزامات پس از بازاریابی را برای مطالعات یا آزمایش‌های بالینی که می‌توانند مزایای بالینی را نشان دهند، در نظر بگیرند. اگرچه عوارض جانبی جدی در آزمایش‌های بالینی اولیه گزارش نشده است، نگرانی‌های بالقوه ایمنی باید در تلاش‌های آینده توسعه واکسن WNV مورد توجه قرار گیرد.

مزایای واکسن‌های زنده، از جمله دوام ایمنی و نیاز به تنها یک دوز، باید با نگرانی‌های بالقوه ایمنی، به ویژه برای گروه سنی اصلی که هدف قرار می‌گیرد، سنجیده شود. اگرچه واکسن‌های غیرفعال ممکن است مشخصات ایمنی بهتری داشته باشند، نیاز احتمالی به دوزهای متعدد و پایداری محدود ایمنی می‌تواند بر جذب واکسن تأثیر بگذارد. به عنوان مثال، هر چهار واکسن دامپزشکی تایید شده دارای یک سری دو دوز اولیه و برنامه‌های تقویت‌کننده سالانه هستند. برای پرداختن به مسئله موانع هزینه، یک برنامه واکسن مبتنی بر سن و میزان بروز بیماری می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای کارایی هزینه را بهبود بخشد و در عین حال منجر به کاهش بیماری شود. چنین

استراتژی برای اجرای اولیه واکسن هپاتیت A با موفقیت مورد استفاده قرار گرفت. اگرچه پیش‌بینی بروز بیماری WNV دشوار است، اما بسیاری از مناطق ایالات متحده شناخته شده‌اند که شیوع بالایی دارند و می‌توانند برای برنامه‌های واکسن و مطالعات طولانی‌مدت پس از بازاریابی هدف قرار گیرند. هدف‌گذاری جغرافیایی می‌تواند منجر به تقاضای واکسن قابل پیش‌بینی و سازگارتر شود. تجربه ما در دو دهه گذشته نشان داده است که راهبردهای پیشگیری فعلی برای کاهش بار بیماری WNV کافی نیست. واکسیناسیون WNV در پیشگیری از بیماری WNV و مرگ‌ومیر ناشی از آن مؤثرتر خواهد بود. درس‌های حاصل از ساخت واکسن‌های دیگر را می‌توان برای انتقال بیشتر نامزدهای واکسن WNV از طریق توسعه برای اطمینان از در دسترس بودن واکسن‌های ایمنی و مؤثر برای افراد در معرض خطر به کار برد.

دانشمندانی که هر پنج روز یک مقاله منتشر می کنند

نویسندگان:

John P.A. Ioannidis, Richard Klavans, Kevin W. Boyack

مترجم: گیلدا خسرونی

مدرکی مبنی بر اینکه این نویسندگان کار نامناسبی انجام می دهند، نداریم. برخی از دانشمندان که عضو کنسرسیوم های بزرگ هستند، می توانند معیارهای نویسندگی را در حجم بسیار بالایی از مقالات برآورده کنند. یافته های ما نشان می دهد که برخی از تیم های تحقیقاتی تعاریف خود را از معنای نویسندگی عملیاتی کرده اند. اکثریت قریب به اتفاق نویسندگان پرکار (۷۸۸۸ سوابق نویسندگی، ۸۶٪) در رشته فیزیک هستند. در فیزیک انرژی بالا و ذرات، پروژه ها توسط تیم های بزرگ بین المللی انجام می شود که می توانند بیش از ۱۰۰۰ عضو داشته باشند. همه شرکت کنندگان به عنوان مؤلف و یا به علامت عضویت در تیم، نه برای نوشتن یا اصلاح مقالات، فهرست می شوند. بنابراین ما نویسندگان در حوزه فیزیک را حذف کردیم. آنچه باقی مانده بود، ۹۰۹ سابقه نویسندگی به نام های چینی یا کره ای بودند. از آنجایی که سکوپوس نام های چینی

برای برجسته کردن هنجارهای نامطمئن در تألیف، John P.A. Ioannidis, Richard Klavans و Kevin W. Boyack پرکاربردترین دانشمندان سال های اخیر را شناسایی کردند. نویسندگی سکه دانش است - و برخی از محققان در حال ضرب کردن بسیاری هستند. ما Scopus را برای نویسندگانی جستجو کردیم که بیش از ۷۲ مقاله (معادل یک مقاله در هر ۵ روز) در هر سال تقویمی بین سال های ۲۰۰۰ و ۲۰۱۶ منتشر کرده اند، رقمی که بسیاری آن را غیرقابل باور می دانند. ما بیش از ۹۰۰۰ نفر را پیدا کردیم و تمام تلاش خود را به کار بردیم تا فقط «مقالات کامل» را بشماریم - مقالات، مقالات کنفرانس، نظرات و بررسی های اساسی - نه سر مقاله ها، نامه ها به سردبیر و موارد مشابه. ما امیدوار بودیم که این می تواند تمرین مفیدی برای درک معنای تألیف علمی باشد. ما باید واضح بگوییم: ما هیچ

و کره‌ای را به طور ناقص نشان می‌دهد، ممکن است این نام‌ها افراد متمایز را به اشتباه ترکیب کرده باشند. در سال ۲۰۱۶ (زمانی که ابهام زدایی برای نام‌های چینی و کره‌ای بهبود یافته بود)، حداقل و احتمالاً بیش از ۲۰ نویسنده مستقر در چین بسیار پرکار بودند، که بیشترین تعداد از هر کشوری در آن سال بود. ما معتقدیم که این می‌تواند به سیاست‌های چین مرتبط باشد که به انتشار مقالات با پول نقد پاداش می‌دهد. به دلیل ابهام‌زدایی، ما این اسامی را از تجزیه و تحلیل بیشتر حذف کردیم، همچنین نام گروه‌ها و مواردی را که در آنها اشتباهاتی (مانند اخبار روزنامه‌نگاری که به اشتباه به عنوان مقاله کامل طبقه‌بندی شده‌اند)، ورودی‌های تکراری، یا مقالات کنفرانسی که به اشتباه به یک سازمان‌دهنده اختصاص داده شده بودند، حذف کردیم که برای ما ۲۶۵ نویسنده باقی گذاشت. (به اطلاعات تکمیلی مراجعه کنید). تعداد نویسندگان پرکار (پس از حذف ما) بین سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۱۴ حدود ۲۰ برابر شد و سپس کاهش یافت. در همین مدت، تعداد کل نویسندگان ۵/۲ برابر افزایش یافت. ما به همه ۲۶۵ نویسنده ایمیل زدیم و در مورد چگونگی رسیدن آنها به این نقطه بسیار سازنده، نظر آنها را جویا شدیم. ۸۱ پاسخ در اطلاعات تکمیلی ارائه شده است. موضوعات رایج عبارت بودند از: سخت‌کوشی، عشق به تحقیق، مربیگری بسیاری از محققان جوان، رهبری یک تیم تحقیقاتی یا حتی بسیاری از تیم‌ها، همکاری گسترده، کار در زمینه‌های تحقیقاتی متعدد یا در خدمات اصلی، در دسترس بودن منابع و داده‌های گسترده مناسب، سرانجام یک پروژه بزرگ، ارزش‌های شخصی مانند سخاوت و به اشتراک‌گذاری، تجربیات رشد کردن، و فقط چند ساعت در روز خوابیدن. حدود نیمی از نویسندگان در حوزه علوم پزشکی و علوم زندگی بودند (پزشکی ۱۰۱ نفر، علوم بهداشتی ۱۱ نفر، مغز ۱۷ نفر، زیست‌شناسی ۶ نفر، بیماری‌های عفونی ۳ نفر). وقتی مقالات کنفرانس را حذف کردیم،

تقریباً دو سوم مقالات مربوط به علوم پزشکی و زیستی بود. در میان ۲۶۵ نویسنده، ۱۵۴ نویسنده بیش از معادل یک مقاله در هر ۵ روز برای ۲ سال یا بیشتر منتشر کردند. ۶۹ نفر این کار را برای ۴ سال یا بیشتر انجام دادند. مقالاتی با ۱۰ تا ۱۰۰ نویسنده در این رزومه‌ها، به ویژه در علوم پزشکی و زیستی رایج است، اما مقالاتی با صدها نویسنده که در فیزیک ذرات دیده می‌شوند، در حوزه علوم پزشکی غیرمعمول هستند. آکیه‌یسا اینوئه، دانشمند مواد، رئیس سابق دانشگاه توهوکو در ژاپن و عضو چندین آکادمی معتبر، این رکود را در اختیار دارد. او با تعریف ما مبنی بر پرکار بودن برای ۱۲ سال تقویمی بین سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۱۶ مطابقت داشت. از سال ۱۹۷۶، نام او در ۲۵۶۶ مقاله کامل در اسکوپوس ظاهر می‌شود. او همچنین هفت مقاله را که به عنوان تکراری از کارهای قبل منتشر شده بود را پس گرفت. ما مقالات خبری را در گوگل جستجو کردیم که جزئیات پس گرفتن مقاله‌ها را برای ۲۰ نویسنده بسیار پرکار بعدی بیان می‌کردند و تنها یک نویسنده دیگر (Jeroen Bax) را یافتیم که یک مقاله پس گرفته شده داشت. ۲۶۵ نویسنده پرکار در ۳۷ کشور، با بیشترین تعداد در ایالات متحده (۵۰ نفر)، و پس از آن آلمان (۲۸ نفر) و ژاپن (۲۸ نفر) کار کردند. نسبت ایالات متحده (۱۹٪) تقریباً مشابه سهم ایالات متحده از علوم منتشر شده است. در مالزی (تعداد = ۱۳) و عربستان سعودی (۷ نفر) نیز نویسندگان پرکاری وجود داشتند، کشورهایی که هر دو به انگیزه انتشار با جوایز نقدی شناخته می‌شوند. نویسندگان پرکار به عنوان بخشی از یک مطالعه مشترک، تمایل داشتند که در مؤسسات خاص خوشه‌بندی شوند. به عنوان مثال، دانشگاه آراسموس روتردام در هلند دارای ۹ نویسنده پرکار بیش از هر موسسه دیگری بود. هفت نفر از آنها عمدتاً با هم همکاری کرده‌اند که بیشتر شامل مقالات مرتبط با مطالعه روتردام، یک پروژه اپیدمیولوژیک تقریباً ۳۰

نظرسنجی

معیارها برآورده شده است؟

یک سوم از ۸۱ نویسنده شناسایی شده است همانطور که hyperprolific در سال ۲۰۱۶ پاسخ داد وقتی از آنها پرسیده شود که چند بار هر یک از ۴ معیار تعیین شده برای تألیف مطالعات پزشکی را رعایت کردند از ۲۷ پاسخ‌دهنده، ۱۹ نفر اعتراف کردند که ۲۵ درصد مواقع حتی حداقل ۱ معیار را رعایت نکرده‌اند یا زده نفر پاسخ دادند که آنها بالای ۲۵ درصد مواقع دو یا چند معیار را برآورده نکرده بودند.

کمک‌های قابل توجهی به تصویر یا طراحی کار، یا کسب، تجزیه و تحلیل یا تفسیر داده‌های کار (۹ نفر از ۲۷ نفر این معیار را در کمتر از ۷۵ درصد از مقالات رعایت کردند).

• پیش نویس کار یا تجدیدنظر در آن (۹ نفر از ۲۷ نفر این معیار را در کمتر از ۷۵ درصد از مقالات خود برآورده کردند).

• تایید نهایی نسخه برای انتشار (۳ نفر از ۲۷ نفر در کمتر از ۷۵ درصد از مقالات خود این معیار را داشتند).

• توافق برای پاسخگو بودن برای همه جنبه‌های کار (۱۴ نفر از ۲۷ نفر این معیار را در کمتر از ۷۵ درصد از مقالات رعایت کردند).

معیارهای تألیف

شاید رایج‌ترین الزامات برای نویسندگی معیارهای ونکوور باشد که توسط کمیته بین‌المللی ویراستاران مجلات پزشکی در سال ۱۹۸۸ ایجاد شد.

اینها مشخص می‌کنند که نویسندگان باید هر چهار کار را برای واجد شرایط بودن انجام دهند: نقشی در طراحی یا اجرای آزمایش‌ها یا پردازش نتایج داشته باشند. کمک به نوشتن یا اصلاح نسخه

ساله، یا مطالعه R، که پارامترهای سلامتی متعددی را در هزاران فرد مسن دنبال کرده و هزاران مقاله منتشر کرده است. پنج محقق پرکار از دانشگاه هاروارد در کمبریج، ماساچوست، همچنین اغلب مقالات مرتبط با مطالعات کوهورت را تألیف می‌کردند. یازده نویسنده پرکار از مؤسسات مختلف در یک مطالعه کوهورت بزرگ، تحقیقات آینده‌نگر اروپایی در مورد سرطان و تغذیه همکاری داشتند. سایر مطالعات اپیدمیولوژیک بزرگ نیز ارائه شد. نویسندگان پرکار دیگری نیز در قلب و عروق و کریستالوگرافی متمرکز بودند. رشته‌های بیولوژیکی و پزشکی با بسیاری از نویسندگان پرکار، الگوهای متفاوتی از نمونه‌های موجود در فیزیک ذرات را نشان می‌دهند. مقالاتی با وجود صدها تا هزاران نویسنده در جامعه‌ای متشکل از هزاران دانشمند که در پروژه‌های مستقر در CERN، آزمایشگاه فیزیک ذرات اروپا در نزدیکی ژنو، سوئیس کار می‌کنند، معمول است. در کریستالوگرافی، مقالات معمولاً تعداد کمی از نویسندگان مشترک دارند. در اپیدمیولوژی و قلب شناسی، فهرست‌های بلند نویسندگان تنها در ارتباط با تیم‌های تحقیقاتی خاص ظاهر می‌شوند که به نظر می‌رسد فرهنگی از فهرست‌های تألیف گسترده دارند. این سؤال مطرح می‌شود که تألیف شامل چه چیزی است. برای مثال، موسسات ملی بهداشت ایالات متحده، دستورالعمل‌هایی در مورد فعالیت‌هایی دارد که واجد شرایط هستند: نظارت فعال، طراحی و انجام آزمایش‌ها، و جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها به علاوه تهیه پیش‌نویس دست‌نوشته. جمع‌آوری وجوه یا راهنمایی از راه دور واجد شرایط نیست. اکثر ۶۰۰۰ نویسنده در یک نظرسنجی اخیر در بسیاری از مناطق و رشته‌های جغرافیایی موافق بودند که تهیه پیش‌نویس مقاله، تفسیر نتایج و تجزیه و تحلیل داده‌ها باید واجد شرایط تألیف باشد، اما نگرش‌ها براساس منطقه و زمینه متفاوت است.



Anne Marie Api, Charlene Letizia, Sne-

ha Bhatia) مقالات زیادی را در شماره‌های مکملی از Food and Chemistry Toxicology منتشر کردند که بر بررسی مواد عطر متمرکز بود. مجلات موجود در اسکوپوس عموماً مجلاتی با کیفیت در نظر گرفته می‌شوند. تأثیر استناد نویسندگان پرکار معمولاً زیاد بود، اما تنوع زیادی وجود داشت. تعداد متوسط مقالات کامل به ازای هر نویسنده پرکار در سال‌های ۲۰۱۶-۲۰۰۰، ۶۷۷ بود. مسلماً کار ما برای شناسایی نویسندگان بسیار پرکار است. هدف اصلی این طرح این سوال بزرگتر است که نویسندگی مستلزم چیست و اینکه آیا و چگونه نویسندگی توجیه می‌شود، برای هر نویسنده و هر مقاله، به طور اجتناب‌ناپذیری متفاوت است. این احتمال وجود دارد که گاهی اوقات می‌توان نویسندگی را بازیچه کرد، از طریق اجبار تضمین کرد یا به عنوان یک لطف ارائه کرد. ما نتوانستیم این الگوها را در داده‌های خود ارزیابی کنیم. ما اظهارات مشارکتی را که در Scopus بایگانی نشده‌اند را بررسی نکردیم. با این وجود، حتی اظهارات مشارکتی نیز قابل دستکاری هستند و ممکن است دقیق نباشند. کار بیشتری برای بررسی چگونگی عادی‌سازی بهترین این داده‌ها و سطح بهینه نرمال‌سازی مورد نیاز است: برای مثال، تنظیم برای نظم و انضباط گسترده، میدان نسبتاً محدود و یا/ تیم تحقیقاتی بسیار خاص.

آنچه نویسندگان می‌گویند برای درک بهتر هنجارهای نویسندگی، نظرسنجی را به ۸۱ نویسنده پرکار در سال ۲۰۱۶ ایمیل کردیم (به اطلاعات تکمیلی مراجعه کنید). ما پرسیدیم که آیا آنها هر چهار معیار ونکوور را برآورده می‌کنند یا خیر. از ۲۷ نفری که این نظرسنجی را تکمیل کردند، اکثر آنها گفتند که انجام نداده‌اند (به «نظرسنجی» مراجعه کنید). تقریباً همه پاسخ دهندگان از نهادهای آمریکایی و اروپایی بودند. تنها دو پاسخ‌دهنده از جاهای دیگر اظهار داشتند که در اکثر مقالات خود معیارهای ونکوور را رد کرده‌اند.

خطی، تایید نسخه منتشر شده داشته باشند و مسئولیت مطالب مقاله را بپذیرند. کمیته بین‌المللی ویراستاران مجلات پزشکی نظارت، راهنمایی یا کسب بودجه را برای تألیف کافی نمی‌داند. ما مشاهده کردیم که به نظر می‌رسد برخی از نویسندگان با تبدیل شدن به استاد کامل، کرسی دپارتمان یا هر دو، بسیار پرکار هستند. برای دانشمندانی که نقش رهبری را در مراکز بزرگ به عهده می‌گیرند، امری عادی و شاید انتظار می‌رود که بهره‌وری خود را تسریع کنند. به عنوان مثال، متخصصان قلب و عروق پس از به عهده گرفتن نقش‌های مدیر (با وجود وظایف سنگین بالینی و اداری) مقالات بیشتری را منتشر می‌کنند. گاهی اوقات، شتاب خیره‌کننده است: برخی از متخصصان قلب در اوج بهره‌وری خود، ۱۰ تا ۸۰ برابر بیشتر مقالات خود را در یک سال در مقایسه با میانگین بهره‌وری سالانه خود در زمانی که ۳۵ تا ۴۲ سال داشتند منتشر می‌کنند. همچنین اغلب پس از واگذاری صندلی به جانشین، کاهش شدیدی در نشر مقالات وجود داشت. مطالعه دیگری دو دهه پیش به الگوهای مشابه اشاره کرده است. یک نتیجه غیرمنتظره این بود که برخی از نویسندگان پرکار، بسیاری از انتشارات خود را در یک مجله منتشر کرده‌اند.

نمونه‌های برجسته در این زمینه

Acta Crystallographica Section E:

Structure Reports Online (در سال ۲۰۱۴ با

عنوان بخش E: Crystallographic Communi-

cations راه‌اندازی شد، با گزارش‌های مختصری از

داده‌های ساختاری که اکنون در luCrData منتشر شده است)

و Zeitschrift fur Kristallographie New

Crystal Structures بودند.

سه نویسنده هر کدام بیش از ۴۰۰ مقاله در دومی

منتشر کرده‌اند (Karl Peters, Eva Maria Pe-

ters and Edward Tiekink). سه نویسنده دیگر



همه نویسندگان نسخه نهایی مقالات خود را تأیید نکرده بودند، اما همه تأیید نسخه نهایی را برای تألیف ضروری می‌دانستند. پنجاه و نه درصد (۱۶ از ۲۷) گفتند که بیش از هر نویسنده دیگری در ۲۵ مقاله یا بیشتر از مقالاتی که در سال ۲۰۱۶ تألیف کرده‌اند مشارکت داشته‌اند. پاسخ به این سوال که «شما فکر می‌کنید برای نویسندگی چه چیزی باید لازم باشد؟» به طور کلی نیاز به «مشارکت‌های قابل توجه» را منعکس می‌کند، اما همچنین نارضایتی از نحوه ارزیابی نویسندگی را نشان می‌دهد. یکی از دانشمندان گفت: «من شخصاً آنها را به عنوان «مقاله‌هایم» به حساب نمی‌آورم و در رزومه خود ندارم، زیرا بین نویسنده بودن «نویسنده به نام شده» در مقابل «عضو کنسرسیوم» تفاوت وجود دارد. «من فکر می‌کنم باید سطوح مختلفی از نویسندگی وجود داشته باشد - و نه آنهایی که به طور ضمنی سفارشی شده‌اند!» نظارت بر اینکه چگونه نوآوری‌ها در تخصیص اعتبار، مانند استناد به داده‌ها یا طبقه‌بندی سهم مؤلف رسمی، می‌تواند قراردادهای تألیف را تغییر دهند، جالب خواهد بود. هنجارهای نویسندگی می‌تواند در هر زمینه و حتی در هر تیم متفاوت باشد. برای مثال، برخی از تیم‌های اپیدمیولوژی و قلب و عروق ظاهراً سخاوتمندانه‌تر نویسندگی را ارائه می‌کنند. دیگران به معیارهای سختگیرانه‌تر (و احتمالاً مناسب‌تر) تألیف پایبند هستند. برای یک کار و مشارکت مشابه، یک مطالعه کوهورت ممکن است به ۲۰ نویسنده اعتبار بدهد، دیگری ممکن است فقط به ۳ نفر یا هیچ یک اعتبار بدهد. برای مثال، مطالعات گسترده ژنومی معمولاً شامل ده‌ها نویسنده می‌شود. به عنوان یک نمونه دراماتیک متقابل، یکی از انتشارات اخیر یک مطالعه گسترده ژنومی تنها یک نویسنده داشت، و ظاهراً آن محقق همان مقدار کار را انجام داده است که شاید ده‌ها نفر اعتبار تألیف را در مقالات مشابهی که توسط تیم‌های مختلف رهبری می‌شود، دریافت کنند. برخی شواهد نشان می‌دهد که

افزایش میانگین تعداد نویسندگان در هر مقاله، آنقدر نیازهای واقعی علم تیمی را منعکس نمی‌کند، بلکه فشار به «انتشار یا نابودی» را نشان می‌دهد. معیارهای استناد و تأثیر که به طور گسترده استفاده می‌شود باید بر این اساس تنظیم شود. به عنوان مثال، اگر افزودن نویسندگان بیشتر اعتبار دریافتی هر نویسنده را کاهش دهد، ممکن است چند تألیف بی دلیل از بین برود. ما متوجه شدیم که ۳۰ نویسنده پرکار که به نظر می‌رسید بیشترین سود را از تألیف مشترک داشتند، ۶ متخصص قلب و ۲۴ اپیدمیولوژیست (از جمله کسانی که روی مطالعات ژنتیک جمعیت کار می‌کنند) بودند. (برای این دانشمندان، نسبت شاخص Hirsch H به شاخص Schreiber Hm تعدیل شده توسط نویسندگی آنها بیشتر بود؛ به اطلاعات تکمیلی مراجعه کنید.) به طور کلی، نویسندگان پرکار ممکن است شامل برخی از پرانرژی‌ترین و عالی‌ترین دانشمندان باشند. با این حال، حداقل می‌توان گفت، چنین شیوه‌هایی از انتشار، هنجارهای میدانی خاص را نیز منعکس می‌کند. تعاریف سست از نویسندگی، و تمایل تاسف بار برای کاهش ارزشیابی به شمارش مقالات، نحوه تخصیص اعتبار را مختل می‌کند. هنوز باید مجموع خروجی انتشارات هر دانشمند را با معیارهای هنجارهای مربوط به رشته آنها مشاهده کرد. و البته، هیچ جایگزینی برای خواندن مقالات و تلاش برای درک آنچه نویسندگان انجام داده‌اند وجود ندارد.

