

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 الجیان

دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری

متخصص داخلی

دکتر افروز برزیگر

استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امراه بخیرایی

دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر ایرج خسرونی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حمید کلانتری

استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر منوچهر کیهانی

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال بیستم / شماره یازدهم / تابستان ۱۴۰۴

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال بیستم / شماره یازدهم / تابستان ۱۴۰۴

شایا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسئول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سر دبیر: دکتر کیوان الجیان

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۳۸۹/۱۳۴

۷/۳/۸۳

آدرس دفتر مجله:

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

امیر، کوچه لاله، پلاک ۷- طبقه ۵

پست الکترونیک: info@dakheli.org

تلفن: ۸۸۰۱۴۰۰۵-۷

فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸

امور آگهی ها: ۴۱۶۰۲

طراحی و صفحه آرایی: هادی صفریان (۰۹۳۵۳۴۳۶۵۲۹)

چاپ و صحافی: اخوت مصور آگاه (۰۹۱۳۳۳۶۱۳۹۰)

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

به نام خداوند جان و خرد

همکاران ارجمند

روز جهانی متخصص داخلی ۲۸ اکتبر را با افتخار و تجلیل از پیشکسوتان پشت سر گذاشتیم. در جشنی که به همین مناسبت برگزار شد. استاد ارجمند جناب آقای دکتر علیرضا زالی و جناب آقای دکتر رییس زاده سخنانی در وصف متخصص داخلی بیان نمودند.

ما می دانیم هیچ واژه ای نمی تواند حق مطلب را ادا کند ولی همین جلسات و صحبت هم می تواند در کاهش آلام همکاران داخلی مؤثر واقع گردد. همه می دانیم متخصص داخل با دانشی وسیع و دلی بزرگ و نگاهی ژرف در خط مقدم سلامت حضور دارد.

متخصص داخلی با آرامش بی هیاو ستون فقرات سلامت می باشد. متخصص داخلی با نگاهی جامعه نگر تمام اعضای بدن را معاینه می کند. بیماری های مزمن و پیچیده را درمان می کند. تداخلات دارویی را متوجه می شود و به طور کلی یک قدم جلوتر از بیماری فکر و تصمیم می گیرد. متخصص داخلی فقط نسخه نویس نمی باشد او گاهی روان پزشک، گاهی مددکار اجتماعی و شنونده خوبی می باشد و در اکثر مواقع راهنما و آرام بخش اطزافیان بیمار می باشد.

متأسفانه همکاران جوان ما خود را با سایر رشته های پزشکی مقایسه می کنند که باید گفت:

فلک به مردم نادان دهد زمام امور تو اهل دانش و فضلی همین گناهت بس

دکتر ایرج خسرونی

رئیس هیأت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مالاریا

نویسندگان:

Johanna P. Daily, M.D., and Sunil Parikh, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

حشره‌کش در پشه ناقل است. ما روند اپیدمیولوژیک فعلی مالاریا و بهترین شیوه‌ها، پیشرفت‌های اخیر و چالش‌ها در پیشگیری، تشخیص و درمان این عفونت کشنده را مرور می‌کنیم.

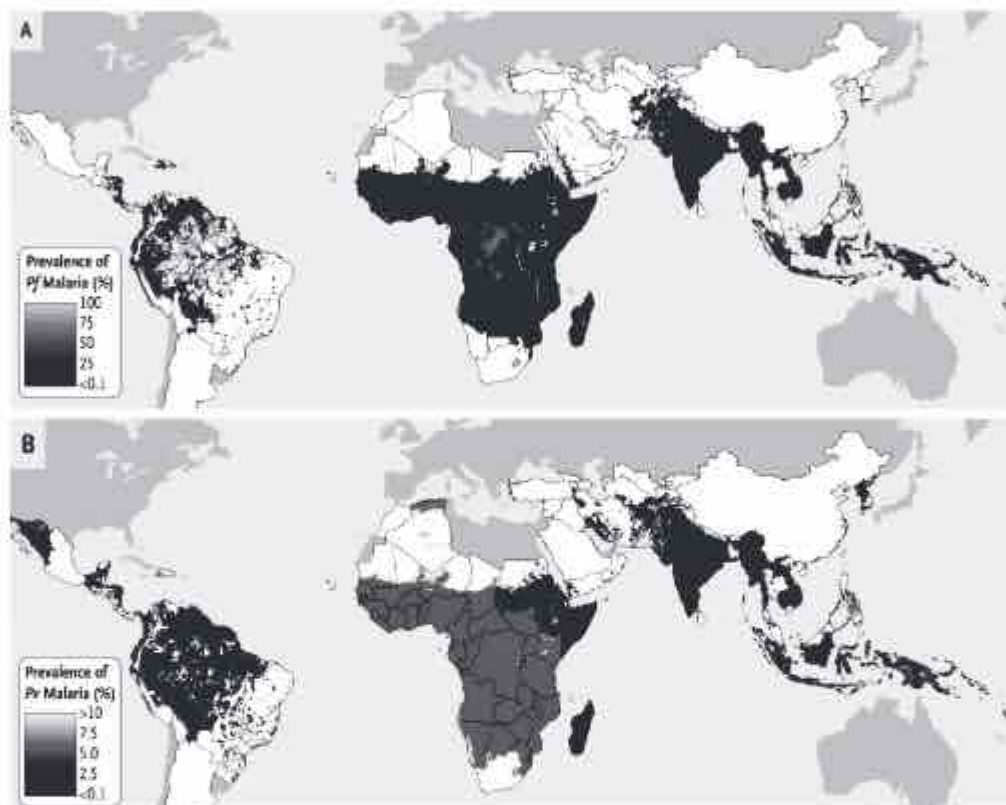
اپیدمیولوژی

مالاریا یک بیماری بالینی است که به طور جدایی ناپذیری با شرایط محیطی و عوامل اجتماعی جمعیت‌شناختی مانند فقر مرتبط است. گونه‌های پلاسمودیوم و ناقلان آن‌ها گسترده هستند و افرادی که در آفریقای سیاه و مناطق بومی مالاریا در جنوب شرقی آسیا، مدیترانه شرقی و مناطق غربی اقیانوس آرام و آمریکا زندگی می‌کنند یا به آن سفر می‌کنند، در معرض خطر عفونت هستند. اگرچه شش گونه پلاسمودیوم باعث مالاریا می‌شوند، P *falciparum* تقریباً ۹۷٪ موارد مالاریا را در سراسر جهان در سال ۲۰۲۳ به خود اختصاص داد و در آفریقای سیاه به شدت بومی است (شکل ۱A). WHO در منطقه آفریقایی همچنان دارای بالاترین بار مالاریا است، با برآورد ۹۴ درصد موارد مالاریا و ۹۵ درصد از مرگ و میر ناشی از مالاریا در سراسر

مالاریا یک بیماری قابل پیشگیری با انتقال از طریق پشه است که توسط انگل‌های پلاسمودیوم ایجاد می‌شود. در سال ۲۰۲۳ حدود ۲۶۳ میلیون مورد مالاریا و ۵۹۷۰۰۰ مورد مرگ ناشی از مالاریا در سراسر جهان رخ داده است. تقریباً نیمی از جمعیت جهان در مناطقی زندگی می‌کنند که در آن‌ها مالاریا بومی است، و شیوع عفونت محلی اکتسابی نیز می‌تواند در مناطقی رخ دهد که مالاریا بومی نیست، مانند ایالات متحده. بنابراین مالاریا یک چالش بزرگ بهداشت عمومی جهانی است. پیشرفت‌های اخیر در مبارزه با مالاریا شامل معرفی واکسن‌های مالاریا برای جلوگیری از عفونت در کودکان ساکن در مناطقی است که مالاریا بومی است. علاوه بر این، تلاش‌های کنترل مالاریا بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ سازمان بهداشت جهانی (WHO) را بر آن داشت تا ۱۸ کشور دیگر را عاری از مالاریا اعلام کند. با این حال، دستاوردها در مبارزه با مالاریا با سازگاری انگل و ناقل کاهش یافته است. چالش‌های ناشی از این امر شامل کاهش قابلیت اطمینان تست‌های تشخیصی سریع و ظهور مقاومت نسبی به آرتیمیسینین در پلاسمودیوم فالسیپاروم و مقاومت به



جهان در طول سال ۲۰۲۳، *P. vivax* تقریباً ۳/۵٪ از موارد مالاریا در سراسر جهان را تشکیل می‌داد و در آمریکای جنوبی، آسیای جنوبی و جنوب شرقی، اقیانوس آرام غربی و اقیانوسیه شایع بود (شکل ۱B). *P. vivax* همچنین در مناطق خاصی از مکزیک و آمریکای مرکزی وجود دارد و به طور فزاینده‌ای در چندین کشور در جنوب صحرای آفریقا گزارش می‌شود. *P. Knowlesi* به مناطق جنوب شرقی آسیا، به ویژه اندونزی و مالزی محدود می‌شود. *P. malariae* و هر دو گونه *P. ovale* و *P. ovale curtisi* (و *P. ovale wallikeri*) نسبت به سایر گونه‌های پلاسمودیوم شیوع کمتری دارند اما به طور گسترده توزیع شده‌اند.



به طور میانگین، سالانه ۲۰۰۰ مورد مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم در میان مسافرانی که از مناطق بومی این بیماری به ایالات متحده باز می‌گردند، رخ می‌دهد. اکثر این موارد مربوط به عدم استفاده از داروهای پیشگیری‌کننده مالاریا در افرادی است که برای دیدار با دوستان و اقوام به آفریقا سفر کرده‌اند. یک مطالعه نشان داد که موارد وارد شده در سه حوزه در امتداد مرز جنوبی ایالات متحده، از ۲۸ مورد در سال ۲۰۲۲ به ۶۸ مورد در سال ۲۰۲۳ افزایش یافته است. در سال ۲۰۲۳ مالاریای منتقل شده توسط پشه به صورت محلی در چهار ایالت ایالات متحده در ساکنانی رخ داده که به مناطقی که مالاریا در آن بومی است، سفر نکرده بودند.

زیست‌شناسی پلاسمودیوم

در طول گزش توسط پشه آنوفل آلوده به پلاسمودیوم، اسپوروزوئیت‌های مهاجم که تمایل به کبد دارند هپاتوسیت‌ها را آلوده می‌کنند (شکل ۲). در طول این مرحله خاموش بالینی، انگل تکثیر گسترده‌ای پیدا می‌کند تا مروزوئیت‌ها تولید شوند، که وارد جریان خون شده و به گلبول‌های قرمز حمله می‌کنند. این انگل‌های داخل



گلبول‌های قرمز می‌توانند علائم بالینی کلاسیک مالاریا را ایجاد کنند. درصد کمی از انگل‌های داخل گلبول‌های قرمز به گامتوسیت تبدیل می‌شوند که باعث ایجاد علائم نمی‌شوند. گامتوسیت‌هایی که در طول تغذیه از خون توسط پشه آنوفل بلعیده می‌شوند به اسپوروزوئیت تبدیل شده و انتقال بیماری توسط پشه در طول تغذیه‌های خونی بعدی صورت می‌گیرد. انگل‌های پلاسمودیوم همچنین می‌توانند از طریق اهدای خون، استفاده مشترک از سوزن‌ها و سرنگ‌های آلوده، پیوند مغز استخوان و اعضا و در موارد نادر، به صورت مادرزادی یا در طول زایمان منتقل شوند. شکل ۲ گونه‌های پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اواله دارای مرحله نهفته طولانی در کبد (مرحله هیپنوزوئیت) هستند و علائم بالینی ممکن است تا ماه‌ها یا سال‌ها پس از عفونت اولیه ظاهر نشوند. علی‌رغم عدم وجود مرحله هیپنوزوئیت، پلاسمودیوم مالاریه می‌تواند ماه‌ها تا سال‌ها پس از مواجهه باعث بروز علائم شود. پلاسمودیوم نولزی عامل اصلی مالاریای زنونوز در انسان است و عفونت‌های اکتسابی محلی محدود به مناطقی است که انسان‌ها در نزدیکی میزبان مخزن (به عنوان مثال، ماکاک‌های دم دراز و دم خوکی) زندگی می‌کنند. سایر گونه‌های پلاسمودیوم زنونوز مخازن میزبان، مانند پلاسمودیوم برازیلیانوم، پلاسمودیوم سیمیم و پلاسمودیوم سینومولگی، می‌توانند گهگاه انسان را آلوده کرده و باعث مالاریا شوند.

ویژگی‌های بیماری:

عفونت پلاسمودیوم میتواند منجر به پارازیتمی بدون علامت یا علائم بالینی خفیف (مالاریای غیر پیچیده) یا بیماری شدید شود. معمولاً بیماران مبتلا به مالاریا یا لرز و تب مراجعه می‌کنند که ممکن است با سردرد، تغییر وضعیت ذهنی، درد شکمی، اسهال یا هر دو و سایر علائم غیر اختصاصی همراه باشد. نتایج غیر طبیعی آزمایش‌های آزمایشگاهی شامل افزایش یا کاهش تعداد گلبول‌های سفید خون، افزایش سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین

آمینوترانسفراز و افزایش سطح کراتینین است، کم خونی و کاهش تعداد پلاکت‌ها نیز شایع هستند و به تشخیص مالاریا از سایر بیماری‌های عفونی کمک می‌کنند. در مناطق با شیوع بالا، ابتلای مکرر کودکان به مالاریا ظرف چند ماه پس از درمان شایع است. اگرچه ایمنی بالینی با قرار گرفتن مکرر در معرض انگل‌های پلاسمودیوم افزایش می‌یابد، اما ایمنی کامل رخ نمی‌دهد.

مالاریای شدید:

مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم با وجود یک یا چند مورد از ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی نشان داده شده در جدول ۱ تعریف می‌شود. معیارهای مشابهی برای تعریف مالاریای شدید ناشی از سایر انگل‌های پلاسمودیوم نیز استفاده می‌شود. کودکان و زنان باردار ساکن در مناطقی که مالاریا بومی است و مسافران غیر ایمن به این مناطق، در معرض خطر بیشتری برای بیماری شدید و مرگ قرار دارند. تظاهرات بالینی مالاریای شدید بسته به سن متفاوت است، به طوری که ادم ریوی در بزرگسالان شایع تر و تشنج و کم خونی شدید در کودکان شایع تر است. عفونت پلاسمودیوم فالسیپاروم عامل بیشتر موارد شدید است؛ حدت بیماری‌زایی این انگل به دلیل توانایی آن در ایجاد پارازیتمی بالا و تجمع در ریزرگ‌ها است که منجر به اختلال عملکرد اندام‌ها و کم خونی شدید می‌شود. آسیب حاد کلیوی در طول مالاریای شدید شایع است که با مرگ و میر بالاتری نسبت به موارد شدید بدون آسیب حاد کلیوی همراه است و ممکن است در کودکان کمتر تشخیص داده شود. عفونت پلاسمودیوم نولسی نیز با بیماری شدید، پارازیتمی بالا و مرگ و میر همراه است. گونه‌های پلاسمودیوم اوال و پلاسمودیوم مالاریه به ندرت باعث بیماری شدید می‌شوند، در حالی که پلاسمودیوم ویواکس ممکن است گهگاه با بیماری شدید همراه باشد و مشخص شده است که در مغز استخوان و طحال تجمع می‌یابد.

Table 1. Criteria for the Diagnosis of Severe *Plasmodium falciparum* Malaria.*

Criterion	Description
Signs and symptoms	
Impaired consciousness	A Glasgow coma score of <11 (range, 3 to 15; lower scores indicate lower levels of consciousness) in adults or a Blantyre coma score of <3 (range, 0 to 5; lower scores indicate lower levels of consciousness) in children
Multiple convulsions	More than two seizures within a 24-hr period
Prostration	Inability to sit, stand, or walk without assistance
Clinically significant bleeding	Recurrent or prolonged bleeding from the nose, gums, or venipuncture sites; hematemesis; or melena
Shock or circulatory collapse	A systolic blood pressure of <80 mm Hg (<70 mm Hg in children), plus evidence of impaired perfusion (cool extremities or prolonged capillary refill)
Laboratory and radiologic findings	
Acidosis	A base deficit of >8 meq/liter, a plasma bicarbonate level of <15 mmol/liter, or a venous plasma lactate level of ≥ 5 mmol/liter
Anemia	A hemoglobin level of <7 g/dl or a hematocrit of <20% (≤ 5 g/dl or $\leq 15\%$, respectively, in children <12 yr of age) plus a parasite density of >10,000/ μ l
Hypoglycemia	A plasma or serum glucose level of <40 mg/dl (<2.2 mmol/liter)
Parasitemia†	>10% ($\geq 5\%$ in nonimmune travelers)
Jaundice	A plasma or serum bilirubin level of >50 μ mol/liter (3 mg/dl) plus a parasite density of >100,000/ μ l
Renal impairment‡	A plasma or serum creatinine level of >3 mg/dl or a blood urea level of >20 mmol/liter
Pulmonary edema	Confirmed edema on radiologic examination or an oxygen saturation of <92% while breathing ambient air with a respiratory rate of >30 breaths/min

بارداری و مالاریا

زنانی که در مناطقی زندگی می‌کنند که مالاریا در آن بومی است، در دوران بارداری در معرض خطر ابتلا به این عفونت قرار دارند. مالاریا در دوران بارداری با خطر بالای بیماری شدید مادر، مرگ مادر و جنین و پیامدهای نامطلوب بارداری همراه است. در دوران بارداری چسبیدن انگل‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم به کندرویتین سولفات A جفت، باعث التهاب جفت و اختلال در جفت می‌شود که ممکن است منجر به نارسایی جفت، زایمان زودرس و وزن کم در هنگام تولد شود. خطر مالاریای جفتی را می‌توان با استفاده از پیشگیری دارویی کاهش داد، که یک روش استاندارد در برخی از مناطق بومی مالاریا است.

تشخیص:

بیماران مبتلا به مالاریا اغلب با علائم غیر اختصاصی مراجعه می‌کنند که منجر به تأخیر در تشخیص و درمان می‌شود و با عواقب نامطلوب همراه است. بنابراین، در بیمارانی که با تب فعلی یا اخیر و سابقه سفر به منطقه‌ای که مالاریا در آن بومی است، مراجعه می‌کنند، باید به احتمال ابتلا به مالاریا قویاً توجه شود. مالاریا همچنین می‌تواند بدون قرار گرفتن در منطقه‌ای که این بیماری در آن بومی است رخ دهد؛ برای مثال، مواردی از ابتلای محلی در ایالات متحده گزارش شده است. طبق اطلاعیه‌ای که توسط مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری صادر شده است، تشخیص مالاریا در ایالات متحده باید در هر فردی با تب یا منشأ نامشخص، صرف نظر از سابقه سفر بین‌المللی، به ویژه اگر فرد به مناطقی با موارد اخیر مالاریای محلی سفر کرده باشد، در نظر گرفته شود.

آزمایش‌های تشخیصی آزمایشگاهی:

در صورت مشکوک بودن به مالاریا، ارزیابی آزمایشگاهی برای تشخیص وجود عفونت پلاسمودیوم باید بدون تأخیر انجام شود.

آزمایشهای تشخیصی برای شناسایی گونه انگل عامل عفونت، ارزیابی میزان انگل در خون به عنوان نشانگر شدت بیماری و نظارت بر پاسخ به درمان ضد مالاریا استفاده می‌شوند. رنگ آمیزی گیمسا روش استاندارد تشخیص است و شناسایی گونه‌های پلاسمودیوم و تعیین کمیت پارازیتی را تسهیل می‌کند. شناسایی دقیق گونه‌های پلاسمودیوم با استفاده از میکروسکوپ نیاز به سطح بالایی از آموزش دارد و در برخی موارد تشخیص گونه‌ها بر اساس ویژگی‌های مورفولوژیکی امکان‌پذیر نیست. برخلاف روش میکروسکوپی، تست تشخیص سریع به حداقل آموزش نیاز دارد. تست‌های تشخیص سریع برای بررسی نمونه‌های خون از نظر وجود پروتئین‌های پلاسمودیوم که معمولاً پروتئین غنی از هیستیدین ۲ (HRP2) اختصاصی پلاسمودیوم فالسیپاروم است، استفاده می‌شوند. تست‌های تشخیصی سریع از نظر حساسیت برای تشخیص

P. falciparum مشابه روش میکروسکوپی هستند، اما حساسیت کمتری برای تشخیص سایر گونه‌های پلاسمودیوم دارند. پس از تشخیص مالاریا بر اساس روش میکروسکوپی یا تست‌های تشخیصی سریع، گونه انگل می‌تواند با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) تایید شود. این روش در مناطق با منابع محدود، دسترسی محدودی دارد اما اغلب در سیستم‌های مراقبت بهداشتی مجهزتر در دسترس است. تست‌های مبتنی بر اسید نوکلئیک معمولاً در تشخیص بیماری بالینی مالاریا به کار نمی‌روند. با این حال، این تست‌ها از حساسیت بسیار بالایی برای شناسایی انگل در بیماران یا بار انگل پایین برخوردارند و این امر می‌تواند به برنامه‌های کنترل و حذف مالاریا کمک شایانی کند. تست‌های سرولوژیک برای تشخیص آنتی ژن‌های پلاسمودیوم نمی‌توانند بین عفونت فعال و عفونت قبلی تمایز

قائل شوند. بنابراین، تست‌های سرولوژیک نقشی در تشخیص عفونت حاد ندارند، اما ممکن است در مطالعات اپیدمیولوژیک نقش مهمی ایفا کنند.

چالش - دقت و حساسیت تست‌های تشخیصی سریع:

کاهش حساسیت تست‌های تشخیصی سریع به دلیل حذف‌های ژنتیکی در *P. falciparum* به عنوان یک نگرانی عمده، به ویژه در آفریقای سیاه، پدیدار شده است. واقعیت این است که حدود ۸۰ درصد از تست‌های تشخیصی سریع مورد استفاده در آفریقا منحصراً آنتی ژن HRP2 را هدف قرار می‌دهند، در حالی که انگل‌های *P. falciparum* با حذف در ژن‌های کدکننده HRP2 پدیدار شده‌اند و می‌تواند منجر به نتایج منفی کاذب شود. از دیگر محدودیت‌های تست‌های تشخیصی سریع شامل مثبت ماندن نتیجه پس از درمان است که مانع استفاده از این ابزار تشخیصی در پایش پاسخ درمانی می‌شود، همچنین عدم توانایی آن در تعیین کمیت بار انگل می‌باشد.

چالش‌ها در شناسایی گونه‌ها در عفونت‌های ناشی از انگل‌های پلاسمودیوم غیر از *P. falciparum* و عفونت‌های ناشی از بیش از یک گونه پلاسمودیوم؛ و قابلیت اطمینان پایین در تشخیص عفونت *P. knowlesi* از دیگر نقاط ضعف آن می‌باشد.

درمان

بیشتر رویکردها به درمان مالاریا به دلیل خطر مقاومت دارویی شامل درمان ترکیبی است. در صورت تأخیر در پاکسازی انگل از خون پس از شروع درمان باید به مقاومت دارویی مشکوک شد.

مالاریای خفیف

بیشتر عفونت‌های ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم به کلوکین مقاوم هستند و باید با داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتیمیسینین (ACTs) درمان شوند. مشتقات آرتیمیسینین (آرتسونات، آرتمتر و دی

هیدرو آرتیمیسینین) بسیار قوی هستند و نیمه عمر بسیار کوتاهی دارند. داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتیمیسینین (ACTs) شامل یک مشتق آرتیمیسینین به همراه یک داروی ضد مالاریای دوم با اثر طولانی تر (مانند لومفانترین، آمودیاکین، پیراکین، مفلوکین یا پیرونازیدین) هستند که اغلب به صورت ترکیبات دارویی عرضه می شوند. آرتیمر - لومفانترین پرکاربردترین داروی ترکیبی ضد مالاریا در سراسر جهان است. درمان های جایگزین برای عفونت پلاسمودیوم مقاوم به کلروکین شامل سایر داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتیمیسینین (ACTs)، آنواکون پروگوانیل، کینین و مفلوکین است؛ مفلوکین به دلیل عوارض جانبی گوارشی و عصبی - روانی مرتبط با آن (جدول ۲) به عنوان درمان خط دوم استفاده می شود. استفاده از کلروکین تنها به چند منطقه محدود می شود که در آنها پلاسمودیوم فالسیپاروم هنوز به کلروکین حساس است، مانند خاورمیانه و بخش هایی از آمریکای مرکزی و کارائیب.

Table 3. Malaria Treatment and Relapse Prevention.*			
Indication and Drug	Dose	Frequency	Adverse Reactions†
Treatment of mild malaria			
Chloroquine resistance or unknown resistance	Artesunate—Artesunate (mg): Adults: four tablets (200 mg artesunate per tablet) and 120 mg lumefantrine per tablet; Children 5 to <15 kg: one tablet; Children 15 to <25 kg: two tablets; Children 25 to <35 kg: three tablets; Children >35 kg: four tablets	Adults and children: one dose at baseline and 6 hours, day 1 and one dose twice per day on days 2 and 3	Headache (50%) Anemia (40%) Diarrhea (30%) Asthenia (28%)
Artesunate—proguanil	Adults: four adult tablets (250 mg artesunate and 100 mg proguanil per tablet) Children 5 to <5 kg: two pediatric tablets (62.5 mg artesunate and 25 mg proguanil per tablet) Children 5 to <10 kg: three pediatric tablets Children 10 to <20 kg: one adult tablet Children 20 to <30 kg: two adult tablets Children 30 to <45 kg: three adult tablets Children >45 kg: four adult tablets	Adults and children: one dose per day for 7 days	Abdominal pain (17%) Headache or vomiting (15%) Headache (10%)
Quinine plus doxycycline, tetracycline, or clindamycin	Quinine: adults, 640 mg base (850 mg salt); children, 8.3 mg base/kg (10 mg salt/kg) Doxycycline: adults, 100 mg; children, 2.2 mg/kg Tetracycline: adults, 250 mg; children, 25 mg/kg/day Clindamycin: adults and children, 30 mg/kg/day	Quinine: adults and children, one dose orally three times per day for 7 days Doxycycline: adults and children, one dose orally twice per day for 7 days Tetracycline: adults, one dose orally four times per day for 7 days; children, one dose orally per day (divided into four equal doses) for 7 days Clindamycin: adults and children, one dose orally per day (divided into four equal doses) for 7 days	Quinine: vertigo (50%), headache, vision disorder, tinnitus, vomiting Doxycycline: esophageal ulcers (>1%), photosensitivity (>10%), diarrhea (5%) Tetracycline: photosensitivity, abdominal discomfort, nausea, vomiting Clindamycin: diarrhea
Mefloquine	Adults: 854 mg base (750 mg salt) Children: 15.3 mg base/kg (13.4 mg salt/kg)	Adults: one dose of 854 mg base orally at baseline and one dose of 426 mg base (400 mg salt) at 6–8 h Children: one dose of 15.7 mg base/kg orally at baseline and one dose of 7.8 mg base/kg (6.6 mg salt/kg) at 6–12 h	Vomiting (3%) Neuropsychiatric effects, dizziness
Chloroquine sensitivity	Chloroquine	Adults: one dose of 600 mg base orally at baseline and one dose of 300 mg base (200 mg salt) at 6–24, and 48 h Children: one dose of 10 mg base/kg orally at baseline and one dose of 5 mg base/kg (3.3 mg salt/kg) orally at 6–24, and 48 h	Vision disturbances Nausea or vomiting Dizziness
Hydroxychloroquine	Adults: 520 mg base (890 mg salt) Children: 10 mg base/kg (12.9 mg salt/kg)	Adults: one dose of 520 mg base orally at baseline and one dose of 260 mg base (400 mg salt) at 6–24, and 48 h Children: one dose of 10 mg base/kg orally at baseline and one dose of 5 mg base/kg (6.5 mg salt/kg) at 6–24, and 48 h	QT prolongation Neuropsychiatric effects Abnormal results of liver function tests
Prevention of relapse due to P. vivax or P. ovale species**			
Primaquine††	Adults: 30 mg base Children: 0.3 mg base/kg	Adults and children: one dose orally once per day for 14 days	Hemolytic anemia in G6PD deficiency Nausea Vomiting
Tafenoquine‡‡	Patients >16 yr of age: 300 mg	Patients >16 yr of age: one dose orally	Hemolytic anemia in G6PD deficiency (<1%) Diarrhea (14%) Headache (13%) Reversible vision hemopathy (<1–3%)
Treatment of severe malaria			
Artesunate§§	Patients >20 kg: 2 mg/kg Patients <20 kg: 2–4 mg/kg	All patients: one dose intravenously at baseline and 12 and 24 h (minimum of three doses)¶¶	Acute renal failure (8.9%) Jaundice (>10%) Hemoglobinuria (6.2%)

برخلاف پلاسمودیوم فالسیپاروم، پلاسمودیوم ویواکس عموماً به کلروکین حساس است و می تواند با کلروکین یا داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتیمیسینین (ACT) درمان شود. انگل های پلاسمودیوم ویواکس مقاوم به کلروکین در چند منطقه جغرافیایی مانند اندونزی و پاپوا گینه نو وجود دارند و در موارد نادر در مناطق دیگری که در حال حاضر ACT درمان خط اول است، گزارش شده اند. گونه های پلاسمودیوم اواله، پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم نولسی می توانند با داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتیمیسینین (ACT) یا کلروکین درمان شوند. در مناطقی که مقاومت به کلروکین در هر گونه پلاسمودیوم وجود دارد، در صورتی که تعیین گونه انگل به طور قطعی امکان پذیر نباشد، باید از داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتیمیسینین (ACT) استفاده شود.

مالاریای شدید



صرف نظر از گونه پلاسمودیوم عامل عفونت، تجویز آرتسونات تزریقی برای بیماران مبتلا به مالاریای شدید، از جمله زنان باردار یا شیرده، به فوریت توصیه می‌شود. حداقل سه دوز آرتسونات وریدی در ابتدا تجویز می‌شود.

هنگامی که میزان انگل در مرحله غیر جنسی ۱ درصد یا کمتر باشد و درمان خوراکی ضد مالاریا منجر به عوارض جانبی غیر قابل قبول نشود، دوره کامل درمان خوراکی متعاقباً مطابق با دستور العمل‌های درمان مالاریای بدون عارضه تجویز می‌شود. اگر دسترسی به تزریق به تأخیر بیفتد، داروهای ضد مالاریای خوراکی باید در دوره موقت تجویز شوند. در مناطقی که مالاریا بومی است، بیماران را می‌توان با آرتسونات عضلانی، آرتسونات مقعدی آرتمر عضلانی یا کینین عضلانی درمان کرد، و متعاقباً مراقبت‌های پیگیری تسریع شده در یک مرکز ارجاع برای تجویز آرتسونات وریدی انجام می‌شود. بیماران مبتلا به مالاریای شدید به مراقبت‌های ویژه نیاز دارند. ارزیابی دقیق وضعیت مایعات بدن و نیاز به تزریق خون، درمان آنتی بیوتیکی تجربی، یا هر دو باید انجام شود. بیماران مبتلا به مالاریا که هوشیار نیستند باید برای رد مننژیت تحت پونکسیون کمربی قرار گیرند، نشان داده شده است که این روش در بیماران مبتلا به مالاریای مغزی ایمن است. تورم مغزی مرتبط با مالاریای مغزی با مرگ و میر بالا مرتبط است؛ درمان کمکی برای این عارضه در دست بررسی است. تجویز استامینوفن به عنوان یک عامل محافظت‌کننده کلیه در بیماران مبتلا به بیماری شدید بی خطر است و شواهد اولیه نشان می‌دهد که استامینوفن ممکن است با بهبود عملکرد کلیه مرتبط باشد. نشان داده نشده است که درمان‌های کمکی مانند تعویض خون برای بیماران مبتلا به مالاریای شدید مفید باشد. همولیز تأخیری یک عارضه نادر است که می‌تواند پس از تجویز آرتسونات وریدی، به ویژه در بیمارانی که میزان انگل بالایی دارند، رخ دهد. پایش هفتگی آزمایشگاهی هموگلوبین و نشانگرهای همولیتیک به مدت ۴ هفته پس از تجویز آرتسونات وریدی توصیه می‌شود. در موارد نادر، همولیز تأخیری

با مصرف داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتمیسینین (ACT) خوراکی نیز مرتبط بوده است.

چالش - مقاومت به آرتمیسینین

علاوه بر وجود دیرینه مقاومت به کلروکین در میان انگل‌های مالاریا، مقاومت به آرتمیسینین به عنوان تهدیدی دیگر برای درمان موفقیت آمیز مالاریا ظهور کرده است. مقاومت نسبی به آرتمیسینین به صورت تأخیر در پاکسازی پلاسمودیوم فالسیپاروم از خون پس از درمان با داروی حاوی مشتقات آرتمیسینین ظاهر می‌شود. این پدیده برای اولین بار نزدیک به ۲۰ سال پیش در جنوب شرقی آسیا مشاهده شد و اکنون در چندین کشور در شرق آفریقا، از جمله اوگاندا، رواندا، تانزانیا، اریتره، اتیوپی و جمهوری دموکراتیک کنگو وجود دارد. درمان ناقص با داروهای همراه نیز می‌تواند اثر بخشی داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتمیسینین (ACT) را در برابر انگل‌های مالاریا کاهش دهد. سازمان جهانی بهداشت (WHO) استفاده از درمان‌های خط اول متعدد را به عنوان بخشی از پاسخ به مقاومت دارویی در آفریقای سیاه توصیه می‌کند.

سایر رویکردها شامل استفاده از داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتمیسینین سه گانه (آرتمیسینین به همراه دو داروی همراه)، توسعه مداوم درمان‌های ترکیبی غیر مبتنی بر آرتمیسینین و بهبود رژیم‌های فعلی داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتمیسینین است. اگر پاکسازی انگل به تأخیر افتاده باشد یا به دلیل مسافرت اخیر به یک منطقه بومی مالاریا که انگل‌های پلاسمودیوم با مقاومت نسبی به آرتمیسینین در آن وجود دارند و نگرانی در مورد مقاومت به داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتمیسینین (ACT) وجود داشته باشد، در صورت دسترسی، استفاده از داروهای ضد مالاریای غیر از داروهای ACT باید در نظر گرفته شود. سازمان جهانی بهداشت (WHO) استفاده از آرتسونات تزریقی و کینین تزریقی را در بیماران مبتلا به مالاریای شدید در مناطقی که مقاومت به آرتمیسینین در آنها تثبیت شده است، توصیه می‌کند.



چالش - پیشگیری از عود

بیماران مبتلای به مالاریا ناشی از گونه های پلاسمودیوم ویواکس یا پلاسمودیوم اواله در معرض خطر عود عفونت قرار دارند، زیرا انگل ها در مرحله هیپنوزوئیت توسط داروهای ضد مالاریای استاندارد از بین نمی روند. برای از بین بردن هیپنوزوئیت ها و جلوگیری از عود، درمان با یک ۸-آمینوکیولین (پریماکین یا تافنوکین) مورد نیاز است (جدول ۲). در میان دوزهای پریماکین، دوز ۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن با بالاترین اثر بخشی در پیشگیری از عود همراه است. پریماکین با دوز پایه ۳۰ میلی گرم در روز به مدت ۱۴ روز تجویز می شود. مطابق با توصیه سازمان جهانی بهداشت (WHO) یک دوره ۷ روزه پریماکین با دوز روزانه بالاتر ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز مؤثر است و ممکن است تبعیت از درمان را بهبود بخشد، اما فقط باید به بیمارانی داده شود که حداقل ۷۰٪ فعالیت گلوکز - ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) داشته باشند. دوزهای کل بالاتر پریماکین، چه در طی ۷ روز و چه ۱۴ روز تجویز شوند، در مناطقی با خطر عود بالا، مفیدتر هستند. تک دوز تافنوکین از عود پس از درمان مالاریا با کلروکین جلوگیری می کند و از نظر اثربخشی کمتر از پریماکین نیست. با این حال، اگر در ابتدا از داروهای ترکیبی مبتنی بر آرتیمیسینین (ACT) برای درمان مالاریا استفاده شود، تافنوکین اثر بخشی کمتری دارد؛ در این سناریو، برای جلوگیری از عود باید از پریماکین استفاده شود. هم پریماکین و هم تافنوکین می توانند در بیماران مبتلا به کمبود G6PD باعث همولیز شوند، بنابراین قبل از تجویز هر یک از این داروها باید یک آزمایش کمی G6PD انجام شود. درمان با تافنوکین در بیماران مبتلا به کمبود خفیف تا متوسط G6PD منع مصرف دارد؛ در چنین بیمارانی، دوز پایین تری از پریماکین (۰.۷۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم یک بار در هفته به مدت ۸ هفته) و نظارت دقیق برای همولیز توصیه می شود. تجویز ۸-آمینوکیولین ها برای پیشگیری از عود، یک رویکرد کم استفاده در برخی مناطق بومی

مالاریا است که علت آن نبود تست G6PD قابل دسترس و قابل اعتماد در محل ارائه خدمات است.

پیشگیری و دارو درمانی پیشگیرانه در مسافران:

مالاریا یک بیماری شایع در بین مسافران بین المللی است که به مناطقی سفر می کنند که این بیماری در آن بومی است و سالانه بیش از ۳۰۰۰۰ مورد در سراسر جهان به شبکه GeoSentinel گزارش می شود. برنامه سفر دقیق، داروهای مصرفی فعلی، وضعیت بارداری و سابقه آلرژی باید با مسافرانی که قصد سفر به مناطق بومی مالاریا را دارند، بررسی شود. به مسافران باید توصیه شود که از طریق استفاده از پشه بند، لباس های محافظ، وسایل کنترل حشرات و مواد دافع پشه مانند DEET (ان، ان دی اتیل - ۳ - متیل بنز آمید)، پیکاریدین و IR۳۵۳۵ (اتیل بوتیل استیل آمینو پروپیونات) از گزش پشه جلوگیری کنند. انتخاب رژیم دارو درمانی پیشگیرانه ضد مالاریا برای افرادی که به مناطق بومی مالاریا سفر می کنند، بر اساس فصلی بودن و شدت انتقال بیماری، گونه های پلاسمودیوم، الگوی حساسیت دارویی، مشخصات عوارض جانبی داروهای ضد مالاریا و ترجیح بیمار در مورد دفعات مصرف دارو صورت می گیرد. هر رژیم دارو درمانی پیشگیرانه ضد مالاریا دارای برنامه دوزبندی خاص، موارد منع مصرف و مشخصات عوارض جانبی است. دارو درمانی پیشگیرانه قبل از سفر آغاز شده و به مدت ۱ تا ۴ هفته پس از بازگشت ادامه می یابد.

داروهای ضد مالاریا برای پیشگیری از عفونت پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم به کلروکین شامل اتوواکون - پروگوانیل، داکسی سایکلین و مفلوکین می باشند. ۸-آمینوکیولین های پریماکین و تافنوکین می توانند برای دارو درمانی پیشگیرانه در بیمارانی با فعالیت نرمال G6PD استفاده شوند. این داروها همچنین برای پیشگیری از مالاریا در مناطقی که پلاسمودیوم ویواکس در آن بومی است، ایده آل هستند زیرا از عفونت ناشی از انگل های مرحله خونی جلوگیری کرده و هیپنوزوئیت ها را از بین



چالش - سازگاری ناقل با حشره کش ها

مقاومت به حشره کش ها، به ویژه عوامل مینی بر پیرتروئید در پشه بندهای آغشته به حشره کش، در آفریقای سیاه گسترده است و مقاومت به پیرتروئیدها، ارگانوکلرین ها، کاربامات ها و ارگالوفسفات ها در چندین مکان وجود دارد.

استفاده از پشه بندهایی که با چندین گروه شیمیایی از حشره کش ها آغشته شده اند، اکنون توصیه می شود و این پشه بندها در مناطقی با مقاومت شناخته شده به حشره کش ها استفاده می شوند. سایر چالش ها شامل فقدان استراتژیهای مؤثر در فضایی باز برای هدف قرار دادن پشه های گزنده و تغییرات مشکل ساز در رفتار پشه ها است که شامل تغییر در زمان های گزش می شود و اثر بخشی سم پاشی داخل ساختمان و پشه بندهای آغشته به حشره کش را کاهش می دهد. یک بررسی سیستماتیک اخیر نشان می دهد که ۲۰ درصد از گزش های پشه در آفریقا زمانی رخ می دهد که افراد در رختخواب نیستند. علاوه بر این پراکنش جغرافیایی پشه های آنوفل که در انتقال هر دو نوع پلاسمودیوم فالسیپاروم و پلاسمودیوم ویواکس (یعنی آنوفل استفسنی) بسیار ماهر هستند، افزایش یافته است.

چالش - مخازن انسانی و زونوتیک

یکی از بزرگ ترین چالش ها برای برنامه های کنترل و حذف مالاریا، عفونت بدون علامت است که بخش عمده ای از عفونت ها در سراسر جهان را تشکیل می دهد و به عنوان یک مخزن اصلی برای انتقال مداوم عمل می کند. در شرایط خاص، استفاده از تجویز انبوه دارو برای حذف مخزن عفونت در انسان ها می تواند در مناطقی که مالاریا در آن بومی است در نظر گرفته شود؛ با این حال، کاهش انتقال مالاریا اغلب پس از قطع تجویز انبوه دارو پایدار نمی ماند. پلاسمودیوم ناولزی چالش های منحصر به فردی را ایجاد می کند و برای دستیابی به ریشه کنی، نیازمند مداخلات کنترلی جدید خواهد بود.

پیشگیری دارویی

می برند. کلروکین یا هیدروکسی کلروکین می توانند به عنوان داروی پیشگیری کننده در مناطقی که انگل های پلاسمودیوم به کلروکین حساس هستند، مورد استفاده قرار گیرند. اگر مشخصات مقاومت انگل پلاسمودیوم به داروهای ضد مالاریا نامشخص باشد، باید از داروی پیشگیری کننده ای استفاده شود که برای انگل های مقاوم به کلروکین تجویز می گردد. هزینه ها و در دسترس بودن داروها باید قبل از سفر مورد توجه قرار گیرد تا از مصرف منظم دارو اطمینان حاصل شده و خطر ابتلا به مالاریا پس از بازگشت کاهش یابد.

اقدامات پیشگیرانه در مناطق بومی مالاریا:

بر اساس روندهای اخیر، اهداف سال ۲۰۳۰ استراتژی فنی جهانی سازمان جهانی بهداشت برای کاهش مرگ و میر و عوارض ناشی از مالاریا در سطح جهان محقق نخواهد شد. در پاسخ به این وضعیت استراتژی های جدیدی تدوین شده اند که به علل ریشه ای مالاریا، مانند فقر، تغییرات آب و هوایی و مقاومت دارویی و حشره کش ها، می پردازند. امید است که یک بستر گسترده که از طریق روابط کاری نزدیک با تمامی ذینفعان علاقه مند پشتیبانی می شود، دستیابی به اهداف تازه تعیین شده برای کاهش انتقال و بیماری را تسهیل کند.

کنترل ناقل

پشه بندهای آغشته به حشره کش برای پیشگیری و کنترل مالاریا در کودکان و بزرگسالان ساکن در مناطق با انتقال مالاریا استفاده می شوند. سم پاشی داخل ساختمان با حشره کش های تأیید شده توسط سازمان جهانی بهداشت می تواند یک مداخله مؤثر باشد، به شرطی که مواد شیمیایی موجود در اسپری با الگوهای حساسیت ناقل محلی تطابق داده شده و استفاده از سم پاشی تداوم یابد. رویکردهای تحقیقاتی تکمیلی برای کنترل ناقل شامل معرفی پشه های اصلاح شده ژنتیکی و استفاده از اندکتوسیدها و طعمه های شکر سمی که پشه ها را جذب می کنند، می شود.

پیشگیری از عفونت در جمعیت‌های آسیب‌پذیر مانند زنان باردار و کودکان زیر ۵ سال در مناطقی که مالاریا در آن بومی است، سنگ بنای برنامه‌های کنترل مالاریا است. اخیراً کودکان سنین مدرسه نیز به عنوان یک جمعیت آسیب‌پذیر شناسایی شده‌اند و ممکن است در برخی شرایط از پیشگیری دارویی بهره‌مند شوند. تجویز پیشگیری دارویی به ویژگی‌های انتقال محلی و دستورالعمل‌های ملی بستگی دارد. برنامه‌های فعلی توصیه شده توسط سازمان جهانی بهداشت شامل شیمی پیشگیری فصلی مالاریا، شیمی پیشگیری دائمی مالاریا (که قبلاً به عنوان درمان پیشگیرانه متناوب در نوزادان شناخته می‌شد)، درمان پیشگیرانه متناوب در زنان باردار و کودکان سنین مدرسه، شیمی پیشگیری مالاریا پس از ترخیص از بیمارستان، و استراتژی‌های تجویز انبوه دارو برای کاهش بار بیماری، انتقال یا هر دو می‌باشد. استراتژی‌های قطع انتقال در محیط‌های با انتقال پایین شامل از بین بردن گامتوسیت‌ها با تجویز یک دوز پایین واحد (۲۵/۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) پریماکین همراه با درمان ترکیبی مبتنی بر آرتیمیزینین (ACT) برای بزرگسالان غیر باردار و کودکانی که ۱ ماه یا بیشتر سن دارند و به مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم مبتلا هستند، می‌شود. برای کاهش انتقال، درمان با دوز واحد پریماکین در مناطقی که انگل‌های مالاریا مقاومت نسبی به آرتیمیزینین دارند نیز توصیه می‌شود.

واکسن‌های مالاریا و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال:

در سال ۲۰۲۴ واکسیناسیون مالاریا در برنامه معمول ایمن‌سازی کودکان در چند کشور آفریقایی گنجانده شد. واکسن‌های مالاریا که توسط سازمان جهانی بهداشت برای استفاده در کودکان ساکن در مناطق با انتقال متوسط تا زیاد تایید شده‌اند، شامل RTS,S/AS۰۱ و R۲۱ Matrix-M می‌شوند. این واکسن‌های مبتنی بر پروتئین سیرکوم اسپوروزویت نوترکیب، انگل‌های مرحله بیش از اریتروسیستی

(اسپوروزویت‌ها) را هدف قرار می‌دهند تا از عفونت با انگل‌های مرحله خونی جلوگیری کرده و محافظت نسبی در برابر بیماری شدید ایجاد کنند. واکسن‌هایی که انگل‌های مالاریا را در مراحل دیگر چرخه زندگی هدف قرار می‌دهند، در حال توسعه هستند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که پروتئین سیرکوم اسپوروزویت را هدف قرار می‌دهند، برای پیشگیری از مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم در مناطقی که عفونت ناشی از این گونه بومی است، در حال توسعه هستند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌توانند به سرعت سطح قابل اعتمادی از آنتی‌بادی‌های محافظتی را فراهم کنند و تجویز زیر جلدی استفاده گسترده‌تر از این روش را تسهیل خواهد کرد.

نشان داده شده است که ترکیب اقدامات پیشگیرانه مانند واکسیناسیون با شیمی پیشگیری فصلی، اثر بخشی محافظتی را افزایش می‌دهد.

بهترین راهبردها برای کاهش انتقال و بار مالاریا در یک منطقه معین، راهبردهایی هستند که با اکولوژی و پویایی انتقال محلی، مشخصات مقاومت دارویی در انگل‌های پلاسمودیوم و الگوهای مقاومت به حشره‌کش در پشه‌های آئوفل سازگار شده باشند. این راهبردها باید با مشارکت دانشمندان کشورهای بومی مالاریا و جمعیت‌های در معرض خطر هدایت شوند تا از امکان‌پذیری، اثربخشی و پایداری آنها اطمینان حاصل شود.

نتیجه‌گیری

پیشرفت‌های هیجان‌انگیزی در مبارزه با مالاریا حاصل شده است، از جمله توسعه واکسن‌ها و افزایش تعداد کشورهایی که اکنون از مالاریا پاک شده‌اند. با این حال، مالاریا همچنان یک چالش بزرگ بهداشت جهانی است. سرمایه‌گذاری مداوم در برنامه‌های کنترل مالاریا، دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی و تحقیقات برای کشف مداخلات جدید ممکن است آینده‌ای را رقم بزند که در آن مالاریا دیگر تهدیدی برای سلامت انسان نباشد.



معماری ژنتیکی اسهال مادرزادی و انتروپاتی

نویسندگان:

Zeenat Gaibee, M.D., Neil Warner, Ph.D., Katlynn Bugda Gwilt, Ph.D, Wenjuan Li, Ph.D.,
Rei Guan, Ph.D, Michael Yourshaw, Ph.D., Ryder Whittaker Hawkins, Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

غذایی و توسعه درمان‌های دارویی پیش بالینی مانند لفلونوماید برای درمان نقص‌های اپیتلیال روده‌ای که در بیماران مبتلا به نقص TTCVA مشاهده می‌شود، شده است. یک مطالعه، ۱۰۰۵ بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده تک ژنی را بررسی کرد، و گزارش‌های موردی تک مرکزی کوچک، ۶ بیمار و ۲۴ بیمار مبتلا به اختلالات مادرزادی اسهال را مورد بررسی قرار داده‌اند. در اینجا ما یک مطالعه چند مرکزی را گزارش می‌کنیم که هدف آن بررسی سیستماتیک ژن‌هایی است که زمینه ساز اختلالات (CODE) هستند.

روش‌ها

جمعیت بیمار مورد مطالعه

شامل نوزادان با تشخیص بالینی اسهال مادرزادی بودند که به عنوان اسهال مزمن که بیش از ۲ هفته طول می‌کشد و از دوران نوزادی شروع می‌شود و بدون علت آناتومیک عفونی یا آلرژیک هستند، تعریف می‌شود. (این مطالعه انواع خاصی از اسهال را بر اساس اسمولالیت مدفوع، از جمله اسمزی، ترشحی و مختلط مورد بحث قرار می‌دهد.) این بیماران به صورت محلی در بیمارستان کودکان

اسهال مادرزادی و انتروپاتی‌ها (CODES) گروهی از اختلالات نادر هستند که در درجه اول عملکرد سلول‌های اپیتلیال روده را تحت تأثیر قرار می‌دهند و منجر به اسهال در نوزادی و رشد ضعیف می‌شوند. نقص‌های مولکولی در CODES را می‌توان به شش دسته طبقه‌بندی کرد: ترافیک (حرکت پروتئین‌ها و لیپیدها) و قطبیت اپیتلیال، تنظیم سلول‌های ایمنی، انتقال مواد مغذی و الکترولیت تکامل سلول‌های انترواندوکراین، متابولیسم مواد مغذی و سایر موارد. "CODES" با عوارض و مرگ و میر قابل توجهی همراه است. بیماران اغلب مدیریت مایعات و تغذیه مادام‌العمر دریافت می‌کنند. ژن‌های عامل شامل واریانت‌های بیماری‌زا در MYO۵B (بیماری انکلوژیون میکروویلوس)، NEUROG۳، انتروپاتی تافتینگ-enteric anen- EPCAM (DGAT۱, docrinosis) (انتروپاتی با از دست دادن پروتئین) و SLC۹A۳ (اسهال مادرزادی با دفع سدیم) می‌باشند. در حال حاضر، گزینه‌های درمانی محدود هستند. با این حال، درک برخی از علل ژنتیکی بیماری‌های موسوم به "کدز" (CODES) منجر به درمان‌های هدفمندی مانند رژیم‌های



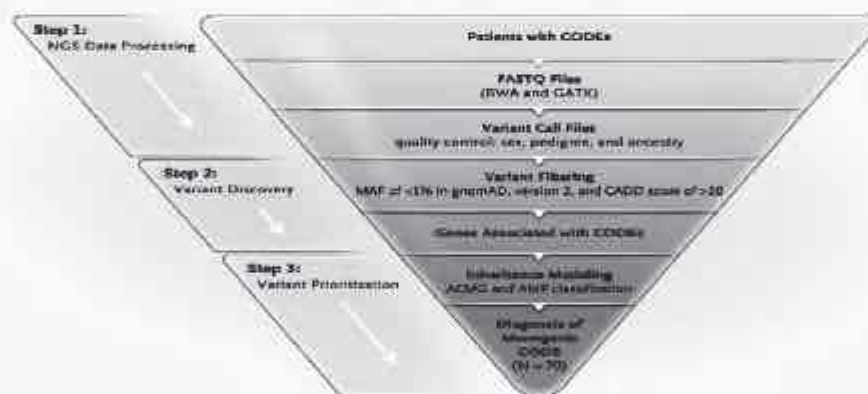
(HSC) در تورنتو، مرکز پزشکی دانشگاه و اندر بیلت (VUMC)، بیمارستان کودکان بوستون (BCH) و دانشگاه کالیفرنیا، لس آنجلس (UCLA) تحت درمان قرار گرفتند. آنها از سراسر ایالات متحده به VUMC، BCH و UCLA و همچنین چندین موسسه بین‌المللی به BCH و UCLA ارجاع شدند. خانواده‌هایی که قبلاً به آزمایش ژنتیک و مطالعات تحقیقاتی بیشتر رضایت داده بودند به عنوان بخشی از کنسرسیوم اسهال مادرزادی کودکان و انروپاتی‌ها در تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. همه خانواده‌ها رضایت آگاهانه کتبی را برای شرکت در مطالعه ارائه کردند حداقل یکی از والدین یا قیم بیمار رضایت کتبی آگاهانه را برای مشارکت فرزندان خود ارائه کردند.

تجزیه و تحلیل ژنتیک

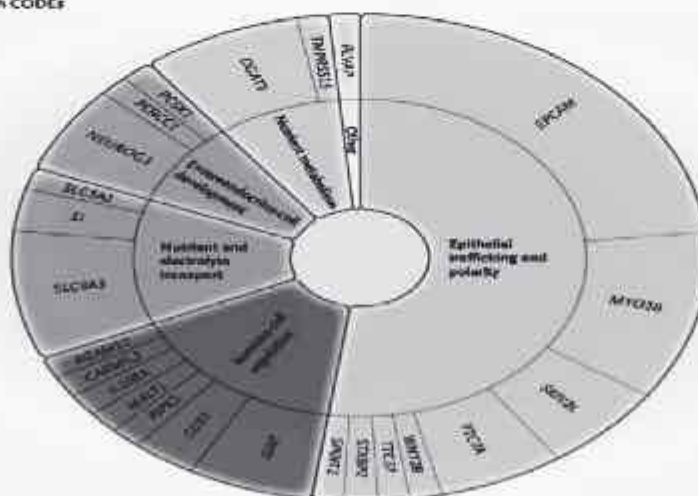
یک نمای کلی از تجزیه و تحلیل سری ژنتیکی بیماران و شناسایی ژن‌های تک ژنی مرتبط با CODE ها در شکل ۱ ارائه شده است.

به طور خلاصه، از GEMINI (مخفف "کاوش ژنوم") برای شناسایی واریانت‌های کاندید بر اساس مدل‌های وراثتی شناخته شده و ژن‌های شناسایی شده قبلی استفاده شد. ژن‌هایی که تغییر در آنها باعث ایجاد CODES می‌شوند و در پایگاه داده وراثت مندلی آنلاین در انسان (OMIM) فهرست شده‌اند (جدول S۷ در ضمیمه تکمیلی ۱). ما ابتدا داده‌های آگروم را برای انواع نادر و انواع آسیب‌رسان در ژن‌هایی که قبلاً با کدها مرتبط بودند جستجو کردیم.

A Genetic Analysis



B Genes Associated with CODEs



معماری ژنتیکی کدها

ما داده‌های توالی یابی نسل بعدی به دست آمده از سایت‌های PediCODE را تجزیه و تحلیل کردیم. به طور کلی، ۱۳۹ نوزاد (شامل ۱۰ جفت خواهر و برادر) که با CODE و ۱۸۲ والدین و خواهر و برادر بدون CODE که مراجعه کردند در تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در میان ۱۲۹ خانواده‌ای که در تجزیه و تحلیل قرار گرفتند توالی یابی اگزوم در حداقل یک عضو خانواده در ۹۸ خانواده انجام شد تا به تشخیص ژنتیکی کمک کند. در مجموع ۱۴ نفر از افراد مورد آزمایش (شامل یک زوج خواهر و برادر) از والدین خوشاوند متولد شده بودند، همانطور که ضریب خوشاوندی ۰/۱ یا بیشتر نشان می‌دهد در ۶۲ مورد از ۱۲۹ فرد مورد آزمایش، عامل‌های بیماری را در ۱ از ۲۴ ژن شناخته شده تک ژنی مرتبط با CODE شناسایی کردیم. از این ۶۲ پروباند، ۵۸ نفر (۹۴٪) دارای اختلالات اتوزومال مغلوب و ۴ نفر (۶٪) دارای اختلالات مرتبط با X بودند. در این موارد تقریباً نیمی از پروباندها با ژن‌های دخیل در ترافیک و قطبیت اپیتلیال، از جمله EPCAM (۱۲ مورد)، MYO5B (۸ مورد)، TTC7A (۴ مورد)، SKIV2L (۳ مورد) مرتبط بود. سایر گونه‌های ژن‌های مرتبط با CODE که در این تجزیه و تحلیل شناسایی شدند شامل ژن‌های SLC9A3 (۵ مورد)، DAT1 (۵ مورد)، XIAP (۴ مورد)، NEUROG (۳ مورد) بود. هشت جفت از ۱۰ جفت خواهر و برادری که با کدهای CODE ارائه شده بودند، دارای همان‌گونه بیماری‌های پروباند بودند. در مجموع انواع این ۸ ژن در ۵۲ مورد از ۷۰ مورد شناسایی شده (۷۴٪) در ۶۲ بیمار و ۸ خواهر و برادر باعث بیماری شدند. هفت نوزاد از ۶ خانواده غیر مرتبط مبتلا به اتروپاتی توفتینگ حامل یک نوع واریانت بنیانگذار که قبلاً شناسایی شده بود، EPCAM 167Pfs بودند. چهار نوزاد مبتلا به آندوکرینوز روده‌ای از ۳ خانواده عشایری غیرمرتبط هر کدام با ضریب رابطه تعیین توالی

اگزوم - محاسبه شده کمتر از (۰/۱) یک نوع جدید در NEUROG3 (Q137R) داشتند. سه نفر از افراد مورد آزمایش دارای واریانت‌هایی بودند که از طریق توالی اگزوم قابل کشف نبودند توالی یابی ژنوم یا توالی یابی سانگر برای شناسایی واریانت علی در این افراد، از جمله پروباند ۶۸ که دارای حذف XIAP بود مورد نیاز بود. توالی یابی ژنوم همچنین یک نوع PERCC1 را در پروباند ۵۷ شناسایی کرد ژنی که اخیراً شناسایی شده است که برای عملکرد سلول‌های غدد درون ریز مورد نیاز است که قبلاً توضیح داده نشده بود. بنابراین توسط توالی یابی اگزوم ثبت نشده بود. علاوه بر این بررسی میانگین عمق توالی یابی نشان داد که چندین ژن پوشش ضعیفی از اگزوم ۱ داشتند، همانطور که در مطالعات قبلی ذکر شده است.

شایان ذکر است که چندین اگزوم در ژن MYO5B، دومین علت شایع (در صورت وجود واریانت بیماری‌زا) بیماری مادرزادی (CODES) در این مطالعه، پوشش توالی یابی ضعیفی داشتند. این موضوع نشان می‌دهد که در صورت وجود شک قوی به بیماری انکلوژن میکروویلوسی و نتایج منفی از توالی یابی اگزوم‌های MYO5B باید توالی یابی عمیق‌تر ژن MYO5B در نظر گرفته شود. qqquad بررسی بیشتر داده‌های اگزوم بیماران با نتایج منفی آنالیز توالی یابی کل ژنوم، سه ژن کاندید جدید را نشان داد که بر اساس وراثت ژنتیکی، فراوانی در جمعیت امتیاز CADD، عملکرد شناخته شده ژن یا مدل‌های حیوانی موجود، ممکن است با بیماری‌های (CODES) مادرزادی مرتبط باشند.

بحث

ما معماری ژنتیکی گسترده اختلالات CODE را مشخص کرده‌ایم، ژن‌هایی را که معمولاً مسئول هستند برجسته می‌کنیم و چشم‌انداز گونه‌ها و وراثت‌پذیری را ایجاد می‌کنیم، از جمله یک نوع واریانت NEUROG3 بنیان‌گذار احتمالی جدید. در جمعیت عشایری، بازده تشخیصی تقریباً ۵۰

درصدی، بالاتر از بازده ۴ درصدی مشاهده شده در بیماری التهابی روده تک ژنی و سایر اختلالات تک ژنی بود و مشابه بازده بالای مشاهده شده در برخی مطالعات اختلالات عصبی-عضلانی بود.

ما در نیمی از موارد بیماری‌های مادرزادی (CODES) که در بیمارستان‌های تخصصی تشخیص داده شده بودند، واریانت‌های عامل بیماری را شناسایی کردیم. این احتمال وجود دارد که برخی از واریانت‌ها در ژن‌های مرتبط با بیماری‌های مادرزادی (CODES) از شناسایی توسط آنالیز توالی یابی کل ژنوم گریخته باشند. به نظر می‌رسد این عدم شناسایی به ویژه در نوزادان مبتلا به بیماری‌های اتوزومال مغلوب، که در آنها تنها یک واریانت شناسایی شده است، محتمل باشد. ممکن است "واریانت گمشده" از طریق توالی‌یابی کل ژنوم یا با به دست آوردن پوشش توالی‌یابی بهتر در هنگام انجام توالی‌یابی کل ژنوم قابل شناسایی بوده باشد. این احتمال وجود دارد که بسیاری از افراد دارای انواع ژنتیکی نادر در ژن‌های جدید باشند. ما همچنین سه ژن کاندید جدید را کشف کردیم که ممکن است با بیماری‌های مادرزادی (CODES) مرتبط باشند و اعتبار عملکردی ارائه دادیم که نشان می‌دهد این واریانت‌ها عملکرد پروتئین را در مدل‌های روده‌ای مرتبط که معیارهای گزارش‌دهی را برآورده می‌کنند، تغییر می‌دهند. با این حال، موارد اضافی برای درک بیشتر پاتوژنز CODES و تعریف همبستگی ژنوتیپ- فنوتیپ مورد نیاز است. به طور کلی، ما سودمندی توالی‌یابی نسل بعدی را به عنوان ابزاری قدرتمند برای شناسایی انواع بیماری‌زای شناخته شده و جدید که باعث اسهال مادرزادی می‌شوند، نشان می‌دهیم.

مطالعه جدید، سلامت مصرف طیور را در بحبوحه افزایش سرطان زیر سوال می‌برد

نویسنده:

Dr. Liji Thomas, MD

مترجم: گیلدا خسرونی

برای آمریکایی‌ها (DGA) مصرف ۱۰۰ گرم گوشت طیور را به عنوان یک وعده استاندارد توصیه می‌کند که میتوان آن را بین یک تا سه بار در هفته مصرف کرد. در مقایسه با گوشت، طیور معمولاً چربی کمتری دارد. با این حال، فرآوری گسترده صنعتی محصولات طیور با افزودن سدیم، چربی اشباع، شکر و مواد نگهدارنده به این غذاها، ارزش غذایی آنها را کاهش داده است. در واقع، برآوردهای فعلی نشان می‌دهد که ۲۶٪ از محصولات طیور به شکل گوشت برگر، کباب، رول و لقمه فرآوری می‌شوند. آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، گوشت قرمز را به عنوان ماده‌ای سرطان‌زا برای انسان تعریف کرده است و گوشت قرمز احتمالاً برای انسان سرطان‌زا است. شواهد موجود نشان می‌دهد که ارتباط بین مصرف گوشت و خطر ابتلا به سرطان در درجه اول به مصرف گوشت قرمز و گوشت‌های فرآوری شده نسبت داده می‌شود. با این حال، هنوز مشخص نیست که آیا مصرف گوشت سفید ممکن است خطر ابتلا به سرطان، به ویژه سرطان‌های دستگاه گوارش را افزایش دهد یا خیر.

یک مطالعه ایتالیایی، مفهوم «گوشت سفید سالم‌تر است» را به چالش می‌کشد و نشان می‌دهد که مصرف زیاد طیور، بیش از ۳۰۰ گرم در هفته، ممکن است خطر مرگ ناشی از سرطان دستگاه گوارش را، به ویژه در میان مردان، دو برابر کند. در مطالعه‌ای که اخیراً در مجله *Nutrients* منتشر شده است، محققان رابطه بین مصرف گوشت طیور و بروز سرطان‌های دستگاه گوارش (GCS) و سایر علل مرگ و میر را بررسی کردند.

آیا گوشت سفید سالم‌تر از گوشت قرمز است؟
طبق گزارش *Instituto di Servizi per il Mercato Agricolo Alimentare (ISMEA)* در سال ۲۰۱۳، که در ایتالیا انجام شد، مصرف هفتگی طیور در سرتاسر جهان ۱۳/۳ کیلوگرم برآورد شد. همچنین افزایش نرخ مصرف طیور در ایتالیا طی دهه گذشته گزارش شده است که از ۱۱/۷ کیلوگرم به ازای هر نفر به نرخ فعلی ۱۲/۷ کیلوگرم به ازای هر نفر افزایش یافته است. طیور اصطلاحی کلی است که شامل همه انواع پرندگان از جمله مرغ بوقلمون، اردک، غاز، مرغ شاخدار و پرندگان شکاری مانند بلدرچین و قرقاول می‌شود. دستورالعمل‌های غذایی

در مجموع ۴۸۶۹ شرکت کننده از گروه‌های مطالعاتی MICOL و NUTRIHEP در تجزیه و تحلیل فعلی گنجانده شدند. میزان و نوع مصرف غذا و نوشیدنی با استفاده از پرسشنامه خوراک (FFQ) مربوط به تحقیقات آینده نگر اروپایی در مورد سرطان (EPIC) ثبت شد. کل مصرف گوشت قرمز با افزایش هفتگی ۱۰۰ گرمی، از کمتر از ۲۰۰ گرم تا بیش از ۴۰۰ گرم در هر هفته، طبقه‌بندی شد. گوشت قرمز شامل گوشت بره، خوک، گوساله و اسب می‌شد، در حالی که گوشت خرگوش و مرغ جزو گوشت سفید محسوب می‌شدند. مصرف گوشت قرمز با افزایش ۵۰ گرمی، از کمتر از ۱۵۰ گرم تا بیش از ۳۵۰ گرم در هفته، طبقه‌بندی شد. مصرف طیور با افزایش ۱۰۰ گرمی، از کمتر از ۱۰۰ گرم تا بیش از ۳۰۰ گرم، هر هفته طبقه‌بندی شد.

یافته‌های مطالعه

میانگین سنی شرکت کنندگان ۶۶ سال بود، در حالی که ۲۱٪ از این گروه تا پایان دوره مطالعه فوت کردند. میانگین سنی کلی در هنگام مرگ ۸۱ سال بود، که مردان و زنان به ترتیب در میانگین ۸۰ و ۸۳ سالگی فوت کردند. GC ها ۱۱ درصد از مرگ و میرها را تشکیل می‌دادند که بیشتر آنها به دلیل سرطان روده بزرگ (CRC) بود، در حالی که ۱۸ درصد از افراد به دلیل سایر سرطان‌ها جان خود را از دست دادند. باقی مرگ و میرها ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) و زوال عقل بود.

مصرف گوشت قرمز

در میان افرادی که بر اثر سرطان‌های غیر از سرطان معده فوت کرده‌اند، گوشت قرمز بیش از ۶۵٪ از کل مصرف گوشت آنها را تشکیل می‌دهد، در حالی که این رقم در میان کسانی که به ترتیب بر اثر سرطان معده و سایر علل فوت کرده‌اند، ۵۶٪ و ۵۸٪ بوده است. مصرف گوشت سفید در بین کسانی که بر اثر سرطان معده فوت کردند، بیشترین میزان بود، به طوری که مصرف گوشت طیور ۳۳ درصد از مصرف گوشت سفید آنها را تشکیل می‌داد.

حدود ۵۶٪ از مرگ و میرهای مرتبط با سرطان در افرادی رخ داده است که هر هفته بیش از ۴۰۰ گرم گوشت قرمز مصرف می‌کردند، که عمدتاً به عنوان بخشی از رژیم غذایی مدیترانه‌ای بود. شرکت کنندگان در مطالعه که به دلایل دیگر فوت کردند، میزان مصرف کل گوشت را در دومین رده‌ی بالاترین میزان گزارش کردند.

مصرف زیاد گوشت قرمز همچنین با مرگ و میر ناشی از سرطان غیر GC مرتبط بود. در مقابل، مصرف هفتگی گوشت به میزان ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم با کاهش کلی ۲۰ درصدی خطر مرگ و میر ناشی از همه علل مرتبط بود، و این خطر در بین مردان به ۲۷ درصد کاهش یافت. شرکت کنندگان در مطالعه که هر هفته ۱۵۰ تا ۲۵۰ گرم گوشت قرمز مصرف می‌کردند، ۲۹ درصد کمتر احتمال داشت به هر دلیلی فوت کنند. مصرف گوشت سفید به ویژه طیور، با مرگ و میر ناشی از سرطان معده (GC) مرتبط بود. مرگ و میر ناشی از همه علل در بین افرادی که بیش از ۳۰۰ گرم طیور در هفته مصرف می‌کردند، ۲۷ درصد افزایش یافت و این خطر به ویژه در بین مردان با ۶۱ درصد افزایش یافت. مرگ و میر ناشی از سایر علل و سرطان‌ها با کاهش سطح مصرف طیور مرتبط بود. مصرف ۱۰۰ تا ۲۰۰ گرم گوشت طیور در هفته با افزایش ۶۵ درصدی خطر مرگ ناشی از سرطان معده (GC) در مقایسه با سایر سرطان‌ها مرتبط بود، که این افزایش وابسته به میزان مصرف بود. افرادی که هر هفته بیش از ۳۰۰ گرم مرغ مصرف می‌کردند، ۱۲۷ درصد بیشتر در معرض خطر مرگ ناشی از سرطان معده بودند و این خطر در بین مردان حتی بیشتر و به ۱۶۱ درصد می‌رسید. در مقایسه با سایر خطرات، احتمال مرگ و میر ناشی از سرطان معده در بین افرادی که بین ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم گوشت قرمز در هفته مصرف می‌کردند، در مقایسه با افرادی که بیش از ۲۰۰ گرم مصرف می‌کردند، ۵۴ درصد کمتر بود. این کاهش خطر به ویژه در میان مردان، با نرخ ۶۸ درصد، مشهود بود.

نتیجه‌گیری

مصرف طیور بیش از ۳۰۰ گرم در هفته با افزایش معنی‌دار آماری خطر مرگ و میر، به دلیل سرطان معده، مرتبط است.



اثر دوازده جلسه حمام سونا با دمای بالا بر ترکیب بدنی در مردان جوان سالم

نویسندگان:

Victor Toro 1, Jesús Siquier-Coll, Ignacio Bartolomé1, Mario Pérez- Quintero 1, Armando Raimundo 3, Diego Muñoz 4, Marcos Maynar-Mariño.

مترجم: گیلدا خسرونی

(۵/۱۵): تراکم مواد معدنی استخوان (پیش از آزمایش در مقایسه با پس از آزمایش: ۱/۲۲۱ (۰/۳۵) در برابر ۱/۳۱۵ (۰/۴۵) بود و محتوای مواد معدنی استخوان پسی چپ (پیش از آزمایش در مقایسه با پس از آزمایش: ۰/۴۷۰ (۰/۲۱) در برابر ۰/۴۹۹ (۰/۲۲) در گروه سونا (SG) پس از حمام‌های سونا افزایش یافته بود. به نظر می‌رسد که قرار گرفتن در معرض حرارت با دمای بالا می‌تواند بهبودهایی را در توده استخوانی و عضلانی ایجاد کند.

فواید سلامتی حمام سونا همواره مورد توجه فزاینده‌ای قرار گرفته است. بنابراین، هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات ۱۲ جلسه حمام سونا با دمای بالا (۱۰۰ درجه سانتی‌گراد) بر ترکیب بدنی ۲۳ مرد جوان سالم بود که به دو گروه کنترل (CG) و گروه سونا (SG) تقسیم شده بودند. هر دو گروه در ابتدا با استفاده از جذب سنجی اشعه ایکس دوگانه (DXA) مورد ارزیابی قرار گرفتند؛ پس از آن، گروه سونا (SG) ۱۲ جلسه حمام سونا را در دماهای بالا (۱۰۰ درجه سانتی‌گراد) تجربه کردند. اندازه‌گیری‌های اولیه، پس از جلسات سونا و همچنین پس از دو هفته دوره استراحت در هر دو گروه انجام شد. توده عضلانی پای راست (پیش از آزمایش در مقایسه با دوره استراحت: ۹/۵۰ (۵/۵۹)٪) در برابر ۱۰/۵۲



اثر مازدوتايد

يكبار در هفته بر بزرگسالان چيني دچار چاقى يا اضافه وزن

نويسندگان:

Linong Ji, M.D., Hongwei Jiang, M.D., Yan Bi, M.D., Hua Li, M.D., Junhang Tian, M.D., Dexue Liu, M.D., Yuzhu Zhao, M.D.

مترجم: گيلدا خسرونيا

متابوليک و پيامدهاى قلبى کليوى همراه بوده‌اند. تا به امروز، بيان‌گلوٲيد، لير‌گلوٲيد، سـماگلوٲيد و تيرزپاٲيد برائى درمان افراد داراى چاقى يا اضافه وزن همراه با بيمارى‌هاى هم زمان در چين تايد شده‌اند. گلوکاگون توليد گلوکز کبدي را افزايش مي‌دهد و ليپوليز و اکسيداسيون اسيدهاى چرب را تحريك مي‌کند. آنتاگونيستم گلوکاگون، اگرچه به طور مؤثرى سطح گلوکز را در افراد مبتلا به ديابت کاهش مي‌دهد، اما با ديس ليپيدمي (اختلال چربي خون)، افزايش وزن و افزايش محتوای چربي کبدي همراه است. چنين يافته‌هاى منجر به اين گمانه زنى شده است که آگونيستم گلوکاگون ممکن است باعث کاهش وزن و ليپوليز کبدي شود، مشروط بر اينکه اثر هايپرگليسميک گلوکاگون به طور مؤثر ختني گردد. شرکت کنندگان مبتلا به چاقى يا اضافه وزن در چندين مطالعه اوليه روى پيٲيد شـبه گلوکاگون

چاقى يك بيمارى همه‌گير جهانى رو به رشد است. طبق معيارهاى چيني تقريباً نيمي از جمعيت چين با اضافه وزن زندگى مي‌کنند. چاقى و اضافه وزن از عوامل خطر شناخته شده برائى طيف وسيعى از بيمارى‌ها هستند، که در ميان آنها بيمارى کبد چرب مرتبط با اختلال متابوليک (MAFLD)، ديس ليپيدمي (اختلال چربي خون)، فشار خون بالا و پيش ديابت در چين شيوع بيشترى داشته‌اند. دستورالعمل‌هاى چاقى چين، در صورتى که مداخلات سيک زندگى نتوانند وزن بدن را به طور مناسب کنترل کنند، دارو درمانى را برائى بزرگسالان مبتلا به چاقى يا داراى اضافه وزن همراه با بيمارى‌هاى مرتبط يا اضافه وزن توصيه مي‌کنند. در سال‌هاى اخير، دارو درمانى‌هاى مبتنى بر اينکرتين برائى چاقى، با کاهش‌هاى باليني معنى‌دار در وزن بدن و همچنين با تاثيرات سودمند بر عوامل خطر قلبى



- و آگونیست‌های ۱ (GLP-1) گیرنده گلوکاگون، کاهش وزن بدن و مزایای متابولیکی قابل توجهی را تجربه کرده‌اند. مازدوتاید (که با نام‌های IBI362 یا LY3305677 نیز شناخته می‌شود)، یک آنالوگ پپتیدی سنتتیک از اکزیتو مودولین پستانداران است و یک آگونیست دوگانه گیرنده GLP-1 و گلوکاگون با قابلیت مصرف یک بار در هفته محسوب می‌شود که برای درمان چاقی و دیابت نوع ۲ در دست توسعه است. در کارآزمایی‌های فاز ۲، درمان با مازدوتیت در دوزهای حداکثر ۶ میلی‌گرم، منجر به کاهش قابل توجهی در وزن بدن در بزرگسالان چینی دارای چاقی یا اضافه وزن و همچنین کنترل مؤثر قند خون و کاهش وزن در بیماران چینی مبتلا به دیابت نوع ۲ شد. در یک کارآزمایی ۴۸ هفته‌ای، فاز ۳، دوسوکور، تصادفی‌سازی شده و کنترل شده با دارونما (پلاسبو) در مورد درمان با آگونیست دوگانه گیرنده GLP-1 و گلوکاگون در افراد دارای چاقی یا اضافه وزن (GLORY-1)، ما با هدف ارزیابی اثر بخشی و ایمنی مازدوتیت در مدیریت طولانی مدت وزن، این مطالعه را انجام دادیم. ما اثر بخشی و ایمنی مازدوتاید را در مقایسه با دارونما (پلاسبو) برای کاهش وزن بدن و بهبود عوامل خطر قلبی متابولیک در بزرگسالان چینی که چاقی داشتند یا اضافه وزن همراه با حداقل یک بیماری هم زمان داشتند، ارزیابی کردیم.

روش‌ها

طراحی آزمایش

ما این آزمایش را در ۲۳ بیمارستان در چین انجام دادیم. این کارآزمایی مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی و دستورالعمل‌های اقدامات بالینی خوب (Good Clinical Practice) انجام شد. محققان داده‌ها را جمع‌آوری کرده و تحت قراردادهای محرمانگی با حامی مالی (اسپانسر) همکاری نمودند. حامی مالی نیز مسئولیت نظارت بر مراکز کارآزمایی، گردآوری و تحلیل داده‌ها را بر عهده

داشت. نویسندگان به تمامی داده‌ها دسترسی کامل داشته و در تفسیر آنها مشارکت داشتند. نویسندگان صحت و کامل بودن داده‌ها و وفاداری کارآزمایی به پروتکل را تضمین کردند.

شرکت‌کنندگان

بزرگسالان ۱۸ تا ۷۵ ساله دارای چاقی یا اضافه وزن همراه با حداقل یک بیماری هم زمان مرتبط با وزن (پیش دیابت، فشار خون بالا، دیس لیپیدی، بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک [MAFLD]، درد مفاصل تحمل‌کننده وزن، تنگی نفس مرتبط با چاقی، یا سندرم آپنه انسدادی خواب) واجد شرایط بودند. چاقی و اضافه وزن بر اساس معیارهای چینی (به ترتیب با شاخص توده بدنی BMI ۲۸ و بالاتر، و ۲۴ تا کمتر از ۲۸) تعریف شدند. اگر شرکت‌کنندگان نوسان وزن بدن بیش از ۵ درصد را طی ۱۲ هفته پیش از غربالگری گزارش می‌کردند، از مطالعه خارج می‌شدند. زنان شرکت‌کننده می‌بایست آزمایش بارداری منفی داشته و در زمان غربالگری در دوران شیردهی نباشند.

روش‌ها

این کارآزمایی شامل یک دوره غربالگری ۲ هفته‌ای، یک دوره درمان ۴۸ هفته‌ای، و یک دوره پیگیری ۱۲ هفته‌ای پس از قطع درمان بود. شرکت‌کنندگان واجد شرایط، به صورت تصادفی و با نسبت ۱:۱ برای دریافت ۴ میلی‌گرم مازدوتاید، ۶ میلی‌گرم مازدوتاید یا دارونما (پلاسبو) که هر هفته یکبار به صورت زیر جلدی تجویز می‌شد، تخصیص یافتند. تصادفی سازی بر اساس شاخص توده بدنی (BMI) در زمان غربالگری (کمتر از ۲۸ در مقابل ۲۸ و بالاتر) طبقه‌بندی شد. مازدوتاید طبق یکی از دو برنامه دوز (با شروع از دوز پایین، همراه با تنظیم تا دوز کامل) تجویز شد. در گروه ۴ میلی‌گرمی، برنامه تنظیم دوز به شرح زیر بود: ۲ میلی‌گرم در طول هفته‌های ۱ تا ۴، با افزایش به ۴ میلی‌گرم در طول هفته‌های ۵ تا ۸. در گروه ۶ میلی‌گرمی، برنامه تنظیم دوز



به شرح زیر بود: ۲ میلی گرم در طول هفته‌های ۱ تا ۴ با افزایش به ۴ میلی گرم در طول هفته‌های ۵ تا ۸ و سپس به ۶ میلی گرم در طول هفته‌های ۹ تا ۱۲. تمامی شرکت‌کنندگان دستورالعمل‌های مدیریت سبک زندگی شامل رژیم غذایی و ورزش را دریافت کردند و در طول کارآزمایی، توصیه‌ها و راهنمایی‌هایی از سوی محققان دریافت نمودند.

نقاط پایانی و ارزیابی‌ها

دو نقطه پایانی اولیه عبارت بودند از: درصد تغییر در وزن بدن از خط پایه تا هفته ۳۲ و کاهش وزن حداقل ۵ درصدی تا هفته ۳۲. نقاط پایانی ثانویه اصلی شامل کاهش وزن حداقل ۵ درصدی تا هفته ۴۸ و حداقل ۱۰ درصدی و حداقل ۱۵ درصدی به ترتیب تا هفته‌های ۳۲ و ۴۸، درصد تغییر در وزن بدن از خط پایه تا هفته ۴۸؛ تغییر در اندازه دور کمر از خط پایه تا هفته‌های ۳۲ و ۴۸ و تغییرات از خط پایه تا هفته ۴۸ در فشار خون سیستولیک، سطوح کلسترول تام، تری گلیسیرید، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) کلسترول، اسید اوریک سرم، و آلانین آمینو ترانسفراز بود. نقاط پایانی ایمنی با ارزیابی عوارض جانبی گزارش شده، علائم حیاتی، ارزیابی‌های الکتروکاردیوگرافیک و نتایج آزمایشگاهی تعیین شدند. سلامت روان با استفاده از پرسش‌نامه سلامت بیمار نه سوالی (PHQ-9) و مقیاس درجه‌بندی شدت خودکشی کلمبیا (C-SSRS) ارزیابی شد. ایمنی‌زایی با تشخیص آنتی‌بادی‌های ضد مازدوتیت سنجیده شد.

نتایج

شرکت‌کنندگان

از نوامبر ۲۰۲۲ تا ژانویه ۲۰۲۳ در مجموع ۸۶۲ شرکت‌کننده تحت غربالگری قرار گرفتند که از این تعداد، ۶۱۰ نفر ثبت نام و به صورت تصادفی انتخاب شدند. تمامی شرکت‌کنندگانی که تحت تصادفی‌سازی قرار گرفتند، مازدوتیت یا دارونما

(پلاسبو) دریافت کردند.

در مجموع ۵۶ شرکت‌کننده (۹/۲٪) پیش از موعد مقرر مصرف داروی مطالعه را قطع کردند (۲۳ شرکت‌کننده [۱۱/۳٪] در گروه مازدوتاید ۴ میلی گرمی، ۲۲ نفر [۱۰/۹٪] در گروه مازدوتاید ۶ میلی گرمی و ۱۱ نفر [۵/۴٪] در گروه دارونما) و ۵۶۷ شرکت‌کننده (۹۳/۰٪) کارآزمایی را به پایان رساندند. ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی شرکت‌کنندگان در شروع مطالعه در گروه‌های آزمایشی همگن بود (جدول ۱). در میان تمام شرکت‌کنندگان در شروع مطالعه، میانگین سنی ۳۴/۲ سال، میانگین وزن بدن ۸۷/۲ کیلوگرم و میانگین شاخص توده بدنی ۳۱/۱ (BMI) بود. در مجموع ۸۳/۱٪ از شرکت‌کنندگان دارای شاخص توده بدنی (BMI) پایه حداقل ۲۸ (نشانگر چاقی) بودند و ۹/۸۸٪ حداقل یک بیماری همزمان مرتبط با اضافه وزن داشتند. شایع‌ترین بیماری‌های همراه، دیس لیپیدمی (در ۶۲/۳٪ از شرکت‌کنندگان)، MAFLD (در ۴۸/۹٪)، هیپراوریسمی (در ۴۰/۲٪) و فشار خون بالا (در ۲۲/۸٪) بودند. جمعیت مورد آزمایش، نماینده جمعیت‌های دارای چاقی یا اضافه وزن در چین بود.

تغییر در وزن بدن

درمان با مازدوتاید با کاهش پایدار وزن بدن در طول یک دوره ۳۲ هفته‌ای همراه بود و نتایج آن تا ۴۸ هفته ادامه داشت (شکل A و B). میانگین درصد تغییر وزن بدن از ابتدا تا هفته ۳۲ (اولین پیامد اولیه) در گروه ۴ میلی گرمی مازدوتاید، ۱۰/۰۹ - درصد، ۱۲/۵۵ -٪، در گروه ۶ میلی گرمی مازدوتاید و ۴۵/۰٪ در گروه دارونما بود. با اختلافی معادل ۱۰/۵۴ - درصد در گروه ۴ میلی گرمی و ۱۳/۰۰ - درصد در گروه ۶ میلی گرمی ($P < ۰/۰۰۱$ برای هر دو مقایسه) در مقایسه با دارونما (شکل B و جدول ۲).



Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline (Intention-to-Treat Population).^a

Characteristic	Mazdutide, 4 mg (N=203)	Mazdutide, 6 mg (N=202)	Placebo (N=205)	Overall (N=610)
Age — yr	34.8±7.9	33.2±8.2	34.5±7.9	34.2±8.0
Male sex — no. (%)	101 (49.8)	99 (49.0)	99 (48.3)	299 (49.0)
Body weight — kg	87.9±14.8	87.2±14.1	86.5±13.0	87.2±13.9
Waist circumference — cm	101.7±10.0	101.7±10.1	101.1±9.4	101.5±9.8
Body-mass index	31.0±3.5	31.3±3.8	31.1±3.3	31.1±3.5
Body mass index category at screening — no. (%)				
<28	31 (15.3)	34 (16.8)	38 (18.5)	103 (16.9)
≥28	172 (84.7)	168 (83.2)	167 (81.5)	507 (83.1)
Systolic blood pressure — mm Hg	122.0±11.4	122.2±12.0	122.8±12.1	122.3±11.8
Diastolic blood pressure — mm Hg	82.5±8.0	81.8±7.7	82.5±7.9	82.3±7.9
Triglycerides — mmol/liter	1.9±1.0	2.1±1.3	2.0±1.2	2.0±1.2
Total cholesterol — mmol/liter	4.7±0.8	4.8±0.9	4.9±0.9	4.8±0.9
LDL cholesterol — mmol/liter	3.2±0.7	3.2±0.7	3.2±0.7	3.2±0.7
Serum uric acid — μmol/liter	366.0±86.7	377.5±90.5	362.5±91.5	368.6±89.7
Alanine aminotransferase — U/liter	36.5±27.6	36.3±24.1	33.6±24.0	35.5±25.3

^a Plus-minus values are means ±SD. The intention-to-treat population included all the participants who had undergone randomization. To convert the values for triglycerides to milligrams per deciliter, divide by 0.01129. To convert the values for cholesterol to milligrams per deciliter, divide by 0.02586. To convert the values for serum uric acid to milligrams per deciliter, divide by 59.48. LDL denotes low-density lipoprotein.

درصد شرکت کنندگانی که به هدف کاهش وزن برای پیامد اصلی ثانویه دست یافتند، در گروه مازدوتاید بیشتر از گروه دارونما بود. کاهش وزن حداقل ۵ درصدی در هفته ۳۲ (پیامد اصلی دوم) در ۷۳/۹٪ از شرکت کنندگان در گروه مازدوتاید ۴ میلی گرمی و در ۸۲٪ از شرکت کنندگان گروه مازدوتاید ۶ میلی گرمی، در مقایسه با ۱۰/۵٪ از شرکت کنندگان گروه دارونما ($P < ۰/۰۰۱$ برای هر دو مقایسه) (جدول ۲) رخ داد. میانگین درصد تغییر در وزن بدن از خط پایه تا هفته ۴۸، در گروه مازدوتاید ۴ میلی گرمی، ۱۱٪ -، ۱۴/۰۱٪ - در گروه ۶ میلی گرمی مازدوتاید و ۳٪ در گروه دارونما بود.

در مجموع ۳۵/۷٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۲۹/۱ تا ۴۲/۴) از شرکت کنندگان در گروه مازدوتاید ۴ میلی گرمی و ۴۹/۵٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۴۲/۴ تا ۵۶/۶) از شرکت کنندگان در گروه مازدوتاید ۶ میلی گرمی، کاهش وزنی حداقل ۱۵ درصدی را در هفته ۴۸ تجربه کردند؛ این در حالی بود که تنها ۲/۰٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۰/۱ تا ۳/۹) از افراد در گروه دارونما به این کاهش وزن دست یافتند ($P < ۰/۰۰۱$ برای هر دو مقایسه).

Table 2. Primary and Key Secondary End Points (Treatment-Policy Estimand Analysis).^a

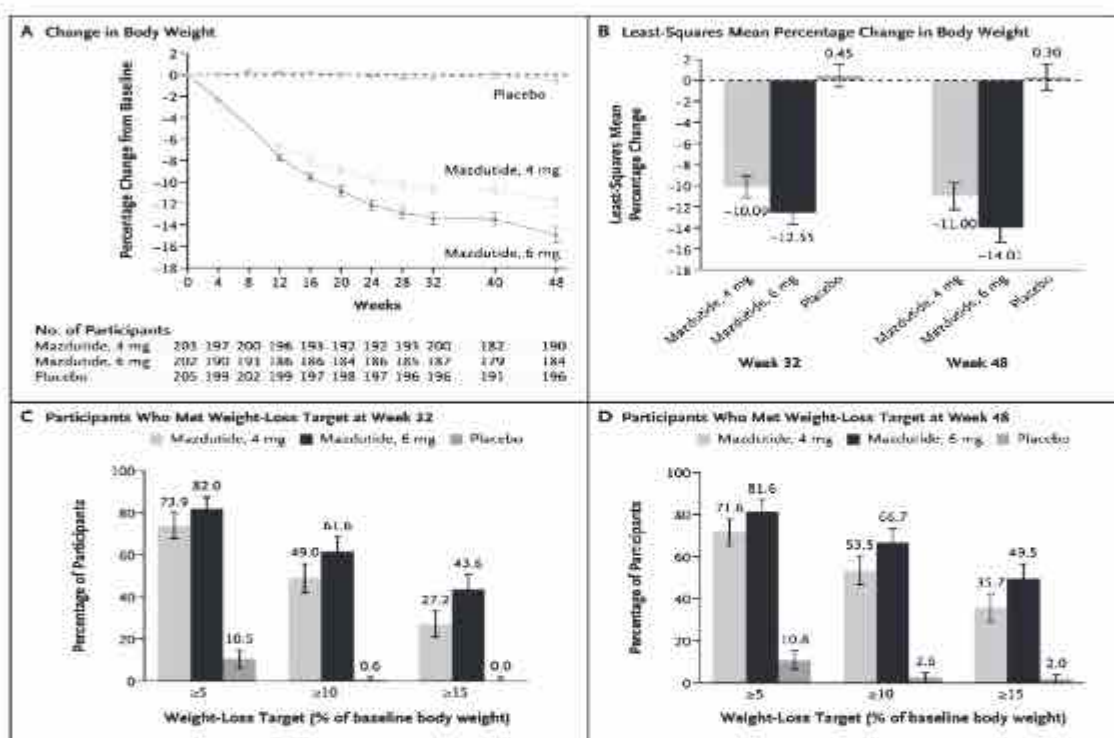
Variable	Mazdutide, 4 mg (N=203)	Mazdutide, 6 mg (N=202)	Placebo (N=205)
No. of participants with body weight and waist circumference measures			
At wk 32	200	187	196
At wk 48	190	184	196
Primary end points			
Percentage change in body weight from baseline to wk 32 (95% CI)	-10.09 [-11.15 to -9.04]	-12.55 [-13.64 to -11.45]	0.45 [-0.61 to 1.52]
Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points	-10.54 [-11.83 to -9.26]†	-13.00 [-14.31 to -11.70]†	—
Weight reduction of ≥5% at wk 32 (95% CI) — %‡	73.9 [67.8 to 79.9]	82.0 [76.7 to 87.4]	10.5 [6.2 to 14.7]
Relative rate vs. placebo (95% CI)	7.1 [4.6 to 11.0]†	7.9 [5.1 to 12.2]†	—
Key secondary end points			
Percentage change in body weight from baseline to wk 48 (95% CI) — %	-11.09 [-12.27 to -9.73]	-14.01 [-15.36 to -12.66]	0.30 [-0.98 to 1.58]
Difference vs. placebo (95% CI) — percentage points	-11.39 [-12.84 to -9.70]†	-14.31 [-15.88 to -12.74]†	—
Weight reduction of ≥10% at wk 32 (95% CI) — %	49.0 [42.1 to 55.9]	61.6 [54.8 to 68.5]	0.6 [-0.5 to 1.8]
Relative rate vs. placebo (95% CI)	81.7 [19.3 to 346.1]†	101.7 [24.1 to 429.2]†	—
Weight reduction of ≥15% at wk 32 (95% CI) — %‡	27.2 [21.0 to 33.3]	43.5 [36.6 to 50.6]	0.0 [0.0 to 1.8]
Relative rate vs. placebo (95% CI)	113.1 [88.7 to 144.1]†	178.5 [145.8 to 218.6]†	—
Weight reduction of ≥5% at wk 48 (95% CI) — %‡	71.6 [65.3 to 77.9]	81.6 [75.9 to 87.2]	10.8 [6.5 to 15.2]
Relative rate vs. placebo (95% CI)	6.7 [4.4 to 10.1]†	7.6 [5.1 to 11.3]†	—
Weight reduction of ≥10% at wk 48 (95% CI) — %‡	53.5 [46.6 to 60.4]	66.7 [60.0 to 73.4]	2.6 [0.4 to 4.8]
Relative rate vs. placebo (95% CI)	21.1 [7.6 to 58.2]†	26.1 [9.4 to 72.0]†	—
Weight reduction of ≥15% at wk 48 (95% CI) — %‡	35.7 [29.1 to 42.4]	49.5 [42.4 to 56.6]	2.0 [0.1 to 3.9]
Relative rate vs. placebo (95% CI)	18.5 [5.6 to 61.8]†	25.3 [7.6 to 84.0]†	—
Change in waist circumference from baseline to wk 32 (95% CI) — cm	-7.85 [-8.89 to -7.03]	-9.27 [-10.12 to -8.42]	-0.99 [-1.82 to -0.16]
Difference vs. placebo (95% CI)	-6.87 [-7.88 to -5.86]†	-8.28 [-9.30 to -7.25]†	—
Change in waist circumference from baseline to wk 48 (95% CI) — cm	-9.12 [-10.11 to -8.12]	-10.72 [-11.76 to -9.68]	-1.41 [-2.41 to -0.42]
Difference vs. placebo (95% CI)	-7.70 [-8.91 to -6.50]†	-9.31 [-10.54 to -8.08]†	—

در هفته ۴۸، شرکت کنندگان در گروه ۴ میلی گرمی مازدوتاید، میانگین تغییر وزن بدن ۹/۳۷ - کیلوگرم (۹۵٪ فاصله اطمینان، -۱۰/۴۷ تا -۸/۲۷) در گروه ۶ میلی گرمی مازدوتاید -۱۲/۱۲ کیلوگرم (۹۵٪ فاصله اطمینان ۱۳/۲۸ - تا ۱۰/۹۶ -) و در گروه دارونما میانگین افزایش وزن ۰/۰۸ کیلوگرم (۹۵٪ فاصله اطمینان، ۱/۰۴ - تا ۱/۱۹) را تجربه کردند.

برای هر دو دوز مازدوتاید، شرکت کنندگان در دسته‌های مختلف BMI پایه، کاهش وزن با اندازه‌های مشابهی را تجربه کردند. در مجموع، ۱۴ شرکت کننده، ارزیابی‌های ترکیب بدنی را با استفاده از جذب سنجی اشعه ایکس دوگانه در زمان پایه و هفته ۴۸ انجام دادند. در هر دو گروه دوز مازدوتاید، مشاهده شد که کاهش در توده چربی کل، از کاهش در توده بدون چربی کل، چشمگیرتر بود.

عوامل خطر قلبی - متابولیک و پیامدهای گزارش شده توسط شرکت کنندگان:

درمان با مازدوتاید با بهبود چندین عامل خطر قلبی - متابولیک همراه بود (جدول ۲ و جدول ۳). کاهش در میانگین حداقل مربعات (least-squares mean) دور کمر، در گروه مازدوتاید در هفته چهل و هشتم به طور معناداری بیشتر از گروه دارونما بود. کاهش دور کمر در گروه مازدوتاید ۴ میلی گرم، ۹/۱۲ - سانتی متر و در گروه مازدوتاید ۶ میلی گرم ۱۰/۷۲ سانتی متر بود؛ در حالی که در گروه دارونما این کاهش ۱/۴۱ - سانتی متر بود ($P < 0.001$ برای هر دو مقایسه) (جدول ۲).



تفاوت‌های چشمگیری در تغییرات فشار خون سیستولیک از خط پایه تا هفته ۴۸، بین گروه ترکیبی مازدوتاید و گروه دارونما مشاهده شد. در گروه مازدوتاید کاهش فشار خون سیستولیک ۸/۵۶ - میلی متر جیوه بود، در حالی که در گروه دارونما این کاهش ۲/۱۳ - میلی متر جیوه بود. سطح تری گلیسیرید (۰/۶۵ - در برابر ۱۶/۰ - میلی مول در لیتر [۵۸ - در برابر ۱۴ - میلی گرم در دسی لیتر])، سطح کلسترول کل (۰/۲۸ - در برابر ۰/۱۵ میلی مول در لیتر [۱۱ - در برابر ۶ میلی گرم در دسی لیتر]) و سطح کلسترول LDL (۰/۲۰ - در برابر ۰/۱۰ میلی مول در لیتر [۸ - در برابر ۴ میلی گرم در دسی لیتر])، سطح اسید اوریک سرم (۳۶/۷۰ - در برابر ۷/۹۱ میکرومول در لیتر [۰/۶ - در برابر ۰/۱ میلی گرم در دسی لیتر]) و سطح آلانین آمینوترانسفراز (۱۳/۹۲ - در برابر ۴/۴۴ - واحد در لیتر) ($P < 0.001$ برای تمامی مقایسه‌ها) نیز تفاوت‌های قابل توجهی را نشان دادند. (جدول ۳). اثرات مفید مازدوتاید در رابطه با دور باسن، دور گردن، فشار خون دیاستولیک، و سطوح آسپارات آمینوترانسفراز، هموگلوبین گلیکوزید، گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا، پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا، تستوسترون تام، و آلبومین ادرار نیز مشاهده شد. جدول ۳ در بیماران مبتلا به استئاتوز کبد، درمان با مازدوتاید به مدت ۴۸ هفته، با کاهش بیشتری در میزان چربی کبد نسبت به دارونما همراه بود.

همچنین، تعداد بیشتری از شرکت‌کنندگانی که مازدوتاید دریافت کرده بودند، در هفته چهل و هشتم کاهش نسبی ۳۰٪ و ۵۰٪ در میزان چربی کبد و نیز چربی کبد کمتر از ۵٪ را تجربه کردند؛ این میزان در مقایسه با شرکت‌کنندگانی که دارونما دریافت کرده بودند، بیشتر بود. نمرات عملکرد فیزیکی در مقیاس SF-۳۶ و نمرات عملکرد فیزیکی IWQOL-Lite-CT با درمان مازدوتاید در هفته‌های ۳۲ و ۴۸ افزایش یافتند که این افزایش، از میزان مشاهده شده در گروه دارونما بیشتر بود.

Table 3. Key Secondary End Points in the Pooled Mazdutide Group, as Compared with Placebo (Treatment-Policy Estimand Analysis).^a

Variable	Mazdutide, Pooled (N=405)	Placebo (N=205)	Difference
No. of participants with data at wk 48	374	196	—
Change from baseline to wk 48 (95% CI)			
Systolic blood pressure — mm Hg	-8.56 (-9.90 to -7.23)	-2.13 (-3.78 to -0.48)	-6.44 (-8.22 to -4.65)†
Triglycerides — mmol/liter	-0.65 (-0.77 to -0.54)	-0.16 (-0.28 to -0.03)	-0.50 (-0.64 to -0.36)†
Total cholesterol — mmol/liter	-0.28 (-0.38 to -0.18)	0.15 (0.04 to 0.27)	-0.43 (-0.56 to -0.31)†
LDL cholesterol — mmol/liter	-0.20 (-0.28 to -0.12)	0.10 (0.02 to 0.19)	-0.31 (-0.41 to -0.20)†
Serum uric acid — μ mol/liter	-36.70 (-46.01 to -27.39)	7.91 (-2.76 to 18.58)	-44.61 (-56.56 to -32.65)†
Alanine aminotransferase — U/liter	-13.92 (-16.45 to -11.39)	-4.44 (-7.43 to -1.44)	-9.48 (-12.75 to -6.21)†

ایمنی

سه نفر (۱/۵٪) از شرکت‌کنندگان در گروه مازدوتاید ۴ میلی گرم، یک نفر (۰/۵٪) در گروه مازدوتاید ۶ میلی گرم، و دو نفر (۰/۱٪) در گروه دارونما، به دلیل عوارض جانبی، مصرف داروی مطالعه را پیش از موعد قطع کردند (جدول ۴). از جمله عوارض جانبی جدی که توسط محققان، مرتبط با مازدوتاید یا دارونما تشخیص داده شد، فیستول مقعدی (در یک شرکت‌کننده در گروه ۴ میلی گرم)، کله سیستیت و پانکراتیت انسدادی (هر دو در یک شرکت‌کننده در گروه ۴ میلی گرم)، عدم تعادل الکترولیت (در یک شرکت‌کننده در گروه ۶ میلی گرم)، پانیکولیت (در یک شرکت‌کننده در گروه ۶ میلی گرم و کله سیستیت (در یک شرکت‌کننده در گروه دارونما) بود.

Table 4. Adverse Events (Safety Population). ^a			
Event	Mazdutide, 4 mg (N = 203)	Mazdutide, 6 mg (N = 202)	Placebo (N = 205)
		<i>number (percent)</i>	
Any adverse event	195 (96.1)	196 (97.0)	183 (89.3)
Serious adverse event	12 (5.9)	8 (4.0)	13 (6.3)
Death	0	0	0
Adverse event leading to discontinuation of mazdutide or placebo	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
Adverse events occurring in ≥10% of participants in any group [†]			
Nausea	66 (32.5)	102 (50.5)	12 (5.9)
Diarrhea	71 (35.0)	78 (38.6)	13 (6.3)
Vomiting	53 (26.1)	87 (43.1)	6 (2.9)
Decreased appetite	70 (34.5)	58 (28.7)	10 (4.9)
Covid-19	39 (19.2)	50 (24.8)	40 (19.5)
Upper respiratory tract infection	42 (20.7)	45 (22.3)	41 (20.0)
Urinary tract infection	24 (11.8)	25 (12.4)	22 (10.7)
Hyperuricemia	20 (9.9)	22 (10.9)	42 (20.5)
Abdominal distention	13 (6.4)	28 (13.9)	4 (2.0)
Suspected Covid-19	21 (10.3)	14 (6.9)	27 (13.2)
Other adverse events of clinical interest			
Injection-site reaction‡	14 (6.9)	17 (8.4)	3 (1.5)
Allergic reaction§	6 (3.0)	9 (4.5)	3 (1.5)
Sinus tachycardia	4 (2.0)	9 (4.5)	6 (2.9)
Hypoglycemia	5 (2.5)	5 (2.5)	1 (0.5)
Acute cholecystitis	1 (0.5)	0	0
Cholecystitis	1 (0.5)	0	1 (0.5)
Cholelithiasis	2 (1.0)	3 (1.5)	0
Obstructive pancreatitis	1 (0.5)	0	0

شایع ترین عوارض جانبی گزارش شده شامل تهوع (در ۳۲/۵٪ از شرکت کنندگانی که ۴ میلی گرم مازدوتاید دریافت کردند و در ۵۰/۵٪ از شرکت کنندگانی که ۶ میلی گرم مازدوتاید دریافت کردند) و در ۵/۹٪ از شرکت کنندگانی که دارونما دریافت کردند، اسهال (به ترتیب در ۳۵/۰٪، ۳۸/۶٪ و ۶/۳٪)، و استفراغ (به ترتیب در ۲۶/۱٪، ۴۳/۱٪ و ۲/۹٪) بودند که میزان بروز این عوارض با دوز بالاتر مازدوتاید افزایش می یافت (جدول ۴). تهوع، اسهال و استفراغ عمدتاً خفیف یا متوسط بودند و در طول افزایش دوز رخ دادند. در گروه های مازدوتاید، افزایش ضربان قلب مشاهده شد؛ ضربان قلب در دوره افزایش دوز به اوج خود رسید (میانگین افزایش: ۴/۶٪ بیش در دقیقه) و در دوره نگهدارنده دوز کاهش یافت. تاکی کاردی سینوسی در ۲/۰٪ از شرکت کنندگان گروه مازدوتاید ۴ میلی گرم، ۴/۵٪ از شرکت کنندگان گروه مازدوتاید ۶ میلی گرم، و ۲/۹٪ از شرکت کنندگان گروه دارونما گزارش شد (جدول ۴). شیوع افزایش قابل توجه در سطوح آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز، لیپاز، آمیلاز، و کلسیتونین پس از خط پایه، در هر دو گروه مازدوتاید و گروه دارونما پایین بود. هیچ مورد سرطان مدولاری تیروئید یا هایپرپلازی سلول های C در طول کارآزمایی گزارش نشد. هیچ ارتباطی بین درمان با مازدوتاید و وضعیت سلامت روان، که با پرسشنامه PHQ-9 ارزیابی شد، مشاهده نگردید. بر اساس ارزیابی C-SSRS هیچ مورد تفکر یا رفتار خودکشی گزارش نشد.

در خصوص ایمنی زایسی، آنتی بادی های ضد مازدوتاید در ۴۵/۰٪ از شرکت کنندگان گروه مازدوتاید ۴ میلی گرم و در ۴۳/۷٪ از شرکت کنندگان گروه مازدوتاید ۶ میلی گرم، در طول دوره درمان ایجاد شدند. میانگین کاهش وزن در شرکت کنندگانی که در اثر درمان دارای آنتی بادی های ضد مازدوتاید شده بودند، و آنهایی که

بدون آنتی بادی بودند، مشابه بود.

بحث

این کارآزمایی نشان داد که درمان با مازدوتاید در دوزهای ۴ میلی گرم و ۶ میلی گرم، طی یک دوره ۳۲ هفته‌ای، کاهش وزن بالینی معنادار و چشمگیری را در بزرگسالان چینی دارای چاقی یا اضافه وزن ایجاد کرد. کاهش‌های چشمگیری نیز در هفته ۴۸ مشاهده شد. این کاهش‌ها با بهبود در چندین عامل خطر قلبی - متابولیک همراه بودند. یافته‌های ما شواهد بالینی قوی‌ای را در خصوص کاربرد آگونیست‌های مبتنی بر GLP-1 به عنوان درمانی برای بزرگسالان چینی مبتلا به چاقی یا اضافه وزن همراه با بیماری‌های هم زمان، ارائه می‌دهند و استفاده از مازدوتاید را به عنوان یک گزینه درمانی جدید برای مدیریت وزن در جمعیت چین تأیید می‌کنند. جمعیت مورد مطالعه در این کارآزمایی با سایر کارآزمایی‌های انجام شده تاکنون متفاوت است.

چین برای اضافه وزن و چاقی، شاخص توده بدنی (BMI) پایین‌تری را نسبت به سازمان جهانی بهداشت به کار گرفته است. شرکت‌کنندگان در کارآزمایی ما BMI پایین‌تر و سن کمتری نسبت به شرکت‌کنندگان در کارآزمایی‌های چاقی که عمدتاً شامل افراد سفید پوست بودند، داشتند. سن پایین‌تر شرکت‌کنندگان ممکن است نشان‌دهنده شیوع بالای اضافه وزن و چاقی در میان جوانان در چین باشد. این موضوع احتمالاً ناشی از افزایش سریع شیوع چاقی در کودکان و نوجوانان چین طی سه دهه گذشته بوده که با سبک زندگی ناسالم در افراد جوان همراه شده است. البته، در این گروه سنی، آگاهی بیشتر نسبت به بیماری و تمایل به دریافت کمک‌های پزشکی، نسبت به بزرگسالان مسن‌تر مشاهده شده است. شرکت‌کنندگان در کارآزمایی ما نسبتاً جوان بودند و شیوع بالایی از بیماری‌های قلبی متابولیک مرتبط با وزن را نشان دادند که بارزترین آنها شامل دیس لیپیدمی (در ۶۲/۳٪)، MAFLD (در ۴۸/۹٪)، هایپر اوریسمی (در ۴۰/۲٪) و فشار خون بالا (در

۲۲/۸٪) بود. نتایج ما با یافته‌های یک مطالعه اخیر در مورد بزرگسالان جوان چینی همخوانی دارد که نشان‌دهنده شیوع نگران‌کننده بالایی همین بیماری‌های قلبی متابولیک مرتبط با وزن بود. چنین نتایجی بر اهمیت مدیریت مؤثر وزن بدن در بزرگسالان چینی مبتلا به چاقی یا اضافه وزن تأکید می‌کند. اثر کاهش وزن مازدوتاید در کارآزمایی ما، مشابه اثر گزارش شده در یک کارآزمایی فاز ۳ تیرزپاتاید در جمعیت چینی بود. کاهش وزن بدون توجه به BMI اولیه رخ داد، که این موضوع کاربرد مازدوتاید را در مدیریت وزن بزرگسالان چینی دارای چاقی یا اضافه وزن تأیید می‌کند. علاوه بر این، در این کارآزمایی، کاهش وزن بدن و بهبود بیشتر عوامل خطر قلبی - متابولیک وابسته به دوز بود، که نشان‌دهنده مزایای بیشتر با دوزهای بالاتر مازدوتاید است. در یک کارآزمایی فاز ۲ که شامل بزرگسالان چینی با BMI حداقل ۳۰ بود، دوز ۹ میلی گرمی مازدوتاید منجر به کاهش وزن ۱۵/۴ درصدی (تعدیل شده با دارونما) در ۲۴ هفته و ۱۸/۶ درصدی در ۴۸ هفته شد. کارآزمایی فاز ۳ برای ارزیابی دوز ۹ میلی گرمی مازدوتاید در بزرگسالان چینی در حال انجام است. اثرات متابولیک بالقوه و منحصر به فرد مازدوتاید که آن را از آگونیست‌های گیرنده GLP-1 و سایر آگونیست‌های دوگانه مبتنی بر GLP-1 متمایز می‌کند، به نظر می‌رسد از خاصیت آگونیسم گلوکاگون نشأت می‌گیرد. اگرچه برای نتیجه‌گیری قطعی، انجام مقایسه مستقیم مازدوتاید با آگونیست‌های گیرنده GLP-1 ضروری است، اما ما این گونه گمان می‌کنیم که بهبودهای کلی و چشمگیرتر در متابولیسم چربی‌ها، از جمله کاهش سطوح تری‌گلیسیرید و آلانین آمینوترانسفراز و به ویژه کاهش میزان چربی کبد، ممکن است ناشی از اکسیداسیون چربی با تحریک گلوکاگون در کبد و بافت چربی باشد. این مشاهدات، با توجه به شیوع بالای کبد چرب و دیس لیپیدمی در میان بزرگسالان چینی دارای چاقی یا اضافه وزن، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. علاوه بر این، در مطالعات فاز ۱ و ۲، درمان با مازدوتاید با کاهش چشمگیر سطوح

اوریک اسید سرمی همراه بود، نتیجه‌ای که در کارآزمایی حاضر نیز تأیید شد. اگرچه شواهد بالینی واضحی در مورد تأثیر 1-GLP بر کاهش سطح اوریک اسید سرمی وجود ندارد، اما اثرات بالقوه گلوکاگون بر متابولیسم پورین در کبد و دفع ادراری اوریک اسید ممکن است دلیل کاهش مشاهده شده در سطوح اوریک اسید سرمی در درمان با مازدوتاید باشد. نتایج یک کارآزمایی در حال انجام که ماز دوتاید را با سما گلوکوتاید در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و چاقی مقایسه می‌کند (NCT06184568)، ممکن است به روشن شدن نقش آگونیسم گلوکاگون کمک کند. شایع‌ترین عوارض جانبی در درمان با مازدوتاید گوارشی بودند؛ بیشتر این عوارض در دوره افزایش دوز رخ دادند و از نظر شدت خفیف یا متوسط و گذرا بودند و بدون نیاز به مداخله برطرف شدند. برای اطمینان از ارتباط مؤثر بین محققان و شرکت کنندگان و تسهیل مدیریت بهنگام عوارض جانبی، سه ویزیت اضافی در هفته‌های (۱، ۵ و ۹) برنامه‌ریزی شد؛ این ویزیت‌ها یک هفته پس از هر تغییر سطح دوز در طول دوره افزایش دوز انجام گرفتند.

بنابراین شیوع عوارض جانبی که به قطع درمان با مازدوتاید یا کاهش دوز آن منجر شوند، نسبتاً پایین بود؛ این موضوع نشان‌دهنده نمایه ایمنی کلی مطلوب این دارو است. با توجه به اثر کاردیو استیمولاتوری گلوکاگون، انتظار می‌رفت که افزایش قابل توجهی در ضربان قلب مشاهده شود، همان‌طور که در چندین پلی‌آگونیست مبتنی بر اینکرتین که شامل آگونیسم گیرنده گلوکاگون هستند، دیده شده است. در این کارآزمایی، میانگین افزایش ضربان قلب در طول دوره افزایش دوز به اوج خود رسید و در دوره نگهدارنده دوز کاهش یافت. این افزایش‌های میانگین در ضربان قلب مشابه با مواردی بود که در سایر آگونیست‌های گیرنده 1-GLP مشاهده شده است. به غیر از تاکی‌کاردی سینوسی، شیوع سایر عوارض قلبی پایین بود و هیچ ارتباط واضحی با درمان با مازدوتاید مشاهده نشد. با این

وجود مزایای بالقوه طولانی مدت قلبی - عروقی آگونیست‌های دوگانه گیرنده 1-GLP و گلوکاگون نیازمند بررسی‌های بیشتر است. این کارآزمایی دارای چندین محدودیت است. اولاً، تمامی شرکت‌کنندگان چینی بودند که این موضوع تعمیم‌پذیری نتایج را به افراد با پیشینه‌های قومی دیگر محدود می‌کند. ثانیاً، این کارآزمایی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را حذف کرده بود؛ بنابراین، مطالعه اثر بخشی و ایمنی درمان با مازدوتاید در شرکت‌کنندگان دارای اضافه وزن یا چاقی همراه با دیابت نوع ۲ ضروری است. در نهایت، دوره پیگیری ۱۲ هفته‌ای پس از قطع درمان نسبتاً کوتاه بود و برای ارزیابی بازگشت وزن پس از توقف مصرف مازدوتاید یا دارونما زمان کافی به نظر نمی‌رسید. در این کارآزمایی که شامل بزرگسالان چینی مبتلا به چاقی یا اضافه وزن بود، درمان با مازدوتاید در دوزهای ۴ و ۶ میلی‌گرم منجر به کاهش وزن معنادار بالینی در هفته ۳۲ شد.

آدنوکارسینوم معده و پولیپوز پروگزیمال معده

نویسندگان:

Kosuke Tanaka, M.D., and Toshiaki Hirasawa, M.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

یک خانم ۴۲ ساله به دلیل پولیپوز معده در کلینیک گوارش ویزیت شد. او هرگز سیگار نکشیده و از داروهای مهارکننده پمپ پروتون استفاده نکرده بود. دای او نیز به پولیپوز معده مبتلا بود. معاینه فیزیکی طبیعی بود و آزمایش‌های سرولوژیک برای آنتی‌بادی‌های IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری منفی بود. در اندوسکوپی فوقانی، تعداد بیشمار پولیپ در تنه معده به همراه ناحیه‌ای از مخاط رنگ پریده به قطر ۱۵ میلی‌متر در امتداد انحنای بزرگتر (قلش‌ها) مشاهده شد. تحلیل‌های بافت‌شناسی نمونه‌های بیوپسی گرفته شده از یکی از پولیپ‌ها و از مخاط رنگ پریده، به ترتیب با پولیپ‌های فوندیک معده و آدنوکارسینوم توبولار و پاییلاری مطابقت داشتند. هیچ پولیپی در دوازدهه یا کولون یافت نشد. آزمایش ژنتیکی یک نوع مولفه بیماری‌زا را در آگزون 1B از APC زن‌کدکننده پولیپوز کلی آدنوماتوز شناسایی کرد. تشخیص آدنوکارسینوم معده و پولیپ پروگزیمال معده (GAPPS) داده شد. GAPPS یک سندرم مستعد سرطان اتوزومال غالب است که با تعداد زیادی پولیپ غدد فوندیک پروگزیمال معده مشخص می‌شود - که در غیاب پولیپ اثنی عشر یا کولون می‌تواند باعث دیسپلازی یا آدنوکارسینوم شود. گاسترکتومی کامل توصیه شد، اما بیمار از انجام آن خودداری کرد. به جای آن روش ESD انجام شد. پیگیری با معاینات اندوسکوپی فوقانی سریالی آغاز شد و در طی ۶ ماه پیگیری هیچ نشانه‌ای از عود دیده نشد.



سکسکه (Hiccups)

نویسندگان:

دکتر احمد عرب کیا متخصص داخلی

استاد افتخاری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

* مقدمه (INTRODUCTION):

سکسکه یک بیماری شایع و معمولاً گذرا است که تقریباً همه انسانها را در طول زندگی خود تحت تأثیر قرار می دهد. سکسکه همچنین به عنوان "hiccough" و همچنین به عنوان "singultus" از کلمه لاتین "singult" به معنی نفس (gasp) یا گریه (sob) شناخته می شود. سکسکه از نظر علم پزشکی یک معما است. آشنایی ما راجع به مکانیسم این پدیده از تجربیات نیوسام دیویس Newsom (Davis) در سال ۱۹۷۰ به دست آمده است.

* اپیدمیولوژی (EPIDEMIOLOGY):

در حالی که حملات کوتاه مدت سکسکه که کمتر از ۴۸ ساعت طول می کشد رایج است، اما اطلاعات کمی در مورد بروز کلی و شیوع سکسکه طولانی مدت در جمعیت عمومی وجود دارد. با این حال، یک بررسی سیستماتیک نشان داد که ۱ تا ۹ درصد

بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته مبتلا به سکسکه های مداوم یا غیرقابل درمان بودند. مطالعات نشان داد که سکسکه در مردان و همچنین در افرادی که قد بلندتری دارند، شیوع بیشتری دارد. در یک مطالعه، که بر روی ۲۲۰ بیمار مبتلا به سکسکه مقاوم به درمان صورت گرفت، تقریباً ۸۰ درصد بیماران را مردان مسن تشکیل می داد. هیچ گونه تنوع نژادی، جغرافیایی یا اجتماعی-اقتصادی در سکسکه ثبت نشده است.

* پاتوفیزیولوژی (PATHOPHYSIOLOGY):

سکسکه یک انقباض غیرارادی، متناوب و اسپاسمودیک دیافراگم و عضلات بین دنده ای است که با انسداد تاخیری و شدید گلو ت به پایان می رسد که ماحصل آن ایجاد صدای "هیک" (hic) است. مطالعات گسترده حاکی از آن است که انقباض دیافراگم می تواند یک طرفه یا دوطرفه باشد. انقباض



* علل (ETIOLOGIES):

سکسکه ای که کمتر از ۴۸ ساعت طول می کشد، معمولاً توسط بیمار جدی تلقی نمی شود، زیرا اکثر مردم گهگاه سکسکه های کوتاهی را تجربه می کنند که در عرض چند دقیقه خود به خود برطرف می شود. در مقابل، سکسکه بیش از ۴۸ ساعت به ندرت رخ می دهد و ممکن است ناشی از بیماری جدی باشد. سکسکه خوش خیم علل مختلفی دارد که عبارتند از: افراط در مصرف الکل یا سیگار، عوامل هیجانی، تغییر ناگهانی دما (خوردن مواد غذایی خیلی داغ یا خیلی سرد، داخل یا خارج شدن به یک محیط گرم یا سرد)، انقباض معده (افراط در غذا خوردن، خوردن سریع غذا یا نوشابه گازدار، اندوسکوپي)، اکثر این سکسکه های خوش خیم به طور خود به خود بدون عارضه فروکش می کنند. اگر حمله چندین دقیقه طول بکشد، با چند مانور ساده به آسانی متوقف می شود. سکسکه مزمن یک پدیده نادر می باشد که چنین تعریف شده است: سکسکه ای که بیشتر از ۴۸ ساعت طول بکشد یا طی حملات مکرر ایجاد شود. شایعترین وضعیت سکسکه مزمن حالتی است که بیمار را چند روز یا هفته گرفتار می کند. بهبودی خودبخودی در بیمارانی که سکسکه آنها بیشتر از ۸ روز طول می کشد، نادر است.

بیشتر علل سکسکه های طولانی مدت به علت اختلالات ساختاری (structural)، عفونی (infectious)، یا التهابی (inflammatory) هستند که بر سیستم عصبی مرکزی یا اعصاب واگ یا فرینیک یا شاخه های آنها تأثیر می گذارند. علل بالقوه سکسکه های مداوم و غیرقابل درمان در جدول (۱) نشان داده شده است.

جدول ۱- علل سکسکه مداوم و غیرقابل درمان

- بیماریهای سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system disorders)
- علل عروقی (Vascular): حوادث عروقی مغزی، خونریزی منتهی، مالفورماسیونهای شریانی

می تواند به صورت تک تک یا پی در پی در یک قسمت یا تمام نیمه دیافراگم به وجود آید. تقریباً در ۸۰ درصد موارد همی دیافراگم چپ درگیر است. شدت انقباض دیافراگم در هنگام سکسکه بیش از شدت آن در زمان تنفس طبیعی بوده و مدتش نیز کوتاه تر است. در مشاهدات انجام شده، تعداد و دامنه سکسکه در مدت حمله ثابت نیست و بر حسب افراد از ۲ تا ۶ ضربه در دقیقه تغییر می کند.

اعتقاد بر این است که سکسکه نشان دهنده یک قوس رفلکسی (reflex arc) است که از چندین مسیر عصبی تشکیل شده است. اندام آوران (afferent limb) شامل اعصاب فرینیک، واگ و همچنین زنجیره سمپاتیک است. مرکز مغزی به خوبی تعریف نشده است اما تصور می شود که شامل هماهنگی بین بصل النخاع و reticular formation ساقه مغز، هسته های عصب فرینیک و هیپوناتالاموس است. اندام وبران (efferent limb) شامل عصب فرینیک همراه با شاخه های وبران فرعی (accessory efferent) است که به گلووت و عضلات بین دنده ای دمی (Inspiratory intercostal muscles) می رود.

* اثرات بر سلامت (EFFECTS ON HEALTH):

اگرچه سکسکه معمولاً خود محدود می شود، اما اگر طولانی شود، می تواند کیفیت زندگی انسان را با اختلال در خوردن، آشامیدن، خوابیدن و مکالمه کاهش دهد. تشدید درد می تواند باعث بی خوابی، خستگی و استرس ذهنی شده و بر خلق و خوی انسان تأثیر منفی بگذارد. در صورت طولانی شدن سکسکه می تواند اثرات نامطلوب جدی بر سلامتی بدن از جمله سوء تغذیه، کاهش وزن و کم آبی بدن داشته باشد. سکسکه ممکن است عواقب دیگری نیز داشته باشد. به عنوان مثال، یک مورد بیمار مبتلا به فارتیزیت گزارش گردید که بدنبال سکسکه دچار حملات سنکوپ و تشنج شده بود.

وریدی (AVMs)، آرتریت تمپورال

-علل عفونی (Infectious): مننژیت، آنسفالیت، آبسه مغزی،

-علل ساختاری (Structura): ضربه مغزی، تومور مغزی، مولتیپل اسکلروزیس، هیدروسفالی، سیرینگومیلی

• بیماریهای گوارشی (Gastrointestinal disorders):

-علل مری: ازوفازیت، رفلاکس معدی به مری، کانسر، زخم، اتساع مری، آئروفاژی

-علل معده: اتساع معده، گاستریت، زخم، کانسر -علل روده: انسداد، پریتونیت، بیماری کرون

-سایر علل: پانکراتیت، کانسر پانکراتیت، بیماریهای کیسه صفرا، آبسه داخل شکمی

• بیماریهای داخل قفسه سینه (-Thoracic disorders):

-پنومونی، پلورزی، آمفیژم، کانسر ریه، برونشیت، آسم، آمبولی ریوی، ترومای قفسه سینه، تومور مدیاستن، مدیاستینیت، آدنویاتی ناشی از تومور یا عفونت.

• علل قلبی (Cardiovascular disorders): -انفارکتوس میوکارد، پریکاردیت، آنوریسم آئورت

• علل سمی - متابولیک (Toxic-metabolic): -الکل، دیابت، هیپوکلسمی، هیپوناترمی، هیپراوریسمی، اورمی

• علل دارویی (Drugs): -دiazepam، دگزامتازون، باربیتورات، داروهای شیمی درمانی بخصوص کاربویلاتین

• علل گوش و حلق و بینی و چشم: -فازنژیت، تحریکات گوش، گلوکوم، گواتر

• بعد از عمل (Postoperative): -بییهوشی عمومی، لوله گذاری (intubation)، اکستانسیون گردن، اتساع معده

• اختلالات سیستم عصبی مرکزی: (Central nervous system disorders)

علل سکسکه های مداوم یا غیر قابل درمان بدنیال

اختلالات سیستم عصبی مرکزی می تواند ناشی از اختلالات عروقی، عفونی و یا ضایعات عضوی باشد. در واقع عوامل داخل جمجمه ای بعد از عوامل گوارشی مهمترین علل سکسکه مزمن می باشد.

سکسکه بهترین ارتباط را با انفارکتوس مدولاری جانبی یا همان سندرم والنبرگ (Wallenberg syndrome) دارد که در آن یک علامت نسبتاً مکرر است.

سکسکه همچنین در ضایعات دیگر مدولا (-demyelinating disease)، سیرینگومیلی، ناهنجاریهای عروقی و آنوریسم مشاهده شده است. بنابراین این بیماریها مدولا را به عنوان یک واسطه عصبی مرکزی (central neurogenic mediator) سکسکه مطرح می کند. در یک مطالعه ای که در ۵۰ بیمار مبتلا به سکسکه مزمن انجام شد، ۹ بیمار که ناهنجاریهای مری-معده یا مشکل بالینی داشتند، MRI از مغز و نخاع گردنی فوقانی به عمل آمد. پنج بیمار از ۹ بیمار یافته های غیرطبیعی MRI داشتند که سه مورد در لوب تمپورال، یک مورد در زاویه cerebellopontine و در یک مورد دمیلیتاسیون با شدت زیاد مشاهده شد.

از این تحقیق چنین نتیجه گرفته شد که MRI مغز در بیماران دارای سکسکه مزمن که ضایعه معدی-مری در آنها مردود یا بسیار اندک است، یک بررسی مفید خواهد بود.

در حالی که سکسکه ممکن است یکی از ویژگی های برجسته و بارز این سندرم های سیستم عصبی مرکزی باشد، اما به ندرت یک علامت مجزا می باشد.

• تحریک عصب واگ یا فرنیک (Vagus or phrenic nerve irritation):

تحریک اعصاب واگ یا فرنیک یا شاخه های آنها یکی از عوامل شایع سکسکه می باشد که در این میان علل معده و مری و بعد از عمل (-postoperative) شایع ترین آنها هستند.

* گاستروازوفازیال (Gastroesophagea) -
از علل سکسکه ناشی از بیماریهای معده می توان
به اتساع معده (gastric distention)، رفلاکس
معده به مری (gastroesophageal reflux)،
گاستریت، اولسریپتیک، آنروفاژی و سرطان معده
اشاره کرد. به نظر می رسد بسیاری از موارد سکسکه
بدنبال اتساع معده رخ می دهد که می تواند در اثر
پر خوری (overeating)، مصرف نوشابه های
گازدار، آنروفاژی به عنوان مثال، به دلیل بلع هوا در
حین جویدن آدامس یا سیگار کشیدن و یا نفخ معده
در حین آندوسکوپی بروز نماید.

علل مری عبارتند از اتساع مری، ازوفازیت عفونی
یا ازوفازیت ناشی از مواد محرک و سرطان مری.
حملات سکسکه می تواند در ۴۰ درصد افراد سالم
با باد کردن بالون در ناحیه پروگزیمال مری ایجاد
شود. لازم به ذکر است که علت اصلی بروز سکسکه،
دستگاه گوارش فوقانی می باشد. رفلاکس معده -
مری در سکسکه مزمن بسیار شایع است. در برخی
موارد، انتشار اسید منجر به تولید سکسکه به صورت
تکرارشونده نزد بیماران دارای رفلاکس معده - مری
می شود. در هر حال به علت وفور ناهنجاریهای دستگاه
گوارش فوقانی، بررسی و آزمایشهای مختلف از مری
، در مواردی که سکسکه بیش از یک ماه طول می
کشد، باید به طور منظم انجام شود.

* پس از عمل (Postoperative) - مطالعات
نشان می دهد که سکسکه بعد از عمل با تحریک
عصب فرینک ارتباط دارد. سکسکه بعد از جراحی
شکم یا پروستات شایع است. بعد از عمل، حمله
سکسکه شاید آشکارکننده عارضه هایی مانند
پریتونیت، آبسه زیر دیافراگمی، عفونت ادراری یا
نارسایی کلیوی باشد. در یک مطالعه retrospec-
tive که در یک مرکز پزشکی بزرگ و طی سه دهه
صورت گرفت، از میان ۴۰ مورد سکسکه ای که بعد
از عمل جراحی رخ داد، ۳۱ مورد بعد عمل جراحی
بود که در امتداد توزیع عصب فرینک صورت گرفت
که ۷ مورد سیستم عصبی مرکزی، ۱ مورد داخل
قفسه سینه و ۲۳ مورد داخل شکمی بود. همچنین

مطالعات دیگری نشان داد که سکسکه پس از عمل
با تحریک عصب فرینک، مانند تحریک گلویت به
دلیل لوله گذاری در طی بیهوشی عمومی، یا تحریک
احشایی که در حین عمل رخ می دهد، مرتبط است.

* سایر عوامل تحریک کننده (Other ir-
ritants) - علل دیگر سکسکه عبارتند از عوامل
محرک در سر، گردن یا نواحی سینه ای شکمی.
عصب فرینک ممکن است با ناهنجاری هایی که
در هر نقطه در طول مسیر خود از گردن تا دیافراگم
تحریک شود، باعث سکسکه شود. اینها شامل گواتر،
تومور، کیست در گردن، توده مدیاستن و ناهنجاری
های دیافراگمی است. عصب حنجره recurrent
، که شاخه ای از واگ است، ممکن است توسط
فازنژیت، لارنژیت یا تومور در گردن تحریک شود.
شاخه auricular ممکن است توسط یک جسم
خارجی در مجرای شنوایی خارجی به عنوان مثال،
یک مونتحرک شود.

در ناحیه قفسه سینه، عواملی که می توانند باعث
سکسکه شوند شامل بزرگ شدن غدد لنفاوی به
دلیل نئوپلاسم یا عفونت، تومورهای مدیاستن،
آنوریسم آئورت و ضربه به قفسه سینه است. علل
عفونی شامل پنومونی، آمپیم، برونشیت، پلوریت
و مدیاستینیت است. آسم و به ندرت آمبولی ریه
ممکن است باعث سکسکه شود.

علل بالقوه قلبی (cardiac) سکسکه عبارتند از
انفارکتوس میوکارد و پریکاردیت.

علاوه بر محرک های معده که در بالا توضیح
داده شد، عوامل داخل شکمی که با سکسکه همراه
هستند شامل برآمدگی دیافراگم (diaphragmat-
ic eventration)، پانکراتیت، سرطان پانکراس،
بیماری کیسه صفرا، هپاتیت، بیماری التهابی روده و
آبسه شکمی است.

سایر عوامل احتمالی حملات سکسکه عبارتند از:
تغییرات ناگهانی در دمای محیط یا دستگاه گوارش،
مصرف بیش از حد الکل، هیجان ناگهانی (sudden
excitement)، یا سایر استرس های عاطفی.



– (bouts < 48 hours)

مانورهای فیزیکی (Physical maneuvers) - به نظر می‌رسد مانورهای فیزیکی در بسیاری از بیماران سکسکه را خاتمه می‌دهد و انجام آنها ساده و عموماً بی‌خطر است. این مانورها برای قطع عملکرد طبیعی تنفسی برای ایجاد هیپروکاپنی، تحریک نازوفارنگس یا یوولا (uvula)، افزایش تحریک واگ یا تسکین تحریک دیافراگم طراحی شده‌اند. این مانورهای فیزیکی در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲- اقدامات فیزیکی برای درمان سکسکه

حرکات تنفسی - نگهداشتن تنفس به مدت ۵ تا ۱۰ ثانیه
- نگهداشتن تنفس درحالی که سر خمیده به عقب است
- نگهداشتن تنفس درحالت نوشیدن سریع یک لیوان
- تنفس کردن در یک کیسه پلاستیکی به مدت حداقل ۲ دقیقه
- دمیدن در یک بطری
- مانور والسالوا با نگه داشتن ۵ ثانیه
- سرفه کردن - غطسه کردن
- تنفس سریع و طولانی
- تا کردن زانوها و فشار آوردن آنها بر روی قفسه سینه درحالت نشسته
- فشار محکم دو طرفه بر روی دنده‌های پشتی
- تحریک بینی و حلق - تنفس مسود محرک: اتر، آمونیاک
- کشش منظم زبان (مانور osler)
- مالش سقف دهان در خط وسط
- مالش ته حلق به وسیله یک کاتتر که از راه بینی وارد شده باشد
- نوشیدن یک لیوان آب درحالت به پشت خوابیده
- بلعیدن یک قاشق شکر کریستالیزه یا شکر محلول
در سرکه یا روغن

* ناشی از دارو (Medication-induced) -

برخی از داروها احتمالاً از طریق تأثیر بر روی سیستم عصبی مرکزی یا اعصاب واگ یا فرنیک می‌توانند موجب سکسکه شوند.

دگزامتازون یکی از علل شناخته شده سکسکه است. این دارو برای مواردی مختلفی از جمله کاهش عوارض ناشی از شیمی درمانی استفاده می‌شود. تغییر از دگزامتازون به متیل پردنیزولون برای بیماران تحت شیمی درمانی می‌تواند سکسکه را تسکین دهد.

از دیگر داروهای مرتبط با سکسکه می‌توان به دیازپام، میدازولام، باربیتورات‌ها، ترامادول، داروهای ضد سرطان خاص (مانند لوو فوگولینات، فلوراوراسیل، آگزالیلاتین، کربویلاتین، ایرینوتکان) و آلفا متیل دوبا اشاره کرد.

* سمی-متابولیک (Toxic-metabolic) -

سکسکه ممکن است به عنوان یک علامت بدنبال حالت های سمی-متابولیک بروز نماید. نمونه هایی از علل سمی-متابولیک عبارتند از اورمی / نارسایی کلیوی، هیپوناترمی، هیپوکالمی، هیپوکلسمی و هیپوکاپنی. در مطالعه ای که به منظور بررسی ارتباط سکسکه و هیپوناترمی در یک بیمارستان دانشگاهی انجام شد، در بررسی مرحله به مرحله بهبودی بیماران ثابت شد که یک ارتباط قوی و مستقل بین هیپوناترمی و سکسکه در بیمارستان وجود داشت. هر ۱۰ میلی گرم در لیتر کاهش سدیم سرم، بیمار را ۱۷ برابر در خطر پیشرفت سکسکه قرار می‌دهد.

* سایکوزنیک (Psychogenic) - عوامل

سایکوزنیک مرتبط با سکسکه عبارتند از اضطراب، استرس، هیجان و بداخلاقی (malingering). علل سایکوزنیک سکسکه را باید تنها زمانی مطرح کرد که پس از ارزیابی کامل، سایر علل پزشکی را رد کرد. سکسکه‌ای که در طول خواب ادامه می‌یابد نشان می‌دهد که علت آن اساساً سایکوزنیک نیست.

* درمان :

* حملات سکسکه کمتر از ۴۸ ساعت (Hiccup)



بلعیدن یک لیوان سرکه یا آب لیمویا فلفل یا یخ
گوبیده شده

-جرعه جرعه نوشیدن آب جوش
-نوشیدن یا غرغره کردن با آب بسیار سرد
تحریک عصب واگ - فشار آوردن بر روی چشم‌ها
به مدت چند دقیقه

-فشار بر روی غضروف تیروئید
-مالش بر روی سینوس کاروتید
-خم کردن سر به طرف عقب
-گذارن یک تکه یخ بزرگ بر روی معده
-گذارن یک انگشت در هر گوش
-مالش مقعد

-گرفتن دوش آب گرم
تحریک عصب فرنیک - فشار بر روی عصب
فرنیک گردن
-بیهوشی
-تحریک الکتریکی
-قطع یک یا دوطرفه عصب فرنیک

اثر بخشی این مانورها تنها توسط گزارش های
موردی یا مطالعات مشاهده ای پیشنهاد شده است و
تایید نشده است. با این حال، انجام آنها آسان است
و خطر عوارض کمی دارند، مگر اینکه منع مصرفی
وجود داشته باشد به عنوان مثال، جراحی اخیر بر
روی یک عضو درگیر در مانور فیزیکی.

* سکسکه های طولانی مدت (Prolonged
hiccup) -

سکسکه هایی که از ۴۸ ساعت تا یک ماه ادامه
می یابند مداوم (persistent) نامیده می شوند و
آنهايي که بیش از یک ماه ادامه دارند غیر قابل درمان
(intractable) نامیده می شوند.

ارزیابی (Assessment) - سکسکه هایی که
بیش از ۴۸ ساعت طول می کشد معمولاً نیاز به
ارزیابی برای بررسی علت دارند. با این حال، برای
بیمارانی که مبتلا به بدخیمی پیشرفته هستند، صرفاً
تسکین علائم با دارو باید در کانون توجه قرار گیرد
و نیازی به آزمایش گسترده برای تشخیص کردن

علل سکسکه ندارد.

ارزیابی اولیه (Initial assessment) - در
بیمارانی که به بدخیمی پیشرفته شناخته نشده ای
مبتلا هستند و سکسکه آنان بیش از ۴۸ ساعت طول
می کشد، باید شرح حال کامل، معاینه فیزیکی و
برخی آزمایشات آزمایشگاهی برای تعیین علت
زمینه ای انجام شود. همراه با ارزیابی اولیه، بیمار
ممکن است مانورهای فیزیکی را آغاز کند. آنها
ممکن است مفید باشند و بعید است که آسیبی ایجاد
کنند. شروع درمان تجربی برای تسکین علائم در
زمانی که بیمار تحت ارزیابی قرار می گیرد، مناسب
است.

در طول شرح حال، پزشک باید تعیین کند که
سکسکه چگونه بر فعالیت های زندگی روزمره تأثیر
می گذارد مثلاً خوردن، نوشیدن، خوابیدن. همچنین
باید شرح حال کاملی از بیمار را که دربرگیرنده سابقه
دارویی مرتبط با سکسکه، جراحی اخیر قفسه سینه
یا شکم یا بیهوشی عمومی، عوامل سمی، علائم
تنفسی و گوارشی باشد، به دست آورد. اگر بیمار
یک داروی بالقوه مسبب مصرف می کند، در صورت
امکان باید آن را قطع کرد. به عنوان مثال، دگزامتازون
ممکن است به متیل پردنیزولون تبدیل شود، زیرا
دگزامتازون به عنوان عامل سکسکه شناخته شده
است.

معاینه فیزیکی باید شامل معاینه مجرای شنوایی
خارجی باشد. وازنظر عفونت یا جسم خارجی
بررسی شود. همچنین باید معاینه سر و گردن از نظر
تیر و مگالی، لنفادنوپاتی صورت گیرد و آیا شواهدی
از تحریک حلق که حاکی از بیماری ریفلاکس معده
(GERD) باشد، وجود دارد؟ و در نهایت معاینه
عصبی از جمله ارزیابی اعصاب جمجمه، سمع قفسه
سینه، و لمس شکم برای وجود یک توده انجام شود.
اگر با شرح حال و معاینه فیزیکی علت سکسکه
مشخص نشده باشد، انجام آزمایشات آزمایشگاهی
شامل الکترولیت ها، BUN، کراتینین، کلسیم،
عملکرد کبد (LFT) و در صورت وجود علائم
شکمی، آمیلاز و لیپاز ضروری است.



ارزیابی بعدی - Subsequent evaluation) - اگر در طی این ارزیابی ها علت سکسکه مشخص نشود، شروع دارودرمانی تجربی ضروری است. یا این حال، اگر علائم یا نشانه های اضافی برای ارزیابی وجود داشته باشد، بایستی اقدامات بیشتری صورت گیرد مانند: ارزیابی ریه ها شامل رادیوگرافی قفسه سینه، اسپیرومتری، CT اسکن ریه و یا برونکوسکوپی؛ ارزیابی مرکز سیستم عصبی با تصویربرداری MRI و یا پونکسیون کمري و ارزیابی علائم مری با آندوسکوپی فوقانی و یا مانومتری مری. به طور معمول، داروهای اولیه انجام چنین آزمایشی با توجه به هر ویژه گی، اولویت بندی می شود. با این حال، اگر سکسکه نسبت به درمان مقاوم باشد و هیچ علتی شناسایی نشده باشد، ممکن است به بررسی های بیشتری نیاز باشد. چنین مواردی نادر است.

* دارودرمانی (Pharmacotherapy) - برای سکسکه هایی که بیش از ۴۸ ساعت طول می کشد، دارو، درمان انتخابی است، مگر اینکه در طول ارزیابی علت سکسکه کشف شود که می تواند به سرعت اصلاح شود مثلاً جسم خارجی در مجرای ششوی خارجی. انواع مختلفی از کلاس های دارویی برای درمان سکسکه استفاده می شود. بیشتر آنها مربوط به مسیرهای دوپامینرژیک یا گابا - GAB (Aergic) هستند.

• داروهای اولیه (Initial medications) - داروی اولیه ممکن است براساس علت احتمالی اولیه یا به صورت تجربی استفاده شود.

• اگر علتی برای سکسکه شناسایی شده و قابل درمان باشد، باید دارویی از گروه دارویی مناسب انتخاب شود. به عنوان مثال، اگر GERD تشخیص داده شود، یک مهارکننده پمپ پروتون (PPI) باید شروع شود.

• اگر علت قابل درمان سکسکه شناسایی نشود، ممکن است از دارو به صورت تجربی استفاده شود. پیشنهاد می شود از یک PPI به عنوان درمان تجربی

استفاده کنید و در صورت ناموفق بودن، سایر عوامل را آزمایش کنید. با این حال، ممکن است انتخاب باکلوفن، گاباپنتین یا متوکلوپرامید به عنوان درمان خط اول نیز منطقی باشد.

یک بررسی سیستماتیک که در سال ۲۰۱۵ انجام شد، به این نتیجه رسید که باکلوفن (baclofen) و گاباپنتین (gabapentin) ممکن است به عنوان درمان خط اول برای سکسکه غیرقابل درمان در نظر گرفته شوند به دنبال آن متوکلوپرامید و کلروپرومازین. اگرچه در میان داروهایی که برای سکسکه استفاده می شوند، داده های مقایسه ای بسیار کمی وجود دارد اما باکلوفن و متوکلوپرامید در مقایسه با داروهای کارآزمایی های تصادفی سازی و کنترل شده اثربخشی نشان داده اند. گاباپنتین نیز به صورت آینده نگر مورد مطالعه قرار گرفته و موثر بوده است.

داروها به صورت خوراکی در دسترس هستند. برای بیمارانی که نمی توانند به صورت خوراکی دارو را تحمل کنند، دو داروی رایج ترکیه ممکن است به صورت عضلانی یا داخل وریدی تجویز شوند، متوکلوپرامید و کلروپرومازین می باشند. PPI ها نیز می توانند به صورت داخل وریدی تجویز شوند.

مشخصات مربوط به دارودرمانی های اولیه به شرح زیر است:

• مهارکننده های پمپ پروتون - برای GERD اثبات شده یا فرضی، پیشنهاد می شود از یک PPI به مدت ۴-۳ هفته استفاده شود، حتی در صورت عدم وجود علائم کلاسیک رفلاکس، درمان تجربی ضد رفلاکس باید به عنوان درمان در نظر گرفته شود.

در یک مطالعه مشاهده ای آینده نگر -prospec-tive) که بر روی ۲۶۶ بیمار که به تازگی مبتلا به GERD علامت دار شده بودند، صورت گرفت، ۱۲ نفر از آنان که دچار سکسکه بودند، با استفاده دو بار در روز از یک PPI، سکسکه ۱۲ نفر رفع شد.

• باکلوفن (Baclofen) - باکلوفن برای سکسکه غیرقابل درمان استفاده می شود و ممکن است به عنوان یک داروی خط اول در نظر گرفته

شود، به ویژه برای علل مرکزی. دوز خوراکی ۵ تا ۱۰ میلی گرم سه بار در روز است که حداکثر تا ۴۵ میلی گرم در روز در دوزهای منقسم تجویز می شود. شایع ترین عوارض جانبی آن خواب آلودگی و سرگیجه است.

مطالعات کوچک نشان داده اند که باکلوپن برای سکسکه موثر است. در یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده با دارونما بر روی ۳۰ بیمار سکنه مغزی با سکسکه مداوم، باکلوپن با مقدار ۱۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت پنج روز با میزان بالاتری از قطع سکسکه همراه بود.

باکلوپن یک آنالوگ GABA است که به عنوان یک آگونیست گیرنده برای فعال کردن GABA عمل می کند. GABA یک مهارکننده انتقال دهنده عصبی است که عضله اسکلتی را شل می کند و ممکن است سکسکه را مهار کند.

• گاباپنتینوئیدها (Gabapentinoids) - گاباپنتین برای بیمارانی که در دوران نقاهت پس از سکته مغزی (stroke) دچار سکسکه می شوند استفاده می شود، و ممکن است به عنوان یک داروی خط اول برای بیماران مبتلا به سکسکه غیرقابل درمان استفاده شود. دوز گاباپنتین برای سکسکه از ۱۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز متغیر است.

برای سکسکه های مقاوم، گاباپنتین در ترکیب با مهارکننده پمپ پروتون، باکلوپن یا متوکلوپرامید نیز استفاده شده است.

در یک گزارش موردی، پrega-balin (pregabalin) با دوز ۱۵۰ میلی گرم خوراکی یک بار در روز، دفعات و شدت سکسکه های صعب العلاج را کاهش داد و با افزایش دوز به ۳۷۵ میلی گرم در روز، آنها را کاملاً برطرف کرد.

• متوکلوپرامید (Metoclopramide) - متوکلوپرامید، یک آنتاگونیست دوپامین و عامل تحرک معده (gastric motility) است که به عنوان یک گزینه درمانی برای علل گوارشی و غیر گوارشی سکسکه به کار می رود. دوز اولیه متوکلوپرامید ۱۰ میلی گرم خوراکی سه یا چهار بار

در روز است.

عوارض جانبی بالقوه شامل عوارض اکستراپیرامیدال، از جمله دیسکینزی دیررس، به ویژه در دوزهای بالا و مصرف مزمن است. متوکلوپرامید همچنین برای تجویز داخل وریدی (IV) یا عضلانی (IM) در دسترس است، بنابراین می تواند توسط بیمارانی که قادر به مصرف داروهای خوراکی نیستند استفاده شود.

• کلرپرومازین (Chlorpromazine) - اگرچه کلرپرومازین توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای سکسکه های صعب العلاج تایید شده است و به طور گسترده برای این منظور استفاده شده است، اما به دلیل احتمال عوارض جانبی، دیگری به عنوان اولین انتخاب دارویی برای درمان سکسکه استفاده نمی شود. کلرپرومازین یک هشدار جعبه ای در مورد افزایش مرگ و میر در بیماران مسن تر که دچار درمانس مرتبط با زوال عقل دارند، دارد. استفاده طولانی مدت نیز خطر دیسکینزی دیررس را افزایش می دهد. سایر عوارض جانبی بالقوه با استفاده کوتاه مدت عبارتند از افت فشار خون، احتباس ادرار، هذیان، واکنش های دیستونیک و خواب آلودگی.

برای درمان سکسکه صعب العلاج (intractable ble)، کلرپرومازین با ۲۵ میلی گرم خوراکی سه بار در روز شروع می شود. اگر سکسکه ادامه یابد، در صورت تحمل، می توان آن را به ۵۰ میلی گرم خوراکی سه بار در روز افزایش داد. با این حال، در بزرگسالان مسن تر و در بیمارانی که عوارض جانبی مرتبط با دوز در آنها ایجاد می شود مانند افت فشار خون، خواب آلودگی، از ۱۰ میلی گرم خوراکی سه بار در روز استفاده می کنیم. برای بیماران مبتلا به سکسکه مقاوم به درمان که علیرغم دو تا سه روز درمان خوراکی ادامه می یابد، یا در بیمارانی که قادر به تحمل داروهای خوراکی نیستند، کلرپرومازین ممکن است از طریق مسیر IM تجویز شود. اگر علائم پس از یک دوز IM ادامه یابد، کلرپرومازین ممکن است به عنوان یک دوز IV با احتیاطات

مناسب تجویز شود: کلروپرومازین تجویز شده IV باید در حجم زیادی از سالین (۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی لیتر سالین) با سرعتی که بیش از ۰/۵ میلی گرم در دقیقه نباشد، رقیق شود. در حین انفوزیون و ۳۰ دقیقه پس از انفوزیون بیمار باید به پشت خوابیده باشد تا از افت فشار خون جلوگیری شود.

• سایر داروها و ترکیبات دارویی - انواعی از داروهای دیگر از جمله داروهای ضد تشنج خاص، داروهای ضد افسردگی، محرک‌های سیستم عصبی مرکزی و داروهای ضد آریتمی در مطالعات کمتر دقیق یا گزارش‌های موردی کوچک به عنوان مؤثر گزارش شده‌اند. این عوامل عبارتند از فنی توئین، والپروئیک اسید، پره گابالین، کاربامازپین، آمی تریپتیلین، متیل فنیدات، کینیدین، نفوپام (یک ضد درد غیر مخدر با اثر مرکزی)، ماری جوانا، آمانتادین، محلول ویسکوز خوراکی لیدوکائین (۲٪)، هالوپریدول، میدازولام، نیمودیپین و لووسولپیراید. تعداد کمی از داده‌های منتشر شده در مورد استفاده همزمان از بیش از یک درمان دارویی وجود دارد. با این حال، یک مطالعه موردی، اثربخشی اولانزاپین همراه با باکلوفن را برای درمان سکسکه مقاوم به چندین داروی منفرد گزارش کرد. اگرچه به طور کامل شناخته نشده است، اما اثر اولانزاپین بر سکسکه ممکن است تا حدی به دلیل افزایش فعالیت عصبی حرکتی فرنیک بر روی قوس‌های رفلکس در نخاع باشد و ممکن است به عملکرد آن به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده دوپامین D2 مرتبط باشد. مطالعه موردی دیگری اثربخشی ترکیب لانزوپرازول، کلونازپام و دیمین هیدرینات را نشان داده است.

مدت زمان درمان دارویی - Duration of phar (macotherapy) - اغلب درمان‌های دارویی برای ۵ تا ۱۰ روز شروع می‌شوند به استثنای PPI ها که برای سه تا چهار هفته ادامه می‌یابد. اگر سکسکه فروکش کند، درمان معمولاً یک روز پس از قطع سکسکه متوقف می‌شود. در غیر این صورت، درمان را می‌توان تا ۱۵ روز ادامه داد. اگر یک دارو مؤثر

باشد اما سکسکه بعد از قطع آن عود کند، ممکن است به استفاده طولانی مدت از دارو نیاز باشد. در برخی از بیمارانی که مراقبت‌های palliative دریافت می‌کنند، ممکن است مدت نامحدودی از درمان دارویی ضروری باشد.

سکسکه مقاوم به درمان - Refractory hic-cups -

تعدیل داروها - Medication adjust- (ments) - اگر داروی اولیه بی اثر باشد، منطقی است که بعد از سه تا چهار هفته استفاده، درمان را تغییر دهید و به این کار ادامه دهید و سعی کنید یک درمان مؤثر پیدا کنید. به عنوان مثال، اگر سکسکه بعد از سه تا چهار هفته از PPI برطرف نشد، یکی از آنالوگ‌های GABA (باکلوفن یا گاباپنتین) را جایگزین می‌کنیم. اگر بعد از سه تا چهار هفته باکلوفن یا گاباپنتین، بیمار همچنان علامتدار بود، متوکلوپرامید را برای سه تا چهار هفته جایگزین می‌کنیم. اگر علائم باقی بماند، سپس به کلروپرومازین تغییر می‌کنیم. سایر عواملی که کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند نیز ممکن است آزمایش شوند.

اگر درمان تک دارویی ناکافی باشد، درمان ترکیبی امکان پذیر است. با این حال، استفاده از آن به سایر بیماری‌های همراه و تحمل بیمار به درمان‌ها بستگی دارد.

طب سوزنی یا هیپنوتیزم درمانی - Acupunc-ture or hypnotherapy - فواید طب سوزنی برای سکسکه نامشخص است، اگرچه در بررسی‌های systematic reviews of randomized trials، طب سوزنی، سکسکه را در بیماران سرطانی کاهش می‌دهد و احتمالاً زمانی که به عنوان مکمل درمان پزشکی در بیماران سکته مغزی که مبتلا به سکسکه مقاوم هستند استفاده می‌شود، مؤثر بوده است. در چندین مطالعه مشاهده‌ای، طب سوزنی برای بهبود سکسکه‌های غیرقابل درمان، از جمله سکسکه‌های بعد از عمل، گزارش شده است. در یک مطالعه انجام شده، ۱۳ مورد از ۱۶ بیمار سرطانی که دچار سکسکه مقاوم به درمان بودند، بهبودی کامل

را تجربه کردند و سه بیمار باقیمانده کاهش شدت سکسکه را با طب سوزنی ابراز کردند.

علاوه بر این، هیپنوتیزم برای درمان سکسکه غیرقابل درمان نیز استفاده شده است.

مداخلات مرتبط با دیافراگم (Diaphragm-related interventions) - سکسکه که با

مانورهای فیزیکی یا دارودرمانی تسکین نمی یابد، ممکن است با مداخلاتی که دیافراگم را هدف قرار می دهد، تسکین یابد.

چندین گزارش از رفع سکسکه غیرقابل درمان با کاشت (implantation) یک محرک عصب واگ وجود دارد.

یک گزارش موردی، پنج بیمار مبتلا به سکسکه غیرقابل درمان را به مدت ۱۳ سال توصیف کرد که با موفقیت با یک ضربان ساز تنفسی (breathing pacemaker) قابل کاشت درمان شدند، دستگاهی که گردش های دیافراگم را با تحریک الکتریکی عصب فرنیک کنترل می کند.

رویکردهای جراحی (Surgical approach) ، از جمله انسداد عصب فرنیک با بی حسی موضعی یا خرد کردن عصب فرنیک (esophageal nerve crushing) ممکن است در موارد مقاوم به درمان موفقیت آمیز باشد. قبل از انجام عملی که به طور موقت یا دائم یک همی دیافراگم را بی حرکت می کند، اطمینان از عملکرد هر دو همی دیافراگم مهم است. در یک سری کوچک، بهبودی کامل سکسکه پس از یک، دو یا سه بلوک اپیدورال گردنی در C3 تا C5 رخ داد، سطوحی که عصب فرنیک را تأمین می کنند. بلوک عصب فرنیک با هدایت اولتراسوند نیز ممکن است با عوارض کمتری نسبت به خرد کردن عصب فرنیک مؤثر باشد.

زنی ۳۰ ساله با سردرد و دیستزی

نویسندگان:

Joseph Zunt, M.D., M.P., Amy K. Barczak, M.D., and Daniel Y. Chang, M.D., Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

ارائه پرونده

درصد در حالی که او هوای محیط را تنفس می‌کرد، بود. طبق گزارش‌ها، نتیجه معاینات طبیعی بود. نتایج آزمایش‌های خونی عملکرد کلیوی و هم‌چنین سطح الکترولیت‌ها و گلوکز خون نرمال بود. سطح کراتین کیناز خون و آزمایش غربالگری برای بیماری لایم طبیعی بود. تعداد گلبول‌های سفید 8680 در هر میکرولیتر (محدوده مرجع 3900 تا 11000)، و تعداد نوتروفیل‌ها 870 در میکرولیتر (محدوده مرجع 0 تا 450) بود. نتایج آزمایشات آزمایشگاهی در جدول ۱ نشان داده شده است. بیمار به شرط پیگیری با پزشک مراقبت‌های اولیه خود از بخش اورژانس مرخص شد. سه روز قبل از ارائه فعلی، دیستزی به تنه و بازوها پیشرفت کرده و سردرد ایجاد شده بود. بیمار شروع به مصرف مکرر استامینوفن کرده اما سردرد بدتر شده بود. دوازده روز قبل از ارائه فعلی یکبار دمای بدن اندازه‌گیری شده توسط بیمار در خانه $38/3$

دکتر کارلوس پرتالز (پزشک): زنی ۳۰ ساله به دلیل سردرد و دیستزی در این بیمارستان بستری شد. بیمار تا ۸ روز قبل در وضعیت سلامت معمول خود قرار داشت، تا زمانی که احساس سوزش در پا ایجاد شد. در طی ۲ روز بعد، احساس سوزش در پاها بیشتر شد و با لمس سبک بدتر می‌شد. درمان با ایبوپروفن علائم او را کاهش نداد. او پس از بازگشت از یک سفر ۳ هفته‌ای که شامل سفر به تایلند، ژاپن و هاوایی بود، دچار خستگی مفرط بود که آن را به پرواز زدگی نسبت داد. پنج روز قبل، بیمار در بخش اورژانس بیمارستان دیگری به دلیل دیستزی در پاها مورد بررسی قرار گرفته بود. دمای بدن $37/2$ درجه سانتی‌گراد، فشار خون $120/60$ میلی‌متر جیوه، نبض 106 ضربه در دقیقه، تعداد تنفس ۱۸ تنفس در دقیقه و اشباع اکسیژن ۱۰۰



درجه سانتی گراد بود. یک روز قبل از ارائه فعلی، بیمار در بخش اورژانس بیمارستان دیگری به دلیل تشدید دیستزی و سردرد مورد بررسی قرار گرفته بود. دمای بدن 37.4 درجه سانتی گراد، فشار خون $123/78$ میلی متر جیوه، نبض 90 ضربه در دقیقه، تعداد تنفس 18 تنفس در دقیقه و اشباع اکسیژن 100 درصد در حالی که او هوای محیط را تنفس می کرد، بود. طبق گزارش ها، نتایج معاینات طبیعی بود. نتایج آزمایش خون عملکرد کلیه نرمال بود. سطح دی اکسید کربن خون 19 میلی مول در لیتر (محدوده مرجع 21 تا 30) و شکاف آنیونی 17 میلی مول در لیتر (محدوده مرجع 7 تا 16) بود. تعداد گلبول های سفید 13300 در میکرولیتر (محدوده مرجع 4200 تا 10200) و تعداد نوتروفیل ها 1050 در میکرولیتر (محدوده مرجع 0 تا 400) بود. سایر نتایج آزمایشات آزمایشگاهی در جدول ۱ نشان داده شده است.

پس از درمان با کسورولاک و لورازپام وریدی، سردرد کاهش یافت. بیمار با برنامه ای برای پیگیری با پزشک مراقبت های اولیه خود از بخش اورژانس مرخص شد. پس از اینکه بیمار از بخش اورژانس به خانه رسید، زولپیدم (که برای یکی از اعضای خانواده تجویز شده بود) را برای کمک به خواب مصرف کرد. روز بعد، سردرد کمی ایجاد شد. صبح وقتی از خواب بیدار شد، فکر کرد که باید برای تعطیلات چمدانش را جمع کند و وقتی هم اتاقی اش سعی کرد به او کمک کند روی تخت دراز بکشد او دیگر قابل هدایت نبود. وقتی گیجی بعد از چند ساعت برطرف نشد، او را برای ارزیابی بیشتر به این بیمارستان آوردند.

سابقه پزشکی شامل سندرم روده تحریک پذیر بود. داروها شامل دی سیکلومین و لیناکلوتید بودند. بیمار در منطقه ای ساحلی در نیوانگلند با یک هم اتاقی زندگی می کرد. او در یک دفتر کار می کرد. او تنباکو، الکل یا از مواد غیر قانونی استفاده نمی کرد. بیمار 12 روز قبل از ارائه فعلی از یک سفر 3 هفته ای بازگشته بود. او در هفته اول سفر از بانکوک تایلند دیدن کرده بود در شهر گشت و گذار کرده و غذاهای مختلف

خیابانی خورده بود اما غذای خام نخورده بود. در طول 5 روز بعد، او در توکیو، ژاپن بود، جایی که بیشتر وقت خود را در هتل گذرانده و چندین وعده سوشی خورده بود. در طول 10 روز آخر سفر، او در هاوایی بود، جایی که چندین بار در اقیانوس شنا کرده و مرتباً هم سالاد و هم سوشی خورده بود. در معاینه دمای بدن 37.3 درجه سانتی گراد فشار خون $131/96$ میلی متر جیوه، نبض 62 ضربه در دقیقه، تعداد تنفس 24 تنفس در دقیقه و اشباع اکسیژن 93 درصد در حالی که بیمار هوای محیط را تنفس می کرد، بود. شاخص توده بدنی (وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) 26.3 بود. او هوشیار بود اما آگاهی از موقعیت نداشت. او بیقرار به نظر می رسید و به سؤالات پاسخ نمی داد و از دستورات پیروی نمی کرد. گردن منعطف بود هیچ جوشی وجود نداشت. لورازپام عضلانی تجویز شد. یک کانتر داخل وریدی محیطی قرار داده شد و مایعات داخل وریدی تجویز شد. مطالعات آزمایشگاهی و تصویربرداری به دست آمد. بررسی میکروسکوپی اسمیرهای خون ضخیم و نازک هیچ انگلی را نشان نداد. نمونه خون برای کشت گرفته شد. توموگرافی کامپیوتری سر هیچ ناهنجاری حاد داخل جمجمه ای را نشان نداد. پونکسیون کمری برای ارزیابی مایع مغزی نخاعی (CSF) انجام شد. فشار 25 سانتی متر آب (محدوده مرجع 10 تا 25) بود. تجزیه و تحلیل CSF، 694 گلبول سفید در هر میکرولیتر (محدوده مرجع 0 تا 5) را نشان داد که 81% لنفوسیت، 9% مونوسیت، 8% نوتروفیل و 2% نوتروفیل بودند. سطح گلوکز CSF، 36 میلی گرم در دسی لیتر (0.2 میلی مول در لیتر؛ محدوده مرجع، 40 تا 70 میلی گرم در دسی لیتر [2.2 تا 3.9 میلی مول در لیتر]) و سطح پروتئین کل 101 میلی گرم در دسی لیتر (محدوده مرجع، 15 تا 45) بود. رنگ آمیزی گرم برای CSF تعداد زیادی گلبول سفید و بدون باکتری را نشان داد. درمان با سفتریاکسون وریدی، وانکومايسين، آسیکلوویر و دگزامتازون آغاز شد. آزمایش تشخیصی انجام شد.

Table 1. Laboratory Data.

Variable	Reference Range, Adults, First Hospital	5 Days before Current Presentation, First Hospital	Reference Range, Adults, Second Hospital	1 Day before Current Presentation, Second Hospital	Reference Range, Adults, This Hospital*	On Current Presentation, This Hospital
Hematocrit (%)	34.0-46.0	40.6	35.0-47.0	39.4	34.0-46.0	38.8
Hemoglobin (g/dl)	11.0-15.0	13.8	11.8-15.8	13.3	11.0-15.0	13.5
White-cell count (per μ l)	3900-11,000	8680	4200-10,200	13,300	3900-11,000	15,500
Differential count (per μ l)						
Neutrophils	1800-7000	5280	2400-7600	8480	1800-7700	13,480
Lymphocytes	1000-4000	1880	1000-3300	2750	1000-4800	1100
Monocytes	0-800	530	300-900	930	200-1200	750
Eosinophils	0-450	870	0-400	1050	0-900	10
Basophils	0-200	70	0-120	70	0-300	70
Bands	0-90	50	0-50	50	0-100	80
Platelet count (per μ l)	130,000-400,000	348,000	140,000-440,000	430,000	130,000-400,000	471,000

تشخیص افتراقی

دکتر جوزف زانت: این زن جوان که قبلاً سالم بود، در ابتدا دچار دیستزی یا علائم حسی سوزش در پاها بود. علائم با لمس سبک تشدید شد، وضعیتی به نام آلودینا. علائم حسی در پاها پیش رفت. در ارزیابی اولیه این تغییرات حسی، شمارش کامل خون ائوزینوفیلی خفیف را نشان داد.

تغییرات حسی و ائوزینوفیلی

اگر بازنمایی مشکل در این مورد را به عنوان یک زن قبلاً سالم با شروع تحت حاد علائم حسی و ائوزینوفیلی محیطی در نظر بگیریم، اولین قدم معقول در فرآیند تشخیصی در نظر گرفتن فرآیندهای بیماری است که میتواند هم علائم حسی و هم ائوزینوفیلی او را توضیح دهد. علائم حسی به سرعت پیشرونده بیمار می‌تواند با سندرم گیلن باره مطابقت داشته باشد که در موارد نادر می‌تواند با ائوزینوفیلی همراه باشد. با این حال، معاینات در اولین بیمارستان طبیعی گزارش شده است، که نشان‌دهنده رفلکس و قدرت طبیعی است. افراد مبتلا به سندرم گیلن باره معمولاً ترکیبی از علائم حسی و حرکتی دارند و هیپورفلکسی، یک یافته مشخص در بیماران مبتلا به این بیماری است. استفاده از ایوپروفن می‌تواند باعث ایجاد ائوزینوفیلی شود و این بیمار در شروع بیماری از ایوپروفن استفاده کرده بود. با این حال، علائم حسی مرتبط با استفاده از ایوپروفن بسیار غیر معمول می‌باشد. گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک با پلی آنزیت (EGP) با ائوزینوفیلی همراه است و می‌تواند ناهنجاری‌های حسی ایجاد کند که شبیه موارد مرتبط با سندرم گیلن باره است. با این حال، عدم وجود ضایعات پورپوریک روی پاها و پانسیوزیت تشخیص EGPA را بعید می‌سازد.

سردرد و تب

سیر بالینی بیمار شامل سردرد، تب (که توسط بیمار در خانه اندازه گیری شد) و گسترش علائم حسی تا درگیری تنه و بازوها پیش رفت، او به بیمارستان دوم مراجعه کرد، جایی که تب نداشت، اما مطالعات آزمایشگاهی ائوزینوفیلی مداوم و همچنین اسیدوز متابولیک با آنیون گپ خفیف را نشان داد. پیشرفت علائم حسی، علاوه بر شروع سردرد و تب (البته در خانه اندازه گیری شده)، نشان دهنده بیماری است که می تواند سیستم عصبی محیطی یا سیستم عصبی مرکزی (CNS) را درگیر کند. در این شرایط، تصویربرداری عصبی و پونکسیون کمري را برای ارزیابی CSF توصیه می کنم. در تجربه من، غالباً برای انجام پونکسیون کمري تردید وجود دارد - شاید به دلیل عدم تجربه در انجام این روش، نگرانی از تهاجمی بودن آن یا خطرات مرتبط با آن. خطر سردرد بعد از پونکسیون کمري تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد است، اما عوارض جدی تر مانند مننژیت یا همتوم ایدورال بسیار نادر است. وقتی از من می پرسند که تحت چه شرایطی سوراخ کردن کمر را توصیه می کنم، اغلب به ضرب المثل قدیمی اشاره می کنم که می گوید اگر به چیزی فکر می کنید، آن را انجام دهید. پونکسیون کمري برای رد عفونت CNS باید در هر بیماری که با سردرد جدید به همراه تب مراجعه می کند به شدت مورد توجه قرار گیرد.

گیجی

گیجی پس از مصرف یک دوز زولپیدم در این بیمار ایجاد شد. اگرچه گیجی می تواند یک واکنش نامطلوب به زولپیدم باشد، اما ایجاد گیجی در این بیمار با علائم حسی، سردرد و تب متناوب احتمالی احتمال آنسفالیت را مطرح می کند و نگرانی در مورد عفونت CNS را بیشتر می کند. در این مرحله از بیماری بیمار، پونکسیون کمري انجام شد. مطالعات CSF برای پلئوسیتوز قابل توجه بود. (۶۹۴ گلبول سفید در هر میکرولیتر که ۸٪ آنها ائوزینوفیل بودند)، سطح گلوکز کمی کاهش یافته، سطح پروتئین بالا بود.



مننژیت ائوزینوفیلیک

مطالعات CSF بیمار تقریباً ۵۶ ائوزینوفیل در هر میکرولیتر را نشان داد. این یافته با مننژیت ائوزینوفیلیک مطابقت دارد، که با حضور حداقل ۱۰ ائوزینوفیل در هر میکرولیتر CSF یا ائوزینوفیل هایی که بیش از ۱۰٪ لکوسیت های CSF را تشکیل می دهند، مطابقت دارد. چندین علت غیر عفونی مننژیت ائوزینوفیلیک را می توان به سرعت در مورد این بیمار رد کرد، زیرا او شنت CSF یا علائم سرطان نداشت. داروها می توانند باعث مننژیت ائوزینوفیلیک شوند و ایوپروفسن (که این بیمار مدت کوتاهی پس از شروع بیماری خود مصرف کرد) یکی از رایج ترین داروهای مرتبط با مننژیت آسپتیک است. در بررسی ۷۱ دوره مننژیت آسپتیک در ۳۶ بیمار، زمان تأخیر بین مصرف ایوپروفسن و شروع سردرد در بیش از سه چهارم بیماران کمتر از ۲۴ ساعت بود. اکثر بیماران دارای سردرد، تب و تغییر وضعیت روانی بودند. میانگین تعداد گلبول های سفید، CSF ۲۸۰ در هر میکرولیتر (محدوده مرجع ۹ تا ۵۰۰۰) با غلبه نوتروفیل در ۷۲ درصد بیماران بود. ائوزینوفیل تنها در ۱ بیمار تشخیص داده شد. علاوه بر این، ۶۱ درصد از این بیماران یک اختلال خود ایمنی زمینه ای یافت هستند. در یک بررسی جداگانه، شایع ترین بیماری زمینه ای مرتبط با مننژیت آسپتیک ناشی از دارو لوپوس اریتماتوز سیستمیک بود.

عفونت ها شایع ترین علت مننژیت ائوزینوفیلیک هستند. یکی از جنبه های کلیدی در این بیمار سفر اخیر او است. دوازده روز قبل از ارائه فعلی، او از یک سفر ۳ هفته ای بازگشت که شامل اقامت در بانکوک، توکیو و هاوایی بود. با در نظر گرفتن این اطلاعات، می توان این مشکل را برای یک زن جوان سالم که اخیراً به مناطقی سفر کرده است که انگل ها بومی هستند، با شروع تحت حاد تغییرات حسی پیش رونده و ائوزینوفیلی محیطی و مننژیت ائوزینوفیلیک، اصلاح کرد.

مننژیت انوزینوفیلیک در مسافری که از سفر بازگشته:

من به عنوان یک متخصص مغز و اعصاب متخصص در بیماری‌های عفونی، بیشتر به فعالیت‌ها، مواجهه‌ها و رژیم غذایی یک بیمار در کشورهایی که قبل از شروع علائم عصبی ویزیت شده‌اند، علاقه‌مند هستم. این بیمار سابقه خوردن غذاهای خیابانی مختلف (اما نه غذای خام) در بانکوک، چندین وعده سوشی در توکیو و وعده‌های غذایی مکرر از جمله سوشی و سالاد در هاوایی را ارائه کرد.

تاریخچه سفر و رژیم غذایی او می‌تواند برای اصلاح بیشتر فهرست پاتوژن‌های عفونی که می‌توانند مننژیت انوزینوفیلیک ایجاد کنند، مورد استفاده قرار گیرد.

با توجه به طیف گسترده‌ای از پاتوژن‌های عفونی که در سراسر جهان وجود دارند، و همچنین تنوع زمانی و پتانسیل شیوع پاتوژن‌های خاص، من به چندین منبع برای کمک به تعیین اینکه کدام عفونت‌های احتمالی را باید در مسافر بازگشتی در نظر بگیرم، تکیه می‌کنم.

من به منابعی مانند مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها مراجعه می‌کنم که دارای یک صفحه وب (<https://wwnc.cdc.gov/travel>) شامل انواع نقشه‌های مفید و توزیع جغرافیایی پاتوژن‌ها، همچنین اطلاعاتی در مورد چرخه زندگی این پاتوژن‌ها و روش‌های تشخیصی و درمان توصیه شده برای بسیاری از بیماری‌های عفونی، ارائه می‌دهد. شبکه عفونت‌های نوظهور انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا (<https://ein.idsociety.org>) یک لیست سرویس دارد که به عنوان یک شبکه نگهبان برای جمع‌آوری اطلاعات اپیدمیولوژیک عمل می‌کند و به اعضا درباره شیوع بیماری‌های عفونی هشدار می‌دهد.

سازمان بهداشت جهانی یک صفحه وب

([http://who.int/emergencies/dis-](http://who.int/emergencies/dis-ease-outbreak-news)
[ease-outbreak-news](http://who.int/emergencies/dis-ease-outbreak-news)) دارد که ابزار جستجوی شیوع بیماری‌های عفونی در هر منطقه از

جهان را فراهم می‌کند.

علاوه بر این، با توجه به شبکه نسبتاً کوچک پزشکان بیماری‌های عفونی در سراسر جهان، اغلب می‌توان از طریق ایمیل یا واتس‌آپ با همکاران تماس گرفت تا دریابید که بیمار در هنگام بازدید از یک منطقه یا کشور خاص در معرض چه چیزی قرار گرفته است. ارگانیسم‌های مرتبط با مننژیت انوزینوفیلیک که این بیمار می‌توانسته در طول سفر در معرض آنها قرار گرفته باشد در جدول ۲ خلاصه شده است.

بسیاری از علل عفونی مننژیت انوزینوفیلیک در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری که این بیمار از آنها بازدید کرده است با مصرف ماهی یا غذاهایی که حاوی حلزون‌ها یا لیسک‌های آلوده هستند یا به آنها آلوده شده‌اند، مرتبط است. گناتوستومبازیس ناشی از عفونت با ارگانیسمی است که هم در آسیای جنوب شرقی و هم در آسیای شرقی بومی است و این بیمار ممکن است هنگام خوردن سوشی در توکیو در معرض این بیماری قرار گرفته باشد.

با این حال، او درد رادیکولار آزاردهنده یا تورم پوستی نداشت که هر دو مشخصه گناتوستومبازیس هستند.

پاراگوینمبازیس در اثر عفونت با یک ارگانیسم بومی آسیا و آفریقا ایجاد می‌شود و این بیمار در صورت خوردن سوشی حاوی خرچنگ در توکیو ممکن است در معرض آن قرار گرفته باشد. با این حال، او علائم گوارشی، سرفه یا تورم پوستی نداشت، یافته‌هایی که مشخصه پاراگوینمبازیس هستند.

Table 2. Causes of Eosinophilic Meningitis Considered in This Patient.*

Disease (Causative Organism)	Neurologic Manifestations	Other Manifestations	Areas of Endemicity	Exposures	Considerations in This Patient
Angiostrongyliasis (<i>Angiostrongylus cantonensis</i>) ¹¹	Migratory dyesthesia or paresthesia, headache, eye involvement, or bowel or bladder dysfunction	Fever, gastrointestinal symptoms, or pruritus	Tropical and subtropical regions of Southeast Asia and the Pacific Islands (including Hawaii), with reports of locally acquired infections in Europe, Australia, the southern United States, and the Caribbean	Consumption of raw or undercooked infected snails or slugs; consumption of vegetables or fruits contaminated by infected snails, slugs, or flatworms or by slime from snails or slugs that contains infectious larvae; consumption of infected paratenic hosts (land crabs, freshwater prawns, or frogs) that have consumed an infected snail	Consumption of salad and sushi in Hawaii
Gnathostomiasis (<i>Gnathostoma spinigerum</i>) ¹¹	Excruciating migratory pain in a radicular distribution (radiculomyelitis), weakness, cranial neuropathy, or subarachnoid hemorrhage	Migratory cutaneous swelling, fever, or mild gastrointestinal symptoms	Southeast Asia, East Asia, and South America	Consumption of contaminated raw fish, crayfish, or freshwater eel	Consumption of sushi in Japan but no dermatologic manifestations or radicular pain
Strongyloidiasis (<i>Strongyloides stercoralis</i>) ¹¹	Mental status changes, meningismus, focal neurologic symptoms dependent on location of abscess	Abdominal pain, fever, migratory rash (larva currens), or pulmonary symptoms (wheezing)	Tropical and subtropical regions but also present in the United States and Europe	Contact with parasite in contaminated water or direct penetration of skin by filariform larvae	No migratory rash
Sporranosis (<i>Spinoecetes mansonii</i> , <i>S. mansonoides</i> , and <i>S. procyonis</i>) ¹²	Seizure, hemiparesis, CNS symptoms dependent on location of CNS lesion, or eye abnormalities (pain, blindness, or proptosis)	Migratory subcutaneous nodules	Asia (<i>S. mansonii</i>), the Americas (<i>S. mansonoides</i>), and Korea and Japan (<i>S. procyonis</i>)	Consumption of raw snakes, frogs, pork, or freshwater fish or consumption of water contaminated by an infected intermediate host	No reported consumption of raw snake or pork
Toxocarosis (<i>Toxocara canis</i>) ¹³	Subtle cognitive impairment or hyperactivity (in children), dementia (in adults), ocular neuritis or blindness (may appear similar to retinoblastoma)	Lethargy or fever; visceral larva migrans can produce granuloma in various organs, including the brain (most common in children)	Global distribution (areas in which dogs are present)	Ingestion of soil (geophagia, pica); children are at highest risk	Symptoms and CT imaging findings not suggestive of this infection
Schistosomiasis (<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> , and <i>S. haematobium</i>) ¹²	Symptoms that are most often due to granuloma formation around parasite eggs and may affect the brain or spinal cord; <i>S. japonicum</i> is most likely to affect the brain, <i>S. mansoni</i> affects the spinal cord, and <i>S. haematobium</i> may affect either the brain or spinal cord	Urticarial swelling, eosinophilia, or Katayama fever (bloody diarrhea, fever, cough, headache, myalgia, and abdominal pain)	Tropical and subtropical areas (85% of infections in Africa)	Penetration of skin by parasite in contaminated water during bathing or washing clothes or by walking barefoot	No dermatologic manifestations, and schistosomiasis nearly eradicated in areas where patient traveled
Baylisascaris (<i>Baylisascaris procyonis</i>) ¹⁴	Cognitive impairment, retinitis, or ocular larva migrans	Cardiac pseudotumor	North America, Europe, China, and Japan	Ingestion of soil contaminated with <i>B. procyonis</i> larvae from raccoon feces; children are at highest risk	Symptoms and CT imaging findings not suggestive of this infection
Paragonimiasis (<i>Paragonimus westermani</i>) ¹⁵	CNS involvement in rare cases: seizure, headache, fatigue, weakness, or transverse myelitis	Migratory subcutaneous swelling, pulmonary symptoms (cough or hemoptysis), or gastrointestinal symptoms	Asia and Africa	Consumption of infected freshwater crab or crayfish	No cutaneous manifestations or gastrointestinal symptoms, and neuroimaging findings not suggestive of this infection
Coccidioidomycosis (<i>Coccidioides immitis</i>) ¹⁶	Headache, altered mental status, focal neurologic deficits, or meningismus	Pulmonary symptoms, dyspnea, fever, night sweats, or dermatologic manifestations	Southwestern United States, Mexico, and South America	Inhalation of aerosolized arthroconidia	No travel to area of endemicity
Cryptococcosis (<i>Cryptococcus neoformans</i> and <i>C. gattii</i>)	Headache, meningismus, evidence of increased intracranial pressure, or myelopathy	Fever, pulmonary symptoms, or rare cutaneous manifestations	Global distribution (C. neoformans) and Australia and the Pacific Northwest of the United States, with expanding geographic distribution (C. gattii)	Inhalation of spores from pigeon droppings (C. neoformans) or the environment (C. gattii)	No evidence of HIV infection (C. neoformans) and no characteristic neuroimaging findings

* CNS denotes central nervous system, and HIV human immunodeficiency virus.

اسپارگانوزیس در اثر عفونت با لارو گونه‌های اسپیرومترا، ارگانیسمی بومی ژاپن ایجاد می‌شود. بیماران مبتلا به اسپارگانوز ممکن است با تب، خستگی، سردرد، تشنج و پارستزی مراجعه کنند. اگرچه این بیمار چندین مورد از این علائم را داشت، اما هیچ‌گونه استفاده از مار خام، قورباغه، گوشت خوک یا ماهی آب شیرین را گزارش نکرد، حیواناتی که میزبان ارگانیسم هستند. تماس با آب آلوده در طول بازدیدهای بیمار از بانکوک و توکیو می‌تواند او را در معرض *Strongyloides stercoralis* ارگانیسم مسبب استرونیلوئیدازیس قرار دهد. اما عدم وجود تظاهرات پوستی این بیماری در این بیمار استرونیلوئیدازیس را بعید می‌سازد.

شیستوزومیازیس ناشی از عفونت با گونه‌های شیستوزوما نیز بعید است، با توجه به عدم وجود علائم پوستی مرتبط با شیستوزومیازیس در این بیمار و این واقعیت که این بیماری تقریباً در تایلند و ژاپن ریشه کن شده است.

Baylisascariasis ناشی از عفونت با **Bay-lisascariasis** *lisascaris procyonis* ارگانیسمی که در ژاپن و سایر کشورهای که راکون‌ها در آن زندگی می‌کنند، بومی است. این بیماری در کودکانی که خاک آلوده به مدفوع راکون را خورده‌اند، بیشتر دیده می‌شود.

کوکسیدیوئیدومیکوز و کریپتوکوکوز می‌توانند باعث مننژیت انوزینوفیلیک شوند. با این حال، بیمار به مناطقی که *Coccidioides immitis* در آنها بومی است (مانند غرب ایالات متحده و آمریکای مرکزی و جنوبی) سفر نکرده بود، و او مبتلا به عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی که می‌تواند خطر کریپتوکوکوزیس را افزایش می‌دهد، نبود.

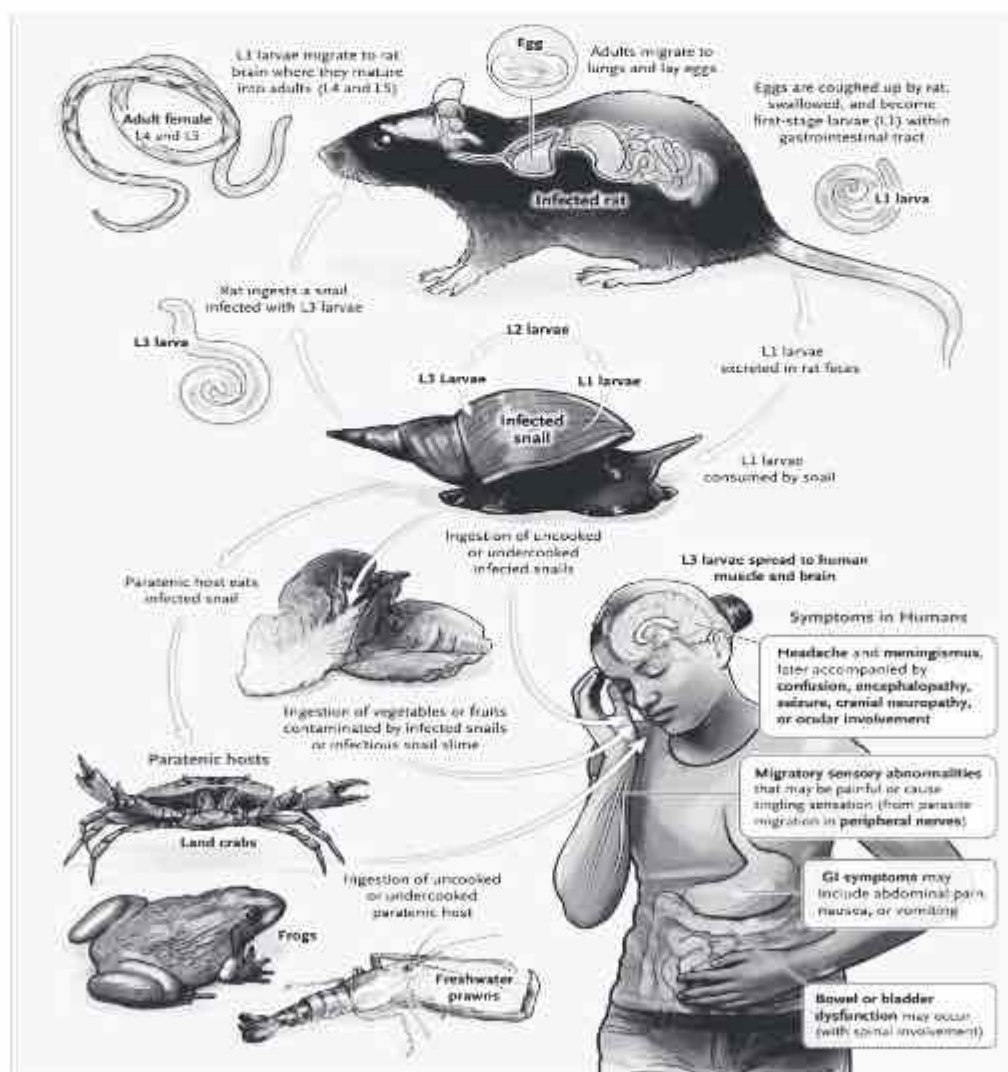
عفونت آنژیوسترانگیلوس کانتوننسیس شایع‌ترین علت مننژیت انوزینوفیلیک آنژیوسترانگیلوزیس است که توسط *angiostrongylus cantonensis* در نماتد (کرم گرد) ایجاد می‌شود. عفونت انسانی، که ابتدا در تایوان پیدا شد، اکنون در بسیاری از مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری در جنوب شرقی آسیا و

جزایر اقیانوس آرام (از جمله هاوایی) گسترش یافته و اکنون شامل عفونت‌های محلی در اروپا، استرالیا، جنوب ایالات متحده و کارائیب می‌شود. تنها پنج مورد آنژیوسترانگیلوزیس در هاوایی در سال ۲۰۲۴ تایید شد. با این حال، با توجه به اینکه سالانه ۹ تا ۱۰ میلیون گردشگر از هاوایی بازدید می‌کنند، بسیاری از افراد ممکن است در معرض عفونت قرار گیرند اما تا پس از ترک هاوایی علائمی نداشته باشند. عفونت را می‌توان از طریق منابع متعدد به دست آورد: بلع حلزون‌ها یا لیسک‌های آلوده خام یا نیم پز، خوردن سبزیجات یا میوه‌های آلوده به حلزون‌های آلوده، لیسک، کرم‌های مسطح، لجن حلزون‌ها یا لیسک‌هایی که حاوی لاروهای عفونی هستند یا بلع میزبان‌های پارتنیک آلوده (مانند خرچنگ‌های زمینی، میگوهای آب شیرین یا قورباغه‌ها) که یک حلزون آلوده را مصرف کرده‌اند (شکل ۱). متوسط دوره کمون ۱ تا ۲ هفته پس از مصرف است. شکل ۱ در یک مدل حیوانی مننژیت انوزینوفیلیک پس از عفونت تجربی با *A. cantonensis* لاروهای بلعیده شده با گسترش همتورژن به CNS مهاجرت کردند و برخی در عرض ۴ ساعت پس از مصرف در مغز ظاهر شدند. در کمتر از ۲ هفته، لاروها در فضای زیر عنکبوتیه حفره خلفی ظاهر شده و سپس به تدریج به نیمکره‌های مغزی گسترش می‌یابند. پس از چند ماه، لاروها یک واکنش التهابی حاد شدید را برمی‌انگیزند که عمدتاً انوزینوفیل‌ها را شامل می‌شود. پس از مرگ انگل، گرانولوم‌ها در سطح نیمکره‌های مغزی یا مخچه‌ای تشکیل می‌شوند. انگل‌ها در فضای زیر عنکبوتیه بدون واکنش التهابی اطراف شناسایی شدند - یافته‌ای که نشان می‌دهد انگل‌ها پس از ۳ ماه عفونت هنوز زنده بودند. در انسان، علائم کلی مننژیت انوزینوفیلیک ناشی از آنژیوسترانگیلوزیس شامل سردرد تهوع و استفراغ و تب است. اگر مسیر حرکت انگل در انسان مشابه مسیری باشد که در موش‌ها و گوساله‌های آلوده تجربی مشاهده می‌شود، علائم عصبی پس از خروج انگل از جریان خون، ورود به عضله، مهاجرت به اعصاب محیطی و سپس

ورود به CNS رخ می‌دهد. ناهنجاری‌های حسی ناشی از آن ممکن است دردناک باشد (دیسستزی یا آلوداینیا) یا احساس گزگز (پارسستزی) را برانگیزد و ممکن است شامل اختلال عملکرد روده یا مثانه باشد. انگل می‌تواند از طریق مهاجرت در امتداد عصب محیطی یا از طریق انتشار مستقیم هماتوزن وارد CNS شود. هر دو مسیر می‌توانند منجر به سردرد، گیجی، انسفالوپاتی، تشنج یا درگیری چشمی شوند. تشخیص احتمالی آنژیوسترانگیلیازیس CNS را می‌توان در بیمار مبتلا به مننژیت اتوزینوفیلیکی داد که به منطقه‌ای که A. cantonensis بومی است سفر کرده یا زندگی کرده است و دارای علائم و نشانه‌های مشخصی است. در مورد این بیمار، با توجه به سفر او به منطقه‌ای که انگل اندمیک است (هاوایی)، وجود علائم و نشانه‌های مشخصه، و تشخیص مننژیت اتوزینوفیلیک بر اساس تجزیه و تحلیل CSF، معیارهای تشخیص احتمالی آنژیوسترانگیلیازیس را برآورده می‌کند. تشخیص قطعی را می‌توان با شناسایی لارو A. cantonensis در CSF یا با آزمایش تاییدی به روش ایمونوسوربنت پیوندی به آنزیم، آزمایش تقویت اسید نوکلئیک (NAAT) یا توالی یابی نسل بعدی انجام داد.

تشخیص دکتر جوزف زانت

مننژیت اتوزینوفیلیک ناشی از عفونت *Angiostrongylus cantonensis*.



تست تشخیصی

دکتر دانیل چانگ: تشخیص زودهنگام و دقیق آنژیوسترانگیلیازیس برای هدایت درمان بسیار مهم است. اگرچه تاریخچه بالینی، ارزیابی و اتوزینوفیلی این بیمار در CSF سرنخ‌هایی را ارائه کرد، اما این انگل در بررسی میکروسکوپی خون محیطی یا CSF شناسایی نشد. با توجه به حساسیت و ویژگی پایین این روش تشخیصی مرسوم، عدم شناسایی روی اسمیر غیر منتظره نبود. در مقابل، NAAT به دلیل حساسیت و ویژگی بالا به عنوان یک ابزار تشخیصی امیدوار کننده برای شناسایی عفونت *A. cantonensis* ظاهر شده است. استفاده از NAAT در هدف قرار دادن توالی‌های خاص ژن *A. cantonensis* امکان تشخیص مستقیم DNA انگل در CSF را فراهم می‌کند. این تکنیک تشخیصی مولکولی مزیت تشخیص بار انگل کم را ارائه می‌دهد که به ویژه در بیماران مبتلا به عفونت‌های مراحل اولیه یا تظاهرات غیر معمول ارزشمند است.

مطالعات نشان داده‌اند که حساسیت تشخیصی NAAT می‌تواند بیش از ۹۰٪ باشد که به طور قابل توجهی تشخیص زودهنگام را تسهیل می‌کند و اتکا به روش‌های تهاجمی مانند بیوپسی مغز را کاهش می‌دهد.

علاوه بر این سنجش‌ها می‌توانند بین *A. cantonensis* و سایر علل انگلی مننژیت اتوزینوفیلیک تمایز قائل شوند و در نتیجه دقت تشخیصی را افزایش دهند. بنابراین، نمونه CSF این بیمار برای NAAT به مؤسسه ملی بهداشت ارسال شد که وجود آن ای *A. cantonensis* را در CSF نشان داد. با این حال، اجرای NAAT در عمل با چالش‌هایی از جمله نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی تخصصی و تخصص فنی مواجه است. به این ترتیب، تنها چند آزمایشگاه تخصصی (از جمله بخش آزمایشگاه‌های ایالتی وزارت بهداشت ایالت هاوایی) توانایی انجام این سنجش را دارند که منجر به افزایش زمان تحویل می‌شود. با این وجود، NAAT برای

A. cantonensis در CSF یک پیشرفت

بالینی قابل توجه در چشم‌انداز تشخیصی آنژیوسترانگیلیازیس است. چنین آزمایشی ابزار بسیار حساس و ویژه‌ای را برای تأیید عفونت و هدایت مداخلات درمانی به موقع در اختیار پزشکان قرار می‌دهد.

تشخیص میکروبیولوژیک مننژیت اتوزینوفیلیک ناشی از عفونت

Angiostrongylus cantonensis.

بحث مدیریت

دکتر امی بارزاک: بر اساس سابقه سفر بیمار، تعداد سلول‌های CSF و سطح گلوکز و پروتئین کل CSF، تشخیص احتمالی مننژیت اتوزینوفیلیک ناشی از عفونت *A. cantonensis* داده شد.

درمان آنی باکتریال متوقف شد و پس از اینکه CSF NAAT برای ویروس‌های هریس سیمپلکس و ویروس واریسلا-زوستر نتایج منفی نشان داد، درمان با آسیکلوویر نیز متوقف شد. اطلاعات محدودی برای کمک به مدیریت مننژیت ناشی از عفونت *A. cantonensis* در دسترس است. نشان داده شده است که گلوکوکورتیکوئیدها در رفع سریع علائم مننژیت ناشی از عفونت *A. cantonensis* موثر هستند. بنابراین، یک دوره ۱۴ روزه پردنیزون با دوز بالا در این بیمار شروع شد. اطلاعات در مورد فواید داروهای ضد انگل روشن نیست، اگرچه بسیاری از کارشناسان استفاده از آنها را همراه با گلوکوکورتیکوئیدها توصیه می‌کنند. در میان داروهای ضد انگل، آلبندازول به عنوان عامل انتخابی در نظر گرفته می‌شود زیرا از سد خونی مغزی عبور می‌کند و به سطوح درمانی معقولی در CSF می‌رسد. نتایج یک مطالعه برای درمان آنژیوسترانگیلیازیس با آلبندازول به تنهایی نشان داد که تعداد بیماران با علائم در روز ۱۴ در گروه آلبندازول کمی کمتر از گروه دارونما بودند.

نتایج یک مطالعه دیگر تفاوت قابل توجهی را در تعداد بیماران با علائم در روز ۱۴ بین گروهی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها قرار گرفتند و



گروهی که با آلبندازول به همراه گلوکوکورتیکوئیدها درمان شدند، نشان نداد. درمان ضد انگل نباید بدون درمان همزمان با گلوکوکورتیکوئیدها استفاده شود. پس از اینکه ابهامات، فواید بالقوه و معایب بالقوه درمان ضد انگل با بیمار مورد بحث قرار گرفت، تصمیم به اضافه کردن آلبندازول درمانی به برنامه درمانی گرفته شد.

یک دوره ۱۴ روزه آلبندازول همراه با پردنیزون شروع شد. پونکسیون کمری سریالی می‌تواند در بیماران مبتلا به فشار داخل جمجمه‌ای بالا یا سردردهای مداوم مفید باشد. با این حال، در این بیمار، استفاده از پونکسیون کمری سریالی برای مدیریت علائم لازم نیست.

دکتر پورتالس کاستیلو: سردرد و دیستزی با ترکیبی از درمان هدایت شده (آلبندازول و پردنیزون) و گاباپنتین و آمی تریپتیلین (که برای دیستزی استفاده می‌شود) کاهش یافت. در روز ششم، بیمار از بیمارستان مرخص شد.

تشخیص نهایی

مننژیت انوزینوفیلیک ناشی از عفونت
Angiostrongylus cantonensis

رویکردی مبتنی بر شواهد برای واکسیناسیون کووید - ۱۹

نویسندگان:

Vinay Prasad, M.D., M.P.H., and Martin A. Makary, M.D., M.P.H.

مترجم: گیلدا خسرونی

سیاست ایالات متحده گاهی با این استدلال توجیه شده است که مردم آمریکا آگاهی کافی برای درک توصیه‌های مبتنی بر سن و ریسک را ندارند. ما این دیدگاه را رد می‌کنیم.

در طول ۵ سال گذشته، ایالات متحده به سمت یک برنامه‌ی تقویتی سالانه برای کووید - ۱۹ حرکت کرده است. هر پاییز، واکسن‌های یادآور کووید - ۱۹ در کنار واکسن‌های آنفولانزای فصلی تولید می‌شوند و برای هر آمریکایی توصیه می‌شوند. در مقایسه با سیاست‌های واکسیناسیون در تمام کشورهای اروپایی، سیاست ایالات متحده تهاجمی‌ترین بوده است (شکل ۱ را ببینید). در حالی که سایر کشورهای با درآمد بالا توصیه‌های واکسن را به بزرگسالان مسن‌تر (معمولاً افراد بالای ۶۵ سال) یا افراد در معرض خطر بالای کووید ۱۹ شدید محدود می‌کنند، ایالات متحده یک چارچوب نظارتی یکسان را اتخاذ کرده و مجوز بازاریابی گسترده‌ای را برای همه آمریکایی‌های بالای ۶ ماه صادر کرده است.



شکل ۱

Country	Vaccine recommendations according to age and risk
Australia	65+ and high risk
Belgium	>65 and high risk, household contacts of those at high risk, and health care workers
Canada	65+, high risk, and health care workers
Denmark	65+ and high risk
Finland	75+ and high risk
France	80+ and high risk
Germany	60+ and high risk, and household contacts of those at high risk
The Netherlands	60+ and high risk
Norway	45+ and high risk
Sweden	80+ or 65-79 with daily care needs; <65 by prescription only
Switzerland	65+ or 16+ and high risk
United Kingdom	75+ and high risk

اگرچه توسعه سریع واکسن‌های متعدد کووید - ۱۹ در سال ۲۰۲۰ نشان‌دهنده یک دستاورد بزرگ علمی، پزشکی و نظارتی است، اما فایده تکرار دوز واکسن - به ویژه در میان افراد کم خطر که ممکن است قبلاً دوزهای متعددی از واکسن کووید - ۱۹ دریافت کرده باشند، مثلاً به چندین عفونت کووید - ۱۹ شده باشند یا هر دو - نامشخص است و مردم آمریکا، به همراه بسیاری از ارائه‌دهندگان خدمات درمانی، همچنان متقاعد نشده‌اند. طبق اعلام مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) در طول دو فصل گذشته، میزان پذیرش واکسن یادآور سالانه کووید - ۱۹ ضعیف بوده است. کمتر از ۲۵٪ از آمریکایی‌ها هر ساله واکسن یادآور دریافت می‌کردند، که از کمتر از ۱۰٪ کودکان زیر ۱۲ سال در سال‌های ۲۰۲۴-۲۰۲۵ و تا ۵۰٪ بزرگسالان بالای ۷۵ سال متغیر بود. حتی کارکنان مراقبت‌های بهداشتی نیز مردد هستند و کمتر از یک سوم آنها در برنامه تقویتی پاییزی ۲۰۲۳-۲۰۲۴ شرکت کردند. حتی ممکن است یک اثر موجی وجود داشته باشد: اعتماد عمومی به واکسیناسیون به طور کلی کاهش یافته است و منجر به عدم تمایل به واکسیناسیون شده که حتی برنامه‌های ایمن‌سازی حیاتی مانند واکسیناسیون سرخک اوریون - سرخچه (MMR) را که به وضوح ایمن و بسیار مؤثر شناخته شده است را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در سال‌های اخیر، کاهش میزان واکسیناسیون MMR نگرانی فزاینده‌ای ایجاد کرده و به شیوع بیماری‌های جدی و مرگ و میر ناشی از سرخک کمک کرده است. در این راستا، سازمان غذا و دارو (FDA) به دنبال ارائه راهنمایی و تقویت تولید شواهد است. در ادامه، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) چارچوب نظارتی زیر را برای واکسیناسیون کووید - ۱۹ اتخاذ خواهد کرد: سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) پیش‌بینی می‌کند که بر اساس ایمنی زایی (اثبات اینکه یک واکسن می‌تواند تیراژ انسانی بادی ایجاد کند) قادر خواهد بود یافته‌های مطلوبی در مورد نسبت سود به زیان برای بزرگسالان بالای ۶۵ سال و برای همه افراد بالای ۶ ماه که با یک یا چند عامل خطر که آنها را در معرض خطر بالای ابتلا به پیامدهای شدید کووید - ۱۹ قرار می‌دهد به دست آورد، همان‌طور که توسط CDC شرح داده شده است (شکل ۲).

برای همه افراد سالم - افرادی که هیچ عامل خطری برای ابتلا به کووید - ۱۹ شدید ندارند - بین ۶ ماه تا ۶۴ سال، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) پیش‌بینی می‌کند که قبل از اعطای مجوز داروهای بیولوژیک، به داده‌های کارآزمایی تصادفی و کنترل شده برای ارزیابی پیامدهای بالینی نیاز است. هنگام تأیید واکسن



کووید - ۱۹ برای گروه‌های پرخطر، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تولید کنندگان را تشویق می‌کند که تا حد امکان، به عنوان بخشی از تعهد پس از بازاریابی خود، آزمایش‌های تصادفی و کنترل شده را در جمعیت بزرگسالان سالم انجام دهند.

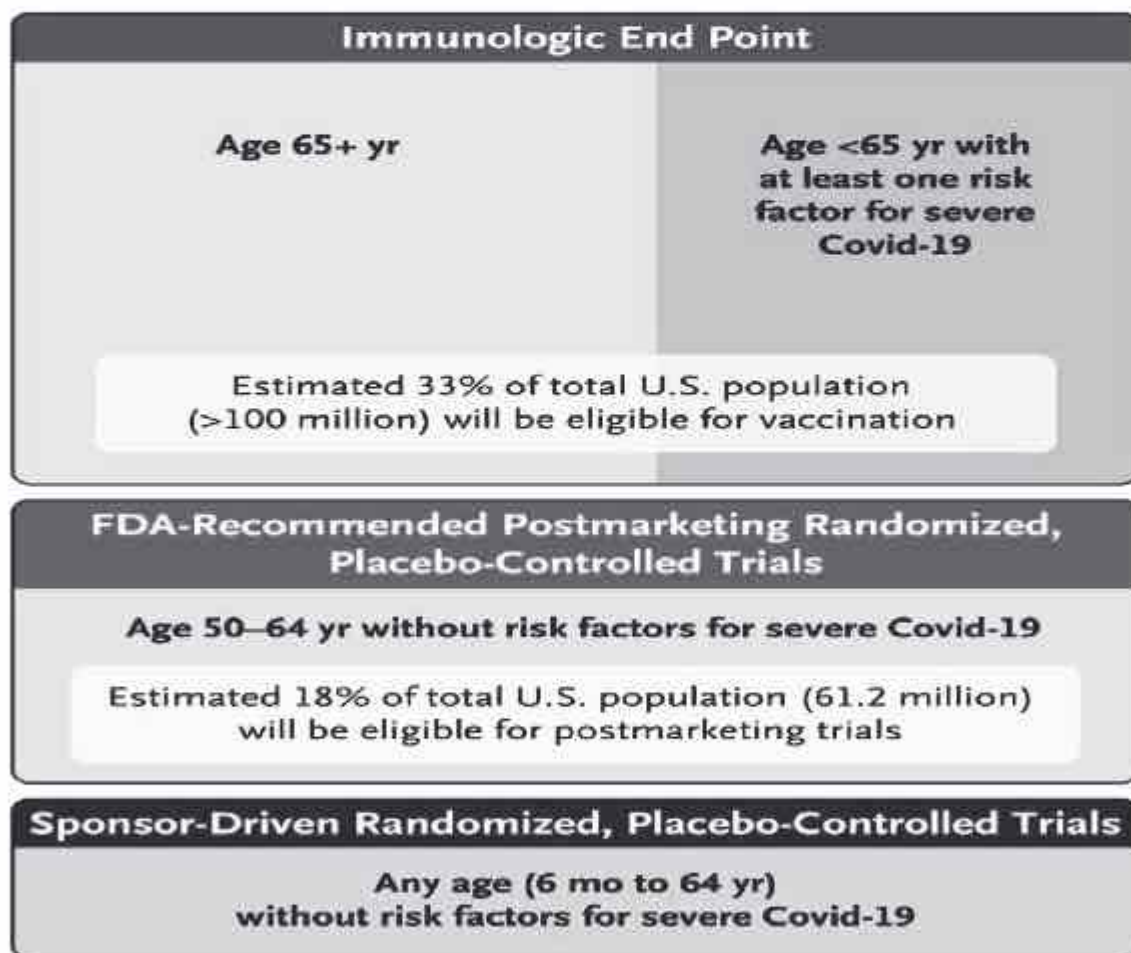
That Increase a Person's Risk of Severe Covid-19	
Asthma	
Cancer	
Hematologic malignancies	
Cerebrovascular disease	
Chronic kidney disease*	
People receiving dialysis	
Chronic lung diseases limited to the following:	
Bronchiectasis	
COPD (chronic obstructive pulmonary disease)	
Interstitial lung disease	
Pulmonary embolism	
Pulmonary hypertension	
Chronic liver diseases limited to the following:	
Cirrhosis	
Nonalcoholic fatty liver disease	
Alcoholic liver disease	
Autoimmune hepatitis	
Cystic fibrosis	
Diabetes mellitus, type 1	
Diabetes mellitus, type 2*	
Gestational diabetes	
Disabilities‡, including Down's syndrome	
Heart conditions (such as heart failure, coronary artery disease, or cardiomyopathies)	
HIV (human immunodeficiency virus)	
Mental health conditions limited to the following:	
Mood disorders, including depression	
Schizophrenia spectrum disorders	
Neurologic conditions limited to dementia‡ and Parkinson's disease	
Obesity (BMI ≥ 30 or ≥ 95 th percentile in children)	
Physical inactivity	
Pregnancy and recent pregnancy	
Primary immunodeficiencies	
Smoking, current and former	
Solid-organ or blood stem-cell transplantation	
Tuberculosis	
Use of corticosteroids or other immunosuppressive medications	

* Indicates presence of evidence for pregnant and nonpregnant women.

‡ Underlying conditions for which there is evidence in pediatric

شکل ۳ طرح مطالعه ترجیحی FDA برای چنین کارآزمایی‌هایی را نشان می‌دهد. با توجه به تعادل جهانی در مورد دوزهای یادآور سالانه برای گروه سنی ۵۰ تا ۶۴ سال، ما تأکید می‌کنیم که این جمعیت، گروهی ایده‌آل برای آزمایش‌های آینده است. نقطه پایانی اولیه مورد نظر FDA در این آزمایش‌ها، کووید ۱۹ علامت‌دار خواهد بود، با توجه ویژه به چندین نقطه پایانی ثانویه:

کووید - ۱۹ شدید، بستری شدن در بیمارستان، و مرگ. محاسبات حجم نمونه باید با هدف نشان دادن این باشد که واکسن‌ها میزان بروز نقطه پایانی اولیه را با یک محدوده فاصله اطمینان پایین‌تر که در حالت ایده‌آل بالای ۳۰٪ است، کاهش می‌دهند. افرادی که در سال گذشته به کووید - ۱۹ مبتلا شده‌اند نباید از این امر مستثنی شوند - زیرا شواهد برای یک فرد معمولی مورد نیاز است. پیگیری باید حداقل ۶ ماه ادامه یابد تا از تداوم مزایای اولیه دوز یادآور اطمینان حاصل شود. گروه کنترل می‌تواند دارونما دریافت کند تا امکان مستندسازی کامل مشخصات عوارض جانبی فراهم شود. در نهایت، تنها همین مطالعات می‌توانند این اطمینان را بدهند که استراتژی آمریکایی "دوزهای یادآور مکرر برای همیشه" مبتنی بر شواهد است. شکل ۳



لازم به ذکر است که سیاست FDA تعادل بین ارزشهای رقابتی را برقرار می‌کند. اولاً، پذیرش ما برای نقاط پایانی ایمونولوژیک تضمین می‌کند که می‌توانیم تأیید به موقع را برای جمعیت گسترده‌ای فراهم کنیم. طیف بیماری‌هایی که در تعریف CDC از بیماری‌های شدید با ریسک بالا آمده‌اند، بسیار



گسترده است، از جمله چاقی و حتی بیماری‌های روانی مانند افسردگی (شکل ۲). تخمین‌ها نشان می‌دهد که ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیون آمریکایی از این طریق به واکسن‌ها دسترسی خواهند داشت. دوم، سیاست ما همچنین نیاز به شواهد را نیز متعادل می‌کند. ما هنوز به طور قطع نمی‌دانیم که آیا یک بانوی ۵۲ ساله سالم با شاخص توده بدنی (BMI) نرمال که سه بار سابقه ابتلا به کووید - ۱۹ داشته و شش دوز قبلی واکسن کووید - ۱۹ را دریافت کرده است، از دوز هفتم بهره‌مند خواهد شد یا خیر. این سیاست به تولید شواهد بسیار ضروری کمک خواهد کرد. سوم اینکه، مطالعه پسا بازاریابی پیشنهادی ما مانع انجام مطالعات تصادفی‌سازی شده بیشتر، به ویژه مطالعات در جمعیت‌های اطفال، نمی‌شود. قابل توجه است که شواهد کنونی نشان می‌دهد که خطر در کودکان بسیار خردسال (کمتر از ۴ سال) بیشتر از کودکان بزرگتر است؛ با این حال این خطرات همچنان کمتر از خطرات مربوط به بزرگسالان ۶۵ سال یا بالاتر است و با خطرات مربوط به بزرگسالان ۵۰ تا ۶۴ سال برابری می‌کند، که این خود حوزه‌ای از تعادل جهانی (equipoise) است. همانند همیشه، FDA هر درخواست را به صورت موردی ارزیابی خواهد کرد و تعادل سود در برابر خطر هر درخواست را بررسی خواهد نمود. کووید - ۱۹ از چندین جهت با آنفلوآنزا متفاوت است. اولاً ویروس SARS-CoV-2 تکامل جهشی متفاوتی نسبت به آنفلوآنزا داشته است؛ ایمنی ناشی از واکسن کووید ممکن است نیاز به بروزرسانی‌های سالانه برای مهم‌ترین پیامدهای بالینی معنی دار نداشته باشد، اما شاید با یک "تغییر آنتی ژنیک" (antigen-ic shift) قابل توجه تحریک شود. علاوه بر این، کووید - ۱۹ دارای سرایت فصلی تابستانه است که این امر می‌تواند اجرای مطالعات تصادفی‌سازی شده را تسهیل نماید؛ مطالعاتی که اعتبار و کاربرد آنها در دوره‌های زمانی آتی نیز حفظ خواهد شد. سوم اینکه به نظر می‌رسد ایمنی طبیعی در برابر بیماری شدید ناشی از کووید - ۱۹ مستحکم و پایدار است.

فلسفه نوین سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در قبال کووید ۱۹، نمادی از توازن میان انعطاف پذیری نظارتی و پایبندی به اصول علمی مستدل و معتبر است. این کارآزمایی‌های بالینی نه تنها مسیرهای آتی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) را روشن خواهند ساخت، بلکه از آن مهم‌تر، اطلاعاتی حیاتی را فراهم خواهند آورد که به شدت مورد نیاز جامعه ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی و مردم آمریکا است.

فینرون همراه با امپاگلیفلوزین در بیماری مزمن کلیه و دیابت نوع ۲

نویسندگان:

Rajiv Agarwal, M.D., Jennifer B. Green, M.D., Hiddo J.L. Heerspink, Ph.D.,
Johannes F.E. Mann, M.D., Janet B. McGill, M.D

مترجم: گیلدا خسرو نیا

چکیده:

پیش زمینه:

شواهد محدودی برای حمایت از شروع همزمان مهارکننده‌های سدیم-گلوکز کوترانسپورتر - ۲ و فینرون، یک آنتاگونیست غیر استروئیدی گیرنده مینرالوکورتیکوئید، در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیه و دیابت نوع ۲ وجود دارد. روش‌ها:

ما شرکت کنندگانی را با بیماری مزمن کلیه (نرخ فیلتراسیون گلومرولی تخمینی $eGFR \geq 30$ تا ۹۰ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای $1.73 m^2$ سطح بدن)، آلبومینوری (نسبت آلبومین به کراتینین ادرار تا $5000 \geq 100$ [با آلبومین اندازه‌گیری شده بر حسب میلی‌گرم و کراتینین اندازه‌گیری شده بر حسب گرم])، و دیابت نوع ۲، که از قبل یک مهارکننده

سیستم رنین - آنژیوتانسین مصرف می‌کردند، با نسبت ۱:۱:۱ به صورت تصادفی تقسیم کردیم تا فینرون (همراه با دارونما مطابق با امپاگلیفلوزین) را با دوز ۱۰ یا ۲۰ میلی‌گرم در روز، امپاگلیفلوزین با دوز ۱۰ میلی‌گرم در روز (همراه با دارونما مطابق با فینرون)، یا ترکیبی از فینرون و امپاگلیفلوزین دریافت کنند. پیامد اولیه، تغییر نسبی در میانگین لگاریتمی نسبت آلبومین به کراتینین ادرار از سطح پایه تا ۱۸۰ روز بود. ایمنی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

در سطح پایه، نسبت آلبومین به کراتینین ادرار در میان شرکت کنندگان سه گروه مشابه بود. در میان شرکت کنندگان مقدار میانگین ۵۷۹ (دامنه بین چارکسی، ۲۹۲ تا ۱۰۹۲) (۲۶۵ نفر در گروه درمان



ترکیبی، ۲۵۸ نفر در گروه فیئرئون، و ۲۶۱ نفر در گروه امپاگلیفلوزین) بود. در روز ۱۸۰، کاهش نسبت آلبومین به کراتینین ادرار با درمان ترکیبی ۲۹ بیشتر از فیئرئون به تنهایی بود (میانگین نسبت حداقل مربعات تفاوت در تغییر نسبت به خط پایه، ۰/۷۱؛ ۰/۹۵٪ فاصله اطمینان [۰/۶۱، CI] تا ۰/۸۲؛ ۰/۰۰۱ < P) بود و ۳۲٪ بیشتر از امپاگلیفلوزین به تنهایی بود (میانگین نسبت حداقل مربعات تفاوت در تغییر نسبت به خط پایه، ۰/۶۸؛ ۰/۹۵٪ فاصله اطمینان [CI] ۰/۵۹ تا ۰/۷۹؛ ۰/۰۰۱ < P). هیچ یک از این عوامل، چه به تنهایی و چه به صورت ترکیبی، منجر به عوارض جانبی غیر منتظره‌ای نشدند. کاهش فشار خون علامت دار، آسیب حاد کلیه، و هایپرکالمی که منجر به قطع دارو شود، غیر معمول بودند.

نتیجه‌گیری

در میان افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیه و دیابت نوع ۲، درمان اولیه با فیئرئون به علاوه امپاگلیفلوزین منجر به کاهش بیشتری در نسبت آلبومین به کراتینین ادرار نسبت به هر یک از درمان‌ها به تنهایی شد.

زونگرتینیب در سرطان سلول غیر کوچک ریه با جهش HER2 که قبلاً درمان شده است.

نویسندگان:

John V. Heymach, M.D., Ph.D., Gerrina Ruiter, M.D., Ph.D., Myung-Ju Ahn, M.D., Nicolas Girard, M.D., Ph.D., Egbert F. Smit, M.D., Ph.D., David Planchard, M.D., Ph.D., Yi-Long Wu M.D

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده

پیش زمینه

درمان‌های خوراکی هدفمند نوآورانه برای بیماران مبتلا به سرطان سلول غیر کوچک ریه (NSCLC) با جهش در گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER2) مورد نیاز است. زونگرتینیب یک مهارکننده خوراکی، غیر قابل برگشت و انتخابی تیروزین کیناز HER2 است که در یک مطالعه فاز ۱، اثر بخشی آن در افراد مبتلا به تومورهای جامد پیشرفته یا متاستاتیک با تغییرات HER2 نشان داده شده است.

روش‌ها

ما زونگرتینیب را در یک کارآزمایی چند گروهی فاز ۱-۱ شامل بیماران مبتلا به NSCLC پیشرفته یا متاستاتیک با جهش HER2 ارزیابی کردیم. در اینجا ما تجزیه و تحلیل اولیه زونگرتینیب را در بیمارانی که قبلاً درمان شده‌اند، گزارش می‌کنیم: افرادی که تومورهایشان دارای جهش در ناحیه تیروزین کیناز بود (گروه ۱)، افرادی که تومورهایی با جهش در دامنه تیروزین کیناز داشتند و قبلاً با یک آنتی بادی - داروی کونزوگه شده توسط HER2 درمان شده‌اند (گروه ۵) و آن‌هایی که تومورهایشان حاوی جهش

جهش HER2 که قبلاً درمان شده‌اند، فواید بالینی با عوارض جانبی عمدتاً خفیف نشان داد.

دامنه غیر تیروزین کینازی است (گروه ۳). در گروه اول، بیماران در ابتدا به طور تصادفی برای دریافت زونگرتینیب با دوز ۱۲۰ میلی گرم یا ۲۴۰ میلی گرم یک بار در روز انتخاب شدند. بیماران در گروه‌های ۵ و ۳ در ابتدا ۲۴۰ میلی گرم روزانه دریافت کردند. پس از تجزیه و تحلیل موقت داده‌های گروه ۱، بیمارانی که متعاقباً در تمام گروه‌ها ثبت نام کردند، زونگرتینیب را با دوز ۱۲۰ میلی گرم دریافت کردند. نقطه پایانی اولیه، پاسخ عینی ارزیابی شده توسط بررسی مرکزی مستقل کور (گروه‌های ۱ و ۵) یا توسط بررسی محقق (گروه ۳) بود. نقاط پایانی ثانویه شامل مدت پاسخ و بقای بدون پیشرفت بیماری بود.

نتایج

در گروه ۱، در مجموع ۷۵ بیمار زونگرتینیب را با دوز ۱۲۰ میلی گرم دریافت کردند. در زمان قطع داده‌ها (۲۹ نوامبر ۲۰۲۴)، ۷۱٪ از این بیماران (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۶۰ تا ۸۰٪، $P < 0.001$) در مقایسه با معیار ۳۰٪ ($\leq$) پاسخ عینی تأیید شده داشتند. میانگین مدت پاسخ ۱/۱۴ ماه (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۹/۶ تا غیر قابل ارزیابی) و میانگین بقای بدون پیشرفت بیماری ۴/۱۲ ماه (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۲/۸ تا غیر قابل ارزیابی) بود. عوارض جانبی مرتبط با دارو درجه ۳ یا بالاتر در ۱۳ بیمار (۱۷٪) رخ داد. در گروه ۵ (۳۱ بیمار)، ۴۸٪ از بیماران (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۳۲ تا ۶۵) پاسخ عینی تأیید شده داشتند. عوارض جانبی مرتبط با دارو درجه ۳ یا بالاتر در ۱ بیمار (۳٪) رخ داد. در گروه ۳ (۲۰ بیمار)، ۳۰٪ از بیماران (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱۵ تا ۵۲) پاسخ عینی تأیید شده داشتند. عوارض جانبی مرتبط با دارو درجه ۳ یا بالاتر در ۵ بیمار (۲۵٪) رخ داد. در هر سه گروه، هیچ موردی از بیماری بینابینی ریه مرتبط با دارو رخ نداد.

نتیجه‌گیری‌ها

زونگرتینیب در بیماران مبتلا به NSCLC با

بیماری منتریه

نویسندگان:

Xing Wang, M.D., Haifeng Liu, M.D., Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

داد. تشخیص بیماری منتریه - که به عنوان گاستروپاتی هیپرتروفیک نیز شناخته می‌شود- داده شد. بیماری منتریه یک اختلال تکثیری بیش از حد و ایدیوپاتیک ایتلیوم فوئولار معده است که در آن ترشح بیش از حد مخاط منجر به سوء جذب و گاستروپاتی از دست دهنده پروتئین می‌شود. بیماران معمولاً با علائم گوارشی، ادم محیطی و هیپوآلبومینمی مراجعه می‌کنند. درمان با رژیم غذایی پر پروتئین و هم‌چنین داروهایی برای ریشه‌کن کردن عفونت هم‌زمان هلیکوباکتر پیلوری شروع شد. در پیگیری ۳ ماهه، ادم و هیپوآلبومینمی بیمار برطرف شده بود.

یک دختر ۱۶ ساله که قبلاً مشکل خاصی نداشته با سابقه ۲ ماهه تورم پا در بیمارستان بستری شد. او هیچ علامت گوارشی نداشت. در معاینه فیزیکی، ادم فرو رونده هر دو پا و ادم خفیف دور چشم مشاهده شد. آزمایش‌های آزمایشگاهی سطح آلبومین سرم ۲۶ گرم در لیتر (محدوده طبیعی ۳۸ تا ۵۴) را نشان داد. نتیجه آزمایش ادرار و نتایج آزمایش‌های عملکرد کبد و کلیه طبیعی بود. برای بررسی منابع گوارشی از دست دادن پروتئین، توموگرافی کامپیوتری شکم انجام شد و ضخیم شدن منتشر دیواره معده با چین‌های بزرگ شده معده (پانل A) را نشان داد.

در گاستروسکوپی، چین‌های مخاطی معده به شدت ادماتوز، همراه با ندولاریتی، فرسایش مخاطی و مخاط زرد پوشاننده (پانل B) مشاهده شد. بیوپسی مخاط معده هیپرپلازی فوئولار با غدد پیچ خورده و متسع را نشان



درمان و مدیریت گاستروانتریت ائوزینوفیلیک

نویسندگان:

MyNgoc T. Nguyen, MD

مترجم: گیلدا خسرونیا

ملاحظات

برای از بین بردن انسداد مداوم پیلور یا روده کوچک ضروری باشد. عود مجدد حتی پس از برداشتن جراحی امکان پذیر است.

مشاوره‌ها

بیمارانی که علائم شکمی پایدار و ائوزینوفیلی محیطی دارند برای انجام کار، آندوسکوپی و بیوپسی باید به متخصص گوارش ارجاع شوند. بیماران را برای انجام آزمایش و ارزیابی ائوزینوفیلی و سطوح بالای IgE به متخصص آلرژی/ایمونولوژی ارجاع دهید.

اکثر بیماران مبتلا به گاستروانتریت ائوزینوفیلیک به اقدامات محافظه کارانه، حذف تجربی شش غذا یا یک رژیم غذایی عنصری و گلوکوکورتیکوایدهای خوراکی پاسخ می‌دهند. بیماران را می‌توان هر ۶ ماه یکبار تحت نظر داشت. درمان بیولوژیکی با درمان IL-5 یا کاهش تعداد ائوزینوفیل همراه است اما با بهبود علائم بالینی همراه نیست. درمان با اومالیزوماب کاهش تعداد ائوزینوفیل و همچنین بهبود بالینی علائم را نشان داده است. با این حال، نتایج از نظر بالینی معنی دار نبود. گزارش موردی در سال ۲۰۱۶ نشان داد که درمان با کلاریترومایسین منجر به بهبود علائم بالینی و کاهش تعداد ائوزینوفیل شد. در صورت امکان از جراحی خودداری کنید، مگر اینکه



مراقبت‌های پزشکی

تجربی شش غذا از جمله شیر، سویا، گندم، تخم مرغ، بادام زمینی / آجیل درختی و ماهی / صدف ماهی انجام شود. مشارکت آمریکایی برای اختلالات انوزینوفیلیک (APFED) منابع آموزشی و پشتیبانی را برای بیماران و مراقبان فراهم می‌کند. برای منابع بیشتر آموزش بیمار، به مرکز اختلالات گوارشی و همچنین گاستروانتریت مراجعه کنید. تعداد مطلق انوزینوفیل‌ها را می‌توان ۶-۴ هفته پس از اجرای رژیم غذایی تجربی بررسی کرد. کاهش ۵۰ درصدی تعداد انوزینوفیل‌های محیطی را می‌توان پاسخی به درمان در نظر گرفت. اگرچه حساسیت غذایی در یاتوفیزبولوژی گاستروانتریت انوزینوفیلیک نقش دارد، هیچ آزمایش آلرژی غذایی برای شناسایی موثر غذاهای مقصر خاص که منجر به بهبود بالینی در علائم این بیماران می‌شود، نشان داده نشده است.

نظارت بلند مدت

هیچ دستورالعمل رسمی برای پیگیری طولانی مدت در بیماران مبتلا به گاستروانتریت انوزینوفیلیک (EGE) وجود ندارد زیرا تغییر شکل بیماری بسیار متغیر است. بیماران ممکن است با بروز یکدفعه، متناوب و یا طولانی شدن دوره بیماری مراجعه کنند. پیگیری سالانه ممکن است مفید باشد. مشارکت آمریکایی برای اختلالات انوزینوفیلیک (APFED) یک پایگاه داده بیماران آنلاین ایجاد کرد که ممکن است پتانسیل ارائه بینش‌های بیشتری را در مورد دوره بیماری داشته باشد.

حذف غذاهای مرتبط با آزمایش‌ها اثرات متغیری دارد، اما رفع علائم گاهی اوقات با رژیم‌های غذایی عنصری مبتنی بر اسید آمینه قابل دستیابی است. درمان حمایتی با دارو درمانی، عمدتاً گلوکوکورتیکواستروئیدهای خوراکی، (۲۰-۴۰ میلی گرم در روز) و به دنبال آن کاهش سریع، برای کسانی که علائم انسدادی دارند اندیکاسیون دارد. بیماران مبتلا به درگیری لایه مخاطی ممکن است از داروهای ضد التهابی (مانند گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی، کرومولین خوراکی) و یا درمان حذف رژیم غذایی بهره‌مند شوند، به ویژه اگر سابقه عدم تحمل غذایی یا آلرژی را گزارش کنند. داروهایی مانند مونته لوکاست، کتوتیفن، سویلاتاست توزیلات و مایکوفنولات موفتیل (مهارکننده اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز) و داروهای جایگزین چینی توصیه شده‌اند، اما معمولاً موفقیت‌آمیز نیستند.

ملاحظات غذایی

به بیماران آموزش دهید که از غذاهایی که نمی‌توانند تحمل کنند اجتناب کنند و در صورت نیاز به دنبال مراقبت‌های پزشکی باشند. در ابتدا، یک رژیم غذایی حذف آزمایشی که شیر، تخم مرغ، گندم و یا گلوتن، سویا و گوشت گاو را حذف می‌کند ممکن است مفید باشد. RAST یا تست پوستی می‌تواند حساسیت غذایی را تشخیص دهد. اگر تعداد محدودی از واکنش‌های غذایی یافت شود، ممکن است یک رژیم غذایی مبتنی بر اسید آمینه یا رژیم غذایی عنصری در نظر گرفته شود.

رژیم غذایی

ارتباط قوی گاستروانتریت انوزینوفیلیک با آلرژی‌های غذایی باعث استفاده از رژیم‌های غذایی محدود یا عنصری شده است با این حال، فقدان داده‌های بالینی خوب و با کیفیت در مورد اثر بخشی مداخلات غذایی وجود دارد. بر اساس مطالعات موجود، ممکن است تلاشی برای حذف





۶۳

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
سال بیستم / شماره نازدهم / تابستان ۱۴۰۴

