

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 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 نوزدهم / شماره هفتم / تابستان و پاییز ۱۴۰۲

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال نوزدهم / شماره هفتم / تابستان و پاییز ۱۴۰۲

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سردبیر: دکتر کیوان الچیان

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۲۸۹/۱۲۴

۷/۲/۸۳

آدرس دفتر مجله:

تهران، خیابان کارگر شمالی، روبروی پمپ بنزین، بعد از مسجد

امیر، کوچه لاله، پلاک ۷- طبقه ۵

پست الکترونیک: info@dakheli.org

تلفن: ۸۸۰۱۴۰۰۵ - ۷

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

سی و چهارمین کنگره داخلی در تاریخ بیست و پنجم اردیبهشت ماه ۱۴۰۳ برگزار می‌شود امیدوار هستیم همه اعضای جامعه داخلی را در این کنگره ملاقات کنیم. در این کنگره سعی شده آخرین دست‌آوردهای علوم پزشکی را به سمع و نظر شما همکاران برسانیم. کوشش شده که مشکلات دوره قبل بر طرف شود. در این کنگره سعی می‌شود مشکلات صنفی هم مطرح شود و از شما عزیزان جهت بر طرف کردن آنها راه حل بخواهیم. گروه‌های نسخه نویس مشکلات بیشتری نسبت به سایر گروه‌ها دارند و به سختی می‌توانند ادامه کار دهند. امیدواریم گوش شنوایی باشد که این مشکلات را درک نمایند. منتظر شما هستیم.

دکتر ایرج خسرو نیا

رئیس هیأت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

آسیت

نویسندگان:

Rahil Shah, MD

مترجم: گیلدا خسرونی

پیش زمینه

کلمه آسیت ریشه یونانی (askos) دارد و به معنای کیسه است. آسیت وضعیت جمع آوری مایع پاتولوژیک در حفره شکمی را توصیف می کند (تصویر زیر را ببینید). مردان سالم مایع داخل صفاقی کمی دارند یا اصلاً مایعات داخل صفاقی ندارند، اما زنان بسته به فاز چرخه قاعدگی آنها معمولاً ممکن است تا ۲۰ میلی لیتر مایعات داخل صفاقی داشته باشند. این مقاله فقط بر آسیب مرتبط با سیروز تمرکز دارد.



پاتوفیزیولوژی

تجمع مایع آسیتی نشان‌دهنده حالتی از سدیم و آب اضافی کل بدن است، اما رویدادی که باعث عدم تعادل می‌شود نامشخص است. اگرچه بسیاری از فرآیندهای بیماری‌زا در ایجاد آسیت شکمی نقش دارند، حدود ۷۵٪ احتمالاً در نتیجه فشارخون پورتال در شرایط سیروز کبدی رخ می‌دهد و بقیه به دلیل شرایط عفونی، التهابی و ارتشاحی است.

سه نظریه برای تشکیل آسیت ارائه شده است: کم پر شدن، سرریز و اتساع عروق محیطی.

تئوری کم پر شدن نشان می‌دهد که ناهنجاری اولیه، انباشت نامناسب مایع در بستر عروقی *splanchnic* به دلیل پرفشاری خون پورتال و در نتیجه کاهش حجم مؤثر خون در گردش است. این کار رنین پلاسما، آلدوسترون و سیستم عصبی سمپاتیک را فعال می‌کند و در نتیجه سدیم و آب توسط کلیه احتباس پیدا می‌کند.

تئوری سرریز نشان می‌دهد که ناهنجاری اولیه احتباس نامناسب کلیوی سدیم و آب در غیاب کاهش حجم است. این تئوری مطابق با این مشاهدات ایجاد شد که بیماران مبتلا به سیروز به جای هیپوولمی، هیپروولمی داخل عروقی دارند.

فرضیه اتساع عروق شریانی محیطی شامل اجزای هر دو نظریه دیگر است. این نشان می‌دهد که فشار خون پورتال منجر به اتساع عروق می‌شود که باعث کاهش حجم مؤثر خون شریانی می‌شود.

با پیشرفت تاریخچه طبیعی بیماری، تحریک عصبی - هومورال افزایش می‌یابد، سدیم توسط کلیه بیشتر حفظ می‌شود و حجم پلاسما افزایش می‌یابد. این منجر به سرریز مایع به داخل حفره صفاقی می‌شود. تئوری اتساع عروق پیشنهاد می‌کند که کم پر شدن زودرس و سرریز در اواخر تاریخ طبیعی سیروز عمل می‌کند. اگرچه توالی وقایعی که بین ایجاد پرفشاری خون پورتال و احتباس سدیم کلیوی رخ می‌دهد کاملاً مشخص نیست پرفشاری خون پورتال ظاهراً منجر به افزایش سطح اکسید نیتریک می‌شود. اکسید نیتریک واسطه اتساع عروقی محیطی است. فعالیت

اکسید نیتریک سنتاز شریان کبدی در بیماران مبتلا به آسیت بیشتر از بیماران بدون آسیت است. صرف نظر از شروع بیماری، تعدادی از عوامل در تجمع مایع در حفره شکمی نقش دارند. سطوح بالای اپی نفرین و نوراپی نفرین عواملی هستند که به خوبی مستند شده‌اند. هیپوآلبومینمی و کاهش فشار انکوتیک پلاسما به نفع خارج شدن مایع از پلاسما به مایع صفاقی است، و بنابراین، آسیت در بیماران مبتلا به سیروز نادر است، مگر اینکه فشار خون پورتال و هیپوآلبومینمی وجود داشته باشند.

اتیولوژی

صفاق (پریتونوم) طبیعی:

فشار خون پورتال (نسبت آلبومین سرم به آسیت ۱/۱ $SAAG >$ گرم در دسی لیتر)

• احتقاق کبد، نارسایی احتقاقی قلب، پریکاردیت انقباضی، نارسایی تریکوسپید، سندرم بودکیاری

• بیماری کبد، سیروز، هپاتیت الکلی، نارسایی برق آسای کبدی، متاستازهای عظیم کبدی

هیپوآلبومینمی ($SAAG < 1/1$ گرم در دسی لیتر)

• سندرم نفروتیک

• انتروپاتی از دست دادن پروتئین

• سوء تغذیه شدید با آناسارکا

شرایط متفرقه ($SAAG < 1/1$ گرم در دسی لیتر)

• آسیت شیلوس (۱۱٪) [۳]: وسعت جراحی شکم، پیش‌بینی کننده اصلی خطر ابتلا به آسیت کیلوس است.

• آسیت پانکراس

• آسیت صفرا

• آسیت نفروژنیک

• بیماری تخمدان

صفاق بیمار ($SAAG < 1.1$ گرم در دسی لیتر)

عفونت‌ها

• پریتونیت باکتریایی

• پریتونیت سلی

• پریتونیت قارچی

• پریتونیت مرتبط با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)



- شرایط بدخیم
- کارسینوماتوز صفافی
- مزوتلیوماى اولیه
- سودومیکسوم پريتونى
- ساير شرايط نادر
- تب مدیترانه‌ای خانوادگی
- واسکولیت
- پريتونیت گرانولوماتوز
- پريتونیت ائوزینوفیلیک

اپیدمیولوژی

شیوع بیماری مزمن کبدی و سیروز در ایالات متحده ۵/۴ میلیون نفر تخمین زده می‌شود. انتظار می‌رود که بروز بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) و استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) افزایش یابد که منجر به افزایش بروز سیروز می‌شود.

پیش‌بینی

پیش‌آگهی بیماران مبتلا به آسیت ناشی از بیماری کبدی به اختلال زمینه‌ای، میزان برگشت‌پذیری یک روند بیماری معین و پاسخ به درمان بستگی دارد. بیماری و مرگ‌ومیر

در سراسر جهان، سیروز عامل حدود ۱ میلیون مرگ در سال است. بیماران سرپایی با یک دوره آسیت سیروز دارای نرخ مرگ‌ومیر پنجاه درصد در ۳ سال هستند. ایجاد آسیت مقاوم پیش‌آگهی بدی دارد و میزان بقای یک ساله آن کمتر از ۵۰ درصد است.

عوارض

شایع‌ترین عارضه آسیت، ایجاد پريتونیت باکتریایی خود به خودی (مایع آسیتی با تعداد PMN بیش از ۲۵۰ میکرولیتر) است. به موارد زیر توجه کنید.

- انجام معاینات فیزیکی مکرر و توجه ویژه به تندرns شکم ممکن است بهترین راه برای آگاهی از بروز احتمالی این عارضه باشد. در یک مطالعه بر روی ۱۳۳ بیمار بستری با آسیت، درد شکمی و حساسیت شکمی در بیماران مبتلا به پريتونیت باکتریایی

خودبه‌خودی شایع‌تر بود ($P > 0.01$)، اما هیچ علامت فیزیکی یا آزمایش آزمایشگاهی دیگری نمی‌توانست موارد پريتونیت باکتریایی خودبه‌خود را از سایر موارد جدا کند. هر بیمار مبتلا به آسیت و تب باید کشت خون و شمارش سلولی پاراستتر انجام دهد.

- بیماران که سطح پروتئین کمتر از ۱ گرم در دسی‌لیتر در مایع آسیتی دارند، در معرض خطر بالایی برای ایجاد پريتونیت باکتریایی خود به خود هستند. درمان پیشگیرانه آنتی‌بیوتیکی با کینولون اغلب توصیه می‌شود. عوارض پاراستتر شامل عفونت، عدم تعادل الکترولیت، خونریزی و سوراخ شدن روده است. سوراخ شدن روده در هر بیمار مبتلا به پاراستتر که تب و/یا درد شکمی جدید شروع شده باشد باید در نظر گرفته شود. همه بیماران مبتلا به آسیت طولانی مدت در معرض خطر ابتلا به فتق ناف هستند. پاراستتر با حجم زیاد اغلب منجر به جابجایی بزرگ مایع داخلی عروقی می‌شود. اگر بیش از ۵ لیتر برداشته شود، می‌توان با تجویز جایگزین آلبومین از این امر جلوگیری کرد. آسیب حاد کلیه در شرایط آسیت و سیروز یک اورژانس پزشکی است که نیاز به تشخیص سریع و مدیریت چندوجهی دارد.

آموزش بیمار

مهم‌ترین جنبه آموزش به بیمار، تعیین زمان شکست درمان و تشخیص نیاز به مراجعه به پزشک است. متأسفانه، در بیشتر موارد، نارسایی کبد پیش‌آگهی بدی دارد. به همه بیماران باید آموزش داده شود که کدام یک از عوارض بالقوه کشنده هستند و چه علائم و نشانه‌هایی قبل از آنها وجود دارند. اتساع و/یا درد شکم علیرغم حداکثر درمان دیورتیک، مشکلات رایجی هستند و بیماران باید اهمیت مراجعه فوری به پزشک را درک کنند.



سندرم

←←← شریان مزانتريک فوقانی →→→

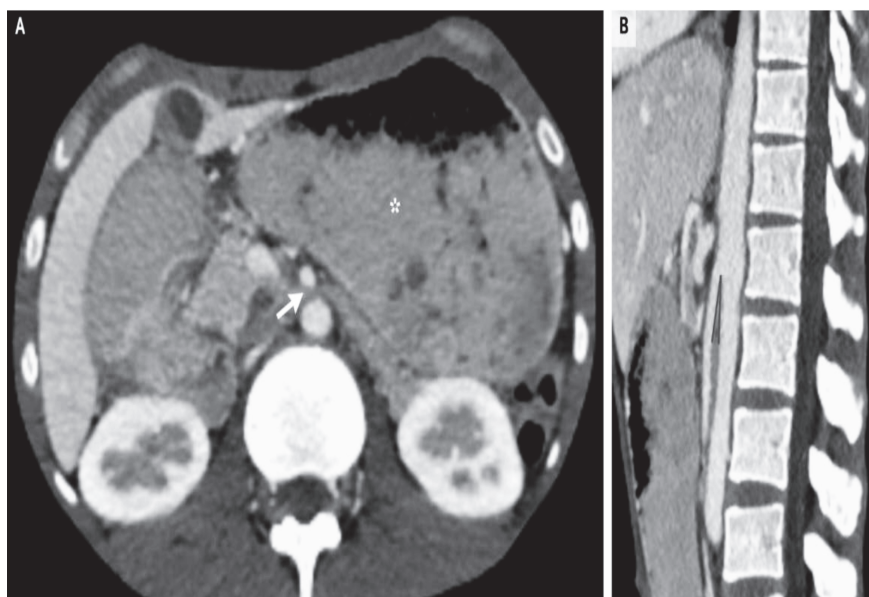
نویسندگان:

Thibault Kerdiles, M.D., and Julien Gras, M.D., Ph.D.

ترجمه: گیلدا خسرو نیا

شکم کمبود چربی مزانتريک و زیرجلدی، اتساع معده (پانل A، استریکس) و فشرده شدن دوازدهه بین شریان مزانتريک فوقانی و آئورت را با فاصله آئورتومانتريک ۳ میلی متر (محدوده مرجع، ۱۰ تا ۲۰) و زاویه آئورتومانتريک ۷ درجه (محدوده مرجع، ۴۵ تا ۶۰) نشان داد (پانل B). تشخیص سندرم شریان مزانتريک فوقانی به دلیل کاشکسی ناشی از سل مطرح شد. لوله گذاری نازوگاستريک انجام شد و تغذیه تزريقی آغاز شد. با این حال، بیمار پس از ۲ هفته بیمارستان را ترک کرد و ما قادر به پیگیری های بعدی نبودیم.

یک مرد ۲۶ ساله اهل سومالی با سابقه ۵ ماهه سرفه خشک، تعریق شبانه و کاهش وزن ۱۸ کیلوگرمی ناخواسته به اورژانس مراجعه کرد. در این دوره، درد اپی گاستر و دوره های استفراغ بعد از مصرف غذا نیز ایجاد شده بود. شاخص توده بدن او (وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) ۱۱ بود. معاینه فیزیکی از نظر کاشکسی و اتساع شکم با حساسیت خفیف و منتشر قابل توجه بود. براساس تصویربرداری از قفسه سینه و مطالعات خلط، تشخیص سل ریوی داده شد. درمان ضد سل داخل وریدی شروع شد، اما بیمار همچنان استفراغ بعد از مصرف غذا داشت. توموگرافی کامپیوتری



خانم ۴۹ ساله

بدون هوشیاری و پلاکت خون پایین

نویسندگان:

Kori S. Zachrison, M.D., Shahmir Kamalian, M.D., David B. Sykes, M.D., Ph.D., and Patricia A.R. Brunker, M.D., D.Phil

ترجمه: گیلدا خسرونی

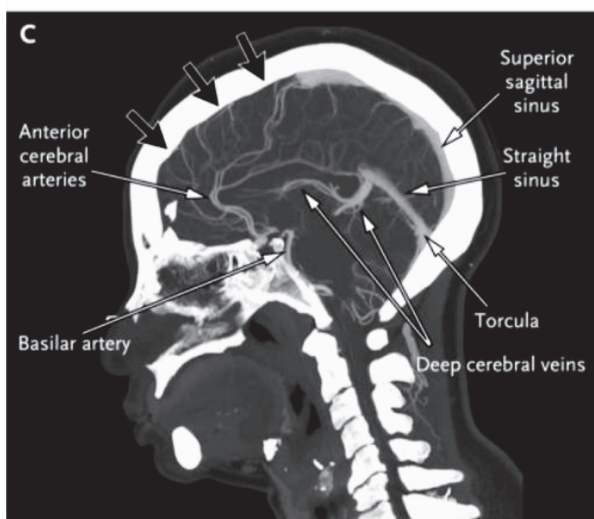
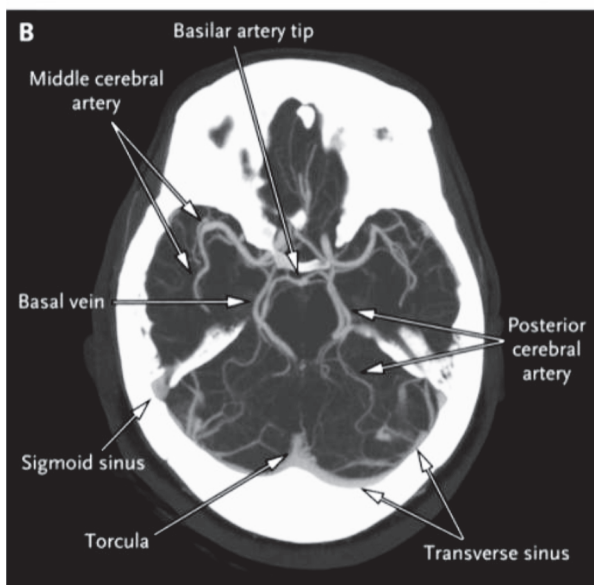
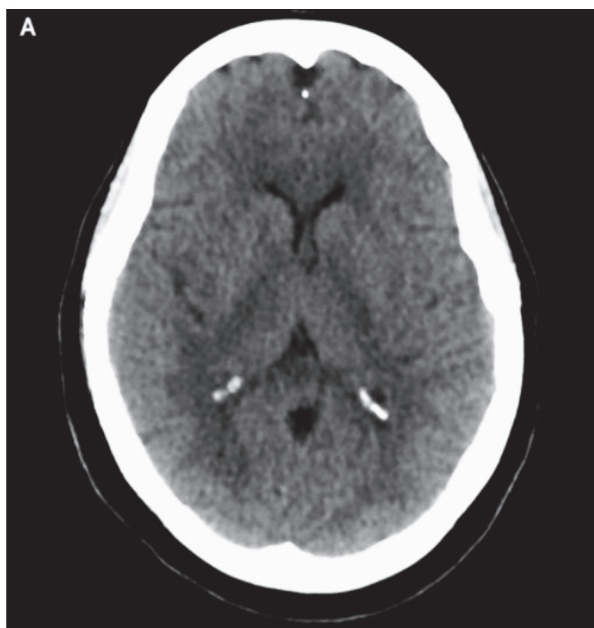
ارائه پرونده بیمار:

جوزف بی استگمن (اورژانس): خانم ۴۹ ساله پس از بیهوش شدن در محل کار در اورژانس این بیمارستان مورد ارزیابی قرار گرفت. در ساعت ۴:۳۰ بعدازظهر، بیمار بیهوش روی زمین در کنار دستگاه کپی در محل کار پیدا شد. خدمات اورژانس پزشکی فعال شد و متوجه شد که بیمار گیج و زبان پریش است. او فقط می‌توانست «بله» و «نه» بگوید. هیچ شواهدی از بی‌اختیاری یا تروما وجود نداشت. سطح گلوکز خون با انگشت نرمال بود. بیمار به اورژانس این بیمارستان برای ارزیابی بیشتر منتقل شد. هنگام ورود بیمار به بخش اورژانس، اطلاعات اضافی محدودی از همکاران و اعضای خانواده به دست آمد. این بیمار ۴ هفته قبل به بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (کوید-۱۹) مبتلا شده بود و پس از ۲ هفته به سرکار بازگشته بود. صبح آن روز، همکاران تایید کردند که او ناخوش به نظر می‌رسیده است. قبل از ساعت ۲ بعدازظهر، او در یک کنفرانس تلفنی شرکت کرده بود و با اعضای

خانواده و همکارانش صحبت کرده بود. او سابقه فشار خون بالا و سابقه مصرف آملودیپین داشت. هیچ سابقه قبلی از اختلالات عصبی وجود نداشت. در معاینات بعدی دمای بدن ۳۶.۳ درجه سانتی‌گراد، ضربان قلب ۷۰ ضربه در دقیقه، فشار خون ۱۴۱/۹۸ میلی‌متر جیوه، تعداد تنفس ۱۸ تنفس در دقیقه و اشباع اکسیژن ۹۶ درصد در حالی که بیمار هوای محیط را تنفس می‌کرد، بود. در معاینه مشخص شد بیمار دچار اختلال در بیان بود. گفتار او به صورت زمزمه بود، و او قادر بود به سوالات ساده فقط به صورت متناوب پاسخ دهد. او نمی‌توانست به سرعت حرکات متناوب یا تست‌های هماهنگی را انجام دهد. شواهدی دال بر ضربه به سر یا ضربه‌های دیگر وجود نداشت. بقیه معاینات طبیعی بود. مطالعات تصویربرداری به دست آمد.

دکتر شه میر کمالیان: چهل دقیقه پس از ورود بیمار، سی‌تی آنژیوگرافی سر و گردن (شکل ۱) پس از تجویز ماده حاجب وریدی انجام شد.





هیچ شواهدی از انفارکتوس، خونریزی، یا تنگی یا انسداد شریان داخل جمجمه یا گردنی نشان نداد. سینوس‌های وریدی دورال و سیاهرگ‌های عمقی مغزی ثبت شده بودند. رادیوگرافی قفسه سینه طبیعی بود. دکتر استگمن: تقریباً ۱ ساعت پس از ورود بیمار، نتایج اولیه آزمایشات آزمایشگاهی دریافت شد (جدول ۱). سطح اتانول خون غیرقابل تشخیص بود و غربالگری سم‌شناسی ادرار و همچنین آزمایش بارداری منفی بود. پروتروپین خون سطح نرمال بود. نرمال سالین داخل وریدی تجویز شد. ۲ ساعت پس از ورود بیمار، آفازی او کاهش یافت. گفتار او کند اما روان بود. در بررسی‌های بعدی، او خاطر نشان کرد که اوایل روز احساس گرما کرده بود، اما هیچ علامت دیگری نداشته بود و از الکل یا مواد مخدر نیز استفاده نکرده بود. سه ساعت پس از ورود بیمار، نتایج آزمایشات دریافت شد. تجزیه و تحلیل یک اسمیر خون محیطی شیتوسیت‌های متعدد، تعداد بسیار پایین پلاکت و رتیکولوسیتوز را نشان داد. و تصمیمات مدیریت گرفته شد.

تشخیص‌های افتراقی

معاینه در بخش اورژانس از نظر آفازی و مشکل در تست هماهنگی قابل توجه بود. از دیدگاه پزشک ارزیاب اورژانس، دو سوال مهم وجود داشت که باید مورد توجه قرار می‌گرفت: چرا بیمار بیهوش شده است و آیا در نتیجه این رویداد عارضه‌ای ایجاد شده است یا نه؟

Table 1.

Table 1. Laboratory Data.*			
Variable	Reference Range, Adults†	1 Hr after Arrival	3 Hr after Arrival
Hemoglobin (g/dl)	12.0–16.0	8.5	7.6
Hematocrit (%)	36.0–46.0	25.4	22.1
White-cell count (per μ l)	4500–11,000	16,200	19,570
Platelet count (per μ l)	150,000–400,000	5000	7000
High-sensitivity troponin T (ng/liter)	0–9	72	105
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	0–20	50	—
Lactate (mmol/liter)	0.5–2.0	2.4	—
C-reactive protein (mg/liter)	<8.0	26.7	—
Sodium (mmol/liter)	135–145	138	—
Potassium (mmol/liter)	3.4–5.0	2.5	—
Chloride (mmol/liter)	98–108	97	—
Carbon dioxide (mmol/liter)	23–32	27	—
Urea nitrogen (mg/dl)	8–25	21	—
Creatinine (mg/dl)	0.60–1.50	1.07	—
Glucose (mg/dl)	70–110	130	—
Alanine aminotransferase (U/liter)	7–33	18	—
Aspartate aminotransferase (U/liter)	9–32	50	—
Alkaline phosphatase (U/liter)	45–115	50	—
Total bilirubin (mg/dl)	0.0–1.0	2.6	—
Direct bilirubin (mg/dl)	0.0–0.4	0.3	—
Prothrombin time (sec)	11.5–14.5	14.8	15.2
International normalized ratio	0.9–1.1	1.2	1.2
Partial-thromboplastin time (sec)	22.0–36.0	—	28.8
D-dimer (ng/ml)	<500	—	3857
Fibrinogen (mg/dl)	150–400	—	291
Haptoglobin (mg/dl)	30–200	—	<10
Lactate dehydrogenase (U/liter)	110–210	—	1495
Reticulocytes (%)	0.7–2.5	—	5.8

از دست دادن هوشیاری

یک فرد ممکن است به دلایل زیادی هوشیاری خود را از دست بدهد. رویدادهای عصبی مانند سکته مغزی، تشنج یا سایر بیماری‌های عصبی و سنکوپ علل شایع هستند. ملاحظات دیگر عبارتند از یک علت سمی یا متابولیک، یک سقوط مکانیکی، یا یک اختلال عملکردی عصبی. بیمار آفازی و آپراکسی داشت و آخرین زمان ثبت شده کمتر از ۳ ساعت بود. بنابراین، ابتدا باید احتمال سکته مغزی را با تصویربرداری عصبی رد کرد. آفازی حاکی از سکته کلاسیک شریان مغزی میانی چپ (MCA) است، در حالی که مشکلات هماهنگی معمولاً در ناحیه مخچه موضعی است، اگرچه ممکن است به ضعف یا ناهنجاری‌های بینایی فضایی در این بیمار نسبت داده شود. یک توضیح جایگزین برای آفازی و یافته‌های مخچه ممکن است انفارکتوس‌های چند کانونی

باشد، مانند مواردی که با آمبولی قلبی، و اسکولیت مرتبط با کووید ۱۹-، یا سندرم انقباض عروق مغزی برگشت پذیر دیده می‌شود. علاوه بر این، بیماران مبتلا به ترومبوز وریدهای مغزی می‌توانند با آفازی و علائم عصبی کانونی که با توزیع عروقی خاصی تناسب ندارند، مراجعه کنند. این امکان وجود دارد که بیمار به جای یک فرآیند چند کانونی، یک رویداد موضعی در مخچه داشته باشد. آنسفالومیلیت منتشر حاد و مولتیپل اسکلروزیس هر دو از علل غیرشایع آفازی هستند آنسفالومیلیت منتشر حاد مرتبط با Covid-19 توصیف شده است. از آنجایی که بیمار دچار تغییر در وضعیت ذهنی بود و در اوایل روز بد به نظر می‌رسید، سایر ملاحظات شامل فرآیندهای عفونی، ساختاری یا انفایومیلیت مانند آبسه مغزی یا مخچه، نئوپلاسم مغزی یا مخچه، آنسفالیت، مننژیت یا آنسفالوپاتی هاشیموتو است، قابل توجه است که آفازی بیمار بدون مداخله درمانی خاص کاهش یافت. رفع خودبخودی چنین نقایص عصبی حاکی از حمله ایسکمیک گذرا یا تشنج است. میگرن بازایلار احتمال دیگری است، اگرچه بسیار نادر است. رویدادهای سنکوپال- اعم از وازوواگال، ارتواستاتیک، یا کاردیوژنیک (ناشی از بیماری ساختاری قلبی یا آریتمی)- بعید است که منجر به یافته‌های عصبی کانونی شود، اما ممکن است که بیمار علائم ضربه به مغز داشته باشد که به مرور زمان کاهش می‌یابد.

مسمومیت مربوط به سم دستگاه کپی بعید است زیرا بیمار قبل از استفاده از آن ناخوشایند به نظر آمده بود. قرار گرفتن در معرض یک سم محیطی مانند مونوکسیدکربن نیز بعید است، با توجه به اینکه افراد دیگر در دفتر تحت تأثیر قرار نگرفته بودند.

بهبود وضعیت بیمار و رفع آفازی متعاقباً امکان بررسی کامل سیستم‌ها را فراهم کرد که فقط دمای بالای بدن قابل توجه بود و هیچ علامت دیگری گزارش نشد. در این مرحله، آنسفالیت و مننژیت را می‌توان براساس بهبود وضعیت روانی و عدم وجود علائم پیشنهادی رد کرد. در آزمایش‌های آزمایشگاهی اضافی، کاهش بیشتر در سطح هموگلوبین،

کاهش مداوم تعداد پلاکت‌ها و افزایش سطح d-dimer و لاکتات دهیدروژناز مشاهده شد. تشخیص سطح فیبرینوژن طبیعی، سطح هاپتوگلوبین پایین و رتیکولوسیت‌ها و شیسیتوسیت‌ها در اسمیر خون محیطی، TTP را محتمل‌ترین تشخیص واحد در این بیمار می‌کند. TTP می‌تواند ایدیوپاتیک باشد، توسط یک محرک قابل شناسایی مانند عفونت ایجاد شود، یا به یک اختلال خود ایمنی زمینه‌ای، CAPS یا سرطان مرتبط باشد. با توجه به اینکه آملودوپین نها داروی او بود، بعید است که بیمار TTP مرتبط با دارو داشته باشد.

برداشت بالینی و مدیریت اولیه

دکتر دیوید بی سایکس: در این بیمار با کم خونی و ترومبوسیتوپنی شدید و همچنین تغییرات در وضعیت ذهنی، نتایج آزمایش‌های آزمایشگاهی خاص به محدود کردن تشخیص افتراقی کمک کرد. افزایش سطح لاکتات دهیدروژناز، افزایش سطح بیلی روبین غیرمستقیم و سطح هاپتوگلوبین پایین نشان می‌دهد که کم خونی ناشی از همولیز است. زمان نرمال پروترومبین، نسبت نرمال شده بین‌المللی، و زمان ترومبوپلاستین جزئی فعال شده، نشانگر فرآیند مصرفی، مانند انعقاد داخل عروقی منتشر می‌باشند. افزایش تعداد رتیکولوسیت‌ها، اگرچه نشان دهنده آنمی است، اما اساساً آنمی آپلاستیک و کمبود ویتامین B12 را رد کرد. (شکل ۲)

ارزیابی میکروسکوپی اسمیر خون محیطی (شکل ۲) درجه ترومبوسیتوپنی را تایید کرد و به ویژه برای افزایش تعداد شیسیتوسیت‌ها قابل توجه بود. وجود شیسیتوسیت‌ها آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک را از سایر علل کم خونی (به عنوان مثال، آنمی همولیتیک خودایمنی یا کم خونی آپلاستیک) و از دیگر علل ترومبوسیتوپنی (مانند پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمنی یا ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین) متمایز می‌کند. تعیین کمیت شیسیتوسیت‌ها می‌تواند چالش برانگیز باشد. وجود ۱ یا ۲ شیسیتوسیت در هر میدان پرقدرت اغلب یک یافته غیراختصاصی در بیماران مبتلا به



بیماری حاد است، به ویژه بیماران مبتلا به سپسیس یا کسانی که حمایت مکانیکی دریافت می کنند (مانند اکسیژن رسانی غشای خارج شدن، همودیالیز، هموفیلتراسیون مداوم وریدی). با این حال، اسمیر خون محیطی این بیمار ۵ یا ۶ شیستوسیت در هر میدان پر قدرت را نشان داد که تقریباً ۵٪ از گلبول های قرمز را تشکیل می داد. این تعداد قابل توجه شیستوسیت ها با درجه کم خونی و ترومبوسیتوپنی مطابقت داشت و وجود کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک را تایید کرد. در یک بیمار با تغییرات در وضعیت ذهنی، وجود کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک به شدت نشان دهنده تشخیص TTP اکتسابی است. TTP اکتسابی یک وضعیت خود ایمنی است که توسط پاکسازی آنزیم ADAMTS13 پلاسما به واسطه آنتی بادی ایجاد می شود. آزمایش تاییدی آزمایشگاهی برای ADAMTS13 معمولاً ۱ تا ۳ روز طول می کشد. بنابراین، درمان تجربی اغلب در حالی شروع می شود که نتایج آزمایش هنوز آماده نشده است. انتقال پلاسمای تازه منجمد با خطر آسیب کم همراه است و از مزایای بالقوه جایگزینی ADAMTS13 تا شروع درمان قطعی برخوردار است.

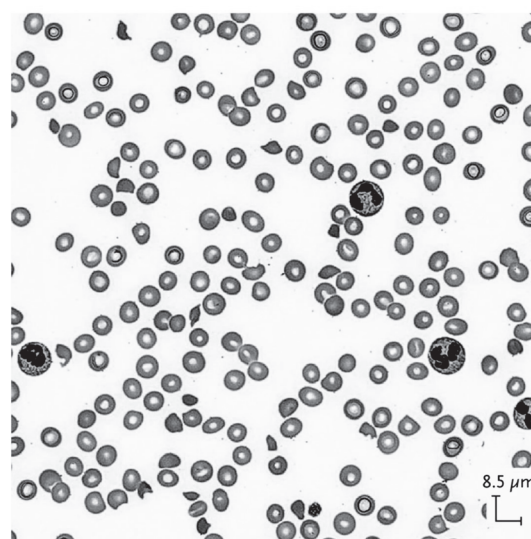
تشخیص بالینی

پوپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک.
تشخیص دکتر کوری اس. زاگریسون
پوپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک.

تست تشخیصی

دکتر پاتریشیا برانکر: در تعیین علت میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک، آزمایش فعالیت ADAMTS13 و تست رفلکس برای مهارکننده ADAMTS13 ضروری است.
ADAMTS13 یک پروتئاز پلاسما است که در کبد سنتز می شود و اکثر موارد TTP توسط اتوانتی بادی به ADAMTS13 ایجاد می شود که از این شکاف جلوگیری می کند. هنگامی که شکاف رخ نمی دهد، میکروترومب های پلاکتی در عروق کوچک در چندین مکان آناتومیکی تشکیل می شوند و باعث تظاهرات بالینی TTP می شوند. فعالیت ADAMTS13 با استفاده از انتقال انرژي رزونانس فلورسانس اندازه گیری می شود.

Figure 2.



Peripheral-Blood Smear.

بحث مدیریت

دکتر برانکر: پانل ADAMTS13 معمولاً در یک آزمایشگاه مرجع منطقه‌ای انجام می‌شود و نتایج ممکن است برای چند روز در دسترس نباشد. با این حال، TTP یک مورد تهدیدکننده زندگی است که نیاز به درمان فوری دارد، بنابراین ممکن است از ابزارهای تشخیصی بالینی برای اطلاع رسانی در تصمیم‌گیری استفاده شود. تصمیم برای شروع بهترین درمان موجود تعویض پلاسما درمانی اغلب باید قبل از دریافت نتایج آزمایش‌های آزمایشگاهی تشخیصی گرفته شود. تعویض پلاسما درمانی یک روش تهاجمی است که شامل استفاده از آفرزیس است و در بسیاری از مراکز مراقبتی به آسانی در دسترس نیست. ممکن است لازم باشد بیمار به یک مرکز پزشکی که در آن پرسنل و تجهیزات مناسب در دسترس است، منتقل شود. تبادل پلاسما با خطرات و استفاده قابل توجه از منابع مراقبت‌های بهداشتی همراه است. پلاسما فرزیس برای درمان TTP، بیمار را در معرض حجم بالایی از پلاسما اهداکننده قرار می‌دهد و باید با قرار دادن یک کاتتر سفت و سخت که با جریان بالای ابزار آفرزیس سازگار است، دسترسی ورید مرکزی به دست آید. در تصمیم‌گیری در مورد اینکه آیا تعویض پلاسما درمانی باید فوراً شروع شود، قبل از اینکه نتایج آزمایش AD-AMTS13 در دسترس باشد، امتیاز PLASMIC راهنمای بسیار خوبی است. امتیاز PLASMIC که در سال ۲۰۱۷ ایجاد شد، بر اساس هفت جزء است: تعداد پلاکت (P) کمتر از ۳۰۰۰۰ در هر میکرولیتر. وجود همولیز (L) که با مقدار آزمایشگاهی برای بیلی روبین غیرمستقیم، رتیگولوسیت‌ها یا هاپتوگلوبین نشان داده شده است؛ وجود سرطان فعال (A) در ۱۲ ماه گذشته، در غیاب پیوند سلول‌های بنیادی یا اندام جامد (S). میانگین حجم جسمی (M) کمتر از ۹۰ fl. نسبت نرمال شده بین‌المللی (I) کمتر از ۱/۵؛ و سطح کراتین (C) کمتر از ۰/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۷۷ میلی‌مول در لیتر). همه این اجزا را می‌توان با گرفتن شرح حال اولیه، معاینه فیزیکی و آزمایشات معمول آزمایشگاهی ارزیابی کرد. تعویض پلاسما درمانی معمولاً زمانی

در نظر گرفته می‌شود که بیمار حداقل پنج جزء داشته باشد و بنابراین نمره پلاسما ۵ یا بیشتر باشد که حداقل خطر متوسط TTP را نشان می‌دهد. برای تعیین اینکه آیا تعویض پلاسما درمانی اورژانسی یا تزریق پلاسما مناسب است، یک مشاوره هماتولوژی به همراه یک مشاوره پزشکی انتقال خون انجام شود. از آنجایی که TTP یک بیماری نادر است، متخصص انتقال خون ممکن است مشاوره باشد که بیشترین تجربه را در مورد TTP دارد و بنابراین می‌تواند خدمات تشخیصی و درمانی مهمی را به بیمار ارائه دهد.

تبادل پلاسما

تبادل پلاسما نه تنها اجازه انتقال حجم بالایی از ADAMTS13 را در پلاسما می‌دهد، بلکه مهارکننده آنتی‌بادی در گردش را در بیش از ۹۵ درصد از بیماران مبتلا به TTP خودایمنی حذف می‌کند. انتقال پلاسما ممکن است قبل از شروع تعویض پلاسما به عنوان یک اقدام موقتی شروع شود. یک استراتژی مدیریت به طور گسترده پذیرفته شده، تجویز تعویض پلاسما در چرخه‌های روزانه است که شامل تبادل ۰/۱ حجم پلاسما تا رسیدن تعداد پلاکت‌ها به حداقل ۱۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر، برای ۳ روز متوالی است. در بیماران مبتلا به بیماری شدید، تعویض ۱/۵ حجم پلاسما ممکن است ضروری باشد. این بیمار طی ۵ روز اول بستری تحت شش سیکل تعویض پلاسما با ۰/۱ حجم پلاسما قرار گرفت و تعداد پلاکت‌ها به ۳۹۶۰۰۰ در میکرولیتر افزایش یافت. در بسیاری از موسسات، تجویز تعویض پلاسما درمانی روزانه به یک روز در میان کاهش می‌یابد، که به پزشک اجازه می‌دهد تا تعیین کند که آیا شمارش پلاکت قبل از برداشتن کاتتر مرکزی تثبیت شده است یا خیر. توصیه می‌کنیم کاتتر مرکزی را برای چند روز پس از آخرین چرخه تعویض پلاسما درمانی و در عین حال نظارت بر تعداد پلاکت‌ها در محل خود نگه دارید تا در صورت لزوم درمان از سر گرفته شود. این بیمار در روز هشتم از بیمارستان با یک کاتتر تونلی در محل به همین منظور، مرخص شد.



ملاحظات:

برای درمان فوری TTP و پس از ترخیص، تعویض پلاسما باید با ایمونو ساپرنشن همراه باشد. درمان با گلوکوکورتیکوئید معمولاً همراه با درمان تبادل پلاسما شروع می‌شود و در این بیمار در روز سوم بستری در بیمارستان شروع شد. تجویز ریتوکسیماب در عرض ۳ روز پس از ارائه با نتایج بالینی بهتر - به طور خاص، روزهای کمتر درمان با تعویض پلاسما، روزهای بستری کمتر در بیمارستان، سطح فعالیت ADAMTS13 بالاتر، سطح مهارکننده کمتر، و خطر کمتر عود (۱۰ درصد در مقابل ۵۰ درصد بدون ریتوکسیماب) همراه است. این بیمار اولین تزریق ریتوکسیماب خود را در روز پنجم بیمارستان دریافت کرد. هنگامی که تعداد پلاکت‌ها به حداقل ۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر رسید، درمان با آسپرین با دوز پایین ممکن است مفید باشد. درمان با چندین عامل دیگر، از جمله بورتزومیب و داراتوموماب، در گزارش‌های موردی و بعضی موارد، معمولاً در بیماران مبتلا به TTP که نسبت به ریتوکسیماب مقاوم هستند، توضیح داده شده است.

دکتر سایکس: اگرچه اثبات علیت چالش برانگیز است، اما به نظر می‌رسد TTP اغلب در زمینه یک محرک ایمنی، مانند عفونت ویروسی، یا اختلال در تنظیم ایمنی مرتبط با یک بیماری خود ایمنی دیگر یا سرطان فعال ایجاد می‌شود. در این بیمار، کووید-۱۹، ۴ هفته قبل از تشخیص TTP اکتسابی رخ داده بود و به نظر می‌رسد محتمل‌ترین محرک باشد. اما سرطان رکتوم در این بیمار ۲ ماه پس از تشخیص TTP اکتسابی تشخیص داده شد. مشخص نیست که آیا این شرایط مستقیماً به هم مرتبط هستند یا خیر. پس از تشخیص TTP، بیماران در مورد عود مجدد مشاوره دریافت می‌کنند. خطر عود در طول زندگی حداقل ۲۰٪ است، حتی در بیمارانی که درمان با ریتوکسیماب دریافت می‌کنند. در این مورد، ما تمایل داریم نتایج آزمایشات آزمایشگاهی، از جمله شمارش کامل خون و سطح لاکتات دهیدروژناز را به صورت هفتگی به مدت ۱ ماه کنترل کنیم. پس

از آن، مانیتورینگ هر ۲ هفته به مدت ۲ ماه انجام می‌شود و سپس به صورت ماهانه برای سال اول پس از تشخیص انجام می‌شود. گاهی، متوجه می‌شویم که بسیاری از بیماران می‌توانند عود مجدد را حتی قبل از اینکه آشکارا در نتایج آزمایش‌های آزمایشگاهی آنها آشکار شود، «احساس» کنند، بنابراین علائم بیمار نیز کنترل می‌شوند. آزمایش مکرر برای ADAMTS13 می‌توان در زمانی که بیمار در حال بهبودی بالینی است انجام داد. در طول بهبودی، مهارکننده ADAMTS13 پاک می‌شود و سطح فعالیت در بسیاری از موارد عادی می‌شود، اما نه در همه موارد. برخی از بیماران می‌توانند از نظر بالینی خوب باشند و نتایج آزمایشات آزمایشگاهی طبیعی داشته باشند اما سطح فعالیت ADAMTS13 پایینی دارند. هیچ توصیه روشنی در مورد درمان برای این بیماران وجود ندارد، اما به نظر می‌رسد که آنها در معرض خطر بیشتری برای عود مجدد هستند.

در موارد بسیار نادر، سطح فعالیت ADAMTS13 در طول بهبودی بسیار پایین می‌ماند. در این موارد، ارزیابی TTP مادرزادی را می‌توان با توالی یابی ADAMTS13 انجام داد.

پیگیری بیمار:

دکتر سایکس: این بیمار چهار تزریق هفتگی ریتوکسیماب و یک دوره ۲ ماهه کاهش گلوکوکورتیکوئیدها را تکمیل کرد. تقریباً ۶ ماه پس از تشخیص TTP اکتسابی، بیماری مجدداً عود کرد که برای آن درمان تعویض پلاسما و درمان گلوکوکورتیکوئید دریافت کرد. ممکن است سرطان زمینه‌ای او تا حدی مسئول عود بوده باشد. او همچنین دوره دوم ریتوکسیماب را برای کاهش احتمال عود مجدد دریافت کرد.

سوال یک پزشک:

چه زمانی باید تزریق پلاکت برای بیمار مبتلا به TTP در نظر گرفته شود؟

دکتر سایکس: اگرچه من از بیان یک بیانیه به طور



کلی تردید دارم، اما نباید به بیمارانی که خونریزی ندارند، تزریق پلاکت انجام شود.

توصیه می‌کنم بدون توجه به تعداد پلاکت‌ها، از تزریق پلاکت پیشگیرانه خودداری کنید. هنگامی که ترومبوسیتوپنی شدید (تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰ در هر میکرولیتر) در بیمارانی رخ می‌دهد که خونریزی فعال ندارند، تزریق پلاکت پیشگیرانه اغلب یا مفید نیست (در مورد پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمنی بدن) یا احتمالاً پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمنی بدن) یا احتمالاً مضر است (در مورد ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین، TTP یا انعقاد داخل عروقی منتشر).



استفاده از Icodec هفتگی در مقابل استفاده روزانه از Glargine U100 در دیابت نوع ۲ بدون سابقه استفاده از انسولین

نویسندگان:

Julio Rosenstock, M.D., Stephan C. Bain, F.R.C.P., Amoolya Gowda, M.D., Esteban Jódar, M.D., Ph.D.

ترجمه: گیلدا خسرو نیا

مقدمه:

مرتبط باشد. انسولین icodec پوشش پایه انسولین را طی یک هفته کامل پس از یک تزریق زیر جلدی فراهم می‌کند. کارآزمایی کوتاه مدت و فاز ۲ شامل افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که قبلاً انسولین دریافت نکرده بودند، مصرف انسولین icodec یک بار در هفته را با مصرف انسولین گلارژین U100 یک بار در روز مقایسه کرد و کنترل قند خون مشابه و نرخ پایین هیپوگلیسمی را در بیماران دو گروه آزمایشی نشان داد. یک برنامه توسعه بالینی فاز ۳، اثربخشی و ایمنی icodec انسولین یک بار در هفته را در جمعیت‌های مختلف و درمان‌های مقایسه‌کننده، همانطور که قبلاً توضیح داده شد، ارزیابی کرد. سه کارآزمایی شامل شرکت‌کنندگان مبتلا به دیابت نوع ۲ بود که قبلاً انسولین دریافت نکرده بودند:

1 Onwards (این کارآزمایی)،

3 ONWARDS (یک کارآزمایی تصادفی،

دوسوکور ۲۶ هفته‌ای با یک دوره پیگیری ۵ هفته‌ای) و

5 ONWARDS (یک کارآزمایی ۵۲ هفته‌ای برچسب

دستورالعمل‌های درمانی کنونی برای دیابت نوع ۲ یک رویکرد گام به گام با درمان‌های مبتنی بر اینکرتین را توصیه می‌کند که به عنوان درمان‌های تزریقی خط اول استفاده می‌شود. با این حال، شروع یک یا دو بار در روز آنالوگ‌های انسولین پایه برای کمک به کنترل قند خون یک استراتژی درمانی رایج است. نگرانی در مورد تزریقات روزانه و کاهش پایداری به درمان موجب کنترل کمتر از حد مطلوب قند خون در بسیاری از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد. بیماران عموماً تزریق کمتر را ترجیح می‌دهند، و مزایای کاهش دفعات تزریق توسط شواهد بالینی در مورد استفاده از آگونیست‌های گیرنده پپتید ۱ شبه گلوکاگون در هفته (GLP-1) پشتیبانی می‌شود، که نشان داده شده است که پایداری به درمان و کنترل قند خون را بهبود می‌بخشد. مزایای مشاهده شده از آگونیست‌های گیرنده GLP-1 تزریقی یک بار در هفته در دیابت نوع ۲ می‌تواند در صورت در دسترس بودن، با انسولین یک بار در هفته



باز با یک دوره پیگیری ۵ هفته‌ای و عناصر دنیای واقعی) ONWARDS 2 و ۴ شامل شرکت‌کنندگانی بود که قبلاً انسولین دریافت کرده بودند، و OSWARDS 6 شرکت‌کنندگان مبتلا به دیابت نوع ۱ بودند. کارآزمایی حاضر، ONWARD 1، اثربخشی و ایمنی طولانی‌مدت انسولین icodec یک بار در هفته را در مقایسه با انسولین گلازین U100 یک بار در روز، هر دو در ترکیب با درمان‌های کاهش‌دهنده گلوکز غیرانسولین (از جمله آگونیست‌های گیرنده ۱-GLP و سدیم-) در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که قبلاً انسولین دریافت نکرده‌اند بررسی کرد.

روش‌ها:

طراحی آزمایشی

این کارآزمایی ۷۸ هفته‌ای، تصادفی، برچسب باز در ۱۴۳ سایت در ۱۲ کشور (کرواسی، هند، اسرائیل، ایتالیا، ژاپن، مکزیک، لهستان، روسیه، اسلواکی، اسپانیا، انگلستان و ایالات متحده) انجام شد. طول مدت کارآزمایی کلی تقریباً ۸۵ هفته بود که شامل یک دوره غربالگری (حداکثر ۲ هفته)، یک دوره درمان تصادفی ۷۸ هفته‌ای (شامل یک مرحله اصلی ۵۲ هفته‌ای و یک مرحله بعدی ۲۶ هفته‌ای) و یک دوره پیگیری بعدی ۵ هفته‌ای بود. دوره‌ای که در طی آن درمان‌های آزمایشی متوقف شد (شکل S۱ در پیوست تکمیلی، با متن کامل این مقاله در NEJM.org موجود است). این پروتکل نیز در NEJM.org موجود است. بزرگسالان (بیش از ۱۸ سال) مبتلا به دیابت نوع ۲ که قبلاً انسولین دریافت نکرده بودند و دارای سطح هموگلوبین گلیکوزیله ۷ تا ۱۱ درصد (۵۳.۰ تا ۹۳.۷ میلی‌مول در هر مول) و دارای شاخص توده بدنی ۴۰ یا کمتر بودند در غربالگری واجد شرایط بودند. معیارهای ورود و خروج کامل در جدول S۱ ارائه شده است.

درمان آزمایشی:

شرکت‌کنندگان به طور تصادفی در نسبت ۱:۱ برای

دریافت انسولین icodec یک بار در هفته یا انسولین گلازین U100 یک بار در روز با استفاده از یک سیستم پاسخ وب تعاملی تقسیم شدند. (Icodec 700 واحد در میلی‌لیتر؛ Novo Nordisk) یا گلازین (U100 100U در هر میلی‌لیتر؛ Sanofi-Aventis) به صورت زیرجلدی با استفاده از انژکتورهای قلمی از قبل پر شده تجویز شد. دوز شروع U۷۰ در هفته برای icodec و U10 در روز برای glargine U100 بود. از آنجایی که این یک کارآزمایی به قصد درمان بود، دوزهای انسولین به گونه‌ای تنظیم شد که شرکت‌کنندگان بتوانند به میزان هدف گلوکز خون خود اندازه‌گیری شده قبل از صبحانه ۸۰ تا ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۴.۴ تا ۷.۲ میلی‌مول در لیتر) برسند. درمان‌های کاهش‌دهنده گلوکز غیرانسولین قبل از آزمایش، پس از تصادفی‌سازی ادامه یافتند. به صورت تصادفی، هر شرکت‌کننده یک دستگاه قند خون (Accu-Chek، Roche Diabetes Care)، همراه با یک دستگاه نظارت مداوم قند خون دو سوکور (Dexcom G6، Dexcom) دریافت کرد. جزئیات بیشتر در پیوست تکمیلی ارائه شده است.

نقاط پایانی اثربخشی: نقطه پایان کارآزمایی اولین تغییر مطلق در سطح هموگلوبین گلیکوزیله (بر حسب درصد) از ابتدا تا هفته ۵۲ بود. تخمین به عنوان تفاوت بین icodec و glargine U100 در تغییر سطح هموگلوبین گلیکوزیله از ابتدای شروع تا هفته ۵۲ برای همه شرکت‌کنندگان به طور تصادفی، صرف نظر از تبعیت از درمان و تغییرات در درمان‌های پس زمینه کاهش‌دهنده گلوکز، تعریف شد. نقطه پایان ثانویه کلیدی، درصد زمان صرف شده در محدوده گلیسمی هدف ۷۰ تا ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳.۹ تا ۱۰.۰ میلی‌مول در لیتر) در هفته‌های ۴۸ تا ۵۲ بود که با نظارت مداوم گلوکز اندازه‌گیری شد. نقطه پایانی اثربخشی ثانویه حمایتی، تغییر در سطح گلوکز پلاسمایی ناشتا از ابتدا تا هفته ۵۲ بود.

نظارت بر کارآزمایی

قبل از شروع کارآزمایی، پروتکل، فرم رضایت و



سایر اسناد مربوطه طبق مقررات محلی توسط کمیته اخلاقی مستقل یا هیئت بررسی سازمانی بررسی و تایید شد. به همه شرکت کنندگان رضایت آگاهانه کتبی ارائه شد. این کارآزمایی مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی و دستورالعمل‌های عملکرد بالینی خوب شورای بین‌المللی هماهنگی انجام شد. این آزمایش توسط Novo Nordisk تامین مالی شد. محققین مسئول انجام کارآزمایی، جمع‌آوری داده‌ها، و تصمیم‌های پزشکی مرتبط با کارآزمایی، تفسیر داده‌ها، پیش‌نویس نسخه خطی و همه تصمیم‌های مربوط به انتشار بودند. نمایندگان Novo Nordisk در طراحی و اجرای آزمایشی، جمع‌آوری، مدیریت، تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها؛ و تهیه، بررسی و تایید نسخه خطی شرکت داشتند.

دست‌آوردها

از ۱۱۹۲ نفر که بین ۲۵ نوامبر ۲۰۲۰ و ۱ دسامبر ۲۰۲۲ غربالگری شدند، در مجموع ۱۷۶ نفر (۱۴.۸٪) دچار شکست در غربالگری شدند و ۳۲ نفر قبل از تصادفی‌سازی کنار رفتند. ۴۹۲ به طور تصادفی به هر گروه آزمایشی اختصاص داده شدند (شکل S۲). همه ۹۸۴ شرکت‌کننده حداقل یک دوز درمان آزمایشی دریافت کردند و ۹۵۴ نفر (۹۷.۰٪) ۵۲ هفته ویزیت را بدون قطع درمان تکمیل کردند. ۹۵۳ شرکت‌کننده در گروه icodec و ۴۷۷ نفر در گروه glargine U100 ویزیت هفته ۷۸ را تکمیل کردند که از این تعداد، ۴۶۶ (۹۴.۷ درصد) در گروه icodec و ۴۷۲ نفر در گروه (۹۵.۹٪) Glargine U100 درمان را بدون قطعی انجام دادند. دو گروه کارآزمایی با توجه به ویژگی‌های پایه، از جمله متغیرهای بالینی و نژاد و گروه قومی، به طور کلی مشابه بودند:

Table 1.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*		
Characteristic	Icodec (N=492)	Glargine U100 (N=492)
Male sex — no. (%)	295 (60.0)	263 (53.5)
Age — yr	59.1±10.1	58.9±9.9
Body weight — kg	85.2±17.7	84.3±17.6
Body-mass index	30.0±4.8	30.1±5.1
Diabetes duration — yr	11.6±6.7	11.5±6.8
Glycated hemoglobin level — %	8.5±1.0	8.4±1.0
Fasting plasma glucose level — mg/dl	185.3±49.0	185.7±51.7
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ²	86.1±18.2	84.9±19.6
Noninsulin glucose-lowering agents at screening — no. (%)		
Metformin	449 (91.3)	436 (88.6)
Sulfonylureas	219 (44.5)	227 (46.1)
SGLT2 inhibitors	187 (38.0)	172 (35.0)
DPP-4 inhibitors	178 (36.2)	170 (34.6)
GLP-1 receptor agonists	83 (16.9)	92 (18.7)
Thiazolidinediones	25 (5.1)	24 (4.9)
α-Glucosidase inhibitors	23 (4.7)	22 (4.5)
Glinides	11 (2.2)	15 (3.0)

۶۷.۴ درصد از شرکت‌کنندگان در گروه icodec و ۶۴.۴ درصد از کسانی که در گروه glargine U100 سفیدپوست بودند. ۲۶.۲٪ و ۲۹.۵٪ به ترتیب آسیایی بودند. ۲.۰٪ و ۳.۵٪ به ترتیب سیاه بودند. و ۱۰.۸٪ در هر گروه اسپانیایی یا لاتین بودند. با این حال، درصد شرکت‌کنندگانی که مرد بودند در گروه icodec بیشتر از گروه glargine U100 بود (جدول ۱).

Table 2.

Variable	Icodec (N = 492)	Glargine U100 (N = 492)	Difference or Odds Ratio (95% CI)	P Value
Glycated hemoglobin level — %				
Observed mean level at baseline	8.50	8.44		
Estimated mean level				
At wk 52	6.93±0.06	7.12±0.05		
At wk 78	6.92±0.04	7.03±0.04		
Estimated mean absolute change from baseline				
To wk 52	-1.55±0.06	-1.35±0.05	-0.19 (-0.36 to -0.03)†	<0.001‡; 0.02§
To wk 78	-1.55±0.04	-1.44±0.04	-0.11 (-0.22 to 0.00)†	0.05¶
Composite end points				
Glycated hemoglobin level <7% — % of participants				
At wk 52	57.6	45.4	1.63 (1.24 to 2.14)	
At wk 78	56.8	49.1	1.37 (1.04 to 1.80)	
Glycated hemoglobin level <7% without clinically significant or severe hypoglycemia — % of participants				
At wk 52	52.6	42.6	1.49 (1.15 to 1.94)	
At wk 78	54.5	46.4	1.38 (1.06 to 1.80)	
Observed mean time in target glycemic range of 70–180 mg/dl — %				
Wk 48–52	71.9	66.9	4.27 (1.92 to 6.62)†	<0.001**
Wk 74–78	70.2	64.8	4.41 (1.92 to 6.90)†	<0.001††
Fasting plasma glucose level — mg/dl				
Observed mean level at baseline	185.31±48.96	185.71±51.66		
Estimated mean level				
At wk 52	125.19±1.67	125.43±1.68		
At wk 78	125.68±1.77	126.42±1.77		
Estimated mean change from baseline				
To wk 52	-60.32	-60.08	-0.24 (-4.89 to 4.41)†¶	
To wk 78	-59.83	-59.09	-0.74 (-5.66 to 4.17)†¶	

در ابتدا، میانگین سطح هموگلوبین گلیکوزیله مشاهده شده در گروه icodec ۸.۵۰٪ درصد و در گروه glargine ۸.۴۴٪ بود. در هفته ۵۲، میانگین تخمینی سطح هموگلوبین گلیکوزیله به ترتیب ۶.۹۳٪ و ۷.۱۲٪ بود. میانگین تغییر تخمین زده شده در سطح هموگلوبین گلیکوزیله از ابتدا تا هفته ۵۲-۱.۵۵ درصد یا icodec و ۱.۳۵- درصد با glargine U100 بود، با اختلاف درمان تخمینی ۰.۱۹ درصد (شکل 1A و جدول ۲)، که برتری (P =) icodec (۰.۰۲) را تایید کرد. در پایان مرحله (هفته ۷۸)، کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله با icodec حفظ شد. در هفته ۵۲، درصد بیشتری از شرکت‌کنندگانی که icodec دریافت کردند نسبت به شرکت‌کنندگانی که glargine U100 دریافت کردند، به سطح هموگلوبین گلیکوزیله زیر ۷ درصد و سطح هموگلوبین گلیکوزیله زیر ۷ درصد بدون هیپوگلیسمی بالینی قابل توجه یا شدید رسیدند. یافته‌های مشابهی در هفته ۷۸ مشاهده شد (شکل 1C و جدول ۲).



Figure 1.

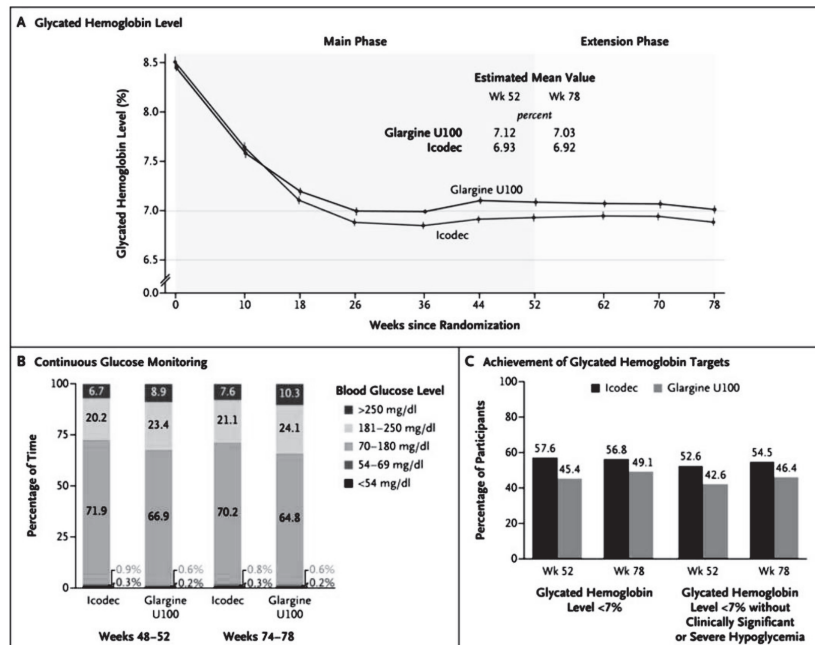


Table 3.

Variable	Icodec (N = 492)	Glargine U100 (N = 492)	Ratio or Difference (95% CI)
Observed mean time with glucose levels <54 mg/dl — %			
Wk 48–52	0.3	0.2	1.27 (0.94 to 1.71)††
Wk 74–78	0.3	0.2	1.20 (0.89 to 1.61)††
Observed mean time with glucose levels >180 mg/dl — %			
Wk 48–52	26.9	32.3	-4.58 (-6.99 to -2.17)§
Wk 74–78	29.6	34.2	-4.65 (-7.20 to -2.10)§
Estimated mean weekly insulin dose — U/wk (~U/day)			
Wk 50–52	214 (~31)	222 (~32)	0.96 (0.89 to 1.05)†¶
Wk 76–78	224 (~32)	234 (~33)	0.96 (0.87 to 1.04)†¶
Post hoc analysis of estimated mean weekly insulin dose — U/kg			
Wk 50–52	2.5	2.6	0.95 (0.88 to 1.03)†¶
Wk 76–78	2.6	2.8	0.95 (0.87 to 1.03)†¶
Body weight — kg			
Observed mean weight at baseline	85.17±17.74	84.31±17.63	
Estimated mean weight			
At wk 52	87.03±0.21	86.57±0.21	
At wk 78	86.95±0.24	86.31±0.23	
Estimated mean change from baseline			
To wk 52	2.29±0.21	1.83±0.21	0.46 (-0.12 to 1.04)‡
To wk 78	2.22±0.24	1.58±0.23	0.64 (-0.02 to 1.30)‡
Overall hypoglycemic episodes, safety analysis, baseline to wk 52 — no. of participants (%) [events data]			
Hypoglycemia alert value**	232 (47.2) [1447 events; 2.98/PYE]	191 (38.8) [632 events; 1.30/PYE]	
Clinically significant hypoglycemia††	48 (9.8) [143 events; 0.29/PYE]	49 (10.0) [75 events; 0.15/PYE]	
Severe hypoglycemia‡‡	1 (0.2) [1 event; <0.01/PYE]	3 (0.6) [3 events; 0.01/PYE]	
Combined clinically significant or severe hypoglycemia	48 (9.8) [144 events; 0.30/PYE]	52 (10.6) [78 events; 0.16/PYE]	
Overall hypoglycemic episodes, safety analysis, baseline to wk 83 — no. of participants (%) [events data]			
Hypoglycemia alert**	278 (56.5) [2308 events; 3.02/PYE]	239 (48.6) [1067 events; 1.39/PYE]	
Clinically significant hypoglycemia††	61 (12.4) [226 events; 0.30/PYE]	66 (13.4) [114 events; 0.15/PYE]	
Severe hypoglycemia‡‡	1 (0.2) [1 event; <0.01/PYE]	6 (1.2) [7 events; 0.01/PYE]	
Combined clinically significant or severe hypoglycemia	61 (12.4) [227 events; 0.30/PYE]	70 (14.2) [121 events; 0.16/PYE]	

نتیجه گیری

کنترل قند خون با انسولین icodec یک بار در هفته به طور قابل توجهی بهتر از انسولین گلارژین U100 یک بار در روز بود.



پروژه شکست دادن SARS-CoV-2 و آماده شدن برای همه‌گیری بعدی

نویسندگان:

Xavier Becerra, J.D., and Ashish Jha, M.D., M.P.H.

ترجمه: گیلدا خسرونی

مقاله

انواع جدید دشوار است و همچنان توانایی اقدامات متقابل مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای محافظت از بیماران آسیب‌پذیر را تهدید می‌کند. مصونیت از عفونت با گذشت زمان کاهش می‌یابد. تنها راه برای جلوگیری از ماندن از ویروس، ادامه به روزرسانی ترکیب واکسن‌هایمان و تجویز آن‌ها به صورت منظم است. اگرچه این استراتژی حیاتی است، اما با نسل کنونی واکسن‌ها، ما، به منابع عظیمی نیز برای راه‌اندازی کمپین‌های واکسیناسیون مکرر نیاز داریم در زمانی که جمعیت ضد واکسیناسیون به رشد خود ادامه می‌دهد و تقاضای عمومی برای واکسیناسیون منظم کاهش یافته است. اگر بخواهیم چرخه واکنش به سویه‌های جدید را همان‌طور که ظاهر می‌شوند بشکنیم به واکسن‌ها و درمان‌های نسل بعدی نیاز داریم: ما به ابزارهایی نیاز داریم که توانایی بدن ما را برای متوقف کردن عفونت‌ها، کاهش انتقال، ایجاد ایمنی طولانی‌تر بهبود بخشند و قسمت‌هایی از ویروس را که احتمال

توسعه واکسن‌ها و درمان‌های ایمن و مؤثر کووید-۱۹ ظرف یک سال پس از اولین بار شناسایی SARS-CoV-2 نشان‌دهنده یکی از موفقیت‌های بزرگ علم مدرن است. به لطف نبوغ دانشمندان، همراه با همکاری بین دولت‌ها و بخش خصوصی، این اقدامات متقابل پزشکی مسیر همه‌گیری را تغییر داد و جان میلیون‌ها نفر را در ایالات متحده و ده‌ها میلیون نفر را در جهان نجات داد. امروزه، نزدیک به ۷۰ درصد از آمریکایی‌ها سری واکسیناسیون اولیه خود را دریافت کرده‌اند، از جمله نزدیک به ۹۵ درصد از افراد بالای ۶۵ سال. اگرچه تعداد مرگ‌ومیرها و بستری شدن در بیمارستان به دلیل کووید-۱۹ بیش از ۹۰ درصد کاهش یافته است، اما مبارزه ما با SARS-CoV-2 به پایان نرسیده است. این ویروس به سرعت به تکامل خود ادامه می‌دهد و همچنان هر روز باعث تعداد قابل توجهی عفونت، بستری شدن در بیمارستان و مرگ می‌شود. پیش‌بینی ظهور



تکامل کمتری دارد را هدف قرار دهد. در حالت ایده‌آل، چنین واکسن‌ها و درمان‌هایی محافظت بهتری ایجاد می‌کنند، و ما را قادر می‌سازند از اختلال در زندگی خود جلوگیری کنیم و همچنان از فعالیت‌هایی که برایمان ارزشمند است لذا ببریم. از آنجایی که می‌توان فرض کرد که SARS-CoV-2 به تکامل خود ادامه می‌دهد، هدف برای نسل بعدی واکسن‌ها و درمان‌ها این است که بدون توجه به آن تکامل - برای محافظت در برابر عفونت، انتقال و بیماری شدید مؤثر باشند. این رویکرد جدید برای همه مهم است، اما به ویژه برای آسیب‌پذیرترین افراد - افراد مسن و افرادی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند، که عفونت‌ها می‌تواند عواقب شدیدتری برای آنها داشته باشد. بنابراین، ما پروژه NextGen را شروع کرده‌ایم و تلاش کل دولت را برای پیشبرد نوآوری‌ها از آزمایشگاه‌ها از طریق آزمایشات بالینی و ارائه ایمن آنها به عموم هماهنگ می‌کنیم. هدف پروژه ارائه واکسن‌ها و درمان‌های جدید به بازار با سرمایه‌گذاری در تحقیق و توسعه، گسترش قابلیت‌ها و نوآوری‌های تولیدی، و ارائه راهنمایی‌های نظارتی به روز و کارآمد است. این سرمایه‌گذاری ۵ میلیارد دلاری بر سه حوزه اصلی متمرکز خواهد بود: واکسن‌هایی که ایمنی گسترده‌تری را هم در برابر انواع جدید SARS-CoV-2 و هم در خانواده ساربیروسیس‌های مستعد اپیدمی ایجاد می‌کنند، واکسن‌هایی که مصونیت مخاطی مؤثری برای جلوگیری از عفونت و انتقال ایجاد می‌کنند، و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که می‌توانند تکامل ویروس را تحمل کنند و به عنوان پایه‌ای برای ما در برابر تهدیدات جدی ناشی از کرونا ویروس‌های بتا عمل کنند. اگرچه اتفاق نظر وجود دارد که این ابزارها برای پیشبرد مبارزه با حیات هستند، نیروهای فعلی بازار توسعه را کند کرده‌اند. کاهش علاقه به واکسن‌های سنتی سرمایه‌گذاری در این زمینه را محدود کرده است. علاوه بر این، زیربنای این تلاش‌ها دشوار است و نیاز به کاری دارد که در زمان‌بندی‌هایی که بسیاری از سرمایه‌گذاران خصوصی به دنبال آن هستند، تضمینی برای نتیجه‌دهی وجود

ندارد. چالش‌های علمی و نظارتی مهمی نیز وجود دارد، مانند تعیین چگونگی بهترین اندازه‌گیری اثربخشی واکسن جدید. اگرچه ممکن است شرکت‌ها در نهایت محصولات موردنیاز را به بازار بیاورند، اما زمان‌بندی پیش‌بینی شده کنونی می‌تواند برای سال‌های طولانی مردم را بدون داشتن ابزار مناسب آسیب‌پذیر کند. این چشم‌انداز شکست کلاسیک بازار را منعکس می‌کند: هزینه‌های توسعه به نیروهای بازار خصوصی واگذار شده است که ممکن است ارزش کافی برای منافع گسترده محصولات برای مردم ایالات متحده و سایر نقاط جهان قائل نباشند. دولت ایالات متحده متعهد شده است که علم را با ساده‌سازی فرآیندهای توسعه، استفاده از استراتژی‌هایی مانند استانداردسازی سنجش‌ها، استانداردسازی پروتکل‌ها و ارائه راهنمایی‌های نظارتی به موقع، سرعت بخشد. این رویکرد براساس سال‌ها موفقیت سازمان تحقیقات و توسعه پیشرفته زیست‌پزشکی (یک آژانس در وزارت بهداشت و خدمات انسانی) است و برای کمک به اطمینان از رسیدن ابزارهای جدید به مردم آمریکا در کوتاه‌ترین زمان ممکن طراحی شده است. در طول ۲ سال گذشته، بسیاری از کارشناسان بر اهمیت چنین نسل جدیدی از ابزارها تاکید کرده‌اند. و اگرچه این سرمایه‌گذاری دولت ایالات متحده یکی از بزرگ‌ترین سرمایه‌گذاری‌های تا به امروز است، سازمان‌های دیگر، از جمله ائتلاف برای نوآوری آمادگی همه‌گیر، مرکز استراتژیک ژاپن تحقیق و توسعه واکسن پیشرفته بیومدیکال برای آمادگی و واکنش، و سازمان آمادگی و پاسخگویی در شرایط اضطراری بهداشت اتحادیه اروپا، یا قبلاً در طرح‌های مشابه سرمایه‌گذاری کرده‌اند. یا علاقه خود را برای انجام این کار نشان داده‌اند. این لحظه فرصت مهمی را برای ما فراهم می‌کند تا با شرکای بین‌المللی خود هماهنگ شویم، کانال‌های ارتباطی قوی ایجاد کنیم تا شکست یا موفقیت یک استراتژی بتواند مسیر آینده را برای استراتژی دیگر مشخص کند، و استراتژی‌هایی را برای ارائه دسترسی سریع و گسترده به محصولات را برنامه‌ریزی کند. اگرچه وضعیت اضطراری بهداشت عمومی (PHE)

ما به پایان رسیده است، SARS-CoV-2 به تکامل خود ادامه می‌دهد و سلامت انسان را با چالش‌هایی مواجه می‌کند. کار مهم حفظ امنیت عمومی است و ادامه دارد. همانطور که سرمایه‌گذاری در Pro-ject NextGen مشخص می‌کند، پایان PHE پایان تلاش دولت‌ها نیست، زیرا واقعیت این است که بعید است کووید ۱۹- آخرین بیماری همه‌گیر باشد که با آن مواجه هستیم. نوآوری‌های تکنولوژیکی که منجر به واکسن‌ها و درمان‌های جدید می‌شود، در همه‌گیری‌های آینده ناشی از پاتوژن‌های تنفسی سود مسقیم خواهد داشت و توسعه سریع‌تر واکسن‌های بهتری علیه سایر پاتوژن‌ها، خواه سایر ویروس‌های کرونا یا آنفولانزای همه‌گیر، را امکان‌پذیر می‌سازد. این نوآوری‌ها همچنین ممکن است به ما کمک کنند تا رویکردهایمان را در قبال تهدیدات فعلی که همچنان منجر به بار قابل توجهی از بیماری‌ها می‌شود، مانند آنفولانزای فصلی و ویروس سنسیشیال تنفسی، بهبود بخشیم. با گرد هم آوردن آژانس‌های دولتی، دانشمندان و بخش خصوصی، دولت قصد دارد رویکرد جدیدی را برای ساخت واکسن‌ها و درمان‌هایی ایجاد کند که در نهایت SARS-CoV-2 را رام کرده و از ادامه آن برای ایجاد بار بالای بیماری جلوگیری کند. ما انتظار داریم این تلاش برای پیشرفت علم مورد نیاز برای آماده‌سازی بهتر برای جلوگیری از همه‌گیری بعدی باشد.

سماگلوتید و پیامدهای قلبی عروقی در چاقی بدون دیابت

نویسندگان:

Michael Lincoff, M.D., Kristine Brown-Frandsen, M.D., Helen M. Colhoun, M.D., John Deanfield, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

مقدمه

پیش‌بینی می‌شود که بیش از نیمی از جمعیت جهان تا سال ۲۰۳۵ دارای اضافه وزن یا چاقی باشند. تخمین زده می‌شود که شاخص توده بدنی بالا (BMI) عامل ۴ میلیون مرگ در جهان در سال ۲۰۱۵ بوده که بیش از دو سوم آن‌ها ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی بوده است. اضافه وزن و چاقی به طور مستقل با افزایش خطر حوادث قلبی عروقی مرتبط هستند. اگرچه کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی با درمان دیس لیپیدمی، فشار خون بالا و دیابت، یک روش استاندارد مبتنی بر شواهد است، مفهوم درمان چاقی برای کاهش خطر عوارض قلبی عروقی به دلیل فقدان شواهد از کارآزمایی‌ها که نشان می‌دهد شیوه زندگی یا مداخلات دارویی برای اضافه وزن یا چاقی پیامدهای قلبی عروقی را بهبود می‌بخشد با مشکل مواجه شده است. آگونیست‌های گیرنده پپتید ۱- شبه گلوکاگون (GLP-1) در مدیریت دیابت نوع ۲ و اضافه وزن یا چاقی استفاده می‌شوند و نشان داده شده است که خطر عوارض جانبی عمده قلبی عروقی را در بیماران

مبتلا به دیابت نوع ۲ با خطر قلبی عروقی بالا را کاهش می‌دهند. اگرچه این عوامل بر طیف گسترده‌ای از مسیرهای متابولیک مرتبط با متابولیسم گلوکز و هموستاز انرژی و التهاب تأثیر می‌گذارند که ممکن است فرض شود نتایج قلبی عروقی را در بین افرادی که دیابت ندارند نیز بهبود می‌بخشد، مشخص نیست که آیا آگونیست‌های گیرنده پپتید ۱- شبه گلوکاگون می‌توانند موجب کاهش خطرات قلبی عروقی مرتبط با اضافه وزن و چاقی بشود یا نه.

سماگلوتاید، آنالوگ با اثر طولانی GLP-1، که با دوز ۲/۴ میلی گرم به صورت زیر جلدی یک بار در هفته به مدت ۱۰۴ هفته تجویز شد، در بین بیماران مبتلا به اضافه وزن یا چاقی که دیابت نداشتند، به طور متوسط ۱۵/۲٪ وزن بدن را کاهش داد. در کارآزمایی اثرات سماگلوتید بر پیامدهای قلبی عروقی در افراد دارای اضافه وزن یا چاقی (SELECT)، ما این فرضیه را آزمایش کردیم که افزودن سماگلوتید به مراقبت‌های استاندارد در کاهش خطر عوارض جانبی قلبی عروقی در بیماران دارای اضافه وزن یا بیماران چاقی که قبلاً



سابقه بیماری قلبی عروقی داشتند ولی دیابت نداشتند، نسبت به دارونما برتر است.

روش‌ها

طراحی آزمایشی

ما این کارآزمایی چند مرکزی، دوسوکور، تصادفی، کنترل شده با دارونما و رویداد محور را در ۸۰۴ سایت بالینی در ۴۱ کشور انجام دادیم (جزئیات در ضمیمه تکمیلی ارائه شده است که با متن کامل این مقاله در NEJM.org موجود است). طرح آزمایشی قبلاً منتشر شده است. ۱۹ پروتکل آزمایشی (موجود در NEJM.org) توسط حامی مالی، Novo Nordisk، و کمیته راهبردی دانشگاهی طراحی شده است. جزئیات سازماندهی کارآزمایی در پیوست تکمیلی ارائه شده است. مقامات نظارتی و اخلاقی ملی و نهادی پروتکل را تأیید کردند و همه بیماران رضایت آگاهانه کتبی ارائه کردند. نویسنندگان صحت و کامل بودن داده‌ها و وفاداری آزمایش به پروتکل را تضمین می‌کنند.

جمعیت شرکت کننده در کارآزمایی بیمارانی که ۴۵ سال یا بیشتر داشتند، دارای BMI (وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) ۲۷ یا بیشتر و مبتلا به بیماری قلبی عروقی بودند، واجد شرایط ثبت نام بودند. بیماری قلبی عروقی به عنوان انفارکتوس میوکارد قلبی، سکته مغزی قلبی یا بیماری شریانی محیطی علامت‌دار تعریف شد. معیارهای اصلی خروج شامل تشخیص قبلی دیابت، سطح هموگلوبین گلیکوزیله ۵/۶٪ (۴۸ میلی مول در مول) یا بالاتر در غربالگری، درمان با هر داروی کاهش‌دهنده گلوکز یا آگونیست گیرنده GLP-1 در ۹۰ روز گذشته، نارسایی قلبی کلاس IV یا بیماری کلیوی یا دیالیز در مرحله نهایی بود. اگر طی ۶۰ روز گذشته بیماران یک رویداد قلبی عروقی یا عصبی را پشت سر گذاشته و یا قصد ریواسکولاریزاسیون عروق کرونر، کاروتید یا محیطی را داشتند مجوز ورود به مطالعه را نداشتند. فهرست دقیق معیارهای واجد شرایط بودن در پیوست تکمیلی ارائه شده است.

مداخله و مدیریت

بیماران به طور تصادفی، با استفاده از یک سیستم متمرکز به روش دوسوکور و در نسبت ۱:۱ بدون طبقه بندی، برای دریافت سماگلوتید زیرجلدی یک بار در هفته با دوز ۲/۴ میلی گرم یا دارونما قرار گرفتند. دوز شروع سماگلوتاید ۰.۲۴ میلی گرم یک بار در هفته بود و دوز، هر چهار هفته ۰/۲۴ میلی گرم (افزایش می‌یابد تا زمانی که دوز هدف ۲.۴ میلی گرم پس از ۱۶ هفته به دست آید. اگر افزایش دوز منجر به عوارض جانبی غیرقابل قبول شود، فواصل افزایش دوز را می‌توان افزایش داد، درمان را می‌توان متوقف کرد، یا از دوزهای نگهدارنده کمتر از دوز هدف ۲/۴ میلی گرم در هفته استفاده کرد. سماگلوتید یا دارونما در صورت باردار شدن یا برنامه ریزی برای باردار شدن، در صورت ایجاد پانکراتیت، یا اگر سطح کلسی تونین در بیمار برابر یا بیشتر از ۱۰۰ نانوگرم در لیتر بود، باید قطع شود (پیوست تکمیلی برای پروتکل نظارت بر کلسی تونین را ببینید). محققین تشویق شدند تا توصیه‌های مبتنی بر شواهد را در انتخاب مدیریت پزشکی بیماری قلبی عروقی زمینه‌ای دنبال کنند. اگر در طول کارآزمایی دیابت ایجاد شد، بیمار به مصرف محصول آزمایشی اختصاص داده شده ادامه می‌داد. استفاده از داروهای کاهش‌دهنده گلوکز به صلاحدید محقق بود، اگرچه شروع درمان با آگونیست گیرنده GLP-1 ممنوع بود.

نقاط پایانی

نقطه پایانی اولیه اثربخش قلبی عروقی ترکیبی از مرگ ناشی از علل قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد غیرکشنده یا سکته مغزی غیرکشنده بود که در تجزیه و تحلیل زمان تا اولین رویداد ارزیابی شد.

نقاط پایانی ثانویه، که در تحلیل‌های زمان تا اولین رویداد ارزیابی شده و به ترتیب سلسله مراتبی مورد آزمایش قرار گرفتند، عبارت بودند از مرگ ناشی از علل قلبی عروقی، یک نقطه پایانی نارسایی قلبی (مرگ ناشی از علل قلبی عروقی یا بستری شدن در بیمارستان یا ویزیت پزشکی فوری برای نارسایی قلبی)، و مرگ



به هر دلیلی. نقاط پایانی ثانویه بودند و تعاریف نقطه پایانی در پیوست تکمیلی ارائه شده است.

تحلیل آماری

این کارآزمایی مبتنی بر رویداد به منظور ارائه ۹۰ درصد قدرت برای تشخیص کاهش خطر نسبی ۱۷ درصدی برای یک رویداد نقطه پایانی اولیه در گروه سماگلوتید در مقایسه با گروه دارونما (نسبت خطر، ۰/۸۳) بود. این طراحی مستلزم آن بود که حداقل ۱۲۲۵ رویداد نقطه پایانی اولیه جمع آوری شود. با فرض نرخ رویداد برای نقطه پایانی اولیه ۲/۲٪ در سال در گروه دارونما، مدت آزمایش ۵۹ ماه، و نرخ خروج یا از دست دادن پیگیری ۱٪ در سال در هر دو گروه، ما برآورد کردیم که ۱۷۵۰۰ بیمار باید ثبت نام کنند. تجزیه و تحلیل اثربخشی براساس اصل درمان بود و شامل همه بیماران منحصر به فردی بود که بدون توجه به پایبندی به سماگلوتید یا دارونما یا تغییر در داروهای پس زمینه، تصادفی سازی شدند. داده های بیمارانی که از کارآزمایی انصراف داده اند، به دلایلی که در نقطه پایانی گنجانده نشده اند جان خود را از دست داده اند، یا قادر به پیگیری آنها نبودیم، در زمان خروج، مرگ یا آخرین تماس با محقق سانسور شده اند. نسبت های خطر خاص علت و فواصل اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از مدل خطرات متناسب کاکس با انتساب تصادفی (سماگلوتید یا دارونما) به عنوان یک عامل ثابت ایجاد شد. مقادیر P یک طرفه از آزمون نمره به دست آمد. برای نقطه پایانی اولیه، نسبت خطر، فاصله اطمینان ۹۵٪ و مقدار P برای طراحی متوالی گروه با استفاده از ترتیب نسبت احتمال تنظیم شد. اگر رویدادهای نقطه پایانی اولیه در درصد کمتری از بیماران تحت درمان با سماگلوتاید نسبت به دارونما رخ دهد، نقاط پایانی ثانویه تاییدی باید به ترتیب سلسله مراتبی زیر ارزیابی شوند: مرگ ناشی از علل قلبی عروقی، نقطه پایانی مرکب نارسایی قلبی، و مرگ ناشی از هر علت. یک استراتژی آزمون، با اهمیت آماری در هر مرحله برای آزمایش فرضیه بعدی، با استفاده از یک تابع هزینه آلفای جداگانه همانطور که

توسط گلیم و همکارانش توضیح داده شد، برای حفظ خطای یک طرفه نوع ۱ در ۲.۵٪ مورد استفاده قرار گرفت. اگرچه طرح تجزیه و تحلیل آماری مشخص می کرد که از مقادیر P یک طرفه برای آزمایش فرضیه استفاده می شود، نتایج در اینجا با مقادیر P دو طرفه گزارش می شود. نقاط پایانی ثانویه مداوم (تغییرات از خط پایه تا هفته ۱۰۴) با تجزیه و تحلیل کوواریانس، با انتساب چندگانه برای مقادیر گمشده تحت یک فرض گمشده در تصادفی مورد ارزیابی قرار گرفتند. از آنجایی که این نقاط پایانی حمایتی برای تعدد تنظیم نشده بودند، نباید از فواصل اطمینان به جای آزمون فرضیه استفاده کرد. تمامی تجزیه و تحلیل های آماری با نرم افزار SAS نسخه ۹.۴ TS1M5 (موسسه SAS) انجام شد.

نتایج

تصادفی سازی، ویژگی های بیمار، و پیگیری از اکتبر ۲۰۱۸ تا مارس ۲۰۲۱، در مجموع ۱۷۶۰۴ بیمار در تصادفی سازی قرار گرفتند. ۸۸۰۳ برای دریافت سماگلوتید و ۸۸۰۱ برای دریافت دارونما تعیین شدند.

مشخصات دموگرافیک و بالینی اولیه بیماران در جدول ۱ و جدول S۱ در ضمیمه تکمیلی خلاصه شده است، و نمایندگی بیماران ثبت نام شده در کارآزمایی در جدول S۲ نشان داده شده است.

مشخصات دقیق جمعیت بیمار ادغام شده (قبل از مشخص شدن تکالیف تصادفی سازی) قبلاً گزارش شده است. میانگین سنی ($\pm SD$) بیماران $۶۱/۶ \pm ۹/۸$ سال و ۱۲۷۳۲ بیمار ($۷۲/۳\%$) مرد بودند. میانگین BMI $۵ \pm ۳/۳۳$ بود و ۱۲۵۸۰ بیمار ($۷۱/۵\%$) معیار BMI برای چاقی (≥ ۳۰) را داشتند. میانگین سطح هموگلوبین گلیکوزیله $۸/۵ \pm ۰/۳$ درصد بود و ۱۱۶۹۶ بیمار ($۴/۶۴$ درصد) معیار هموگلوبین گلیکوزه شده را برای پیش دیابت (که به صورت میانگین ۵.۷ تا ۶.۴ درصد تعریف می شود) داشتند. بیش از سه چهارم بیماران انفارکتوس میوکارد قبلی داشته اند و نزدیک به یک چهارم نارسایی مزمن قلبی داشتند. به نظر می رسد

استفاده از درمان‌های پزشکی مبتنی بر راهنما برای بیماری‌های قلبی عروقی بین گروه‌ها متعادل باشد. اکثر بیماران داروهای کاهنده چربی (۹۰/۱ درصد)، داروهای ضد پلاکت (۸۶/۲ درصد)، ۷۰/۲ درصد از بیماران از بتابلاکرها، ۴۵.۰ درصد از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و ۲۹/۵ درصد مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین مصرف می‌کردند. گزارش بیماران در کارآزمایی در شکل S1 نشان داده شده است. بیماران به طور میانگین $۹/۴ \pm ۳۹/۸$ ماه پیگیری شدند. قطع دائمی زودرس سماگلوتاید یا دارونما در ۲۳۵۱ بیمار (۲۶/۷ درصد) در گروه سماگلوتاید و ۲۰۷۸ (۲۳/۶ درصد) در گروه دارونما رخ داد (شکل S2). میانگین مدت قرار گرفتن در معرض سماگلوتاید یا دارونما در کل جمعیت کارآزمایی $۱۳/۷ \pm ۳۴/۲$ ماه بود ($۱۴/۴ \pm ۳۳/۳$ ماه برای سماگلوتاید $۱۳ \pm ۳۵/۱$ ماه برای دارونما).

بیماران محصول آزمایشی اختصاص داده شده را به ترتیب ۸۲/۵٪ و ۸۷/۷٪ از زمان درمان بالقوه در گروه سماگلوتاید و گروه دارونما دریافت کردند. تجویز سماگلوتاید در طول زمان در شکل S3 خلاصه شده است. در هفته ۱۰۴، تقریباً ۷۷ درصد از بیمارانی که سماگلوتاید دریافت می‌کردند، دوز هفتگی ۲/۴ میلی گرم را مصرف می‌کردند. درمان با آگونیست گیرنده GLP-1 در طول کارآزمایی (نقض پروتکل کارآزمایی) در ۳۶ بیمار در گروه سماگلوتاید و در ۱۲۱ بیمار در گروه دارونما آغاز شد. هیچ بیمار در زمان تصادفی سازی از داروهای SGLT2 استفاده نمی‌کرد، اما درمان با داروی دیگری از آن خانواده در ۲۱۳ بیمار در گروه سماگلوتاید و ۳۳۲ بیمار در گروه دارونما آغاز شد. در مجموع ۱۷۰۶۱ بیمار (۹۶/۹٪) کارآزمایی را تکمیل کردند، وضعیت حیاتی برای ۱۷۴۹۵ (۹۹/۴٪) در دسترس بود.

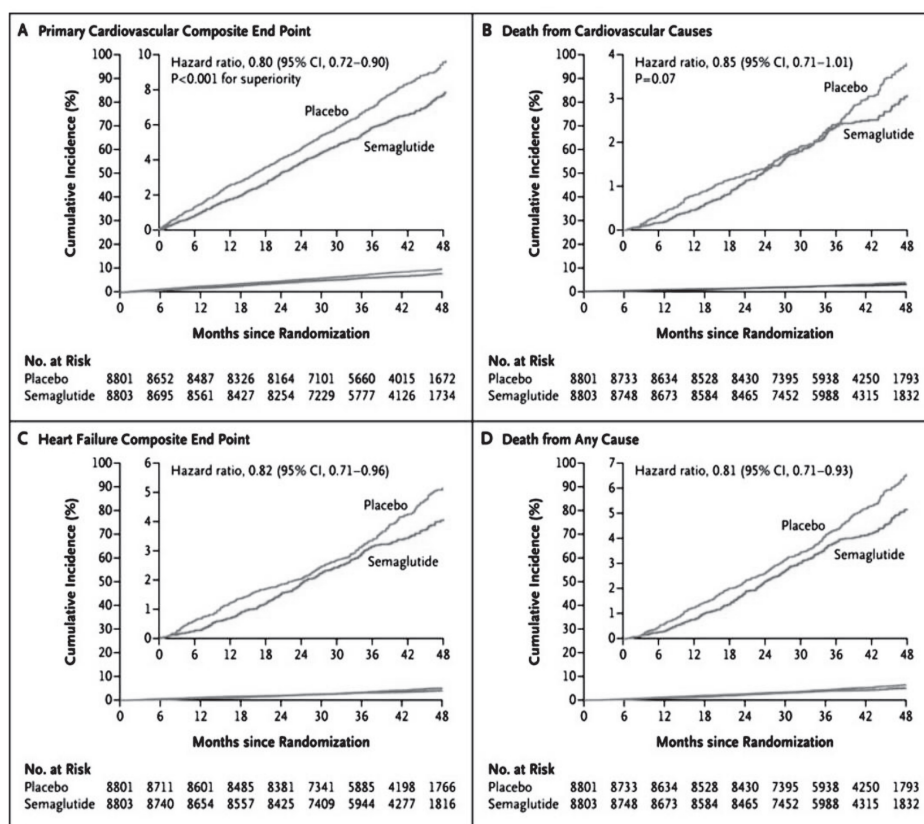
Table 1.

Characteristic	Semaglutide (N=8803)	Placebo (N=8801)
Age — yr	61.6±8.9	61.6±8.8
Male sex — no. (%)	6355 (72.2)	6377 (72.5)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	7387 (83.9)	7404 (84.1)
Asian	720 (8.2)	727 (8.3)
Black	348 (4.0)	323 (3.7)
Other	253 (2.9)	273 (3.1)
Hispanic or Latino	914 (10.4)	908 (10.3)
Body weight — kg	96.5±17.5	96.8±17.8
BMI‡	33.3±5.0	33.4±5.0
Waist circumference — cm	111.3±13.1	111.4±13.1
Glycated hemoglobin level — %	5.78±0.34	5.78±0.33
Distribution — no. (%)		
<5.7%	2925 (33.2)	2980 (33.9)
≥5.7%	5877 (66.8)	5819 (66.1)
Median high-sensitivity CRP level (IQR) — mg/liter	1.87 (0.89–4.18)	1.80 (0.86–4.06)
Cardiovascular inclusion criteria — no. (%)		
Myocardial infarction only	5962 (67.7)	5944 (67.5)
Stroke only	1578 (17.9)	1556 (17.7)
Peripheral arterial disease only	376 (4.3)	401 (4.6)
Two or more inclusion criteria	718 (8.2)	719 (8.2)
Other§	169 (1.9)	181 (2.1)
eGFR — ml/min/1.73 m ²	82.4±17.5	82.5±17.3
Median lipid level (IQR) — mg/dl		
Total cholesterol	153 (131–182)	153 (131–183)
HDL cholesterol	44 (37–52)	44 (37–52)
LDL cholesterol	78 (61–102)	78 (61–102)
Triglycerides	134 (99–188)	135 (100–190)
Systolic blood pressure — mm Hg	131.0±15.6	130.9±15.3
Diastolic blood pressure — mm Hg	79.4±10.0	79.2±9.9
Pulse — beats/min	68.9±10.6	68.6±10.7
EQ-5D-5L index score¶	0.88±0.15	0.88±0.15
EQ-5D-VAS score¶	77.15±15.63	77.15±15.73

نقاط پایانی اثربخشی

یک رویداد نقطه پایانی اولیه قلبی عروقی (مرگ ناشی از علل قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد غیرکشنده یا سکته مغزی غیرکشنده) در ۵۶۹ بیمار از ۸۸۰۳ بیمار (۶/۵٪) در گروه سماگلوتید و ۷۰۱ از ۸۸۰۱ بیمار (۸/۰٪) در گروه دارونما رخ داد. (نسبت خطر، ۰/۸۰؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ [۰/۷۲، ۰/۹۰]؛ $P > ۰/۰۰۱$) (شکل A1 و جدول ۲). مرگ ناشی از علل قلبی عروقی، اولین نقطه پایان ثانویه، در ۲۲۳ بیمار (۵/۲٪) در گروه سماگلوتید و در ۲۶۲ بیمار (۳/۰٪) در گروه دارونما رخ داد (نسبت خطر، ۰/۸۵، ۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۷۱، ۱/۰۱]؛ $P = ۰/۰۷$) (شکل 1B). از آنجایی که تفاوت بین گروهی با توجه به مرگ ناشی از علل قلبی عروقی، مقدار P موردنیاز برای آزمایش سلسله مراتبی را برآورد نمی کند، آزمایش برتری برای نقاط پایانی ثانویه تاییدی باقیمانده انجام نشد (شکل 1C و 1D). نسبت خطر برای نقطه پایانی مرکب نارسایی قلبی (۰/۸۲، ۹۵٪ [۰/۷۱، ۰/۹۶] تا CI) و نسبت خطر مرگ به هر علتی (۰/۸۱، ۹۵٪ [۰/۷۱، ۰/۹۳] تا CI) بود. اثرات سازگار جهتی برای تمام نقاط پایانی ثانویه مشاهده شد (شکل S4). به نظر می رسد اثرات semaglutide بر روی نقطه پایانی اولیه در تمام زیر گروه های از پیش تعیین شده مشابه باشد (شکل S5).

Figure 1.



Time-to-First-Event Analysis for Primary and Confirmatory Secondary Efficacy End Points.

Table 2.

End Point	Semaglutide (N=8803)	Placebo (N=8801)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>number of patients (percent)</i>				
Primary cardiovascular composite end point [†]	569 (6.5)	701 (8.0)	0.80 (0.72 to 0.90)	<0.001
Confirmatory secondary end points [‡]				
Death from cardiovascular causes	223 (2.5)	262 (3.0)	0.85 (0.71 to 1.01)	0.07
Heart failure composite end point [§]	300 (3.4)	361 (4.1)	0.82 (0.71 to 0.96)	NA
Death from any cause	375 (4.3)	458 (5.2)	0.81 (0.71 to 0.93)	NA
Supportive secondary end points [¶]				
Cardiovascular expanded composite end point	873 (9.9)	1074 (12.2)	0.80 (0.73 to 0.87)	NA
Cardiovascular composite end point with death from any cause ^{***}	710 (8.1)	877 (10.0)	0.80 (0.72 to 0.88)	NA
Nonfatal myocardial infarction	234 (2.7)	322 (3.7)	0.72 (0.61 to 0.85)	NA
Nonfatal stroke	154 (1.7)	165 (1.9)	0.93 (0.74 to 1.15)	NA
Hospitalization or urgent medical visit for heart failure	97 (1.1)	122 (1.4)	0.79 (0.60 to 1.03)	NA
Coronary revascularization	473 (5.4)	608 (6.9)	0.77 (0.68 to 0.87)	NA
Unstable angina leading to hospitalization	109 (1.2)	124 (1.4)	0.87 (0.67 to 1.13)	NA
Glycated hemoglobin level $\geq 6.5\%$ ^{††}	306 (3.5)	1059 (12.0)	0.27 (0.24 to 0.31)	NA
Nephropathy composite end point ^{‡‡}	155 (1.8)	198 (2.2)	0.78 (0.63 to 0.96)	NA
Glycated hemoglobin level $\geq 5.7\%$ among patients with baseline glycated hemoglobin $< 5.7\%$ ^{§§}	623 (21.3)	1501 (50.4)	0.33 (0.30 to 0.36)	NA

Table 3.

End Point	Semaglutide (N=8803)	Placebo (N=8801)	Difference (95% CI) [†]
Glycated hemoglobin level of $< 5.7\%$ among patients with baseline glycated hemoglobin level of $\geq 5.7\%$ — no./total no. (%) [‡]			
At week 52	3848/5831 (66.0)	1136/5748 (19.8)	10.15 (9.18 to 11.23)
At week 104	3775/5750 (65.7)	1211/5663 (21.4)	8.74 (7.91 to 9.65)
Mean change from randomization to week 104			
Body weight — %	-9.39±0.09	-0.88±0.08	-8.51 (-8.75 to -8.27)
Waist circumference — cm	-7.56±0.09	-1.03±0.09	-6.53 (-6.79 to -6.27)
Glycated hemoglobin level — percentage points	-0.31±0.00	0.01±0.00	-0.32 (-0.33 to -0.31)
Systolic blood pressure — mm Hg	-3.82±0.16	-0.51±0.16	-3.31 (-3.75 to -2.88)
Diastolic blood pressure — mm Hg	-1.02±0.10	-0.47±0.10	-0.55 (-0.83 to -0.27)
Heart rate — beats/min	3.79±0.11	0.69±0.11	3.10 (2.80 to 3.39)
EQ-5D-5L index score [§]	0.01±0.00	-0.01±0.00	0.01 (0.01 to 0.02)
EQ-5D-VAS score [§]	2.52±0.16	0.92±0.16	1.60 (1.16 to 2.04)
High-sensitivity CRP level — %	-39.12	-2.08	-37.82 (-39.70 to -35.90)
Total cholesterol level — %	-4.63	-1.92	-2.77 (-3.37 to -2.16)
HDL cholesterol level — %	4.86	0.59	4.24 (3.70 to 4.79)
LDL cholesterol level — %	-5.25	-3.14	-2.18 (-3.22 to -1.12)
Triglyceride level — %	-18.34	-3.20	-15.64 (-16.68 to -14.58)

وزن بدن و سایر نقاط پایانی:

جدول ۳ خلاصه ای از نقاط پایانی ثانویه پیوسته و باینری را ارائه می دهد. تغییرات وزن بدن و دور کمر در طول دوره آزمایشی در شکل S6 نشان داده شده است. میانگین تغییر وزن بدن طی ۱۰۴ هفته پس از تصادفی سازی ۹/۳۹ -٪ با سماگلوتاید و ۰/۸۸ -٪ با دارونما بود (تفاوت تخمینی درمان، ۸/۵۱ - امتیاز درصد؛ فاصله اطمینان (CI)؛ ۸/۷۵٪ - ۹۵٪ - تا ۸/۲۷ -).

Table 4.

Event	Semaglutide (N=8803)	Placebo (N=8801)	P Value†
no. of patients (%)			
Serious adverse events‡	2941 (33.4)	3204 (36.4)	<0.001
Cardiac disorders	1008 (11.5)	1184 (13.5)	<0.001
Infections and infestations	624 (7.1)	738 (8.4)	0.001
Nervous system disorders	444 (5.0)	496 (5.6)	0.08
Surgical and medical procedures	433 (4.9)	548 (6.2)	<0.001
Neoplasms benign, malignant, and unspecified	405 (4.6)	402 (4.6)	0.94
Gastrointestinal disorders	342 (3.9)	323 (3.7)	0.48
Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product, irrespective of seriousness‡	1461 (16.6)	718 (8.2)	<0.001
Gastrointestinal disorders	880 (10.0)	172 (2.0)	<0.001
Nervous system disorders	124 (1.4)	92 (1.0)	0.03
Metabolism and nutrition disorders	108 (1.2)	27 (0.3)	<0.001
General disorders and administration-site conditions	105 (1.2)	47 (0.5)	<0.001
Neoplasms benign, malignant, and unspecified	80 (0.9)	105 (1.2)	0.07
Infections and infestations	75 (0.9)	84 (1.0)	0.47
Prespecified adverse events of special interest, irrespective of seriousness§			
Covid-19-related events	2108 (23.9)	2150 (24.4)	0.46
Malignant neoplasms	422 (4.8)	418 (4.7)	0.92
Gallbladder-related disorders	246 (2.8)	203 (2.3)	0.04
Acute kidney failure	171 (1.9)	200 (2.3)	0.13
Acute pancreatitis¶	17 (0.2)	24 (0.3)	0.28

عوارض جانبی:

عوارض جانبی در جدول ۴ و جدول S3 گزارش شده است. عوارض جانبی جدی در ۲۹۴۱ بیمار (۳۳/۴٪) در گروه سماگلوتاید و ۳۲۰۴ بیمار (۳۶/۴٪) در گروه دارونما گزارش شد ($P > 0.001$). عوارض جانبی منجر به قطع دائمی سماگلوتاید یا دارونما در ۱۴۶۱ بیمار (۱۶/۶٪) در گروه سماگلوتاید و ۷۱۸ بیمار (۸/۲٪) در گروه دارونما رخ داد ($P > 0.001$). این رویدادها شامل اختلالات گوارشی در ۸۸۰ بیمار (۱۰/۰٪) در گروه سماگلوتاید

و ۱۷۲ بیمار (۲/۰٪) در گروه دارونما بود ($P > 0.001$). اختلالات مربوط به کیسه صفرا به ترتیب در ۲۴۶ بیمار (۲/۸ درصد) و ۲۰۳ بیمار (۲/۳ درصد) رخ داد ($P = 0.04$).

بحث

آگونیست های گیرنده GLP-1 دارای اثرات محافظتی قلبی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند. ما این کارآزمایی را انجام دادیم تا مشخص کنیم که آیا سماگلوتاید، یک داروی قوی با اثر طولانی در این کلاس، می تواند خطر اضافی قلبی عروقی مرتبط با اضافه وزن یا چاقی را در بیماران بدون سابقه دیابت کاهش دهد. در میان ۱۷۶۰۴ بیمار با BMI 27 یا بیشتر و بیماری قلبی عروقی از قبل وجود داشته اما بدون دیابت، درمان با سماگلوتاید زیرجلدی یک بار در هفته با دوز ۴/۲ میلی گرم به مدت متوسط ۳۳ ماه، خطر مرگ ناشی از علل قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد غیرکشنده، یا سکته غیرکشنده را ۲۰٪ کاهش داد (نسبت خطر، ۰/۸۰؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان (۰/۷۲، CI) تا ۰/۹۰). اثرات سماگلوتاید در اوایل شروع درمان رخ داد. مصرف سماگلوتاید با کاهش وزن بدن و دور کمر همراه بود، یافته هایی که با اثرات متابولیکی شناخته شده این دسته از داروها مطابقت دارد. بروز عوارض جانبی جدی در بین بیمارانی که برای دریافت سماگلوتاید در نظر گرفته شده بودند کمتر از بیمارانی بود که برای دریافت دارونما تعیین شده بودند. درصد بیشتری از بیماران سماگلوتاید را به دلیل عوارض جانبی بیشتر نسبت به دارونما قطع کردند، تفاوتی که به نظر می رسد به دلیل بروز بیشتر علائم گوارشی با سماگلوتاید باشد. تهوع، استفراغ و اسهال در طول درمان با آگونیست های گیرنده GLP-1، به ویژه در شروع و افزایش دوز، غیرمعمول نیستند. شیوع اختلالات مرتبط با کیسه صفرا در گروه سماگلوتاید بیشتر از دارونما بود. با این وجود، عوارض جانبی جدی مربوط به بیماری گوارشی، نارسایی حاد کلیه، پانکراتیت، سرطان ها یا اختلالات روانی با سماگلوتاید بیشتر از دارونما نبود. مکانیسم های کاهش خطر قلبی

عروقی با سماگلوتاید ممکن است شامل مواردی باشد که به مزایای فیزیولوژیکی ناشی از کاهش چربی اضافی بدن و سایر تاثیرات سماگلوتاید به غیر از کاهش وزن مربوط می شود. کاهش وزن در طیفی از BMI افزایش یافته نه تنها باعث بهبود سطح گلوکز و عوامل خطر متوسط قلبی عروقی می شود، بلکه باعث کاهش ذخایر بافت چربی نابجا می شود که ممکن است به جلوگیری از تصلب شرایین و اختلال عملکرد میوکارد کمک کند. بافت چربی اطراف عروق و اپیکارد اثرات نامطلوب مستقیمی بر اندوتلیوم عروقی و میوکارد وارد می کند. علاوه بر این، کاهش چربی غیرطبیعی بدن، محیط سیستمیک پیش التهابی و پروتروموتیک مرتبط با چاقی را بهبود می بخشد. سماگلوتاید نتایج قلبی عروقی را در این کارآزمایی بهبود بخشید، در حالی که شیوه زندگی و مداخلات دارویی برای اضافه وزن یا چاقی آزمایش شده در کارآزمایی های قبلی در انجام این کار شکست خورده اند. کاهش وزن بدن به دست آمده با سایر روش های غیرجراحی به طور قابل توجهی کمتر از میانگین ۹/۴ درصد کاهش مشاهده شده با سماگلوتاید در این کارآزمایی بوده است. و یک تجزیه و تحلیل تعقیبی از داده های یک کارآزمایی قبلی نشان می دهد که ممکن است خطر قلبی عروقی در بین بیمارانی که حداقل ۱۰ درصد وزن بدن خود را از دست می دهند، کاهش یابد. به طور مشابه، جراحی چاقی، که در آن کاهش وزن بدن بیش از ۲۰٪ می تواند حاصل شود، با حوادث قلبی عروقی کمتری نسبت به مراقبت های معمول همراه است. با این حال، داده ها با تفاوت بین گروهی در بروز بیماری های قلبی عروقی که در اوایل این کارآزمایی ظاهر شد، مطابقت دارد. داروهایی در کلاس آگونیست گیرنده GPL-1 در حیوانات با یا بدون دیابت برای کاهش التهاب، بهبود عملکرد اندوتلیال و بطن چپ، تقویت ثبات پلاک و کاهش تجمع پلاکتی نشان داده شده است. در این کارآزمایی، سماگلوتاید با تغییرات در بیومارکرهاى متعدد خطر قلبی عروقی، از جمله فشار خون، اندازه دور کمر، کنترل قند خون، نفروپاتی، و سطوح لیپیدها و پروتئین واکنشی C مرتبط بود.



کاهش پلاکت در حاملگی

(Thrombocytopenia in pregnancy)

نویسنده:

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

مقدمه (INTRODUCTION):

یا پس از زایمان مشخص می شود. (جدول ۱). این اختلال در اثر اختلال عملکرد عروق جفت و مادر ایجاد می شود و همیشه پس از زایمان برطرف می شود.

Systolic BP>140mmHg
or
Diastolic BP>90mmHg
and
Proteinuria ≥ 0.3 grams in a 24-hour urine specimen or protein:creatinine ratio >30 mg/mmol

جدول ۱- معیار تشخیصی پره اکلامپسی

(Criteria for the diagnosis of preeclampsia)

در سال ۲۰۱۳، کالج آمریکایی متخصصان زنان و زایمان (American College of Obstetricians and Gynecologists)، پروتئینوری را به عنوان یک معیار ضروری برای تشخیص پره

از آنجایی که ترومبوسیتوپنی در دوران بارداری علل بالقوه زیادی دارد که برخی از آنان مستقیماً با حاملگی مرتبط بوده و برخی نیز غیر مرتبط هستند، لذا ارزیابی و مدیریت ترومبوسیتوپنی در دوران بارداری و پس از زایمان ممکن است چالش برانگیز باشد. برای بسیاری از علل، هیچ آزمایش آزمایشگاهی تشخیصی وجود ندارد. انتخاب درمان ممکن است با عوارض جدی برای مادر و جنین همراه باشند و در نتیجه لازم است تصمیمات فوری در مورد زایمان اتخاذ شود.

علل ترومبوسیتوپنی در دوران بارداری شامل موارد زیر می باشند:

پره اکلامپسی (Preeclampsia):

پره اکلامپسی یک اختلال پیشرونده چند سیستمی است که با شروع جدید فشار خون (فشارسیستولیک بیشتر از ۱۴۰ میلیمتر جیوه یا فشار دیاستولیک بیشتر از ۹۰ میلیمتر جیوه) و پروتئینوری (پروتئین بیش از ۳۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت) یا فشار خون بالا و اختلال عملکرد اندام انتهایی (end-organ) قابل توجه با یا بدون پروتئینوری بعد از هفته بیستم بارداری



اکلامپسی حذف کرد (فشار خون بالا به علاوه علائم اختلال عملکرد اندام انتهایی برای تشخیص کافی است). زنان غیر باردار به طور معمول روزانه کمتر از ۳۰ میلی گرم آلبومین و کمتر از ۱۵۰ میلی گرم پروتئین کل (total protein) دفع می کنند. در بارداری طبیعی، دفع کل پروتئین به ۱۵۰ تا ۲۵۰ میلی گرم در روز افزایش می یابد و در حاملگی های دوقلو حتی بیشتر نیز می شود.

پره اکلامپسی در ۵ درصد از زنان باردار دیده می شود و در آمریکا باعث بروز خطر مرگ در ۱۸ درصد از مادران باردار می گردد و اکثراً در نزد زنان چند زا (multiparous) اتفاق می افتد. پره اکلامپسی در تقریباً ۱۵ درصد موارد با ترومبوسیتوپنی و در کمتر از ۵ درصد با ترومبوسیتوپنی شدید (تعداد پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر) همراه است و احتمالاً ترومبوسیتوپنی با شدت بیماری ارتباط دارد. در ۱ درصد موارد، پره اکلامپسی می تواند با مجموعه ای از یافته ها از جمله فشار خون شدیدتر (اغلب با سردرد شدید و/یا علائم بینایی)، اختلالات عملکرد کبد و درد اپی گاستر و ترومبوسیتوپنی همراه باشد. این وضعیت به عنوان "پره اکلامپسی با ویژگی های شدید" تعیین شده است. تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر یک معیار برای پره اکلامپسی با ویژگی های شدید است. پره اکلامپسی با ویژگی های شدید نیز با کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (MAHA) با یک یا چند مورد زیر همراه است: شیتوسیت (schistocytes) در اسمیر خون، افزایش لاکتات دهیدروژناز (LDH)، افزایش بیلی روبین، و کاهش هاپتوگلوبین (جدول ۲ و ۳).

Severe hypertension (systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg or diastolic ≥ 110 mm Hg on two occasions at least six hours apart)
Persistent and/or severe headache,
Visual abnormalities (scotomata, photophobia, blurred vision, or temporary blindness [rare])
Upper abdominal or epigastric pain
Nausea, vomiting
Oliguria
Dyspnea, retrosternal chest pain (pulmonary edema or cyanosis)
Fetal growth restriction
Oligohydramnios
Altered mental status

جدول ۲- علائم و نشانه های پره اکلامپسی شدید
Symptoms and signs of severe preeclampsia

Hemoconcentration
Microangiopathic hemolytic anemia (abnormal peripheral smear, elevated bilirubin, or low serum haptoglobin levels U/L)
Thrombocytopenia ($<100,000/\text{microL}$)
Elevated serum creatinine concentration ($>1.3 \text{ mg/dL}$)
Elevated liver enzymes (twice the upper limit of normal)
Severe proteinuria (≥ 5 grams in 24 hours)
Oliguria $<500 \text{ mL}$ in 24 hours

جدول ۳- یافته های آزمایشگاهی غیرطبیعی در پره اکلامپسی شدید
Abnormal laboratory findings in severe preeclampsia

سندرم HELLP :

خصوصیات سندرم HELLP عبارت است از همولیز (Hemolysis), افزایش آنزیم های کبدی (Elevated Liver enzymes) و کاهش پلاکت HELLP (Low Platelet count). بطور کلی در حدود ۰/۱ تا ۰/۲ درصد از بارداری ها و در ۱۰ تا ۲۰ درصد از زنانی که گرفتار مبتلا به پره اکلامپسی/اکلامپسی شدید هستند به وقوع می پیوندد و اکثراً در بین هفته های ۲۸ و ۳۶ حاملگی تشخیص داده می شود و غالباً در سفید پوست ها و زنان مسن تر از ۲۵ سال روی می دهد.

پاتوژنز سندرم HELLP نامشخص است. اگر سندرم HELLP نوعی پره اکلامپسی شدید در نظر گرفته شود، احتمالاً از رشد و عملکرد ناهنجار جفت (aberrant placental) منشأ می گیرد. البته التهاب کبدی و فعالیت سیستم انعقادی در سندرم HELLP نسبت به پره اکلامپسی بیشتری باشد. همولیز در این سندرم به علت میکروآنژیوپاتی و تعداد پلاکت کمتر از صدهزار در میلیتر مکه رخ می دهد. مرگ و میر مادران یک درصد و جنین ۱۰ تا ۲۰ درصد است. مرگ جنین را به ایسکمی جفت نسبت می دهند.

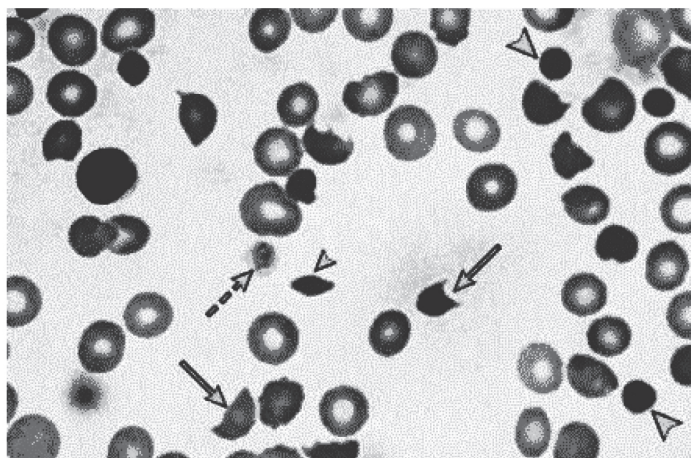
تشخیص سندرم HELLP براساس یافته های غیرطبیعی آزمایشگاهی که شامل همولیز با اسمیر خون میکروآنژیوپاتیک, افزایش آنزیم های کبدی و کاهش پلاکت صورت می گیرد بنابراین می بایستی اقدامات آزمایشگاهی زیر انجام شود:

- شمارش کامل سلولهای خون با شمارش پلاکت (CBC)
- اسمیر محیطی (Peripheral smear)
- Aspartate aminotransferase (AST), bilirubin

در زنانی که در نیمه دوم بارداری یا هفته پس از زایمان جدیداً دچار فشارخون شده و یا دارای علائم مشخصه ای مانند درد ربع فوقانی راست (RUQ), اپیگاستر, تهوع, استفراغ, خستگی یا بی حالی (malaise) باشند, پیشنهاد می گردد که اقدامات آزمایشگاهی صورت گیرد.

برای تشخیص سندرم HELLP نیاز به وجود همه معیارهای زیر دارد (Tennessee classification):

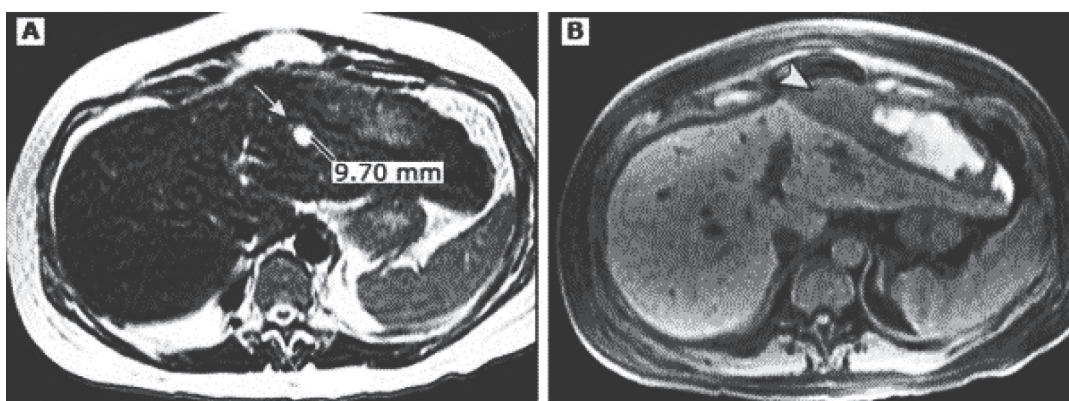
- آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک که مشخصه آن وجود شیتوسیت (شکل ۱) که سلولهای helmet نیزنامیده می شود در اسمیرخون محیطی میباشد. سایر علائمی که نشان دهنده همولیزمی باشند عبارتند از افزایش بیلیروبین غیرمستقیم و غلظت پایین هاپتوگلوبین (haptoglobin) کمتر از ۲۵ میلی کرم در دسی لیتر.
- شمارش پلاکت (Platelet count) کمتر از ۱۰۰,۰۰۰ cells/microL
- توتال بیلی روبین بیشتر ۱.۲ mg/dL
- AST سرم > 2 برابر حد بالای نرمال برای آزمایشگاه محلی (معمولاً بیش از ۷۰ واحد بین المللی در لیتر).



شکل ۱- اسمیرخون محیطی

The smear shows multiple helmet cells (arrows) and other fragmented red cells (small arrowhead); microspherocytes are also seen (large arrowheads).

آزمایش های تصویربرداری (Imaging tests)، به ویژه توموگرافی کامپیوتری (CT) یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MR)، در موارد مشکوک به عوارضی مانند انفارکتوس کبدی (hepatic infarction)، هماتوم یا پارگی مفید هستند. شایع ترین ناهنجاری ها هماتوم ساب کپسولی (subcapsular hematoma) و خونریزی داخل پارانشیمی (intraparenchymal hemorrhage) است (شکل ۲).



شکل ۲- MRI در یک بیمار مبتلا به سندرم HELLP

A) The T2 weighted image shows a 9 mm hyperintense focus (arrow) that could represent a small laceration or a hepatic cyst.

B) The T1 weighted image shows an adjacent subcapsular hematoma (arrowhead) with both hyperintense and hypointense components reflecting a complex solid thrombus. The subcapsular hematoma was estimated as occupying less than 10 percent of the liver surface

درمان قطعی پره اکلامپسی و سندرم HEELP ختم بارداری است. پایه درمان معطوف به تثبیت علائم حیاتی مادر و رشد کافی نسج ریه جنین است. وجود اختلال عمل در سیستم عمومی بدن، دیسترس جنین و سن بارداری بیش از ۳۴ هفته، ختم بارداری را طلب میکند. علائم در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی و سندرم HEELP در عرض چند روز بعد از زایمان بهبود می یابد. در موارد نادر سندرم HEELP ممکن است علائم بیش از ۲۰ روز باقی بماند، در این صورت تعویض پلاسما کمک کننده است.

پورپورا ترومبولیتیک (TTP) و سندرم همولیتیک اورمیک (HUS):

TTP و HUS فقط در ۰/۰۰۴ درصد از بارداری ها اتفاق می افتد و با علائم آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی، آنومالی های نورولوژیک، تب و نارسایی کلیه مشخص می شود. بارداری عامل مستعد کننده TTP است و معمولاً در هفته ۲۳ بارداری اتفاق می افتد.

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبولیتیک (TTP) با کاهش شدید فعالیت ADAMTS13، پروتئازی که مولتی مرهای بسیار بزرگ فاکتور فون ویلبراند (VWF) را بر روی سلول های اندوتلیال می شکافد، مرتبط است. ADAMTS13 ممکن است به دلیل یک اتوانتی بادی خنثی کننده (TTP اکتسابی، خود ایمنی) یا یک جهش ارثی در ژن (TTP) ADAMTS13 ارثی کاهش یابد. در کمبود و فقدان ADAMTS13، مولتی مرهای درشت فاکتور VWF غنی از پلاکت می تواند در مویرگ ها و عروق کوچک ترومبوس ایجاد کند.

TTP زودتر از پره اکلامپسی یا HEELP در دوران بارداری اتفاق می افتد: حدود ۱۲ درصد از TTP در سه ماهه اول بارداری، ۵۶ درصد در سه ماهه دوم و ۳۳ درصد در سه ماهه سوم یا پس از زایمان رخ می دهد، در حالی که پره اکلامپسی و HEELP قبل از هفته ۲۰ بارداری رخ نمی دهد و بیشتر موارد در سه ماهه سوم بارداری تشخیص داده می شود.

سابقه پروتئینوری و هیپرتانسیون قبل از شروع همولیز، ناهنجاری های کبدی و ترومبوسیتوپنی به تشخیص پره اکلامپسی کمک می کند، در حالی که سطح بالای LDH تنها با افزایش متوسط AST به نفع TTP است. اسمیر خون محیطی (PBS) نیز می تواند مفید باشد. درصد شیتوسیت ها در اسمیر خون محیطی اغلب (۲ تا ۵ درصد در TTP) بیشتر از HELLP (کمتر از ۱ درصد) است. درمان اصلی TTP تعویض پلاسما با FFP است و تا زمانی که شمارش پلاکتی به حالت طبیعی برگردد و علائم همولیز حداقل به مدت ۲ روز محو شود، ادامه می یابد. زایمان فقط هنگامی اندیکاسیون دارد که بیمار به تعویض پلاسما پاسخ ندهد و گرنه ختم بارداری در TTP و HUS جایز نیست. HUS سندرمی است که با نارسایی حاد کلیه، آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسیتوپنی مشخص می شود. میانگین زمانی HUS ۲۶ روز بعد از زایمان است. HUS بعد از زایمان با پیش آگهی بدی همراه است و تعویض پلاسما در نارسایی کلیه آنها بی تاثیر است. دیالیز و سایر اقدامات محافظتی لازم است. در جدول شماره ۴ مقایسه فراوانی علائم، نشانه ها و یافته های آزمایشگاهی مابین HUS، TTP و HEELP نشان داده شده است.

	TTP	HUS	HELLP
Abdominal pain	++	++	++
Anemia	++	++	+
Elevated lactic dehydrogenase	very high values	very high values	++
Elevated transaminases	-/+	-/+	++
Headache or visual disturbance	++	—	++
Hypertension	+/++	++	++
Jaundice	—	—	+
Nausea and vomiting	++	++	++
Proteinuria	+ and hematuria	++	++
Thrombocytopenia	++	++	++
von Willebrand factor	++	++	—
Low ADAMST I 3 activity	++/+	—	—
Fever	+	—	—

جدول ۴- مقایسه فراوانی علائم، علائم و یافته های آزمایشگاهی در TTP، HUS و HELLP

ترومبوسیتوپنی در بارداری (Gestational thrombocytopenia):

در یک زایمان طبیعی تعداد پلاکت ها طبیعی است ولی ترومبوسیتوپنی بدون علامت در ۵ درصد از بارداری های طبیعی ایجاد می شود. در تعیین علت ترومبوسیتوپنی در زنان باردار تنها باید به موارد تشخیصی ذکر شده توجه کرد بلکه باید شرایطی که توام با بارداری و ترومبوسیتوپنی است در نظر گرفته شود. اگر ترومبوسیتوپنی در اواخر بارداری



کشف شود به سابقه آزمایش های آنها در هفته های ۱۰ و ۱۲ نیز باید رجوع کرد.

ترومبوسیتوپنی خفیف یعنی پلاکت ۱۰۰ تا ۱۵۰ هزار در میلی متر مکعب که برای دومین بار به وجود آن پی برده می شود. ترومبوسیتوپنی خفیف در بارداری طبیعی هیچگونه خطری برای مادر و جنین ندارد و به درمان نیاز خاصی ندارد.

۵ معیار تشخیصی - Gestational thrombocytopenia عبارتند از:

- سابقه قبلی ترومبوسیتوپنی وجود ندارد.
- ترومبوسیتوپنی خفیف و بدون علامت است.
- در اواخر بارداری بروز می کند.
- با ترومبوسیتوپنی کشنده همراه نیست.
- بعد از زایمان بطور خود بخودی برطرف می شود.

کبد چرب حاد بارداری (AFLP)

کبد چرب حاد بارداری (AFLP) نادر است، با بروز تقریبی ۱ در ۷۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ بارداری. کبد چرب حاد بارداری (AFLP) معمولاً بین هفته ۳۰ و ۳۸ بارداری ظاهر می شود، اما در اوایل هفته ۲۲ و تا ۴ روز پس از زایمان نیز تشخیص داده شده است. علائم اولیه AFLP اغلب غیر اختصاصی هستند (به عنوان مثال، تهوع، استفراغ، درد شکم، ضعف، سردرد، و یا بی اشتها). بسیاری از بیماران دارای فشار خون بالا، با یا بدون پروتئینوری هستند. علائم و نشانه های نارسایی حاد کبد، از جمله یرقان، آسیت، انسفالوپاتی، انعقاد داخل عروقی منتشر و هیپوگلیسمی به سرعت ایجاد می شوند. اکثر بیماران دچار آسیب حاد کلیه می شوند و اغلب به سمت نارسایی چند عضوی (multiorgan failure) پیش می روند. دیابت بی مزه مرکزی (DI) ممکن است رخ دهد و تصور می شود که ناشی از کاهش سطوح AVP ثانویه به کاهش کلیرانس vasopressinase توسط کبد آسیب دیده باشد. پانکراتیت حاد، که می تواند شدید باشد، نادر است و به طور کلی در زمینه اختلال عملکرد کبد و کلیه رخ می دهد.

تمام زنان مبتلا به کبد چرب حاد بارداری (AFLP) دارای افزایش آمینوترانسفرازها AST یا ALT هستند که معمولاً بین ۵ تا ۱۰ برابر حد بالای طبیعی است، اما از ۵۰۰ int. unit/L تجاوز نمی کند. سایر یافته های آزمایشگاهی که ممکن است وجود داشته باشد عبارتند از:

افزایش بیلروبین سرم، کاهش گلوگز سرم، افزایش کراتینین سرم، افزایش گلبولهای سفید خون، افزایش آمونیاک خون، افزایش اسید اوریک خون، طولانی شدن PTT، PT و INR، کاهش سطح مهارکننده های انعقاد (مانند آنتی ترومبین)، کاهش پلاکت خون، پروتئینوری و Fragmented RBC and burr cells.

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (thrombocytopenia) Immune

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی که نام دیگر آن پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک یک اختلالی اکتسابی است که با تخریب پلاکت با واسطه ایمنی مشخص می شود.

ITP با خونریزی زیرجلدی مخاطی و غالباً تعداد بسیار پلاکت مشخص می شود. در حالیکه دیگر سلولهای خون محیطی و اسمیر آنها طبیعی است. بیماران معمولاً با تظاهر اکیموز و پتشی مراجعه می کنند. در این بیماران، خونریزی از مخاط دهان، دستگاه گوارش یا خونریزی شدید در هنگام قاعدگی ممکن است مشاهده شود.

ترومبوسیتوپنی ایمنی (ITP) تقریباً در ۱ تا ۳ مورد از هر ۱۰۰۰۰ بارداری رخ می دهد. فقط زیرمجموعه ای از این تعداد، پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر دارند. این تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از بروز ITP در جمعیت عمومی است که ۳ در ۱۰۰۰۰۰ بزرگسال تخمین زده می شود. علت افزایش فراوانی ITP در دوران بارداری ممکن است به علت انجام آزمایشات CBC مکرر در طی دوران بارداری و افزایش بروز اختلالات خود ایمنی در زنان جوان باشد.

ITP امکان دارد در هر سه ماهه بارداری (trimester) رخ دهد، یا ممکن است قبل از بارداری تشخیص داده شود. شدت ترومبوسیتوپنی

انعقاد منتشر داخل عروقی :

(Disseminated intravascular coagulation = DIC)

انعقاد منتشر داخل عروقی که co-consumption agulopathy and defibrination syndrome

نیز نامیده می شود، یک سندرم بالینی - پاتولوژیک است که با فعال شدن فاکتورهای انعقادی داخل عروقی مشخص می شود که موجب تشکیل وسیع فیبرین و همچنین موجب ایجاد فیبرینولیزومصرف فاکتورهای انعقادی مانند فاکتورهای ۱ و ۱۱ و ۷ می گردد. DIC اکثراً در نتیجه بیماریهای جدی و خطرناک و گاهی در اثر خونریزی و یا ترومبوز ایجاد می شود.

اگر این عارضه شدید باشد مرگ و میر بیش از ۸۰ درصد است.

DIC ممکن است بدنبال عوامل زیر ایجاد شود :

- تماس خون با فاکتورهای نسجی (tissue fac-

-tor = TF) در موارد تروما، تصادف

- آسیب سلولهای اندوتلیال توسط اندوتوکسین ها و سیتوکین ها

- آزاد شدن آنزیم های پروتئولیتیک در داخل خون مانند آنزیم های پانکراس و توکسین مار

- آزاد شدن یا تزریق فاکتورهای انعقادی فعال شده مانند تجویز فاکتور ۹ تغلیظ شده

- ترومبوزهای شدید و وسیع

در شکل ۳ پاتوفیزیولوژی نشان داده شده است.

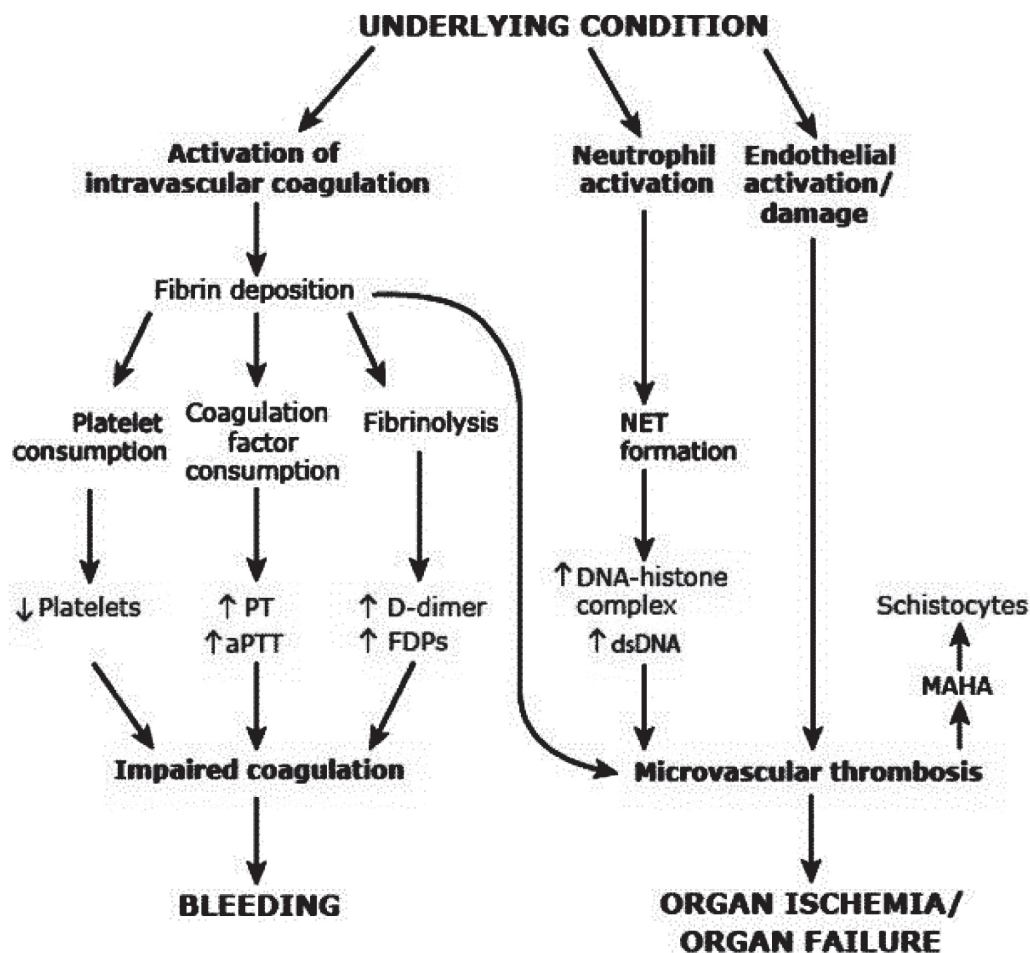
متغیر است و ممکن است در طول بارداری تغییر کند. برای افراد با سابقه قبلی ITP، ترومبوسیتوپنی شدیدتر در دوران بارداری گزارش شده است.

همانطور که در افراد غیر باردار، خطر خونریزی با تعداد پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ در میکرولیتر بیشتر است، اما هیچ آستانه مطلق شمارش پلاکتی وجود ندارد که بالاتر از آن خونریزی رخ ندهد.

تشخیص ITP تنها بر اساس رد سایر علل ترومبوسیتوپنی است. بنابراین، در یک زن باردار با ترومبوسیتوپنی خفیف (تعداد پلاکت ها ۱۰۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰۰ در میکرولیتر)، GT و ITP از همدیگر قابل تشخیص نیستند، اگرچه تشخیص GT در چنین بیمارانی بسیار بیشتر از ITP است زیرا فراوانی GT تقریباً ۱۰۰ برابر بیشتر از شیوع ITP در دوران بارداری است.

تشخیص ITP، لزوماً به این معنا نیست که نیازه درمان داشته باشد و خطر مرگ و میر در ترومبوسیتوپنی بیشتر از ۳۰۰۰۰ در میکرولیتر افزایش نمی یابد.

زنانی که تعداد پلاکت هایشان ۱۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر است و دچار ITP می باشند باید با پردنیزولون ۱ mg/kg و IVIG به میزان ۱-۲ g/kg به صورت وریدی به مدت ۱ تا ۵ روز درمان شوند. اگر پلاکت ها با استروئید افزایش نیابد، بیمار باید با IVIG هر سه هفته یک بار درمان شود. حتی المقدور باید از اسپلنکتومی پرهیز شود چون ممکن است منجر به مرگ جنین گردد. در موارد شدید ترومبوسیتوپنی، در سه ماهه اول بارداری اگر بیمار به استروئید و IVIG جواب نداده باشد، ممکن است اسپلنکتومی مجاز باشد. زایمان باید در بخش زایمان و به کمک پزشک متخصص کودکان صورت گیرد. باید تعداد پلاکت ها به طور روزانه در نوزاد اندازه گیری شود چون تعداد پلاکت ها در روزهای بعد کاهش می یابد. تجویز پلاکت در زنان بارداری که تعداد پلاکت هایشان کمتر از ۱۰ هزار در میکرولیتر است قبل از سزارین توصیه می شود. تعداد پلاکت ها در حد ۵۰ هزار یا بیشتر در زایمان طبیعی یا سزارین عارضه ای ایجاد نمی کند.



شکل ۳- پاتوفیزیولوژی DIC

NET: neutrophil extracellular trap; PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; FDPs: fibrin degradation products; dsDNA: double-stranded DNA; MAHA: microangiopathic hemolytic anemia.

DIC تقریباً در ۱٪ بیماران که در بخش مراقبت های ویژه بستری می شوند، دیده می شود. علل DIC عبارتند از: - نئوپلاسم ها (Cancer): در اثر آزاد شدن فاکتورهای نسجی، فاکتور نکروزان نسجی (TNF)، پروتئازها. این حالت بدنبال لوسمی پرومیلوسیتیک حاد (APL)، تومورپانکراس و تومورهای توپر مترشح موسین (mu-cin-producing solid tumors) مانند تومورهای معده، پروستات، پستان و تخمدان عارض نیز می شود. - عفونت ها (Infection): بر اثر آزاد شدن اندوتوکسین ها و تخریب سلولهای اندوتلیال مانند باکتری های گرم منفی از جمله منگوکوک، باکتری های گرم مثبت مانند پنوموکوک، بی هوازی ها، مایکوپلازما، توپرکولوز، سندرم شوک توکسیک، ویروس ها و قارچ ها. - عوارض بارداری (Obstetrical complications): میزان بروز DIC در بیماران مبتلا به عوارض مامایی از ۲۰ درصد در بیماران مبتلا به همولیز، تست های عملکرد کبدی بالا و پلاکت پایین (سندرم HELLP) تا ۶۶ درصد در بیماران مبتلا به آمبولی مایع آمنیوتیک متغیر است.

- اختلالات عروقی (Vascular disorders): در اثر اختلال در اندوتلیوم، فعال شدن پلاکت ها مانند همانژیوم بزرگ، تومورهای عروقی، آنوریسم آئورت، جراحی عروق، بای پس قلبی (CABG)، هیپرتانسیون بدخیم، آمبولی ریه، انفارکتوس میوکارد، سکته وخونروی subarachnoid.

- اختلالات ایمنی (Immune disorders): در اثر فعال شدن کمپلمان ها، آزاد شدن فاکتورهای نسجی مانند آنافیلاکسی، عکس العمل همولیز حاد ناشی از تزریق خون، ترومبوسیتوپنی حاصله از مصرف هپارین، رد شدن کلیه پیوندی، واسکولیت حاد و واکنش به دارو، فعال شدن پروتئولیتیک فاکتورهای انعقادی مانند پانکراتیت، نیش حشرات و سم مار.

- اختلالات جنینی (neonatal disorder): مانند عفونت، سندرم آسپیراسیون، سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) و پورپورا فولمینانت.

- سایر علل: عبارتند از نارسایی فولمینانت کبد، سیروز، ترانسفوزیون زیاد، کبد چرب حاد حاملگی، همولیز شدید داخل عروقی، کمبود آنتی ترومبین III، پروتئین S و پروتئین C. علائم بالینی DIC شامل:

DIC به دو صورت وجود دارد: حاد یا جبران نشده (decompensated) و مزمن (compensated). DIC حاد و یا جبران نشده که در اثر فعال شدن سریع فاکتورهای انعقادی و ایجاد فیبرینولیز به صورت تنها و یا توام، باعث کاهش پروکواگولان ها و مهار کننده کننده فاکتورهای انعقادی و در نتیجه خونروی قابل توجه می شود. DIC مزمن یا جبران شده که در آن مصرف فاکتورهای انعقادی آهسته و به تدریج صورت می گیرد و معمولاً بدون علائم یا توام با ترومبوز است. در جدول ۵ پارامترهای انعقادی DIC حاد و مزمن نشان داده شده است.

Parameter	Acute DIC	Chronic DIC
Platelet count	Reduced	Variable
PT	Prolonged	Normal
aPTT	Prolonged	Normal
Thrombin time	Prolonged	Normal to slightly prolonged
Plasma fibrinogen	Reduced	Normal to elevated
Plasma factor V	Reduced	Normal
Plasma factor VIII	Reduced	
Fibrin degradation products	Elevated	Elevated
D-dimer	Elevated	Elevated

جدول ۵- پارامترهای انعقادی در انعقاد حاد و مزمن منتشر داخل عروقی

Coagulation parameters in acute and chronic disseminated intravascular coagulation

بسته به شدت بهم خوردن تعادل هموستاز، بیماری زمینه ای و یا هر دو، DIC تظاهرات بالینی متفاوتی دارد. شایعترین یافته در این وضعیت خونریزی است که می تواند از خروج آهسته خون از نواحی خونگیری، پتشی و اکیموز تا خونریزی شدید از دستگاه گوارش، ریه یا سیستم اعصاب مرکزی متغیر باشد. در DIC مزمن، علائم خونریزی به سطوح پوستی یا مخاطی محدود است. افزایش انعقاد پذیری در DIC می تواند خود را به صورت



لخته های انسدادی در عروق کوچک ظاهر سازد و باعث نارسایی ارگان ها شود. ترومبوز در عروق بزرگ و نیز آمبولی مغزی هم می تواند به وجود آید. عارضه های همودینامیک و شوک نیز در بیماران مبتلا به DIC حاد مکرراً دیده می شود. میزان مرگ و میر در DIC بین ۳۰ تا ۸۰ درصد متغیر است و البته به بیماری زمینه ای، شدت DIC و سن بیمار بستگی دارد.

علائم آزمایشگاهی (Laboratory abnormalities) در DIC:

بررسی های زیر در تشخیص DIC مفید هستند: اندازه گیری D-Dimer اختصاصی تر و راحت تر از بررسی PDF است و در هر دو نوع DIC افزایش پیدا می کند. افزایش D-Dimer همراه با کاهش فاکتورهای انعقادی که به صورت طولانی شدن PT و PTT و کاهش فیبرینوژن نمود می کند یا بدون ترومبوسیتوپنی در تشخیص DIC ضروری است. PTT و حساسیت کمتری دارند، چون در DIC مزمن ممکن است طبیعی باشد اما کاهش فیبرینوژن مشخصه هر دو نوع DIC می باشد. کاهش پلاکت ها مشخصه DIC حاد است و به خصوص در علل عفونی بارز است. در بررسی خون محیطی دیده شدن شیتوسیت ها (Shistocytes) کمک کننده است اما گاهی ممکن است وجود نداشته باشند. اکثراً آنتی ترومبین در DIC کاهش می یابد و شدت کاهش آن و پلاسمینوژن رابطه مستقیمی با شدت DIC دارد. اندازه گیری عیار فاکتورهای خونی اکثراً لزومی ندارد. تمامی فاکتورهای خونی به غیر از فاکتور Von Willebrand کاهش خواهند داشت.

درمان DIC:

اولین و مهمترین کار، شناسایی بیماری اصلی و درمان آن است. درمان حفاظتی لازم است. باید حجم خون ترمیم و از ایجاد شوک پیشگیری شود. اگر خونریزی وجود دارد، باید خون تزریق شود. اگر تعداد پلاکت ها کمتر از ۵۰۰۰۰ در میلی متر مکعب است، پلاکت تجویز می شود. کنسانتره های پلاکت

با دوز ۱-۲ واحد به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن برای اکثر بیماران مبتلا به DIC که دچار ترومبوسیتوپنی شدید هستند، تجویز می شود.

کرایوپرسیپیتات (cryoprecipitate) برای جایگزینی فیبرینوژن (کمتر از ۱۰۰ mm/dL) و FFP برای جبران کمبود فاکتورهای انعقادی (PT بیشتر از ۵/۱ برابر سطح طبیعی شاخص خوبی برای ارزیابی شدت مصرف فاکتورهای انعقادی است) تجویز می شود. برای تصحیح هموستاز، انفوزیون ۱۰ واحد کرایوپرسیپیتات به ازای ۲-۳ واحد FFP کافی است. تجویز هپارین وریدی به میزان ۵ تا ۱۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در مواردی که DIC ناشی از لوسمی پرومیلوسیتیک حاد، کارسینوما، نکروز پوستی، پورپورا فولمینانت، میکروترومبوز کلیه ها و ترومبوز روده ها و عروق بزرگ می باشد، توصیه می شود. در DIC حاد، استفاده از هپارین به احتمال زیاد خونریزی را بدتر می کند و تا به امروز استفاده از هپارین برای بیماران مبتلا به DIC شدید، تأثیرات شده ای بر بقای انسان نداشته است. استفاده از کنسانتره پروتئین C برای درمان پورپورای برق آسا مرتبط با کمبود پروتئین C یا مننکووکسمی موثر نشان داده شده است. استفاده از داروهای آنتی فیبرینولیتیک مانند EACA و ترانکسامیک اسید می تواند در پیشگیری از تجزیه فیبرین توسط پلاسمین و کاهش اپیزودهای خونریزی در بیماران مبتلا به DIC و هیپرفیبرینولیز قطعی، موثر باشد. با این حال این داروها می توانند بر خطر ترومبوز هم بیفزایند و استفاده از آنها همزمان با هپارین لازم است. نتیجه درمان باید با اندازه گیری فیبرینوژن، D-Dimer، PTT، PT و تعداد پلاکت ها بررسی شود.

اختلالات

مرتبط با مصرف ماریجوانا و اثرات سمی آن

نویسندگان:

David A. Gorelick, M.D., Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

جدول ۱ قانون مواد کنترل شده طبقه‌بندی شده‌اند. این طبقه‌بندی آنها را در سطح فدرال غیرقانونی می‌کند. لایحه مزرعه ۲۰۱۸ گیاهان کانابیس حاوی کمتر از ۰/۳٪ THC را از حوزه قضایی قانون مواد کنترل شده حذف کرد و آنها را به عنوان گیاه کنف تعریف کرد. محصولات CBD که اکنون به طور گسترده در ایالات متحده موجود است، احتمالاً از کنف مشتق شده‌اند. در مقابل، از ۸ نوامبر ۲۰۲۳، طبق قوانین ایالتی، کانابیس برای استفاده دارویی در ۳۸ ایالت، ناحیه کلمبیا، و ۳ قلمرو و برای استفاده تفریحی (اصطلاحاً استفاده بزرگسالان) و در ۲۴ ایالت قانونی شد. ۹ ایالت دیگر اجازه استفاده دارویی از محصولات کانابیس با THC پایین و محتوای CBD بالا را می‌دهد. بنابراین، تنهادر ۳ ایالت (آیداهو، کانزاس و نبراسکا) استفاده از محصولات کانابیس به هیچ صورتی قانونی نیست. این مقاله تشخیص و درمان هفت اختلال مرتبط با استفاده از ماریجوانا تعریف شده در راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی، ویرایش پنجم، ۳ (DSM-2-TR) (جدول ۱) را بررسی می‌کند. برخی از اثرات سمی مرتبط با مصرف طولانی مدت ماریجوانا

کانابیس (گاهی اوقات ماریجوانا نامیده می‌شود) یک اصطلاح گسترده است که می‌تواند به یک گیاه خاص (جنس شاهدانه)، مواد شیمیایی موجود در گیاه، همتایان مصنوعی و آنالوگ‌های آنها و محصولات مشتق شده از هر یک از آنها اشاره کند. گیاه کانابیس حاوی بیش از ۵۰۰ ماده شیمیایی شناسایی شده است که بسیاری از آنها از نظر فارماکولوژیک به خوبی مشخص نشده‌اند و شامل بیش از ۱۲۵ فیتوکانابینوئید می‌باشد. فیتوکانابینوئیدهای مورد مطالعه بیشتر تتراهیدروکانابینول (THC) و کانابیدیول (CBD) هستند. THC به عنوان ترکیب روانگردان اولیه در ماریجوانا در نظر گرفته می‌شود که مسئول بسیاری از اثرات روانی و فیزیولوژیکی آن است. CBD همچنین روانگردان (ضد اضطراب، ضد درد و احتمالاً ضد روان پریشی) است اما سرخوشی آور نیست. ده‌ها ترپن و فلاونوئید نیز وجود دارد. ترپن‌ها بوی متمایزی را ایجاد می‌کنند که از جوانه‌های کانابیس منتشر می‌شود. کانابیس در ایالات متحده دارای وضعیت حقوقی دوگانه است. گیاه کانابیس و تمام ترکیبات و محصولات مشتق شده از آن (به جز یک مورد) در



در اینجا و در ضمیمه تکمیلی که با متن کامل این مقاله در NEJM.org موجود است، بررسی شده است.

اپیدمیولوژی و بار بیماری:

ماریجوانا یکی از رایج‌ترین مواد روانگردان مورد استفاده در سطح جهان است که قبل از استفاده از کافئین، الکل و تنباکو (نیکوتین) قرار می‌گیرد. در سراسر جهان، حدود ۲۰۹ میلیون نفر در سنین ۱۵ تا ۶۴ سال در سال ۲۰۲۰ از ماریجوانا استفاده کردند که حدود ۴ درصد از جمعیت جهان را در آن گروه سنی تشکیل می‌دهد. در ایالات متحده، حدود ۵۲/۴ میلیون نفر ۱۲ سال یا بیشتر در سال ۲۰۲۱ حشیش مصرف کردند، که ۱۸/۷٪ از جمعیت ساکن در آن گروه سنی را تشکیل می‌دهد، و ۱۶/۲ میلیون نفر معیارهای تشخیصی اختلال مصرف ماریجوانا را داشتند که به عنوان ویژگی اصلی آن استفاده از ماریجوانا علیرغم پیامدهای نامطلوب است. اختلال مصرف ماریجوانا در همه گروه‌های سنی رخ می‌دهد، اما در درجه اول بیماری بزرگسالان جوان است. میانگین سن شروع ۲۲ سال است (محدوده بین چارکی، ۱۹ تا ۲۹) ۶ درصد در ایالات متحده، افراد ۱۸ تا ۲۵ ساله مبتلا به اختلال مصرف کنونی (سال گذشته) ماریجوانا در سال ۲۰۲۱، ۱۴/۴ درصد بود. سن پایین‌تر در شروع مصرف ماریجوانا و اختلال شدیدتر مصرف ماریجوانا همراه است. اختلال مصرف ماریجوانا اغلب در کنار سایر شرایط روانپزشکی از جمله سایر اختلالات مصرف مواد رخ می‌دهد. حدود دو سوم افرادی که تشخیص اختلال مصرف ماریجوانا برای آنها داده شده است، حداقل یک اختلال فعلی دیگر در مصرف مواد دارند که معمولاً الکل یا تنباکو است. تقریباً نیمی از افراد با تشخیص اختلال مصرف ماریجوانا، دارای یک اختلال روانپزشکی فعلی که اختلال مصرف مواد نیست، هستند از جمله افسردگی ماژور، اختلال استرس پس از سانحه، یا اختلال اضطراب فراگیر. وجود یک اختلال روانپزشکی با اختلال شدیدتر مصرف ماریجوانا و پاسخ ضعیف‌تر به درمان مرتبط است. مصرف ماریجوانا بار بیماری جهانی را البته کمتر از

سایر مواد روانگردان مانند الکل، تنباکو (نیکوتین)، مواد افیونی و محرک‌ها به همراه دارد. پروژه جهانی بار بیماری در سال ۲۰۱۶ محاسبه کرد و اعلام کرد مصرف ماریجوانا مسئول حدود ۶۴۶۰۰۰ زندگی سالم از دست رفته به دلیل ناتوانی بوده است. مصرف ماریجوانا به شدت با افزایش خطر تصادفات وسایل نقلیه موتوری، خودکشی و بیماری‌های قلبی عروقی و ریوی مرتبط است. مصرف ماریجوانا با حدود ۱۰ درصد از مراجعه به بخش اورژانس مربوط به مواد مخدر در ایالات متحده در سال ۲۰۲۱ همراه بود. هنوز مشخص نیست که آیا مصرف ماریجوانا به طور قابل توجهی با افزایش مرگ‌ومیر ناشی از همه عوامل مرتبط است یا خیر.

پاتوفیزیولوژی و فارماکولوژی:

اثرات عمده کانابیس توسط تعامل THC با سیستم اندوکانابینوئید ایجاد می‌شود. سیستم اندوکانابینوئید شامل حداقل دو گیرنده سطح سلولی - گیرنده‌های کانابینوئید نوع ۱ (CB1) و نوع ۲ (CB2) - و لیگاند‌های درون‌زا برای این گیرنده‌ها است. گیرنده‌های CB1 هم روی نورون‌ها و هم در گلیا ر سراسر مغز یافت می‌شوند، به ویژه در مناطقی که تصور می‌شود واسطه اثرات برجسته THC هستند، مانند هیپوکامپ (حافظه)، عقده‌های پایه و مخچه (هماهنگی حرکتی)، و قشر مغز (تجربه ذهنی و عملکرد اجرایی). در بزرگسالانی که طولانی‌مدت از ماریجوانا استفاده می‌کنند، گیرنده‌های CB1 مغز کاهش می‌یابد. گیرنده‌های CB1 نیز در خارج از سیستم عصبی مرکزی در میوکارد، اندوتلیوم عروقی، بافت چربی، کبد و اندام‌های تولیدمثل یافت می‌شوند. گیرنده‌های CB2 عمدتاً در سلول‌های ایمنی یافت می‌شوند، اگرچه برخی در سیستم عصبی مرکزی یافت می‌شوند. THC آگونیست نسبی در هر دو نوع گیرنده کانابینوئید است. به نظر می‌رسد که CBD دارای اهداف مولکولی متعدد و تعاملات محدود با گیرنده‌های کانابینوئیدی است. کانابینوئیدهای مصنوعی که در اینجا توضیح داده نشده‌اند، آگونیست‌های کامل گیرنده CB1



هستند، که ممکن است به دلیل گسترده‌تر و شدیدتر بودن اثرات آنها نسبت به THC باشد. THC با استنشاق (دود یا تبخیر) به سرعت جذب می‌شود - در عرض چند ثانیه در پلاسما ظاهر می‌شود و حداکثر غلظت آن در ۵ تا ۱۰ دقیقه رخ می‌دهد. در مقابل، تجویز خوراکی THC منجر به جذب آهسته می‌شود و حداکثر غلظت پلاسما در ۲ تا ۶ ساعت اتفاق می‌افتد. افرادی که انتظار اثر فوری دارند ممکن است دوزهای خوراکی مکرر مصرف کنند که گاهی اوقات منجر به مصرف بیش از حد و اوردوز می‌شود.

Table 1.

Table 1. Cannabis-Related Disorders Listed in DSM-5-TR.*
Acute disorder (typically lasting <24 hr)
Cannabis intoxication
Subacute disorders (lasting <1 mo)
Cannabis-induced anxiety disorder
Cannabis-induced psychotic disorder
Cannabis-induced sleep disorder
Cannabis-induced delirium
Cannabis withdrawal
Cannabis use disorder

* DSM-5-TR denotes *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth edition, text revision.³

مسمومیت با ماریجوانا:

مصرف ماریجوانا انواع مختلفی از اثرات حاد روانی و فیزیولوژیکی را ایجاد می‌کند که شدت و مدت آن براساس دوز (عمدتاً THC)، مسیر مصرف و میزان تحمل در مصرف‌کننده متفاوت است. اثرات روانشناختی حاد شامل سرخوشی، آرام بخشی (معمولاً موردنیاز افرادی است که به صورت تفریحی ماریجوانا مصرف می‌کنند)، افزایش اشتها و اختلال در حافظه کوتاه‌مدت، تمرکز و هماهنگی روانی حرکتی است. برخی از افراد افزایش



اضطراب، حملات پانیک یا پارانو یا را تجربه می کنند، به خصوص در دوزهای بالاتر. علائم روان پریشی، مانند تغییرات ادراکی، توهم و هذیان، کمتر شایع هستند. اثرات فیزیکی حاد شامل اختلال در هماهنگی حرکتی، اختلال گفتار، خشکی دهان، قرمزی چشم، تاکی کاردی، افت فشار خون ارتواستاتیک و نیستاگموس افقی (لرزش چشم) است. مصرف ماریجوانا به صورت سیگار باعث سرفه، خس خس سینه و تنگی نفس می شود. تولید خلط را افزایش می دهد، و آسم را تشدید می کند. مصرف ماریجوانا، صرف نظر از روش مصرف، ممکن است با آریتمی های حاد گذرا قلبی، از جمله فیبریلاسیون دهلیزی، تاکی کاردی فوق بطنی، انقباضات زودرس بطنی، و تاکی کاردی بطنی غیر پایدار همراه باشد. همانطور که توسط شبیه سازهای رانندگی و آزمایشات در جاده ارزیابی می شود، استفاده از ماریجوانا نیز با اختلال حاد در توانایی رانندگی همراه است. بررسی های مقطعی نشان می دهد که مصرف اخیر ماریجوانا خطر تصادفات وسایل نقلیه موتوری را ۳۰ تا ۴۰ درصد افزایش می دهد. دوره زمانی مسمومیت با ماریجوانا با توجه به فارماکوکینتیک جذب و توزیع، بسته به مسیر مصرف متفاوت است. مسمومیت با حشیش استنشاقی (دود شده یا بخار شده) در عرض چند دقیقه شروع می شود و ۳ تا ۴ ساعت طول می کشد. مسمومیت با مصرف خوراکی ۳۰ دقیقه تا ۳ ساعت پس از مصرف شروع می شود و ۸ تا ۱۲ ساعت طول می کشد. افرادی که قبلاً از ماریجوانا استفاده نکرده اند یا فقط گهگاه از آن استفاده می کنند، معمولاً با استنشاق THC با دوز ۲ تا ۳ میلی گرم یا مصرف THC خوراکی با دوز ۵ تا ۱۰ میلی گرم مسموم می شوند. مسمومیت با ماریجوانا معمولاً خفیف است. اکثر افراد مبتلا به مسمومیت با ماریجوانا هرگز به مراقبت های پزشکی مراجعه نمی کنند. افرادی که نیاز به درمان رسمی دارند معمولاً دارای اضطراب شدید یا حمله پانیک، علائم روان پریشی برجسته یا ناهماهنگی حرکتی شدید هستند. در صورت وجود علائم شدید خلقی یا روان پریشی (مانند خودکشی) درمان بستری ضروری است. در کودکانی که ماریجوانا مصرف می کنند، ممکن

است کما، تشنج یا بی ثباتی قلبی ریوی ایجاد شود.. مسمومیت با ماریجوانا به طور کلی بدون دارو کنترل می شود. پادزهر خاصی وجود ندارد؛ هیچ دارویی برای درمان مسمومیت با ماریجوانا توسط سازمان غذا و دارو (FDA) تایید نشده است. بیمار در محیطی آرام قرار می گیرد و به او اطمینان حمایتی ارائه می شود. بی قراری یا اضطراب شدید با بنزودیازپین ها کنترل می شود. روان پریشی معمولاً به یک عامل آنتی سایکوتیک نسل دوم پاسخ می دهد و دوز آن را می توان با توجه به شدت روان پریشی تنظیم کرد.

اثرات تحت حاد ماریجوانا:

مصرف ماریجوانا با چهار سندرم روانپزشکی تحت حاد همراه است که یا پس از ۲۴ ساعت اولیه مسمومیت حاد ادامه می یابند یا علائم آنقدر شدید است که مدیریت بالینی مستقل را ایجاد می کند (جدول ۱). تشخیص با شروع علائم در طی (یا اندکی پس از) دوره مصرف یا ترک ماریجوانا (کاهش قابل توجه یا قطع مصرف ماریجوانا) و رفع آن در عرض ۱ ماه پس از پرهیز برای درمان پرهیز از ماریجوانا پیشنهاد می شود. درمان عمدتاً حمایتی و مبتنی بر علائم است. آزمایشات بالینی مرتبط بسیار کمی وجود دارد، بنابراین درمان براساس تجربه بالینی تعیین می شود.

اختلال اضطراب ناشی از ماریجوانا:

اختلال اضطراب ناشی از ماریجوانا ممکن است به صورت اضطراب عمومی یا حملات پانیک ظاهر شود. حملات پانیک ناشی از مصرف ۲۰ تا ۲۵ درصد از بیماران را تشکیل می دهند که با علائم مرتبط با ماریجوانا به بخش های اورژانس مراجعه می کنند. اکثر این بیماران در عرض ۲۴ ساعت ترخیص می شوند، اما ما از هیچ مطالعه ای مبنی بر پیگیری چنین بیماران اطلاع نداریم. شیوع کلی اختلال اضطراب ناشی از ماریجوانا ناشناخته است، زیرا بسیاری از افراد مبتلا به این اختلال به دنبال مراقبت پزشکی نیستند.

Table 2.

Table 2. DSM-5-TR Diagnostic Criteria for Cannabis Use Disorder.*
Impaired control over cannabis use 1. Using cannabis for longer periods of time than intended or using larger amounts than intended 2. Unsuccessful in reducing or controlling cannabis use, despite wanting to do so 3. Spending a great deal of time getting or using cannabis or recovering from its use 4. Strong desire or craving to use cannabis Social impairment due to cannabis use 5. Failure to fulfill major role obligations at work, school, or with family due to cannabis use 6. Continued cannabis use despite having persistent cannabis-related interpersonal or social problems 7. Giving up or reducing time spent on important activities because of cannabis use Risky use of cannabis 8. Repeated use of cannabis in physically dangerous situations 9. Continued use of cannabis even though the person is aware that use is likely to be causing or worsening a cannabis-related physical or psychological problem Pharmacologic indicators 10. Tolerance. With chronic cannabis use, the effects of cannabis decrease when it is repeatedly used in the same amount, or the amount of cannabis needed to achieve the same effects must be increased 11. Withdrawal. Either a typical cannabis withdrawal syndrome or use of cannabis to avoid experiencing a withdrawal syndrome

اختلال روانی ناشی از ماریجوانا:

علائم روان پریشی گذرا در طول مسمومیت با ماریجوانا توسط ۵ تا ۵۰ درصد بزرگسالان، بسته به نحوه توصیف علائم در سوالات، گزارش می‌شود. سابقه خانوادگی یا شخصی علائم سایکوتیک با افزایش خطر علائم روانپریشی در طول مسمومیت با ماریجوانا همراه است. بروز سالانه بزرگسالان مبتلا به روان پریشی ناشی از ماریجوانا که تحت مراقبت پزشکی قرار می‌گیرند حدود ۳ تا ۶ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است (براساس ثبت ملی مراقبت‌های بهداشتی در اسکندیناوی). تغییرات آلی در ژن کاتکول O-متیل ترانسفراز (آنزیمی که کاتکول آمین‌ها را متابولیزه می‌کند) با افزایش خطر روان پریشی ناشی از ماریجوانا مرتبط است. مطالعات ثبت ملی مبتنی



بر جمعیت نشان می‌دهد که یک اختلال روان پریشی طولانی‌مدت که از اسکیزوفرنی قابل تشخیص نیست در یک پنجم تا نیمی از بیماران مبتلا به اختلال روان پریشی ناشی از مصرف ماریجوانا ایجاد می‌شود. این اختلال بیشتر در افرادی که مصرف ماریجوانا را در نوجوانی شروع کرده‌اند یا از نوعی استفاده می‌کنند که حاوی غلظت‌های بالایی از THC است (یعنی ماریجوانا با قدرت بالا) رخ می‌دهد.

اختلال خواب ناشی از ماریجوانا:

ماریجوانا به طور کلی، و THC به طور خاص، تأخیر خواب (زمان لازم برای به خواب رفتن) را کاهش می‌دهد و مدت زمان خواب را افزایش می‌دهد، اما تأثیر ثابت کمی بر معماری خواب دارد. این تغییرات با استفاده مکرر کاهش می‌یابد، احتمالاً به دلیل بالا رفتن تحمل دارویی. برعکس، اختلال خواب (بی‌خوابی، روایاهای مزاحم) یک تظاهر رایج ترک ماریجوانا است و ممکن است تا چند هفته پس از فروکش کردن سایر علائم ترک ادامه یابد. علائم اختلال خواب توسط حدود دو سوم افرادی که ترک ماریجوانا را تجربه می‌کنند گزارش شده است، اما شیوع اختلال خواب ناشی از ماریجوانا ناشناخته است. هیچ درمان مؤثر اثبات شده‌ای برای اختلال خواب ناشی از مصرف ماریجوانا وجود ندارد. بهبود بهداشت خواب و درمان شناختی رفتاری پیشنهاد شده است اما به طور رسمی ارزیابی نشده است. زولپیدم با رهش طولانی مدت و کیفیت خواب را در یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده کوچک که شامل ۳۱ بیمار بزرگسال بستری تحت ترک ماریجوانا بود، بهبود بخشید.

هذیان ناشی از مصرف ماریجوانا:

هذیان ناشی از ماریجوانا یک سندرم است که به درستی درک نشده است. چند گزارش موردی منتشر شده نشان می‌دهد که هذیان بیش فعال (هیپرآدرنژیک) که با بیش‌فعالی، بی‌قراری، بی‌ثباتی خودمختار، و سردرگمی، اغلب همراه با توهم مشخص می‌شود، شایع‌تر از هذیان کم فعال است. درمان با داروهای

ضد افسردگی سه حلقه‌ای ممکن است یک عامل خطر باشد. روان پریشی ناشی از کانابیس اغلب به اشتباه به عنوان هذیان تشخیص داده می‌شود، بنابراین شیوع واقعی هذیان ناشی از ماریجوانا ناشناخته است. درمان با دکس‌متومیدین داخل وریدی، در چندین مورد مؤثر بود. جدول ۲ اختلال مصرف ماریجوانا، مانند سایر اختلالات مصرف مواد، یک بیماری مزمن و عودکننده است. ویژگی اصلی از دست دادن کنترل بر مصرف ماریجوانا است که با وجود پیامدهای نامطلوب همچنان ادامه می‌یابد. معیارهای تشخیصی خاص در DSM-5-TR3 (جدول ۲) ارائه شده است. عوامل خطر اصلی برای ایجاد اختلال مصرف ماریجوانا، فراوانی و مدت زمان مصرف است. مقدار و قدرت ماریجوانا مورد استفاده نیز از عوامل خطر احتمالی هستند، اما به دلیل دشواری در تعیین کمیت قابل اعتماد مقدار و میزان محتوای THC محصولات غیرقانونی در سطح فدرال، به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. براساس تجزیه و تحلیل نمونه‌های کشف شده توسط مجریان قانون ایالات متحده، قدرت ماریجوانا در دو دهه گذشته دو برابر شده است که ممکن است به افزایش خطر اختلال مصرف ماریجوانا و روان پریشی ناشی از آن کمک کند. خطر اختلال مصرف ماریجوانا به طور قابل توجهی با فراوانی مصرف ماریجوانا مرتبط است: با مصرف سالانه ۳/۵٪ (کمتر از ۱۲ روز در سال)، ۸٪ با استفاده ماهانه (کمتر از ۴ روز در ماه)، ۱۶/۸٪ با استفاده هفتگی (کمتر از ۵ روز در هفته) و ۳۶٪ با استفاده روزانه یا تقریباً روزانه (بیشتر از ۴ روز در هفته) مشاهده می‌شود. شیوع اختلال مصرف ماریجوانا در سال‌های گذشته در بین نوجوانان (۱۲ تا ۱۷ سال) به طور مثبتی با طول مدت کلی مصرف ماریجوانا مرتبط بود: ۱۱ درصد در میان افرادی که ۱ سال یا کمتر ماریجوانا مصرف کرده‌اند، ۱۵ درصد در میان افرادی که ۱ تا ۲ سال ماریجوانا مصرف کرده‌اند، ۱۸ درصد در میان افرادی که ۲ تا ۳ سال ماریجوانا مصرف کرده‌اند و ۲۱ درصد در میان آنهایی که بیش از ۳ سال است که از ماریجوانا استفاده کرده‌اند. چندین عامل بالینی و جمعیت شناختی با افزایش

خطر اختلال مصرف ماریجوانا، از جمله استفاده از سایر مواد روانگردان مانند الکل و تنباکو، داشتن تجارب نامطلوب دوران کودکی (مانند آزار جنسی، عاطفی یا جنسی)؛ داشتن سابقه اختلال روانپزشکی یا مشکلات رفتاری در کودکی یا نوجوانی؛ خلق افسرده، اضطراب، رویدادهای استرس‌زا در زندگی (مانند از دست دادن شغل، مشکلات مالی و طلاق)؛ و مصرف حشیش توسط والدین، مرتبط هستند. این ارتباط‌های مهم لزوماً نشان‌دهنده تأثیر مستقیم علی بر اختلال مصرف ماریجوانا نیستند، زیرا بسیاری از این عوامل نیز با مصرف ماریجوانا و مصرف مکرر آن ارتباط زیادی دارند. براساس مطالعات خانواده و مطالعات انجمن ژنومی، عوامل ژنتیکی حدود نیمی از تنوع در ایجاد اختلال مصرف ماریجوانا را در افرادی که مصرف‌کننده هستند را تشکیل می‌دهند. بخش قابل توجهی از این تأثیر ژنتیکی با اختلالات سایر مصرف مواد مخدر مشترک است. همچنین شواهدی مبنی بر تأثیر ژنتیک بر اثرات ذهنی ماریجوانا، مانند میل به خوردن شدید و سرخوشی وجود دارد. عوامل حفاظتی شامل حضور نوجوانان در مراسم مذهبی و نظارت دقیق والدین بر رفتار نوجوانان می‌باشد. گروه ویژه خدمات پیشگیرانه ایالات متحده غربالگری همه نوجوانان و بزرگسالان در مراکز مراقبت اولیه را از نظر اختلالات مصرف مواد، از جمله اختلال مصرف ماریجوانا، تا زمانی که «خدماتی برای تشخیص دقیق، درمان مؤثر و مراقبت مناسب ارائه یا ارجاع داده شود» توصیه می‌کند. آزمایش ماریجوانا (THC در مایعات بدن مانند ادرار، بزاق یا خون) یک روش غربالگری مناسب برای اختلال مصرف ماریجوانا نیست، زیرا نتیجه آزمایش مثبت فقط نشان می‌دهد که فرد اخیراً ماریجوانا مصرف کرده است، نه اینکه فرد دارای اختلال مصرف ماریجوانا است. گزارش خود شخص از مصرف یا اختلال مصرف نسبتاً قابل اعتماد است اگر زمینه‌ای که در آن فرد سؤال می‌شود پیامدهای نامطلوب بالقوه‌ای نداشته باشد (به عنوان مثال، اتهامات جنایی یا از دست دادن شغل). ارزیابی اختلال مصرف ماریجوانا باید با یک پاسخ غربالگری مثبت یا با علائم

یا نشانه‌های حاکی از اختلال مصرف انجام شود. ارزیابی اختلال مصرف ماریجوانا باید در یک محیط خصوصی و با رویکردی بدون قضاوت انجام شود. به بیمارانی که دارای اختلال خفیف مصرف هستند، مداخله مختصری ارائه می‌شود. کسانی که اختلال مصرف متوسط یا شدید دارند یا به مداخله کوتاه پاسخ نداده‌اند برای درمان تخصصی معرفی می‌شوند. مداخله مختصر معمولاً شامل یک یا دو جلسه، هر جلسه ۱۵ تا ۳۰ دقیقه، مشاوره بیمار محور و بدون قضاوت با استفاده از تکنیک‌های افزایش انگیزه است. مداخله مختصر در کاهش مصرف و تظاهرات اختلال مصرف ماریجوانا، عمدتاً در افرادی که با غربالگری و در نوجوانان شناسایی می‌شوند، اثربخشی کوتاه مدت دارد. درمان فشرده‌تر برای اختلال مصرف ماریجوانا از روش‌های روانی اجتماعی استفاده می‌کند. دارو در درمان اختلال مصرف نقش کمی دارد یا هیچ نقشی ندارد. درمان‌های روانی اجتماعی در کوتاه‌مدت (۲ تا ۴ ماه) اثربخشی قابل توجهی در کمک به بیماران در کاهش یا توقف مصرف ماریجوانا دارند. مطالعات کمی در مورد پیامدهای طولانی‌مدت درمان انجام شده است، اما پرهیز از ماریجوانا معمولاً در درازمدت توسط کمتر از ۵۰٪ بیماران ادامه می‌یابد. قوی‌ترین شواهد اثربخشی برای درمان شناختی رفتاری (CBT) و درمان تقویت انگیرشی (MET) است. ۵۸، ۶۲ CBT بر شناسایی و مدیریت افکار، رفتارها و محرک‌های بیرونی بیمار که مصرف ماریجوانا را ترویج می‌کند، تأکید دارد. هیچ دارویی برای درمان اختلال مصرف ماریجوانا توسط FDA تایید نشده است. چندین دارو که توسط FDA برای نشانه‌های دیگر تأیید شده‌اند، مصرف ماریجوانا را در کارآزمایی‌های بالینی کوچک و کنترل شده به میزان قابل توجهی کاهش دادند، اما هیچ‌کدام باعث پرهیز طولانی مدت یا کاهش شدت اختلال مصرف ماریجوانا نشدند.

این داروها شامل، N-acetylcysteine، gabapentin، topiramate و varenicline هستند. دو داروی تجربی nabiximols و CBD، در کارآزمایی‌های تصادفی و کنترل شده کوچک،



امیدوارکننده بوده‌اند.

قطع مصرف ماریجوانا:

کاهش قابل توجه یا قطع مصرف ماریجوانا پس از مصرف سنگین یا طولانی مدت منجر به سندرم ترک می‌شود که معمولاً خفیف است. ترک ماریجوانا از نظر بالینی به عنوان یک تقویت کننده منفی برای از سرگیری مصرف مهم است. علائم روانشناختی رایج ترک ماریجوانا عبارتند از خلق افسرده، اضطراب، بی قراری، تحریک پذیری، کاهش اشتها و اختلال خواب. علائم و نشانه‌های فیزیکی کمتر رایج است و شامل گرفتگی شکم، دردهای عضلانی، لرزش، سردرد، تعریق، لرز و کاهش وزن است. این علائم و نشانه‌ها معمولاً در عرض ۱ تا ۲ روز شروع می‌شوند، در عرض ۲ تا ۶ روز به اوج خود می‌رسند و برای چند هفته ادامه می‌یابند. علائم ترک ماریجوانا به طور قابل ملاحظه‌ای با علائم ترک تنباکو (نیکوتین) همپوشانی دارد، که تشخیص افتراقی را در افرادی که از هر دو ماده استفاده می‌کنند، دشوار می‌کند. احتمال و شدت ترک ماریجوانا با میزان و طول مدت مصرف رابطه مثبت دارد، اما با سن، جنسیت، یا بروز همزمان سایر اختلالات مصرف مواد مرتبط نیست. شیوع هرگونه علائم ترک تقریباً ۵۰ درصد در افرادی است که روزانه حشیش مصرف می‌کردند. ترک ماریجوانا را می‌توان با چک لیست ۱۴ موردی اصلاح شده ترک ماریجوانا، یک ابزار استاندارد شده، به طور سیستماتیک کنترل کرد. ترک ماریجوانا معمولاً تنها در صورتی نیاز به درمان رسمی دارد که اختلالات خواب یا خلق و خوی با زندگی روزمره تداخل داشته باشد. بستری بیمار فقط در زمانی صورت می‌گیرد که بیمار دست به خودکشی زده و یا یک اختلال روانپزشکی تشدید شده است. پایه اصلی درمان روانی اجتماعی - مشاوره حمایتی یا CBT می‌باشد. هیچ دارویی برای رفع علائم ترک مورد تایید FDA نیست. درمان جایگزینی با CBD (درونابینول، نابیلون، یا ناییکسیمول) برای سرکوب علائم ترک اعتیاد، در چندین کارآزمایی تصادفی و کنترل شده کوچک امیدوارکننده بوده است.

از داروها می‌توان برای هدف قرار دادن علائم خاص مانند زولپیدم برای بی‌خوابی و بنزودیازپین‌ها برای اضطراب استفاده کرد.

اثرات نامطلوب مصرف طولانی مدت ماریجوانا:

افراد بارداری که از ماریجوانا استفاده می‌کنند، نوزادان خود را در معرض ماریجوانا قرار می‌دهند. قرار گرفتن جنین در معرض ماریجوانا با افزایش خطر کم وزنی نوزادان، کوچک بودن جنین نسبت به سن حاملگی و بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان همراه است، ارتباط مواجهه درون رحمی با پیامدهای رشد عصبی بلندمدت نامشخص است. شواهد کمی مبنی بر اختلال در عملکرد شناختی و افزایش خطر مصرف مواد و رفتار بزهکارانه در دوران کودکی و نوجوانی وجود دارد. THC در شیر مادر با غلظت‌هایی چندین برابر بیشتر از غلظت‌های پلاسما ظاهر می‌شود و ممکن است تا ۲ روز پس از آخرین مصرف باقی بماند. مصرف ماریجوانا ترکیب شیر مادر را تغییر می‌دهد. غلظت لاکتوز را افزایش می‌دهد و غلظت ایمونوگلوبولین ترشحی A (آنتی بادی اصلی در شیر مادر) را کاهش می‌دهد.

اثرات طولانی مدت بر نوزادانی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند نامشخص است.

اکثر افرادی که از ماریجوانا هنگام شیر دادن به نوزاد استفاده می‌کنند در دوران بارداری نیز از ماریجوانا استفاده می‌کردند. کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا توصیه می‌کند که از مصرف ماریجوانا در دوران بارداری و شیردهی جلوگیری شود. سندرم استفراغ ناشی از کانابینوئید، شکلی از استفراغ دوره‌ای است که اغلب با درد شکمی همراه است، در طی یا در عرض ۴۸ ساعت پس از مصرف مکرر و شدید ماریجوانا رخ می‌دهد. سندرم استفراغ ناشی از کانابینوئید یکی از دلایل عمده ویزیت‌های مربوط به ماریجوانا به بخش‌های اورژانس است و حدود ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به سندرم استفراغ دوره‌ای را تشکیل می‌دهد. سندرم استفراغ ناشی از کانابینوئید از سندرم استفراغ حلقوی در چند مورد متمایز می‌شود:

ارتباط زمانی آن با مصرف ماریجوانا، ایجاد علائم با حمام یا دوش آب گرم و رفع آن با پرهیز طولانی مدت از مصرف ماریجوانا. بیماران اغلب در پذیرش تشخیص مشکل دارند و به مصرف ماریجوانا برای خوددرمانی ادامه می‌دهند. علائم سندرم استفرغ ناشی از کانابینوئید با بنزودیازپین‌ها، هالوپریدول و کپسایسین موضعی درمان می‌شود. داروهای ضد استفرغ سنتی معمولاً بی‌اثر هستند.

نتیجه‌گیری:

اختلال مصرف ماریجوانا و مصرف زیاد یا طولانی مدت ماریجوانا اثرات نامطلوبی بر سلامت جسمی و روانی دارد. تحقیقات بر روی سیستم اندوکانابینوئید برای روشن شدن بهتر پاتوفیزیولوژی این اثرات و ایجاد درمان‌های بهتر مورد نیاز است. روش‌های روانی-اجتماعی پایه اصلی درمان اختلال مصرف ماریجوانا است و هیچ دارویی به طور گسترده مؤثر نشان داده نشده است.



جداسازی باسیل‌های اسید فست (عامل عفونت‌های مایکوباکتریایی) از ۲۰ نوع مختلف از نمونه های خارج ریوی مشکوک به بیماری سل

کاری از گروه علمی - مدیریتی آزمایشگاه ظرفی

مقدمه:

بیماری سل دومین عامل مرگ و میر در بین بیماری‌های عفونی را به خود اختصاص داده است. "بیشترین تعداد کودکان یتیم ناشی از یک بیماری، دستاورد بیماری سل می باشد" "هیچ بیماری به اندازه بیماری سل به اقتصاد جامعه لطمه نمی زند"

شرح موضوع:

در طی سه سال، مجموعاً ۷۷۱،۱۳ بر روی ۹،۰۰۶ بیمار مشکوک به سل ریوی و خارج ریوی ارجاع شده به آزمایشگاه ظرفی، آزمایش های تشخیص سل (اسمیر مستقیم و کشت) بعمل آمد که پس از انجام آزمایش های مذکور، در نمونه های ۵۳۷ بیمار (۶٪) باسیل های اسید فست (عامل عفونت های مایکوباکتریایی) تشخیص داده شده است.

در جدول ذیل نتایج آزمایش های تشخیص سل (اسمیر مستقیم و کشت) ۲۰ نوع مختلف از نمونه های خارج ریوی بیمار، باسیل های اسید فست (عامل عفونت های مایکوباکتریایی) مشاهده و گزارش گردیده است.

متأسفانه وضعیت کنترل بیماری سل در جامعه را می توان با اشاره به معضل تشخیص دیر هنگام اکثریت بیماران مبتلا به سل ریوی توصیف کرد، تشخیص دیر هنگام بیماری مسری و کشنده سل بمعنی تشدید و گسترش این بیماری در جامعه می باشد که سالهاست تداوم داشته است. وقتیکه هر بیمار مبتلا به سل ریوی قبل از تشخیص و درمان مستعد آلوده کردن ۱۰ الی ۱۵ نفر از اطرافیان خود باشد، واضح است که در چنین شرایطی این بیماری مسری گسترش پیدا کند، در صورتیکه چنانچه بیماری سل در مراحل اولیه، بویژه فاز نخست بیماری تشخیص داده شود، نه تنها بسیاری از آسیب های ناشی از این بیماری جلوگیری خواهد شد بلکه کنترل و مهار این بیماری نیز تحقق پیدا خواهد کرد. آخرین مطالعات و بررسی های ادواری صورت گرفته از نتایج آزمایش های نمونه های ۹۰۰۶ بیمار ارجاع شده به آزمایشگاه ظرفی نشان می دهد که ۵۸٪ از بیماران مبتلا به سل ریوی در مراحل پیشرفته بیماری سل تشخیص داده شده اند. در خصوص خسارات جانی و اقتصادی عدیده ناشی از بیماری سل کفایت به چند عبارت درج شده در کتاب راهنمای کشوری مبارزه با سل اشاره گردد:



Extra Pulmonary Positive Specimens of Patients	Number of Patients	Number of Positive Patients	Percentage of positive patients
Neck Lymph Biopsy	۱۱	۳	۲۷%
Neck Lymph Aspiration	۳	۱	۳۳%
CSF	۳۵	۱	۲.۹%
Pleural Fluid	۱۰۱۰	۸	۰.۸%
Ascites Fluid	۴۷	۱	۲.۱%
Peritoneal Fluid	۱	۱	
Spinal Aspiration	۶	۱	۱۶.۷%
Spinal Biopsy	۲۳	۲	۸.۷%
Disk Biopsy	۳	۱	۳۳%
Pericardial Fluid	۱۲	۱	۸.۳%
Synovial Fluid	۲۴	۱	۴.۲%
Synovial Biopsy	۱	۱	
Tissue Biopsy	۲۸	۵	۱۸%
Inguinal canal Biopsy	۱	۱	
Wound Biopsy	۴	۱	۲۵%
Wound Discharge & Abscess	۸۲	۱۰	۱۲.۲
Foot Biopsy	۱	۱	
Breast Discharge	۴	۲	۵۰%
Menstrual Fluid	۲۰	۳	۱۵%
Urine	۸۰	۳	۳.۸%
Total	۱۳۹۶	۴۸	۳.۴%

همچنین در جدول ذیل نیز نتایج آزمایش های تشخیص سل ۵ نوع مختلف از نمونه های ریوی بیمارانی که پس از انجام آزمایش های اسمیر مستقیم و کشت، در آنها باسیل های اسید فست مشاهده و گزارش گردیده است.

Pulmonary Positive Specimens of Patients	Number of Patients	Number of Positive Patients	Percentage of positive patients
Sputum	۴۵۰۵	۲۹۹	۶.۶٪
Broncho alveolar Lavage	۲۳۱۱	۱۸۱	۷.۸٪
Trachea Discharge	۱۴	۱	۷.۱٪
Lung Biopsy	۷۱	۳	۴.۲٪
Gastric Lavage	۸	۲	۲۵٪
Total	۶۹۰۹	۴۸۶	۷٪

نکات قابل توجه عبارتند از:

۱- نتیجه آزمایش کشت نمونه های ۴۱۶ بیمار، پس از رشد کلنی های میکوباکتریومها در محیط های کشت (Lj)، از نظر وجود باسیل های اسید فست) عامل عفونت های میکوباکتریایی (مثبت تشخیص داده شد که از این تعداد ۵۹ مورد (۱۴٪) مربوط به گونه های آتی آتییک (NTM (Non Tuberculo- *sis Mycobacterium*) بوده اند.

۲- نتیجه آزمایش اسمیر مستقیم ۱۰۴ بیمار (۱۹٪) از نظر وجود باسیل های اسید فست منفی بوده، اما در فرآیند آزمایش های کشت بر روی محیط های جامد لونشتاین جانشون، مبتلا به عفونت های میکوباکتریومی تشخیص داده شده اند. ۳- از میان ۵۳۷ بیمار شناسایی شده از طریق انجام آزمایش اسمیر مستقیم، ۱۰۵ بیمار (۲۳٪) در فاز نخست شدت بیماری بوده اند که با مشاهده میکروسکوپی، ۱ الی ۹ باسیل اسید فست در لام های اسمیر مستقیم، اسید فست مثبت تشخیص داده شده اند. اضافه می گردد که این تعداد از بیماران شناسایی شده در مرحله نخست بیماری از منظر تشخیص آزمایشگاهی زود هنگام، در جهت جلوگیری از سیر بیماری به مراحل پیشرفته که عامل برجسته تشدید و گسترش بیماری بوده، می تواند بسیار حائز اهمیت تلقی گردد.

۴- ۱۴۹ بیمار با سه نمونه خلط از طریق انجام آزمایش های اسمیر مستقیم (رنگ آمیزی ذیل نلسون)، اسید فست مثبت تشخیص داده شد که از میان آنها ۸۶ بیمار (۵۸٪) متأسفانه در مراحل پیشرفته بیماری با مشاهده ++ و +++ باسیل های اسید فست در لام میکروسکوپی آنها تشخیص داده شده اند، به عبارتی بطوریکه ملاحظه می فرمایید ۵۸٪ از بیماران شناسایی شده مبتلا به سل ریوی، اکثریت بیماران مبتلا به سل ریوی را شامل می شوند که متأسفانه دیر هنگام (در مراحل پیشرفته بیماری) تشخیص داده شده اند، جهت مزید اطلاع، مطالعه ای که تقریباً یک دهه پیش توسط آزمایشگاه ظرفی بعمل آمده بود، میزان تشخیص دیر هنگام ۵۷٪ بوده است که پس از سپری

شدن یک دهه، میزان تشخیص دیر هنگام بیماری سل یا به عبارتی سیر بیماری در میان بیماران مبتلا به سل به مراحل پیشرفته نه تنها کاهش پیدا نکرده، بلکه با کمال تأسف ۱٪ نیز افزایش پیدا کرده است.

۵- میزان حساسیت آزمایش کار بردی اسمیر مستقیم (یعنی بیماران واقعی مبتلا به عفونت های میکوباکتریومی شناسایی شده)، ۷۵٪ بوده است.

۶- (انواع قارچ های شناسایی شده در نمونه ها، غالباً "نمونه های ریوی عبارتند از:

Aspergillus sp: 1 - (*Aspergillus Flavus*: 17) - (*Aspergillus Fumigatus*: 6) - (*Aspergillus Nidulans*: 2) - (*Candida Non Albicans*: 48) & (*Candida Albicans*: 43)

تعداد نمونه هایی که قارچهای mix داشته اند عبارتند از:

در ۱۲ نمونه از بیماران: *Candida* با-*Aspergil*، ۱ *Fusarium* با-*Aspergillus*، ۱ مورد نیز *Aspergillus Niger* با-*Flavus* بصورت Mix رشد کرده بودند.

شرح مختصر از سوابق آزمایشگاه ظرفی

این آزمایشگاه علاوه بر ارائه پنج دهه خدمات تشخیص آزمایشگاهی بیماری سل و مطالعات ادواری در زمینه های مختلف تشخیص آزمایشگاهی این بیماری، در ۷ دوره از برنامه های ارزیابی کیفیت خارجی آزمایشگاه مرجع سلامت با همکاری آزمایشگاه فرانس سل فرامانطقه ای کشور سوئد با عنوان "سنجش مهارت تعیین حساسیت ۲۰ سوش میکوباکتریوم در برابر داروهای خط اول درمان بیماری سل" اجرا گردیده نیز شرکت نموده و برای دارو های ایزونیاژید، ریفامپسین و اتامبوتول در هر ۷ دوره حائز رتبه عالی شده است.

نتایج مطالعات، مقالات و مستندات مربوطه در وب سایت آزمایشگاه: zarifilab.ir در بخش ویژه پزشکان قابل رویت می باشند.



عواقب بی حرکتی

در افراد بستری و پیشگیری

توسط انواع بسترها

دکتر نورلی رادگهر متخصص بیماریهای داخلی ، گنبد کاووس پزشک آزاد

چکیده :

درجه به طرفین فشار روی برآمدگی های استخوانی کاهش یافته است . شواهد حاکی از پای بندی ضعیف به برنامه جابجائی در محیطهای کلینیکی میباشد . جابجائی دستی بیماران معضلات قابل ملاحظه ای دارد . از اینرو جهت رفع موانع اخیراً "درمان چرخش مداوم بطرفین Continuous lateral rotation (CLRT) therapy" ابداع گردید . تخت CLR یک سیکل چرخش آهسته مداوم در حول محور طولی دارد ، میتوان آنرا جهت برگرداندن بیمار به طرفین برنامه ریزی نمود . فواید CLRT عبارتند از کاهش ریسک عوارض ریوی ، به حرکت در آوردن دستگاه گوارش ، بهبود جریان خون ، کاهش عوارض ترومبوآمبولیک و پخش اثر فشاری بستر بدون آزردهی بیمار . ما استفاده از CLRT را بعنوان یک وسیله خوب برای بیماران در خطر پیدایش عوارض بی حرکتی توصیه می نمایم .

کلمات کلیدی : عواقب بی حرکتی ، زخم فشاری / آسیب فشاری - Pressure ulcer/ Pressure injury (PU/PI) ، آستانه آسیب ، تشکهای استاتیک ، فشار متناوب ، جابجائی ، دستگاه چرخش اتوماتیک بستر ، درمان با چرخش مداوم بطرفین Continuous lateral rotation therapy (CLRT) .

در بیماران بدحال و آنهایی که اختلالات فیزیکی دارند جابجائی فعال ممکنست مختل گردد ، از اینرو آنها مستعد عواقب بی حرکتی هستند . موارد گزارش شده زخم فشاری (Pressure Ulcer (PU در بیماران بیمارستانی ۴.۷٪ و در بیماران بستری ICU با ونتیلاسیون مکانیکی ۱۰ الی ۱۵ درصد می باشد . پاتورن - فاکتورهای دخیل در پیدایش زخم بستر عبارتند از نیروها (نیروی فشاری ، سایشی ، و برشی) ، طول مدت فشار و خواص بافت نرم . فاکتورهای خارجی و داخلی بطور همزمان در پیدایش زخم / آسیب فشاری Pressure ulcer (PU/PI) مشارکت دارند . پیشگیری - ۹۱ درصد عوارض بی حرکتی قابل پیشگیری هستند . سه تا از رایج ترین استراتژیها جهت پیشگیری از زخم فشاری عبارتند از ارزیابی ریسک توسط ابزارها (از قبیل مقیاس Braden) ، پخش فشار (توسط تشکهای استاتیک و دینامیک) و جابجائی پریودیک . جابجائی دستی را بطور متعارف هر ۲ ساعت یکبار انجام می دهند ، در مورد تعیین فرکانس و درجه جابجائی تحقیقات خیلی اندکی صورت گرفته است . در یک مطالعه با چرخش ۳۰



نکات کلیدی :

- ◆ عوارض عمده بی حرکتی زخم فشاری و پنومونی می‌باشند.
- ◆ پاتورنز اصلی زخمهای فشاری عبارتند از نیروهای فشاری ، سایشی و برشی.
- ◆ وزن بدن و نیروها در پیدایش زخم فشاری رل مهمی دارند.
- ◆ اخیراً " مکانیسم چرخش اتوماتیک جهت چرخش پریودیک معرفی گردید.
- ◆ چرخش مکرر به طرفین با درجه پائین (۳۰ الی ۴۰ درجه) میتواند میزان عوارض بی حرکتی را بکاهد.

اختصارات :

NPUAP = National pressure Ulcer Advisory Panel
NPIAP = National Pressure Injury Advisory Panel
EPUAP = European Pressure Ulcer Advisory Panel
PPPIA = Pan Pacific Pressure Injury Alliance
PU/PI = Pressure ulcer/Pressure injury
HAPU = Hospital acquired pressure ulcer
VAP = Ventilator acquired pneumonia
APAM = Alternating pressure air mattress
CLRT = Continuous lateral rotation therapy
OR = Operating room

معرفی :

افراد سالم پوزیشن خود را بر حسب احتیاج تغییر میدهند ، حتی در دوران خواب بطور متوسط هر ۱۲ دقیقه تغییر پوزیشن میدهند . اما بیماران بدحال و افراد فلج قادر به جابه جایی نیستند ، از اینرو مستعد عوارض بی حرکتی می‌باشند از قبیل :

- ریه - آتلکتازی ، پنومونی ، آمبولی ریه
- پوست - زخم فشاری/ آسیب فشاری (PU/PI sure ulcer/ Pressure injury)
- گوارش - یبوست ، انباشت مدفوع
- اسکلتی - عضلانی - آتروفی عضلات ، استئوپوروز

بیماران بدحال و آنهایی که اختلالات شناختی و فیزیکی دارند از قبیل پاراپلژی ، کوادری پلژی مستعد هردوی عوارض ریوی و پوستی هستند . تهویه

مکانیکی در ICU بیمارستان ریسک پیدایش پنومونی وابسته به ونتیلاتور Ventilator- associated pneumonia (VAP) و زخم بستر را میفزاید . VAP معمولاً بعد از ۴۸ ساعت تهویه مکانیکی با لوله آندوتراکئال یا تراکئوستومی پیدا میشود . PU/PI یک آسیب لوکالیزه پوست و/ یا بافت نرم زیرین است ، معمولاً بر روی یک برآمدگی استخوانی در نتیجه نیروهای وارد بر وزن بدن .

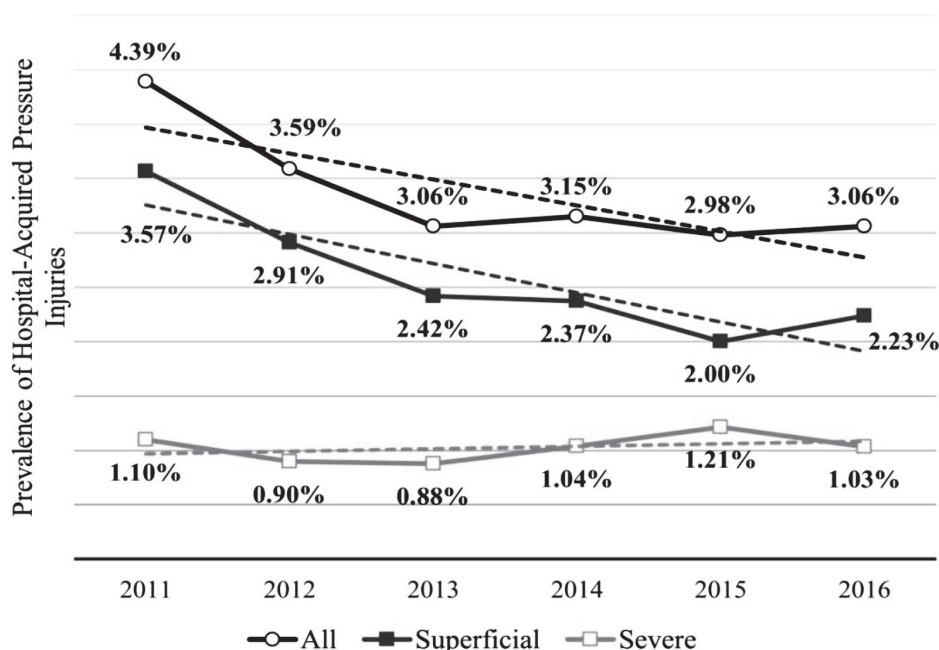
تاریخچه PU/PI : چندین دهه بحث و جدل در مورد مواظبت بهداشتی PU/PI ، نامگذاری ، تعریف و بالاتر از همه طبقه بندی آنها وجود دارد . قدیمی ترین نام در ۱۹۵۰ زخم دکوبیتوس "Decubitus ulcer" بود . در ۱۹۷۶ بنام "Bed sore" و در ۱۹۸۰ ترم "Pressure sore" معروف شد . در اوائل ۱۹۹۰ زخم فشاری "Pressure ulcer" و حالا اصطلاح آسیب فشاری "Pressure injury" توسط NPIAP, EPUAP, PPPIA باب شده است . امروزه ترم PU و PI را بجای یکدیگر یا با هم PU/PI بکار میبرند ، اما آسیب فشاری ترم ارجح است . چرا آسیب ؟ ، چرا NPUAP نامش را در ۲۰۱۶ به NPIAP تغییر داد ؟ . دلایلش روشن است :

• زخم فشاری Stage ۱ و آسیب عمقی بافت هرگز زخم نیستند

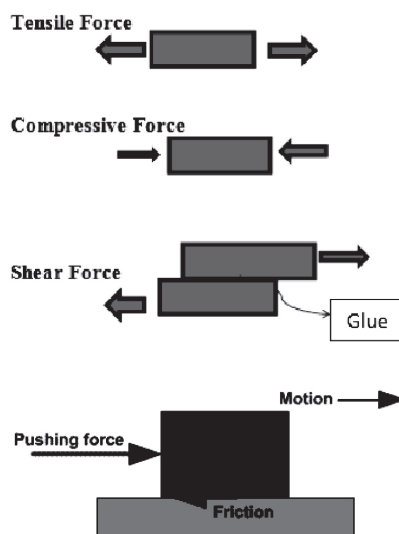
• یک زخم نمیتواند بدون آسیب بافتی بوجود آید ، اما یک آسیب بافتی میتواند بدون زخم باشد .

اپیدمیولوژی : آسیب فشاری سومین کسالت پرخرج بعد از کانسرو و بیماریهای قلبی عروقی میباشد . در CCU بیمارستان میزان شیوع آسیب فشاری ۴.۷۷ درصد و در ICU پنومونی ونتیلیاسیون ۱۰ - ۲۰ درصد و مرتالیه ۵۰ - ۷۰ درصد بوده است . هر دوی این حوادث ناگوار در نتیجه بی حرکتی طولانی مدت در بیماران بدحال پیش می‌آید . در پاندمی covid-۱۹ بیماران آسیب فشاری ۵۰ - ۸۰ درصد گزارش شده است . شیوع آسیب فشاری در اطاق عمل در میان بیمارانی که طول زمانی عمل بیش از ۳ ساعت بوده ۸.۵ درصد گزارش شده است . مطالعات بین المللی شیوع آسیب فشاری در بیمارستانها را بطور میانگین ۷

درصد اعلام نموده است. در یک بررسی شیوع کلی HAPU سطحی (درجه ۱ و ۲) و شدید (درجه ۳ و ۴) از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۶ در تصویر ۱ ترسیم شده است. انسیدانس کلی HAPU بطور عمده ای از ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۶ سقوط نموده است (از ۴.۳۹ درصد به ۳.۰۶ درصد)، اما HAPU شدید سقوط نشان نمیدهد. جمعیت افراد مسن (بالا تر از ۶۵ سال) شاخص موارد آسیب فشاری هستند. تعداد افراد مسن با سرعت افزایش مییابد، بطوریکه در ۲۰۲۰ جمعیت افراد مسن ۹.۳ درصد بوده، انتظار می رود در ۲۰۵۰ به ۱۶ درصد برسد، این افزایش جمعیت پیران یک سونامی نقره ای قریب الوقوع است.

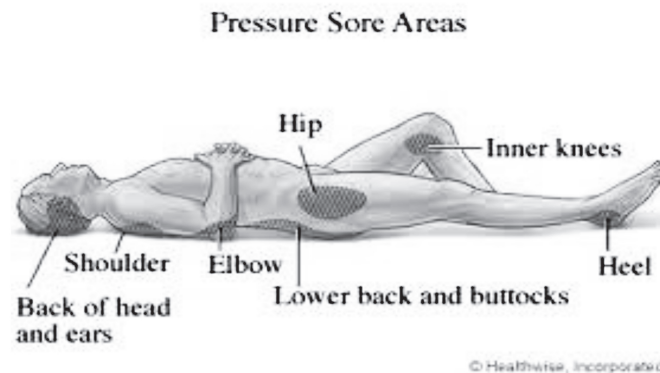


پاتوفیزیولوژی PU/PI: سه فاکتور در پاتورنز PU/PI دخیل هستند:
 (۱) نیروها (۲) مدت فشار (۳) خواص پوست و بافت نرم
 نیروها - چهار نوع نیروی مکانیکی وجود دارند (تصویر ۲) که می توانند باعث آسیب بافتی گردند.



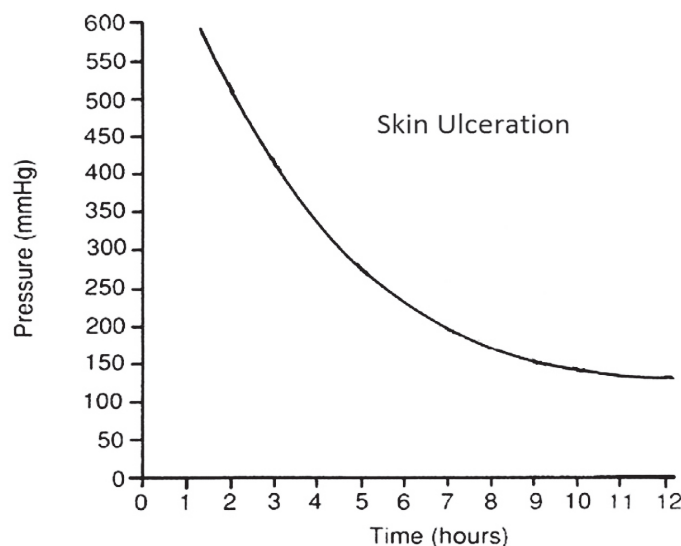
تصویر ۲

وقتی یک فرد در بستر یا روی صندلی قرار میگیرد نیروها (فشاری compressive، سایشی Friction، و برشی shearing) به پوست، عضلات، بافت چربی و بافت همبندی منتقل می‌شوند. بافت‌های نرم بین بستر و برآمدگی‌های استخوانی مانند ساندویچ فشرده میشوند. از این رو مکان‌های شایع PU/PI (تصویر ۳) در اکسی پوت، اسکاپولا، آرنج، ساکروم، تروکانتر بزرگ، سطح داخلی زانو و پاشنه می‌باشند.



تصویر ۳

طبق سنجش Landis آستانه ایجاد آسیب فشاری بعلت انسداد مویرگها ۳۲ میلی متر جیوه بوده است. بهر حال این معیار در مویرگهای چین ناخن در سال ۱۹۳۰ اندازه گیری شده و بنابراین مشکل است آنرا به فشار مورد نیاز جهت توقف جریان خون مویرگی وقتی که شخص در حالت نشسته در یک کوسن یا خوابیده در روی تشک باشد تعمیم داد. در مطالعات متعدد نقطه بحرانی نیروی کمپرسیو compressive را ۳۰ الی ۸۰ میلی متر جیوه اعلام نموده اند. در مورد نیروی برشی shearing تاکنون یک معیار تارگت تعیین نشده است. PU/PI مربوط به سایش friction اغلب در بیمارانی دیده میشود که بطور نسبی متحرک هستند یا دیسفونکسیون نورولوژیک دارند که دچار حرکات تکراری غیرارادی میباشند از قبیل بیماری پارکینسون.



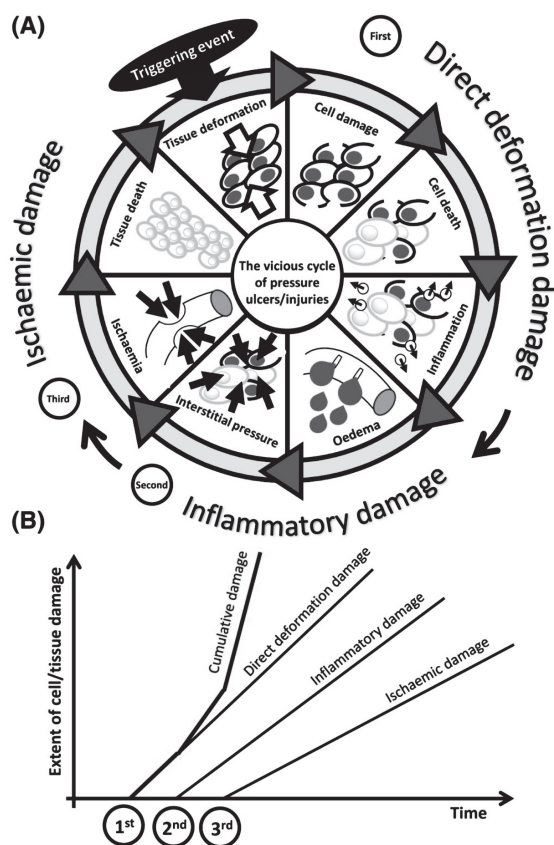
تصویر ۴ مدل Kosiak ارتباط بین فشار- زمان در ایجاد آسیب بافتی

مدت فشار طول مدت نیروی مکانیکی در ایجاد آسیب فشاری مهم است. نیروئی که بتواند باعث

مدت فشار

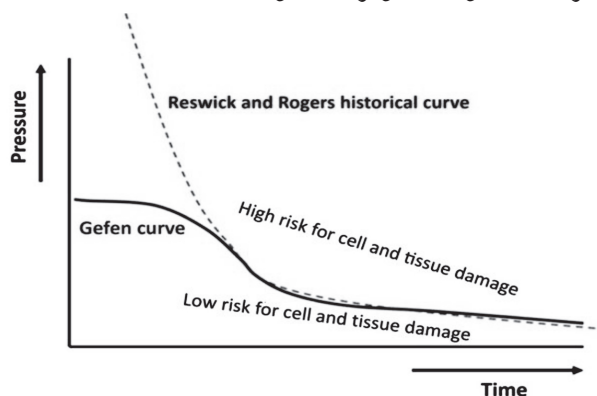
Reswick و Rogers به این نتیجه رسیدند که فشار خارجی بیش از فشار دیاستولیک در عرض ۶ ساعت باعث PU میگردد و فشار بالاتر (۴ برابر فشار سیستولیک) در کمتر از یکساعت میتواند PU ایجاد نماید. بعلاوه متغیر بودن آناتومی افراد، تحمل بافتی و فاکتورهای مغشوش کننده، جهت آستانه آسیب بافتی (با در نظر گرفتن فونکسیون بار مکانیکی و مدت زمان تماس) نمیتوان معیارهای کمیته عمومی تعیین نمود.

خواص پوست و بافت نرم: تحمل بافتهای نرم به دفورماسیون مداوم برحسب نوع بافت فرق میکند برای مثال آسیبهای فشاری در بافت عضلانی زودتر از بافت چربی و پوست اتفاق میافتد بطوریکه اولین نشانه های آسیب ایسکمیک در عضلات اسکلتی بعد از ۲ الی ۴ ساعت دفورماسیون ممتد اتفاق می افتد. پیدایش PUS مولتی فاکتوریال است، اما تمام اینها به یک مسیر مشترک منتهی می شوند شامل دفورماسیون سلولی، ادم، ایسکمی و نکروز (تصویر ۷).



تصویر ۷

انسداد عروق خونی و لنفاوی گردد منجر به کاهش اکسیژن، مواد مغذی و تجمع مواد زائد شده سرانجام منجر به آسیب بافتی میشود، این پدیده میتواند چندین ساعت بدرازا کشد (تصویر ۴). در حالیکه دفورماسیون شدید می تواند در عرض دقیقه ها باعث آسیب بافتی گردد. در ۱۹۶۱ کوسیاک با آزمایش بر روی موشها، آنها را تحت فشار - زمان متعدد قرار داده منحنی فوق را ترسیم نمود. او به این نتیجه رسید که جهت ایسکمی کامل در سطح استخوانها زمان محدودتری لازم است، فشار مداوم تنها ۴۰ میلی متر جیوه جهت ایجاد ایسکمی کافی است. اهمیت بیشتر ارتباط فشار با زمان توسط Reswick و Rogers کشف گردید، آنها گراف مشهور (تصویر ۵) خود را ارائه دادند.

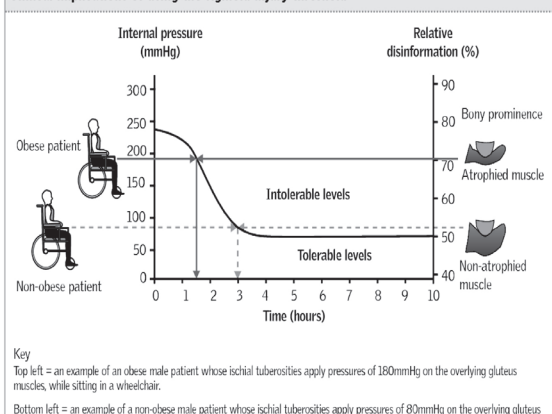


تصویر ۵

چه مدت زمان می توانند بافتها ایسکمی فشاری را تحمل نمایند بدون اینکه آسیب غیرقابل برگشت ببینند؟ بر حسب نوع بافت و میزان فشار فرق می کند، یک ارتباط سیگموئیدی (تصویر ۶) وجود دارد.

FIGURE 2

Clinical implications of using the sigmoid injury threshold



Key
Top left = an example of an obese male patient whose ischial tuberosities apply pressures of 180mmHg on the overlying gluteus muscles, while sitting in a wheelchair.
Bottom left = an example of a non-obese male patient whose ischial tuberosities apply pressures of 80mmHg on the overlying gluteus

تصویر ۶

طبق تصویر آسیب بافتی توسط دفورماسیون مستقیم (اولین فاکتور) ، آسیب با واسطه التهاب (دومین فاکتور) و آسیب ایجاد شده توسط ایسکمی (سومین فاکتور) پشت سرهم پیش می‌آیند . اگر فشار لوکال بر بافت برطرف نشود یک دومینو از سیکل معیوب براه می‌افتد .

اتیولوژی : یک شرط اساسی لازم جهت پیدایش PU/PI بی حرکتی است . جهت پیدایش PU/PI هر دوی فاکتورهای داخلی و خارجی بطور همزمان دخالت دارند .

(۱) فاکتورهای خارجی

◆ نیروها (نیروی فشاری ، سایشی ، برشی)

◆ Microclimate - میکروکلایمت اشاره به آب و هوای بین پوست و سطح بستر دارد شامل درجه

حرارت ، رطوبت ، و جریان هوا

◆ داروها - وازوپرسورها (دوپامین با ایجاد وازواسپاسم سبب ایسکمی بافتی میگردد) ، سداتیوها

◆ ابزارها و اشیاء - کاست گچی ، NG tube ، اکسیمتر (اتصال به انگشت یا گوش) ، کاف فشارسنج ،

بستهای نوار قلب ، کشهای الاستیک ، بانداژها ، اختلال فونکسیون تشک موج

(۲) فاکتورهای داخلی - آستانه تحمل بافتها میتواند تحت تأثیر شرایط زمینه ای قرار گیرد.



تصویر ۸

تصویر ۸

- اختلال جابجائی و غلطیدن

◆ اختلال وضعیت مانتال/ نورولوژیک از قبیل آسیب نخاعی ، استروک

◆ از بین رفتن حس از قبیل نوروپاتی دیابتیک

- وخیمی کسالت/ وضعیت سلامتی - سپسیس ، سیگار ، دیابت قندی ، ادم ، گازهای خون (اکسیژناسیون) ،

اختلال فونکسیون کلیه

- سن - بعلت کاهش قابلیت ارتجاعی بافتی در افراد مسن ، سن یک ریسک فاکتور مهمی است . در افراد بالاتر

از ۴۰ سال، بازاء هر ۱۰ سال بالا رفتن سن احتمال افزایش ریسک آسیب فشاری سطحی ($OR: 1.19, P<0.001$) و آسیب فشاری شدید ($OR: 1.08, P<0.001$) وجود دارد.

- فاکتورهای خونی - آنمی، هیپوآلبومینمی، لنفوپنی

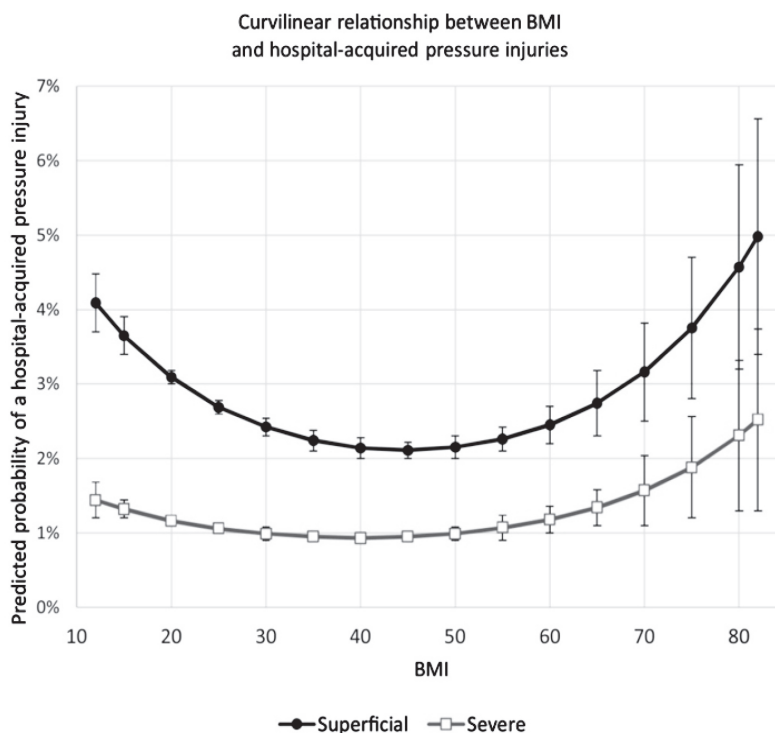
- بیماری قلبی عروقی - فشار سیستولیک کمتر از 90 mmHg و دیاستولیک کمتر از 60 mmHg ریسک فاکتورهای مسدودی هستند

- تغذیه - انسیدانس سوء تغذیه در افراد مسن و بیماران بستری - ۳۰-۵۰ درصد است. مارکهای سوء تغذیه در خون عبارتند از پره آلبومین (ترانس تیرتین) کمتر از ۱۷ mg/dl (با نیمه عمر ۲ روزه)، آلبومین کمتر از ۱۵۰ mg/dl [با نیمه عمر ۲۰ روزه) و شمار لنفوسیت کمتر از $1200 / mm^3$

- بی اختیاری ادراری / مدفوعی

- BMI - بنظر میرسد بافت چربی بصورت یک کوسن زیر جلدی فشار را در سطح بیشتری پخش میکند مطالعات کلینیکی نشان دهنده اینست که افراد لاغر ($BMI < 19$) و خیلی چاق ($BMI > 40$) در مقایسه با افراد نرمال و چاق در معرض آسیب بافتی بیشتر قرار دارند. منحنی ارتباط بین BMI و احتمال آسیب فشاری (تصویر ۹) بشرح ذیل میباشد:

- ◆ $BMI < 19$ افراد لاغر ۸.۶ درصد
- ◆ $BMI \text{ normal } (19-25)$ افراد نرمال ۵.۵ درصد
- ◆ $BMI 26-30$ افراد چاق ۲.۸ درصد
- ◆ $BMI > 40$ افراد خیلی چاق ۹.۹ درصد



تصویر ۹

پیشگیری : ۹۱ درصد موارد PU/PI قابل پیشگیری میباشند. رایج ترین استراتژی پیشگیری در سه ایده خلاصه می شود :

♦ ارزیابی ریسک توسط ابزار (Risk assessment)

♦ پخش فشار (Redistribution)

♦ جابجائی (یا برگرداندن) پریودیک (Periodic repositioning or turning)

ابزار ارزیابی ریسک : اصل پیشگیری از زخم فشاری ، شناسائی زود هنگام بیماران در معرض آسیب بافتی و آسیب دیده است قبل از اینکه به زخم تبدیل شود . آگاهی از توانائی تحمل فشار توسط پوست و بافت زیرین بدون اینکه آسیب ببینند لازمست . چندین معیار / پرسشنامه ارزیابی ریسک از قبیل ابزار **Braden, Waterlow, Norton** در دسترس هستند . اما همه اشان از محدودیت اعتماد و عدم کفایت معیارهای پیش بینی رنج میبرند . از میان اینها **Braden scale** یک ابزار غربالگری پرطرفداری است جهت شناسائی بیماران ریسک دار با حساسیت ۹۲.۳۰ درصد و ویژگی ۶۰.۰۴ درصد . این ابزار ۶ بخش دارد شامل درک حس ، رطوبت ، فعالیت ، تحرک ، تغذیه و نیروی سایش / برش . نمره سایش / برش ۳ و بقیه هر کدام حداکثر ۴ امتیاز دارند . محدوده امتیازات از ۶ تا ۲۳ میباشد . طبقه بندی ریسک بیماران :

◀ ریسک خیلی بالا (score < ۹)

◀ ریسک بالا (score ۱۰ - ۱۲)

◀ ریسک متوسط (score ۱۳ - ۱۴)

◀ ریسک پائین (score ۱۵ - ۱۸)

◀ بدون ریسک (score ۱۹ - ۲۳)

پخش فشار **Redistribution** : سه نوع بستر جهت پخش وزن بدن در بیمارستانها استفاده می شود :
- تشک استاندارد بیمارستانی - این تشکها از یک بلوک اسفنج ساده ساخته شده اند ، ساده ترین وسیله پخش فشار میباشد . به جابجائی بیمار واکنش محدودی نشان میدهند ، با افزایش فشار به نواحی با ریسک بالا از قبیل ساکروم و پاشنه انعطاف پذیری محدودی دارند .

- سطوح استاتیک (راکتیو) - این گونه سطوح به فشار بدن از طریق فرورفتن بدن "immersion" و قالب شدن "envelopment" راکسیون نشان میدهند و بدین طریق فشار را از روی برآمدگی های استخوانی میکاهند . انواع این سطوح عبارتند از تشک (تصویر ۱۰) ، روانداز و کوسن . در ساخت از اسفنج ، اسفنج viscoelastic (ابر هوشمند) ، ژل ، هوا یا ترکیبی از اینها بکار میبرند . تشکهای استاتیک پلی اتیلن - اورتان در مقایسه با تشکهای استاندارد بیمارستانی فشار را ۲۰ - ۳۰ درصد بیشتر می کاهند .

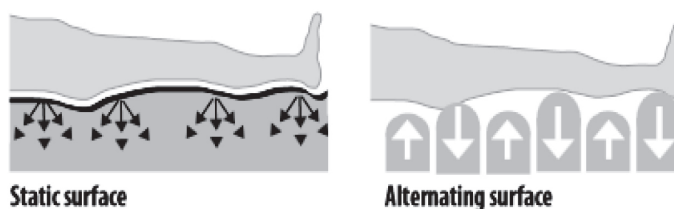
- سطوح دینامیک یا تشکهای موج (AP) **Alternating pressure air mattress** : این نوع تشکها از یک سری سلولهای هوا ساخته شده اند که توسط پمپ هوا متناوباً پر و خالی می شوند



تصویر ۱۰

با پر و خالی شدن یک درمیان سلولها این اجازه را می دهد در هنگام رفع بار پریودیک جریان خون برقرار شده به جلوگیری از ایسکمی کمک نماید ، از اینرو ریسک آسیب بافتی را می کاهد.

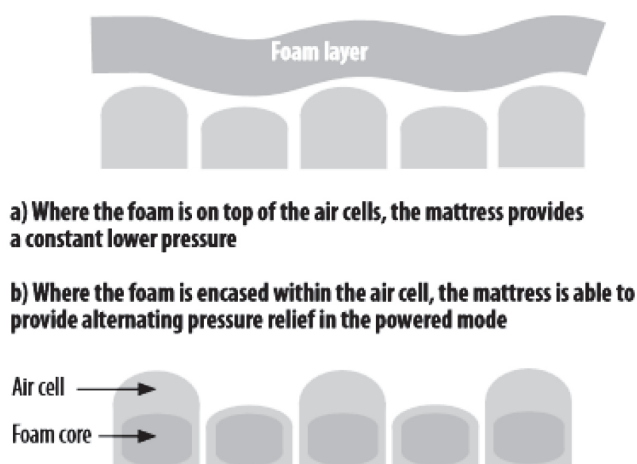
Figure 1 Static and alternating surface mechanisms



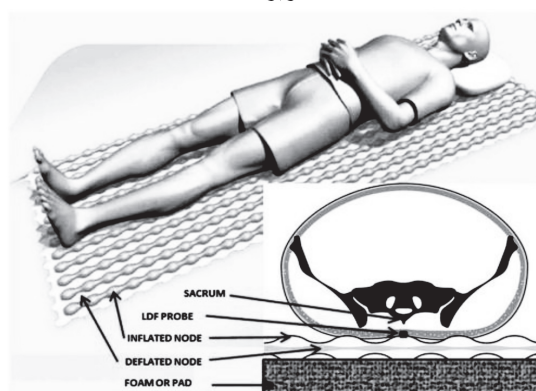
تصویر ۱۱

تشک هیبرید (Hybrid) چیست ؟ . این نوع از تشکها با ترکیبی از هوا و اسفنج ساخته شده اند به منظور بهره برداری از جمع فوائد سطوح استاتیک و دینامیک .

Figure 3 Powered hybrid construction

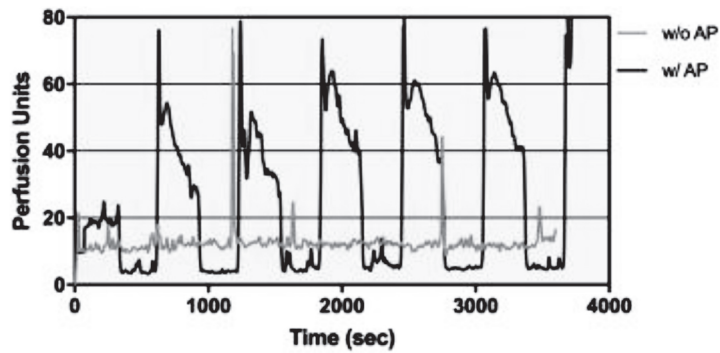


تصویر ۱۲



تصویر ۱۳

روانداز دینامیک (AP overlay) روی تخت اطاق عمل متصل به پروب فشار سنج



تصویر ۱۴

ترسیم جریان خون پوست روی تخت اطاق عمل با رونداز AP (w/AP) و بدون رونداز AP (w/o AP)

در یک مطالعه رونداز دینامیک اطاق عمل، فشار وارد بر بدن را بررسی نموده و دیده اند (تصویر ۱۳ و ۱۴) فشار تماسی حداکثر و متوسط در مقایسه با رونداز استاتیک ۳۹ درصد کاسته میشود.

در یک مطالعه بیمارستانی میزان انسیدانس PU/PI با انواع تشکها بشرح ذیل بوده است:

◆ تشک استاندارد بیمارستان ۱۶.۰٪

◆ تشک استاتیک ۵.۱٪

◆ تشک دینامیک (مواج) ۴.۹٪

در یک بررسی روی ۲۰۰۰ بیمار در معرض ریسک بالای PU، عملکرد تشک استاتیک را با تشک موج مقایسه نموده نتایج ذیل را ارائه نمودند:

نوع تشک	PU $\geq$ grade ۲	متوسط زمان پیدایش زخم فشاری
تشک استاتیک	۸.۹٪	بعد از ۱۲ روز
تشک موج (AP)	۶.۹٪	بعد از ۱۸ روز

مزایای تشکهای استاتیک و AP- با توجه به اظهارات فوق هردو نوع بستر در پیشگیری از آسیب فشاری در کوتاه مدت موثر بوده و زمان پیدایش زخم فشاری را به تأخیر می اندازند.

معایب AP- بعضی بیماران با خوابیدن روی تشک موج احساس راحتی نمیکنند بدلایلی از قبیل نویز پمپ هوا، ناهمواری بستر و حرکت موجی سلولها. بدین جهت بعضی بیماران تشک استاتیک را ترجیح میدهند.

جابجائی Repositioning: جهت پیشگیری از PU/PI استراتژی جابجائی وزن بدن جهت برداشتن فشار از نواحی با ریسک بالا واجب است. دو نوع جابجائی وجود دارد نوع دستی و اتوماتیک.

جابجائی دستی Manual repositioning: در اواخر ۱۹۸۰ به منظور پیشگیری از گرفتاری تنفسی در بیماران بستری ICU/CCU جابجائی به طرفین متداول گردید. در یک مطالعه در ICU انسیدانس پنومونی ونتیلاسیون (VAP) در گروه جابجائی دستی ۱۱ درصد و در گروه کنترل ۲۳ درصد بوده است.

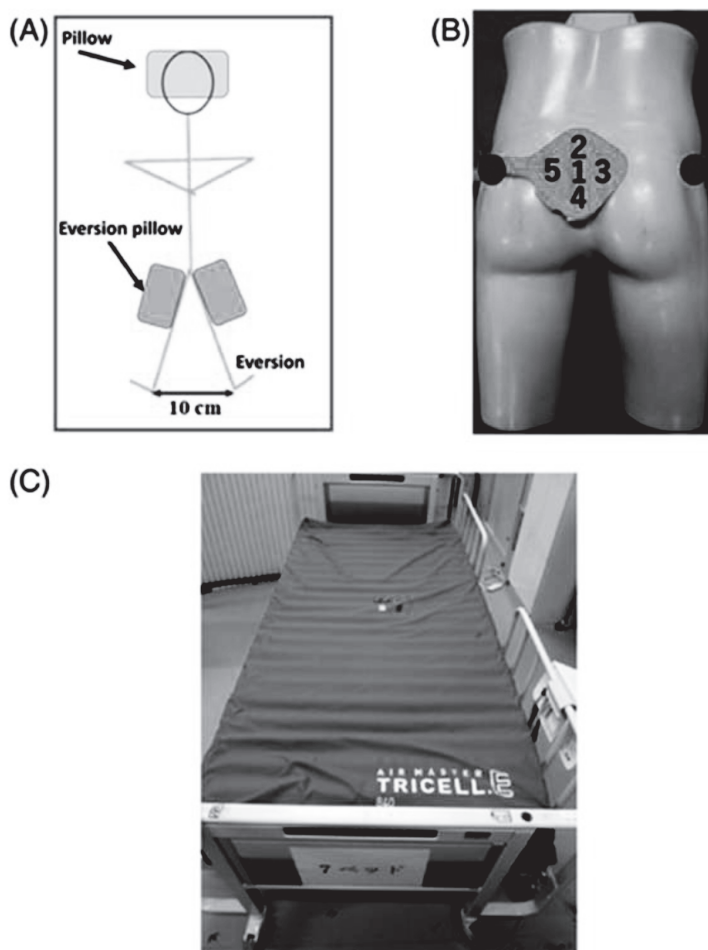
اندیکاسیون جابجائی یا چرخش به طرفین عبارتند از:

◆ تسهیل درناژ ترشحات ریوی و پیشگیری از پنومونی

◆ پیشگیری / درمان زخم فشاری

◆ کمک به راحتی بیمار

برنامه جابجائی - در مورد فرکانس و درجه جابجائی لازم، تحقیقات خیلی اندکی صورت گرفته است. فرکانس جابجائی لازم برحسب فشار وارد بر بافت و شدت کسالت در هر بیمار متفاوت است. در یک مطالعه با جابجائی ۳۰ درجه به طرفین دیده اند انسیدانس PU بطور عمده ای کاهش می یابد. Darvall و همکارانش (۲۰۱۸) تأثیر فرکانس جابجائی را در ICU بیمارستان درجه ۳ شهری مطالعه نمودند و دیدند با تغییر فرکانس جابجائی از ۵ ساعت به ۳ ساعت باعث نصف شدن انسیدانس آسیبهای فشاری گردید (۲۰٪ در مقابل ۳۵٪). خلاصی از بار (offloading) اپتیمال با جابجائی - مطالعه ای انجام شد جهت سنجش فشار وارد بر تروکانتر بزرگ و ساکروم در زوایای مختلف سرایشی به طرفین. شرکت کنندگان سالم در پوزیشنهای ثابت به مدت ۲ ساعت خوابیدند و با فشارسنج زیر برآمدگیهای استخوانی در هر دوره زمانی فشار وارده را کنترل نمودند.

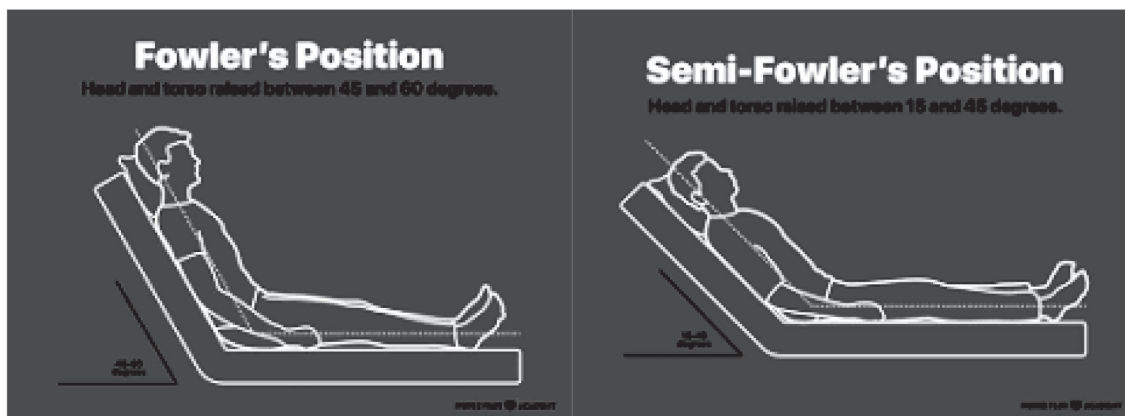


تصویر ۱۵ ابزار سنجش فشار

علاوه بر ارزیابی نواحی با ریسک زخم فشاری، نسبت نواحی ریسک زخم فشاری در تمام سطوح بدن براساس آستانه ایجاد زخم فشاری با فشارهای ۳۰ و ۶۰ میلی متر جیوه بین گروهها مقایسه گردید. در این مطالعه پیک فشار، نسبت نواحی ریسک دار و زمان رسیدن به آستانه بحرانی مقایسه گردید. ۳ گروه بمدت ۲ ساعت در پوزیشن های ثابت ذیل قرار گرفتند:

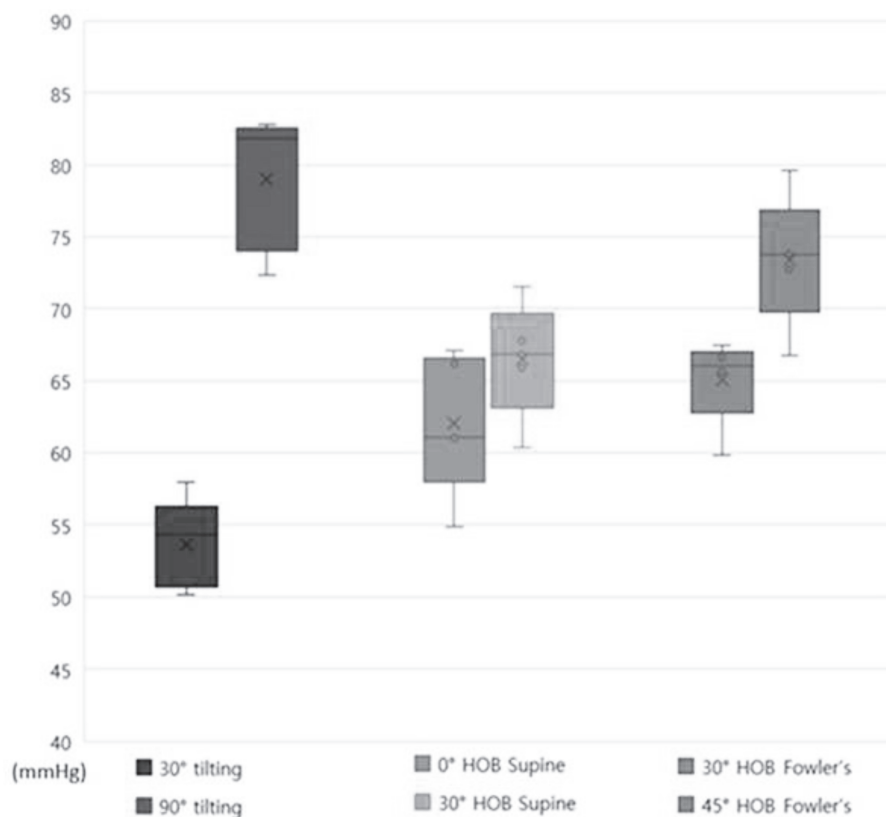
- ◆ پوزیشن خوابیده با ۳۰ و ۹۰ درجه به پهلو
- ◆ پوزیشن خوابیده به پشت با (HOB) (head of bed) صفر درجه (HOB) (۰°) و ۳۰ درجه (HOB) (۳۰°)

- ◆ پوزیشن ۴۵ Fowler درجه و ۳۰ درجه (semi-Fowler) (تصویر ۱۶)



تصویر ۱۶

زمان رسیدن فشار به ۶۰ mmHg در پوزیشنهای خوابیده به پهلو در شرکت کنندگان مورد بررسی قرار گرفت ، برای ۹۰ درجه به پهلو ۲۱.۵ دقیقه و برای ۳۰ درجه سرآشویی ۷۸ دقیقه بود (تصویر ۱۷ و جدول ۱). این مطالعه نشان میدهد بیماری که ۹۰ درجه به پهلو خوابیده و هر ۲ ساعت پوزیشن اش عوض شود در حدود ۱۰۰ دقیقه تحت فشار حداقل ۶۰ mmHg قرار میگیرد ، در نتیجه ریسک پیدایش زخم فشاری افزایش می یابد.



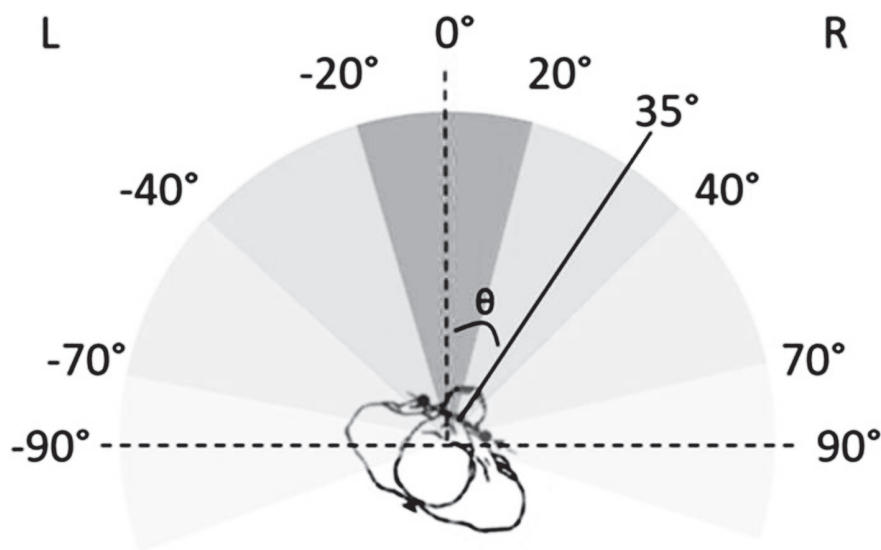
تصویر ۱۷

Table ۱

Group position	Tilting angle	categories	Peak pressure At base line (mmHg)	Peak pressure At 120 min (mmHg)	Average Estimated time for pressure > 60 mmHg
Laterally inclined	30°	Shoulder Greater trochanter	42.84 47.45	46.93 50.85	78.18 min
	90°	Shoulder Greater trochanter	55.82 69.54	62.41 79.15	21.50 min
Supine	0° HOB	Scapula sacrum	41.56 52.41	50.46 65.05	29.55 min
	30° HOB	Scapula sacrum	46.33 56.47	51.03 70.03	26.36 min
Fowler	30° HOB	Scapula sacrum	50.66 55.19	60.10 58.06	29.09
	45° HOB	Scapula sacrum	51.32 60.56	58.26 70.24	28.50

HOB = head of bed

هدف این مطالعه دانستن تغییرات فشاربستر بر برآمدگیهای استخوانی برحسب زمان بود .
در مطالعه دیگری هدف تعیین (TPA) Transverse pelvic angle (زاویه بین پلان عرضی لگن و بستر) بود ، تا بدانند در چه زاویه ای تروکانتر بزرگ و ساکروم از فشار خلاص میشوند .

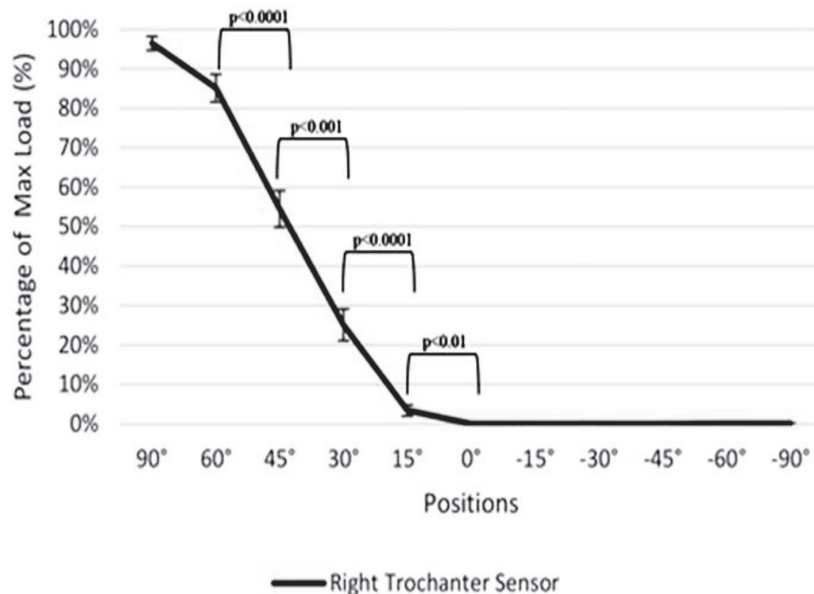


تصویر ۱۸

نیروی وارد بر تروکانتر بزرگ و ساکروم در زوایای از صفر تا ۹۰ درجه به طرفین مورد بررسی قرار گرفت و نتایج آن در گرافهای ۱۹ و ۲۰ به تصویر کشیده شده است.



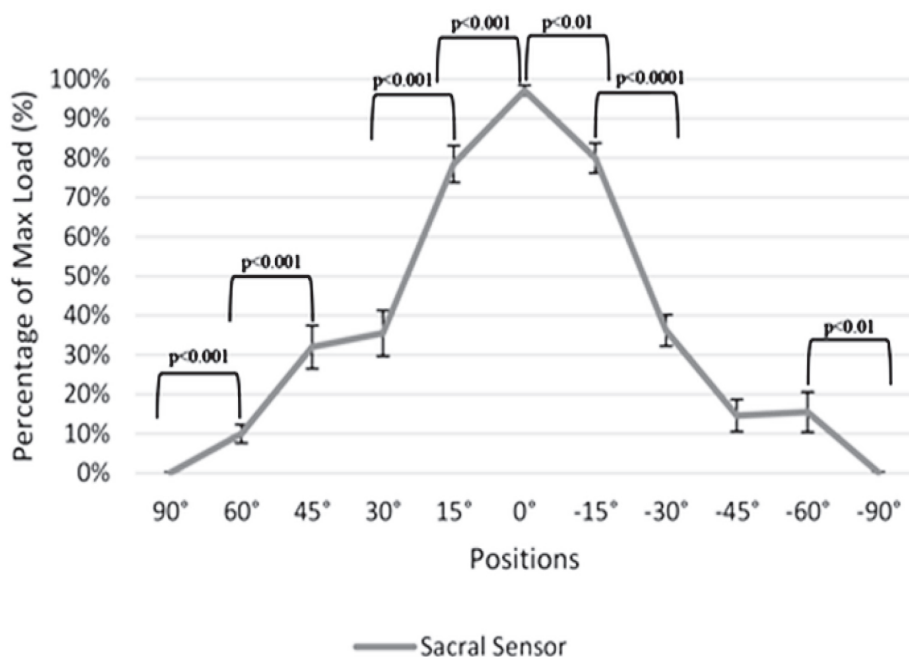
Right Trochanter Loading for Various Positions



تصویر ۱۹

در تصویر ۱۹ درصد نیروی وارد بر تروکانتر راست در زوایای مختلف پوزیشن خوابیده به پهلو نشان داده شده است، در پوزیشن ۹۰ درجه حداکثر فشار (۱۰۰٪) و در پوزیشن به پشت (صفر درجه) هیچگونه فشاری وارد نمی‌شود.

Sacral Loading for Various Positions



در گراف ۲۰ فشارهای وارد بر ساکروم از ۹۰ + درجه تا ۹۰ - ترسیم شده است. درصد نیروی وارد بر ساکروم در زوایای مختلف تغییر میکند اما در زاویه بین ۳۰ تا ۴۵ درجه نسبتاً ثابت (افقی) است و در $90^\circ \pm TPA$ بطور کامل از فشار خلاص می‌گردد. در این مطالعه پیک فشار، میانگین فشار (mmHg/cm^2) در زوایای مختلف سرایشی بر روی برآمدگی های استخوانی مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲) و اثرات خلاصی از فشار و میزان راحتی افراد در زوایای مختلف مورد تحقیق و مقایسه قرار گرفت.

Table 2 mean pressure (mm Hg/cm^2)

Body area	0°	15°	30°	45°
Occiput	35	23	14	12
Scapula	25	20	15	12
Sacrum	44	33	25	16
Greater trochanter	0	0.5	2.7	10
heel	29	24	18	15

چه پوزیشنی مناسب است که ساکروم و تروکانتر بزرگ تواما " حداقل نیروی فشاری را متحمل گردند ؟ از جدول فوق پیداست اگر بیمار در محدوده ۳۰ الی ۴۵ درجه به پهلو بخوابد حداقل فشار وارد می‌شود.

موانع پروتوکل جابجائی دستی : استاندارد جاری مواظبت از بیماران فاقد تحرک ، جابجائی هر ۲ ساعت میباشد تا بافتهای تحت فشار اجازه یابند به حالت نرمال برگردند. شواهد نشان میدهد میزان پایداری به برنامه جابجائی در محیطهای کلینیکی ضعیف و در آسایشگاهها احتمالاً " بدتر از این است. در یک مطالعه میانگین جابجائی دستی در ۲۴ ساعت ۲ الی ۶ بار بوده که انتظار ۱۲ بار جابجائی می‌رود. چرا استاندارد جابجائی اجرا نمیشود ؟ متأسفانه جابجائی دستی تعداد قابل توجهی موانع دارد بشرح ذیل :

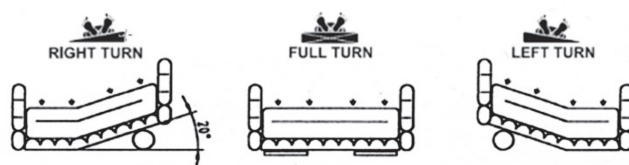
- ◀ مسائل بیمار- از قبیل عدم تحمل بیمار ، ناپایداری همودینامیک ، اختلال خواب ، پتانسیل آسیب جلدی توسط نیروی فرسایشی ، حرکت دردناک بیماران مبتلا به آرتریت یا شکستگی هیپ
- ◀ مسائل پرستاری - کمبود پرسنل ، درد پشت باعث فشار کاری.
- ◀ زمان بر بودن جابجائی دستی - این مانور حداقل ۱۵ دقیقه زمان بری دارد ۱۲ بار جابجائی در ۲۴ ساعت بطور متوسط ۱۸۰ دقیقه زمان بری دارد .
- ◀ در مراکز کلینیکی جابجائی دستی از نظر مالی و هم از نظر زمانی پر هزینه است.
- ◀ اعضای خانواده لازمست ۲۴ ساعته مواظبت نمایند ، این میتواند باعث محرومیت از خواب و استرس روانی شدید گردد.

- در محیط خانه ، اعضای خانواده ممکنست توانائی فیزیکی لازم جهت جابجائی منظم نداشته باشند

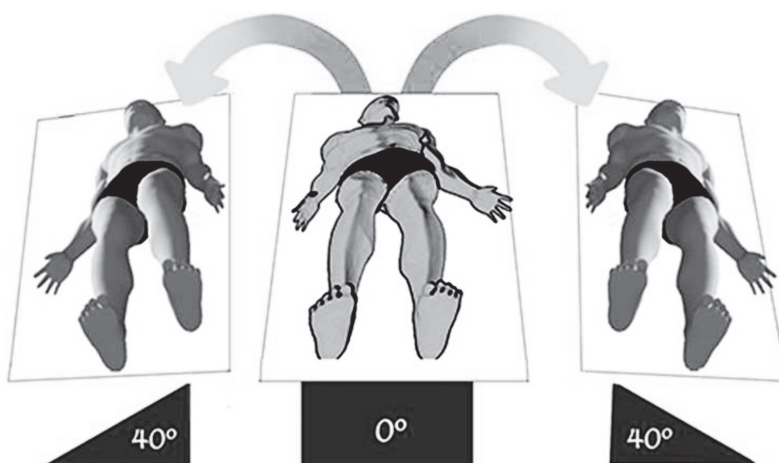
Automatic lateral tilt mattresses: جهت حل مسائل جابجائی دستی ، تشکهای جابجائی طرفین اتوماتیک بنام **Continuous lateral rotation therapy (CLRT)** اخیراً ابداع گردید (تصویر ۲۱). تشکهای CLRT کیسه های هوا در طرفین دارند که با پر و خالی شدن متناوب بیمار را به طرفین جابجا می‌نمایند. این تخت ها دارای امکانات تنظیم سرعت سیکل و زاویه چرخش هستند. زاویه چرخش معمولاً بین ۱۵ تا ۴۰ درجه (تصویر ۲۲) می‌باشد. CLRT ابتدا جهت پیشگیری از زخم فشاری استفاده شد ، اما زود متوجه شدند که جهت اورگانهای دیگر نیز مفید است از جمله ترشحات راههای هوایی را جابجا نموده به درناژ آن کمک می‌کند ، به فونکسیون دستگاه گوارش کمک میکند ، جریان خون را بهبود بخشیده مانع حوادث ترومبوآمبولیک می‌گردد.



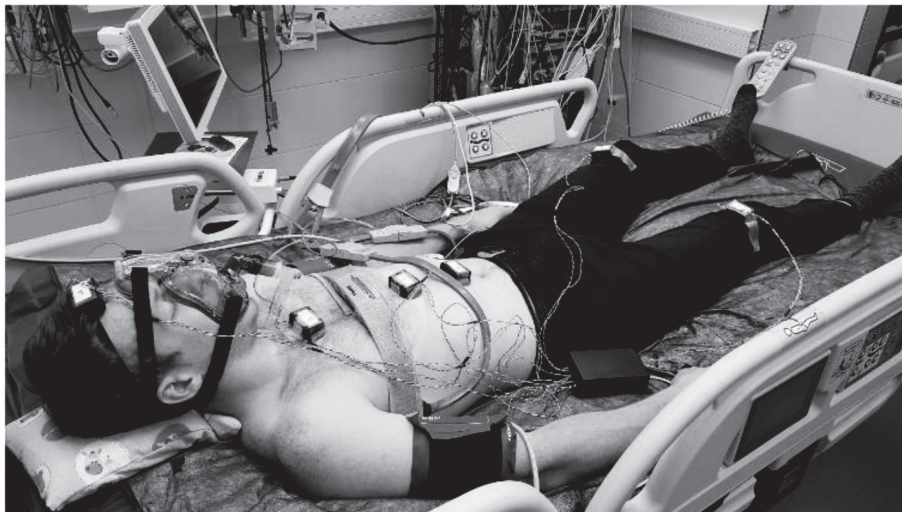
با استفاده از CLRT میزان موارد (Hospital acquired pressure ulcer (HAPU و Ventilator associated pneumonia (VAP بطور محسوسی کاهش یافته است. در یک مطالعه CLRT توانسته موارد VAP را ۴۹ درصد کاهش دهد. دانسته ها در مورد اثر CLRT بر آسیب فشاری محدود است. در یک مطالعه میزان ترمیم زخم سطحی خیلی آهسته تر از زخم عمقی بوده است. از اینرو آنطور که گفته شده تصور بر این بوده که CLRT جهت پخش فشار و پیشگیری از آسیب فشاری یک درمان ناکافی است و برعکس ممکنست منجر به آسیب پوستی گردد. این تناقض را می توان باین طریق توجیه نمود که زخمهای سطحی (درجه ۲) اغلب بعلت سایش یا له شدگی بوجود می آیند ، و با چرخش سرایشی CLRT (نیروی سایش و برش تصویر ۲۳) به آسانی باز می شوند.



تصویر ۲۱



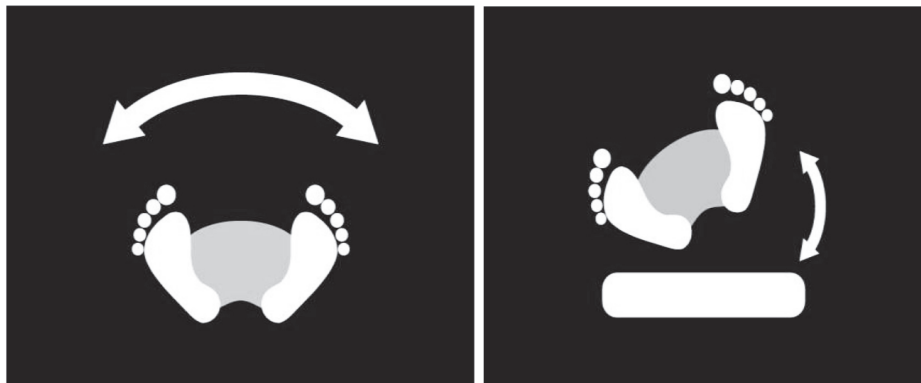
تصویر ۲۲



تصویر ۲۳

جهت غلبه بر این نیرو به طرفین بیمار کوسن های تثبیت کننده میگذارند تا بدن لغزندگی پیدا نکرده و سر و پاها نیز چرخش پیدا نکنند (تصویر ۲۴).





تصویر ۲۴

در یک مطالعه با این تمهیدات توانسته اند موارد زخم فشاری را با CLRT به ۰.۹٪ برسانند درحالیکه در گروه کنترل ۴.۸٪ بوده است.

مزایای CLRT :

- جابجائی بیمار به طرفین با یک طرح منظم با حرکت آرام و نامحسوس صورت میگیرد. افراد مسن بخوبی تحمل نموده خواب شبانه بهتری دارند
- اثر مثبت بر Pus/PIs
- تسکین درد
- پیشگیری از پنومونی
- CLRT بعنوان یک ابزار میتواند جای پرسنل بیمارستان را گرفته بار فیزیکی پرستاری را بکاهد
- CLRT روزهای تهویه مکانیکی در ICU را کاسته مدت بستری در بیمارستان کوتاهتر مینماید و کلاً "مخارج درمانی را میکاهد"
- CLRT به اغلب بیماران ناتوان اجازه میدهد بجای مراکز درمانی و آسایشگاهی در خانه زندگی نمایند

حوادث جانبی استفاده از CLRT :

- * کنده شدن کاتتر عروقی
- * آریتمی
- * احتمال بالا بردن فشار داخل مغزی
- * پیدایش سرگیجه با چرخش تخت در بعضی بیماران مخصوصاً "در کسانیکه مستعد سرگیجه/ تهوع هستند"

کنتراندیکاسیون CLRT :

- بالا بودن فشار داخل جمجمه ($> 20 \text{ mmHg}$)
- آسیبهای ناپایدار ستون فقرات گردن ، توراکس و کمر
- شکستگی استخوانهای دراز یا شکستگی گردن و/ یا تحت کشش

- آرتاسیون شدید
- تهوع/ استغراغ شدید
- اسهال شدید
- زخمهای شکمی باز

نتیجه :

هزینه درمان عوارض بی حرکتی در حدود ۵ برابر پیشگیری میباشد. علیرغم پیشرفت عمده در مراقبتهای بهداشتی ، با وجود اینکه ۹۱ درصد عوارض بی حرکتی قابل پیشگیری هستند هنوز عوارض بی حرکتی بصورت یک مسئله مهم باقی مانده ، باعث رنج خانواده ها و بار اقتصادی میباشد...یک وسیله منفرد نمیتواند تمام نیازهای افراد ناتوان را برآورده نماید. تمام ابزارها محدودیتهائی دارند ، اغلب ترکیبی از وسایل بکار میبرند. امکانات فیزیکی موجود جهت پیشگیری موقت عبارتند از تشکهای استاتیک ، دینامیک و جابجائی دستی. جهت پیشگیری طولانی مدت در بیماریهای ناتوان کننده مزمن از قبیل آسیب مغزی و نخاعی (پاراپلژی ، کوادری پلژی) ، اسکروز مولتیپل ، دیستروفی عضلانی و غیره بکارگیری CLRT ضرورت دارد.

در آینده با افزایش جمعیت افراد مسن بالطبع بر تعداد افراد ناتوان افزوده خواهد شد. پیشگیری از عوارض بی حرکتی یک کار دسته جمعی است. قبل از وقوع سونامی نقره ای آگاهی دادن ، آموزش و بروز رسانی مسئولین اداری و سیاسی کشور ، پرسنل بهداشتی درمانی بعلاوه افراد خانواده جهت پیشگیری مطلوب توصیه میشود.