

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 امراله بحیرایی
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر ایرج خسرونی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حمید کلاتری
استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال نوزدهم / شماره نهم / تابستان و پاییز ۱۴۰۳

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال نوزدهم / شماره نهم / تابستان و پاییز ۱۴۰۳

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سردبیر: دکتر کیوان الچیان

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۲۸۹/۱۲۴

۷/۲/۸۳

آدرس دفتر مجله:

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

امیر، کوچه لاله، پلاک ۷- طبقه ۵

پست الکترونیک: info@dakheli.org

تلفن: ۷- ۸۸۰۱۴۰۰۵

فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸

امور آگهی ها: ۴۱۶۰۲

طراحی و صفحه آرایی: هادی صفریان (۰۹۳۵۲۴۳۶۵۲۹)

چاپ و صحافی: اخوت مصور آگاه (۰۹۱۲۳۳۶۱۲۹۰)

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

به نام خداوند جان و خرد

همکاران ارجمند

سی و پنجمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران در اردیبهشت ماه ۱۴۰۴ در سالن همایش های رازی بر گزار می شود. در این کنگره سعی شده مطالبی مورد بحث قرار گیرد که بیشتر در مطب و بیمارستان با آنها درگیر هستیم، مثل طب سالمندان که بیشتر بیماران سالمند به ما مراجعه می کنند و از بیماری های گوناگون شکایت می کنند و گاهی به چند پزشک مراجعه می کنند و برای آنها داروهای گوناگون تجویز می شود که در بعضی مواقع دچار عوارض دارویی می شوند. البته همه ما می دانیم که افراد مسن، مانند جوان ها قادر نیستند بعضی از داروها را تحمل کنند و با مصرف آنها دچار عوارض می شوند امسال سعی شده در بیماری های مختلف بیشتر به درمان آنها در افراد مسن پردازیم. در ضمن اجرای کنگره، مشکلات جامعه پزشکان داخلی که بیشتر راجع به تعرفه، مالیات، شهرداری می باشد، صحبت کنیم. شاید گوش شنوایی وجود داشته باشد.

از شما دعوت می شود در این همایش چهار روزه شرکت کنید. ضمن استفاده از آخرین مطالب علمی روز همبستگی خود را با هیأت مدیره و سایر همکاران به اثبات برسانید.

دکتر ایرج خسرونیا

رئیس هیأت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

آبله میمون در بارداری: خطرات، انتقال عمودی، پیگیری و درمان

نویسندگان:

Jean B. Nachega, M.D., Ph.D., M.P.H., Emma L. Mohr, M.D., Ph.D., Pradip Dashraath, M.B., B.S., M.Med., Placide Mbala-Kingebeni, M.D., Ph.D

مترجم: گیلدا خسرونی

مرگ و میر بالای ۱۰٪ در مقایسه با نرخ مرگ و میر ۰ تا ۳/۶٪ برای کلاد II. داده‌های Mpox از DRC که بین ۱ ژانویه تا ۲۶ مه ۲۰۲۴ به سازمان بهداشت جهانی (WHO) گزارش شده است (N = ۷۸۵۱) نشان می‌دهد که نسبت مرگ و میر در بین کودکان زیر ۱ سال ۸/۶ درصد است در حالی که این میزان در افراد ۱۵ سال یا بیشتر بین ۲/۴ درصد است. علاوه بر این، افراد مبتلا به HIV و با میزان کم CD4 ممکن است با نسبت مرگ و میر بیش از ۱۰ درصد مواجه شوند. از نظر تاریخی، موارد mpox عمدتاً از بیماری‌های مشترک انسان و دام در کشورهای آفریقای مرکزی و غربی، جایی که MPXV در بین جوندگان وحشی و میزبان‌ها در گردش است، به وجود آمده است. در سال ۲۰۲۲، شیوع کلاد IIb انسانی مرتبط با انتقال جنسی با نسبت مرگ و میر کمتر از ۰/۲٪ منجر به یک اپیدمی جهانی شد. شیوع این بیماری با واکسیناسیون گروه‌های پرخطر کنترل شد.

افزایش هشدار دهنده در انتقال عفونت‌های ویروس آبله میمون (MPXV)، به ویژه در جمعیت‌های پرخطر، فعال جنسی و در سنین باروری، همراه با ارتباط شناخته شده بین عفونت MPXV و پیامدهای نامطلوب، نیاز فوری برای افزایش درک ما و کاهش خطرات عفونت MPXV در دوران بارداری را برجسته می‌کند.

آبله میمون یک بیماری مشترک بین انسان و دام است که توسط MPXV، یک ویروس DNA از جنس orthopoxvirus در خانواده poxviridae ایجاد می‌شود و ارتباط نزدیکی با آبله دارد. اگرچه MPXV در سال ۱۹۵۸ کشف شد، اولین مورد انسانی در سال ۱۹۷۰ در جمهوری دموکراتیک کنگو (DRC) گزارش شد. این ویروس دارای دو کلاد است: کلاد I (کلاد حوضه کنگو سابق) و کلاد II (کلاد غرب آفریقای سابق که اکنون به IIa و IIb تقسیم می‌شود). کلاد I بدخیم‌تر است، با نسبت



گزارش‌های اخیر نگرانی‌هایی را در مورد شیوع بیشتر **MPXV clade I** در کنگو ایجاد کرده است. در سال ۲۰۲۳ بیش از ۱۲۰۰۰ مورد بیماری و ۶۰۰ مورد مرگ به **WHO** گزارش شده است. بین سپتامبر ۲۰۲۳ و ژانویه ۲۰۲۴، گروه ما، کنسرسیوم تحقیقاتی **Mpox** شیوع قابل توجهی از ۲۴۱ مورد **clade I** را در کامیتوگا یک شهر معدنی طلا در شرق جمهوری دموکراتیک کنگو ثبت کرد که بسیار بر جمعیت کارگران مهاجر تأثیر گذاشته است. تجزیه و تحلیل ژنومی یک الگوی جهش جدید در **MPXV** را شناسایی کرد که اکنون یک سویه **clade I** مجزا با نام پیشنهادی **Ib** در نظر گرفته می‌شود.

در میان ۱۰۸ بیمار مبتلا به عفونت **MPXV** که توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمرز بلادرنگ (**RT-PCR**) تایید شد، میانگین سنی در هنگام عفونت ۲۲ سال بود. ۵۱/۹ درصد از بیماران زن و ۲۹/۰ درصد کارگران جنسی بودند که نشان دهنده انتقال جنسی است. به طور نگران کننده، اکنون عفونت در رواندا، اوگاندا، بوروندی و کنیا گزارش شده است. با توجه به این افزایش اخیر، **WHO** در ۱۴ آگوست **mpox** را یک وضعیت اضطراری بهداشت عمومی و نگرانی بین‌المللی اعلام کرد. داده‌های تاریخی در مورد آبله در دوران بارداری میزان بالای سقط جنین، زایمان زودرس و مرگ مادر را نشان می‌دهد. در ۱۵ مطالعه شامل ۸۳۰ بیمار باردار مبتلا به آبله، ۳۳۱ مورد (۳۹/۹٪) سقط جنین یا زایمان زودرس داشتند. از ۱۰۷۴ بیمار باردار در ۱۶ مطالعه ۳۶۸ نفر فوت کردند (نسبت مرگ و میر ۳۴/۳٪). داده‌های محدود موجود نشان می‌دهد که **mpox**، مانند آبله، خطر ابتلا به بیماری‌های شدید مادر، سقط جنین و مرده‌زایی را افزایش می‌دهد. یک مرور سیستماتیک در سال ۲۰۲۴ از هفت مطالعه، ۳۲ زن باردار را با عفونت **clade IIb MPXV** بین هفته‌های ۶ و ۳۱ بارداری شناسایی کرد. ۳ مورد از ۱۲ بارداری دچار پیامدهای حاملگی شده و نیمی از آنها منجر به مرگ جنین داخل رحمی شده است. مانند آبله، **MPXV** می‌تواند از مادر

به جنین منتقل شود، با بارهای ویروسی بالا در بافت‌های رابط جنین و مادر و جنین یافت می‌شود، که احتمالاً در از دست دادن بارداری نقش دارد. پتانسیل انتقال داخل رحمی بیشتر توسط داده‌های پستانداران غیر انسانی پشتیبانی می‌شود: یک مدل ماکاک انتقال عمودی را ۶ تا ۱۴ روز پس از عفونت نشان داد و به دنبال آن جنین از بین رفت. انتقال از مادران شیرده مبتلا به **mpox** به نوزادانشان نیز ممکن است از طریق تماس نزدیک رخ دهد. وجود **MPXV** در شیر مادر ناشناخته است. آزمایش شیر مادر یک زن آلوده به **MPXV** برای **MPXV DNA** در **PCR** منفی بود. نتایج بر روی سه نوزاد شیرخوار در مطالعات مادران آلوده به **MPXV** گزارش شد. همه آلوده شدند و یکی فوت کرد. به دلیل ایمنی متقاطع گسترده‌ای که در خانواده ارتوپاکس ویروس مشاهده می‌شود، گروه مشاوره استراتژیک **WHO** متخصصان ایمن سازی تجویز یکی از دو واکسن آبله را برای پیشگیری از **mpox** توصیه می‌کند: واکسن اصلاح شده **Vaccinia Ankara** که توسط باواریا نوردیک (**MVA-BN**) ساخته شده است، یا واکسن **LC16m8** که توسط **KM Biologics** در ژاپن ساخته شده است. واکسن **MVA-BN**، حاوی ویروس زنده و غیر قابل تکثیر با نام‌های مختلف - **JYNNEOS** در ایالات متحده، در **Imvamune** در اتحادیه اروپا، و **Imvanex** در کانادا - به بازار عرضه می‌شود (از جمله در جمهوری **DRC**) و برای افراد ۱۸ ساله یا مسن‌تر که در معرض خطر ابتلا به **mpox** هستند، از جمله زنان باردار یا شیرده تایید شده است. مطالعات مسمویت رشدی **MVA-BN** در موش‌های صحرایی ماده و خرگوش هیچ آسیبی برای جنین نشان نداده است. واکسن **LC16m8** که در ژاپن و **DRC** برای بزرگسالان و کودکان تأیید شده است، معمولاً برای بیماران دارای نقص ایمنی و در دوران بارداری منع مصرف دارد زیرا حاوی یک ویروس ضعیف شده در حال تکثیر است. با این حال، از آنجایی که اثر بخشی هر دو واکسن از سطح آنتی بادی خنثی کننده مورد نیاز برای آبله



استخراج شده است، آزمایشات بالینی برای تأیید اثر بخشی آنها در پیشگیری از عفونت‌های clade I و clade II MPXV به ویژه در گروه های پرخطر از جمله زنان باردار، مورد نیاز است. در ایالات متحده عامل ضد ویروسی tecovirimat توسط سازمان غذا و دارو برای آبله تایید شده است و برای درمان mpox شدید تحت مجوز Drug Expanded Access Investigational New کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) در دسترس است. اگرچه هیچ داده فارماکولوژیکی مربوط به بارداری یا شیردهی در انسان وجود ندارد، اما هیچ اثر جنینی سمی یا تراژونیک در زمانی که tecovirimat در دوزهای تقریباً ۲۳ برابر دوز توصیه شده برای انسان به موش و خرگوش تجویز شد، مشاهده نشد. Tecovirimat در شیر مادر حیوانات شناسایی شد، اما اینکه آیا به شیر مادر انسان یا جفت نفوذ می‌کند، مشخص نیست. به دلیل افزایش خطر بیماری شدید در دوران بارداری و احتمال عفونت شدید در نوزادان، Tecovirimat در ایالات متحده به عنوان درمان برای افراد آلوده به MPXV که باردار یا شیرده هستند توصیه شده است.

در یک مطالعه شامل ۲۳ زن باردار آمریکایی مبتلا به mpox یازده نفر Tecovirimat (از جمله در سه ماهه اول) دریافت کردند و هیچ عارضه جانبی مرتبط با دارو گزارش نشد. کارآزمایی PALM007 در DRC با مشارکت NIH/ NIAID و موسسه ملی تحقیقات بیومدیکال DRC برای ارزیابی ایمنی و اثر بخشی tecovirimat در ۶۰۰ کودک و بزرگسال، از جمله زنان باردار، با MPXV تایید شده آزمایشگاهی راه اندازی شد. یک بیانیه مطبوعاتی NIH/ NIAID در مورد نتایج اولیه در ۱۵ آگوست ۲۰۲۴ منتشر شد: اگرچه این مطالعه به نقطه پایانی اولیه یعنی بهبود معنی‌دار آماری تا رفع ضایعه دست یافت، هیچ تفاوتی با گروه کنترل دارونما از نظر عوارض جانبی نداشت. با این حال تجزیه و تحلیل‌های بیشتری برنامه‌ریزی شده است، و کارآزمایی‌های دیگر در حال ارزیابی استفاده از

tecovirimat برای mpox در ایالات متحده (STOMP)، کانادا و بریتانیا (PLATINUM)، و سوئیس و برزیل (UNITY) هستند، که برخی از آنها امکان ثبت نام برای افراد باردار یا شیرده را فراهم می‌کند. از آنجایی که در کارآزمایی PALM007 تنها ۱۱ زن باردار ثبت کردند، اطلاعات محدودی در مورد پیامدهای بارداری ارائه خواهد کرد. مطالعات بزرگتر برای ارزیابی ایمنی تکویریمات در دوران بارداری و ارزیابی پیامدهای خاص بارداری ضروری است. MpxxReC برنامه تحقیقاتی mpox را راه‌اندازی کرده است، از جمله ارزیابی دقت ابزارهای تشخیصی موجود برای MPXV (کلاد I و II)، شناسایی مخازن MPXV و ارزیابی اثر بخشی بالینی واکسن‌ها و درمان‌های موجود. جدول زیر دستور کار تحقیقاتی متمرکز بر بارداری را با هدف بهبود درک ما از عوامل اپیدمیولوژیک، مکانیسم‌های انتقال نتایج بالینی و اثر بخشی واکسن‌ها و ضد ویروس‌ها نشان می‌دهد. چنین داده‌هایی فوراً برای اطلاع رسانی دستورالعمل‌های بالینی مبتنی بر شواهد و سیاست‌های بهداشت عمومی در مورد عفونت MPXV در دوران بارداری مورد نیاز هستند.



Proposed Research Agenda for Mpox in Pregnant or Breast-Feeding Persons.*			
Key Research Area	Objectives	Specific Aims and Approach	Anticipated Outcomes
Risk factors and transmission dynamics (epidemiology)	Investigate transmission patterns of MPXV (clades I and II) in the context of pregnancy and breast-feeding.	Conduct epidemiologic studies in mpox-affected regions focused on infection rates and severity among pregnant and breast-feeding persons. Assess the impact of sexual transmission on MPXV spread in high-risk populations. Identify risk factors for MPXV acquisition in pregnant women using surveys and focus-group discussions; study associations with other sexually transmitted infections.	Improved understanding of transmission dynamics and impact of clades I and II on pregnancy and breast-fed infants
Vertical transmission mechanisms	Understand the mechanisms of vertical MPXV transmission, analyze the effect of gestational age on vertical transmission risk and severity of fetal or newborn disease; and identify critical windows for intervention.	Use animal models such as macaques to investigate the pathways of vertical transmission by gestational age. Analyze clinical samples from infected pregnant people and their offspring. Conduct antibody-based and molecular analyses to detect MPXV in pregnant persons, placentas, and fetuses; determine viral load; and identify dissemination patterns. Conduct prospective fetal ultrasonography to evaluate fetal growth and describe potential fetal abnormalities related to maternal MPXV infection. Evaluate breast-milk samples from infected breast-feeding persons to detect MPXV. Investigate relationship between transplacental transfer of maternal MPXV antibodies and vertical transmission of MPXV.	In-depth knowledge of the mechanisms of vertical transmission and critical intervention periods
Clinical outcomes and pregnancy complications	Document and analyze pregnancy outcomes in infected persons.	Conduct cohort studies of pregnant persons with mpox to assess maternal morbidity and mortality and pregnancy outcomes, including miscarriage, stillbirth, and neonatal health. Conduct prospective cohort studies in breast-feeding persons with confirmed MPXV to track infant outcomes.	Improved understanding of clinical outcomes and complications
Vaccine effectiveness and safety in pregnancy	Evaluate the safety and effectiveness of the MVA-BN vaccine in pregnant and breast-feeding persons.	Conduct trials to assess the effectiveness, immunogenicity, and safety profile of MVA-BN and candidate mRNA vaccines in pregnant and breast-feeding women. Evaluate the effect of maternal vaccination on vertical transmission. Monitor vaccinated pregnant and breast-feeding women and their offspring for pregnancy complications and other adverse events.	Robust evidence on the safety and efficacy of vaccination in pregnant and breast-feeding women
Antiviral treatment evaluation	Determine the pharmacokinetics, safety, and efficacy of tecovirimat and other antiviral therapies in pregnant and breast-feeding women with MPXV infection.	Conduct trials to investigate pregnancy-specific outcomes with tecovirimat treatment. Conduct pharmacokinetics and safety studies in pregnant and breast-feeding persons. Evaluate the effect of maternal treatment on vertical transmission risk.	Robust evidence for tecovirimat treatment in pregnant and breast-feeding women
Community engagement, education, and guideline development	Raise awareness and educate communities about the risks of mpox during pregnancy and breast-feeding and available preventive measures. Develop evidence-based guidelines for prevention and treatment of mpox in pregnant and breast-feeding women.	Investigate mpox vaccine acceptance and develop targeted communication campaigns to inform pregnant women about mpox risks and the importance of vaccination and early treatment. Partner with local health organizations to distribute educational materials and conduct workshops.	Enhanced public health strategies and community awareness to prevent pregnancy complications from mpox. Guidelines for managing mpox in pregnant and breast-feeding women

* MPXV denotes monkeypox virus. MVA-BN, Modified Vaccinia Ankara by Bavarian Nordic; and RT-PCR, real-time polymerase chain reaction.

تاثیر EF (کسر تخلیه ای) بیماران قبل از عمل جراحی قلب (CABG) بر میزان بروز آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل جراحی قلب (CABG)

در بیماران بستری در بخش جراحی قلب
بیمارستان امام خمینی تهران

نویسندگان:

دکتر ماه منیر محمدی استادیار گروه قلب و عروق دانشکده پزشکی علوم پزشکی تهران دانشگاه آزاد
اسلامی تهران ایران
دکتر سمیه محمدی

چکیده

مقدمه:

وارد مطالعه شدند. میزان کسر تخلیه ای در بیماران قبل از جراحی اندازه گیری شده و پس از جراحی آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران بررسی شد؛ به طوری که بیماران در بخش مراقبت ویژه جهت تشخیص هرگونه نامنظمی در ریتم مانیتور شدند. سایر متغیرهای پیشگو در بیماران جهت تعیین تاثیر آنها بر فیبریلاسیون دهلیزی ثبت شد.

نتایج:

میانگین سن بیماران ۶۴ سال بوده و جنسیت ۶۵ درصد بیماران مرد و ۳۵ درصد زن بودند. در ۳۳/۶ درصد بیماران کسر تخلیه ای برابر و یا بیشتر از ۵۰ درصد، در ۶۲/۱ درصد بیماران ۳۵-۴۹ درصد و در ۲/۴ درصد بیماران کمتر از ۳۵ درصد و شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ۱۸/۲ درصد بود. میان کسر تخلیه ای و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ارتباط

یکی از عوارض شایع پس از عمل جراحی قلب بروز آریتمی می باشد و شایع ترین آریتمی که در این بیماران بروز می کند فیبریلاسیون دهلیزی است که شیوع آن متفاوت و حدود ۳-۵۰ درصد ذکر شده است. یکی از فاکتورهای احتمالی تاثیرگذار بر بروز این عارضه درصد کسر تخلیه ای در بیماران است.

هدف:

هدف این مطالعه بررسی تاثیر کسر تخلیه ای بر میزان بروز آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی بود.

روش اجرای تحقیق:

در این مطالعه ۲۱۴ بیمار که تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونری قرار گرفتند به روش تصادفی



معنی داری وجود داشت؛ بطوریکه شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران با کسر تخلیه‌ای کمتر از ۳۵ درصد برابر با ۶۶/۷ درصد بوده است. همچنین میان ابتلا به دیابت و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای‌پس عروق کرونری ارتباط معنی داری وجود داشت.

بحث و نتیجه‌گیری:

براساس یافته‌های این مطالعه شیوع فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران به دنبال جراحی بای‌پس عروق کرونری ۱۸/۲ درصد برآورد شد و بیماران با کسر تخلیه‌ای کمتر از ۳۵ درصد بیشترین خطر ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی را داشته‌اند.

واژگان کلیدی:

کسر تخلیه‌ای، عمل جراحی قلب، فیبریلاسیون دهلیزی.

مقدمه

میزان شیوع بیماری‌های قلبی عروقی در بالغین در طی ۴۰ سال اخیر، ۴ برابر شده است و اکنون به ۱۰ درصد رسیده است (۱). بر اساس ارزیابی سازمان جهانی بهداشت، حدود ۲۳/۶ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۰ به علت بیماری قلبی عروقی جان خود را از دست می‌دهند (۲). طبق تحقیقات سازمان بهداشت جهانی، متوسط مرگ و میر ناشی از بیماری عروق کرونر در ۲۸ روز اول پس از انفارکتوس میوکارد در مردان ۴۹ درصد و در زنان ۵۱ درصد بوده است و به این ترتیب تقریباً بیماری عروق کرونر اولین عامل مرگ و میر در ایران می‌باشد و سالانه حدود ۱۳۸۰۰۰ مرگ ناشی از این بیماری به وقوع می‌پیوندد و تقریباً ۴۰ درصد تمامی مرگ‌ها را به خود اختصاص داده است (۳-۵).

حدود یک درصد از جمعیت عمومی جهان به فیبریلاسیون دهلیزی مبتلا هستند. میزان ابتلا به این بیماری با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد؛ به طوریکه در آمریکا حدود ۱ درصد از بیماران زیر ۶۰ سال

و ۸ درصد از بیماران بالای ۸۰ سال به این بیماری مبتلا هستند. بروز این بیماری در درصد بالایی از جمعیت جهان آن را به یک مشکل اجتماعی و اقتصادی تبدیل کرده است. با تشخیص زود هنگام این آریتمی کشنده قلبی، می‌توان آن را پیشگیری و مدیریت نمود (۶).

مروری بر مطالعات قبلی

آشر و همکاران مطالعه‌ای به منظور تجزیه و تحلیل عوامل خطر فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل جراحی دریچه قلبی انجام دادند. بیماران مورد مطالعه میانگین سنی 56.1 ± 14.7 سال داشتند، ۵۷/۹٪ مردان، ۷۹/۶٪ کسر جهشی بطن چپ طبیعی داشتند و متوسط اندازه دهلیز سمت چپ آنها $9/3 \pm 46/3$ میلی‌متر بود. فراوانی AF بعد از عمل جراحی ۳۶.۷٪ بود. عوامل پیش بینی کننده AF شامل سن، تنگی میترال، بزرگ شدن دهلیز چپ، استفاده از هیپوترمی سیستمیک و سابقه جراحی قلب بود. در میان این متغیرها، سن، تنگی میترال و بزرگ شدن دهلیز چپ به عنوان عوامل خطر مستقل در گروه همبستگی اعتبار مورد تایید قرار گرفت. کسر جهشی در میان ۱۶/۴ درصد از بیماران کمتر از نرمال بود و ارتباط این متغیر در ابتلا به آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی بی معنی بود (۶۶).

باناخ و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی ریسک فاکتورهای بروز آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی پرداختند. نتایج این بررسی نشان داد که متغیرهای سن، تکنیک جراحی، سابقه بیماری آریتمی، سابقه سکته قلب و بیماری فشارخون و کسر تخلیه از جمله عوامل موثر بر بروز آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی می‌باشند. به طوری که کسر تخلیه کمتر از ۳۵ درصد، شانس بروز آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی را به میزان ۴.۸ برابر بیشتر می‌کند (۶۷).

پریر و همکاران مطالعه‌ای به منظور پیش بینی فیبریلاسیون دهلیزی پس از پیوند عروق کرونر در سال ۲۰۱۶ انجام دادند. این مطالعه بر روی ۱۴۸۱ بیمار که تحت عمل عروق کرونری قرار گرفتند و



سابقه فیبریلاسیون دهلیزی نداشتند، انجام شد. نتایج نشان داد که ۲۱ درصد بیماران فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل داشتند. همچنین نتایج رگرسیون چندگانه نشان داد نارسایی احتقانی قلب، فشار خون بالا، سن بالای ۷۵ سال، دیابت، سکته مغزی یا حمله ایسکمی گذرا یا ترومبوآمبولی، چاقی، جنسیت (زن) و شاخص توده بدنی از سایر عوامل تاثیرگذار بر بروز فیبریلاسیون دهلیزی بوده است (۶۸).

فیلااردو و همکاران مطالعه ای جهت بررسی اپیدمیولوژی فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل جراحی پیوند عروق کرونر انجام دادند. شیوع فیبریلاسیون دهلیزی پس از عمل جراحی ۲۹.۵ درصد به دست آمد. اولین فیبریلاسیون دهلیزی در بیش از ۷۰ درصد بیماران در سه روز پس از عمل جراحی بوده است. به طور کلی نتایج نشان داد هر سال حدود ۸۰۰۰۰۰ نفر در سراسر جهان تحت جراحی CABG قرار می گیرند. و برای حدود ۲۶۴۰۰۰ نفر فیبریلاسیون دهلیزی اتفاق خواهد یافت. شروع معمولاً ۲-۳ روز پس از CABG است و به طور متوسط چند ساعت طول می کشد. پیشگیری و مدیریت موثر برای کاهش خطرات ناشی از پیامدهای ناخواسته ضروری است (۶۹).

فیلیپ و همکاران مطالعه ای به منظور بررسی شیوع فیبریلاسیون دهلیزی قبل و بعد از عمل CABG انجام دادند. ۵۲۰۵ بیمار متوالی که از ژانویه ۱۹۹۳ تا دسامبر ۲۰۰۵ تحت عمل جراحی قرار گرفتند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران مبتلا به AF بعد از عمل (n=1560)، با افراد بدون AF بعد از عمل (n = 3645)، انفارکتوس میوکارد (MI) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این بررسی نشان داد که میانگین کسر جهشی در افراد با آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی و بدون آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی اختلاف معنی داری ندارد (۷۰).

فروزان نیا و همکاران تحقیقی تحت عنوان « بررسی اثر پروپرانولول و آمیودارون بر پیشگیری از فیبریلاسیون دهلیزی به دنبال عمل جراحی پیوند عروق کرونر» انجام دادند. این مطالعه به صورت

کار آزمایی بالینی بر روی ۳۰۰ بیمار کاندید CABG انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند. قبل از آغاز عمل جراحی در گروه اول فقط پروپرانولول ۱۰ میلی گرم خوراکی هر ۸ ساعت و در گروه دوم و سوم، علاوه بر پروپرانولول به ترتیب از آمیودارون Low Dose و High Dose به میزان ۳۵۰ میلی گرم و ۱۰۰۰ میلی گرم به صورت انفوزیون داخل وریدی از ۲۴ ساعت قبل از عمل جراحی استفاده شد. نتایج نشان داد که رژیم دارویی آمیودارون Low Dose همراه با پروپرانولول به عنوان پروفیلاکسی از AF در بیماران کاندید CABG توصیه می شود (۷۱).

قیداری و همکاران تحقیقی تحت عنوان « تحلیل سری های زمانی الکتروکاردیوگرام سطحی قلب در بیماری فیبریلاسیون دهلیزی» انجام دادند. در این مطالعه الکتروکاردیوگرام ۱۲ لیدی ۵ بیمار بزرگسال مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی و یک فرد سالم به مدت ۵/۲ دقیقه بررسی و رفتار قلب و ارتباط بخشهای مختلف آن در بیماران با قلب سالم مقایسه گردید. در تحلیل دامنه زمان و تحلیل دامنه فرکانس از روش تحلیل سری های زمانی استفاده گردید. بر اساس این مطالعه، بیشترین اختلالات در بیماران، در لیدهای سینه ای و بخصوص لیدهای سینه ای V2، V1 و V3 مشاهده گردید. نتایج مطالعه همچنین نشان داد که لیدهای سمت راست در بیماران به شدت از سوی لیدهای سمت چپ تحریک می شوند. به طور کلی این مطالعه نشان داد که هر دو نظریه کانونی و بازگشتی را همزمان میتوان در توضیح رفتار الکتریکی قلب در بیماری AF را پذیرفت (۷۲).

تن آرای و همکاران تحقیقی تحت عنوان « ارتباط سطح سرمی NT-ProBNP با بروز ریتم فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس شریان کرونری» انجام دادند. در یک مطالعه کوهورت، ۷۹ بیمار کاندید جراحی بای پس کرونر با ریتم سینوسی بستری در بخش جراحی قلب بیمارستان امام خمینی تهران وارد شدند و از نظر

بروز ریتم AF پیگیری شدند. در پیگیری بعد از جراحی ۱۷/۷٪ بیماران دچار آریتمی AF شدند. بروز AF در اکثر بیماران در روز دوم بعد از جراحی بود. عوامل خطر ساز در بروز آریتمی AF سطح سرمی بالای ProBNP، بزرگی ساینز دهلیز چپ و سن بالا بودند و بعد از تعدیل فاکتورهای مرتبط با بروز AF فاکتور ProBNP به عنوان مهم ترین عامل خطر ساز و بعد از آن LA diameter به طور مستقل با بروز AF مرتبط بودند. همچنین ارتباط مستقیمی بین سطح سرمی ProBNP با سن و ساینز دهلیز چپ وجود دارد. در نتیجه، سطح سرمی بالای NT-ProBNP قبل از جراحی به عنوان یک عامل خطر ساز مستقل در بروز AF در بیماران تحت جراحی قلب بای پس کرونر می باشد (۷۳).

رحیمیان بوگر و همکاران تحقیقی تحت عنوات «نقش عوامل خطر روانشناختی، سن و جنسیت در بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی بای پس عروق کرونر» انجام دادند. در یک زمینه یابی مقطعی و واپس نگر، ۳۱۷ نفر از افرادی که تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر قرار گرفتند، به شیوه نمونه گیری در دسترس انتخاب شدند. پس از جراحی بای پس عروق کرونر، تعداد ۸۹ نفر (۲۸/۱ درصد) دارای فیبریلاسیون دهلیزی و ۲۲۸ نفر (۷۱/۹ درصد) فاقد فیبریلاسیون دهلیزی بودند. نتایج تحقیق نشان داد که افسردگی، اضطراب، استرس به عنوان عوامل خطر روانشناسی و سن و جنس به عنوان عوامل خطر زمینه ای در کنار هم در بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی بای پس عروق کرونر سهمیم هستند (۷۴).

حاتم آبادی و همکاران تحقیقی تحت عنوان «فرآیند درمانی فیبریلاسیون دهلیزی در بیمارستانهای ایران» انجام دادند. در این تحقیق، عملکرد مواجهه با بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی ارزیابی شد. اقدامات درمانی اتخاذ شده در ۵۰۶ بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از تعیین استاندارد طلایی (پروتکل انجمن قلب آمریکا) و جمع آوری داده ها از شاخص کاپا جهت

ارزیابی Inter-rater Reliability بین اقدامات صورت گرفته توسط پزشکان با استاندارد طلایی استفاده شد. در نتیجه تحقیق، شایع ترین اقدام در کنترل ضربان تجویز دیگوکسین بود که استفاده از آن بر طبق استاندارد طلایی، در اغلب موارد اندیکاسیونی ندارد. میزان سازگاری درمان ضدانعقادی اتخاذ شده توسط پزشکان با استاندارد طلایی در سطح ضعیفی قرار دارد. نتایج مطالعه نشان داد درصد کثیری از پزشکان، از استانداردهای درمانی آگاهی نداشته و همچنان از روش های قدیمی استفاده می کنند؛ همین امر ممکن است موجب بروز پیامدهای خطرناک بیماری و افزایش بار تحمیل شده بر بیمار و سیستم بهداشت و درمان کشور گردد (۷۵).

جلالیان و همکاران تحقیقی تحت عنوان «بررسی ارتباط شدت اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ با بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر» انجام دادند. ۱۲۰ بیمار با ریتم سینوسی وارد این مطالعه شدند. بیماران قبل از CABG با اکوکاردیوگرافی ترانس تورائیک مطالعه شدند و پس از عمل جراحی تا زمان ترخیص از بیمارستان مانیتور شدند. یافته های تحقیق نشان داد که ارتباط معنی دار آماری بین AF پس از عمل CABG و دیابت، هیپرتانشن و مصرف سیگار و هم چنین استفاده از داروهای بازدارنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده های گیرنده آنژیوتانسین قبل از جراحی وجود دارد. هم چنین در مطالعه اکوکاردیوگرافیک ارتباط معنی دار بین LVEF و E velocity، دیده شد. ارتباط معنی دار آماری بین AF پس از عمل جراحی و شدت دیاستولیک دیسفانکشن، نوع عمل جراحی، تعداد گرافت، تعداد روز های بستری، حجم LA به دست نیامد. مطالعات اکوکاردیوگرافیک توام با یافته های بالینی جهت تعیین ریسک احتمال وقوع AF پس از عمل CABG پیشنهاد می شود (۷۶).

اهداف

هدف کلی

بررسی تاثیر کسر تخلیه ای بیماران قبل از عمل جراحی قلب بر میزان بروز آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل جراحی قلب در بیماران بستری در بخش جراحی قلب بیمارستان امام خمینی تهران

اهداف جزئی

۱. تعیین عوامل تاثیرگذار بر آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران به دنبال عمل جراحی قلب (CABG)
۲. تعیین ارتباط میان کسر تخلیه ای و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران به دنبال عمل جراحی قلب (CABG)
۳. تعیین فراوانی مقادیر طبیعی و غیرطبیعی کسر تخلیه ای قبل از عمل جراحی قلب (CABG)
۴. تعیین ارتباط سن بیمار و فراوانی مقادیر طبیعی و غیرطبیعی کسر تخلیه قبل از عمل جراحی قلب (CABG)

فرضیات و سوالات پژوهش

۱. چه عواملی بر آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران به دنبال عمل جراحی قلب (CABG) تاثیرگذار هستند؟
۲. آیا میان کسر تخلیه ای و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران به دنبال عمل جراحی قلب (CABG) ارتباط وجود دارد؟
۳. مقادیر طبیعی و غیرطبیعی کسر تخلیه ای قبل از عمل جراحی قلب (CABG) چگونه است؟

روش تحقیق

این مطالعه از مطالعات مشاهده ای و توصیفی، مقطعی است.

جمعیت مورد مطالعه

بیماران کاندید عمل جراحی بای پس عروق کرونر

نمونه مورد مطالعه

بیماران کاندید عمل جراحی بای پس عروق کرونر (CABG) بستری شده در بخش جراحی قلب بیمارستان امام خمینی تهران

حجم نمونه

با توجه به مطالعه ای که شیوع کسر تخلیه کمتر از ۵۰ درصد در بیماران را ۱۶/۴ درصد محاسبه کرده بود و با در نظر گرفتن خطای جمله اول ($\alpha=0.05$) و حداکثر خطای نمونه گیری ($d=0.05$) حداقل حجم نمونه مورد نیاز در این پژوهش برای هر گروه ۲۰۸ بیمار خواهد بود و با توجه به احتمال ریزش نمونه به میزان ۰۵/۰ بنابراین ۲۱۴ بیمار وارد مطالعه شدند.

$$n = \frac{p(1-p) * Z_{1-\alpha/2}^2}{d^2} = 208$$

روش نمونه گیری

شیوه نمونه گیری مطالعه به صورت در دسترس بود.

روش انجام تحقیق

در این مطالعه ۲۱۴ بیمار که تحت عمل جراحی CABG قرار گرفتند به روش تصادفی وارد مطالعه شدند. میزان کسر تخلیه در بیماران قبل از جراحی اندازه گیری شده و پس از جراحی آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران بررسی شد؛ به طوری که بیماران در بخش مراقبت ویژه جهت تشخیص هرگونه نامنظمی در ریتم مانیتور شدند. سایر متغیرهای پیشگو در بیماران جهت تعیین تاثیر آن بر به آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی ثبت شد. سپس اطلاعات به دست آمده برای بیماران توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ تجزیه و تحلیل شد.



معیار ورود به مطالعه

بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (در آنژیوگرافی) که کاندید بای پس عروق کرونر بوده اند.

معیارهای خروج از مطالعه

۱. بیمارانی که قبل از عمل، فیبریلاسیون دهلیزی دارند.
۲. بیمارانی که بیماری دریچه‌ای قلب و یا اختلال ریتم قلبی دارند و یا بلاک هدایتی در قلب با هر درجه‌ای داشته باشند.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

کلیه داده‌ها در نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی فراوانی مطلق و نسبی محاسبه شد. جهت بررسی فرضیات تحقیق از آزمون کی دو و t دونمونه مستقل استفاده و سطح معناداری ۰/۰۵ محسوب شد.

ملاحظات اخلاقی

در انجام این تحقیق هیچ گونه اجباری برای شرکت در مطالعه بر افراد اعمال نشد و جهت رعایت ملاحظات اخلاقی قبل از شروع مطالعه روش کار برای آن‌ها توضیح داده و در صورت جلب رضایت وارد مطالعه شدند. به بیماران اطمینان خاطر داده شد که اطلاعات دریافتی در این طرح محرمانه بوده و صرفاً به منظور انجام پژوهش از آنها استفاده می‌شود و در این تحقیق هیچ هزینه‌ای برای افراد تحمیل نمی‌شود و در استفاده از منابع علمی امانتداری رعایت می‌گردد.

یافته‌ها و نتایج

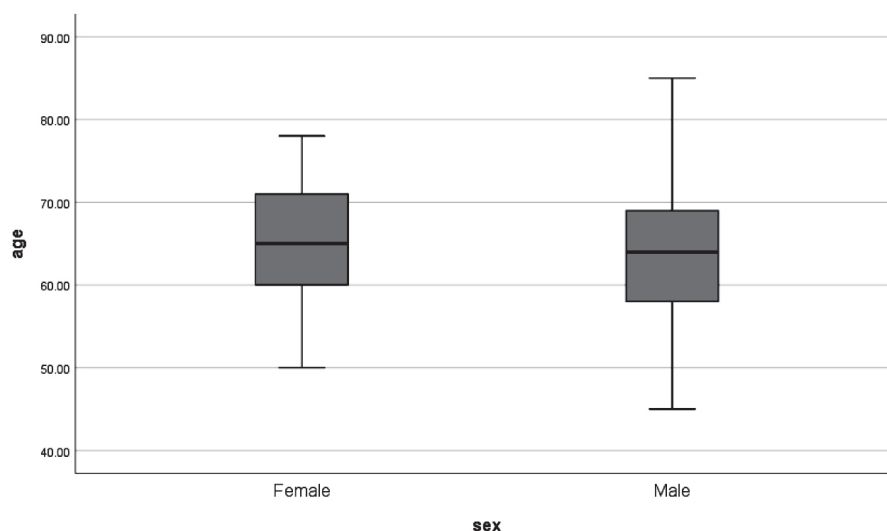
در این بررسی تعداد ۲۱۴ بیمار تحت جراحی بای پس عروق کرونر مراجعه کننده به بخش جراحی قلب بیمارستان امام خمینی تهران وارد مطالعه شدند؛ در ابتدا به بررسی اطلاعات دموگرافیک و سپس به بررسی فرضیات تحقیق پرداخته شد و نتایج زیر را به همراه داشت.

جدول ۱-۴ توزیع پراکندگی سن و جنسیت در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

جنسیت	فراوانی (درصد)	میانگین سن	انحراف معیار
مرد	۱۳۹ (۶۵)	۶۴/۹۵	۷/۰۹
زن	۷۵ (۳۵)	۶۳/۴۹	۸/۷۹
مجموع	۲۱۴	۶۴/۰۰	۸/۲۵

براساس نتایج جدول فوق میانگین سن بیماران ۶۴ سال بوده و جنسیت ۶۵ درصد بیماران مرد و ۳۵ درصد زن بودند.



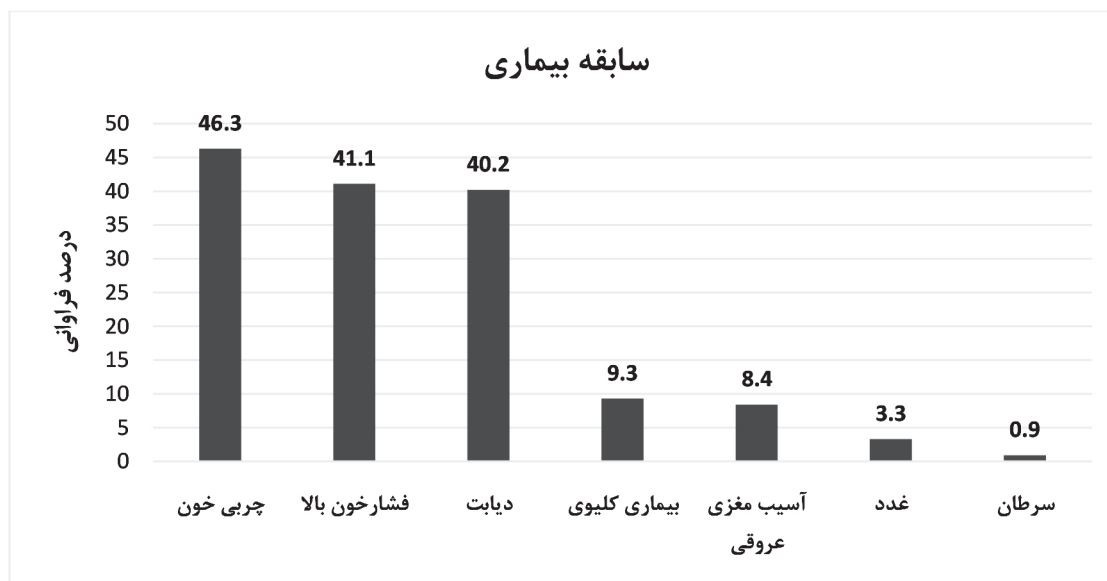


نمودار ۴-۱- توزیع پراکندگی سن و جنسیت در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

جدول ۴-۲- توزیع فراوانی سابقه بیماری‌ها در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

درصد فراوانی	فراوانی	سابقه بیماری
۴۰/۲	۸۶	دیابت
۴۱/۱	۸۸	فشارخون بالا
۴۶/۳	۹۹	چربی خون
۰	۰	بیماری کبدی
۸/۴	۱۸	آسیب مغزی عروقی
۳/۳	۷	غدد
۹/۳	۲۰	بیماری کلیوی
۰/۹	۲	سرطان

براساس جدول فوق ۴۶/۳ درصد بیماران تحت جراحی قلب باز مبتلا به چربی خون و ۴۱/۱ درصد مبتلا به فشارخون بالا بودند؛ همچنین شیوع دیابت، بیماری کلیوی و آسیب مغزی عروقی به ترتیب ۴۰/۲، ۹/۳ و ۸/۴ درصد بوده است.

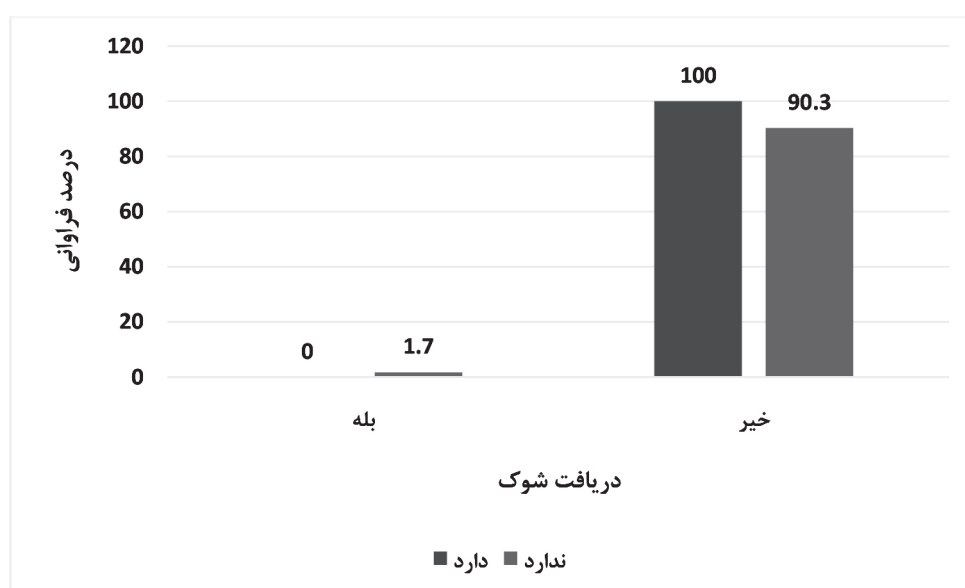


نمودار ۲-۴- توزیع فراوانی سابقه بیماری‌ها در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

جدول ۳-۴- توزیع فراوانی دریافت شوک در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

درصد فراوانی	فراوانی	دریافت شوک
۴/۱	۳	بله
۶/۹۸	۲۱۱	خیر

براساس نتایج ۱/۴ درصد بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر شوک دریافت کردند.

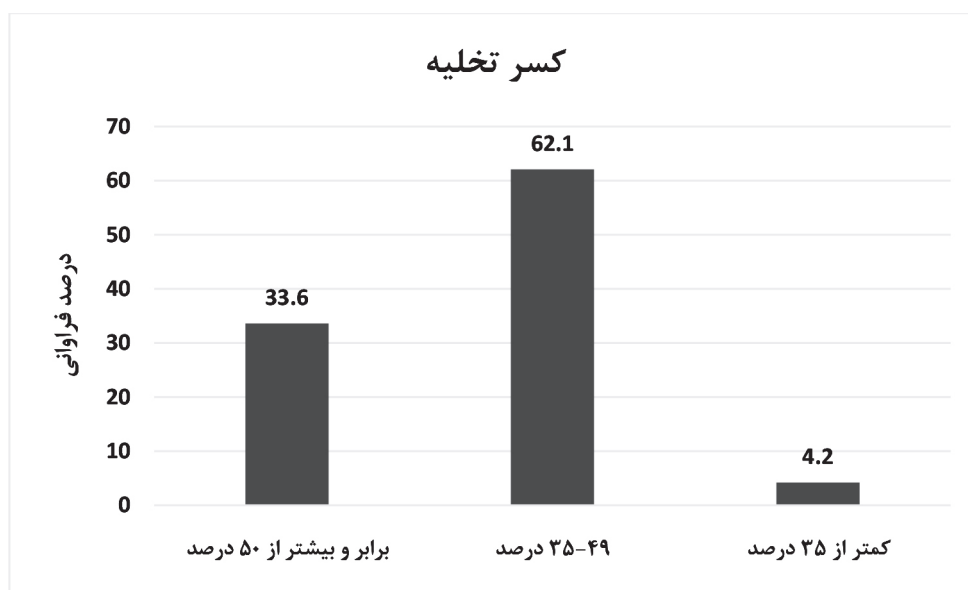


نمودار ۳-۴- توزیع فراوانی دریافت شوک در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

جدول ۴-۴ توزیع فراوانی کسر تخلیه در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

کسر تخلیه	فراوانی	درصد فراوانی
برابر و بیشتر از ۵۰ درصد	۷۲	۳۳/۶
۳۵-۴۹ درصد	۱۳۳	۶۲/۱
کمتر از ۳۵ درصد	۹	۴/۲

براساس نتایج جدول فوق در ۳۳/۶ درصد بیماران کسر تخلیه برابر و یا بیشتر از ۵۰ درصد، در ۶۲/۱ درصد بیماران ۳۵-۴۹ درصد و در ۴/۲ درصد بیماران کمتر از ۳۵ درصد بود.

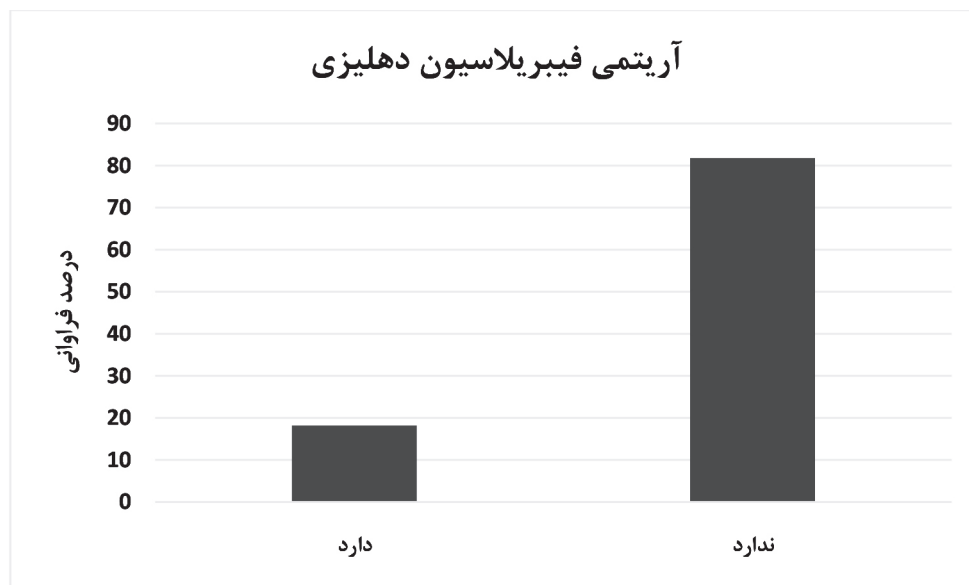


نمودار ۴-۴- توزیع فراوانی کسر تخلیه در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

جدول ۴-۵ توزیع فراوانی آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی	فراوانی	درصد فراوانی
دارد	۳۹	۲/۱۸
ندارد	۱۷۵	۸/۸۱

براساس نتایج جدول فوق شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ۱۸/۲ درصد بوده است.

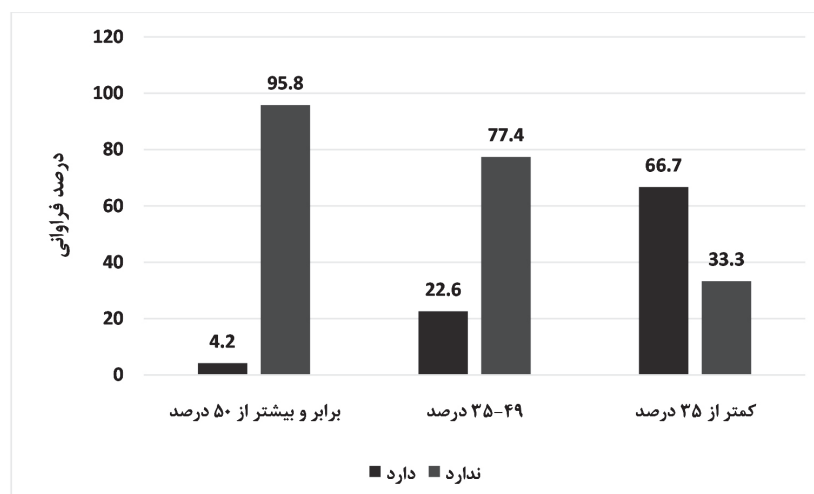


نمودار ۴-۵- توزیع فراوانی آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر

جدول ۴-۶- توزیع فراوانی آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس کسر تخلیه

P-value	کی دو	کمتر از ۳۵ درصد		۳۵-۴۹ درصد		برابر و بیشتر از ۵۰ درصد		آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
<۰/۰۰۱	۲۲/۴۳	۶۶/۷	۶	۲۲/۶	۳۰	۴/۲	۳	دارد
		۳۳/۳	۳	۷۷/۴	۱۰۳	۹۵/۸	۶۹	ندارد

براساس نتایج آزمون کی دو میان کسر تخلیه و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ارتباط معنی داری وجود دارد؛ بطوریکه شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران با کسر تخلیه کمتر از ۳۵ درصد برابر با ۶۶/۷ درصد بوده است ($P\text{-value} < 0.05$).

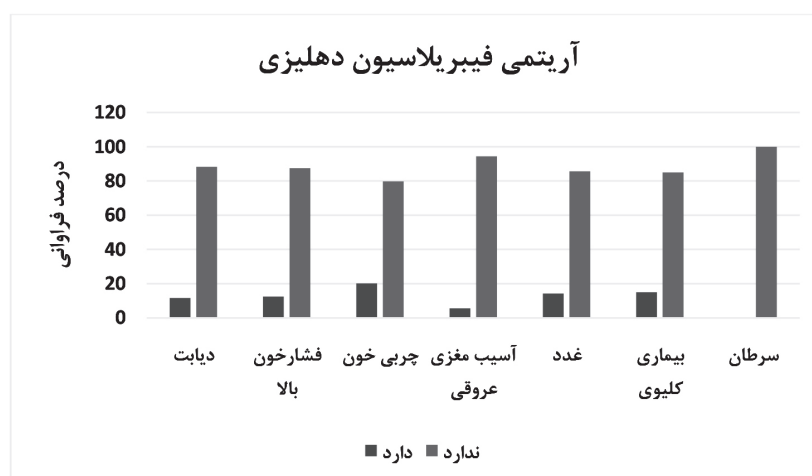


نمودار ۴-۶- توزیع فراوانی آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس کسر تخلیه

جدول ۴-۷- توزیع فراوانی آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس سابقه بیماری

P-value	کی دو	آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی				سابقه بیماری
		ندارد		دارد		
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۰/۰۰۳	۹/۰۰	۸۸/۳	۱۱۳	۱۱/۷	۱۵	دیابت
۰/۰۵۱	۱/۲۷	۸۷/۵	۷۷	۱۲/۵	۱۱	فشارخون بالا
۰/۳۰۲	۰/۴۸	۷۹/۸	۷۹	۲۰/۲	۲۰	چربی خون
۰/۱۲۳	۲/۱۰	۹۴/۴	۱۷	۵/۶	۱	آسیب مغزی عروقی
۰/۶۲۵	۰/۰۷	۸۵/۷	۶	۱۴/۳	۱	غدد
۰/۴۸۷	۰/۱۵	۸۵	۱۷	۱۵	۳	بیماری کلیوی
۰/۶۶۸	۰/۴۵	۱۰۰	۲	۰	۰	سرطان

براساس نتایج آزمون کی دو میان ابتلا به دیابت و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ارتباط معنی داری وجود دارد؛ بطوریکه شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران مبتلا به دیابت ۱۱/۷ درصد بوده است ($P\text{-value} < 0.05$)؛ همچنین میان سایر بیماری ها و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی ارتباط معنی داری مشاهده نشد ($P\text{-value} > 0.05$).

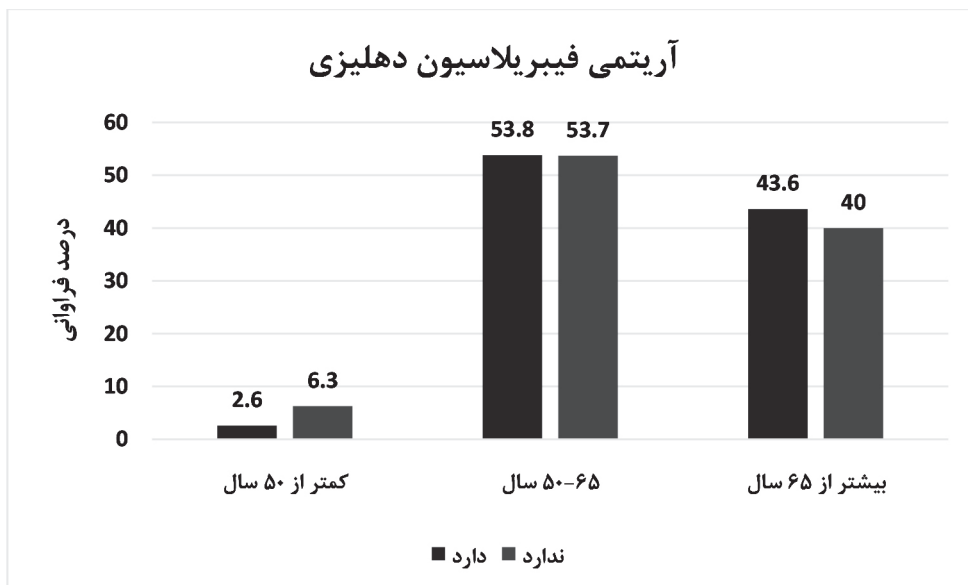


نمودار ۴-۷- توزیع فراوانی آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس سابقه بیماری

جدول ۴-۸- تعیین آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس سن

P-value	کی دو	آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی					
		کمتر از ۵۰ سال		۵۰-۶۵ سال		بیشتر از ۶۵ سال	
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی
۰/۴۸۰	۰/۴۹۹	۲/۶	۱	۵۳/۸	۲۱	۴۳/۶	۱۷
		۶/۳	۱۱	۵۳/۷	۹۴	۴۰	۷۰
		۵/۶	۱۲	۵۳/۷	۱۱۵	۴۰/۷	۸۷

براساس نتایج آزمون کی دو میان سن و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ارتباط معنی داری وجود ندارد ($P\text{-value} > 0.05$).

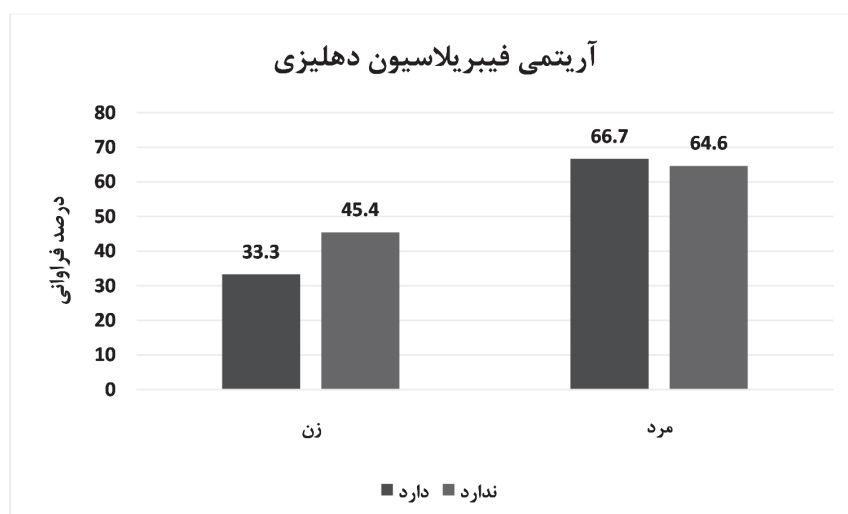


نمودار ۴-۸- تعیین آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس سن

جدول ۴-۹- تعیین آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس جنسیت

P-value	کی دو	مرد		زن		آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۰/۴۸۰	۰/۰۶	۶۶/۷	۲۶	۳۳/۳	۱۳	دارد
		۶۴/۶	۱۱۳	۴۵/۴	۶۲	ندارد
		۶۵	۱۳۹	۳۵	۷۵	مجموع

براساس نتایج آزمون کی دو میان جنسیت و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ارتباط معنی داری وجود ندارد ($P\text{-value} > 0.05$).



نمودار ۴-۹- تعیین آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس جنسیت

جدول ۴-۱۰- تعیین آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس دریافت شوک

P-value	کی دو	دریافت شوک				آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی
		خیر		بله		
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۰/۵۴۵	۰/۶۷	۱۰۰	۳۹	۰	۰	دارد
		۹۰/۳	۱۷۲	۱/۷	۳	ندارد
		۹۸/۶	۲۱۱	۱/۴	۳	مجموع

براساس نتایج آزمون کی دو میان دریافت شوک و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ارتباط معنی داری وجود ندارد ($P\text{-value} > 0.05$).



نمودار ۴-۱۰- تعیین آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر براساس دریافت شوک

بحث و نتیجه گیری

فیبریلاسیون دهلیزی شایع ترین آریتمی پس از جراحی قلب است که دامنه‌ی شیوع متفاوتی در حدود ۳ تا ۵۰ درصد دارد. توجه به فیبریلاسیون دهلیزی به دلیل عوارض ناخوشایندی نظیر اختلالات همودینامیک، تپش قلب، ترومبوآمبولی، افزایش سکته و همچنین عمل جراحی بای پس کرونری واجد اهمیت می باشد. در این مطالعه سعی شد به بررسی تاثیر کسر تخلیه و سایر فاکتورهای احتمالی در ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی پرداخته شود؛ به همین منظور ۲۱۴ بیمار تحت جراحی بای پس کرونری وارد مطالعه شدند.

براساس نتایج جدول های فوق میانگین سن بیماران ۶۴ سال بوده و جنسیت ۶۵ درصد بیماران مرد و ۳۵ درصد زن بودند. همچنین ۴۶/۳ درصد بیماران تحت جراحی قلب باز مبتلا به چربی خون و ۴۱/۱ درصد مبتلا به فشارخون بالا بودند؛ همچنین شیوع دیابت، بیماری کلیوی و آسیب مغزی عروقی به ترتیب ۴۰/۲، ۹/۳ و ۸/۴ درصد بوده است. براساس نتایج ۱/۴ درصد بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونر شوک دریافت کردند. در ۳۳/۶ درصد بیماران کسر تخلیه برابر و یا بیشتر از ۵۰ درصد، در ۶۲/۱ درصد بیماران ۳۵-۴۹ درصد و در ۴/۲ درصد بیماران کمتر از ۳۵ درصد بود. شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس

عروق کرونری ۱۸/۲ درصد بوده است. در مطالعه داداش پور و همکاران شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی به دنبال جراحی بای پس کرونری ۲۵ درصد بوده که بیشتر از مطالعه حاضر است (۷۷). در مطالعه بلوریان و همکاران ۱۶/۷۹ درصد بود که در جهت مطالعه حاضر است (۷۸). در مطالعه لیچ و همکاران شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ۱۷/۲ درصد برآورد شد که در جهت مطالعه حاضر است (۷۹).

میان کسر تخلیه و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ارتباط معنی داری وجود دارد؛ بطوریکه شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران با کسر تخلیه کمتر از ۳۵ درصد برابر با ۶۶/۷ درصد بوده است. بلوریان و همکاران در مطالعه ای شیوع کسر جهشی کمتر از ۴۰ درصد ۲۶ درصد بیان شد که کمتر از مطالعه حاضر است (۷۸). همچنین در مطالعه حسن تاش و همکاران شیوع فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران با کسر تخلیه کمتر از ۳۵ درصد بیشتر است که در جهت مطالعه حاضر است (۸۰). با توجه به نتایج مطالعه حاضر می توان گفت بیماران با کسر تخلیه کمتر بیشتر از سایر افراد در خطر فیبریلاسیون دهلیزی قرار دارند.

براساس نتایج آزمون کی دو میان ابتلا به دیابت و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ارتباط معنی داری وجود دارد؛ بطوریکه شیوع آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران مبتلا به دیابت ۱۱/۷ درصد بوده است؛ همچنین میان سایر بیماری ها و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی ارتباط معنی داری مشاهده نشد. در مطالعه مرتضوی و همکاران نیز بیشترین موارد فیبریلاسیون دهلیزی به دنبال بیماری دیابت مشاهده شده است که در جهت مطالعه حاضر است (۸۱).

میان سن، جنسیت، دریافت شوک و آریتمی فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس عروق کرونری ارتباط معنی داری وجود ندارد. در مطالعه رحیمیان و همکاران میان سن

و ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی ارتباط معنی داری وجود داشت که برخلاف مطالعه حاضر است. علت اختلاف نتایج ممکن است به دلیل سیر فاکتورهای تاثیرگذار و همینطور یکسان نبودن طرح ریزی مطالعه بوده چراکه در مطالعه آنها افراد بالای ۶۵ سال مورد تحقیق قرار گرفتند (۷۴).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که این عارضه با ۱۸/۲ درصد یک اختلال مهم پس از عمل جراحی عروق کرونر است و یکی از مهمترین علل شیوع این عارضه کسر تخلیه است؛ همچنین سایر عوامل از جمله دستکاری عضله و سیستم های هدایتی قلب، اختلالات الکترولیتی حین و بعد از عمل، دستگاه پمپ قلب، ریه مصنوعی و ... اشاره کرد که می تواند در مطالعات آتی مورد بررسی قرار گیرند. همچنین موثرترین عامل بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی پیوند عروق کرونر دیابت بود.

نتیجه گیری

براساس یافته های این مطالعه شیوع فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران به دنبال جراحی بای پس عروق کرونری ۲/۱۸ درصد برآورد شد و بیماران با کسر تخلیه کمتر از ۳۵ درصد بیشترین خطر ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی را داشته اند.

محدودیت های تحقیق

- ◀ امکان بررسی سایر فاکتورهای احتمالی تاثیرگذار مانند مصرف دخانیات، مدت زمان بستری و همچنین تعداد مرگ و میر وجود نداشت.
- ◀ امکان بررسی مطالعه با محدوده وسیع تر و حجم نمونه بالاتر امکان پذیر نبود.

پیشنهادهای برای مطالعات بعدی

- ◀ پیشنهاد می گردد مطالعه ای با حجم نمونه بالاتر به منظور دستیابی به نتایج دقیق تری انجام شود.
- ◀ پیشنهاد می شود مطالعه ای به منظور اثربخشی مداخلات درمانی در کاهش شیوع فیبریلاسیون دهلیزی به دنبال جراحی قلب انجام شود.



1. Raghuram N, Parachuri VR, Swarnagowri M, Babu S, Chaku R, Kulkarni R, et al. Yoga based cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery: One-year results on LVEF, lipid profile and psychological states—A randomized controlled study. *Indian heart journal*. 2014;66(5):490-502.
2. Ebrahimi K, Salarilak S, KHADEM VK. Determine the burden of myocardial infarction. 2017.
3. Mosa Farkhani E. Survival rate and its related factors in patients with acute myocardial infarction. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2014;57(4):636-46.
4. Mohammadi F, Taherian A, Hosseini MA, Rahgozar M. Effect of home-based cardiac rehabilitation quality of life in the patients with myocardical infarction. *Archives of Rehabilitation*. 2006;7(3):0-.
5. Donyavi T, Naieni KH, Nedjat S, Vahdaninia M, Najafi M, Montazeri A. Socio-economic status and mortality after acute myocardial infarction: a study from Iran. *International journal for equity in health*. 2011;10(1):1-10.
6. J.Wild, "Detection of Atrial Fibrillation using P wave template matching", Bachelor Thesis, CZECH Technical University in Prague, 2006.
7. Last, J., Cummigs, S.A., Black, D. and Nevitt, M., 1993. One year survival in acute myocardial infarction. *Lancet*, 341, pp.72-75.
8. Meckler, G., Quereshi, N., Al-Mogbil, M. and Kentab, O.Y., 2016. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide (pp. 977-82). New York: McGraw-Hill.
9. Davis, B., 2004. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. *Prehospital Emergency Care*, 8(3), pp.334-335.
10. Lee, T.H. and Goldman, L., 2000. Evaluation of the patient with acute chest pain. *New England Journal of Medicine*, 342(16), pp.1187-1195.
11. Panju, A.A., Hemmelgarn, B.R., Guyatt, G.H. and Simel, D.L., 1998. Is this patient having a myocardial infarction?. *Jama*, 280(14), pp.1256-1263.
12. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's heart disease e-book: A textbook of cardiovascular medicine. Elsevier Health Sciences; 2018 Jan 9.
13. Felker, G.M., Pang, P.S., Adams, K.F., Cleland, J.G., Cotter, G., Dickstein, K., Filippatos, G.S., Fonarow, G.C., Greenberg, B.H., Hernandez, A.F. and Khan, S., 2010. Clinical trials of pharmacological therapies in acute heart failure syndromes: lessons learned and directions forward. *Circulation: Heart Failure*, 3(2), pp.314-325.

14. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, et al. Temporal Trends in Ischemic Heart Disease Mortality in 21 World Regions, 1980 to 2010 The Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;8;129(14): 1483–92.
15. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indication for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina. Review of the evidence and methodological consideration. *Circulation* 2003;108: 2439-45.
16. Phillips H, O'Connor C, Rogers J. Revascularization for heart failure. *Am Heart J* 2007; 153(4): 65-73.
17. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Osnabrugge RL, Kappetein AP, Morice M-C, et al. Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(16):2039–50.
18. Karabdic IH, Hasanovic A, Kabil E, Straus S. Improvement of Ejection Fraction After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery in Patients with Impaired left Ventricular Function. *Med Arh* 2014 Oct; 68(5): 332-334.
19. Merkouris A, Apostolakis E, Pistolas D, Papagiannaki V, Diakomopoulou E, Patiraki E. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery in the elderly. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009;8: 74-81.
20. Ebadi A, Kalantar Motamedi MH, Moradyan T. A comparison of laboratory findings in coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Yafteh*.2012;4:121- 129
21. Asadi noughabi A, Shaban M, Faghihzadeh S, Asadi S. Effect of cardiac rehabilitation programs on anxiety in patients with coronary artery bypass surgery. *Hayat*.2008;(3):5-13
22. Page PL, Plumb VJ, Okumura K, Waldo AL: a new animal model atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:872.
23. Creswell LL, Schuessler R B, Rosen bloom M, Cox JL. Hazards of postoperative Atrial Arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56: 539.
24. Podrid PJ. Antiarrhythmic management: Therapeutic considerations. *health care communications*, 1992.
25. Etiology of atrioventricular-conduction abnormalities following cardiac surgery. *J surg Res* 1984; 5:198.
26. Cox JL. A perspective study on postoperative AF in cardiac operations. *Ann Thorac surg* 1993; 56: 405- 409.
27. Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. Braunwalds heart disease: A text-book of cardiovascular medicine, single volume. Eleven editon. Elsevier Health Sciences; 2018.



28. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Vander Vliet M ,et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94(1): 390–397
29. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3): 539–549.
30. Verheule S, Sato T, Everett T 4th, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* 2004; 94(11): 1458–1465.
31. William Feigenbaum Armstrong. Thomas Hyan. et al. textbook of chocardiography - 7th edition, Philadelphia USA, Lippincott Williams & Wilkings, 2010.
32. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J ,et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108(6): 668 –671.
33. Arora RR, Machac J, Goldman ME, Butler RN, Gorlin R, Horowitz SF. Atrial kinetics and left ventricular diastolic filling in the healthy elderly. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9(6): 1255– 1260.
34. Miller TR, Grossman SJ, Schectman KB, Biello DR, Ludbrook PA, Ehsani AA. Left ventricular diastolic filling and its association with age. *Am J Cardiol* .1986;58(6):531–535.
35. Omer Berenfeld. Toward discerning the mechanisms of atrial fibrillation from surface electrocardiogram and spectral analysis. *Journal of Electrocardiology* 2010; 43: 509-514.
36. Lin Y, Chen MDa,Win-Kuang Shen. Epidemiology of atrial fibrillation: A current perspective. *Heart Rhythm* 2007; 4: S1-S6.
37. Kuo-Liong Chien, Ta-Chen Su, Hsiu-Ching Hsu, Wei-Tien Chang, Pei-Chung Chen, Ming-Fong Chen, and et al. Atrial fibrillation prevalence, incidence and risk of stroke and all-cause death among Chinese. *International Journal of Cardiology* 2010; 139: 173-180.
38. Eric N Prystowsky. The history of atrial fibrillation: The last 100 years. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2008; 19: 575-582.
39. William WSWei. Translated by HA Niroumand. Time series analysis: Univariate and multivariate methods. Ferdowsi university Press: Mashhad. 1998.
40. Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJ, and Wiffels, M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Journal of Cardiology* 1996; 77: 10A-23A.
41. McWilliam JA. Fibrillar contraction of the heart. *Journal of Physiology* 1887; 8: 296-310.

42. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in isolated canine right atrium. *Circulation Research* 1997; 71: 1254-1267.
43. Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *Journal of Physiology* 1913; 46: 349- 482.
44. Mines GR. On circulating excitations in heart muscle and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1914, 4: 43-52.
45. Lewis T, Feil S, Stroud WD. Observations upon flutter and fibrillation II. The nature of auricular flutter. *Heart* 1920; 7: 191-346.
46. Garrey WE. The nature of fibrillar contraction of the heart. Its relation to tissue mass and form. *American Journal of Physiology* 1913; 46: 349-382.
47. Scherf D, Schott A. Extrasystoles and allied arrhythmias. London: Heine-mann, 2nd Revised edition, 1973.
48. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal* 1959; 58: 59-70.
49. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu LF, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity Maintaining Atrial Fibrillation in Humans. *Circulation*. 2005; 112: 789-797.
50. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463-2465.
51. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339: 659-666.
52. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56(3):539- 49.
53. Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SK. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. *Am Heart J* 1995;129(4):799-808.
54. Kim MH, Deeb GM, Morady F, Bruckman D, Hallock LR, Smith KA. Effect of postoperative atrial fibrillation on length of stay after cardiac surgery (The Post-operative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery study [PACS(2)]). *Am J Cardiol* 2001;87(7):881-5.
55. Lahtinen J, Biancari F, Salmela E, Mosorin M, Satta J, Rainio P, et al. Post-operative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77(4):1241-4.
56. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Ziada K, Shaaraoui M, et al.

Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2004;110(2):124-7.

57. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *International Journal of Cardiology*. 2013;[In press].

58. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):223-42.

59. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385- 413.

60. Shashaani, L. and Samadani Fard, S.H., 2011. Assessment of troponin I in hypothyroid patients referring to Hazrat Rasool-e-Akram Hospital and Endocrinology Metabolism Institute. *Razi Journal of Medical Sciences*, 18(84), pp.21-27.

61. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1868-77.

62. Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P. and Libby, P., 2011. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Health Sciences.

63. Adams, J.3., Bodor, G.S., Davila-Roman, V.G., Delmez, J.A., Apple, F.S., Ladenson, J.H. and Jaffe, A.S., 1993. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *circulation*, 88(1), pp.101-106.

64. Bodor, G.S., Porterfield, D., Voss, E.M., Smith, S. and Apple, F.S., 1995. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clinical Chemistry*, 41(12), pp.1710-1715.

65. Glibson, C.M., Jaffe, A.S. and Saperia, G.M., Elevated serum cardiac troponin concentration in the absence of an acute coronary syndrome; Up to date 17-1. January 2009.

66. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove III DM, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *The American journal of cardiology*. 1998;82(7):892-5.

67. Banach M, Rysz J, Okonski P, Misztal M, Barylski M, Irzmanski R, et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Circulation Journal*. 2006;70(4):438-41.



68. Perrier S, Meyer N, Minh TH, Announe T, Bentz J, Billaud P, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a Bayesian analysis. *The Annals of thoracic surgery*. 2017;103(1):92-7.

69. Filardo G, Damiano RJ, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart*. 2018;104(12):985-92.

70. Philip F, Becker M, Galla J, Blackstone E, Kapadia SR. Transient post-operative atrial fibrillation predicts short and long term adverse events following CABG. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2014;4(5):365.

۷۱. فروزان نیا سیدخلیل، عبدالحی محمدحسن، متفکر مصطفی، دهقان حمیدرضا، رجبیون حسن. بررسی اثر پروپرانولول و آمیودارون بر پیشگیری از فیبریلاسیون دهلیزی به دنبال عمل جراحی پیوند عروق کرونر. (۱۳۸۵). اثر پروپرانولول و آمیودارون بر پیشگیری از فیبریلاسیون، ۶۴ (۷)، ۸۱-۸۹.

۷۲. قیداری محمداسماعیل، خدایاری معز الهام، مشکانی فراهانی زهراسادات، پاینده امیرتیمور، رمضان خانی عذرا. (۱۳۸۹). تحلیل سری های زمانی الکتروکاردیوگرام سطحی قلب در بیماری فیبریلاسیون دهلیزی، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، دوره پانزدهم، ۸۱-۸۸.

۷۳. تن آرای بهناز، اسلامی مسعود، صالحی مهرداد، جهانزاد عیسی، امامی مهدیه. ارتباط سطح سرمی NT-ProBNP با بروز ریتم فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت جراحی بای پس شریان کرونری. (۱۳۸۹). مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۶۸ (۷)، ۳۸۴-۳۹۰.

۷۴. رحیمیان بوگر، اسحق، بشارت، محمد علی، دارابیان، محسن. (۱۳۹۱). نقش عوامل خطر روانشناختی، سن و جنسیت در بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی بای پس عروق کرونر. نشریه علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ۲۰ (۸۲).

۷۵. حاتم آبادی، امینی، محمدی، حسین علی، سبزقبا، آنتیا، ... و آناهیتا. (۱۳۹۳). فرآیند درمانی فیبریلاسیون دهلیزی در بیمارستان های ایران. مجله علوم پزشکی رازی، ۲۱ (۱۲۶)، ۴۳-۵۴.

۷۶. جلالیان، رزیتا، حبیبی، ولی الله، خلیلان، راسخ، کورش. (۱۳۹۳). بررسی ارتباط شدت اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ با بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر. مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۲۴ (۱۱۶)، ۱۹۶-۲۰۴.

77. Dadashpour N, Moshiri E, Kamali AR, Rostami AR, GolestaniEraghi M. Evaluation of the Prophylactic Effect of Amiodarone in Reducing the Incidence of Post-CABG Atrial Fibrillation. *Arak Medical University Journal (AMUJ)*. 2015 Jun 10;18(96):19-27.

78. Bolourian AA, Beheshti Monfared M, Gachkar L, Ghomeisi M, Shahzamani M, Foroughi M, Arabnia MK, Ghods K, Dabbagh A. The preventive effects of posterior pericardiotomy on atrial fibrillation after elective coronary artery bypass grafting. *Tehran University Medical Journal*. 2011 Jan 30:29-35.

79. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1990 Sep 1;100(3):338-42.

۸۰. حسن تاش ا، میرپور ک، احمدی ضرغام ح. جراحی قلب در مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان



شهید مدرس: پیامدها و عوامل خطر. نشریه جراحی ایران. ۱۳۸۳؛ ۱۲(۳۳): ۱۸-۲۳.
۸۱. مرتضوی ی، باباتبار درزی ح، شرقی نمین ع، جوادی نسب م، خمسه ف، نصیری ا. میزان شیوع فیبریلاسیون دهلیزی و عوامل موثر بر آن بعد از جراحی پیوند عروق کرونر در دو بیمارستان تهران. نشریه پرستاری و مراقبت های ویژه. ۱۳۸۷؛ ۱(۱): ۹-۱۲

Abstract

Introduction:

One of the most common complications after cardiac surgery is arrhythmia and the most common arrhythmia that occurs in these patients is atrial fibrillation, the prevalence of which varies and is about 3-50%. One of the possible factors influencing the incidence of this complication is the percentage of Ejection fraction in patients.

Objective:

The aim of this study was to investigate the effect of Ejection fraction in patients on reducing the incidence of atrial fibrillation arrhythmia.

Methods: In this study, 214 who underwent coronary artery bypass graft surgery were randomly entered into the study. Ejection fraction was measured in patients before surgery and after atrial fibrillation arrhythmia in patients; Patients in the intensive care unit were monitored for any irregular rhythms. Other predictor variables were recorded in patients to determine its effect on atrial fibrillation arrhythmia.

Results:

The mean age of patients was 64 years and gender was 65% male and 35% female. In 33.6% of patients the Ejection fraction was equal to or more than 50%, in 62.1% of patients 35-49% and in 4.2% of patients less than 35% and the prevalence of atrial fibrillation arrhythmia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. It was 18.2%. There was a significant relationship between Ejection fraction and atrial fibrillation arrhythmia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery; the prevalence of atrial fibrillation arrhythmia in patients with Ejection fraction of less than 35% was 66.7%. There was also a significant relationship between diabetes and atrial fibrillation arrhythmia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.

Conclusion: Based on the findings of this study, the prevalence of atrial fibrillation in patients following coronary artery bypass graft surgery was estimated to be 18.2% and patients with Ejection fraction of less than 35% had the highest risk of atrial fibrillation.

Keywords:

Ejection fraction, Cardiac surgery, atrial fibrillation.



پانکراتیت خود ایمنی Autoimmune pancreatitis (AIP)

نویسنده:

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

مقدمه (INTRODUCTION):

اصطلاح پانکراتیت خود ایمن توسط Yoshida و همکاران در سال ۱۹۹۵ معرفی شد و آنان نوع مزمن پانکراتیت مزمن را که با تظاهرات خود ایمنی در بررسی آزمایشگاهی، بافت شناختی و بالینی نمایان می شود، توصیف کردند.

پانکراتیت خود ایمنی (AIP) یک بیماری غیر شایع می باشد که ویژگی آن یک فرایند التهابی خود ایمنی با ارتشاح لنفوسیتی بارز همراه با فیروز پانکراس است. از خصوصیات بارز AIP این است که برخلاف سایر بیماری های پانکراس، معمولاً پاسخ چشمگیری به درمان با گلوکوکورتیکوئید می دهد. در رادیوگرافی AIP می تواند به صورت یک توده کانونی ظاهر شود که تشخیص آن را از سرطان پانکراس دشوار می سازد و یا به عنوان یک فرایند منتشر پانکراس خود را نشان دهد که می تواند برای AIP پاتگنومونیک باشد. در صورت عدم درمان، AIP می تواند منجر به درد مزمن، نارسایی پانکراس، فیروز و سایر عوارض شود. افزایش IgG4 سرم می تواند در تشخیص AIP از سایر اشکال پانکراتیت مزمن کمک کننده باشد. اگرچه، مطالعات بعدی نشان داد که سطح IgG4 اغلب در AIP طبیعی است و در سایر بیماری ها مانند سرطان پانکراس نیز ممکن است سطح IgG4 نسبتاً بالا باشد.

شیوع (Prevalence):

پانکراتیت خود ایمنی (AIP) در سراسر جهان گزارش شده است، اما شیوع کلی آن در آسیا بیشتر از آمریکا، اروپا یا آفریقا می باشد. پانکراتیت خود ایمنی نوع ۱ (AIP1) شکل رایج تر بوده که اکثریت قریب به اتفاق موارد را در آسیا شامل می شود. پانکراتیت خود ایمنی نوع ۲ (AIP2) که در اروپا و ایالات متحده شایعتر از آسیا است. پانکراتیت خود ایمنی در هر دو جنس رخ می دهد، اما در مردان حداقل دو برابر شایعتر از زنان است. گستره سنی مبتلایان متفاوت است ولی اغلب بیش از ۵۰ سال سن دارند. انواع زیرگونه AIP - (Subtypes) یک سندرم بوده که با معیارهای بالینی، آزمایشگاهی و پاتولوژیک تعریف می شود.

● پانکراتیت خود ایمنی نوع 1 - AIP نوع ۱ از نظر بافت شناسی به عنوان پانکراتیت اسکروزان لنفوپلاسمی (LPSP) تعریف می شود بر اساس معیارهای تشخیصی The International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) پانکراتیت خود ایمنی نوع ۱ چنین تعریف می شود: ارتشاح متراکم پلاسماسل ها و لنفوسیت ها، به ویژه در ناحیه پری داکتال، فیروز استوریفرم (storiform fibrosis)؛ و نولیت (venulitis)



تظاهرات بالینی

(CLINICAL MANIFESTATIONS):

• **AIP نوع ۱** - بیماران مبتلا به پانکراتیت خود ایمنی نوع ۱ اغلب با یرقان انسدادی بدون درد مراجعه می کنند. **AIP1** در بیش از یک سوم بیماران که بدون علامت بوده و در رادیوگرافی شکم تحت ارزیابی توده پانکراس، بزرگ شدن پانکراس و یا تنگی مجرای پانکراس قرار می گیرند، کشف می شود. به طور کلی، **AIP** نوع ۱ در مردان و در دهه ششم تا هفتم زندگی و با افزایش **IgG4** سرم بیش از ۲ برابر حد بالای طبیعی دیده می شود. در یک بررسی سراسری که در ژاپن و در ۴۲۹۷ بیمار صورت گرفت، شایع ترین علائم بالینی در زمان مراجعه عبارت بودند از یرقان بدون درد (۴۹ درصد)، درد شکمی (۲۶ درصد)، ضایعات خارج پانکراس (۱۲ درصد)، کاهش وزن (۳ درصد) و پانکراتیت حاد (۱ درصد). در این مطالعه مردان بیشتر از زنان و با نسبت ۳:۱ مبتلا شدند و میانگین سن شروع نیز ۶۸ سال بود.

AIP نوع ۱ ممکن است به عنوان یک بیماری ایزوله و یا به عنوان بخشی از سندرم بیماری مرتبط با **IgG4 (IgG4-RD)** و با درگیری سایر ارگان ها ظاهر شود. اندام هایی که به طور معمول در **IgG4-RD** درگیری می شوند شامل پانکراس (نوع ۱ **AIP**)، مجاری صفراوی (کلانژیت اسکروزان)؛ غدد زیر فکی، پروتید و زیر زبانی (سیالادنیت اسکروزان)، ناحیه اوربیتال با درگیری غدد اشکی (داکریوآدنیت اسکروزان)، خلف صفاق (فیروز)؛ و کلیه (نفريت توبولر بینابینی).

• **AIP نوع ۲** - علائم بالینی **AIP** نوع ۲ با علائم **AIP** نوع ۱ همپوشانی دارد، به جز اینکه این اختلال محدود به پانکراس است. بیماران ممکن است مشابه آنچه که در **AIP1** رخ می دهد، دارای الگوی کلسیاتیک با افزایش در تست های کبدی باشند. تقریباً ۲۵ درصد از بیماران مبتلا به **AIP** نوع ۲ دارای افزایش بیش از ۲ برابری در سطح **IgG4** هستند.

همراه با لنفوسیت ها و پلازما سل ها که اغلب منجر به از بین رفتن وریدهای آسیب دیده می شود و وجود سلول های **IgG4 (G4)** فراوان است. **AIP** نوع ۱ ممکن است به عنوان یک بیماری ایزوله (**isolated disorder**) و یا به عنوان بخشی از سندرم بیماری مرتبط با **(IgG4-RD)** (**IgG4**) همراه با درگیری سایر ارگان ها ظاهر شود.

• **نوع ۲** - پانکراتیت خود ایمنی نوع ۲ (**AIP2**) - پانکراتیت خود ایمنی نوع ۲ از نظر بافت شناسی به عنوان پانکراتیت مجرای ایدیوپاتیک (**IDCP**) یا **AIP** با ضایعات اپیتلیال گرانولوسیتی (**GELS**) تعریف می شود. ضایعات **GEL**، نوتروفیل های با اندازه متوسط و کوچک هستند که در داخل مجرای (**intraluminal**) و داخل اپیتلیال (**in- traepithelial**) و همچنین در آسین هستند که اغلب منجر به تخریب و از بین رفتن **duct lumen** می شود. **IDCP** معمولاً دارای تعداد بسیار کمی پلازما سل های **IgG4** مثبت است. نوع ۲ به نظر می رسد محدود به پانکراس باشد و اغلب در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (**IBD**) رخ می دهد.

• **IgG4-RD - IgG4-RD** یک بیماری فیبروتیک التهابی با واسطه ایمنی است که می تواند اندام های متعددی را تحت تاثیر خود قرار دهد. این بیماری با درگیری ارگان های متعدد، افزایش **IgG4** سرم و ارتشاح اندام های آسیب دیده با سلول های پلازما سل **IgG4** مثبت مشخص می شود. پانکراتیت نوع ۱ یکی از شایع ترین ویژگی های این سندرم سیستمیک است. کلانژیت اسکروزان مرتبط با **(SC)** - **(IgG4, IgG4)** یک کلانژیت همراه با افزایش سطح **IgG4** سرم، ارتشاح متراکم پلازما سل های **IgG4** مثبت همراه با فیروز استوریفورم و یا فلبیت محو کننده در دیواره مجرای صفراوی است که به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ خوبی می دهد.

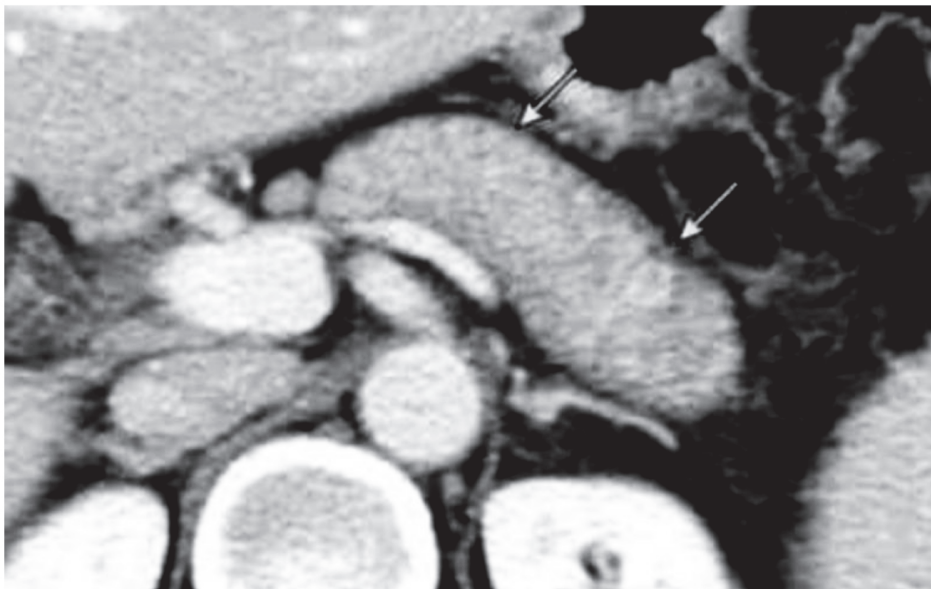
IgG4-SC و **AIP** نوع ۱ اغلب به عنوان یک سندرم لوزالمعده صفراوی (**pancreatobiliary**) با **IgG4-RD** همپوشانی دارند.



سطح IgG4 به طور کلی طبیعی است یا فقط کمی افزایش می یابد. بیماران معمولاً نسبت به مبتلایان به AIP نوع ۱ جوان تر بوده و اغلب در دهه سوم تا چهارم زندگی تظاهر پیدا می کنند و مردان و زنان به نسبت ۱:۱ تحت تأثیر قرار می گیرند. AIP نوع ۲ ممکن است با پانکراتیت حاد (۴۵ تا ۶۵ درصد)، یرقان (۱۸ تا ۲۵ درصد) یا درد تظاهر کند. AIP نوع ۲ به نظر می رسد محدود به پانکراس باشد و اغلب در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) رخ می دهد. در یک مطالعه که بر روی ۹۱ فرد مبتلا به AIP و IBD صورت گرفت، اکثریت آنان (۹۸ درصد) AIP نوع ۲ داشتند. دو سوم آنها کولیت اولسراتیو و یک سوم بیماری کرون داشتند.

یافته‌های تصویربرداری (Imaging findings):

ظاهر کلاسیک پانکراس در CT شکم مبتلایان به پانکراتیت خود ایمنی به درگیری منتشر پانکراس به صورت بزرگ شدگی سوسیسی شکل (sausage-like swelling) با تنگی و باریکی (attenuation) یکنواخت، تراکم (enhancement) متوسط و دارای حاشیه‌ای محیطی به صورت یک هاله کم رنگ است. حضور یک حاشیه التهابی که علامت کپسول (Capsule sign) نامیده می شود برای پانکراتیت خود ایمن بسیار اختصاصی است اما حساس نیست. (شکل ۱).



شکل ۱- Axial portal phase computed tomography (CT) image shows diffuse sausage-like swelling of pancreas with loss of pancreatic clefts and thin, symmetric capsule-like rim of low attenuation surrounding pancreas (arrows).

درگیری دم پانکراس تقریباً همیشه مشهود است. بزرگ شدگی خفیف غدد لنفاوی منطقه ای نیز شایع است. درگیری های کانونی پانکراس به طور شایع تر در سرپانکراس و معمولاً به صورت یک توده دبدۀ می شود. بنابراین تشخیص افتراقی نوع کانونی پانکراتیت خود ایمن و کارسینوم پانکراس تنها برپایه نمای CT اسکن بسیار دشوار است، اگرچه یافته باریک شدگی منتشر مجرای پانکراس قویاً مشخصه پانکراتیت خود ایمن می باشد. پاسخ به کورتیکواستروئیدها در CT اسکن با رفع بزرگ شدگی پانکراس و بهبود یا از بین رفتن حاشیه اطراف پانکراسی "هاله" با باریکی کم (hypoattenuation) تظاهر میابد. به همین شکل، تنگی های مجاری پانکراسی و صفراوی نیز ممکن است به طور نسبی یا کامل برطرف شود. تغییرات مرفولوژیک ممکن است در عرض ۱ تا ۲ هفته پس از شروع درمان رخ دهد.

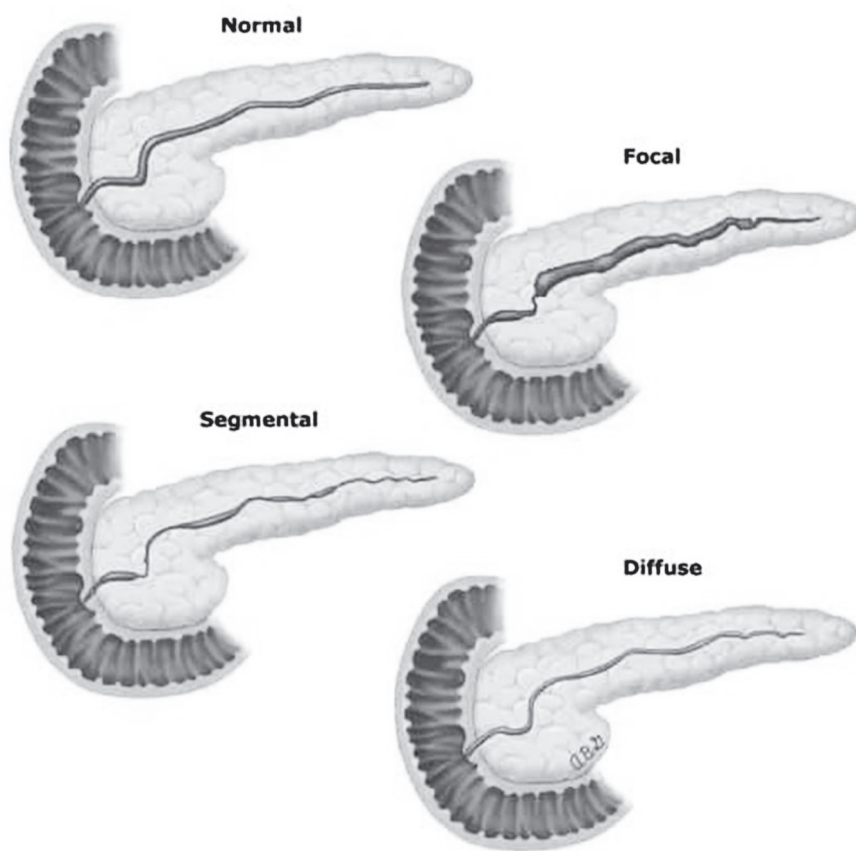
کلانژیوپانکراتوگرافی رزونانس مغناطیسی (MRCP):

MRCP برای ارزیابی مجرای پانکراس در بیماران مشکوک به AIP توصیه می شود. در مقایسه با CT شکم، MRI دارای حساسیت بالاتر اما ویژگی مشابهی در تشخیص AIP از آدنوکارسینوم مجرای پانکراس است. به علاوه، باریک شدن منتشر مجرای اصلی پانکراس، یا مجرای اصلی کوچک و تنگ شده پانکراس در MRCP ممکن است وجود داشته باشد. تصویربرداری باید شامل سر، گردن، قفسه سینه، شکم و لگن برای ارزیابی درگیری سایر اندام های مرتبط با بیماری مرتبط با (IgG4-RD) (IgG4) باشد.

تصویربرداری مجرای (Ductal imaging):

MRCP با یا بدون سکرتین ممکن است مجرای پانکراس را طبیعی نشان دهد، اما ممکن است مجرای اصلی و پشتی (dorsal) پانکراس را نیز باریک نشان دهد و ممکن است باریک شدن نامنظم و منتشر مجرای پانکراس که به آن یک ظاهر مهره ای (beaded appearance) می دهد و یا تنگی کانونی (focal stricture) مجرای پانکراس یا مجرای صفراوی مشترک (CBD) پروگزیمال یا دیستال و یا باریک شدن نامنظم مجاری داخل کبدی را نشان دهد (شکل های ۲ و ۳).

باریک شدن یا تنگی مجرای اصلی پانکراس که در MRCP دیده می شود می تواند طولانی باشد، مثلاً بیش از یک سوم طول مجرای پانکراس و یا متعدد اما بدون اتساع قابل توجه بالای ناحیه باریک مجرای اصلی (شکل ۳). یافته های کلانژیوگرافی IgG4-SC ممکن است درگیری ناف و یا مجاری صفراوی داخل کبدی را نشان دهد و می تواند شبیه به کلانژیوکارسینوم ناف یا کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) باشد. کلانژیوگرام در بیماران مبتلا به PSC بیشتر احتمال دارد به صورت تنگی های نواری (band-like strictures)، ظاهر مهره دار (beaded) یا درختان هرس شده (pruned-tree appearance)، یا دیورتیکول مانند خود را نشان دهد. در مقابل، تنگی های IgG4-SC اغلب به شکل تنگی های سگممتال، تنگی های طولانی (long strictures) با اتساع قبل از تنگی (prestenotic dilatation) و تنگی مجرای صفراوی مشترک دیستال می باشند. ضخیم شدن و افزایش (enhancement) دیواره مجرا نیز ممکن است دیده شود که بیشتر مطرح کننده IgG4-SC می باشد.



شکل ۲- Pancreatograms either by MRCP or ERCP in autoimmune chronic pancreatitis



شکل ۳- Axial contrast-enhanced CT scan images (A, B) demonstrating focal AIP with hypoenhancing mass-like area in the head of the pancreas (image A, arrow). Sclerosing cholangitis with thickening and enhancement of CBD wall (image B, thick black arrow), and central intrahepatic bile duct strictures with moderate intrahepatic biliary dilation on MRCP (C).

Endoscopic ultrasonography (EUS):

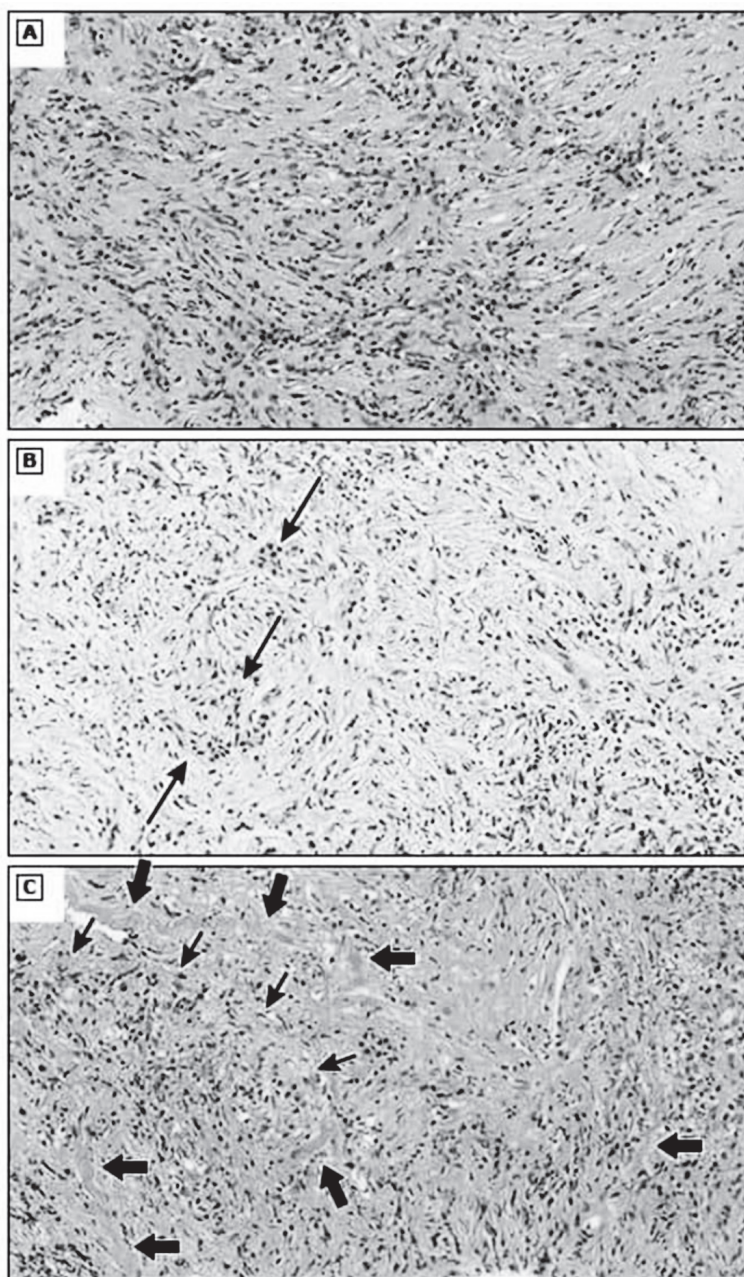
اولتراسونوگرافی اندوسکوپی به دلیل توانایی در نشان دادن جزئیات این غده و انجام آسپیراسیون سوزنی ظریف مستقیم، ابزار مهمی در تشخیص پانکراتیت خود ایمن و افتراق آن از سایر بیماریهای پانکراس از قبیل کانسر پانکراس، محسوب می شود. بیوپسی با آندوسکوپی از پاپیلاری دئودنال (duodenal papilla) ممکن است یک روش کمی مفید باشد، زیرا در پانکراتیت خود ایمن غالباً آمپول و اتریه صورت پاتولوژیک درگیر می شود.

بیوپسی با سوزن ظریف با هدایت اولتراسوند آندوسکوپی (EUS-FNB) پانکراس قادر است بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به پانکراتیت خود ایمن نوع ۱ را از نظر بافت شناسی تشخیص دهد. تشخیص AIP نوع ۲ نیز ممکن است امکان پذیر باشد، اما مطالعات بیشتری مورد نیاز است. این در یک مطالعه آینده نگر (prospective) که شامل ۵۶ بیمار بود نشان داده شد که تعداد ۵۵ بیمار مشکوک به AIP نوع ۱ و یکی به AIP نوع ۲ بودند. انفیلتراسیون لنفوپلاسمی، فلبیت انسدادی، فیروز استوریفورم و بیش از ۱۰ سلول مثبت IgG۴ در هر میدان پر قدرت (HPF) به ترتیب در ۱۰۰، ۴۴، ۷۳ و ۶۶ درصد مشاهده شد.

بافت شناسی (Histology):

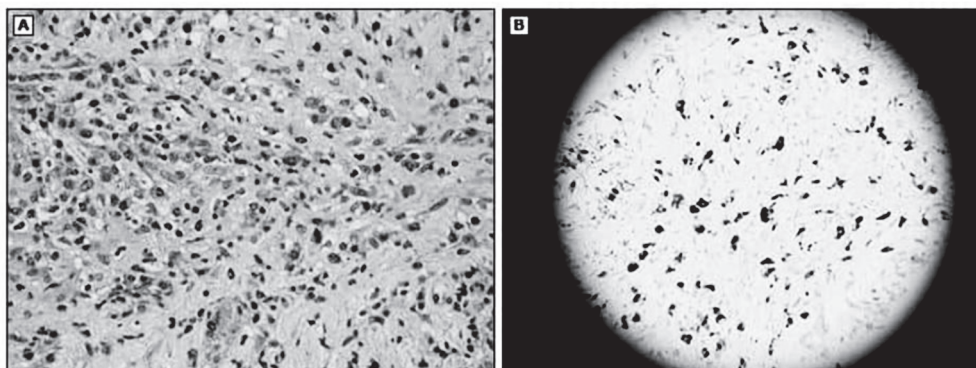
یافته های بافت شناسی مشخصه AIP شامل موارد زیر است

- AIP نوع ۱ - پانکراتیت اسکروزان لنفوپلاسماتیک با بیش از ۱۰ سلول IgG۴ مثبت با حداقل دو مورد از موارد زیر: ارتشاح لنفوپلاسمایی دور مجرای، فلبیت انسدادی (obliterative phlebitis)، ویا فیروز استوریفورم (شکلهای ۴ و ۵). یافته های بافت شناسی مشابهی را می توان در نمونه های بیوپسی از اندام های خارج پانکراس درگیر در بیماران مبتلا به IgG4-RD پیدا نمود.
- AIP نوع ۲ - پانکراتیت مجرای ایدیوپاتیک (IDCP) با یک ضایعه اپیتلیال گرانولوسیتی در مجرای پانکراس با حداقل سلول های IgG4 مثبت در پارانشیم پانکراس مشخص می شود (شکل ۶)

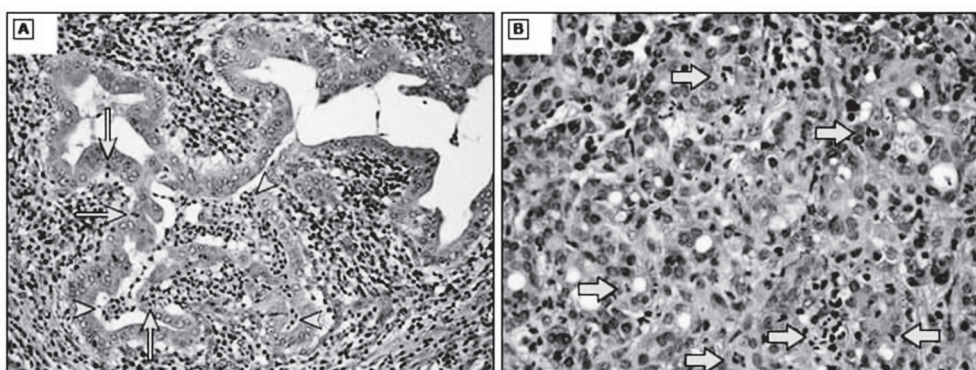


شکل ۴- Storiform fibrosis (hematoxylin and eosin stain) in autoimmune pancreatitis. (A,B,C) Storiform fibrosis is characterized by a flowing arrangement of spindle-shaped cells, inflammatory cells and delicate collagen as a unit (A,B). Ductal structures may be involved and acinar-ductal metaplasia may be seen (arrows) (B). Although thick collagen strands (thick arrows) are atypical, a portion

with the typical features (short arrows) allows for the diagnosis of storiform fibrosis (C).



شکل ۵- Marked lymphoplasmacytic infiltration with fibrosis (A) and numerous IgG κ -positive plasma cells (B) in autoimmune pancreatitis. (A) The infiltration of plasma cells is easy to recognize. Eosinophils are also intermingled (hematoxylin and eosin stain). (B) More than ten positive cells in a high-power field are identified (immunostaining for IgG κ).



شکل ۶- Histologic features of type ۲ autoimmune pancreatitis (hematoxylin and eosin stain). (A) Granulocytic epithelial lesion with neutrophils infiltrating in the lumina (arrowheads) and epithelium (arrows) in a resected specimen. (B) Acinar-ductal metaplasia with neutrophilic infiltration (thick arrows) in a lobule seen in a biopsy specimen

یافته های آزمایشگاهی (Laboratory testing):

• **IgG4** سرم - افزایش **IgG4** سرم < 2 برابر حد بالای طبیعی (بیشتر از ۲۸۰ میلی گرم در دسی لیتر) ، قویاً نشان دهنده پانکراتیت خودایمنی (AIP) است که این میزان افزایش تقریباً در دوسوم بیماران مبتلا به AIP نوع ۱ و یک چهارم بیماران با AIP نوع ۲ مشاهده می شود.

افزایش **IgG4** سرم برای AIP اختصاصی نبوده و ۱۰ درصد افراد مبتلا به سرطان پانکراس نیز سطح **IgG4** بالایی دارند. با این حال، تنها ۱ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پانکراس سطح سرمی **IgG4** آنان بیشتر از ۲۸۰ میلی گرم در دسی لیتر می باشد. افزایش **IgG4** سرم نیز ممکن است در بیماران مبتلا به PSC دیده شود. در یک مطالعه ای که بر روی ۱۲۷ بیمار مبتلا به PSC صورت گرفت، ۹ درصد از بیماران سطح سرمی **IgG4** بالایی داشتند. همچنین مقادیر **IgG4** سرم بالاتر از حد طبیعی اما مساوی یا کمتر از ۲۸۰ میلی گرم در دسی لیتر در تعدادی از اختلالاتی که پانکراس را درگیر نمی کند، از قبیل درماتیت آتوپیک، آسم، برخی بیماری های انگلی، پمفیگوس ولگاریس و پمفیگوس فولیاسئوس (pemphigus foliaceus) شرح داده شده است. در این بیماران افزایش سطح **IgG4** سرم معمولاً همراه با افزایش ایمونوگلوبولین E سرم (IgE) می باشد. در بیماران مبتلا به AIP، میزان **IgG4** سرم در طی درمان با گلوکوکورتیکوئیدها کاهش می یابد.

آزمایشات سرولوژیک اضافه دیگری برای تشخیص AIP یا رد بدخیمی پانکراس توصیه نمی شود.

آنتی ژن مرتبط با سرطان CA19-9 - CA19-9 یک تومور مارکر است که معمولاً با سرطان پانکراس مرتبط است در مطالعه ای که بر روی ۱۲۳ بیمار مبتلا به AIP نوع ۱ و به مدت ۵۵ ماه صورت گرفت، دو نفر از بیماران، یک سال یا بیشتر پس از تشخیص و درمان AIP به کانسر پانکراس مبتلا شدند. CA19-9 در تشخیص اولیه AIP در بیمارانی که به سمت سرطان پانکراس پیشرفت نمی کردند، طبیعی بود. سطوح CA19-9 در دو بیمار مبتلا به سرطان پانکراس افزایش یافت و CA19-9 تنها ویژگی متمایز کننده این بیماران بود. شایان ذکر است، در دو بیماری که دچار کانسر پانکراس شده بودند، سطوح **IgG4** آنان نسبت به دیگر بیماران گروه در محدوده بالاتری بود.

آنتی بادی های غیر **IgG4** - آنتی بادی هایی که به طور متغیر در بیماران مبتلا به AIP افزایش می یابند شامل ۹۴) anti-plasminogen-binding protein (PBP) (درصد)، آنتی بادی های آنتی ژن های کربنیک انیدراز ۳۰) II تا ۵۹ درصد) و لاکتوفرین (۵۰ تا ۷۶ درصد). سایر آنتی بادی هایی که با AIP مرتبط بوده اند، اما به طور مداوم مثبت نبوده اند، شامل فاکتور روماتوئید، ANA، AMA، ASMA، ANCA، و آنتی تیروگلوبولین هستند.

تشخیص (Diagnosis):

تشخیص AIP بر پایه ترکیبی از یافته های بافت شناسی و بررسی آزمایشگاهی (افزایش سطح سرمی **IgG4**) همراه با تصویربرداری پس از حذف تشخیص های جایگزین است. معیارهای تشخیصی برای AIP توسط انجمن بین المللی پانکراتولوژی در سال ۲۰۱۱ پیشنهاد گردید که برای سادگی کار توسط متخصصان ژاپنی اصلاحات بعدی توصیه گردید که شامل استفاده از یافته های مربوط به تصویربرداری از پارانشیم پانکراس و مجرای پانکراس، سرولوژی، OOI مرتبط با **IgG4-RD**، بافت شناسی پانکراس، و معیار اختیاری پاسخ به درمان با گلوکوکورتیکوئید برای تشخیص و طبقه بندی AIP (جدول ۱ و جدول ۲).

معیارهای تشخیصی برای AIP دارای محدودیت هایی می باشد، بطوریکه در یک سری مطالعه حساسیت (sensitivity) این معیارها حدود ۸۵ درصد بوده است، روی این اصل پزشکان باید در یک فرد، احتمال بروز چندین بیماری مانند AIP و سرطان را در نظر بگیرند. بنابراین، درغیاب پاسخ به درمان می بایستی جهت تشخیص صحیح ارزیابی مجدد دقیق را مد نظر داشت.



Diagnosis	Primary basis for diagnosis	Imaging evidence	Collateral evidence
Definitive type ۱ AIP	Histology	Typical/indeterminate	Histologically confirmed LPSP (level ۱ H)
Definitive type ۱ AIP	Imaging	Typical	Any non-D level ۱/level ۲
		Indeterminate	Two or more from level ۱ (+level ۲ D*)
Definitive type ۱ AIP	Response to steroid	Indeterminate	Level ۱ S/OOI + Rt or level ۱ D + level ۲ S/OOI/H + Rt
Probable type ۱ AIP		Indeterminate	Level ۲ S/OOI/H + Rt

جدول ۱- معیارهای تشخیصی پانکراتیت خود ایمن نوع ۱

AIP: autoimmune pancreatitis; LPSP: lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis; H: histology; S: serology; OOI: other organ involvement; Rt: response to therapy.

* Level ۲ D is counted as level ۱ in this setting.

Diagnosis	Imaging evidence	Collateral evidence
Definitive type ۲ AIP	Typical/indeterminate	Histologically confirmed IDCP (level ۱ H) or clinical inflammatory bowel disease + level ۲ H + Rt
Probable type ۲ AIP	Typical/indeterminate	Level ۲ H/clinical inflammatory bowel disease + Rt

جدول ۲- معیارهای تشخیصی پانکراتیت خود ایمن نوع ۲

AIP: autoimmune pancreatitis; H: histology; IDCP: idiopathic duct-centric pancreatitis; Rt: response to steroid trial.

کارآزمایی گلوکوکورتیکوئید (Glucocorticoid trial)

کارآزمایی گلوکوکورتیکوئید باید فقط باید محدود به بیمارانی باشد که در بررسی های انجام شده شواهدی از کانسر پانکراس نداشته اند. کانسر پانکراس می تواند خود را به صورت AIP نشان دهد و موجب اشتباه در تشخیص شود و از جانب دیگر بیماران مبتلا به AIP می توانند همزمان کانسر پانکراس داشته باشند. در بیمارانی که شواهد مبهمی از AIP دارند و از طرف دیگر ویژگی های مربوط به کانسر پانکراس دارند به عنوان مثال، سن بالای ۶۰ سال، درگیری کانونی پانکراس، IgG4 نسبتاً بالا، و شواهدی از درگیری سایر اندام ها [OOI] وجود ندارد، احتمال سرطان پانکراس به ۹۵ درصد نزدیک می شود. در عمل توصیه می شود از EUS-FNB برای تشخیص آدنوکارسینوم پانکراس استفاده شود، زیرا در اغلب بیماران مبتلا به کانسر پانکراس، افزایش سطح سرمی IgG4 و سلول های مثبت IgG4 در سیتولوژی دیده می شود. در افراد مشکوک به AIP، تا زمانی که دو EUS-FNB منفی با نمونه های سیتولوژیک و پاتولوژیک کافی وجود نداشته باشد، کارآزمایی تشخیصی پردنیزون توصیه نمی شود. پاسخ به دوره ای از گلوکوکورتیکوئیدها (پردنیزون ۴۰ میلی گرم در روز)، که با وضوح تغییرات رادیولوژیک یا بهبود قابل توجه در تظاهرات پانکراس و خارج پانکراس مشخص می شود، به شدت از تشخیص AIP پشتیبانی می کند. عدم پاسخ به آزمایش گلوکوکورتیکوئید در عرض دو تا سه هفته، ارجاع برای اقدامات جراحی برای سرطان پانکراس را تضمین می کند. چه زمانی باید به AIP مشکوک شد - پانکراتیت خودایمنی (AIP) در بیمارانی که با ایکتر بدون درد و درد شکمی یا بزرگ شدن منتشر پانکراس یا توده پانکراس در تصویربرداری مراجعه می کنند، باید در نظر گرفته شود.



عوارض طولانی مدت (Long-term complications)

آتروفی پانکراس می تواند در ۲۵ درصد از بیماران مبتلا به AIP رخ دهد و ممکن است به صورت نارسایی پانکراس اگزوکراین یا دیابت ملیتوس پانکراتوژنیک خود را نشان دهد. به نظر نمی رسد بیماران مبتلا به AIP در معرض خطر ابتلا به سرطان پانکراس باشند.

اندیکاسیون درمان

(Indications for therapy)

اندیکاسیون درمان بیماران مبتلا به پانکراتیت خود ایمن شامل دودسته بیماران علامت دار و بدون علامت می باشد :

بیماران علامت دار

(Symptomatic patients) - درمان بیماران

- مبتلا به AIP علامت دار شامل موارد زیر است :
- بیمارانی که علائم درگیری پانکراس از جمله یرقان انسدادی، درد شکم و یا کمر درد دارند.
- درگیری سمپتوماتیک اندام های دیگر (OOI) مرتبط با IgG4-RD از قبیل یرقان ناشی از تنگی مجرای صفراوی در بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان مرتبط با (IgG4-SC) IgG4.

بیماران بدون علامت

(Asymptomatic patients) - اندیکاسیون

درمان در بیماران بدون علامت مبتلا به AIP شامل یکی از موارد زیر است:

- وجود توده پانکراس (pancreatic mass) مداوم در تصویربرداری مثلاً به مدت سه تا چهار هفته.
- ناهنجاری های مداوم تست های کبدی (مثلاً دو تا سه هفته) در بیمار مبتلا به انسداد مجرای صفراوی یا IgG4-SC، زیرا این امر می تواند منجر به کلانژیت باکتریایی، فیبروز غیرقابل برگشت کبدی یا سیروز شود.
- IgG4-RD با ضایعات ساب کلینیکال پیشرونده

که به طور بالقوه می تواند منجر به عواقب شدید و غیرقابل برگشت در اندام های حیاتی مانند درخت صفراوی، کلیه، آئورت، مدیاستن، خلف صفاق و مزاتر شود.

● نارسایی غیرقابل برگشت در ترشحات اگزوکراین و غدد آندوکراین پانکراس بدن بال پانکراتیت خودایمن.

لازم به ذکر است، بیمارانی که مبتلا به AIP بدون علامت بوده و فاقد ویژگی فوق می باشند را می بایستی تحت نظر داشت. حدود ۱۰ تا ۲۵ درصد از بیماران AIP به طور خود به خود بهبود می یابند. درمان با گلوکوکورتیکوئید - برای اکثر بیمارانی که نیاز به درمان دارند، درمان اولیه با تک درمانی گلوکوکورتیکوئید توصیه می شود.

● دوز و مدت زمان - شروع درمان با پردنیزون ۰/۶ میلی گرم بر کیلوگرم و معمولاً ۴۰ میلی گرم در روز به مدت چهار تا شش هفته است. اکثر بیماران بهبود بالینی و یا رادیولوژیک را در چهار تا شش هفته اول نشان می دهند و حتی بسیاری از بیماران زودتر پاسخ می دهند. تجویز گلوکوکورتیکوئیدها با دوز بالا منجر به القای (induction) سریعتر و بهبودی موفقیت آمیزتری نسبت به درمان محافظه کارانه (conservative) می شود.

درمان القایی (Induction therapy) با پردنیزولون به میزان ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم در روز و حداقل به مدت ۱۲ هفته نیز ممکن است پاسخ دهد. در یک مطالعه گذشته نگر (retrospective) و چند مرکزی (multicenter)) که بر روی ۶۵ بیمار مبتلا به AIP صورت گرفت و بنا به صلاحدید پزشک معالج با یکی از سه رژیم مختلف پردنیزولون شامل دوز کم به مقدار ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم در روز؛ دوز متوسط به میزان ۳۰ میلی گرم در روز و دوز بالا با دوز ۴۰ تا ۶۰ میلی گرم در روز درمان شدند و در پیگیری شش ماهه که صورت گرفت، تقریباً همه بیماران بطور کامل بهبود یافتند. در بیماران تحت درمان با ۱۰ یا ۱۵ میلی گرم در روز، این دوز حداقل به مدت شش ماه ادامه یافت. بیمارانی که

تحت درمان با دوزهای اولیه بالا به مدت دو تا چهار هفته قرار گرفتند، پس از آن دوزدارو به مقدار ۵ میلی گرم در هر یک تا دو هفته کاهش یافت.

● اثربخشی (Efficacy) - اکثر بیماران مبتلا به AIP به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می دهند (در حدود ۸۰ تا ۹۹ درصد)، اما بیماران ممکن است به دلیل عود بیماری نیاز به دوره دوم درمان داشته باشند.

در یک مطالعه گذشته نگر (retrospective) که در ژاپن صورت گرفت، ۵۶۳ بیمار که مبتلا به AIP بودند، ۴۵۹ نفر آنان (۸۲ درصد) گلوکوکورتیکوئید دریافت کردند، میزان بهبودی در بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها در مقایسه با بیمارانی که گلوکوکورتیکوئید دریافت نکردند به طور قابل توجهی بالاتر بود (۹۸ در مقابل ۷۴ درصد). موارد مصرف گلوکوکورتیکوئیدها شامل یرقان انسدادی (۶۰ درصد)، درد شکمی (۱۱ درصد)، ضایعات خارج پانکراس به جز مجرای صفراوی (۱۱ درصد) و بزرگی منتشر پانکراس (۱۰ درصد) بود.

ارزیابی پاسخ به درمان

(Assessment of response to therapy:)

ارزیابی (Evaluation) - اکثر بیماران به طور معمول بهبود بالینی و یا رادیولوژیک را در چهار تا شش هفته اول نشان می دهند. بیماران مبتلا به AIP معمولاً پس از شروع درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، علائم بالینی مانند درد شکمی یا یرقان به سرعت و بطور کامل برطرف می شوند. برای ارزیابی پاسخ به درمان، آزمایش های تصویربرداری معمولاً CT یا MRI، که در ابتدا و قبل از درمان انجام شده است با CT یا MRI که در پایان دوره چهار تا شش هفته ای انجام می شود، برای ارزیابی بهبود رادیولوژیک به عنوان مثال، کاهش توده لوکال، تورم منتشر، باریک شدن مجرای پانکراس یا تنگی های صفراوی انجام می دهیم.

در صورت عدم پاسخ به گلوکوکورتیکوئیدها بعد از چهار تا شش هفته، می بایستی به تشخیص شک

نمود و تشخیص‌های دیگری را مد نظر داشت. نرمال شدن سطح سرمی IgG4 به تنهایی برای ارزیابی پاسخ به درمان استفاده نمی شود زیرا فعالیت سرولوژیک با بهبود بالینی یا رادیولوژیک ارتباط ضعیفی دارد.

بیمارانی که پاسخ می دهند (Patients who respond)

○ کاهش گلوکوکورتیکوئید - در بیمارانی که پاسخ بالینی و رادیولوژیک به پردنیزولون با دوز ۴۰ میلی گرم در روز به مدت چهار هفته می دهند, باید به تدریج دوز دارو را ۵ میلی گرم در هفته و در طی یک دوره دو ماهه با هدف قطع کامل گلوکوکورتیکوئیدها کاهش داد, مگر اینکه بیمار خطر بالای عود داشته باشد.

روش های جایگزین دیگری برای کاهش گلوکوکورتیکوئیدها وجود دارد. اجماع بین المللی برای درمان AIP توصیه می کند که کاهش ۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز هر یک تا دو هفته تا رسیدن به دوز روزانه ۲۰ میلی گرم و به دنبال آن کاهش ۵ میلی گرم هر دو هفته یکبار صورت گیرد. مدت زمان درمان به طور کلی باید ۱۲ هفته طول بکشد.

○ ناتوانی در کاهش یا قطع دارو (Inability to tolerate taper) - بیماران ممکن است در ابتدا بهبود پیدا کنند, اما قبل از بهبودی کامل AIP و در حین کاهش یا قطع گلوکوکورتیکوئید ممکن است بیماری بدتر یا شعله ور شود.

گزینه های درمانی برای AIP وابسته به استروئید شامل ادامه گلوکوکورتیکوئیدها با دوز کم پردنیزولون ۲/۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز, آزاتیوپرین, ۶-مرکاپتوپورین و ریتوکسیماب است.

بیماری مقاوم به استروئید (Steroid-refractory disease) - در عدم پاسخ درمانی به گلوکوکورتیکوئیدها به مدت چهار تا شش هفته, باید تشخیص های جایگزین را در نظر گرفت. عدم پاسخ به کارآزمایی گلوکوکورتیکوئیدی, ارجاع به تجسس جراحی

(surgical exploration) برای رد سرطان پانکراس را ضروری می کند. اگر تشخیص AIP دوباره تایید شد, بیماران مقاوم به استروئید را می توان با ریتوکسیماب درمان کرد.

○ بیماران با موارد منع مصرف استروئیدها - ریتوکسیماب (آنتی بادی ضد CD20) می تواند به عنوان درمان اولیه در بیمارانی که گلوکوکورتیکوئیدها در آنها منع مصرف دارد استفاده شود. سایر عوامل برای ادامه استروئید مانند تیوپورین ها به عنوان عوامل منفرد برای القای بهبودی موثر نیستند.

○ بیماران مبتلا به یرقان انسدادی - یرقان انسدادی یکی از عوارض شایع AIP است. بیماران مبتلا به یرقان خفیف بدون کلانژیت را می توان با گلوکوکورتیکوئیدها به تنهایی و بدون استنت گذاری صفراوی درمان کرد. با این حال, در بیماران مبتلا به AIP و IgG4-SC به عنوان بخشی از IgG4-RD, درناژ صفراوی برای جلوگیری از عفونت صفراوی مفید است و استفاده از برس زدن (brushing) و سیتولوژی می تواند IgG4-SC را از بدخیمی صفراوی متمایز کند.

○ شیوع و عوامل خطر برای عود (-Inci dence and risk factors for relapse) عود زمانی تعریف می شود که پس از بهبودی کامل بیماری شواهدی از علائم بالینی, رادیولوژیکی یا بیوشیمیایی عود کننده فعالیت بیماری دیده شود. درد شکم به عنوان یک علامت مستقل در غیاب التهاب پانکراس و افزایش ایمونوگلوبولین IgG4 بدون تغییر بیوشیمیایی یا رادیولوژیک همزمان نشان دهنده عود نیست و نیازی به درمان مجدد ندارد. AIP نوع ۲ خطر عود ندارد و نیازی به درمان نگهدارنده نیز نمی باشد.

میزان عود در بیماران مبتلا به پانکراتیت خودایمنی نوع ۱ و در بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان مرتبط با (IgG4-SC) قابل توجه است. در یک مطالعه چند مرکزی گذشته نگر, ۵۶ درصد از بیماران مبتلا به AIP نوع ۱ طی یک سال, ۷۶ درصد در عرض دو سال و ۹۲ درصد در عرض سه سال



عود کردند.

بیماران در صورت داشتن یک یا چند مورد از موارد زیر در معرض خطر بالای عود AIP در نظر گرفته می شوند:

- AIP نوع ۱ با بزرگ شدن منتشر پانکراس
- درگیری بیش از دو عضو دیگر (OOLs)
- بهبودی تاخیری در شواهد رادیولوژیک علیرغم درمان دارویی

● بالا بودن مداوم IgG4 سرم بیش از ۲ برابر حد طبیعی پس از درمان دارویی

بیمارانی که نشانه فعالیت بیماری آنان کم می باشد، مانند درگیری پانکراس به تنهایی با ضایعه سگمنتال /کانونی بدون هیچ گونه شواهدی از درگیری سایر اعضا (OOI)، و بهبودی کامل رادیولوژیک همراه با نرمال شدن سریع سطوح IgG/IgG4 پس از درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، کمتر در معرض خطر عود قرار می گیرند .

○ درمان نگهدارنده برای خطر عود بالا -
بیمارانی که در معرض خطر بالای عود قرار دارند ، توصیه می شود درمان نگهدارنده جهت کاهش عود بیماری صورت گیرد. گزینه های درمانی شامل گلوکوکورتیکوئیدها با دوز کم پردنیزولون ۲/۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز برای یک تا سه سال یا به طور نامحدود، تعدیل کننده های سیستم ایمنی از قبیل آزاتیوپرین با دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه یا مایکوفنولات موفتیل به میزان ۷۵۰ میلی گرم دو بار در روز، یا ریتوکسیماب.

انتخاب دارو بستگی به عوامل فردی بیمار مانند وجود بیماری IgG4، ملاحظات هزینه و بیمه، و همچنین در دسترس بودن دارو دارد. به طور کلی پیشنهاد می شود از آزاتیوپرین به عنوان اولین خط درمانی برای درمان نگهدارنده AIP استفاده شود و از ریتوکسیماب در بیماران مبتلا به IgG4-RD یا بیمارانی که به سایر درمان ها مانند گلوکوکورتیکوئیدها و تعدیل کننده های ایمنی مقاوم بوده و یا دچار عوارض جانبی می شوند، استفاده شود .



تیرزپاتاید برای استئاتو هیپاتیت مرتبط با اختلال متابولیک و فیروز کبدی

نویسندگان:

Rohit Loomba, M.D. Mark L. Hartman, M.D., Eric J. Lawitz, M.D., RajVuppalanchi, M.D., Jérôme Boursier, M.D., Ph.D., Elisabetta Bugianesi, M.D., Ph.D., Masato Yoneda, M.D., Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

خلاصه

پیش زمینه:

بدون فیروز مشخص می شود. MASH با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی همراه است و در بیمارانی که فیروز کبدی نیز دارند خطر بالاتری از عوارض مرتبط با کبد و مرگ را نشان می دهد. شیوع MASH در سطح جهان به موازات چاقی و دیابت نوع ۲، در حال افزایش است. در سال ۲۰۱۹، MASH دومین اندیکاسیون رایج پیوند کبد بود. اثرات مفید کاهش وزن بر MASH به خوبی اثبات شده است. با دستیابی به ۱۰٪ کاهش وزن یا بیشتر به همراه اصلاح سبک زندگی یا با جراحی متابولیک چاقی، کاهش بروز MASH و پسرفت فیروز کبدی مشاهده شده است. در کار آزمایی های فاز ۲ با دوره های درمان ۴۸

استئاتو هیپاتیت مرتبط با اختلال متابولیک (MASH) یک بیماری کبدی پیشرونده است که با عوارض مرتبط با کبد و مرگ همراه است. اثر بخشی و ایمنی تیرز پاتاید، آگونیست پلی پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز و گیرنده های پپتید-۱ شبه گلوکاگون، در بیماران مبتلا به MASH و فیروز متوسط یا شدید نامشخص است.

استئاتو هیپاتیت مرتبط با اختلال متابولیک (MASH)، که قبلاً به عنوان استئاتو هیپاتیت غیر الکلی (NASH) شناخته می شد یک بیماری پیشرونده کبدی است که با تجمع بیش از حد چربی در کبد التهاب کبد و آسیب سلول های کبدی با یا



کردند و صحت و کامل بودن داده ها و وفاداری آزمایش را به پروتکل تضمین کردند.

شرکت کنندگان

شرکت کنندگان واجد شرایط، ۱۸ تا ۸۰ سال سن داشتند و دارای شاخص توده بدنی (وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) بین ۲۷ تا ۵۰، با یا بدون دیابت نوع ۲ بودند. معیارهای ورود به مطالعه تایید شده از نظر بافت شناسی تشخیص MASH با فیروز مرحله ۲ (F۲) یا ۳ (F۳) (در مقیاس ۰ [بدون فیروز] تا ۴ [سیروز]) و نمره فعالیت بیماری کبد چرب غیر الکلی ۴ (NAFLD) یا بالاتر در مقیاس ۰ تا ۸ نمرات بالاتر نشان دهنده بیماری شدیدتر)، نمره ۱ یا بالاتر برای هر زیر مولفه (استئاتوز [در مقیاس ۰ تا ۳]، هپاتوسلولار بالونینگ [در مقیاس ۰ تا ۲] و التهاب لوبولار [در مقیاس ۰ تا ۳]) بود. این معیارها توسط دو پاتولوژیست مرکزی (نویسندگان دانشگاهی) با استفاده از سیستم امتیازدهی شبکه تحقیقات بالینی NASH و بر اساس بیوپسی کبد که در غربالگری یا حداکثر ۶ ماه قبل از غربالگری انجام شده بود، ارزیابی شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از بیماری مزمن کبدی غیر از MASH، سیروز، مصرف بیش از حد الکل (تعریف شده به عنوان بیش از ۱۴ نوشیدنی استاندارد در هفته برای زنان و بیش از ۲۱ نوشیدنی استاندارد در هفته برای مردان)، دیابت نوع ۲ کنترل نشده (تعریف شده به عنوان سطح هموگلوبین گلیکوزیله بیش از ۹/۵٪) و استفاده از داروهای مخدوش کننده (از جمله آگونیست های گیرنده ۱ - GLP یا داروهایی که برای کاهش وزن در نظر گرفته شده اند). معیارهای واجد شرایط بودن کامل در پروتکل ذکر شده است.

هفته ای و ۷۲ هفته ای نشان داده شده که آگونیست های گیرنده پپتید - ۱ شبه گلوکاگون (۱ - GLP) برای رفع MASH مؤثر هستند اما برای پسریت فیروز مؤثر نیستند. نشان داده شده است که تیرز پاتاید، پلی پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز یک بار در هفته (GIP) و آگونیست گیرنده ۱ - GLP، کاهش وزن قابل توجهی را در کارآزمایی های کنترل شده با دارونما شامل افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، چاقی یا هر دو ایجاد می کند. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ درمان با تیرز پاتاید منجر به کاهش چربی کبد و بهبود بیومارکرهای MASH و فیروز شد. در اینجا ما نتایج کارآزمایی SYNERGY-NASH که در آن اثر بخشی و ایمنی تیرز پاتاید در بیماران مبتلا به MASH تأیید شده با بیوپسی و فیروز متوسط یا شدید را گزارش می کنیم.

روش ها

طراحی و نظارت آزمایشی

کارآزمایی SYNERGY-NASH یک کارآزمایی فاز ۲، چند مرکزی دوسوکور، تصادفی سازی شده و کنترل شده با دارونما بود که در ۱۳۰ سایت در ۱۰ کشور انجام شد (به پیوست تکمیلی در دسترس با متن کامل این مقاله در NEJM.org مراجعه کنید) پروتکل (موجود در NEJM.org) توسط هیئت بررسی اخلاقی در هر سایت تأیید شد. این کارآزمایی مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی، دستورالعمل های شورای بین المللی هماهنگی عملکرد بالینی انجام شد. همه شرکت کنندگان رضایت نامه آگاهانه کتبی ارائه کردند. کارآزمایی توسط اسپانسر الی لیلی با همکاری دو نویسنده دانشگاهی طراحی شد.

نظارت بر سایت، گردآوری داده ها و تجزیه و تحلیل داده ها توسط حامی مالی انجام شد. پیش نویس اول نسخه خطی توسط نویسنده اول و دوم نوشته شده است. همه نویسندگان در تفسیر داده ها شرکت کردند، بررسی انتقادی نسخه خطی را ارائه



Characteristic	Tirzepatide, 5 mg (N=47)	Tirzepatide, 10 mg (N=47)	Tirzepatide, 15 mg (N=48)	Placebo (N=48)	Total (N=190)
Age — yr	55.0±11.6	54.3±12.1	54.9±10.0	53.5±11.6	54.4±11.3
Female sex — no. (%)	27 (57)	26 (55)	29 (60)	27 (56)	109 (57)
Race or ethnic group — no. (%)†					
American Indian or Alaska Native	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	3 (2)
Asian	5 (11)	6 (13)	6 (12)	5 (10)	22 (12)
Black	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
White	41 (87)	39 (83)	41 (85)	43 (90)	164 (86)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)†	19 (40)	15 (32)	17 (35)	18 (38)	69 (36)
Body weight — kg	100.7±22.2	102.6±23.8	100.0±18.1	96.0±21.6	99.8±21.5
Body-mass index‡	36.1±6.0	36.6±6.3	35.9±5.7	36.0±6.7	36.1±6.1
Type 2 diabetes — no. (%)	26 (55)	27 (57)	29 (60)	29 (60)	111 (58)
Liver fibrosis stage — no. (%)§					
F2	17 (36)	25 (53)	22 (46)	17 (35)	81 (43)
F3	30 (64)	22 (47)	26 (54)	31 (65)	109 (57)
NAFLD activity score¶	5.4±1.0	5.3±0.9	5.0±0.9	5.3±1.0	5.3±0.9
Alanine aminotransferase (U/liter)	67.9±39.9	61.2±35.9	58.7±25.4	59.7±30.3	61.8±33.2
Aspartate aminotransferase (U/liter)	55.5±28.2	47.0±23.8	47.5±20.7	52.3±21.3	50.6±23.7
Glycated hemoglobin — %	6.6±1.3	6.4±1.1	6.4±0.9	6.8±1.2	6.5±1.1
Liver fat content — %	19.0±6.9	17.6±7.5	18.8±8.3	18.2±6.8	18.4±7.3
Extracellular hepatic water content — msec**	920.5±120.5	894.1±88.5	923.3±88.1	917.7±92.0	913.0±97.5
Liver stiffness — kPa††	12.6±5.9	11.1±4.3	11.4±5.7	12.0±5.1	11.8±5.3
Fibrosis-4 index score‡‡	1.8±1.1	1.5±0.7	1.5±0.6	1.6±0.7	1.6±0.8
NIS4 test score§§	0.8±0.2	0.7±0.2	0.8±0.2	0.8±0.2	0.8±0.2
Enhanced Liver Fibrosis test score¶¶	9.9±1.0	9.8±0.8	9.7±0.6	9.9±0.8	9.8±0.8
Pro-C3 — µg/liter	145.3±103.2	127.9±76.8	115.6±49.7	127.4±57.9	128.9±74.6

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding.

† Race and ethnic group were reported by the participants. Participants could be recorded as both White and Hispanic or Latino.

طرز عمل

شرکت کنندگان به طور تصادفی در نسبت ۱:۱:۱:۱ برای دریافت درمان نگهدارنده با تیرز پاتاید در دوزهای ۵ میلی گرم، ۱۰ میلی گرم، یا ۱۵ میلی گرم یا دریافت دارونما تقسیم شدند. همه دوزها به صورت زیر جلدی یک بار در هفته به مدت ۵۲ هفته تجویز شدند. تصادفی سازی با استفاده از یک سیستم پاسخگوی وب تعاملی (IWRS) انجام شد و بر اساس وضعیت دیابت نوع ۲ و منطقه جغرافیایی (ژاپن در مقابل ایالات متحده یا مکزیک در مقابل اروپا یا اسرائیل) طبقه بندی شد. دوز شروع تیرز پاتاید یا دارونما ۲/۵ میلی گرم بود و هر ۴ هفته یکبار با استفاده از IWRS، تا رسیدن به دوز نگهدارنده هدف، ۲/۵ میلی گرم افزایش می یافت. اگر افزایش دوز منجر به عوارض جانبی می شد، محققان می توانستند دوز را به دوز نگهدارنده کمتر کاهش دهند. در طول کارآزمایی همه شرکت کنندگان در مورد تغذیه و فعالیت بدنی مطابق با برنامه های سایت مشاوره دریافت کردند. بیوپسی کبد در پایان دوره درمان ۵۲ هفته ای برنامه ریزی شد و نتایج توسط پاتولوژیست مرکزی که از تکالیف گروه کارآزمایی و ویژگی های بالینی شرکت کنندگان بی اطلاع بودند، ارزیابی شد. در برخی موارد به دلیل خروج زودهنگام از کارآزمایی، در دسترس نبودن شرکت کننده، یا تاخیر در زمان بندی، به ویژه در طول همه گیری بیماری کروناویروس ۲۰۱۹، بیوپسی قبل یا بعد از هفته ۵۲ انجام شد. جزئیات بیشتر در مورد ارزیابی های بافت شناسی کبد در ضمیمه تکمیلی ارائه شده است.

Table 2. Changes from Baseline to Week 52 in Selected Liver End Points.*				
End Point	Tirzepatide, 5 mg (N = 47)	Tirzepatide, 10 mg (N = 47)	Tirzepatide, 15 mg (N = 48)	Placebo (N = 48)
Alanine aminotransferase				
Percentage change	-51.6±4.4	-56.0±3.8	-56.7±3.9	-5.6±9.1
LS mean difference between tirzepatide and placebo (95% CI) — percentage points	-48.7 (-60.2 to -33.9)	-53.4 (-63.8 to -40.0)	-54.1 (-64.3 to -41.0)	—
Aspartate aminotransferase				
Percentage change	-42.1±4.4	-47.7±3.7	-47.1±3.9	-3.8±7.7
LS mean difference between tirzepatide and placebo (95% CI) — percentage points	-39.8 (-51.4 to -25.5)	-45.7 (-55.9 to -33.0)	-45.1 (-55.3 to -32.4)	—
Liver fat content				
Percentage change	-45.7±8.0	-41.3±7.7	-57.0±8.1	-9.8±8.2
LS mean difference between tirzepatide and placebo (95% CI) — percentage points	-35.9 (-57.9 to -13.9)	-31.4 (-53.4 to -9.5)	-47.2 (-69.4 to -25.0)	—
Extracellular hepatic water content — msec				
Absolute change	-70.7±15.5	-87.2±13.3	-107.2±13.5	-16.7±14.2
LS mean difference between tirzepatide and placebo (95% CI)	-54.0 (-93.3 to -14.8)	-70.5 (-107.2 to -33.8)	-90.5 (-128.2 to -52.9)	—
Liver stiffness — kPa				
Absolute change	-3.1±0.7	-3.3±0.6	-3.5±0.6	-0.02±0.7
LS mean difference between tirzepatide and placebo (95% CI)	-3.1 (-5.0 to -1.2)	-3.3 (-5.1 to -1.5)	-3.5 (-5.3 to -1.7)	—
NIS4 test score				
Absolute change	-0.29±0.04	-0.36±0.04	-0.39±0.04	-0.02±0.04
LS mean difference between tirzepatide and placebo (95% CI)	-0.27 (-0.39 to -0.15)	-0.34 (-0.45 to -0.22)	-0.36 (-0.48 to -0.24)	—
Enhanced Liver Fibrosis test score				
Absolute change	-0.50±0.12	-0.47±0.11	-0.45±0.11	0.16±0.12
LS mean difference between tirzepatide and placebo (95% CI)	-0.66 (-0.98 to -0.33)	-0.63 (-0.94 to -0.31)	-0.61 (-0.93 to -0.29)	—
Pro-C3 — µg/liter				
Absolute change	-40.1±6.9	-45.7±6.2	-44.0±6.5	5.2±6.8
LS mean difference between tirzepatide and placebo (95% CI)	-45.3 (-64.4 to -26.1)	-50.9 (-69.0 to -32.7)	-49.1 (-67.4 to -30.9)	—

* Plus-minus values are estimates ±SE. The confidence intervals have not been adjusted for multiple comparisons and should not be used to infer definitive treatment effects. The number of participants with test results at baseline varied by test. Alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase data were analyzed with the use of log transformation. LS denotes least-squares.

نقاط پایانی و ارزیابی‌ها

نقطه پایانی اولیه رفع MASH بدون بدتر شدن فیروز (تعریف شده به عنوان عدم افزایش مرحله فیروز) در هفته ۵۲ بود. بهبود MASH به عنوان عدم بیماری کبدی استئاتوز (نمره استئاتوز ۰) یا استئاتوز ساده (نمره استئاتوز ۱، ۲ یا ۳) بدون استئاتو هپاتیت و نمره التهاب ۰ یا ۱ و نمره بالونینگ ۰ تعریف شد. نقاط پایانی ثانویه، که همه آنها در هفته ۵۲ ارزیابی شدند، کاهش حداقل یک مرحله فیروز بدون بدتر شدن MASH (تعریف شده به عنوان عدم افزایش در امتیاز فعالیت NAFLD)، افزایش حداقل یک مرحله فیروز، کاهش حداقل ۲ امتیاز در امتیاز فعالیت NAFLD با کاهش حداقل ۱ امتیاز در حداقل دو جزء امتیاز NAFLD (استئاتوز، هپاتوسلولار بالونینگ و التهاب لوبولار)، و تغییرات در محتوای چربی کبد و وزن بدن بود. (محتوای چربی کبد با MRI-PDFF ارزیابی می‌شود). تصاویر MRI برای ارزیابی به یک نرم افزار (Perspectum) در مرکز مطالعات منتقل شد. فهرستی از نقاط پایانی در پیوست تکمیلی ارائه شده است. این نقاط پایانی شامل تغییر در محتوای مایع خارج سلولی کبدی (که نشانه‌ای از التهاب فیروز کبدی را ارائه می‌دهد) که با استفاده از FibroScan تغییرات در سطوح آنزیم کبدی اندازه‌گیری شد، تغییرات در سطوح آنزیم‌های کبدی

و تغییرات در بیومارکرهای سرمی استئاتوهایت و فیروز، از جمله سیتوکراتین ۱۸ و سطح پروپیتید کلاژن ترمینال نوع III (Pro-C3)، نمرات تست فیروز تقویت شده کبد و شاخص فیروز - ۴ و نتیجه یک آزمایش خون تشخیصی غیرتهاجمی به نام NIS4 بود. ارزیابی‌های ایمنی شامل عوارض جانبی، علائم حیاتی ارزیابی‌های آزمایشگاهی بالینی و الکتروکاردیوگرام بود. رویدادهای بالینی منتخب توسط یک کمیته قضاوت خارجی مستقل که اعضای آن از تکالیف گروه کارآزمایی بی اطلاع بودند مورد قضاوت قرار گرفتند. جزئیات بیشتر از طراحی آزمایشی و روش‌ها قبلاً توضیح داده شده است.

تحلیل آماری

ما تخمین زدیم که در نمونه متشکل از ۱۹۶ شرکت کننده حداقل ۸۰ درصد افراد برتری هر سطح دوز تیرزپاتید نسبت به دارونما را با توجه به وضوح MASH بدون بدتر شدن فیروز (نقطه پایانی اولیه) به کارآزمایی ارائه می‌کند. حجم نمونه بر اساس این فرضیه بود که ۵/۴۲ درصد از شرکت‌کنندگان در گروه‌های تیرزپاتید و ۵/۱۲ درصد از شرکت‌کنندگان در گروه دارونما شرکت خواهند داشت و ۲۰ درصد از شرکت‌کنندگان از کارآزمایی کنار می‌روند. نقاط پایانی اثر بخشی با استفاده از یک برآورد که شامل داده‌های همه شرکت‌کنندگانی بود که تحت تصادفی سازی قرار گرفته بودند تجزیه و تحلیل شد. برای رسیدگی به داده‌های گمشده از جانهی چندگانه استفاده شد (به پیوست تکمیلی مراجعه کنید). یک تجزیه و تحلیل از پیش تعیین شده از نقطه پایانی اولیه انجام شد که در آن داده‌های مربوط به همه شرکت‌کنندگان به طور تصادفی به جز داده‌های به دست آمده پس از قطع دائمی تیرزپاتید یا دارونما گنجانده شد. تجزیه و تحلیل ایمنی شامل داده‌های به دست آمده از همه شرکت‌کنندگان به طور تصادفی در طول دوره درمان ۵۲ هفته‌ای و یک دوره پیگیری ایمنی ۴ هفته‌ای بود. از رگرسیون لجستیک برای تجزیه و تحلیل تمام نقاط انتهایی باینری استفاده شد.

مقایسه‌های بین گروه‌های آزمایشی برای متغیرهای پیوسته که در طول زمان ارزیابی شدند، با استفاده از مدل تحلیل کوواریانس یا مدل ترکیبی برای اندازه‌گیری‌های مکرر تحلیل شدند. تجزیه و تحلیل برای عوامل طبقه‌بندی (وضعیت دیابت نوع ۲ و منطقه جغرافیایی) تنظیم شد. تمام تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SAS نسخه ۹/۴ (SAS Institute) یا نرم افزار R نسخه ۴.۲.۲ (R Foundation for Statistical Computing) انجام شد. هیچ برنامه از پیش تعیین‌شده‌ای برای تنظیم به منظور مقایسه‌های چندگانه ساخته نشد. مقادیر P گزارش شده برای نقطه پایانی اولیه، منعکس‌کننده یک آزمون تعقیبی (post hoc) برای تطبیق سه مقایسه دوز با دارونما بود. تمام نقاط پایانی دیگر با استفاده از تخمین نقطه‌ای و فاصله اطمینان ۹۵ درصد گزارش شدند. فواصل اطمینان برای مقایسه‌های متعدد تنظیم نشده است و نباید برای استنباط اثرات درمانی قطعی استفاده شود. یک تحلیل موقت انجام شد و بر اساس نتایج، آزمایش بدون تغییر ادامه یافت (به پیوست تکمیلی مراجعه کنید). جزئیات بیشتر در طرح تجزیه و تحلیل آماری ارائه شده است که همراه با پروتکل در دسترس است.

نتایج

شرکت‌کنندگان

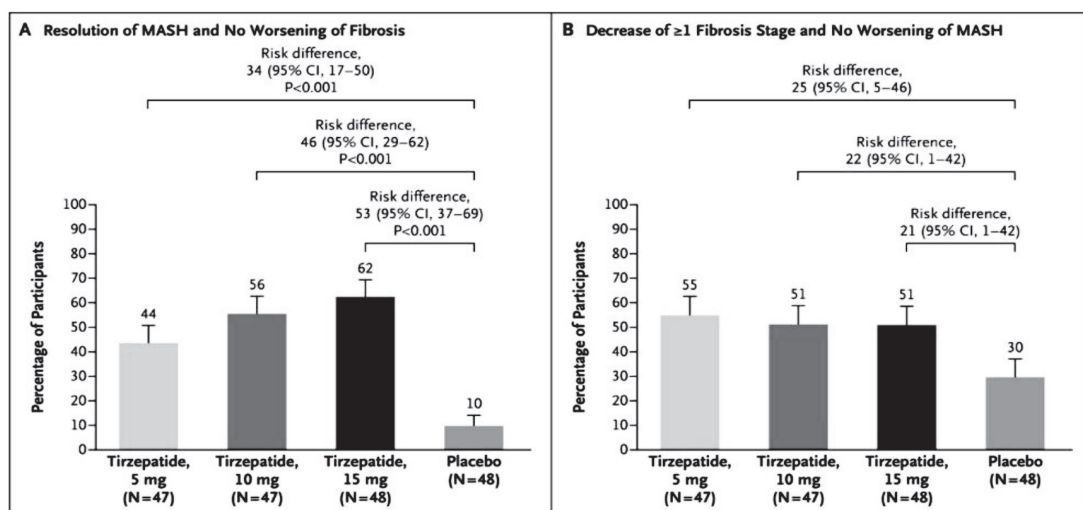
بین ۲۴ ژانویه ۲۰۲۰ تا ۱۰ ژانویه ۲۰۲۳، در مجموع ۱۹۰ شرکت‌کننده به صورت تصادفی انتخاب شدند.

به طور کلی، ۱۶۵ شرکت‌کننده (۸۷٪) کارآزمایی را تکمیل کردند، ۱۶۱ نفر (۸۵٪) رژیم آزمایشی را تکمیل کردند، و ۱۵۷ نفر (۸۳٪) نتایج بیوپسی کبد در پایان درمان را داشتند که قابل ارزیابی بود (شکل S۱ در ضمیمه تکمیلی). درصد شرکت‌کنندگانی که تا آخر، دوز اختصاص داده شده به طور تصادفی را با افزایش دوز دریافت کردند، ۹۶٪، ۹۶٪ و ۸۵٪ به ترتیب در گروه‌های ۵ میلی گرم، ۱۰ میلی گرم و ۱۵

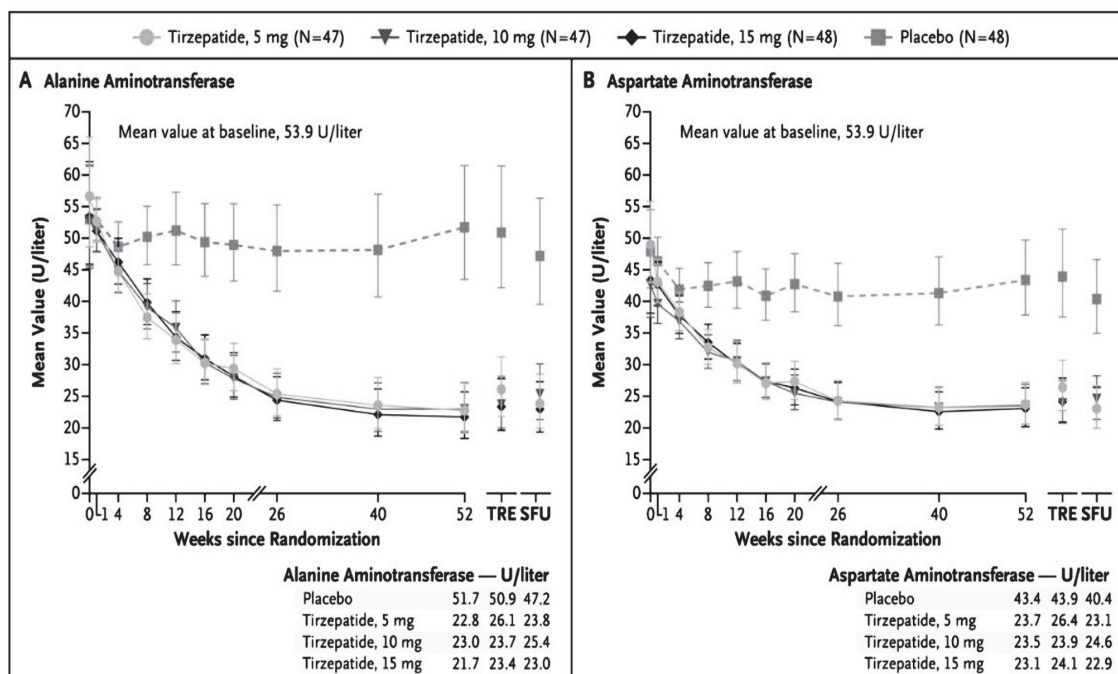
میلی گرم تیرزپاتاید بود. پس از رسیدن به دوز هدف، دوز در ۰، ۹ (۲۰٪) و ۳ (۷٪) نفر از این شرکت کنندگان کاهش یافت.

خصوصیات دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان در ابتدا به طور کلی در گروه‌های کارآزمایی مشابه بود، به جز میانگین سطح ۷- گلو تامیل ترانسفراز (GGT) که در گروه دارونما بیشتر از گروه‌های تیرزپاتاید بود (جدول ۱ و جدول S۲). اکثر شرکت کنندگان سفید پوست (۸۶٪) یا آسیایی (۱۲٪) بودند که ۳۶٪ آنها اسپانیایی یا لاتین تبار بودند. میانگین سنی ۵۴/۴ سال و میانگین شاخص توده بدنی ۳۶/۱ بود. در مجموع ۵۷ زن بودند و ۵۸٪ دیابت نوع ۲ داشتند به طور کلی، ۵۷٪ فیروز مرحله F۳ داشتند که میزان بروز در گروه دارونما و ۵ میلی گرم تیرزپاتاید بیشتر از گروه‌های دیگر بود. جدول S۱ نماینده جمعیت آزمایشی را توصیف می‌کند. جدول ۱ درصد شرکت کنندگانی که معیارهای رفع MASH را بدون بدتر شدن فیروز (نقطه پایانی اولیه) برآورده کردند در هر سه گروه تیرزپاتاید نسبت به گروه دارونما (۱۰٪) به طور قابل توجهی بالاتر بود. میزان بهبود ۴۴ درصد در گروه ۵ میلی گرم تیرزپاتاید (تفاوت در مقایسه با دارونما، ۳۴ امتیاز درصد؛ فاصله اطمینان ۹۵ درصد [۱۷، ۵۰ تا CI]، ۵۶ درصد در گروه ۱۰ میلی گرم تیرزپاتاید (تفاوت، ۴۶ درصد امتیاز؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان [۲۹، ۶۹ تا CI] و ۶۲٪ در گروه ۱۵ میلی گرم تیرزپاتاید بود (تفاوت، ۵۳ درصد، ۹۵٪ فاصله اطمینان [۳۶ تا ۶۹] $P < 0.001$) برای هر سه مقایسه) (شکل ۱A). نتایج تجزیه و تحلیل نقطه پایانی اولیه که در آن داده های همه شرکت کنندگانی که تحت تصادفی سازی قرار گرفته بودند، به جز داده‌های به دست آمده پس از قطع دائمی تیرزپاتاید یا دارونما، در شکل S۲ ارائه شده است.

درصد شرکت کنندگانی که حداقل یک مرحله بهبود فیروز (کاهش) بدون بدتر شدن MASH (نقطه پایان ثانویه کلیدی) داشتند در گروه دارونما ۳۰ درصد و در گروه ۵ میلی گرمی تیرزپاتاید ۵۵ درصد در گروه تیرزپاتاید ۱۰ میلی گرم ۵۱ درصد و در گروه ۱۵ میلی گرم تیرزپاتاید ۵۱ درصد بود (شکل ۱B). احتمالاً به دلیل پاسخ کمتر دارونما کاهش فیروز در میان شرکت کنندگان مبتلا به فیروز مرحله F۳ نسبت به افراد مبتلا به فیروز مرحله F۲ آشکارتر بود، (شکل S۳). درمان تیرزپاتاید تأثیر آشکاری بر درصد شرکت کنندگانی که کاهش حداقل دو مرحله فیروز بدون بدتر شدن MASH، افزایش حداقل یک مرحله فیروز یا عدم وجود فیروز در هفته ۵۲ داشتند، نداشت (شکل S۴ و جدول S۳). کاهش حداقل ۲ امتیازی در امتیاز فعالیت NAFLD با کاهش حداقل ۱ امتیازی در حداقل دو مؤلفه امتیاز فعالیت NAFLD در هفته ۵۲ در ۷۲ تا ۷۸ درصد از شرکت کنندگان در سه گروه تیرزپاتاید و در ۳۷ درصد از کسانی که در گروه دارونما قرار داشتند رخ داد. (شکل S۵).



تغییرات در سه جزء امتیاز فعالیت NAFLD در هفته ۵۲ به عنوان یک نقطه پایانی اکتشافی ارزیابی شد. در این تجزیه و تحلیل بهبود ۱ امتیازی در امتیاز استئاتوز در ۶۲ تا ۷۵ درصد از شرکت کنندگان در گروه های تیرزپاتید و در ۳۲ درصد از افراد در گروه دارونما رخ داد. بهبود ۱ امتیازی در امتیاز التهاب لوبولار در ۶۱ تا ۶۲ درصد از گروه های تیرزپاتید و در ۳۶ درصد از گروه های دارونما رخ داد و بهبود ۱ امتیازی در امتیاز هپاتوسلولار بالونینگ در ۷۷ تا ۸۲ درصد از گروه های تیرزپاتید و در ۵۴ درصد از گروه های دارونما رخ داد (جدول ۵۴). شکل ۵۶ تغییرات وزن بدن را پس از ۵۲ هفته در کل جمعیت کارآزمایی و در زیر گروه های شرکت کنندگان با یا بدون دیابت نوع ۲ نشان می دهد. در کل جمعیت آزمایشی، میانگین درصد تغییر در وزن بدن به ترتیب -۱۰/۷، -۱۳/۳ و -۱۵/۶٪ در گروه های ۵ میلی گرم، ۱۰ میلی گرم و ۱۵ میلی گرم تیرزپاتید در مقایسه با -۰/۸ درصد در گروه دارونما بود. به نظر می رسد ارتباطی بین درجات بیشتر کاهش وزن و کاهش بالاتر MASH بدون بدتر شدن فیروز وجود داشته باشد اما ارتباط بین کاهش وزن و کاهش فیروز بدون بدتر شدن MASH کمتر آشکار بود (شکل ۵۷). تغییرات در سطح لیپید سرم و سطح هموگلوبین گلیکوزیله در جدول ۵۵ نشان داده شده است. در بین سه دوز تیرزپاتید، در هفته ۵۲ برای سطوح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) (میانگین درصد کاهش، ۵۱/۶ تا ۵۶/۷٪)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) (۴۲/۱ تا ۷۴/۷٪) و GGT (۳۹/۳ تا ۴۹/۰٪) کاهش مشاهده شد. (جدول ۲ و شکل ۲ و جدول ۵۶ و شکل ۵۸). در یک تجزیه و تحلیل post hoc، سطح ALT در ۴۷٪، ۶۴٪ و ۷۵٪ از شرکت کنندگان به ترتیب در گروه های ۵ میلی گرم، ۱۰ میلی گرم و ۱۵ میلی گرم تیرزپاتید و در ۱۲ درصد از گروه های دارونما، نرمال شده بود (شکل ۵۹). تغییرات در محتوای چربی کبد (همانطور که توسط MRI PDFF ارزیابی شد)، محتوای آب خارج سلولی کبدی (که توسط iron-corrected T1-weighted MRI ارزیابی شد)، سفتی کبد، نتایج تست NIS^۴، امتیاز تست فیروز کبد، سطح Pro-C^۳، سطح سیتوکراتین ۱۸ و امتیاز شاخص فیروز - ۴ در جدول ۲ و جدول ۵۶ نشان داده شده است.



به طور کلی، عوارض جانبی در ۹۲٪ از شرکت کنندگان در گروه‌های تیرزپاتاید و در ۸۳٪ از افراد در گروه دارونما گزارش شد (جدول ۳).

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده با تیرز پاتاید عوارض گوارشی بود، و بیشتر (۹۶٪) شدت خفیف یا متوسط داشتند. قطع تیرزپاتاید یا دارونما به دلیل یک عارضه جانبی در ۴٪ از شرکت کنندگان در گروه‌های تیرزپاتاید و همچنین در ۴٪ از افراد در گروه دارونما رخ داد. عوارض جانبی جدی در ۹ شرکت کننده (۶٪) در گروه‌های تیرزپاتاید و در سه شرکت کننده (۶٪) در گروه دارونما گزارش شد. فهرستی از عوارض جانبی جدی در جدول ۵۷ ارائه شده است.

Table 3. Adverse Events.*					
Variable	Tirzepatide, 5 mg (N=47)	Tirzepatide, 10 mg (N=47)	Tirzepatide, 15 mg (N=48)	Placebo (N=48)	Total (N=190)
	number (percent)				
Any adverse event	43 (91)	44 (94)	44 (92)	40 (83)	171 (90)
Any serious adverse event	5 (11)	4 (9)	0	3 (6)	12 (6)
Adverse event leading to the discontinuation of tirzepatide or placebo	2 (4)	0	4 (8)	2 (4)	8 (4)
Gastrointestinal disorder leading to the discontinuation of tirzepatide or placebo	2 (4)	0	2 (4)	1 (2)	5 (3)
Adverse event from any system organ class, according to preferred term	43 (91)	44 (94)	44 (92)	40 (83)	171 (90)
Nausea	17 (36)	16 (34)	21 (44)	6 (12)	60 (32)
Diarrhea	15 (32)	17 (36)	13 (27)	11 (23)	56 (29)
Decreased appetite	9 (19)	10 (21)	11 (23)	1 (2)	31 (16)
Constipation	11 (23)	9 (19)	7 (15)	3 (6)	30 (16)
Covid-19	5 (11)	6 (13)	9 (19)	4 (8)	24 (13)
Headache	3 (6)	6 (13)	3 (6)	5 (10)	17 (9)
Abdominal distention	3 (6)	3 (6)	6 (12)	4 (8)	16 (8)
Abdominal pain	6 (13)	3 (6)	4 (8)	3 (6)	16 (8)
Fatigue	4 (9)	4 (9)	5 (10)	3 (6)	16 (8)
Dizziness	2 (4)	6 (13)	4 (8)	2 (4)	14 (7)
Dyspepsia	2 (4)	8 (17)	2 (4)	2 (4)	14 (7)
Vomiting	3 (6)	3 (6)	7 (15)	1 (2)	14 (7)
Weight decreased	5 (11)	3 (6)	4 (8)	0	12 (6)
Urinary tract infection	2 (4)	3 (6)	2 (4)	4 (8)	11 (6)
Abdominal pain, upper	6 (13)	2 (4)	0	2 (4)	10 (5)
Arthralgia	5 (11)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	10 (5)
Adjudicated major adverse cardiovascular event†	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
Adjudicated MASH-related clinical events, all with progression to cirrhosis‡	2 (4)	2 (4)	0	2 (4)	6 (3)

* Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

† The adjudicated major adverse cardiovascular event that occurred in one participant was a transient ischemic attack. Major adverse cardiovascular events were defined as myocardial infarction, hospitalization for unstable angina, hospitalization for heart failure, coronary interventions such as coronary-artery bypass graft and percutaneous coronary intervention, and cerebrovascular events including cerebrovascular accident (stroke) and transient ischemic attack.

‡ One additional participant in the 5-mg tirzepatide group had fibrosis that progressed from stage F3 to stage F4 on the basis of the central pathologist's assessment, but this result was adjudicated as "no event" on the basis of information obtained from the investigator and the local pathologist who performed a side-by-side comparison of the biopsy results at baseline with those at the end of treatment.

مواردی از پیشرفت به سیروز در چهار شرکت کننده (۳٪) در گروه تیرزپاتاید و در دو شرکت کننده (۴٪) در گروه دارونما (جدول ۳) رخ داد. شواهدی از آسیب کبدی ناشی از دارو وجود نداشت (شکل ۱۰S). یک رویداد نامطلوب قلبی عروقی اصلی (حمله ایسکمیک گذرا) در گروه ۵ میلی گرم تیرز پاتاید رخ داد. عوارض جانبی مرتبط با کیسه صفرا در چهار شرکت کننده (۳٪) در گروه های تیرزپاتاید و در یک شرکت کننده (۲٪) در گروه دارونما گزارش شد. هیچ موردی از پانکراتیت حاد گزارش نشده است.

بحث

در هفته ۵۲، هر سه دوز تیرزپاتاید - یک بار در هفته آگونیست گیرنده GIP و ۱-GLP - نسبت به دارونما از نظر بهبود MASH بدون بدتر شدن فیروز، برتر بودند. درمان تیرز پاتاید با تغییراتی در فیروز، و امتیازات فعالیت NAFLD، از جمله استئاتوز، التهاب لوبولار، و هپاتوسلولار بالونینگ همراه بود. علاوه بر این، تغییرات در وزن بدن در نشانگرهای خونی آسیب کبدی، از جمله سطوح سرمی، GGT، ALT، AST و سیتوکراتین ۱۸، و در بیومارکرهای چربی کبد، التهاب و فیروز، مانند محتوای چربی کبد، محتوای آب خارج سلولی کبدی، سفتی کبد، سطح Pro-C₃، امتیاز تست فیروز کبد و نتایج تست NIS^۴ مشاهده شد. کاهش وزن ناشی از مداخلات سبک زندگی، جراحی متابولیک چاقی و استفاده از آگونیستهای گیرنده GLP-۱ تأثیر مفیدی بر MASH دارد. در حالی که کارآزمایی‌های قبلی کاهش قابل توجهی در وزن بدن و چربی کبد با درمان تیرزپاتاید نشان داده‌اند، این کارآزمایی شامل استفاده از ارزیابی‌های بافت‌شناسی نیز بود تا نشان دهد که درمان با تیرز پاتاید منجر به بهتر شدن MASH نسبت به دارونما بدون بدتر شدن فیروز می‌شود. افزودن آگونیسم گیرنده GIP به آگونیسم گیرنده ۱-GLP نه تنها میزان کاهش وزن را افزایش می‌دهد، بلکه اثرات مستقیمی بر بافت چربی سفید

دارد که ممکن است برای بیماران مبتلا به MASH مفید باشد. در بافت چربی سفید زیر جلدی، فعال شدن گیرنده GIP باعث افزایش جریان خون در بافت چربی افزایش جذب تری گلیسیرید پس از غذا و بهبود حساسیت به انسولین می‌شود. در مدل‌های پیش بالینی، اثرات حساس کننده به انسولین آگونیسم گیرنده GIP مستقل از تغییرات وزن بدن است، و در آزمایش‌های بالینی، درمان تیرز پاتاید نسبت به آگونیست‌های گیرنده ۱-GLP بهبود بیشتری در حساسیت به انسولین به همراه داشت. ذخیره‌سازی بهتر چربی در بافت چربی سفید ممکن است رسوب چربی نابجا را در کبد کاهش دهد. تیرزپاتاید علاوه بر اثراتی که بر بافت چربی دارد باعث افزایش اکسیداسیون چربی در حین کاهش وزن می‌شود. فرض شده است که بهبود MASH منجر به پسرفت فیروز و کاهش پیامدهای نامطلوب کبدی می‌شود (همچنین به عنوان MALO شناخته می‌شود). در یک مطالعه، کاهش فعالیت بیماری با بهبود فیروز و افزایش فعالیت بیماری با پیشرفت فیروز مرتبط بود. در یک مطالعه مشاهده‌ای، کاهش وزن ناشی از جراحی متابولیک چاقی نشان داد که پیامدهای نامطلوب عمده کبد را کاهش می‌دهد. با این حال، بهبود MASH پس از جراحی سریعتر از پسرفت فیروز رخ می‌دهد. یک مطالعه طولی نشان داد که درصد بیشتری از بیماران حداقل یک مرحله بهبود فیروز را در ۵ سال پس از جراحی نسبت به ۱ سال پس از جراحی داشتند.

بنابراین، دوره‌های درمانی بیشتر از ۵۲ تا ۷۲ هفته احتمالاً برای نشان دادن اثرات درمانی قابل توجه بر فیروز با عوامل دارویی که باعث کاهش وزن می‌شوند مورد نیاز باشد. مدت زمان نسبتاً کوتاه کارآزمایی ۵۲ هفته (SYNERGY-NASH) ممکن است باعث بروز مشابه بهبود فیروز (۵۱ تا ۵۵٪) در سه دوز تیرزپاتاید شود. روش دیگر، پس رفت فیروز تقریباً تا ۵۰٪ ممکن است بر اثر کاهش وزن باشد. استفاده از تیرزپاتاید در ترکیب با سایر عوامل ممکن است منجر به بروز بیشتر کاهش فیروز

شود. این عوامل ممکن است شامل آنالوگ‌های فاکتور رشد فیروپلاست ۲۱ آگونیست‌های pan-PPAR (گیرنده فعال شده با تکثیر پراکسی زوم) یا آگونیست‌های انتخابی بتا گیرنده هورمون تیروئید باشد. نمایه ایمنی تیرزپاتاید در این کارآزمایی با افراد مبتلا به MASH با آنچه در کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ قبلی که شامل افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، چاقی یا هر دو بود، مطابقت داشت. عوارض گوارشی (تهوع، اسهال و یبوست) شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده و عمدتاً خفیف یا متوسط بودند. بروز تهوع و اسهال در هر دو گروه دارونما و گروه تیرزپاتاید کارآزمایی کنونی بیشتر از گروه‌های مربوط به کارآزمایی SURPASS-۱ (یک کارآزمایی فاز ۳ شامل بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲) و کارآزمایی SURMOUNT-۱ (یک کارآزمایی فاز ۳ شامل بیماران مبتلا به چاقی اما بدون دیابت نوع ۲) بود (شکل S۱۱)، اما بروز عوارض جانبی منجر به قطع تیرزپاتاید یا دارونما مشابه بود (شکل S۱۲). هیچ گزارشی از آسیب کبدی یا پانکراتیت ناشی از دارو وجود نداشت. هیچ سیگنال ایمنی جدیدی شناسایی نشد. نقاط قوت این کارآزمایی شامل طراحی چند مرکزی، بین‌المللی، دوسوکور، تصادفی و کنترل شده با دارونما است. نتایج بیوپسی کبد توسط دو پاتولوژیست متخصص کبد به صورت کور ارزیابی شد. معیارهای نقاط پایانی توسط سازمان غذا و دارو و آژانس دارویی اروپا تأیید شده است. کارآزمایی شامل تعداد کافی از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد بدون دیابت بود. محدودیت‌های کلیدی کارآزمایی حجم نمونه بود، که قدرت آماری کافی برای ارزیابی اثر تیرزپاتاید بر فیروز در حالی که مقایسه‌های چندگانه را کنترل می‌کرد را ارائه نمی‌کرد و مدت زمان کارآزمایی، که برای ارزیابی اثر تیرزپاتاید بر عوارض جانبی عمده پیامدهای کبدی بسیار کوتاه بود. این کارآزمایی ایمنی و اثر بخشی تیرزپاتاید را در بیماران مبتلا به MASH که به سیروز پیشرفت کرده بودند، ارزیابی نکرد. هیچ تعدیلی برای تعدد در محاسبه اندازه نمونه و فواصل اطمینان انجام نشد.

اگرچه این کارآزمایی نماینده خوبی از افراد آسیایی و اسپانیایی تبار بود، اما افراد آفریقایی و هندی تبار کمتر حضور داشتند. در این کارآزمایی، درمان با تیرزپاتاید، یک آگونیست گیرنده GIP و ۱-GLP با توجه به بهبود MASH بدون بدتر شدن فیروز در بیماران مبتلا به MASH و فیروز متوسط یا شدید، مؤثرتر از دارونما بود. برای ارزیابی بیشتر کارآیی و ایمنی تیرزپاتاید برای درمان MASH با فیروز کبدی و تعیین اینکه آیا درمان تیرزپاتاید میتواند خطر پیامدهای نامطلوب کبدی را کاهش دهد، آزمایش‌های بزرگ‌تر و طولانی‌تری مورد نیاز است.

سندرم روده تحریک پذیر همراه با اسهال ناشی از استرس و کاهش اینترفرون نوع I به واسطه اسپرمیدین

نویسندگان:

Li Zgang, Hao-li Wang I, Ya-fang Zhang, Xhn-tao, Ting-ting Wu, Zhi-hui Huang, Wan-jun Jiang, Ke-qi Fan

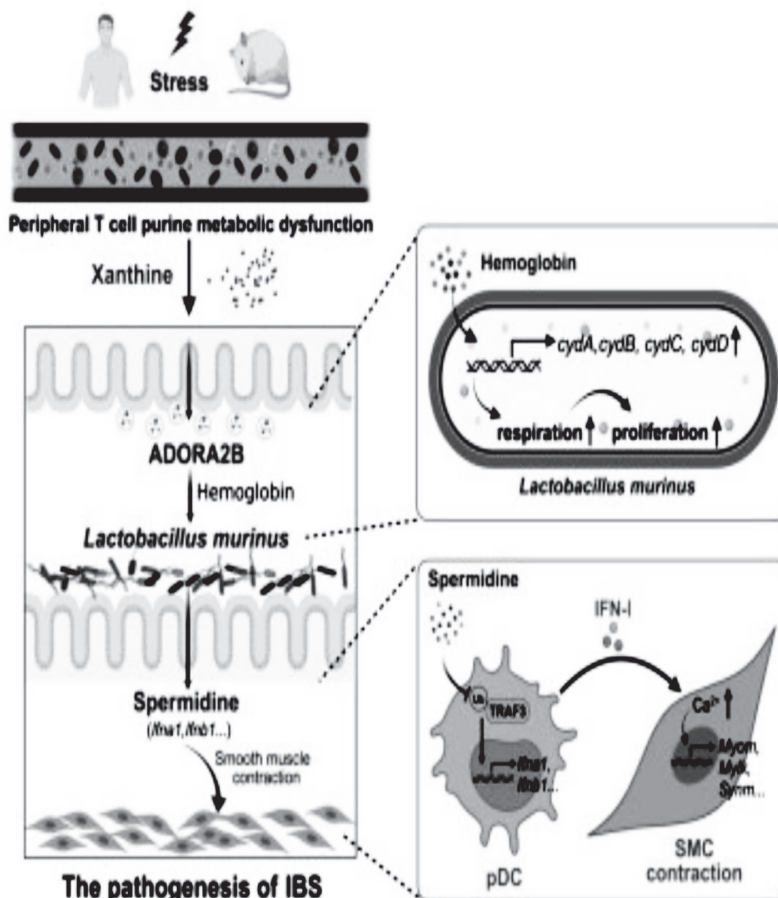
مترجم: گیلدا خسرونی

بر عملکرد سیستم گوارش تأثیر بگذارد و منجر به تغییر در حرکات روده شود. علاوه بر این، استرس همچنین می‌تواند بر محور روده - مغز، تأثیر بگذارد و در نتیجه سیگنال‌های درد تقویت شده و حساسیت به محرک‌های روده افزایش یابد. این تحقیق نشان داد که استرس خارجی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) را فعال می‌کند و منجر به ترشح نوراپی نفرین و کورتیزول می‌شود. این دو انتقال دهنده عصبی با هم فعالیت پاراسمپاتیک ساکرال را القا می‌کنند که در نهایت منجر به حساسیت بیش از حد در پاسخ‌های روده می‌شود. استرس همچنین می‌تواند گیرنده‌های تیروزین کیناز بیان شده بر روی الیاف آوران را فعال کند و کانال‌های ولتاژی پتاسیم/سدیم را در نورون‌های گانگلیون ریشه پشتی کولون (DRGs) تنظیم می‌کند، که همگی پاسخ‌های حساسیت احشایی را افزایش می‌دهند. علاوه بر ناهنجاری‌های سیستم عصبی کولون، استرس تغییرات پاتولوژیک دیگری از جمله افزایش نفوذپذیری روده، بیش فعال سازی سلول‌های ایمنی (IMCs) و اختلال در میکروبیوتای روده را نیز ایجاد می‌کند. ما دریافتیم که استرس مزمن مستقیماً باعث تولید بیش از حد گزانتین (Xan) توسط سلول‌های

سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) یک اختلال مزمن عملکردی دستگاه گوارش (GI) با دوره‌های مداوم یا متناوب است. علائم IBS می‌تواند متفاوت باشد، اما به طور کلی شامل اسپاسم روده بزرگ، درد مزمن شکم، نفخ، و تغییر عادات روده، از جمله اسهال، یبوست یا هر دو است. IBS همراه با اسهال (IBS-D) یک اختلال گوارشی شایع است که روده بزرگ را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با ناراحتی مکرر شکم، نفخ، و تغییرات در حرکات روده از جمله اسهال مشخص می‌شود. تصور می‌شود که شروع IBS-D ناشی از عفونت دستگاه گوارش، رژیم غذایی، ژنتیک، استرس روانی و عوامل دیگر است که منجر به افزایش نفوذپذیری روده، بیش فعال شدن ایمنی، دیس باکتریوز روده و اختلالات متابولیک می‌شود. با این حال، درک فعلی از مکانیسم IBS ناشی از استرس محدود است و تغییرات پاتولوژیک مرتبط و اهداف دارویی دقیق مشخص نشده است. استرس نقش مهمی در ایجاد و تشدید IBS-D دارد. تجزیه و تحلیل گسترده ژنوم نشان داد که استعداد ژنتیکی به IBS-D بیشتر با اختلالات خلقی، از جمله علائم اضطراب و افسردگی مرتبط است. استرس می‌تواند با تغییر انقباضات ماهیچه‌های روده



CD4⁺T می‌شود که در آمیگدال انباشته شده و موجب بیش فعالی الیگودندروسیت‌ها می‌شود. جالب توجه است، یک مطالعه طولی اخیر همچنین نشان داد که مصرف هیپوگزانتین (HypoXan) ارتباط نزدیکی با شروع IBS همراه با بیوست (IBS-C) و IBS-D دارد. با این حال، اینکه آیا اختلال متابولیسم پورین مهم‌ترین عامل در IBS ناشی از استرس و مکانیسم اساسی آن است، هنوز مشخص نیست. میکروبیوتای روده مجموعه پیچیده‌ای از میکروارگانیسم‌ها است که در دستگاه گوارش انسان ساکن هستند. هنگامی که تعادل میکروبیوتای روده بهم می‌ریزد، می‌تواند منجر به اختلالات دستگاه گوارش مختلف، از جمله IBS-D شود. با این حال، این که کدام سویه مستقیماً در بروز IBS-D دخیل است، هنوز مشخص نشده است و مکانیسم اثر آن نیز نامشخص است. گزارش‌های قبلی نشان داد که پلی‌آمین‌های مشتق شده از میکروب‌های روده در همانندسازی DNA، رونویسی RNA، سنتز پروتئین نقش دارند. در این مطالعه، ما دریافتیم که اسپرمیدین مشتق شده از لاکتوباسیلوس مورینوس مستقیماً باعث شروع IBS-D می‌شود. اگرچه اسپرمیدین دارای اثرات فیزیولوژیکی متنوعی از جمله تنظیم اتوفاجی، حفظ هموستاز، مهار التهاب و متابولیسم لیپید می‌باشد، اما نحوه کمک آن به پاتوژنز IBS-D ناشی از استرس ناشناخته باقی مانده است. در این مطالعه، ما دریافتیم که انواع استرس باعث افزایش علائم مشابه IBS-D می‌شوند که می‌تواند با مهار سنتز پورین مختل شود. جالب توجه است، تجزیه و تحلیل multiomics نشان داد که کاهش IFN- α در pDC ها وابسته به اسپرمیدین مشتق شده از *L. murinus* در روده است، که پلی‌یوکیوتیناسیون مرتبط با TRAF3 K63 را در pDC ها مهار می‌کند. جهش اورنیتین دکربوکسیلاز (*L. murinus murinus* Δ SpeC/F) (ODC) نه تنها سنتز اسپرمیدین را کاهش داد، بلکه حساسیت احشایی موش‌های پیوندی را نیز کاهش داد. تحقیقات ما ارتباط ذاتی بین اختلالات متابولیک ایمنی، استرس روانپزشکی، اختلال میکروبیوتا و اختلال انقباضی عضله صاف کولون را روشن کرد و اهداف دارویی را برای درمان شخصی حساسیت احشایی ناشی از استرس و انقباض بیش از حد ماهیچه‌های صاف ارائه کرد.



کارآزمایی تصادفی خوشه‌ای برای کاهش مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی

نویسندگان:

The Healing Communities Study Consortium

مترجم: گیلدا خسرونی

و توزیع نالوکسون، استفاده از داروها (از جمله متادون و بوپرنورفین) برای درمان اختلال مصرف مواد افیونی و روش‌های ایمن‌تر تجویز و در دسترس بودن مواد افیونی (به عنوان مثال، ایمنی مواد مخدر تجویزی) بود. علی‌رغم تلاش‌ها برای پیشبرد شیوه‌های مبتنی بر شواهد در ایالات متحده، موانعی مانند بدن‌امی و مقررات مانع ارائه مراقبت‌ها، گزینه‌های حمل و نقل، دسترسی به تجویز کننده و در دسترس بودن نالوکسون وجود دارد. در ایالات متحده، کمتر از ۱ نفر از هر ۵ فرد مبتلا به اختلال مصرف مواد افیونی، در سال ۲۰۲۱، داروهایی را برای درمان دریافت کردند، که این میزان حتی در میان سیاه پوستان پایین‌تر بود. طبق مدل‌های شبیه‌سازی، آموزش آوردوز در سطح جامعه و ایجاد آگاهی در مورد در دسترس بودن توزیع نالوکسون به کاهش قابل توجه در مرگ‌های ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی کافی نیست. برای مقابله با این موانع، مؤسسه ملی سلامت، مطالعه HEALing را راه‌اندازی کرد (HCS)، یک کارآزمایی علمی-اجرایی بزرگ و چند دولتی با تمرکز بر مصرف مواد بود. کنسرسیوم تحقیقاتی HCS با هدف اصلی کاهش میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد

میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی با افزایش تعداد سالانه مرگ و میر از ۸۰۵۰ نفر در سال ۱۹۹۱ به ۸۲۱۳۶ نفر در سال ۲۰۲۲، یک بلای فزاینده در ایالات متحده بوده است. این افزایش در ابتدا به دلیل تجویز بیش از حد مواد افیونی و اخیراً به گسترش فتانیل در عرضه مواد مخدر غیرقانونی نسبت داده شد. فتانیل به ماده افیونی غیرقانونی اولیه تبدیل شده و در محرک‌ها و قرص‌های تقلبی موجود می‌باشد و همچنین میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی را به طور نامتناسبی در میان جمعیت‌های سیاه پوست و بومی افزایش داده است. در سال ۲۰۱۶ رئیس عملیاتی سازمان خدمات بهداشت عمومی ایالات متحده از متخصصان پزشکی خواست تا به بحران مواد افیونی از طریق حمایت، کاهش بدن‌امی، پذیرش درمان برای اختلال مصرف مواد افیونی و تجویز ایمن‌تر مواد افیونی رسیدگی کنند. آکادمی ملی پزشکی این توصیه را در سال ۲۰۱۷ تکرار کرد. هر دو گزارش ارزش اقدامات مبتنی بر شواهد برای جلوگیری یا معکوس کردن مصرف بیش از حد مواد افیونی را برجسته کردند. این اقدامات شامل آموزش در مورد پیشگیری از مصرف بیش از حد



مواد افیونی مداخله مبتنی بر داده‌ها (CTH) را به منظور افزایش سریع استراتژی‌ها و اجرای کمپین‌های ارتباطی در جوامع بسیار آسیب دیده در کنتاکی، ماساچوست نیویورک و اوهایو طراحی کرد.

روش‌ها

طراحی و نظارت آزمایشی

HCS یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی خوشه‌ای، در سطح جامعه، چند سایتی برای ارزیابی مداخله CTH در کاهش میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی در جوامع بسیار آسیب دیده بود. پروتکل آزمایشی که با متن کامل این مقاله در NEJM.org موجود است توسط Advarra شرکتی که خدمات بررسی تحقیقاتی ارائه می‌کند، به عنوان هیئت بازبینی برای کارآزمایی تأیید شد. هیئت نظارت بر داده‌ها و ایمنی، که توسط مؤسسه ملی سوء مصرف مواد مخدر تعیین شده بود، کارآزمایی را زیر نظر داشت. داده‌هایی که در این کارآزمایی گزارش می‌شوند با توافق‌های چندگانه استفاده از داده‌ها بین محققان و آژانس‌های ارائه‌دهنده داده‌ها محافظت می‌شوند.

جمعیت آزمایشی

همه شرکت کنندگان متعلق به جامعه‌ای بودند که نرخ پایه بالایی از مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی داشتند (۲۵٪ در هر ۱۰۰۰۰۰ بزرگسال). حداقل ۳۰ درصد از جوامع روستایی بودند. ویژگی‌های دموگرافیک جمعیت‌های آزمایشی شبیه به آن دسته از جمعیت‌های کل ایالات متحده بود که به شدت تحت تأثیر مصرف بیش از حد مواد مخدر کشنده قرار گرفته بودند (شکل S۲).

روش‌های آزمایشی، مداخله و تصادفی سازی مداخله CTH از رویکرد مبتنی بر شواهد اقتباس شد که از یک فرآیند پنج مرحله‌ای برای حمایت از جوامع در انتخاب و اجرای شیوه‌های مبتنی بر شواهد برای جلوگیری از مصرف مواد در نوجوانان استفاده می‌کرد. مداخله CTH از یک فرآیند برنامه‌ریزی استفاده کرد که شامل ساکنان محلی می‌شد که از طریق حرفه یا تجربه شخصی خود

در بحران اختلال مصرف مواد افیونی گرفتار بودند. ائتلاف‌ها با استفاده از داده‌ها برای درک شکاف‌ها و منابع، اثر مصرف بیش از حد مواد افیونی را ارزیابی کردند. آنها کمپین‌های ارتباطی را برای ترویج آموزش مصرف بیش از حد مواد افیونی و توزیع نالوکسان، استفاده از داروها برای اختلال مصرف مواد افیونی، و پیام‌هایی برای کاهش بدن‌امی از طریق کانال‌های رسانه‌های چاپی، دیجیتال، رادیویی، فضای باز و رسانه‌های اجتماعی اجرا کردند. محققین HCS قبلاً چارچوب علمی اجرایی و مداخله CTH را به همراه استراتژی‌ها و منابع پیاده سازی فرآیندهای درگیر جامعه برای انتخاب و ترویج پذیرش و پایداری شیوه‌های مبتنی بر شواهد، کمپین‌های ارتباطی برای افزایش تقاضا و کاهش بدن‌امی را شرح داده‌اند. تعداد افرادی که در معرض هر استراتژی قرار گرفته بودند به طور یکسان ارزیابی نشد. بنابراین، آستانه تعریف عملی برای پیاده سازی، ارائه یک سرویس واحد بود. ما از یک روش تصادفی سازی محدود با متغیرهای کمکی استفاده کردیم. در هر ایالت، گروه‌های مداخله و کنترل بر اساس طبقه بندی شهری یا روستایی، میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی و جمعیت متعادل شدند.

جدول زمانی

مداخله از ژانویه ۲۰۲۰ تا ژوئن ۲۰۲۲ و بعداً از ژوئیه ۲۰۲۲ تا دسامبر ۲۰۲۳ به جوامع کنترل قبلی ارائه شد (شکل S۳). دوره مقایسه بین جوامع مداخله و کنترل، دوره ۱۲ ماهه از ابتدای جولای ۲۰۲۱ تا پایان ژوئن ۲۰۲۲ بود.

پیامدها

پیامد اولیه، تعداد مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی در میان بزرگسالان جامعه بود که از گواهی‌های مرگ با مصرف بیش از حد مواد مخدر به عنوان علت زمینه‌ای مرگ ناشی از مصرف مواد افیونی مشخص شد.

بر اساس آدرس محل سکونت در گواهی فوت، مرگ به جوامع فردی نسبت داده شد. یک تحلیل post hoc ثانویه تغییر نرخ‌ها را از سال ۲۰۱۹ تا دوره مقایسه به



عنوان نتیجه ارزیابی کرد.

رویدادهای نامطلوب

برای ارزیابی عوارض جانبی احتمالی و عوارض جانبی جدی در جامعه، از میانگین نرخ خدمات پزشکی اورژانس برای هر مصرف بیش از حد مشکوک به ازای هر ۱۰۰۰ بزرگسال استفاده کردیم. اگر میزان بروز در یک ماه بیش از ۳ انحراف استاندارد بالاتر از میانگین متحرک ۳ ماه قبل برای عوارض جانبی یا بیش از ۴ انحراف استاندارد برای عوارض جانبی جدی افزایش یابد، عوارض جانبی و عوارض جانبی جدی گزارش می شد. تعداد خدمات پزشکی اورژانسی که برای یک مورد مشکوک به مصرف بیش از حد مواد افیونی انجام می شود یک معیار جایگزین برای مرگهای ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی بود زیرا زمان بسیار کوتاه تری برای داده های مربوط به این موارد در مقایسه با مرگها (۱ تا ۳ ماه در مقابل ۶ تا ۱۱ ماه) وجود داشت.

نتایج

ویژگی های پایه ۶۷ گروه (جمعیت بالغ ۸.۲ میلیون نفر) به طور تصادفی در دو گروه مداخله (۳۴ دسته، از جمله ۱۵ روستا) یا گروه کنترل (۳۳ دسته، از جمله ۱۴ روستا) قرار گرفتند (شکل ۱ و شکل S۵). جوامع تعیین شده شامل ۴۸ شهرستان، ۱۴ شهر (۱۱ شهر در ماساچوست و ۳ شهر در نیویورک) و چند روستا بود (۵ روستا در ماساچوست). میانگین ($\pm$ انحراف معیار) نرخ پایه مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی در گروه مداخله و گروه کنترل مشابه بود (به ترتیب $22/8 \pm 38/2$ و $20/3 \pm 37/1$ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر). ویژگی های جامعه پایه در جدول ۱ نشان داده شده است.

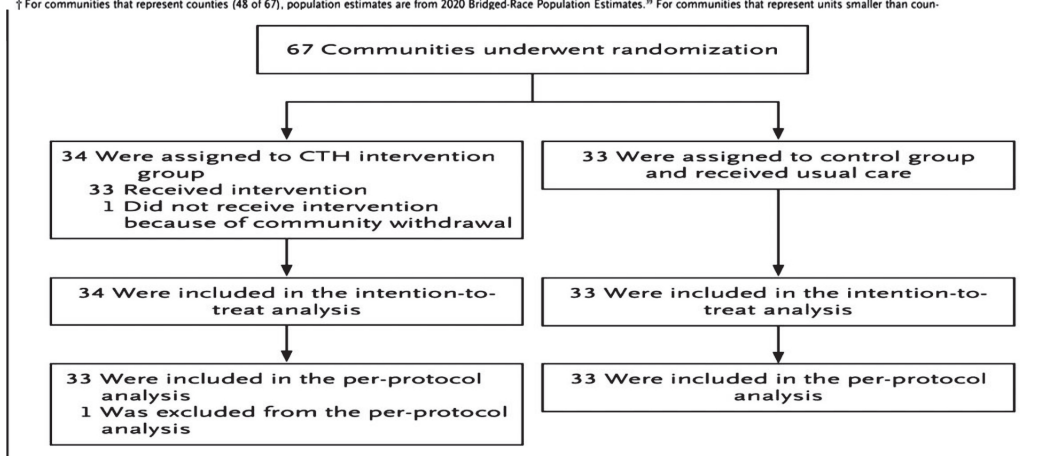
اجرای شیوه های مبتنی بر شواهد:

جوامع مداخله ۶۱۵ استراتژی را اجرا کردند. (۲۵۴ مورد شامل آموزش در مورد مصرف بیش از حد مواد افیونی و توزیع نالوکسون، ۲۵۶ مورد شامل استفاده از داروها برای اختلال مصرف مواد افیونی، و ۱۰۵ مورد شامل مصرف ایمن مواد مخدر با نسخه تجویز شده). با این حال، تنها ۲۳۵ از ۶۱۵ استراتژی (۳۸٪) قبل از دوره مقایسه اجرا شد: ۴۳ درصد شامل آموزش آوردوز و توزیع نالوکسان، ۳۶ درصد شامل استفاده از داروها برای اختلال مصرف مواد افیونی و ۳۲ درصد شامل مصرف ایمن مواد مخدر با نسخه پزشک بود. جزئیات مربوط به اجرای این استراتژی ها در جداول S۴، S۳، و S۵ ارائه شده است.

Variable	Intervention Communities				Control Communities				Rate Ratio
	Community (N=67)	Opioid-Related Overdose Deaths	Population†	Death Rate	Community (N=67)	Opioid-Related Overdose Deaths	Population†	Death Rate	
	no. (%)	no.	no./100,000 population	no. (%)	no.	no./100,000 population	no. (%)	no./100,000 population	
All communities	34 (50.7)	1771	4,439,170	39.9	33 (49.3)	1546	3,772,336	41.0	0.97
Opioid-related overdose deaths									
Mean no.	—	—	—	38.2±22.8	—	—	—	37.1±20.3	—
Median no. (IQR)	—	—	—	35.2 (21.6–49.3)	—	—	—	32.7 (23.6–48.6)	—
State									
Kentucky	8 (23.5)	260	617,841	42.1	8 (24.2)	361	815,764	44.3	0.95
Massachusetts	8 (23.5)	172	359,314	47.9	8 (24.2)	201	356,545	56.4	0.85
New York	8 (23.5)	256	1,101,497	23.2	8 (24.2)	318	976,069	32.6	0.71
Ohio	10 (29.4)	1083	2,360,518	45.9	9 (27.3)	666	1,623,958	41.0	1.12
Urban or rural category									
Urban	19 (55.9)	1538	3,793,353	40.5	19 (57.6)	1377	3,242,663	42.5	0.95
Rural	15 (44.1)	233	645,817	36.1	14 (42.4)	169	529,673	31.9	1.13
Age group — yr									
18 to 34	—	531	1,334,880	39.8	—	508	1,178,210	43.1	0.92
35 to 54	—	848	1,353,341	62.7	—	751	1,180,392	63.6	0.98
≥55	—	392	1,750,949	22.4	—	287	1,413,734	20.3	1.10
Sex									
Male	—	1235	2,133,827	57.9	—	1071	1,825,776	58.7	0.99
Female	—	536	2,305,343	23.3	—	475	1,946,560	24.4	0.95
Race or ethnic group‡									
Non-Hispanic White	—	1374	3,229,233	42.5	—	1119	2,750,369	40.7	1.05
Non-Hispanic Black	—	267	728,037	36.7	—	278	545,357	51.0	0.72
Hispanic	—	115	281,329	40.9	—	130	322,654	40.3	1.01
Non-Hispanic other	—	12	200,571	6.0	—	17	153,956	11.0	0.54
Missing data	—	3			—	2			

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 due to rounding. IQR denotes interquartile range.

† For communities that represent counties (48 of 67), population estimates are from 2020 Bridged-Race Population Estimates.¹⁹ For communities that represent units smaller than coun-



میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی میانگین‌ها و نسبت‌های تعدیل نشده برای تعداد مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی در طول دوره مقایسه ۱۲ ماهه بر اساس گروه آزمایشی ایالت طبقه بندی شهری یا روستایی، سن، جنس و نژاد یا گروه قومی گزارش شده است (جدول ۲). نسبت کلی نرخ تعدیل نشده مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی بین گروه مداخله با گروه کنترل ۹۴/۰ (بر اساس میانگین نرخ‌های تعدیل نشده در بین دسته‌ها) و ۸۲/۰ بر اساس مجموع نرخ‌های تعدیل نشده در بین دسته‌ها) بود. در آنالیزهای تعدیل شده اولیه، میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی ۲/۴۷ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر برای گروه مداخله و ۷/۵۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر برای گروه کنترل بود (نسبت نرخ، ۹۱/۰، فاصله اطمینان ۹۵٪ $P = ۰.۳۰$ ، CI) (جدول ۳). نتایج تجزیه و تحلیل هر پروتکل مشابه نتایج آنالیز اولیه بود (جدول ۳). هیچ مدرکی مبنی بر تغییر اثر بر

اساس ایالت، طبقه شهری یا روستایی، سن، جنس ریال یا نژاد یا گروه قومی وجود نداشت (جدول ۴)، اگرچه تنو

Variable	Intervention Communities		Control Communities		Unadjusted Rate Ratio
	Opioid-Related Overdose Deaths	Population	Opioid-Related Overdose Deaths	Population	
	number of persons				
All communities	65.3±98.1	130,563.8±200,088.0	69.6±143.8	114,313.2±201,417.3	0.94
State					
Kentucky	48.9±46.5	77,230.1±80,938.9	76.1±168.7	101,970.5±202,045.3	1.11
Massachusetts	25.1±22.2	44,914.3±26,559.3	30.1±24.7	44,568.1±33,628.8	0.74
New York	59.0±73.9	137,687.1±140,779.9	67.9±74.6	122,008.6±106,012.1	0.73
Ohio	115.6±156.3	236,051.8±322,922.0	100.4±223.0	180,439.8±325,173.2	1.24
Urban or rural category					
Urban	100.2±120.1	199,650.2±248,385.2	106.8±182.1	170,666.5±252,614.9	0.96
Rural	21.1±19.4	43,054.5±19,075.4	19.1±14.8	37,833.8±23,733.0	0.92
Age group — yr					
18 to 34	17.6±25.6	39,261.2±60,440.2	19.5±42.1	35,703.3±69,802.6	0.88
35 to 54	32.4±48.8	39,804.1±60,321.8	33.7±70.3	35,769.5±65,163.6	0.97
≥55	15.3±24.7	51,498.5±79,908.4	16.4±32.3	42,840.4±67,485.8	0.97
Sex					
Male	44.9±68.2	62,759.6±94,370.9	48.5±98.4	55,326.5±96,853.5	0.89
Female	20.4±30.1	67,804.2±105,743.9	21.1±45.6	58,986.7±104,579.4	1.08
Race or ethnic group					
Non-Hispanic White	46.6±61.6	94,977.4±128,763.1	46.6±91.2	83,344.5±135,601.7	0.97
Non-Hispanic Black	13.6±30.6	21,412.9±55,089.6	16.2±46.9	16,526.0±45,296.8	0.96
Hispanic	4.0±8.0	8,274.4±13,482.1	5.4±10.8	9,777.4±17,743.5	0.77
Non-Hispanic other	0.9±2.2	5,899.1±9,757.0	1.2±2.9	4,665.3±11,990.9	0.79
Missing data	0.3±0.8		0.4±0.9		

Population	Adjusted Rate in Intervention Communities (95% CI)	Adjusted Rate in Control Communities (95% CI)	Adjusted Rate Ratio (95% CI)	P Value†
<i>no./100,000 population</i>				
Intention-to-treat analysis	47.2 (41.8–53.2)	51.7 (44.9–59.6)	0.91 (0.76–1.09)	0.30
Per-protocol analysis	47.2 (41.8–53.3)	51.6 (44.8–59.4)	0.91 (0.77–1.09)	—

رویدادهای نامطلوب

خطرات عوارض جانبی و عوارض جانبی جدی (که با توجه به تعداد دفعات نیاز به خدمات پزشکی اورژانسی مرتبط با مواد افیونی تعریف شد) در دو گروه مشابه بود (جدول ۵۶). هیچ یک از عوارض جانبی یا عوارض جانبی جدی به مداخله آزمایشی نسبت داده نشد.

بحث

HCS یک کارآزمایی علمی - اجرای بزرگ بود که بر مصرف مواد مخدر متمرکز بود و شامل ۶۷ دسته با میزان بالای مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی در چهار ایالت بود. در طول سال مقایسه (ژوئیه ۲۰۲۱ تا ژوئن ۲۰۲۲) در سراسر گروه‌ها، ۴۵۱۷ مرگ به دلیل مصرف بیش از حد مواد افیونی بود. با وجود گستردگی و عمق مداخله خطر مرگ ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی در گروه مداخله و گروه کنترل



مشابه بود عوامل متعددی ممکن است اثر مداخله را کاهش داده باشد از بین این عوامل، سه مورد از همه مهم‌تر بود مدت و شدت اجرا، همه‌گیری کووید - ۱۹ و بازار رو به پیشرفت فروش مواد مخدر غیرقانونی. ابتدا شیوه‌های مبتنی بر شواهد با مجموعه‌ای از استراتژی‌ها برای جمعیت‌های پرخطر در بخش‌های مراقبت‌های بهداشتی، سلامت رفتاری، و بخش‌های حقوقی کیفری مورد بررسی قرار گرفتند. پس از فرآیند انتخاب استراتژی، دوره مقایسه برای ایجاد مشارکت آژانس و اجرای شیوه‌های مبتنی بر شواهد تنها ۱۰ ماه بود.

چارچوب زمانی برای شروع بسیاری از استراتژی‌ها کافی نبود و اغلب مستلزم استخدام کارکنان جدید از نیروی کار مراقبت‌های بهداشتی، تغییر جریان‌های کار بالینی یا توسعه همکاری‌های بین سازمانی جدید برای معرفی خدمات (به عنوان مثال، در تنظیمات حقوقی کیفری) بود. در نهایت ۶۱۵ استراتژی اجرا شد که نشان دهنده اثر بخشی مداخله CTH در جوامع برای پیگیری اتخاذ شیوه‌های مبتنی بر شواهد است. با این حال، ممکن است برای مشاهده اثر کامل مداخله CTH بر مرگ‌های ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی، نفوذ بیشتر این شیوه‌ها از طریق بهبود مستمر کیفیت و افق‌های زمانی طولانی‌تر مورد نیاز باشد.

دوم، راه اندازی مداخله (در ژانویه ۲۰۲۰) ۲ ماه قبل از تعطیلی Covid-19 رخ داد که سیستم‌های هدف مداخله CTH را به شدت مختل کرد طی یک اصلاحیه ۶ ماه به زمان اجرا اضافه شد اما شروع فعالیت سازمان‌ها همچنان به تاخیر افتاد. از این رو، بیماری همه گیر ظرفیت جوامع را برای اجرای مداخله CTH کاهش داد، که پتانسیل این مداخله را برای تأثیرگذاری بر میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی کاهش داد. سوم، تغییر در بازار مواد مخدر غیرقانونی ممکن است اثر بخشی مداخله را کاهش داده باشد، زیرا فتنایل به یک شبه افیون رایج تر در محرک‌ها و قرص‌های تقلبی تبدیل شد. هم فتنایل و هم زایلازین به طور

فزاینده‌ای چالش‌های جدیدی را برای درمان مصرف بیش از حد مواد افیونی ایجاد کردند ما نمی‌دانیم که آیا افزایش مصرف فتنایل در طول زمان در جوامع مشابه بوده است یا خیر. پذیرش شیوه‌های مبتنی بر شواهد توسط ائتلاف‌ها در جوامع مداخله، تا حدی به دلیل چالش‌های رقابتی ناشی از همه گیری کووید - ۱۹ اپیدمی فتنایل، و بدنایمی به دلیل مصرف مواد مخدر متفاوت بود که همگی بر تمایل و ظرفیت برای پاسخگویی تأثیر گذاشت. مداخله CTH تأثیر عمده‌ای بر اجرای شیوه‌های مبتنی بر شواهد (۶۱۵ از ۸۰۶ مورد انتخاب شد) و کمپین‌های ارتباطی (با ۱۶۵ مورد اجرا) داشت. عدم مشاهده کاهش قابل توجه در مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی ممکن است ناشی از تاخیر زمانی بین اجرای سازمانی و خدمات‌رسانی کافی به افراد مبتلا باشد. در نگاهی به گذشته کاهش ۴۰ درصدی از پیش تعیین شده در مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی به وضوح جابه طلبانه بود. این کارآزمایی ممکن است برای تشخیص تفاوت‌های بسیار کوچک‌تر اما از نظر بالینی معنی دار ضعیف باشد. آزمایش چندین نقطه قوت دارد. ائتلاف‌ها از داده‌های به موقع برای اطلاع رسانی انتخاب بسیاری از استراتژی‌ها برای شیوه‌ها و ارتباطات مبتنی بر شواهد استفاده کردند. ائتلاف‌های ناهمگون، از جمله اعضای با تجربه که با شرکای بهداشت عمومی دانشگاه و ایالت کار می‌کردند فرآیند تصمیم‌گیری را تقویت کردند و مشارکت‌هایی را برای پایداری در آینده ایجاد کردند. در نهایت، ائتلاف‌ها مشارکت‌هایی را بین سازمان‌های اجتماعی افراد با تجربه، پزشکان بهداشت عمومی و مقامات دولتی برای رسیدگی به بحران مواد افیونی ایجاد کردند. چندین محدودیت آزمایشی قابل توجه است. اولاً علیرغم تصادفی‌سازی، تفاوت‌های بین ایالت‌ها ممکن است در نتایج مشاهده شده نقش داشته باشد. به عنوان مثال تعداد شرکت کنندگان HCS در ایالتی با کمترین جمعیت (ماساچوست با ۷۱۵,۸۵۹ ساکن) کمتر از ۲۰٪ در ایالتی با بالاترین جمعیت (اوهاйо با

۳,۹۸۴,۴۷۶ ساکن) بود. علاوه بر این، افزایش شدید مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی در طول همه گیری کووید - ۱۹ در بین ایالت‌ها یکسان نبود برای مثال از ژانویه ۲۰۲۰ تا ژوئن ۲۰۲۲، کنتاکی در مقایسه با افزایش ۱۵ درصدی در ماساچوست، ۷۷ درصد افزایش مرگ و میر داشته است. همچنین جوامع کنترل توانایی دسترسی به وجوه غیر HCS برای رسیدگی به اپیدمی مواد افیونی را داشتند. این وجوه در پاسخ به افزایش مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی در طول همه گیری کووید - ۱۹ در دسترس‌تر شد و ممکن است منجر به فعالیت‌هایی شود که می‌توانست اثر مداخله را پنهان کند همچنین بزرگسالان در جوامع کنترلی که نزدیک به جوامع مداخله بودند، ممکن است در معرض شیوه‌های مبتنی بر شواهد و کمپین‌های ارتباطی CTH قرار گرفته باشند. محدودیت دیگر این است که HCS به طور مداوم تعداد افرادی را که تحت تأثیر استراتژی‌های اجرا شده در جوامع مداخله قرار گرفتند را ارزیابی نکرد. محققین HCS پتانسیل مداخله CTH مبتنی بر داده‌های جامعه را برای کاهش میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی در جوامع بسیار آسیب دیده بررسی کردند. جوامع مداخله صدها استراتژی را برای گسترش آموزش در مورد مصرف بیش از حد مواد افیونی و توزیع نالوکسون، استفاده از داروها برای اختلال مصرف مواد افیونی، و اقدامات ایمنی برای مصرف داروهای تجویزی، و همچنین کمپین‌های ارتباطی برای حمایت از این تلاش‌ها اجرا کردند. اگرچه تفاوت معنی داری بین گروه‌ها در میزان مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد مواد افیونی وجود نداشت، کارآزمایی نشان داد که مداخله جامعه CTH با استفاده از اهرم‌های ائتلاف‌های اجتماعی و رویکرد داده محور، می‌تواند پیشرفت معنی داری را ایجاد کند.

Table 4. Adjusted Rate of Opioid-Related Overdose Deaths (Intention-to-Treat Population).*

Variable	Adjusted Rate in Intervention Communities (95% CI)	Adjusted Rate in Control Communities (95% CI)	Adjusted Rate Ratio (95% CI)
<i>no./100,000 population</i>			
State			
Kentucky	59.8 (44.5–80.4)	59.3 (35.5–99.2)	1.01 (0.56–1.81)
Massachusetts	45.0 (30.7–65.9)	52.2 (38.0–71.8)	0.86 (0.54–1.37)
New York	46.4 (32.1–67.0)	53.1 (41.7–67.7)	0.87 (0.56–1.35)
Ohio	39.3 (31.7–48.7)	43.0 (28.9–64.1)	0.91 (0.58–1.44)
Urban or rural category			
Urban	48.2 (41.5–55.9)	50.3 (41.6–60.9)	0.96 (0.76–1.21)
Rural	45.1 (35.3–57.7)	54.4 (41.4–71.5)	0.83 (0.57–1.20)
Age — yr			
18 to 34	46.2 (39.8–53.5)	51.3 (42.4–62.1)	0.90 (0.72–1.13)
35 to 54	69.9 (58.2–83.9)	76.6 (64.8–90.5)	0.91 (0.73–1.15)
≥55	33.6 (27.8–40.7)	39.3 (28.9–53.6)	0.86 (0.59–1.23)
Sex			
Male	60.6 (50.6–72.6)	69.2 (58.4–82.1)	0.88 (0.71–1.08)
Female	34.1 (29.0–40.0)	37.2 (30.2–45.8)	0.91 (0.71–1.18)
Race or ethnic group			
Non-Hispanic White	45.4 (36.6–56.3)	47.6 (38.0–59.5)	0.95 (0.72–1.26)
Non-Hispanic Black	70.3 (52.4–94.2)	77.1 (54.9–108.4)	0.91 (0.59–1.40)
Hispanic	39.3 (24.4–63.3)	46.4 (31.6–68.0)	0.85 (0.46–1.57)
Non-Hispanic other	16.5 (7.5–36.4)	28.2 (13.6–58.7)	0.59 (0.20–1.68)

اتوانتی بادی‌های خشی کننده علیه اینترلوکین ۱۰ در بیماری‌های التهابی روده

نویسندگان:

Helen Griffin, Ph.D., Lourdes Ceron Gutierrez, M.Sc., Nima Gharahdaghi, Ph.D., Sora-ya Ebrahimi, M.Sc., Sophie Davies, M.Sc., Peh Sun Loo, F.R.C.Path., Andras Szabo, M.D., Rainer Doffinger, Ph.D., F.R.C.Path.

مترجم: گیلدا خسرونی

بیماری‌هایی اهمیت سیگنال‌دهی اینترلوکین ۱۰ را در سلول‌های ایمنی به عنوان یک مکانیسم تنظیم‌کننده ایمنی نشان می‌دهد. جالب توجه است، یک نوع جهش نادرست در IL۱۰RA خطر ابتلا به بیماری التهابی روده پلی ژنیک (IBD) با شروع بزرگسالی را افزایش می‌دهد و انواع تنظیم‌کننده که میزان اینترلوکین ۱۰ را تقویت می‌کند با کاهش ابتلا به IBD مرتبط هستند. این داده‌ها تأثیر سیگنال‌دهی اینترلوکین ۱۰ را در IBD با شروع زودرس و بزرگسالان نشان می‌دهد، اما این احتمال وجود دارد که کمبود سیگنال‌دهی اینترلوکین ۱۰ در دوران نوزادی تأثیر عمیق‌تری بر هموستاز ایمنی روده داشته باشد. در این میان، اتوانتی بادی‌های خشی کننده علیه اینترفرون ۷-، اینترلوکین-۲۳، اینترفرون نوع ۱، فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) و اینترلوکین ۶- هر کدام با فنوتیپ‌هایی مشابه با انواع از دست دادن عملکرد گیرنده‌های مربوطه خود مرتبط هستند. اگرچه اتوانتی بادی‌ها علیه GM-CSF مدت‌هاست در افراد مبتلا به بیماری کرون شناسایی شده‌اند، IBD به هیچ وجه یک فتوکی از پروتئینوز آلئولی مرتبط با کمبود ژنتیکی گیرنده GM-CSF۹ نیست. در این زمینه مطالعه ما تیرهای بالا از آنتی بادی‌های خشی کننده ضد اینترلوکین ۱۰ را در دو بیمار مبتلا به IBD با شروع زود هنگام را شناسایی می‌کند.

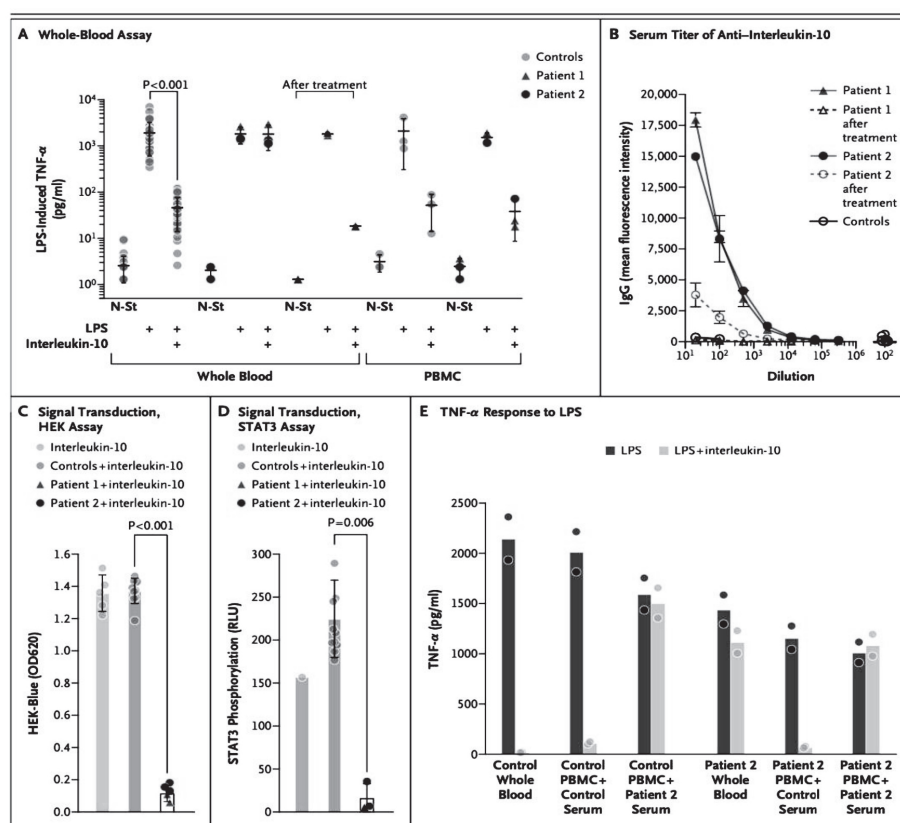
ما اتوانتی بادی‌های خشی کننده علیه اینترلوکین ۱۰ - را در یک کودک شیرخواره مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) کشف کردیم، که یک فتوکی از خطاهای ذاتی سیگنال‌دهی اینترلوکین ۱۰ است. پس از درمان کاهش سلول‌های B و کاهش تیتراژ ضد اینترلوکین ۱۰، درمان مرسوم IBD می‌تواند لغو شود. کودک دوم با اتوانتی بادی‌های خشی کننده ضد اینترلوکین ۱۰ - دوره خفیف‌تری از IBD داشت و بدون درمان کاهش سلول‌های B تحت درمان قرار گرفت. ما نتیجه می‌گیریم که اتوانتی بادی‌های خشی کننده ضد اینترلوکین ۱۰ - ممکن است یک عامل ایجاد کننده یا اصلاح‌کننده در IBD باشد و پیامدهای بالقوه‌ای برای درمان داشته باشد. (تأمین شده توسط موسسه ملی تحقیقات بهداشت و مراقبت). اینترلوکین ۱۰ به عنوان یک سیتوکین ضد التهابی است که نقش مهمی در کنترل التهاب روده ایفا می‌کند. انواع از دست دادن عملکرد اینترلوکین-۱۰ (کدگذاری شده توسط IL۱۰) یا زیر واحدهای گیرنده آن (کدگذاری شده توسط IL-۱۰RA و IL۱۰RB) منجر به التهاب شدید روده با شروع شیرخوارگی می‌شود. در اکثر موارد بیماری به صورت انتروکولیت در اوایل شیرخوارگی ظاهر می‌کند. در برخی موارد ممکن است این بیماری با ویژگی‌های اضافی مانند فولیکولیت، آرتریت و لنفوم سلول B ظاهر شود. این فنوتیپ و پتانسیل درمانی پیوند سلول‌های بنیادی خونساز در چنین



گزارش:

ارائه و ارزیابی بالینی بیمار ۱:

در یک نوزاد دختر که قبلاً سلامت بود (بیمار ۱)، اسهال خونی و استفراغ در ۳ ماهگی شروع شد. هیچ سابقه خانوادگی IBD وجود نداشت. محدودیت‌های غذایی، از جمله حذف محصولات لبنی، در ابتدا باعث بهبود نسبی در وضعیت بیمار شد، اما بدتر شدن شدید علائم همراه با کاهش وزن از ۱۷ ماهگی، نسبت به تغذیه مختص روده‌ای و رژیم غذایی elemental مقاوم بود (شکل ۱B). معاینه آندوسکوپی گاستریت متوسط و پانکولیت شدید همراه با زخم‌های عمیق با لبه‌های پیچ خورده را نشان داد. این یافته‌ها با ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک التهابی حاد همراه بود، شکل (۱B و ۱C). در طی تحقیقات میکروبیولوژیک موازی، یک ارزایی، کلستریدیوم دیفیسیل تولید کننده سم را نشان داد، اما هیچ تغییری در علائم پس از درمان با مترونیدازول یا وانکومایسین مشاهده نشد. بیمار ۱ چندین تزریق و تغذیه کامل تزریقی دریافت کرد. او برای ارزیابی و درمان به بخش بالاتر ارجاع شد، در حالی که وضعیت او حاکی از IBD مونوژنیک بود.



بیمار ۱ تحت یک ارزیابی تشخیصی گسترده قرار گرفت که نمایه ایمنی طبیعی (اکسیداتیو نوتروفیل، زیر مجموعه‌های لنفوسیتی و ایمونوگلوبولین‌های کل و اختصاصی واکسن) و غربالگری منفی برای انواع بیماری‌ها در ژن‌های مرتبط با IBD تک ژنی یا خطاهای ذاتی ایمنی توسط پانل هدفمند و توالی‌یابی کل اگزوم را نشان داد. از آنجایی که انواع پنهان ژن‌های گیرنده اینترلوکین-۱۰ توصیف شده است، ما یک سنجش عملکردی از توانایی اینترلوکین-۱۰ برای سرکوب تولید لیپوپلی ساکارید (LPS) فاکتور نکروز تومور (TNF) توسط سلول‌های بیمار انجام دادیم. آزمایش خون کامل نشان داد که سلول‌های بیمار ۱ به اینترلوکین-۱۰ پاسخ نمی‌دهند، اما پس از جداسازی با سانتریفیوژ گرادینت چگالی، سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بیمار (PBMCs) پاسخ طبیعی داشتند (شکل ۲A). این الگو نشان‌دهنده یکپارچگی مسیر سیگنال‌دهی گیرنده اینترلوکین-۱۰ و وجود یک فاکتور سرمی است که با سیگنال‌دهی اینترلوکین-۱۰ تداخل منفی دارد. یک



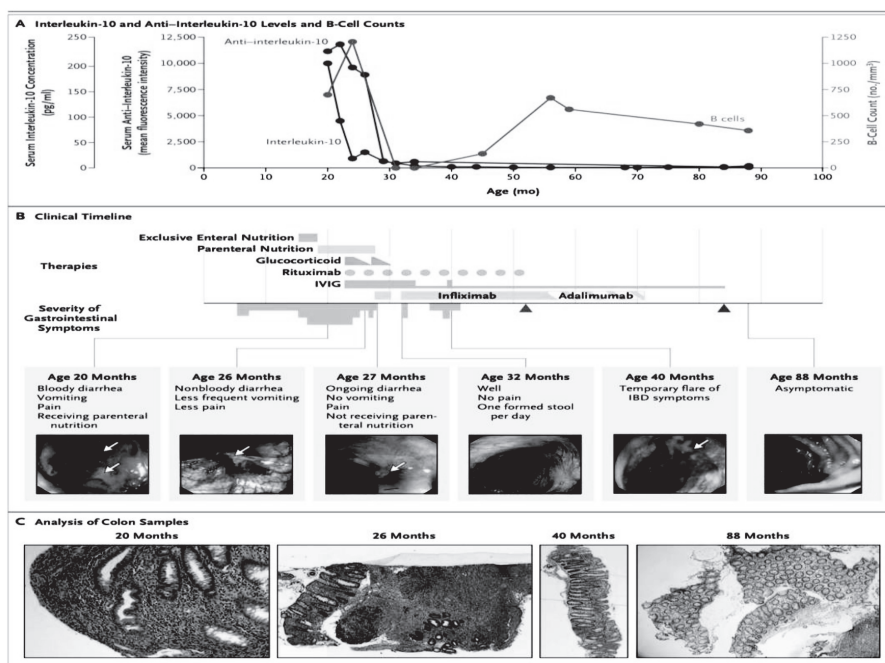
نمونه سرمی از بیمار ۱ متعاقباً برای وجود اتوانتی بادی‌ها علیه اینترلوکین-۱۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت، که یک تیترا بالا همراه با غلظت بالای سرمی اینترلوکین-۱۰ (۲۰۰ pg در میلی لیتر) را نشان داد (شکل ۱A و شکل ۲B). یک غربالگری گسترده سرولوژیک برای اتوانتی بادی‌ها علیه سایر سیتوکین‌ها (اینترلوکین- β اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸، اینترلوکین-۱۲، اینترلوکین-۲۳، اینترلوکین-۱۷A، اینترلوکین-۱۷F، اینترلوکین-۲۱، اینترلوکین-۲۲، GM-CSF، G-CSF، و TNF- α)، اینترفرون‌ها (اینترفرون- α ، اینترفرون- β ، اینترفرون- ω ، اینترفرون-۱۸، اینترفرون- λ ۲، اینترفرون- λ ۳ و اینترفرون- γ) و اتوانتی ژن‌های دخیل در بیماری‌های روماتولوژیک یا خودایمنی یک پانل وسیع شامل آنتی ژن‌های هسته‌ای، آدرنال، تخمدان، پاراتیروئید و آنتی ژن‌های انترووسیت منفی بود. اعضای خانواده به طور گسترده در مورد نیاز فوری به درمان تعدیل‌کننده ایمنی در بیمار ۱ مشاوره گرفتند. با توجه به فنوتیپ بالینی شدید و اثر بیماری‌زایی پیش‌بینی شده اتوانتی بادی‌های ضد اینترلوکین-۱۰ با تیترا بالا، درمان مرسوم با یک گلوکوکورتیکوئید داخل وریدی با گلوبولین ایمنی داخل وریدی با دوز بالا IVIG ۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۲ هفته یکبار) و درمان کاهش سلول B (ریتوکسیماب، ۱.۵ گرم در هر متر مربع از سطح بدن هر ۳ ماه) انجام شد. این رویکرد ترکیبی منجر به پاسخ‌های بالینی و بافت‌شناسی سریع شد (شکل ۱B و ۱C). هنگامی که درمان با گلوکوکورتیکوئید قطع شد، علائم شروع به عود کردند، بنابراین infliximab با موفقیت به عنوان یک عامل نگهدارنده استروئید اضافه شد. هنگامی که تیترا سرمی اتوانتی بادی‌های ضد اینترلوکین-۱۰ در نهایت به سطوح غیر قابل تشخیص کاهش یافت (از ۳۱ ماهگی به بعد). درمان با اینفلیکسیماب در ابتدا لغو شده بود که همزمان با عود علائم با شروع مجدد درمان با اینفلیکسیماب برطرف شد. با توجه به شدت بیماری در حال حاضر، بیمار ۱ به مدت ۲ سال دیگر به درمان ترکیبی ادامه داد و در طی این مدت IVIG به درمان جایگزین (با دوز تقریبی ۰.۵ گرم در کیلوگرم در ماه) همراه با درمان

ضد TNF تغییر کرد. بیمار عود علائم IBD در سن ۴۰ ماهگی داشت که با دوز بالای IVIG مدیریت شد همچنین ادم عمومی، غیر قابل توضیح در ۵۲ ماهگی ایجاد شد که منجر به بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه شد به دلیل چالش‌های مربوط به دسترسی داخل وریدی اینفلیکسیماب در ۵۶ ماهگی به آدالیموماب تغییر یافت و تمام درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی در ۷۲ ماهگی لغو شد. یک سال بعد، نشانگرهای آزمایشگاهی، از جمله افزایش گذرا سطح کالپروتکتین مدفوع (۱۴۰۰ میکروگرم در گرم) نگرانی را برای عود برانگیخت، اما بیمار از نظر بالینی بدون علامت باقی ماند و معاینات آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی و تحتانی طبیعی بود (شکل ۱B). نشانگرهای آزمایشگاهی متعاقباً خود به خود عادی شدند.

بیمار ۲

یکی دیگر از کودکان دختر (بیمار ۲) سابقه اگزما و عفونت‌های مکرر دستگاه ادراری، اسهال خونی و درد شکمی همراه با افزایش سطح کالپروتکتین مدفوع (به بیش از ۸۰۰۰ میکروگرم در گرم) با شروع از ۴.۵ سالگی داشت. سابقه خانوادگی برای IBD منفی بود. معاینه آندوسکوپی پانکولیت نسبتاً فعال همراه با زخم را نشان داد (شکل S2D). هیچ یافته‌ای از بیماری پری آنال وجود نداشت و دستگاه گوارش فوقانی به جز وجود گاستریت مزمن خفیف طبیعی به نظر می‌رسید. ویژگی‌هایی که نشان‌دهنده آسیب مزمن مخاطی است (شکل S2E). ارتشاح سلول‌های التهابی حاد و مزمن در لامینا پروپریا و برخی از پلاسما سیتوز پایه منقطع وجود داشت. التهاب مزمن فعال خفیف تا متوسط از سکوم تا رکتوم وجود داشت. این ویژگی‌ها از تشخیص IBD طبقه‌بندی نشده پشتیبانی می‌کند. غربالگری ژنتیکی بالینی هدفمند هیچ‌گونه بیماری‌زایی در ژن‌های مرتبط با IBD تک ژنی یا خطاهای ذاتی ایمنی را نشان نداد و ایمونوفنوتایپ استاندارد طبیعی بود. یک آزمایش خون کامل، مشابه آزمایشی که در بیمار ۱ انجام شد، همان فروگاهی اینترلوکین-۱۰- را در کاهش تولید TNF ناشی از LPS نشان داد (شکل ۲A). اگرچه اتوانتی بادی‌های ضد اینترلوکین ۱۰ در

عیار بالایی وجود داشت شکل ۲B و S2A اینترلوکین-۱۰ را نمی‌توان در پلاسمای بیمار تشخیص داد. بیمار ۲ که تظاهراتش شدیدتر از بیمار ۱ بود، تحت درمان بدون درمان تخریب سلول B قرار گرفت (شکل S2B و S2C). درمان اولیه با گلوکوکورتیکوئیدها منجر به پاسخ مثبت شد، اما بهبودی با تجویز آزاتیوپرین در حالی که درمان با گلوکوکورتیکوئید قطع شده بود نمی‌توانست ادامه یابد. بنابراین **Infliximab** به عنوان یک عامل نگهدارنده گلوکوکورتیکوئید اضافه شد و درمان آزاتیوپرین بعداً لغو شد. بیمار ۲ در طی ۲ سال بعدی که این درمان را دریافت کرده است، عمدتاً در حال بهبودی بوده، اما گاه به گاه دچار اسهال خونی و درد شکمی شده که در طی آن سطح کالپروتکتین مدفوع افزایش یافته بود. تیر خنثی‌کننده آنتی اینترلوکین-۱۰ کاهش یافته است اما ناپدید نشده است (شکل ۲B و شکل S2A).



بحث

اتوانی بادی‌های خنثی‌کننده ضد اینترلوکین-۱۰ با عیار بالا در بیمار ۱ یافت شد. کودکی با کولیت شدید با شروع شیرخوارگی که از نظر فنوتیپی شبیه خطای ذاتی مسیر اینترلوکین-۱۰ بود. این یافته با مطالعات انجام شده بر روی موش‌ها که پتانسیل آنتی بادی‌های ضد اینترلوکین ۱۰ را برای القا یا تشدید کولیت در داخل بدن نشان داده‌اند و با گزارش‌های قبلی از اتوانی بادی‌های ضد اینترلوکین ۱۰ در اختلالات مختلف ناشی از سیستم ایمنی مطابقت دارد. به هدف تولید اتوانی بادی در بیمار ۱، ما درمان ضد سلول B (ریتوکسیماب) را با درمان سرکوب سیستم ایمنی توسط روده ترکیب کردیم. پس از کاهش سطح آنتی اینترلوکین ۱۰ به سطوح غیر قابل تشخیص بیمار به وضوح پایداری در علائم بالینی و ویژگی‌های پاتولوژیک گوارشی داشت. متعاقباً، اتوانی بادی‌های خنثی‌کننده ضد اینترلوکین ۱۰ در کودک بزرگ‌تر مبتلا به کولیت خفیف‌تر (بیمار ۲) شناسایی شد، یافته‌ای که نشان‌دهنده طیف بالقوه بیماری است. هر دو بیمار ۱ و بیمار ۲ به طور قابل توجهی دارای تیرهای آنتی بادی‌های خنثی‌کننده ضد اینترلوکین ۱۰ افزایش یافته بودند (شکل ۲B)، اما اینترلوکین-۱۰ تنها منبع مهار تنظیمی در التهاب دستگاه گوارش نیست. شواهد فراوانی مبنی بر منشأ ایمونولوژیک برای IBD وجود دارد که تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی قرار دارد. نتایج توجه ما را به مشارکت احتمالی ناشی از اختلال در تنظیم ایمنی بدن در برخی افراد به واسطه آنتی بادی ضد اینترلوکین-۱۰ جلب می‌کند. ما حدس می‌زنیم که اتوانی بادی‌های ضد اینترلوکین-۱۰ انسانی نقش بیماری‌زایی اولیه را در IBD ایفا می‌کند. مطالعات بیش‌تری برای ارزیابی شیوع اتوانی بادی‌های ضد اینترلوکین-۱۰ در IBD در طول زندگی و ارتباط آن با فنوتیپ‌های مختلف بیماری مورد نیاز است.