بسم الله الرحمن الرحیم

طب داخلی

دو فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
سال بیستم / شماره سیزدهم / بهار و تابستان ۱۴۰۵
ISSN:1560 - 8239

هیأت تحریریه:

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا استقامتی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید محمود اسحق حسینی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر کیوان الچیان
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری
متخصص داخلی

دکتر انوش برزیگر
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امراله بحیرایی
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر ایرج خسرو نیا
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حمید گلانتری
استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



دو فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
سال بیستم / شماره سیزدهم / بهار و تابستان ۱۴۰۵
شاپا: ۱۵۶۰ - ۸۲۳۹
صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران
مدیر مسئول: دکتر ایرج خسرونیا
ویرایش: دکتر نعمت اله حسنی
سردبیر: دکتر کیوان الچیان
مدیر اجرایی: لیلا حیدری
شمارگان: ۲۰۰۰
مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۳۸۹/۱۲۴
۷/۲/۸۳
آدرس دفتر مجله:
تهران، خیابان کارگر شمالی، روبروی پمپ بنزین، بعد از مسجد امیر، کوچه لاله، پلاک ۷، طبقه ۵
پست الکترونیک:
تلفن: ۷ - ۸۸۰۱۴۰۰۵
فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸
امور آگهی ها: ۴۱۶۰۲
طراحی و صفحه آرایی: حنانه دژآگاه (۰۹۱۲۹۰۹۸۰۶۵)
چاپ و صحافی: اخوت مصورآگاه(۰۹۱۲۳۳۶۱۲۹۰)
هر گونه استفاده از مطالب این نشریه با ذکر منبع بلامانع است.

سرمقاله

سی و ششمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران که هر ساله در اردیبهشت ماه برگزار می شد، به دلیل جنگ انجام نگرفت. (۳۱ شهریور الی ۳ مهرماه ۱۴۰۵) اگر مشکلی بوجود نیاید بر گزار می شود. متأسفانه امسال با مشکلات زیادی روبرو هستیم که مهمترین آن مشکلات مالی می باشد. سال گذشته جهت ثبت نام یک میلیون تومان تعیین شده بود. امسال ۷۲۰ هزار تومان، و این درحالیست که اجاره سالن همایش ۲/۶۰۰/۰۰۰/۰۰۰ (دو میلیارد و ششصد میلیون تومان) و هزینه غذا دو میلیارد تومان و بقیه مخارج هم به این ترتیب زیاد شده است. غذا برای هر نفر یک میلیون تومان تعیین شده است که اگر از شرکت کننده ها پانصد هزار تومان دریافت شود در چهار روز دو میلیون می شود، در صورتی که چهار میلیون تومان پول غذای هر نفر می شود. به نظر می رسد بعضی مسئولین تمایلی به بر گزاری کنگره ندارند ما امیدواریم همکاران با پرداخت حق عضویت کمکی به برگزاری این همایش بکنند. ما منتظر همه دوستان و همکاران در این کنگره هستیم.

دکتر ایرج خسرونیا

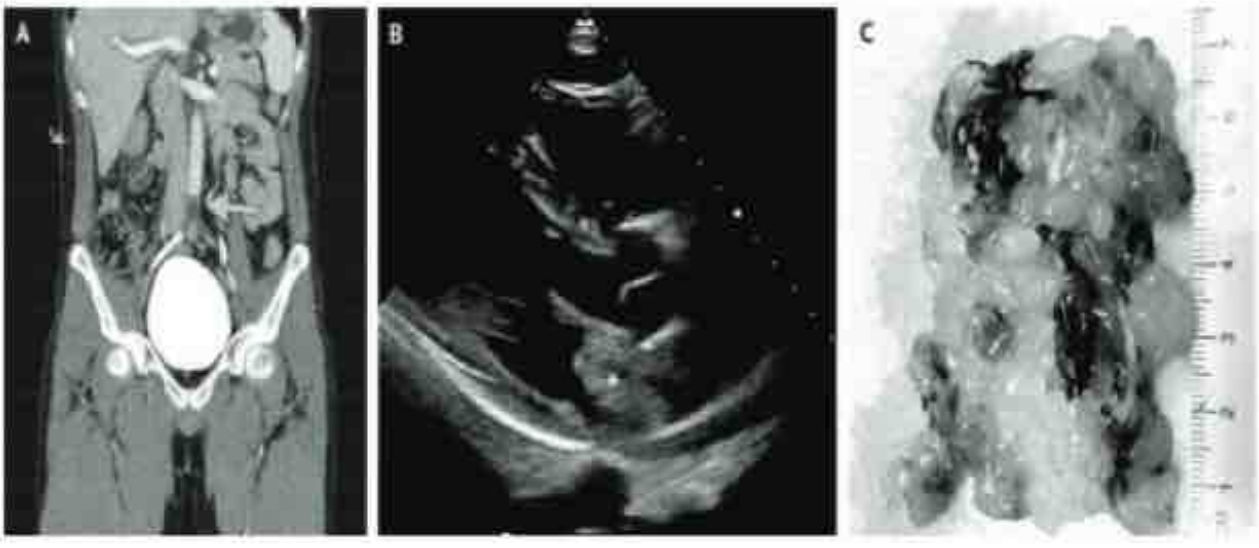
رئیس هیأت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

انسداد آئورت شکمی ناشی از آمبولی میکسوم دهلیز چپ

نویسندگان : Chirag A. Buch, M.D., and Nilam J.Soni .M.D
ترجمه: گیلدا خسرونیا

یک مرد ۲۶ ساله که سابقه بیماری نداشت، با شروع ناگهانی درد شدید در پاها و ناتوانی در حرکت دادن پای چپ به بخش اورژانس مراجعه کرد. در معاینه فیزیکی، بیمار دچار از دست دادن کامل عملکرد حرکتی در پای چپ بود. نبض دور سالیس پدیس در هر دو طرف ضعیف بود. معاینه اولتراسونوگرافی که در کنار تخت بیمار با استفاده از داپلر رنگی انجام شد، عدم جریان خون در آئورت دیستال را نشان داد. آنژیوگرافی توموگرافی کامپیوتری شکم آمبولی زین شکل را در محل اتصال آئورت ایلیاک نشان داد (پانلA، فلش). آمبولکتومی اورژانسی آئورت ایلیاک انجام شد و یک توده ژلاتینی خارج گردید.

اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک، یک توده هتروژن در دهلیز چپ شناسایی کرد (پانلB، ستاره). در روز دوم بستری در بیمارستان، جراحی قلب و سینه برای برداشتن توده دهلیز چپ انجام شد و یک ضایعه پرزدار و شکننده برداشته شد (پانل C). آزمایش هیستوپاتولوژیک توده قلبی، ماتریکس موکوپلی ساکاریدی با لانه‌های پراکنده سلول‌های لپیدیک را نشان داد که یافته‌های آن با میکسوم قلبی مطابقت داشت. تشخیص نهایی انسداد حاد آئورت شکمی ناشی از آمبولی میکسوم دهلیز چپ بود. بیمار به خوبی بهبود یافت. آزمایش ژنتیک برای کمپلکس کارنی، یک سندرم سرطان ارثی مرتبط با میکسوم‌های قلبی، درخواست شد اما توسط بیمار تکمیل نشد. بعد از دو ماه پیگیری، بیمار موفق شد به کار خود بازگردد.



انسولین‌های هفتگی و بار درمانی در دیابت نوع ۲

نویسندگان : Julie R. Ingelfinger, M.D., and Clifford, J.Rosen, M.D.
ترجمه: گیلدا خسرونیا

یکی از دشوارترین تصمیمات برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کنترل نشده و همچنین پزشکان آنها، زمان افزودن یا تغییر به درمان روزانه با انسولین است. آغاز مصرف انسولین‌های طولانی اثر مانند گلارژین یا دگلودک که معمولاً هنگام خواب تزریق می‌شوند، به طور گسترده‌ای رواج یافته و در کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)مؤثر است. با این حال، تزریق روزانه این انسولین‌ها برای بسیاری از بیماران به معنای یک تغییر عمده در سبک زندگی است. اخیراً، تأیید اگونیست‌های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون - ۱ (GLP-1) جدید که به صورت هفتگی برای درمان دیابت نوع ۲ تجویز می‌شوند، یک رژیم درمانی جایگزین را ارائه کرده است. با این حال استفاده از این داروها ممکن است به دلیل هزینه بالا محدود شود توسعه آنالوگ‌های جدیدتر انسولین با اثر طولانی‌تر، رویکردی است که توجه بیشتری به خود جلب می‌کند. در حال حاضر، تخمین زده می‌شود که ۷ تا ۱۵ درصد از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، تحت درمان با انسولین قرار می‌گیرند، هرچند این رقم به احتمال زیاد افزایش خواهد یافت. از سال ۲۰۲۴ دستورالعمل‌های انجمن دیابت آمریکا (ADA) توصیه کرده‌اند که شروع درمان با انسولین در بیمارانی با سطح قند خون ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر یا بالاتر (برابر با ۱۶.۷ میلی مول بر لیتر و بالاتر) سطح هموگلوبین گلیکوزیله(HbA1c) بالای ۱۰٪ علائم هایپرگلیسمی، شواهدی از کاتابولیسم عمومی، یا در بیمارانی که سه یا بیشتر از سه درمان خوراکی غیر انسولینی کاهش دهنده گلوکز دریافت کرده‌اند، انجام شود. با این حال، در این دوران جدید کنترل دقیق تر قند خون، سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) ۸/۵٪ یا بالاتر (یا بیش از ۷٪ در بیماران دارای عوارض) در زمان تشخیص، و همچنین بروز عوارض جانبی غیر قابل قبول ناشی از داروهای مختلف کاهش دهنده قند خون و وجود بیماری‌های هم زمان، می‌توانند از دیگر دلایل برای تغییر به درمان با انسولین باشند. برنامه توسعه QWINT برای انسولین افسیتورا در حال حاضر شامل پنج کارآزمایی است که یکی از آنها بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ را نیز شامل می‌شود. نتایج چهار مورد

از ایـن کارآزمـایی هـا منتشـر شـده اسـت. در کارآزمایی کنونی وپنجم،QWINT-1کـه شامل بیماران مبـتلا بـه دیابـت نـوع ۲ است کـه قـبلاً انسـولین دریافـت نکـرده بودنـد، محققـان یـک سـوال کاربـردی را مطـرح کردنـد: آیـا سادهسـازی درمـان بـا انسـولین را بـا کاهـش دفعـات مصـرف آن، بـدون کاهـش اثـر بخـشی یـا ایجـاد مشـکلات ایمنی، امکانپذیر است؟ در کارآزمایی QWINT-2 کـه شـامل بیمـاران مبـتلا بـه دیابـت نـوع ۲ بـود و قـبلاً انسـولین دریافـت نکـرده بودنـد، افسیتـورا از نظـر اثـر بخـشی نسـبت بـه انسـولین دگلـودک برتـری نداشـت. روسنسـتاک و همـکاران اکنون در این مجله، نتایج اولیه کارآزماییQWINT-1راگزارش کردهانـد؛ کارآزمـایی ۵۲ هفتـهای کـه تـا حـدی متفـاوت اسـت. در ایـن کارآزمـایی افسیتـو را کـه بـه صـورت هفتـگی و بـا رژیـم دوز ثابـت تجویـز میشـد، در بیمـاران مبـتلا بـه دیابـت نـوع ۲ کـه قـبلاً انسـولین دریافـت نکـرده بودنـد، اثـر بخـشی و ایمـنی مشـابهی بـا انسـولین گلارژیـن روزانـه داشـت. آخریـن کارآزمـایی توسـط روسنسـتاک و همکارانـش، کاهـش هموگلوبیـن گلیکوزیلـه (HbA1c) بـا افسیتـورا را مشـابه بـا گلارژین نشـان داد. رژیـم دوز ثابـت بـرای افسـیتورا - کـه شـامل یـک دوز هفتـگی بـا قلـم تزریـق از پیـش پر شـده بـود و دوز آن هـر ۴ هفتـه افزایـش مییافـت - بـا رژیـم سـنتی دوز متغیر گلارژیـن U100 که روزانه یـک بـار تزریق میشد، مقایسـه شـد. تنظیـم دوز بـرای هـر دو درمـان انسـولین بـر اسـاس سـطح قنـد خـون ناشـتای اندازهگیـری شـده توسـط شـرکتکنندگان تعیـین شـد. بـا ایـن حـال، زمانی کـه دوز هفتـگی بـه ۴۰۰ واحـد رسـید، بـه قلـم تزریـق چنـد دوز(KwikPen)تغییـر داده شـد. ایـن تغییـر بـه دوزهـای متغیـر تقریبـاً در ۲۵ درصـد از شـرکت کننـدگان رخ داد. ایـن کارآزمـایی چندین محدودیـت داشـت. اولاً، همیـن طـراحی برچسـب بـاز(open-label) میتوانسـت سـوگیری ایجـاد کنـد بـا ایـن حـال، ماهیـت ایـن کارآزمـایی، بـه دلیـل تفـاوت در دسـتگاه هـای مـورد اسـتفاده بـرای تزریـق و دفعـات دوز افسیتـورا و گلارژیـن، کورسـازی آن را دشـوار اگـر نگوییـم غیـر ممکـن، میکـرد. بـا وجـود چنیـن دشـواریهایی، شـش کارآزمـایی در برنامـهONWARDS کـه انسـولین ایکـودک (یـک بـار در هفتـه) را ارزیـابی کردنـد بـه صـورت کـور شـده (blinded) انجـام شـدند؛ ویـژگی ای کـه اگرچـه آنهـا را پیچیدهتـر میکـرد، امـا ایـن نـوع سـوگیری را کاهـش داد. دوم همانطـور کـه نویسـندگان ایـن کارآزمـایی بـا دوز ثابـت افسیتـو را خاطرنشـان کردنـد، پایـش مـداوم گلوکـز انجـام نشـد. نویسـندگان اظهـار داشـتند کـه ایـن طـراحی خـاص بـا هـدف کاهـش بـار بیمـار و تسـهیل مشـارکت اتخـاذ شـده اسـت، و اشـاره کردنـد کـه در حـال حاضـر تنهـا ۱۰ تـا ۲۰ درصـد از افـراد مبـتلا بـه دیابـت نـوع ۲ نظـارت مـداوم بـر قنـد خـون انجـام میدهنـد. علاوه بـر ایـن، در ایـن کارآزمـایی افزایـش مجـدد دوز ثابـت افسیتـورا پـس از کاهـش دوز بـه دلیـل هیپوگلیسـمی مجـاز نبـود. ایـن موضـوع منعکـس کننـده رویـه معمـول بالینـی نیـست، هرچنـد ایـن تصمیـم «بـرای بـه حداقـل رسـاندن پیچیـدگی تحلیـلی و بـرای ایمـنی شـرکت کننـدگان» اتخـاذ شـده بـود. همانطـور کـه پیشـتر اشـاره شـد، افسیتـورا اولیـن انسـولین هفتـگی توسـعه یافتـه نیسـت؛ آیکـودک نیـز یـک انسـولین طـولانی اثـر اسـت و رویکردهـای تنظیـم دوز بـا سیسـتمهای مختلـف تزریـق بـرای آیکـودک در حـال حاضـر موجـود هسـتند یـا در دسـت توسـعه قـرار دارنـد. بـا ایـن حـال، آزمایـش فعلـی افسیتـورا بـه طـور بالقـوه یـک الگوریتـم آمـاده و احتمـالاً سرراسـت بـرای افزایـش دوز ارائـه میدهـد. در صـورتی کـه افسیتـورا بـا قیمـتی مقـرون بـه صرفـه بسـته بنـدی شـود، بـه احتمـال زیـاد کنتـرل قنـد

پوشش، هزینه و در دسترس بودن آن بستگی خون را برای بسیاری از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ساده تر خواهد کرد. در مجموع آماده سازی‌های انسولین هفتگی یا حتی با فواصل زمانی بیشتر در آینده، می‌تواند تجویز انسولین را آسان‌تر کرده و کنترل قابل اعتمادی را برای دیابت فراهم آورد. در نتیجه موانع موجود بر سر راه درمان مؤثر دیابت نوع ۲ را کاهش دهد. هنوز منتظر تایید رسمی و بلند مدت دولت برای افسیتورا هستیم و میزان پذیرش آن توسط بیماران هنوز مشخص نیست. علاوه بر این استفاده از افسیتورا ممکن است به داشته باشد. در نهایت، ظهور داروهای کاهنده قند خون غیر انسولینی جدیدتر یا مؤثرتر مانند آگونیست‌های گیرنده GLP-1 که همزمان باعث کاهش وزن نیز می‌شوند، در نهایت ممکن است گزینه جذاب تری نسبت به افسیتورا باشد و در برخی از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، پایبندی بیشتری را نسبت به انسولین هفتگی برای بیمار فراهم کند. با وجود تمام این ناشناخته‌ها و هشدارها، توسعه انسولین‌هایی با اثر طولانی‌تر اکنون گزینه‌های امیدوار کننده‌ای را برای کنترل بهتر قند خون در این بیماری ارائه می‌دهند.

چگونه واکسن زونا از زوال عقل جلوگیری می‌کند

نویسندگان : Megan Brooks.
ترجمه: گیلدا خسرونیا

واکسن‌ها چگونه خطر زوال عقل را کاهش می‌دهند؟ یک مطالعه جدید نشان می‌دهد که ادجوانت‌های تقویت‌کننده سیستم ایمنی موجود در برخی واکسن‌ها ممکن است یک توضیح برای این موضوع ارائه دهند. محققان دریافتند بزرگسالانی که واکسن نوترکیب زونا Shingrixیا واکسن ویروس سینسیشیال تنفسی (Arexvy (RSV)را دریافت کرده‌اند - که هر دو حاوی ماده کمکی AS01 هستند - طی ۱۸ ماه پس از واکسیناسیون، در مقایسه با همسالان خود که واکسن آنفولانزا دریافت کرده بودند، (که حاوی ماده کمکی AS01 نیست)، خطر ابتلا به زوال عقل کمتری داشتند. دکتر پل هریسون، نویسنده ارشد این مقاله از دانشگاه آکسفورد انگلستان، در بیانیه‌ای گفت: «یافته‌ها قابل توجه هستند. ما به مطالعاتی نیاز داریم تا تأیید کنیم که آیا ماده کمکی موجود در برخی واکسن‌ها در کاهش خطر زوال عقل نقش دارد و چگونه این کار را انجام می‌دهد

واکسن یا ماده کمکی؟

برای این مطالعه، محققان بر اساس تجزیه و تحلیل قبلی پایگاه داده بیماران ایالات متحده TriNetX که نشان می‌داد بزرگسالانی که واکسن زونا AS01را دریافت کرده‌اند در مقایسه با همسالان خود که واکسن زونای قدیمی‌تر (Zostavax) را دریافت کرده‌اند که حاوی ماده کمکی AS01 نیست، خطر ابتلا به زوال عقل کمتری دارند، کار خود را آغاز کردند. برای آزمایش این فرضیه که آیا مکمل AS01 می‌تواند عامل اصلی اثر محافظتی در برابر زوال عقل باشد، محققان دوباره به پایگاه دادهTriNetX مراجعه کردند و ۱۰۳۷۹۸ نفر را که فقط واکسن زونا AS01 را دریافت کرده بودند، و ۳۵۹۳۸ نفر را که واکسنRSV AS01 را دریافت کرده بودند شناسایی کردند. این گروه‌ها با استفاده از تطبیق با (propensity score matching) نمره تمایل تعداد مساوی از افرادی که واکسن آنفولانزا را دریافت کرده بودند و هیچ یک از واکسن‌های زونا یا RSV را نزده بودند، مقایسه شدند. در ۱۸ ماه پس از واکسیناسیون، در مقایسه با افرادی که واکسن آنفولانزا را دریافت کرده بودند، خطر تشخیص زوال عقل در دریافت کنندگان واکسنRSV AS01 ۲۹ درصد (نسبت میانگین زمان از دست رفته محدود [RMTL]، ۰/۷۱) و در دریافت‌کنندگان واکسن AS01 زونا ۱۸ درصد (RMTL 0.82) کمتر بود. افرادی که هر دو واکسن حاویAS01را دریافت کرده بودند، ۳۷ درصد کاهش خطر برای تشخیص زوال عقل داشتند (RMTL 0.63). این تأثیرات

در مردان و زنان یکسان بود و تنها با کاهش عفونت‌های RSV یا زونا قابل توضیح نبود. طبق گفته محققان هیچ تفاوتی بین دو واکسن حاوی ادجوانت AS01 مشاهده نشد، که نشان می‌دهد ادجوانتAS01 خود نقش مستقیمی در کاهش خطر زوال عقل ایفا می‌کند داده‌های ما از این فرضیه حمایت می‌کنند که این واکسن‌ها، علاوه بر محافظت در برابر عفونت مورد نظرشان، می‌توانند از طریق عملکرد اجزای AS01 و مسیرهای ایمونولوژیک خاص، به خوبی در برابر زوال عقل نیز محافظت ایجاد کنند. به طور خاص، ادجوانت شامل مونوفسفریل لیپید(MPL) A است که سلول‌های ایمنی را فعال می‌کند، و QS-21 ، عصاره‌ای مشتق شده از گیاه که پاسخ ایمنی را تقویت می‌کند. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که MPL می‌تواند آسیب‌شناسی مرتبط با آلزایمر را بهبود بخشد، و کارهای تحقیقاتی دیگر حاکی از آن است که این ماده فعالیت ایمنی را تحریک می‌کند که ممکن است باعث کاهش تشکیل پلاک‌های آمیلوئید، که از نشانه‌های بارز بیماری آلزایمر است، شود

نکات احتیاطی و هشدارها

تعدادی از کارشناسان که در این مطالعه دخالتی نداشتند، در بیانیه‌ای از سازمان غیر انتفاعی Science Media Centre بریتانیا دیدگاه‌های خود را در مورد این تحقیق ارائه کردند. جولیا دادلی، رئیس بخش تحقیقات در Alzheimers Research UK اظهار داشت که یکی از نقاط قوت این مطالعه این است که عوامل مؤثر بر خطر مانند بیماری‌های زمینه‌ای و برخی عوامل سبک زندگی و محیطی را تنظیم کرده است. با این حال، از آنجایی که این مطالعه مشاهده‌ای است و داده‌های سلامت گذشته را بررسی کرده محققان نمی‌توانند نتیجه‌گیری کنند که واکسن‌های شینگریکس و ارکسوی چگونه ممکن است در برابر زوال عقل محافظت ایجاد کنند. او همچنین افزود نمی‌توانیم این احتمال را رد کنیم که ارتباط بین واکسن و خطر زوال عقل ناشی از عوامل دیگری باشد که در این مطالعه گنجانده نشده‌اند، مانند عوامل اجتماعی و سبک زندگی. دادلی اظهار داشت یکی از محدودیت‌های این مطالعه، که توسط نویسندگان نیز برجسته شده است، این است که ممکن است افراد بدون تشخیص رسمی با زوال عقل زندگی کنند، که می‌تواند یافته‌ها را منحرف کند. همچنین «ما نمی‌دانیم که آیا این داروی کمکی (ادجوانت) خطر ابتلا به زوال عقل را کاهش می‌دهد یا شروع آن را به تأخیر می‌اندازد. دادلی افزود دوره پیگیری تنها ۱۸ ماه بود، بنابراین تحقیقات بیشتری برای تعیین اثرات بلندمدت احتمالی واکسن‌ها مورد نیاز است. کوین مک کانوی، استاد بازنشسته آمار کاربردی از دانشگاه آزاد میلتون کینز انگلستان، اظهار داشت که این مطالعه کاری جالب، ارزشمند و از نظر آماری شایسته است، اما تحقیقات بسیار بیشتری برای درک صحیح پیامدهای احتمالی آن برای مراقبت‌های بهداشتی نیاز است

کوین مک کانوی، استاد بازنشسته آمار کاربردی از دانشگاه آزاد میلتون کینز انگلستان، اظهار داشت که این مطالعه کاری جالب، ارزشمند و از نظر آماری شایسته است، اما تحقیقات بسیار بیشتری برای درک صحیح پیامدهای احتمالی آن برای مراقبت‌های بهداشتی نیاز است. مک کانوی گفت

تحقیقات قبلی شواهد بسیار قانع کننده‌ای ارائه کرده‌اند که واکسیناسیون علیه زونا در افراد مسن می‌تواند خطر زوال عقل را کاهش دهد. اما اینکه دقیقاً AS01 چگونه ممکن است در کاهش خطر زوال عقل نقش داشته باشد، نامشخص است و ما هنوز به مرحله‌ای نرسیده‌ایم که از نتایج مطالعه جدید برای تغییر رویه بالینی استفاده کنیم. اندرو پولارد عضو آکادمی علوم پزشکی و مدیر گروه واکسن آکسفورد در دانشگاه آکسفورد، نیز موافقت کرد. پولارد اظهار داشت: هنوز زود است که در مورد مکانیزمی که واکسن‌ها ممکن است از طریق آن خطر زوال عقل را کاهش دهند، با قطعیت صحبت کنیم. اما این مشاهدات انگیزه بیشتری برای واجدین شرایط فراهم می‌کند تا برای واکسیناسیون‌های برنامه‌ریزی شده خود مراجعه کنند و از عفونت‌های ناخوشایند و به طور بالقوه جدی و تهدید کننده زندگی که واکسن‌ها برای پیشگیری از آنها طراحی شده‌اند، جلوگیری کنند؛ با این حال، مزیت احتمالی اضافه شده یک طول عمر طولانی‌تر بدون زوال عقل نیز وجود دارد.

رژیم کتوژنیک با ترویج تولید بوتیرات مشتق شده از میکروبیوتای روده، پیشرفت گلیوما را مهار می کند

نویسندگان :
Ming-Liang Chen, Ying He, Xun-Hu Dong, Hao-Fei Liu,Ze-Xuan Yan, Xiao- Lu Lu, Qing-Qing Miao, Qing-Ning Zhao, Hang Zhang, Li Luo, Shuai Wang, Jing-Yuan Li, Dong-Fang Xiang, Yong Lin, Tian-Ran Li

ترجمه: گیلدا خسرونیا

خلاصه

رژیم کتوژنیک (KD) یک راهبرد درمانی بالقوه برای گلیوما محسوب می‌شود؛ با این حال، سازوکارهای زیربنایی آن همچنان نامشخص باقی مانده‌اند. در این مطالعه، نخست شناسایی کردیم که بیماران مبتلا به گلیوما دارای الگوی میکروبی روده ای متمایزی هستند که با کاهش فراوانی باکتریهای تولید کننده بوتیرات - به ویژه R.faecis - و همچنین کاهش سطح بوتیرات همراه است. شایان توجه است که رژیم کتوژنیک (KD) موجب بازآرایی میکروبیوتای روده می‌شود، تولید بوتیرات را ارتقا میبخشد و کاسپاز-۳ را در میکروگلیا فعال می‌سازد. این تغییرات موجب القای فنوتیپ ضد توموری در میکروگلیا شده و در نهایت، پیشرفت گلیوما را در موش‌ها سرکوب می‌کند. به طور حیاتی، اثر ضد گلیومای رژیم کتوژنیک (KD) به طور چشمگیری توسط درمان با آنتی بیوتیک‌ها، شرایط عاری از میکروب، یا حذف اختصاصیmucin-2، میکروگلیا، و یا کاسپاز-۳ میکروگلیایی از میان می‌رود. علاوه بر این، بوتیرات muciniphila ، A.R. faecis ، یا ترکیب A.muciniphila و R.faecis موجب ارزیابی فعال سازی کاسپاز-۳ میکروگلیایی القاشده توسط رژیم کتوژنیک و همچنین فنوتیپ ضد توموری میکروگلیا در موش‌های تحت درمان با آنتی بیوتیک یا موش‌های عاری از میکروب می‌شوند این یافته‌ها بر اهمیت هدف‌گیری میکروبیوتای روده با رژیم کتوژنیک یا مکمل‌سازی با بوتیرات تأکید دارند و نشان می‌دهند که این رویکرد می‌تواند یک استراتژی مؤثر برای درمان گلیوما باشد

مقدمه

گلیوما شایع ترین تومور نوروایی تلیالی مغز است و تقریباً نیمی از بیماران احتمال دارد به گلیوبلاستوم (GBM) درجه ۴ سازمان جهانی بهداشت [WHO]، مخرب‌ترین نوع آن، مبتلا شوند. در حال حاضر، کارایی درمانی گلیو بلاستوم (GBM) همچنان محدود است و بقای کلی میانه‌ی بیماران تنها حدود ۱۵ ماه می‌باشد. با توجه به این پیش آگهی ناگوار، نیاز فوری به توسعه‌ی درمان‌های نوین وجود دارد. اخیراً، درمان‌های هدف گیرندهٔ میکروبیوتای روده به عنوان پارادایمی نوین برای درمان شخصی‌سازی شده سرطان در حال ظهور هستند. پژوهش‌ها تفاوت‌های قابل توجهی را در ساختار میکروبیوتای روده میان بیماران مبتلا به گلیوما و افراد سالم (HCS) نشان می‌دهند. همچنین، کاهش میکروبیوتای روده ناشی از مصرف آنتی بیوتیک‌ها (ABX) رشد گلیوما را در مدل‌های پیش بالینی تشدید می‌کند. با این حال، ویژگی دقیق میکروبیوتای روده در بیماران مبتلا به گلیوما، همچنان نامشخص باقی مانده است. اهمیت دارد که بدانیم مبانی مکانیکی چگونگی تأثیرگذاری میکروبیوتای روده بر رشد گلیوما هنوز به طور کامل روشن نشده است. متابولیت‌های باکتریایی، به ویژه اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) شامل استات، پروپیونات و بوتیرات (BA) از میانجی‌های کلیدی اثرات میکروبیوتای روده بر اختلالات دستگاه عصبی مرکزی (CNS) از طریق محور روده - مغز به شمار می‌روند. بر اساس گزارش‌ها، میکروبیوتای روده از طریق تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) در بلوغ و کارکرد میکروگلیا نقش دارد. فلور روده در پاتوژنز اختلالات دستگاه عصبی مرکزی(CNS)مانند بیماری پارکینسون (PD) و بیماری آلزایمر(AD) نقش دارد و این امر عمدتاً از طریق حفظ هم ایستایی میکروگلیا به واسطه تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) - موسوم به «محور میکروبیوتا SCFAs - میکروگلیا» - صورت می‌گیرد. شواهد نوظهور بر نقش حیاتی میکروگلیا در پیشرفت گلیوما تأکید دارند به ویژه از آن جهت که میکروگلیا به عنوان منبع اصلی ماکروفاژهای همراه با تومور (TAMs) عمل می‌کند. مطالعات در موش‌های مبتلا به گلیوما نشان داده‌اند که غلظت اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) با پیشرفت تومور کاهش می‌یابد. با این حال، نقش دقیق و سازوکارهای زیربنایی مسیر سیگنال‌دهی «میکروبیوتا -(SCFAs)- میکروگلیا» در پیشرفت گلیوما همچنان نیازمند تحقیقات بیشتر است. نقش رژیم غذایی میزبان به عنوان مؤثرترین و در عین حال قابل تغییرترین عامل برای دستکاری ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده برجسته است. رژیم کتوژنیک (KD)، یک برنامه غذایی پرچرب، با پروتئین متوسط و کم کربوهیدرات، به عنوان یک رویکرد درمانی ایمن و عملی برای گلیوما محسوب می‌شود. شواهد فزاینده نشان میدهند که رژیم کتوژنیک (KD) به طور مؤثر می‌تواند میکروبیوتای روده را در بیماران مبتلا به اختلالات عصبی تنظیم کند. با این حال، سهم دقیق میکروبیوتای روده در تاثیر ضد گلیومای رژیم کتوژنیک (KD) تاکنون مشخص نشده است. در این مطالعه، ما به بررسی مشارکت بالقوهٔ مسیر سیگنال‌دهی «میکروبیوتا -(SCFAs)میکروگلیا» در پیشرفت گلیوما و اثر ضد گلیومای رژیم کتوژنیک (KD) پرداختیم

بررسی پروفایل میکروبیوتای روده و متابولیت‌ها در افراد مبتلا به گلیوما: سن، جنسیت و شاخص توده بدنی (BMI) بین افراد سالم (HCs) و بیماران مبتلا به گلیوما قابل مقایسه بود. با وجود تنوع α قابل مقایسه تنوع β نشان‌دهنده تشکیل خوشه‌های جداگانه‌ای در ساختار میکروبیوتای روده بین دو گروه بود. تحلیل شباهت‌ها (ANOSIM) نشان داد که تفاوت در ترکیب میکروبیوتا بین بیماران مبتلا به گلیوما و افراد سالم (HCs) بیشتر از تفاوت میان افراد در هر گروه است.

بحث

ما دریافتیم که R. faecis می‌تواند به عنوان یک پروبیوتیک مؤثر در درمان گلیوما عمل کند. اخیراً، وانگ و همکاران گزارش دادند که ترکیب Bifidobacterium lactis با Lactobacillus plantarum رشد گلیوما را از طریق تنظیم میکروبیوتای روده در موش‌ها مهار می‌کند. شواهد فزاینده نشان می‌دهند که میکروبیوتای روده با بیماری‌های متنوع دستگاه عصبی مرکزی (CNS) ارتباط نزدیکی دارد و این امر عمدتاً به واسطه تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA) توسط میکروب‌ها و از طریق تنظیم محور روده - مغز صورت می‌گیرد.

اهداف داروهای اختلال مصرف مواد افیونی- محافظت، بهبودی بالینی و بازگشت به زندگی سالم

نویسندگان :
A. Thomas McLellan, Ph.D., and Nora D. Volkow, M.D
ترجمه: گیلدا خسرونیا

داروهایی مانند متادون، نالترکسون و بوپرنورفین، درمان خط اول برای اختلال مصرف مواد افیونی (OUD) محسوب می‌شوند، اما بیشتر برنامه‌های درمان اعتیاد این داروها را ارائه نمی‌دهند و بیشتر پزشکان نیز آنها را تجویز نمی‌کنند. در نتیجه، تنها ۲۰ تا ۲۵ درصد از بیمارانی که در معرض خطر اُوردوز یا سایر آسیب‌های مرتبط با اختلال مصرف مواد افیونی قرار دارند، داروی درمان اختلال مصرف مواد افیونی (MOUD) دریافت می‌کنند- و حتی به این بیماران نیز معمولاً دارو فقط برای سم‌زدایی کوتاه‌مدت تجویز می‌شود. علاوه بر انگ اجتماعی و نبود شفافیت در مقررات، موانع مهم دیگر برای تجویز گسترده‌تر، سردرگمی و مناقشه در مورد اهداف بالینی مناسب برای درمان دارویی اختلال مصرف مواد افیونی (MOUD) وجود دارد. یکی از پرسش‌های اساسی این بوده است که چه زمانی باید دوز دارو کاهش یابد و درمان قطع شود. محافظت از افراد مبتلا به اختلال مصرف مواد افیونی در برابر علائم ترک، اُوردوز و بیماری‌های عفونی (مانند HIV و هپاتیت C) هدف اصلی بسیاری از تجویزکنندگان داروهای MOUD محسوب می‌شود. این گروه از پزشکان ممکن است تداوم مصرف غیرقانونی مواد افیونی توسط برخی بیماران را بپذیرند، اما محافظت در برابر مواد افیونی مصنوعی که روز به روز قوی‌تر و خطرناک‌تر می‌شوند را یک هدف انسانی و دست یافتنی فوری می‌دانند. برخی دیگر از پزشکان داروهای MOUD را با هدف تسهیل کاهش چشمگیر مصرف مواد افیونی غیر تجویزی ارائه می‌دهند- هدفی که انجمن پزشکی اعتیاد آمریکا آن را «بهبودی اختلال مصرف مواد افیونی» می‌نامد. برخی از این پزشکان، نبود پیشرفت به سوی بهبودی را دلیلی برای قطع درمان دارویی اختلال مصرف مواد افیونی (MOUD) می‌دانند. در عین حال، اکثریت برنامه‌های درمان اعتیاد دارای مجوز تصمیم می‌گیرند که داروی MOUD ارائه ندهند. این برنامه‌ها به طور انحصاری از درمان‌های رفتاری و حمایت‌های اجتماعی برای دستیابی به «بهبودی مبتنی بر پرهیز»

استفاده می‌کنند (یکی از ما نویسندگان عضو هیئت مدیره شرکتی است که نسخه‌های MOUD ارائه می‌دهد). تجویز داروی MOUD با هدف محافظت از افرادی که همچنان از مواد استفاده می‌کنند در برابر اُوردوز و بیماری‌های عفونی، به وضوح مؤثر است. اما آیا تجویز کنندگانی که این رویکرد را در پیش می‌گیرند، به نتیجه‌ای نه چندان مطلوب بسنده می‌کنند؟ برعکس، آیا دنبال کردن بهبودی مبتنی بر پرهیز، امنیت بیمار و عموم را بی‌جهت به خطر نمی‌اندازد؟ در غیاب اجماع بر سر اهداف بالینی واقع‌بینانه و قابل دستیابی برای MOUDدر سطح بیمار، این اختلاف نظر ادامه خواهد یافت، نرخ نفوذ MOUD پایین خواهد ماند و پاسخ سلامت عمومی به بحران اعتیاد همچنان نامطلوب خواهد بود. در سطح سیستم، مدل «زنجیره مراقبت اختلال مصرف مواد افیونی» (OUD cascade of carev) به عنوان یک ابزار استاندارد برای مدیران سازمان‌های بهداشتی دولتی و خصوصی در حال ظهور است تا مدیریت اختلال مصرف مواد افیونی در جمعیت بیماران خود را با رصد حرکت بیماران از شناسایی و تشخیص تا تجویز داروهای MOUD، کاهش پایدار علائم با و نهایتاً ارجاع به خدمات محور بر بازتوانی، پایش کنند. ویژگی مهم مدل زنجیره مراقبت آن است که اهداف درمانی را در مقابل یکدیگر قرار نمی‌دهد؛ بلکه با بهره‌گیری از محافظت‌های فوری که داروهای MOUDبرای بیمار فراهم می‌کنند، زمینه را برای دستیابی به مزایای بلندمدت شخصی و عمومی بهبودی در یک فرایند ترتیبی فراهم می‌کند. ما معتقدیم که عملیاتی کردن مراحل این مدل برای استفاده در مراقبت از بیماران فردی می‌تواند راهنمای عملی برای پزشکان و برنامه‌های درمانی فراهم کند، مناقشات ایدئولوژیک که مانع پیشرفت در حوزه پزشکی اعتیاد می‌شوند را کاهش دهد و تمایل پزشکان به درمان اختلال مصرف مواد افیونی را افزایش دهد. ما بر این باوریم که بازتوانی، مناسب‌ترین، قابل دستیابی‌ترین و ارزشمندترین هدف درمان برای اکثر بیماران مبتلا به اختلال مصرف مواد افیونی است و بازتوانی در حالی که بیمار داروهای MOUD دریافت می‌کند نیز امکان‌پذیر است- آنچه ما آن را «بازتوانی مبتنی بر دارو» می‌نامیم. اغلب، پرهیز از مصرف به عنوان معادل بازتوانی از اختلالات مصرف مواد در نظر گرفته شده است. اما شواهد نشان می‌دهد که پرهیز از مصرف نه برای بازتوانی ضروری است و نه به تنهایی کافی. بر اساس اغلب تعاریف منتشر شده، بازتوانی با کاهش مصرف مواد به سطحی کمتر از حد مشکل‌ساز آغاز می‌شود و شامل بهبودهای معنادار در سلامت فردی و عملکرد اجتماعی است. برای سال‌ها و برای بسیاری از انواع اختلالات مصرف مواد، پرهیز تنها روشی بود که افراد می‌توانستند از طریق آن به بهبودی از مصرف مواد دست یابند. با این حال، در مورد اختلال مصرف داروها می‌توانند از ، (OUD) مواد افیونی بهبودی از مصرف مواد افیونی و سایر مواد نیز حمایت کنند و تلاش‌ها برای بهبود سلامت و عملکرد اجتماعی را تسهیل نمایند. ترجمه مدل «زنجیره مراقبت» به مراقبت از بیمار فردی شامل چه اقداماتی خواهد بود؟ مطابق با چارچوب سیستم‌های اصلی ما یک رویکرد برای مراقبت از بیماران

فـردی مبـتلا بـه اخـتلال مصـرف مـواد افیـونی پیشـنهاد می‌کنیـم کـه شـامل مراحـل مهـم و قابـل اندازه‌گیـری اسـت: محافظـت، بهبـودی بالیـنی و بازتـوانی (رجـوع کنیـد بـه نمـودار) محافظـت- اولیـن هـدف درمـانی در مـدل زنجیـره مراقبـت- شـامل غربالگری اسـتاندارد و تشـخیص اختلال مصـرف مـواد افیـونی اسـت، کـه پـس از آن آغـاز درمـان دارویی MOUD بـرای کاهـش سـوء مصـرف مـواد افیـونی و آسیب‌هـای مرتبـط صـورت می‌گیـرد. بهبـودی بالینـی از سـوء مصـرف مـواد افیـونی - کـه می‌توان آن را از طریـق آزمایـش ادرار بـرای مـواد مخـدر ارزیـابی کـرد - هـدفی مطلـوب و دسـت‌یافتنی بـرای اکثـر بیمـارانی اسـت کـه بـه دوز مناسـب MOUD، درمـان رفتـاری و حمایت‌هـای اجتمـاعی دسـترسی دارنـد.

Protection	Prevention of overdose and infectious diseases	Medication for OUD (MOUD)	Immediate and continuing
Remission from OUD	Significant, sustained reduction in OUD symptoms	MOUD Behavioral therapy AA or NA attendance	1–6 mo: Early remission 7–12 mo: Sustained remission >12 mo: Stable remission
Recovery from All Substance Use Disorders (SUDs)	Significant, sustained reduction in all SUD symptoms and improvement in health and social functioning	MOUD Behavioral therapy Additional medical and social services, as needed	1–6 mo: Early recovery 7–12 mo: Sustained recovery >12 mo: Stable recovery

پزشـکانی کـه در مطب‌هـای شـخصی فعالیـت می‌کننـد ممکـن اسـت منابـع لازم بـرای کمـک بـه بیمـاران در دسـتیابی بـه بهبـودی بالیـنی را نداشـته باشـند، امـا می‌تواننـد بیمـاران را بـه برنامه‌هـای تخصـصی کـه ایـن خدمـات را ارائـه می‌دهنـد ارجـاع دهنـد بازتـوانی هنـگامی کـه بیمـاران پاسـخ پایـدار و مثبـت بـه داروهـای MOUD نشـان داده و سـوء مصـرف مـواد افیـونی خـود را بـه طـور چشـمگیری کاهـش داده‌انـد، هـدفی مناسـب اسـت. بـرای رسـیدن بـه ایـن هـدف پزشـکان و برنامه‌هـای درمـانی بایـد از تمـام ابزارهـا و خدمـات مبتنـی بـر شـواهد در دسـترس اسـتفاده کننـد تـا بـه بیمـاران کمـک کننـد مصـرف سـایر مـواد (ماننـد کوکائیـن، الـکل و بنزودیازپین‌هـا) را بـه سـطحی کمتـر از حـد مشکل‌سـاز کاهـش دهنـد و سلامـت و عملکـرد اجتمـاعی خـود را بهبـود بخشـند. بـرای سـه بخـش بازتـوانی (کاهـش چشـمگیر و پایـدار در مصـرف مـواد، بهبـود سلامـت و بهبـود عملکـرد اجتمـاعی)، شـاخص‌های معتبـر و اثبـات شـده‌ای وجود دارند که می‌توان در طول جلسـات منظم پایش بالینی و مشـاوره برای ارتقای پیشـرفت پایدار

استفاده کرد. برخی بیماران تحت درمان با MOUD ممکن است در ابتدا نخواهند مصرف مواد غیر تجویزی را متوقف کنند و برخی دیگر ممکن است دارای شرایط پیچیده هم‌زمان باشند که نیازمند دسترسی طولانی مدت به خدمات بالینی و اجتماعی است تا بازتوانی برای آنها امکان‌پذیر شود. برخی پزشکان و برنامه‌های درمانی بیمارانی را که پیشرفت کافی به سوی بازتوانی ندارند تهدید به قطع داروی MOUD می‌کنند اما از آنجا که داروهای MOUD جان بیماران را نجات می‌دهند، ترخیص بیماران به دلیل پیشرفت ناکافی به سوی بازتوانی، ضد درمان و خطرناک است. در چنین شرایطی پزشکان باید به تجویز داروی MOUD ادامه دهند و تمام تلاش‌های بالینی معقول را برای هدایت بیماران به سوی پیشرفت در مسیر بهبودی بالینی و بازتوانی به کار گیرند. برای دهه‌ها، در حوزه پزشکی اعتیاد بر سر این موضوع اختلاف نظر وجود داشته است که آیا داروی MOUD صرفاً برای محافظت بیماران در برابر اُوردوز و آسیب‌های مرتبط تجویز شود یا از روش‌های رفتاری برای ترویج بازتوانی مبتنی بر پرهیز استفاده گردد؟ مدل زنجیره مراقبت اختلال مصرف مواد افیونی «OUD» به حل این تضاد در سطح سیستم کمک کرده است، با ادغام اهداف درمانی MOUD در چارچوبی شامل مراحل قابل اندازه‌گیری و پیشرونده، از آغاز و تثبیت دارو تا ارجاع به خدمات بازتوانی. به کارگیری این رویکرد یکپارچه در سطح بیماران فردی نیز منطقی است. بهبودی بالینی و بازتوانی، اهدافی مطلوب برای اکثر بیمارانی هستند که داروی MOUD مصرف می‌کنند و می‌توان آنها را بدون قطع دارو به طور ایمن دستیابی کرد اگرچه دستیابی به بهبودی بالینی و بازتوانی ممکن است به زمان قابل توجه و حمایت بالینی گسترده نیاز داشته باشد، پزشکان باید تلاش‌های خود را برای کمک به بیماران در رسیدن به این اهداف ادامه دهند. پذیرش این رویکرد پیامدهای متعددی خواهد داشت. بسیاری از بیمارانی که داروی MOUD برای آنها تجویز می‌شود، می‌پرسند که تا چه مدت نیاز است دارو را مصرف کنند. به جای ارائه یک برآورد زمانی، ما پیشنهاد می‌کنیم پزشکان به بیماران بگویند که بازتوانی مبتنی بر پرهیز می‌تواند هدفی واقعی باشد که ایمن ترین مسیر دستیابی به آن، ابتدا از طریق بازتوانی مبتنی بر دارو است. عملیاتی کردن مدل زنجیره مراقبت مستلزم پایش بالینی منظم برای ارزیابی پیشرفت بیماران خواهد بود- جنبه‌ای استاندارد از مراقبت برای سایر بیماری‌های مزمن. با این حال، اکثر بیمه‌ها بازپرداخت هزینه پایش بالینی معمول در طول درمان با MOUD را ارائه نمی‌دهند و بسیاری از پزشکان به طور نادرست پایش را به عنوان اقدامی تنبیهی تلقی می‌کنند پیشنهاد ما همچنین به شیوه دیرینه اکثر ایالت‌ها که برای برنامه‌های درمان اختلال مصرف مواد افیونی (OUD) که دارو ارائه می‌دهند و آنهایی که دارو ارائه نمی‌دهند، مجوزهای جداگانه و سیاست‌های بازپرداخت جداگانه دارند، تردید وارد می‌کند - رویکردی که برای اکثر بیماری‌های دیگر مدنظر قرار نمی‌گیرد. تمام برنامه‌های دارای مجوز باید تمام ابزارهای بالینی مبتنی بر شواهد را در دسترس قرار دهند. در نهایت برای بیماران و خانواده‌هایشان، امیدواریم که دستیابی به بازتوانی- چه با دارو و چه بدون دارو - با افتخار جشن گرفته شود. همان‌طور که اکنون بازتوانی مبتنی بر دارو از سایر بیماری‌های مزمن جشن گرفته می‌شود.

آسپرین با دوز پایین برای سرطان کولورکتال موضعی با تغییرات مسیر PI3K

نویسندگان :

Anna Martling, M.D., Ph.D.IdaHed Myrberg, M.Sc., Mef Nilbert, M.D., Ph.D., Henrik Grönberg, M.D., Ph.D., Fredrik Granath, Ph.D., Martin Eklund, Ph.D., Tom Öresland, M.D., Ph.D

ترجمه: گیلدا خسرونیا

سرطان کولورکتال همچنان بار سنگینی بر سلامت جهانی تحمیل می‌کند و سالانه تقریباً ۱.۹ میلیون مورد جدید از آن تشخیص داده می‌شود. با وجود پیشرفت‌های حاصل شده در تکنیک‌های جراحی، پرتودرمانی و درمان‌های سیستمیک، میزان عود بیماری همچنان قابل توجه است، به طوری که در ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران عود متاستاتیک ایجاد می‌شود. آسپرین، دارویی است که به طور گسترده مورد مطالعه و استفاده قرار گرفته است و دارای اثرات شناخته شده ضد درد، ضدالتهابی و محافظت‌کننده قلبی می‌باشد. شواهد نوظهور حاکی از آن است که آسپرین در پیشگیری از سرطان، به ویژه در سرطان کولورکتال، نقش دارد. مطالعات پیش بالینی و بالینی نشان می‌دهند که آسپرین شیوع آدنوم‌ها و سرطان کولورکتال را کاهش می‌دهد، به ویژه در افراد با ریسک بالا که دارای سندرم‌های ارثی سرطان کولورکتال، مانند سندرم لینچ، هستند. استفاده از آسپرین پس از تشخیص بیماری با بهبود هم در بقای بدون بیماری و هم در بقای کلی همراه بوده است. با این حال، نتایج به دست آمده در مطالعات مختلف یکسان نبوده است که این امر نشان می‌دهد ممکن است فواید آسپرین محدود به زیرگروه‌های مولکولی مشخص باشد. اثرات ضد توموری آسپرین عمدتاً از طریق مهار آنزیم سیکلوکسیژناز-۲ (COX-2) که اغلب در سرطان کولورکتال بیش بیان می‌شود، رخ می‌دهد. اگرچه مسیر سیگنال‌دهی PI3K با افزایش بیان (COX-2) مرتبط دانسته شده است، تعامل مکانیکی میان این مسیرها همچنان به طور کامل درک نشده است. مسیر PI3K در تقریباً یک سوم سرطان‌های کولورکتال دچار تغییرات ژنتیکی می‌شود؛ این تغییرات اغلب شامل جهش‌هایی در ژن‌های

ژن‌های PIK3R1 ، PIK3CA یا PTEN هستند شواهد پیش بالینی و داده‌های بالینی گذشته‌نگر نشان می‌دهند که (COX-2) ممکن است یک واسطه مهم در تومورهای دارای جهش PIK3CA و عامل تعیین‌کننده حساسیت به آسپرین باشد. و این اثرات احتمالاً از طریق یک حلقه بازخورد مثبت میان سیگنال دهی PI3K و بیان (COX-2) واسطه‌گری می‌شوند. چندین مطالعه مشاهده‌ای نشان داده‌اند که آسپرین بقا را در بیمارانی که تومورهای دارای جهش PIK3CA دارند بهبود می‌بخشد، اما در بیمارانی با تومورهای wild - type فاقد فواید می‌باشد. با این حال، با توجه به تفاوت‌های موجود در یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی، تحقیقات بیشتری لازم است تا پایه‌های تعامل میان آسپرین و جهش‌های ژن‌های PIK3R1 ، PIK3CA و PTEN روشن شود. ما مطالعه ALASCCA (آسپرین کم‌دوز کمکی در سرطان کولورکتال) را برای ارزیابی آینده‌نگر کارایی آسپرین کمکی در بیمارانی که سرطان کولورکتال مرحله ی II یا III آنها برداشته شده و تومور اولیه‌شان دارای تغییرات سوماتیک در ژن‌های دخیل در مسیر سیگنال‌دهی PI3K بود، انجام دادیم

روش‌ها

نظارت بر مطالعه

مطالعه ALASCCA یک مطالعه چند ملیتی، دوسوکور، تصادفی‌سازی شده و کنترل‌شده با دارونما مبتنی بر رجیستری بود که بر اساس ثبت ملی سرطان کولورکتال سوئد (Swedish Colorectal Cancer Registry) اجرا شد. پژوهشگران محلی سوابق پزشکی بیماران را بازبینی کردند تا داده‌های کامل نقطه پایانی سه ساله و داده‌های بقای کلی پنج ساله را در صورت دسترس بودن فراهم کنند. یک کمیته مستقل پایش داده‌ها و ایمنی، داده‌های ایمنی را دو بار در سال بازبینی می‌کرد. پروتکل مطالعه توسط مرجع بررسی اخلاقی سوئد و کمیته اخلاق محلی در هر مرکز مطالعه یا هر کشور تأیید شد و همراه با برنامه تحلیل آماری و برنامه پایش ایمنی، به صورت متن کامل مقاله در NEJM.org در دسترس است. تمام بیماران رضایت آگاهانه کتبی خود را ارائه دادند. نویسندگان صحت و جامعیت داده‌ها و همچنین پایبندی مطالعه به پروتکل را تأیید می‌کنند شرکت Pfizer آسپرین را به صورت رایگان تأمین کرد اما در طراحی پروتکل مطالعه یا اجرای آن نقشی نداشت.

بیماران

بیماران ۱۸ تا ۸۰ ساله با سرطان کولون در مرحله II یا III بر اساس سیستم تومور- گره لنفاوی- متاستاز پاتولوژیک (pTNM) یا سرطان رکتوم در مرحله I یا II یا III که جراحی رادیکال تومور اولیه را انجام داده بودند، به صورت آینده‌نگر برای بررسی تغییرات سوماتیک از پیش تعیین شده در ژن‌های PIK3R1 ، PIK3CA و PTEN غربالگری شدند. مرحله سرطان بر اساس معیارهای مندرج در راهنمای مرحله‌بندی سرطان کمیته مشترک آمریکایی سرطان (AJCC)، ویرایش هفتم، ارزیابی شد. نمایه ژنومی از بافت تومور اولیه و خون کامل با استفاده از یک آزمون طراحی شده برای مطالعه حاضر ارزیابی شد (شکل‌های S2 ، S3 و S4 و جدول S3 در پیوست تکمیلی). بیماران در صورتی برای ورود به مطالعه واجد

شرایط بودند که تغییرات سوماتیک گروه A، گروه B یا هر دو گروه در آنها مشاهده شده باشد. تغییرات گروه A شامل جهش‌های نقطه‌ای از پیش تعیین شده در اگزون‌های ۹ و ۲۰ ژن PIK3CA بود. تغییرات گروه B شامل سایر واریانت‌های سوماتیک با اثر متوسط یا شدید در ژن‌های PIK3R1، PIK3CA یا PTEN بود (که جهش‌هایی با درجات مختلف تأثیر عملکردی بر پروتئین رمزگذاری شده را شامل می‌شوند). بیمارانی که دارای تغییرات گروه A و گروه B بودند، در گروه مبتنی بر تغییرات گروه A قرار گرفتند.

طراحی مطالعه

این مطالعه در ۳۳ بیمارستان در کشورهای سوئد، نروژ، دانمارک و فنلاند انجام شد. بیماران در یک نسبت ۱:۱، ظرف ۱۲ هفته پس از جراحی، به مدت ۳ سال مقرر به دریافت آسپرین با دوز ۱۶۰ میلی‌گرم یا دارونمای مشابه یک بار در روز شدند. آسپرین و دارونما به تنهایی یا همراه با شیمی درمانی کمکی که توسط پژوهشگر محلی و مطابق با دستورالعمل‌های ملی درمان سرطان کولورکتال در هر کشور انتخاب شده بود، تجویز شدند. تصادفی‌سازی بر اساس محل تومور (کولون یا رکتوم)، مرحله pTNM (I، II یا III) و نوع تغییرات سوماتیک (گروه A یا گروه B) طبقه‌بندی شد. بیماران از ۶ آوریل ۲۰۱۶ تا ۱۹ ژوئیه ۲۰۲۱ ثبت نام شدند و ارزیابی‌های پیگیری هر ۳ ماه یک بار به صورت حضوری یا تلفنی انجام شد. نظارت بر عود سرطان کولورکتال شامل توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه و شکم یا تصویر برداری رزونانس مغناطیسی مطابق با دستورالعمل‌های ملی بود که تصویر برداری را ۱ سال و ۳ سال پس از جراحی توصیه می‌کردند. موارد دارای علائم یا مشکوک به عود بیماری بر اساس نظر پژوهشگر محلی ارزیابی شدند. پایبندی به مطالعه از طریق شمارش قرص‌ها در ویزیت‌های کلینیک و گزارش خود بیماران درباره پایبندی به مطالعه در تماس‌های تلفنی ارزیابی شد.

نقاط پایانی و رویدادهای نامطلوب

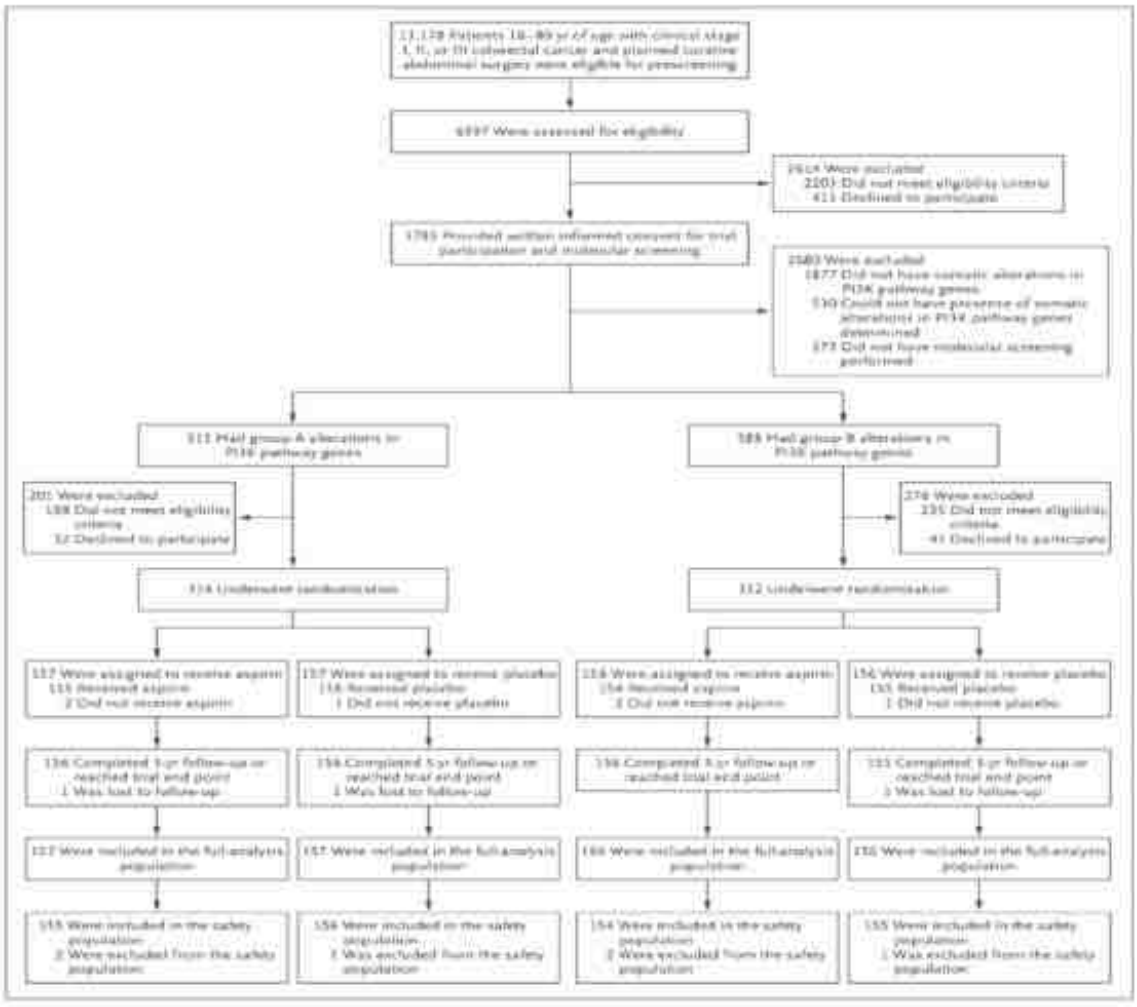
نقطه پایانی اولیه، عود سرطان کولورکتال بود که در بیماران دارای تغییرات گروه A از طریق تحلیل زمان تا رخداد ارزیابی شد. عود سرطان کولورکتال به عنوان عود موضعی- ناحیه‌ای، متاستاز دوردست یا مرگ ناشی از سرطان کولورکتال تعریف شد. نقاط پایانی ثانویه شامل بقا بدون بیماری و بقا کلی بودند که در بیماران دارای تغییرات گروه A از طریق تحلیل زمان تا رخداد ارزیابی شدند؛ عود بیماری بقا بدون بیماری و بقای کلی در بیماران دارای تغییرات گروه B از طریق تحلیل زمان تا رخداد ارزیابی شدند. همچنین تمام رویدادهای نامطلوب و رویدادهای نامطلوب شدید ثبت شدند. بقای بدون بیماری به عنوان فاصله زمانی از تصادفی‌سازی تا اولین رخداد عود موضعی- ناحیه‌ای، متاستاز دوردست، هر سرطان اولیه جدید یا مرگ ناشی از هر علت تعریف شد. بقای کلی به عنوان فاصله زمانی از تصادفی‌سازی تا مرگ ناشی از هر علت تعریف شد. توقف شرکت در مطالعه شامل پس‌گیری رضایتنامه، تغییر محل سکونت، و پایان پیگیری یا خاتمه مطالعه بودند (۳ سال پس از تصادفی‌سازی برای عود بیماری و بقای بدون بیماری؛ ۵ سال پس از تصادفی‌سازی

یا اکتبر ۲۰۲۴ برای بقای کلی). رویدادهای نامطلوب توسط پژوهشگر محلی که از تخصیص گروه‌های مطالعه بی‌اطلاع بود و همچنین توسط پژوهشگر اصلی (نویسنده اول) پس از افشای تخصیص گروه‌ها ارزیابی شدند. رویدادهای نامطلوب شدید به عنوان درجه ۳ یا بالاتر طبق معیارهای اصطلاحات مشترک رویدادهای نامطلوب مؤسسه ملی سرطان، نسخه ۴.۰ تعریف شدند. جمعیت کامل تحلیلی شامل تمامی بیمارانی بود که تصادفی‌سازی شدند. جمعیت ایمنی شامل تمامی بیمارانی بود که تصادفی‌سازی شدند و حداقل یک بسته آسپرین یا دارونما دریافت کردند.

نتایج

بیماران

در مجموع ۶۳۹۷ بیمار برای واجد شرایط بودن ارزیابی شدند؛ ۳۷۸۳ نفر رضایت آگاهانه کتبی خود را ارائه دادند و نمونه‌های تومور و خون آنها در حین جراحی برای غربالگری مولکولی جمع‌آوری شد (شکل ۱ و شکل S1). از میان ۲۹۸۰ بیمار دارای داده‌های ژنومی کامل، ۱۱۰۳ نفر (۳۷.۰٪) دارای تغییرات سوماتیک در ژنهای مسیر PI3K بودند: تغییرات گروه A در ۵۱۵ نفر (۱۷.۳٪) و تغییرات گروه B در ۵۸۸ نفر (۱۹.۷٪) مشاهده شد. مقایسه بیماران دارای داده‌های ژنومی کامل با بیماران دارای داده‌های ژنومی ناقص در جدول S4 ارائه شده است. شکل ۱



معیارهـای شـرکت در مطالعـه پـس از جـراحی مجـدداً ارزیـابی شـدند. در مجمـوع ۶۲۶ بیمـار بـه طـور تصـادفی بـرای دریافـت آسـپرین بـا دوز ۱۶۰ میـلی گـرم (۱۵۷ بیمـار بـا تغییـرات گـروه A و ۱۵۶ بیمـار بـا تغییـرات گـروه B) یـا دارونمـای مشـابه (بـه ترتیـب ۱۵۷ و ۱۵۶ بیمـار) یـک بـار در روز اختصـاص یافتنـد. ویژگی‌هـای پایـه بـه طـور کلی بیـن بیمـاران دارای تغییـرات گـروه A و بیمـاران دارای تغییـرات گـروه B و همچنیـن بیـن بیمـاراتی کـه آسـپرین دریافـت کردنـد و کسـانی کـه دارونمـا دریافـت کردنـد متـوازن بـود (جـدول ۱ و جـدول S1). در مجمـوع، ۳۲۴ بیمـار (۵۱.۸٪) زن بودنـد و ۳۰۷ نفـر (۳۳.۱٪) مبـتلا بـه سـرطان رکتـوم بودنـد؛ میانگیـن سـنی ۶۶ سـال بـود (دامنـه ۳۱ تـا ۸۰ سـال). تعـداد بیمـاران سـیاه پوسـت کـم بـود (جـدول S1). میانگیـن مـدت زمـان از جـراحی تـا تصـادفی سـازی ۷.۷ هفتـه بـود (دامنـه ۱.۶ تـا ۲۳.۳ هفتـه). در مجمـوع ۵۷۴ بیمـار (۹۱.۷٪) ظـرف ۱۲ هفتـه پـس از جـراحی تصادفی‌سازی شـدند. داده‌هـای مربـوط بـه اسـتفاده از درمـان نئوادجوانـت و درمـان آدجوانـت در شـرایط پایـه در جدول ۱ ارائه شـده اسـت.

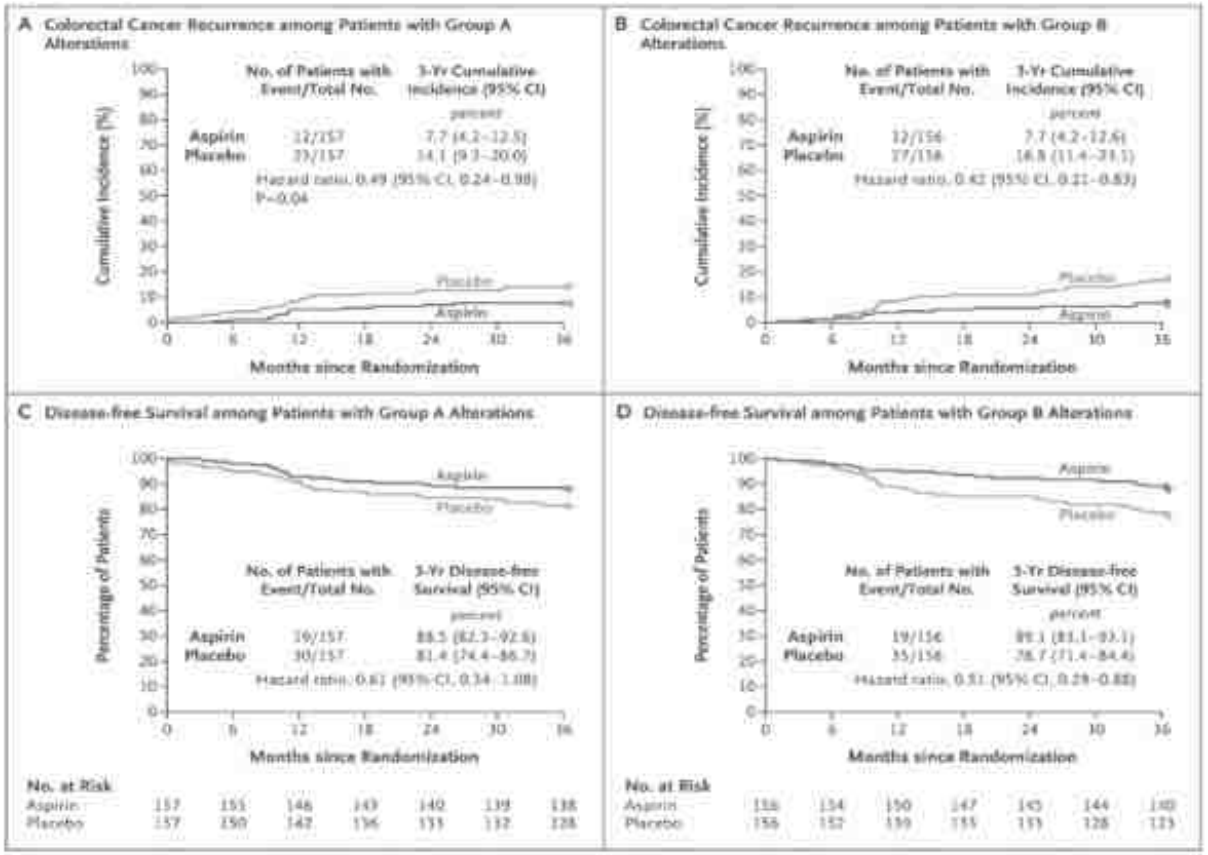
Table 1. **Characteristics of the Patients at Baseline (Full Analysis Population).***

Characteristic	Group A Alterations		Group B Alterations	
	Aspirin (N=157)	Placebo (N=157)	Aspirin (N=156)	Placebo (N=156)
Age — yr				
Median (IQR)	65 (59–72)	66 (59–73)	66 (57–74)	66 (56–71)
Range	31–80	35–80	33–80	31–80
Female sex — no. (%)	81 (51.6)	75 (47.8)	83 (53.2)	85 (54.5)
Time from surgery to randomization — wk				
Median (IQR)	8.0 (6.1–10.1)	8.0 (6.1–10.0)	7.0 (5.6–8.3)	7.9 (5.7–10.0)
Range	1.9–15.9	3.9–21.0	3.9–18.3	1.6–23.3
Tumor location — no. (%)				
Right colon	65 (41.4)	79 (50.3)	72 (46.2)	63 (40.4)
Left colon	44 (28.0)	29 (18.5)	27 (17.3)	37 (23.7)
Colon, not otherwise specified	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0
Rectum	47 (29.9)	47 (29.9)	57 (36.5)	56 (35.9)
ASA score — no. (%) †				
1	39 (24.8)	35 (22.3)	36 (23.1)	25 (16.0)
2	101 (64.3)	102 (65.0)	97 (62.2)	113 (72.4)
3 or 4	14 (8.9)	14 (8.9)	19 (12.2)	14 (9.0)
Missing data	3 (1.9)	6 (3.8)	4 (2.6)	4 (2.6)
pTNM stage in colon cancer — no./total no. (%)				
II	60/110 (54.5)	60/110 (54.5)	52/99 (52.5)	51/100 (51.0)
III	50/110 (45.5)	50/110 (45.5)	47/99 (47.5)	49/100 (49.0)
pTNM stage in rectal cancer — no./total no. (%)				
I	11/47 (23.4)	10/47 (21.3)	14/57 (24.6)	14/56 (25.0)
II	21/47 (44.7)	20/47 (42.6)	21/57 (36.8)	22/56 (39.3)
III	15/47 (31.9)	17/47 (36.2)	22/57 (38.6)	20/56 (35.7)
Tumor grade — no. (%)				
Low grade	126 (80.3)	119 (75.8)	113 (72.4)	116 (74.4)
High grade	24 (15.3)	27 (17.2)	31 (19.9)	32 (20.5)
Missing data	7 (4.5)	11 (7.0)	12 (7.7)	8 (5.1)
Neoadjuvant treatment in rectal cancer — no./total no. (%)				
Radiotherapy only	11/47 (23.4)	9/47 (19.1)	21/57 (36.8)	13/56 (23.2)
Chemoradiotherapy	5/47 (10.6)	3/47 (6.4)	3/57 (5.3)	7/56 (12.5)
Total neoadjuvant treatment	9/47 (19.1)	9/47 (19.1)	2/57 (3.5)	12/56 (21.4)
No neoadjuvant treatment	22/47 (46.8)	26/47 (55.3)	31/57 (54.4)	24/56 (42.9)
Adjuvant chemotherapy in colon cancer — no./total no. (%)				
Fluorouracil–capecitabin	19/110 (17.3)	21/110 (19.1)	26/99 (26.3)	16/100 (16.0)
Fluorouracil–capecitabin plus oxaliplatin	31/110 (28.2)	30/110 (27.3)	27/99 (27.3)	41/100 (41.0)
No adjuvant chemotherapy	60/110 (54.5)	58/110 (52.7)	46/99 (46.5)	43/100 (43.0)
Missing data	0/110	1/110 (0.9)	0/99	0/100
Adjuvant chemotherapy in rectal cancer — no./total no. (%)				
Fluorouracil–capecitabin	7/47 (14.9)	3/47 (6.4)	3/57 (5.3)	4/56 (7.1)
Fluorouracil–capecitabin plus oxaliplatin	7/47 (14.9)	7/47 (14.9)	12/57 (21.1)	9/56 (16.1)
No adjuvant chemotherapy	33/47 (70.2)	37/47 (78.7)	42/57 (73.7)	43/56 (76.8)
MSI status — no. (%)				
MSI-high	33 (21.0)	39 (24.8)	38 (24.4)	35 (22.4)
MSS or MSI-low	98 (62.4)	104 (66.2)	94 (60.3)	89 (57.1)
Unknown	26 (16.6)	14 (8.9)	24 (15.4)	32 (20.5)
BRAF V600E mutation status — no. (%)				
Present	32 (20.4)	30 (19.1)	40 (25.6)	38 (24.4)
Absent	110 (70.1)	115 (73.2)	96 (61.5)	91 (58.3)
Unknown	15 (9.6)	12 (7.6)	20 (12.8)	27 (17.3)
KRAS mutation status — no. (%)				
Present	85 (54.1)	87 (55.4)	53 (34.0)	63 (40.4)

وضعیت ناپایداری MSIتومور در ۵۳۰ بیمار که تصادفی‌سازی شده بودند قابل تعیین بود؛ ۱۴۵ نفر (۲۷.۴٪) دارای تومور با MSI بالا بودند. وضعیت جهش BRAFV600Eدر ۵۵۲ بیمار تصادفی‌سازی شده قابل تعیین بود که از این میان ۱۴۰ نفر (۲۵.۴٪) مثبت بودند؛ وضعیت جهشKRASدر ۵۷۹ بیمار قابل تعیین بود که ۲۸۸ نفر (۴۹.۷٪) مثبت بودند؛ و وضعیت جهشNRASدر ۵۴۰ بیمار قابل تعیین بود که ۲۷ نفر (۵.۰٪) مثبت بودند. در میان بیمارانی که تصادفی‌سازی شده بودند، پایبندی به حداقل ۸۰ دوزهای تخصیص یافته در ۲۰۷ نفر از ۳۱۳ نفر (۶۶.۱٪) در گروه آسپرین، در ۲۲۰ نفر از ۳۱۳ نفر (۷۰.۳٪) در گروه دارونما، در ۲۱۱ نفر از ۳۰۲ مرد (۶۹.۹٪) و در ۲۱۶ نفر از ۳۲۴ زن (۶۶.۷٪) مشاهده شد.

نقطه پایانی اولیه

شیوع تجمعی سه ساله برآورد شده عود سرطان کولورکتال در بیماران دارای تغییرات گروه A در ۷.۷٪، گروه آسپرین و ۱۴.۱٪ در گروه دارونما بود (شکل 2A) نسبت خطر برای عود بیماری (آسپرین در مقایسه با دارونما) ۰.۴۹ بود (فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۰.۲۴ تا ۰.۹۸؛ P =۰.۰۴)



نقاط پایانی ثانویه

در میان بیماران دارای تغییرات گروه B، شیوع تجمعی سه ساله برآورد شده عود سرطان کولورکتال ۷،۷٪ در گروه آسپرین و ۱۶،۸٪ در گروه دارونما بود (نسبت خطر، ۰،۴۲؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۰،۲۱ تا ۰،۸۳) (شکل2B) بقا بدون بیماری برآورد شده در ۳ سال در گروه بیماران دارای تغییرات گروه B، ۸۸،۵٪ در گروه آسپرین و ۸۱،۴٪ در گروه دارونما بود (نسبت خطر، ۰،۶۱؛ فاصله اطمینان ۹۵ [CI] ۰،۳۴ تا ۱،۰۸) و در گروه بیماران دارای تغییرات گروهB به ترتیب ۸۹،۱٪ و ۷۸،۷٪ بود (نسبت خطر، ۰،۵۱؛ فاصله اطمینان ۹۵٪[CI] ۰،۲۹ تا ۰،۸۸) (شکل‌های2C و 2D) در میان بیماران مبتلا به سرطان رکتوم، شیوع تجمعی سه ساله برآورد شده عود بیماری در گروه بیماران دارای تغییرات گروه A، ۶،۴٪ در گروه آسپرین و ۲۳،۴٪ در گروه دارونما بود (نسبت خطر، ۰،۲۳؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۰،۰۶ تا ۰،۸۳) و در گروه بیماران دارای تغییرات گروه B به ترتیب ۱۰،۵٪ و ۲۱،۴٪ بود (نسبت خطر، ۰،۴۴؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۰،۱۷ تا ۱،۱۵). تأثیر آسپرین همچنین در بیمارانی که درمان نئوآد جوانت، درمان آدجوانت یا هر دو را دریافت کرده بودند، مشاهده شد. شیوع تجمعی سه ساله برآورد شده عود بیماری در میان بیماران دارای تغییرات گروهA، ۱۱،۱٪ در گروه آسپرین و ۲۴،۱ در گروه دارونما بود (نسبت خطر، ۰،۴۲؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۱۹،۰ تا ۰،۹۳) و در میان بیماران دارای تغییرات گروه به ترتیب ۱۰،۵٪ و ۲۲،۷٪ بود (نسبت خطر، ۰،۴۴؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۰،۲۰ تا ۰،۹۶). در گروه ترکیبی، شیوع تجمعی سه ساله برآورد شده عود بیماری در میان زنان ۴،۹٪ در گروه آسپرین و ۱۷،۶٪ در گروه دارونما بود (نسبت خطر، ۰،۲۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪[CI] ۰،۱۱ تا ۰،۵۴) و در میان مردان به ترتیب ۱۰،۷٪ و ۱۳،۲٪ بود (نسبت خطر، ۰،۷۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪[CI] ۰،۳۹ تا ۱،۴۴). در یک تحلیل post hocاز زیرگروهی متشکل از ۴۸۲ بیمار که اندازه‌گیری پایه وزن بدن آنها در دسترس بود و شامل تعامل بین تخصیص تصادفی، جنسیت و وزن بدن بود، نسبت خطر عود همچنان در میان مردان بالاتر از زنان با همان وزن بدن بود (شکل S7). شکل ۳ تعداد عودهای موضعی و تعداد متاستازهای دور دست بر اساس محل در میان بیمارانی که تصادفی‌سازی شده بودند در جدولS7 ارائه شده است. تعداد موارد مورد نیاز برای درمان در طول ۳ سال و تفاوت مطلق در خطر عود سرطان کولورکتال در طول ۳ سال در جدولS8 نشان داده شده است. برآورد بقا کلی در ۵ سال در میان بیماران دارای تغییرات گروه A، ۹۱،۶٪ در گروه آسپرین و ۹۰،۱٪ در گروه دارونما بود (نسبت خطر، ۰،۷۹؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۰،۳۷ تا ۱،۶۸) (شکلS6). برآوردهای متناظر در میان بیماران دارای تغییرات گروهB به ترتیب ۹۳،۰٪ و ۸۹،۷٪بود (نسبت خطر، ۰،۶۸؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۰،۳۰ تا ۱،۵۱)

ایمنی

رویدادهای نامطلوب غیر شدید ناشی از هر علت در ۴۳،۴٪ از بیماران دریافت‌کننده آسپرین و در ۳۵،۴٪ از بیماران دریافت‌کننده دارونما رخ داد (جدول ۲). شایع‌ترین رویدادهای نامطلوب غیر شدید، رویدادهای هماتولوژیک و گوارشی بودند

رویدادهـای نامطلـوب شـدید در ۵۲ بیمـار (۱۶٫۸٪) دریافت‌کننـده آسـپرین و در ۳۶ بیمـار (۱۱٫۶٪) دریافت‌کننـده دارونمـا گـزارش شـد (جـدول ۲). شـایع‌ترین رویدادهـای نامطلـوب شـدید شـامل عـوارض پـس از عمـل جـراحی، ترومبـوز وریـد عمقی، آمبـولی و عفونت بودنـد (جـدول S6). چهار بیمار دچـار رویداد نامطلـوب شـدیدی شـدند کـه توسـط پژوهشـگر اصـلی احتمـالاً مرتبـط بـا مصـرف آسـپرین در نظـر گرفته شـد (هـر بیمـار دچـار واکنـش آلرژیـک، خونریـزی گـوارشی، خونریـزی زیـر عنکبوتیـه و هماتـوم خـود بـه خـودی همـراه بـا کـم خـونی شـدند). چهـار بیمار دچـار رویـداد نامطلوب شـدید درجـه ۵ (مرگ) شـدند که یـکی از ایـن مرگهـا توسـط پژوهشـگر اصلی بـه عنـوان احتمالاً مرتبط بـا مصرف آسـپرین در نظر گرفته شـد.

Table 2. **Adverse Events in the Safety Population.**†

Characteristic	Nonsevere Adverse Events				Severe Adverse Events			
	Aspirin		Placebo		Aspirin		Placebo	
	no. of events	no. of patients (%)	no. of events	no. of patients (%)	no. of events	no. of patients (%)	no. of events	no. of patients (%)
Overall	302	134 (43.4)	228	110 (35.4)	56	52 (16.8)	38	36 (11.6)
Type of event								
Hematologic disorders	70	46 (14.9)	35	25 (8.1)	2	2 (0.6)	0	0
Cardiovascular disorders	14	13 (4.2)	10	10 (3.2)	18	18 (5.8)	13	13 (4.2)
CNS and neurologic disorders	8	8 (2.6)	11	9 (2.9)	4	4 (1.3)	3	3 (1.0)
Dermatologic disorders	17	13 (4.2)	17	16 (5.1)	0	0	0	0
Endocrine disorders	2	2 (0.6)	1	1 (0.3)	0	0	0	0
Eyes, ears, nose, and throat disorders	16	11 (3.6)	6	5 (1.6)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	56	43 (13.9)	51	43 (13.8)	22	20 (6.5)	13	12 (3.9)
Urogenital disorders	16	12 (3.9)	18	13 (4.2)	2	2 (0.6)	4	4 (1.3)
Immunologic disorders	0	0	2	2 (0.6)	1	1 (0.3)	1	1 (0.3)
Musculoskeletal disorders	14	13 (4.2)	14	12 (3.9)	2	2 (0.6)	3	3 (1.0)
Respiratory disorders	10	8 (2.6)	3	3 (1.0)	0	0	0	0
Other	79	42 (13.6)	60	36 (11.6)	5	5 (1.6)	1	1 (0.3)
Description of event								
Event leading to death	—	—	—	—	3	3 (1.0)	1	1 (0.3)
Life-threatening event	—	—	—	—	2	2 (0.6)	2	2 (0.6)
Other clinically significant medical event	—	—	—	—	15	15 (4.9)	10	10 (3.2)
Event resulting in hospitalization for >24 hr or extended medical care	—	—	—	—	36	33 (10.7)	25	23 (7.4)
Intensity of event								
Mild	189	102 (33.0)	159	84 (27.0)	6	6 (1.9)	9	9 (2.9)
Moderate	102	60 (19.4)	66	47 (15.1)	23	23 (8.1)	18	16 (5.1)
Severe	11	9 (2.9)	12	9 (2.9)	25	23 (7.4)	11	11 (5.5)
Modification of aspirin or placebo use because of event								
No modification	244	104 (33.7)	187	86 (27.7)	17	15 (4.9)	9	8 (2.6)
Discontinuation	10	10 (3.2)	9	9 (2.9)	23	23 (7.4)	14	14 (4.5)
Other modification‡	48	39 (12.6)	32	30 (9.6)	16	15 (4.9)	15	15 (4.8)
Outcome of event								
Patient recovered	117	68 (22.0)	104	68 (21.9)	34	31 (10.0)	23	22 (7.1)
Patient improving	147	93 (30.7)	101	66 (21.2)	16	16 (5.2)	9	9 (2.9)
Patient did not recover; ongoing sequelae	38	23 (7.4)	21	13 (4.2)	3	3 (1.0)	5	5 (1.6)
Death	0	0	0	0	3	3 (1.0)	1	1 (0.3)
Event considered to be potentially related to aspirin or placebo								
As assessed by local investigator								
Yes	—	—	—	—	6	5 (1.6)	2	2 (0.6)
No	—	—	—	—	52	47 (15.2)	36	35 (11.3)
As assessed by principal investigator								
Yes	—	—	—	—	4	4 (1.3)	0	0
No	—	—	—	—	52	48 (15.5)	38	36 (11.6)

بحث

در این مطالعه تصادفی سازی شده مبتنی بر نشانگر زیستی، آسپرین کمکی طی یک دوره ۳ ساله، شیوع عود بیماری را در بیماران دارای سرطان کولورکتال برداشته شده با جهش‌های نقطه‌ای PIK3CA در اگزون‌های ۹ یا ۲۰ به طور قابل توجهی نسبت به دارونما کاهش داد. به نظر می‌رسد آسپرین کمکی در بیماران دارای جهش‌های نقطه‌ای از پیش تعیین شده PIK3CA و در بیماران دارای سایر واریانت‌های سوماتیک در ژن‌های PIK3R1 ، PIK3CA یا PTEN فواید مشابهی دارد. با توجه به اینکه ۱۱۰۳ نفر از ۲۹۸۰ بیمار دارای داده‌های ژنومی کامل در مطالعه حاضر، تغییرات سوماتیک در ژن‌های مسیر PI3K داشتند، یافته‌های ما شواهدی ارائه می‌کنند که آسپرین می‌تواند یک درمان کمکی هدفمند مؤثر در تقریباً ۴۰٪ از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال برداشته شده باشد. شیوع جهش‌های نقطه‌ای PIK3CA برابر با ۱۷,۳٪ بود که با برآوردهای جمعیتی قبلی همخوانی دارد. مطالعات مشاهده‌ای ارتباطی بین جهش‌های PIK3CA و مزیت استفاده از آسپرین پس از تشخیص سرطان کولورکتال را نشان داده‌اند، به طوری که نسبت خطرها (آسپرین در مقایسه با دارونما) برای بقا بدون سرطان کولورکتال در محدوده ۰,۱۱ تا ۰,۱۸ قرار داشتند. این داده‌ها، همراه با شواهد مکانیکی که تولید PGE2 واسطه شده توسط COX-2 را به فعال سازی مسیر PI3K مرتبط می‌سازد، پایه بیولوژیکی برای مزیت مشاهده شده را ارائه می‌دهند. مهار COX-2 توسط آسپرین ممکن است محور سیگنال‌دهی شامل COX-2، PGE2 و مسیر PI3K را مختل کند. مزیت آسپرین خارج از جهش‌های نقطه‌ای کانونیک PIK3CA بیشتر مورد ارزیابی قرار نگرفته است. علاوه بر اثرات ذاتی بر تومور، آسپرین ممکن است با مهار فعال سازی پلاکت‌ها از طریق COX-1 و COX-2 متاستاز را محدود کند. این مکانیسم که مستقل از سیگنال دهی PI3K است، ممکن است پاکسازی ایمنی سلول‌های توموری در گردش را تقویت کند. داده‌های اخیر نشان می‌دهند که آسپرین تولید ترومبوکسان A2 مشتق از پلاکت‌ها را مهار می‌کند و بدین ترتیب ایمنی ضد توموری واسطه شده توسط سلول‌های T را بازمی‌گرداند. در میان مطالعات آسپرین کمکی در سرطان کولورکتال تنها مطالعه حاضر و مطالعه SAKK ۴۱,۱۳ از نشانگرهای ژنتیکی به عنوان معیار شمول استفاده کردند. مطالعه ASCOLT (آسپرین برای سرطان‌های کولورکتال دوک C و دوک B با ریسک بالا)، که مصرف ۲۰۰ میلی‌گرم آسپرین را در جمعیتی ارزیابی کرد که برای نشانگرهای ژنتیکی غربالگری نشده بودند، مزیت بقای قابل توجهی با آسپرین نشان نداد (نسبت خطر برای بقا بدون بیماری، ۰,۹۱). با این حال، این نتایج با یافته‌های ما سازگار هستند، با فرض اینکه آسپرین در تومورهای نوع وحشی PI3K فاقد مزیت باشد. در مطالعه SAKK ۴۱,۱۳ که به دلیل خاتمه زودهنگام قدرت کافی نداشت، بقا بدون بیماری برآورد شده در ۳ سال، ۸۸,۳٪ در گروه آسپرین و ۸۲,۴٪ در گروه دارونما بود (نسبت خطر ۰,۵۷). این یافته‌ها همچنین با داده‌های مطالعه ما سازگار هستند و از فرضیه‌ای حمایت می‌کنند که کارایی آسپرین محدود به زیر مجموعه‌های مولکولی سرطان کولورکتال است. شواهد حاصل از مطالعات

داروهـای مهارکننـده انتخـابی COX-2 نیـز حمایت بیشـتری از این فرضیـه ارائـه می‌کنند. در مطالعه CALGB SWOG 80702 سلکوکسیب بـه طـور قابـل توجـهی بقـا بـدون بیمـاری را در جمعیـت کلی بهبـود نـداد (نسـبت خطـر بـرای بقـا بـدون بیمـاری، ۰،۸۹)، امـا یـک تحلیـل گذشته نگـر مزیـت بالقـوه‌ای را در بیمـاران دارای تومورهای جهش یافته PIK3CA نشان داد (نسبت خطـر بـرای بقـا بـدون بیمـاری، ۰،۵۶). بـا وجـود سـطح مشـابه پایبنـدی بـه رژیـم مطالعـه در هـر دو گـروه، مزیـت بیشـتری در میـان بیمـاران زن نسـبت بـه بیمـاران مـرد مشـاهده شـد؛ ایـن یافته نشـان‌دهنده یـک تعامـل بالقـوه خـاص جنسـیتی اسـت. در مطالعـه حاضـر ایـن اثـر نمی‌توانـد توسـط تفاوت‌هـای وزن بـدن توجیـه شـود، کـه بـا یافته‌هـای مطالعـات قلبـی - عـروقی تفـاوت دارد. در یـکی از ایـن مطالعـات، آسـپرین بـا دوز پاییـن ۷۵ تـا ۱۰۰ میـلی گـرم تنهـا در افـرادی کـه وزنشـان کمتـر از ۷۰ کیلوگـرم بـود در پیشـگیری از رویدادهـای عـروقی مؤثـر بـود و در ۸۰٪مردان و تقریبـاً ۵۰٪زنـان بـا وزن ۷۰ کیلوگـرم یـا بیشـتر، مزیـت آشـکاری مشـاهده نشـد. متاآنالیزهـای برنامه‌ریـزی شـده در چارچـوب همـکاری محققـان مطالعـه آسـپرین کمـکی در سـرطان کولورکتـال ممکـن اسـت بـه تعییـن اینکـه آیـا اسـتراتژی دوزدهی فردی‌تـر بـر اسـاس وزن یـا جنسـیت در سـرطان کولورکتـال ضـروری اسـت کمـک کننـد. مطالعـه مـا پتانسـیل مراقبت‌هـای دقیـق در آنکولـوژی را کـه شـامل اسـتفاده از داروهـای بازکاربـردی کـم هزینـه هدایت‌شـده توسـط نشـانگرهای ژنـومی اسـت، نشـان می‌دهـد. بـرخلاف بسـیاری از درمان‌هـای هدفمنـد، آسـپرین در سـطح جهـانی در دسـترس و کـم هزینـه اسـت و آن را بـه یـک مداخلـه امیـدوار کننـده بـرای اسـتفاده حـتی در محیط‌هـای بـا منابـع محـدود تبدیـل می‌کنـد. بـا ایـن حـال، تصمیـم بـه اسـتفاده از آسـپرین کمـکی بایـد بـر اسـاس خطـر مطلـق عـود بیمـاری و پتانسـیل اثـرات سـمی اتخـاذ شـود. نمایـه ایمـنی آسـپرین در مطالعـه مـا بـا آسـپرین کـم دوز سـازگار بـود و رویدادهـای نامطلـوب شـدید نـادر بودنـد. از نقـاط قـوت ایـن مطالعـه می‌تـوان بـه طـراحی عمـلی آن و سـطوح بـالای کامـل بـودن داده‌هـا و پای‌بنـدی بـه رژیم‌هـای مطالعـه اشـاره کـرد. پرسـنل مطالعـه و بیمـاران از تخصیـص گروه‌هـای مطالعـه و وضعیـت جهـش بی‌اطلاع بودنـد و اسـتفاده از رجیسـتری ملـی کیفیـت سـرطان برای اجـرای مطالعـه، یکپارچه‌سـازی فـرم الکترونیکـی گـزارش پرونـده و مـاژول تصادفی‌سـازی در بـا مراقبت‌هـای بالینـی روتیـن را تسـهیل کـرده و سـوگیری گـزارش دهی را بـه حداقـل رسـاند. تحلیـل تومـور توسـط یـک آزمایشـگاه ژنومیـک مرکـزی بـا وابسـتگی دانشـگاهی انجـام شـد کـه دقـت تحلیـلی را تضمیـن می‌کـرد. محدودیت‌هـای مطالعـه حاضـر شـامل احتمـال انتخـاب بیمـارانی اسـت کـه سـالم تـر از جمعیـت عمـومی مبتـلا بـه سـرطان کولورکتـال بوده‌انـد. بـا ایـن حـال، نـرخ عـود در گـروه دارونمـا بـا داده‌هـای ملـی هـم راسـتا بـود، کـه ایـن یافتـه از اعتبـار بیـرونی مطالعـه مـا حمایـت می‌کنـد. بـه دلیـل عـدم موفقیـت در پـردازش آزمایشـگاهی نمونه‌هـا یـا کنتـرل کیفیـت نـاکافی آزمایشـگاه داده‌هـای ژنـومی بـرای ۸۰۳ بیمـار در دسـترس نبـود. تقریبـاً ۵۰٪از بیمـاران مبتـلا بـه سـرطان رکتـوم درمـان نئـوآد جوانـت دریافـت کردنـد و تحلیل‌هـای مـا نشـان می‌دهـد کـه این بیمـاران از آسـپرین بهره‌منـد شـدند. ایـن یافته‌هـا بـه طـور کلی بـر اهمیـت ارزیـابی نمونه‌هـای بیوپسـی

تشخیصی برای تغییرات PI3K پیش از شروع درمان تأکید می‌کنند. در نهایت، مطالعه قدرت کافی برای ارزیابی دوزها یا مدت زمان‌های درمان جایگزین یا برای توصیف کامل اثرات زیرگروه‌ها نداشت. مطالعه ما یک مطالعه تصادفی‌سازی شده مبتنی بر نشانگر زیستی بود که آسپرین کمکی با دوز روزانه ۱۶۰ میلی‌گرم را با دارونما از نظر عود سرطان کولورکتال در بیماران دارای تغییرات سوماتیک در ژن‌های مسیر PI3K مقایسه کرد. مطالعه نشان داد که آسپرین طی یک دوره ۳ ساله، شیوع عود سرطان کولورکتال را در بیماران دارای جهش‌های نقطه‌ای PIK3CA نسبت به دارونما به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد و شواهدی ارائه کرد که مزیت آسپرین همچنین توسط حضور سایر تغییرات سوماتیک در ژن‌های مسیر PI3K پیش‌بینی می‌شود. با توجه به داده‌های مشاهده‌ای، ژنومی و مطالعات اولیه پیشین، یافته‌های ما از ادغام آسپرین در مراقبت بالینی برای یک زیرگروه مولکولی مشخص از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال حمایت می‌کند.

گزارش موردی

نویسندگان :
Matthew A. Crane, M.D Nicholas G. Economos, M.D., Ph.D.Anand Vaidya, M.D. Caroline M. Apovian, M.D. Nicolette J. Rodriguez, M.D.,M.P.H.
ترجمه: گیلدا خسرونیا

زنی ۶۳ ساله با سابقه‌ی یک ماهه‌ی تهوع و استفراغ مقاوم و رو به وخامت به بخش اورژانس مراجعه کرد. وی در طی این دوره کاهش اشتها، همراه با استفراغ غیر صفراوی و غیر خونی را گزارش نمود. او طی یک ماه گذشته از احساس سوزش شکم شکایت داشت که در ناحیه فوقانی و سمت راست شکم بروز کرده و به سمت پشت انتشار می‌یافت. وی ارتباطی میان این درد و مصرف غذا احساس نمی‌کرد. استفاده از داروهای بدون نسخه شامل امپرازول و فاموتیدین موجب کاهش درد یا تهوع نشد. او بروز علائم خود را به افزایش سطح استرس نسبت می‌داد. وی کاهش وزنی معادل ۱۸ کیلوگرم (۱۹.۴ درصد از وزن کل بدن) طی سال گذشته را گزارش نمود که این روند در ماه اخیر تسریع یافته بود. او کاهش وزن خود را به آغاز درمان با سما گلوتاید از یک سال قبل نسبت داد؛ در آن زمان شاخص توده‌ی بدنی وی (وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر) حدود ۳۲ بود

سابقه بیمار

سابقه پزشکی:

* اضطراب
* بیماری مزمن کلیوی مرحله ۲ (سطح پایه‌ی کراتینین حدود ۱.۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر؛ نرخ فیلتراسیون گلومرولی پایه حدود ۶۵ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای ۱.۷۳ متر مربع سطح بدن).
* بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD)
* رادیکولوپاتی کمری با درد مزمن کمر
* افسردگی
* بیماری رفلاکس معده به مری (GERD)
* هیپرلیپیدمی
* فشار خون بالا اولیه
* اختلال مصرف اپیوئید
* دیابت نوع ۲

سابقه جراحی:

* جراحی غضروف زانو ۱۵ سال پیش از زمان مراجعه فعلی
* جراحی گلو

سابقه اجتماعی:

* گزارش تجربه ی استرس بین فردی و در حال جا به جایی به منزل جدید می باشد.
* مصرف سیگار: سابقه مصرف روزانه نیم پاکت سیگار به مدت ۴۰ سال، ولی بیش از ۱۰ سال که پیش از زمان مراجعه فعلی ترک کرده است.
* مصرف الکل یا مواد مخدر غیرقانونی: گزارش نشده است.
* استفاده طولانی مدت تحت نظارت کلینیک از متادون برای درد کمر گزارش شده است.

داروها:

* آلبوترول، ۹۰ میکروگرم به ازای هر پاف، یک پاف هر ۶ ساعت در صورت نیاز
* آلپرازولام، قرص ۰.۵ میلی گرم یک بار در شب
* آملودیپین، ۵ میلی‌گرم، یک بار در روز
* آسپرین، ۸۱ میلی گرم یک بار در روز
* بود زونایند ـ فورموترول، به ترتیب ۱۶۰ میکروگرم و ۵،۶ میکروگرم به ازای هر پاف، دو پاف دو بار در روز
* بوسپیرون، ۱۰ میلی‌گرم، یک بار در روز
* گاباپنتین، ۳۰۰ میلی‌گرم، سه بار در روز
* هیدروکلروتیازید، ۱۲.۵ میلی‌گرم، یک بار در روز
* لیزینوپریل، ۵ میلی‌گرم، یک بار در روز
* متفورمین، ۵۰۰ میلی‌گرم، یک بار در روز
* متادون، ۳۰ میلی‌گرم، یک بار در روز
* امپرازول، ۲۰ میلی‌گرم، یک بار در روز
* رفلومیلاست، ۵۰۰ میکروگرم، یک بار در روز
* روز وواستاتین، ۴۰ میلی‌گرم، یک بار در روز
* سما گلوتاید، ۲ میلی‌گرم، یک بار در هفته
* ترامادول، ۵۰ میلی‌گرم، هر ۶ ساعت در صورت نیاز برای درد

سابقه خانوادگی:

* مادر سرطان تخمدان
* پدر ملانوما

معاینه بالینی

علائم حیاتی:

* دما: ۳۶.۸ درجه سانتی گراد (دهانی)
* نبض: ۶۰ ضربه در دقیقه
* فشار خون: ۱۰۹/۴۷ میلی‌متر جیوه
* نرخ تنفس: ۱۸ تنفس در دقیقه
* اشباع اکسیژن: ۹۶٪ در هوای محیط
* قد: ۱۷۰.۲ سانتی‌متر
* وزن: ۷۵ کیلوگرم
* شاخص توده بدنی: ۲۵

ظاهر عمومی:

* بیمار به نظر ناراحت می‌رسد اما در وضعیت اورژانسی یا خطر حاد قرار ندارد.

سر، چشم‌ها، گوش‌ها، بینی و گلو (HEENT):

* غشاهای مخاطی مرطوب

قلب:

* ضربان و ریتم منظم
* بدون سوفل صداهای مالش یا گالپ

پوست:

* بدون قرمزی ضایعه یا سیانوز

ریه‌ها:

- صداهای تنفسی واضح در سمع بدون افزایش تلاش تنفسی یا استفاده از عضلات کمکی
- بدون ویزینگ

شکم:

- صداهای روده‌ای حاضر
- علامت مورفی منفی
- شکم نرم و غیر متسع
- در زمان پذیرش، حساسیت به لمس در
- ناحیه راست شکم مشاهده شد

اندام‌ها (دستها و پاها):

- گرم و دارای خون‌رسانی مناسب
- بدون ادم
- پرشدگی مویرگی کمتر از ۲ ثانیه

غدد لنفاوی:

- لنفادنوپاتی قابل لمس گردنی مشاهده نشد

سیستم عصبی:

- بیدار و هوشیار
- پاسخ گویی مناسب به سؤالات

هوشیار نسبت به زمان فرد مکان و موقعیت

مطالعات تصویر برداری

سی تی اسکن (CT)

- سی تی اسکن شکم و لگن بدون تزریق ماده حاجب به دلیل آسیب حاد کلیه انجام شد که اتساع متوسط مجاری صفراوی تا سطح آمپولا را نشان داد. معده به طور متوسط با مواد لیمه جامد متسع بود. ضایعه کانونی در کبد مشاهده نشد. بار مدفوعی قابل توجه وجود داشت، بدون شواهدی از انسداد روده. عکس رادیولوژی

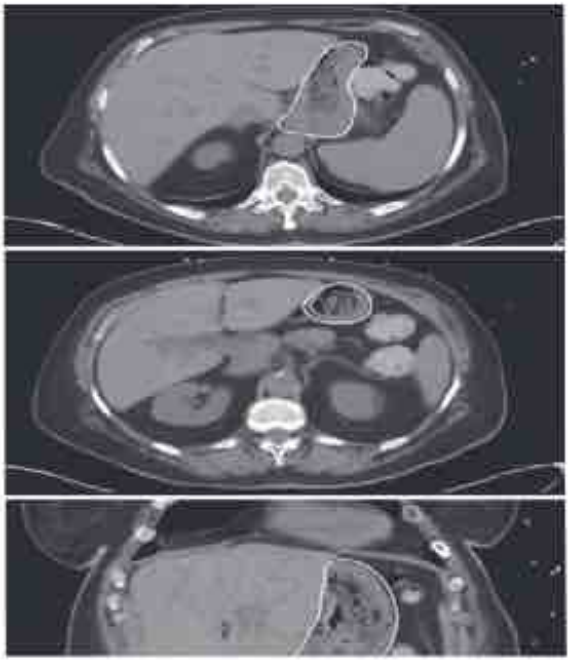
کلانژیوپانکراستوگرافی تشدید مغناطیسی (MRCP)

کلانژیوپانکراستوگرافی با تشدید مغناطیسی (MRCP) اتساع مجاری خارج کبدی را نشان داد، به طوری که قطر مجرای صفراوی مشترک تا ۱.۴ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد هیچ سنگ مجرای صفراوی (کلدوکولیتیازیس) یا توده انسدادی شناسایی نشد. این یافته‌ها به احتمال زیاد با اتساع صفراوی غیر انسدادی در زمینه‌ی مصرف مزمن اپیوئید مرتبط دانسته شدند. تصویربرداری همچنین وجود توده‌ای در معده با نمای لکه لکه را نشان داد که احتمالاً ناشی از حبس هوا در نظر گرفته شد.

روند بالینی و مدیریت اولیه:

بیمار در روز بستری شدن در بیمارستان از تهوع و استفراغ مداوم رنج می‌برد. وی گزارش کرد که چند ماه پیش، به منظور کنترل درد مزمن کمر، حدود ۲۴ قرص ایبوپروفن را طی یک هفته مصرف کرده بود. پس از انجام کلانژیوپانکراستوگرافی با تشدید مغناطیسی، تشخیص افتراقی برای اتساع صفراوی غیر انسدادی مشاهده شده شامل مصرف مزمن اپیوئید، بزوار معده یا احتمالاً هر دو مورد بود. استفاده از سماگلوتاید یا اپیوئیدها می‌توانند باعث تأخیر در تخلیه معده شود که خطر تشکیل بزوار را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، تصویربرداری سیتی

نگرانی بابت تجمع مواد نیمه جامد در معده را ایجاد کرد. با توجه به علائم بیمار و مصرف ایبوپروفن، بیماری زخم پپتیک نیز مد نظر قرار گرفت. در ادامه، آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش (EGD) انجام شد



مبانی بزوآرهای معده

بزوآرهای معده ممکن است به طور تصادفی در بیمار بدون علامت یافت شوند. در صورت بروز علائم بیماران ممکن است با نشانه های غیر اختصاصی دستگاه گوارش شامل درد، تهوع، استفراغ و ناراحتی شکمی مراجعه کنند. بیماران همچنین ممکن است با علائم خونریزی ناشی از زخم شامل مدفوع خونی یا قیری، هماتمز و کم خونی مراجعه کنند. بزوآرها بر اساس مواد تشکیل‌دهنده‌ی خود طبقه‌بندی می‌شوند.

* **فیتو بزوآرها** از مواد میوه یا سبزیجات تشکیل می‌شوند.
* **تریکو بزوآرها** از موی بلعیده شده تشکیل می‌شوند و با تریکوتیلومانیا و اختلالات روانی همراه شناسایی می‌گردند.
* **فارماکوبزوآرها** از داروها تشکیل می‌شوند و با مصرف بیش از حد قرص همانند موارد خودکشی مرتبط هستند. این نوع بیزوآرها ممکن است باعث طولانی شدن دوره‌ی جذب دارو شوند.
* انواع دیگری نیز توصیف شده‌اند، از جمله **لاکتوبزوآرها** (تشکیل شده از پروتئین شیر) در نوزادان و **بیزوآرهای ناشی از جسم خارجی**.



ویژگی‌های اپیدمیولوژیک:

* بیزوآرهای معده در جمعیت عمومی نادر هستند. خطر بروز آن در افرادی که برخی غذاها را مصرف می‌کنند (مانند خرمالو، آناناس، کشمش و کرفس) بالاتر است.

* داده‌های موجود نشان می‌دهند که بیزوآرهای معده در کمتر از ۰/۵٪ از آندوسکوپی‌های فوقانی دستگاه گوارش (EGD) شناسایی می‌شوند. کاهش

حرکات معده می‌توانند در تشکیل بیزوار نقش داشته باشد. عوامل متعددی ممکن است در این امر دخیل باشند.

- علل آناتومیک مانند تغییرات پس از جراحی (شامل تغییرات ناشی از جراحی باریاتریک یا سایر جراحی های معده
- شرایط پزشکی مانند تأخیر در تخلیه معده، دیابت و نوروپاتی خودکار
- داروهایی که بر حرکات معده تأثیر می‌گذارند، از جمله آگونیست‌های گیرنده پپتید ۱- شبه گلوکاگون، عوامل مخدر (هر دو مورد توسط این بیمار مصرف می‌شد) و داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای.

تشخیص

تشخیص می‌تواند بر اساس تصویر برداری یا آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش انجام شود. سی تی اسکن ممکن است توده‌ای در معده نشان دهد. تشخیص با مشاهده‌ی توده‌ای با نمای لکه لکه‌ای که ناشی از حبس هوا در داخل بزوار است تقویت می‌شود. تشخیص معمولاً در آندوسکوپی واضح است، جایی که تجمعی از مواد مصرف شده مشاهده می‌شود.

درمان:

سما گلوتاید در زمان پذیرش بیمار در بیمارستان قطع شد. تلاش برای حل شیمیایی با استفاده از نوشابه (کولا) انجام شد با توجه به سابقه دیابت بیمار توصیه به استفاده از نوشابه بدون قند شد. برنامه‌ی اولیه برای مصرف ۳۰۰۰ میلی‌لیتر کولا طی ۱۲ ساعت به دلیل تمایل کم بیمار به نوشیدنی‌های گازدار، به حدود ۱۵۰۰ میلی‌لیتر در روز تغییر یافت در روز دوم مصرف کولا رژیمی، بیمار احساس کشیدگی ناگهانی در شکم خود را گزارش داد که بلافاصله پس از آن تهوع و ناراحتی شکمی وی کاهش یافت. آندوسکوپی فوقانی تکراری نشان داد که بزوار دیگر مشاهده نمی‌شود.

نتیجه بالینی بیمار

در بیمارستان، بیمار به رژیم غذایی عادی منتقل شد بدون اینکه عوارض جانبی مشاهده شود و در زمان ترخیص، هیچ تهوع، استفراغ یا درد شکمی نداشت. مصرف سماگلوتاید قطع شد؛ متادون و ترامادول به صورت مورد نیاز ادامه یافتند. بیمار درمان با امپرازول دو بار در روز را آغاز کرد. پس از ترخیص، اشتهای بیمار افزایش یافت و وزن او از ۷۴ کیلوگرم در زمان ترخیص به ۸۴ کیلوگرم سه ماه بعد رسید (شاخص توده بدنی به ۲۹ افزایش یافت). سه ماه بعد هموگلوبین A1c وی برابر با ۶/۶ بود (افزایش از ۶/۳ که دو ماه پیش از بستری اندازه گیری شده بود). به بیمار توصیه شد تا برای انجام مطالعات برای تخلیه معده، پیگیری با پزشک مراقبت‌های اولیه خود داشته باشد. اگرچه این مطالعه هنوز تکمیل نشده است، بیمار در مراجعات بعدی طی ماه های بعد از رفع کامل علائم خود خبر داد.

نکات آموزشی:

آگونیست‌های گیرنده GLP-1 در کاهش وزن و درمان دیابت نوع ۲ مؤثر هستند، اما با طیف وسیعی از عوارض گوارشی از جمله تأخیر در تخلیه معده همراه اند که می‌تواند موجب استعداد به تشکیل بزوار شود.

* قطع یا کاهش دوز آگونیست‌های گیرنده GLP-1 شایع است و در صورت بروز عوارض گوارشی شدید ممکن است لازم باشد. قطع این داروها در زمان بروز عوارض گوارشی ممکن است با افزایش وزن و تشدید کنترل قند خون همراه باشد

* بزوارهای معده اغلب با علائم غیر اختصاصی دستگاه گوارش شامل تهوع، استفراغ، درد شکمی و کاهش وزن تظاهر می‌کنند. تشخیص نیازمند میزان بالای ظن بالینی است.

* بزوآرهای ناشی از مواد غذایی می‌توانند در بیماران با وضعیت بالینی پایدار، در مرحله اولیه با تجویز خوراکی کولا مدیریت شوند. این مداخله عموماً از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است و با خطر کمتری از عوارض نسبت به روش‌های تهاجمی همراه است.

مقایسه کتامین و اتومیدیت در لوله‌گذاری نای بیماران بزرگسال بدحال

نویسندگان :
Jonathan D. Casey, M.D. Kevin P.Seitz, M.D., Brian E. Driver, M.D., Kevin W.Gibbs, M.D., Adit A. Ginde, M.D., M.P.H., Stacy A. Trent, M.D., M.P.H., Derek W. Russell, M.D.

ترجمه: گیلدا خسرونیا

سالانه در سراسر جهان بیش از ۱۳ میلیون بزرگسال بدحال تحت لوله‌گذاری نایی اورژانسی قرار می‌گیرند و حدود ۳۰ درصد از این بیماران پیش از ترخیص از بیمارستان جان خود را از دست می‌دهند. تقریباً تمام بیمارانی که در بخش اورژانس یا واحد مراقبت‌های ویژه تحت لوله‌گذاری نایی قرار می‌گیرند، برای انجام این اقدام دارویی جهت القای بیهوشی دریافت می‌کنند. اینکه انتخاب داروی القای بیهوشی در بزرگسالان بدحال تا چه اندازه بر خطر مرگ یا سایر پیامدهای بالینی تأثیر می‌گذارد، هنوز نامشخص است. در ایالات متحده، اتومیدیت شایع‌ترین دارویی است که برای القای بیهوشی هنگام لوله‌گذاری نایی اورژانسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این داروی آرام‌بخش- خواب‌آور مشتق از ایمیدازول که بر گیرنده‌های گابا (۷- آمینوبوتیریک اسید) اثر می‌گذارد، به دلیل شروع اثر سریع و تأثیر اندک بر فشار خون و ضربان قلب، به عنوان دارویی ایده‌آل برای القای بیهوشی در بزرگسالان بدحال توصیف شده است. با این حال، اتومیدیت آنزیم β۱۱-هیدروکسیلاز در غدد فوق کلیوی را مهار می‌کند و یک دوز از آن می‌تواند تولید کورتیزول را تا ۷۲ ساعت کاهش دهد. نگرانی‌ها نسبت به اینکه نقص کورتیکواستروئید القا شده توسط اتومیدیت ممکن است منجر به اختلال عملکرد اندام‌ها و مرگ شود - به ویژه در بیماران مبتلا به سپسیس- باعث شده است که نهادهای نظارتی در چندین کشور، اتومیدیت را از بازار حذف کنند. کتامین، که بر گیرنده‌های N- متیل -D - آسپارتات اثر می‌گذارد و تولید کورتیزول را مختل نمی‌کند، به طور فزاینده‌ای به عنوان جایگزینی برای اتومیدیت در القای بیهوشی بیماران بحرانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به اینکه تجویز کتامین موجب افزایش غلظت کاتکولامین‌ها در پلاسما می‌شود، فرض بر

این است که این دارو در جریان لوله‌گذاری، پایداری همودینامیک بیماران را بهتر از دیگر داروهای القایی حفظ می‌کند. با این حال، کتامین همچنین دارای اثر منفی بر قدرت انقباضی قلب (اینوتروپ منفی) و گشادکننده عروق است، و مطالعات مشاهده‌ای نشان داده‌اند که دریافت کتامین با بروز هیپوتانسیون، آریتمی و ایست قلبی در طول لوله‌گذاری همراه است. مطالعات تصادفی‌سازی شده کوچک و متوسط و متا آنالیزهایی که در آنها کتامین با اتومیدیت مقایسه شده‌اند، نتایج متناقضی را نشان داده‌اند؛ برخی از این مطالعات حاکی از آن است که استفاده از کتامین خطر مرگ را کاهش می‌دهد، در حالی که برخی دیگر تفاوت قابل توجهی در نتایج مشاهده نکرده‌اند. برای بررسی اثرات استفاده از کتامین در مقایسه با اتومیدیت برای القای بیهوشی طی لوله گذاری نایی اورژانسی، ما مطالعه تصادفی‌سازی شده‌ای با عنوان «آزمایش تصادفی انتخاب آرام بخش برای لوله گذاری» (RSI) را انجام دادیم. فرض ما بر این بود که استفاده از کتامین منجر به کاهش میزان مرگ و میر خواهد شد

روش‌ها طرح و نظارت مطالعه

گروه تحقیقات مراقبت‌های ویژه پراگماتیک، این مطالعه پراگماتیک چند مرکزی، تصادفی، بدون کورسازی و با طراحی گروه‌های موازی را انجام داد، که در آن استفاده از کتامین در مقایسه با اتومیدیت برای القای بیهوشی طی لوله‌گذاری اورژانسی تراشه در بیماران بزرگسال بحرانی مورد ارزیابی قرار گرفت. مطالعه توسط تیم تحقیقاتی آغاز شد و توسط هیئت بازبینی اخلاق مؤسسه در مرکز پزشکی دانشگاه وندر بیلت و همچنین سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تأیید شد. گروه پژوهشی Pragmatic Critical Care Research Group این کارآزمایی بالینی عمل‌گرا، چند مرکزی تصادفی‌سازی شده بدون کورسازی و با طراحی موازی را انجام داد که در آن کاربرد کتامین با اتومیدات برای القای بیهوشی در جریان انتوباسیون اورژانسی نای در بزرگسالان بدحال مورد مقایسه قرار گرفت. این کار آزمایی به ابتکار پژوهشگران آغاز شد و به تأیید کمیته اخلاق پژوهشی (Institutional Review Board) در مرکز پزشکی دانشگاه وندر بیلت و همچنین سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) رسید. این کارآزمایی بر اساس معافیت از الزامات اخذ رضایت آگاهانه در پژوهشهای اورژانسی انجام شد. نویسندگان صحت و جامعیت داده‌ها و نیز پایبندی کامل اجرای کارآزمایی به پروتکل پژوهش را تضمین کردند. نهادهای تأمین‌کننده منابع مالی هیچ نقشی در طرح‌ریزی، طراحی یا اجرای کارآزمایی، گردآوری، مدیریت، تحلیل، تفسیر یا ارائه داده‌ها، و همچنین در نگارش، بازبینی یا تأیید نسخه نهایی دست نوشته نداشتند. مراکز انجام کارآزمایی و جمعیت بیمار این کارآزمایی در ۱۴ مرکز (شامل ۶ بخش اورژانس و ۸ بخش مراقبت‌های ویژه) در ۶ مرکز پزشکی در سراسر ایالات متحده آمریکا انجام شد. بیماران بدحال با سن ۱۸ سال یا بیشتر که تحت انتوباسیون نای با استفاده از داروی القای بیهوشی قرار می‌گرفتند، واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. بیماران در صورتی که باردار بودند، زندانی بودند یا تشخیص اولیه ترومما مراجعه کرده بودند،

یا نیاز فوری به انتوباسیون نای داشتند به گونه‌ای که امکان تصادفی سازی وجود نداشت، از مطالعه حذف می‌شدند. همچنین، بیمارانی که پزشکان معالج تشخیص دادند استفاده از کتامین یا اتومیدات ضروری یا ممنوع است، از مطالعه حذف می‌شدند.

تصادفی‌سازی

بیماران به صورت تصادفی با نسبت ۱ به ۱ تخصیص یافتند تا برای القای بیهوشی هنگام لوله گذاری نای، کتامین یا اتومیدات دریافت کنند. تخصیص بیماران به گروه‌های کارآزمایی در پاکت‌های شماره‌گذاری شده به صورت متوالی قرار داده شد و تا زمان ثبت نام بیماران مخفی باقی ماند. پس از تصادفی‌سازی، پزشکان و کارکنان پژوهشی از تخصیص گروه‌ها مطلع شدند.

مداخلات

برای بیمارانی که به گروه کتامین تخصیص یافته بودند، پزشکان موظف بودند کتامین را به صورت وریدی برای القای بیهوشی هنگام لوله‌گذاری نای تجویز کنند. یک نوموگرام فهرستی از دوزهای کتامین (به میلی‌گرم) ارائه می‌داد که بر اساس وزن بیمار تعیین شده بود و شامل دوز کامل (۲/۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، دوز متوسط (۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و دوز کاهش یافته (۱/۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بود. پزشکان دوز کتامین مورد نظر برای تجویز را انتخاب می‌کردند. برای بیمارانی که به گروه اتومیدات تخصیص یافته بودند، پزشکان موظف بودند اتومیدات را به صورت وریدی برای القای بیهوشی هنگام لوله‌گذاری نای تجویز کنند. یک نوموگرام فهرستی از دوزهای اتومیدات (به میلی گرم) ارائه می‌داد که بر اساس وزن بیمار تعیین شده بود و شامل دوز کامل (۳/۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) دوز متوسط (۰/۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و دوز کاهش یافته (۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بود. پزشکان دوز اتومیدات مورد نظر برای تجویز را انتخاب می‌کردند. تمامی جنبه‌های دیگر مراقبت پزشکی بیماران بر اساس تشخیص و تصمیم پزشکان معالج انجام شد، از جمله: تجویز وازوپرسورها قبل از القای بیهوشی، انتخاب داروی مسدودکننده عصبی عضلانی برای انتوباسیون، روش‌های آرام‌بخشی و تسکین درد در طول تهویه مکانیکی و تجویز مایعات وریدی، و وازوپرسورها و گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک.

گردآوری داده‌ها

یک ناظر آموزش‌دیده که در روند انجام لوله‌گذاری دخالتی نداشت، داده‌هایی را درباره مدت زمان انتوباسیون، فشار خون سیستولیک و تجویز وازوپرسورها در فاصله زمانی بین القای بیهوشی تا دو دقیقه پس از لوله‌گذاری جمع‌آوری می‌کرد. بلافاصله پس از انتوباسیون، پزشکان گزارش می‌دادند که آیا بیمار بین زمان القای بیهوشی تا دو دقیقه پس از انتوباسیون دچار آریتمی یا ایست قلبی شده است یا خیر. کارکنان کارآزمایی پرونده‌های پزشکی بیماران را بررسی کردند تا اطلاعات مربوط به ویژگی‌های پایه‌ای، مراقبت‌های انجام شده در حین و پس از پروسیجر و نتایج بالینی را جمع‌آوری کنند. آنها اطلاعات مربوط به مرگ و میر را از پرونده‌های پزشکی، سوابق عمومی آمار حیاتی، و

تماس‌های پیگیری تلفنی با بیماران یا خانواده‌ها در ۳ و ۱۲ ماه بعد جمع‌آوری کردند.

نتایج

نتیجه اصلی، مرگ بیمار در بیمارستان تا روز ۲۸ بود. این مرگ شامل مرگ به هر علت که بین زمان ثبت نام و ۲۸ روز پس از آن رخ می‌داد می‌شد و پیگیری پس از ترخیص از بیمارستان پایان می‌یافت[36]. تنها نتیجه ثانویه، کلاپس قلبی- عروقی در حین انتوباسیون بود، که شامل وقوع هر یک از موارد زیر از زمان القای بیهوشی تا دو دقیقه پس از انتوباسیون نای می‌شد: فشار خون سیستولیک کمتر از ۶۵ میلی‌متر جیوه، دریافت دوز جدید یا افزایش یافته وازوپرسورها، یا ایست قلبی. در طول پروسیجر (مثلاً انتوباسیون)، پژوهشگران به چند شاخص مهم فیزیولوژیک بیمار توجه کردند تا ببینند چه تغییراتی رخ می‌دهد. این شاخص‌ها شامل موارد زیر بودند کمترین فشار خون سیستولیک که بیمار در طول پروسیجر تجربه کرده است. کمترین فشار خون سیستولیک کمتر از ۸۰ میلی متر جیوه، یعنی وقتی فشار خون خیلی پایین آمده باشد. بیشترین فشار خون سیستولیک بالای ۱۸۰ میلی‌متر جیوه، یعنی وقتی فشار خون خیلی بالا رفته باشد. کمترین سطح اشباع اکسیژن که بیمار در طول پروسیجر داشته است. کمترین اشباع اکسیژن کمتر از ۸۰٪، یعنی وقتی میزان اکسیژن خون بسیار پایین باشد. تمام این موارد در فاصله زمانی بین القای بیهوشی تا دو دقیقه پس از انتوباسیون بررسی شدند. علاوه بر آن، پژوهشگران موفقیت انتوباسیون در اولین تلاش و مدت زمان از القای بیهوشی تا انجام لوله‌گذاری را نیز اندازه‌گیری کردند. نتایج بالینی اکتشافی شامل تعداد روزهایی بود که بیمار: نیاز به ونتیلاتور نداشت، نیاز به وازوپرسور نداشت و در بخش مراقبت‌های ویژه حضور نداشت. نتایج ایمنی شامل موارد زیر بود فشار خون سیستولیک بیمار ۲۴ ساعت پس از ثبت نام و ادامه دریافت وازوپر سورها در ۲۴ ساعت پس از ثبت نام

نتایج بیماران

بین ۶ آوریل ۲۰۲۲ تا ۱۰ اوت ۲۰۲۵، مجموعاً ۳۴۳۹ بیمار برای ورود به مطالعه ارزیابی شدند که از این تعداد، ۲۳۶۷ بیمار (۶۸/۸٪) واجد شرایط شناخته شده و در تصادفی‌سازی شرکت کردند. دو بیمار که پس از ثبت نام مشخص شد زندانی هستند، از تمام تحلیل‌ها حذف شدند. باقی مانده ۲۳۶۵ بیمار در جمعیت مطالعه قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۶۰ سال بود، ۴۶/۷٪ به سپسیس یا شوک سپتیک مبتلا بودند و ۲۲٪ وازوپرسور دریافت می‌کردند. لوله‌گذاری نای برای ۵۵/۷٪بیماران در بخش اورژانس (ED) و برای ۴۴/۳٪ بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) انجام شد. در مجموع، ۱۱۷۶ بیمار به گروه کتامین و ۱۱۸۹ بیمار به گروه اتومیدات تخصیص یافتند. پیگیری شش بیمار پیش از روز ۲۸ قطع شد و تحلیل نتایج در روز ۲۸ شامل ۱۱۷۳ بیمار در گروه کتامین و ۱۱۸۶ بیمار در گروه اتومیدات شد. داروهای مورد استفاده برای لوله‌گذاری نای از ۱۱۷۶ بیمار گروه کتامین ۱۱۶۷ بیمار (۹۹/۲٪) کتامین دریافت کردند و از ۱۱۸۹

بیمار گروه اتومیدات، ۱۱۸۴ بیمار (۹۹/۶٪) اتومیدات دریافت کردند. میانگین دوز کتامین برابر با ۱۴۰ میلی‌گرم بود (دامنه بین چارکی، ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم) که معادل ۱.۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دامنه بین چارکی، ۱/۴ تا ۲/۰) بود. میانگین دوز اتومیدات برابر با ۲۰ میلی‌گرم بود (دامنه بین چارکی، ۲۰ تا ۲۵ میلی‌گرم) که معادل ۰/۲۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (دامنه بین چارکی، ۰/۲۴ تا ۰/۳۱) بود. تقریباً ۲٪ از بیماران هر گروه در طول القای بیهوشی، پروپوفول، بنزودیازپین یا اوپیات دریافت کردند. در مجموع، ۹۹/۷٪ از بیماران هر دو گروه یک داروی مسدود کننده عصبی- عضلانی دریافت کردند.

نتیجه اصلی

مرگ در بیمارستان تا روز ۲۸ در ۳۳۰ نفر از ۱۱۷۳ بیمار (۲۸/۱٪) گروه کتامین و در ۳۴۵ نفر از ۱۱۸۶ بیمار (۲۹/۱٪) گروه اتومیدات رخ داد. مرگ در هر مکان تا روز ۲۸ (یکی از تحلیل‌های حساسیت) در ۳۷۸ نفر از ۱۱۷۳ بیمار (۳۲.۲٪) گروه کتامین و در ۳۸۴ نفر از ۱۱۸۶ بیمار (۳۲/۴٪) گروه اتومیدات رخ داد. تمام تحلیل‌های حساسیت نتایجی مشابه تحلیل اصلی نشان دادند و تحلیل‌های زیرگروهی نیز همین روند را تأیید کردند، از جمله تحلیل‌های زیر گروهی، زیر گروه ۱۱۰۱ بیمار مبتلا به سپسیس یا شوک سپتیک بود، که در آن مرگ در بیمارستان در ۳۸/۸٪ بیماران گروه کتامین و ۳۸/۲٪ بیماران گروه اتومیدات رخ داد.

نتیجه ثانویه

کلاپس قلبی- عروقی در حین انتوباسیون در ۲۶۰ نفر از ۱۱۷۶ بیمار (۲۲/۱٪) گروه کتامین و در ۲۰۲ نفر از ۱۱۸۹ بیمار (۱۷/۰٪) گروه اتومیدات رخ داد. در میان بیماران مبتلا به سپسیس یا شوک سپتیک، کلاپس قلبی- عروقی در ۳۰/۶٪ بیماران گروه کتامین و در ۲۰/۹٪ بیماران گروه اتومیدات رخ داد. در میان بیماران با شدت بالای بیماری (تعریف شده بر اساس امتیاز APACHE II ≥ ۲۰؛ این امتیاز از ۰ تا ۷۱ است و امتیاز بالاتر نشان‌دهنده شدت بیماری بیشتر است)، کلاپس قلبی- عروقی در ۳۱/۴٪ بیماران گروه کتامین و در ۲۰/۷٪ بیماران گروه اتومیدات رخ داد.

نتایج اکتشافی

میانگین کمترین فشار خون سیستولیک در فاصله زمانی بین القای بیهوشی تا دو دقیقه پس از انتوباسیون نای، در گروه کتامین ۱۱۲ میلی‌متر جیوه (دامنه بین چارکی، ۹۲ تا ۱۳۸) و در گروه اتومیدات ۱۱۸ میلی‌متر جیوه (دامنه بین چارکی، ۹۸ تا ۱۴۱) بود. در مجموع، ۱۶۴ نفر از ۱۱۳۸ بیمار (۱۴/۴٪) گروه کتامین و ۱۲۳ نفر از ۱۱۵۶ بیمار (۱۰/۶٪) گروه اتومیدات در فاصله زمانی بین القای بیهوشی تا دو دقیقه پس از انتوباسیون نای، فشار خون سیستولیک کمتر از ۸۰ میلی‌متر جیوه داشتند. کاهش فشار خون سیستولیک بیش از ۳۰ میلی متر جیوه در این بازه زمانی در ۲۶۵ نفر از ۱۱۰۹ بیمار (۲۳/۹٪) گروه کتامین و در ۱۶۵ نفر از ۱۱۲۶ بیمار (۱۴/۷٪) گروه اتومیدات رخ داد. میانگین زمان از القای بیهوشی تا انجام موفقیت‌آمیز انتوباسیون در گروه کتامین ۱۱۲ ثانیه (دامنه بین چارکی، ۸۶ تا ۱۵۵) و در گروه اتومیدات ۱۰۳ ثانیه (دامنه بین چارکی، ۸۰ تا ۱۳۴) بود.

میانگین تعداد روزهای بدون نیاز به ونتیلاتور، بدون نیاز به وازوپرسور و بدون بستری در ICU در دو گروه تقریباً مشابه بود و سایر نتایج اکتشافی نیز همین وضعیت را نشان دادند.

نتایج ایمنی

تاکی کاردی بطنی در فاصله زمانی بین القای بیهوشی تا دو دقیقه پس از انتوباسیون در ۹ نفر از ۸۸۴ بیمار (۱/۰٪) گروه کتامین و در ۲ نفر از ۹۰۵ بیمار (۰/۲٪) گروه اتومیدات رخ داد. در مجموع، ۴۲۰ نفر از ۱۰۷۹ بیمار (۳۸/۹٪) گروه کتامین و ۴۵۸ نفر از ۱۰۸۲ بیمار (۴۲/۳٪) گروه اتومیدات ۲۴ ساعت پس از ثبت نام همچنان وازوپرسور دریافت می‌کردند.

بحث

در میان بزرگسالان بدحال که تحت انتوباسیون اورژانسی نای قرار گرفتند در این کارآزمایی چند مرکزی و تصادفی‌سازی شده، استفاده از کتامین برای القای بیهوشی منجر به کاهش معنی دار مرگ نسبت به اتومیدات نشد. به نظر می‌رسد . شیوع عوارض قلبی- عروقی در حین انتوباسیون در گروه کتامین بالاتر از گروه اتومیدات بوده است. این یافته‌ها اهمیت دارند، زیرا نگرانی وجود دارد که کاهش تولید کورتیکوستروئید ناشی از اتومیدات ممکن است ریسک مرگ بیماران را افزایش دهد نگرانی ای که باعث شده محدودیت‌هایی در دسترسی به اتومیدات توسط مراجع قانونی اعمال شود و همچنین باعث شده پزشکان از داروهایی استفاده کنند که احتمال بروز بی‌ثباتی همودینامیک بیشتری دارند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که استفاده از اتومیدات برای القای بیهوشی می‌تواند تولید کورتیزول را تا ۷۲ ساعت مختل کند. با این حال، هنوز مشخص نیست که آیا این اختلال در تولید کورتیزول ریسک مرگ را افزایش می‌دهد یا خیر. در مطالعات بزرگ مشاهده‌ای بزرگسالان بدحال که کتامین دریافت کرده بودند، نسبت به کسانی که اتومیدات دریافت کرده بودند ریسک مرگ کمتری داشتند. کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده قبلی نتایج قطعی و روشنی ارائه نکرده‌اند. در یک کارآزمایی اخیر که شامل ۸۰۱ بیمار در یک مرکز بود، شیوع مرگ تا روز ۷ در گروه کتامین ۷/۸ واحد درصد کمتر (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲/۴ تا ۱۳/۰) از گروه اتومیدات بود، اما شیوع مرگ تا روز ۲۸ بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در یک کارآزمایی چند مرکزی قبلی که شامل ۴۶۹ بیمار بود، شیوع مرگ تا روز ۲۸ بین گروه دریافت‌کننده کتامین و گروه دریافت‌کننده اتومیدات تفاوت معنی داری نداشت، اما در میان بیماران مبتلا به سپسیس، شیوع نارسایی ارگان‌ها و مرگ در گروه کتامین به نظر کمتر از گروه اتومیدات بود. دو فرا تحلیل اخیر که داده‌های تمام ۲۳۸۴ بیمار ثبت نام شده در کار آزمایی‌های تصادفی شده، قبلی را شامل می‌شد، به نتایج متفاوتی رسیدند: یکی نشان داد که استفاده از کتامین احتمالاً با ریسک کمتر مرگ نسبت به اتومیدات همراه است و دیگری هیچ تفاوتی بین دو دارو پیدا نکرد. نگرانی ناشی از این مطالعات قبلی مبنی بر اینکه استفاده از اتومیدات ممکن است ریسک مرگ بیماران را افزایش دهد، باعث شده است که اتومیدات در برخی کشورها از بازار حذف شود و همچنین در برخی دستورالعمل‌ها استفاده از آن توصیه نشود. در میان ۲۳۶۵ بیمار شرکت‌کننده در

این کارآزمایی - تقریباً به اندازه جمع بیماران در تمام کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده قبلی - هیچ تفاوت معنی‌داری در شیوع مرگ بین گروه کتامین و گروه اتومیدات در هیچ نقطه زمانی یا هیچ زیر گروهی مشاهده نشد. یکی از دلایلی که کتامین به طور فزاینده برای القای بیهوشی در بزرگسالان بدحال استفاده می‌شود، این است که یک اعتقاد وجود دارد که کتامین نسبت به سایر داروهای القای بیهوشی، پایداری همودینامیک را در طول انتوباسیون بهتر حفظ می کند. برخی از کارشناسان به طور ویژه کتامین را برای انتوباسیون بیماران مبتلا به سپسیس یا کسانی که وازوپرسور دریافت می‌کنند توصیه می‌کنند. نتایج کارآزمایی ما نشان داد که کاهش فشار خون، دریافت وازوپرسورها و تاکی‌کاردی بطنی در حین انتوباسیون به نظر در گروه کتامین نسبت به گروه اتومیدات شایع‌تر بوده‌اند. به نظر می‌رسد این اثرات در میان بیماران مبتلا به سپسیس و کسانی که وازوپرسور دریافت می‌کردند شدیدتر بوده‌اند. اگرچه این نتایج با توصیه‌های برخی دستورالعمل‌ها همخوانی ندارند، اما با نتایج دو مطالعه مشاهده‌ای و یک کارآزمایی تصادفی قبلی مطابقت دارند، که هر یک نشان دادند شیوع عوارض قلبی- عروقی با کتامین بیشتر از اتومیدات است. کارآزمایی ما چندین نقطه قوت دارد. طراحی مطالعه شامل تصادفی سازی برای متوازن کردن ویژگی‌های پایه‌ای بیماران، ثبت نمونه بزرگ از بیماران برای داشتن قدرت آماری کافی جهت شناسایی تفاوت‌های بالینی معنی دار بین گروه‌ها در شیوع مرگ و انجام مطالعه در بخش‌های اورژانس و مراقبت‌های ویژه در چندین مرکز بود تا قابلیت تعمیم نتایج افزایش یابد. مطالعه شدت بیماری کافی داشت (حدود ۳۰٪ بیماران تا روز ۲۸ فوت کردند) و همچنین تعداد کافی از بیماران مبتلا به سپسیس یا شوک سپتیک (بیش از ۱۱۰۰ نفر) و کسانی که وازوپرسور دریافت می‌کردند (بیش از ۵۰۰ نفر) در مطالعه حضور داشتند تا ارتباط فرضی بین دریافت اتومیدات و مرگ به طور معتبر ارزیابی شود. رعایت تخصیص بیماران به گروه‌های مطالعه عالی بود و درصد بیمارانی که داده نتیجه اصلی آنها ناقص بود، پایین بود. کارآزمایی ما همچنین محدودیت‌هایی دارد. مطالعه بیمارانی که با تشخیص اولیه تروما مراجعه کرده بودند را حذف کرده است، بنابراین نتایج ممکن است قابل تعمیم به این گروه از بیماران نباشد. از آنجایی که کارآزمایی کورسازی نشده بود، آگاهی از تخصیص بیماران به گروه‌ها می‌توانست ارزیابی‌های ناظران آموزش دیده از نتایج حین پروسیجر یا تصمیمات درمانی بعدی پزشکان را تحت تأثیر قرار دهد. یافته‌های ما امکان وجود تفاوت‌های کوچک در نتایج به نفع کتامین یا اتومیدات را رد نمی‌کنند و برای داروهایی که به طور گسترده استفاده می‌شوند، حتی تفاوت‌های کوچک می‌توانند از نظر بالینی مهم باشند. کارآزمایی ما کتامین و اتومیدات را مقایسه کرد، بنابراین نتایج اطلاعی درباره اثربخشی یا ایمنی سایر داروهای القای بیهوشی، مانند پروپوفول، بنزودیازپین‌ها یا باربیتورات‌ها ارائه نمی‌دهد. در میان بزرگسالان بدحال که تحت انتوباسیون نای قرار گرفتند، استفاده از کتامین برای القای بیهوشی باعث کاهش معنی‌دار مرگ در بیمارستان تا روز ۲۸ نسبت به اتومیدات نشد.

آیا آنتی بیوتیک‌ها موجب بهبود بقا کیفیت زندگی و آسایش بیماران مبتلا به دمانس پیشرفته و پنومونی می‌شوند؟

نویسندگان :
Aisha Ahmad, B.Sc., and Jenny T. van der Steen, M.Sc., Ph.D., F.G.S.A.

ترجمه: گیلدا خسرونیا

چکیده

بیماران مبتلا به دمانس پیشرفته که به پنومونی مشکوک هستند، در معرض خطر بالای مرگ و میر قرار دارند. آنتی‌بیوتیک‌ها به طور شایع برای این بیماران تجویز می‌شوند؛ با این حال، شواهد اندکی وجود دارد که نشان دهد این درمان‌ها به طور معناداری موجب افزایش طول عمر، بهبود کیفیت زندگی یا ارتقای آسایش بیماران می‌شوند. در عین حال درمان با آنتی‌بیوتیک در این جمعیت می‌تواند با عوارض جانبی همراه باشد، به مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها دامن بزند و برای این بیماران آسیب‌پذیر که در مراحل پایانی زندگی قرار دارند، بار درمانی قابل توجهی ایجاد کند. این مقاله از مجموعه «کارآزمایی فردا» به مرور شواهد موجود می‌پردازد و یک کارآزمایی بالینی را برای پاسخ به این پرسش پیشنهاد می‌کند که «آیا آنتی‌بیوتیک‌ها موجب بهبود بقا، کیفیت زندگی و آسایش بیماران مبتلا به دمانس پیشرفته و پنومونی می‌شوند؟

مسئله

زن ۸۷ ساله‌ای مبتلا به دمانس پیشرفته، با دمای بدن ۳۹/۱ درجه سانتی‌گراد، سرفه خلط‌دار و تعداد تنفس ۲۹ بار در دقیقه، از یک مرکز مراقبت سالمندان به بیمارستان منتقل می‌شود. در وضعیت پایه، بیمار زمین گیر است، توانایی تکلم ندارد و برای انجام تمامی فعالیت‌های روزمره زندگی به طور کامل وابسته است. وی دیگر دختر خود را، که به عنوان نماینده تصمیم‌گیری درمانی او تعیین شده است، به خاطر نمیاورد. نمونه‌گیری نازو فارنژیال از نظر انفلوانزا، ویروس سنسیشیال تنفسی و SARS CoV-2 منفی است و رادیوگرافی قفسه سینه وجود ناحیه‌ای از کنسولیداسیون را در لوب تحتانی ریه چپ نشان می‌دهد. تیم درمانی او در حال بررسی شروع مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها برای احتمال ابتلا به پنومونی با منشاء باکتریایی است. دختر او بیان می‌کند که مادرش هنوز در برخی لحظات، نشانه‌هایی از شادی را نشان می‌دهد. او معتقد است که مادرش تمایل دارد

تا مادامی که کیفیت زندگی پایه خود را حفظ کند و دچار رنج نشود به زندگی ادامه دهد. آیا آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند به طور معنادار طول عمر و کیفیت زندگی این بیمار را بهبود بخشیده و آسایش او را افزایش دهند؟

مزایا و معایب

بیماران مبتلا به دمانس پیشرفته و پنومونی در معرض خطر بالای مرگ و میر قرار دارند، و برخی مطالعات میزان مرگ و میر تا شش ماه را تا ۸۸٪ گزارش کرده‌اند. آنتی‌بیوتیک‌ها معمولاً برای این بیماران با هدف افزایش بقا (یعنی با نیت درمانی) و یا کاهش شدت علائم (یعنی با نیت تسکینی) تجویز می‌شوند. هیچ کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده‌ای وجود ندارد که طول عمر، آسایش یا کیفیت زندگی بیماران مبتلا به دمانس پیشرفته را بین کسانی که آنتی‌بیوتیک برای پنومونی مشکوک دریافت می‌کنند و کسانی که دریافت نمی‌کنند، مقایسه کند. بهترین شواهد موجود تاکنون از مطالعات مشاهده‌ای به دست آمده است که این مطالعات با مشکلاتی مانند سوگیری انتخاب و عوامل مزاحم کنترل نشده محدود شده‌اند. برای مثال تصمیم پزشک درباره تجویز یا عدم تجویز آنتی‌بیوتیک ممکن است تحت تأثیر ارزیابی او از پیش آگهی بیمار قرار گیرد. یک مطالعه مشاهده‌ای نشان داد که تجویز آنتی‌بیوتیک برای عفونت‌های تنفسی تحتانی در این جمعیت سهم بیماران فوت شده طی ۱۰ روز را کاهش می‌دهد (بدون آنتی بیوتیک: ۷۶٪ با آنتی‌بیوتیک: ۳۹٪؛ کاهش مطلق خطر: ۳۷ واحد درصد؛ نسبت خطر تعدیل شده: ۰.۵۱؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ ۰/۳۰ تا ۰/۸۷)، اما پس از ۱۰ روز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نسبت خطر تعدیل شده: ۱/۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ ۰/۴۲ تا ۵/۲). این یافته‌ها نشان می‌دهد که درمان با آنتی‌بیوتیک ممکن است مرگ را تا حدود ۱۰ روز به تعویق اندازد، در حالی که همزمان روند مرگ را طولانی‌تر می‌کند. آنتی‌بیوتیک‌ها همچنین می‌توانند باعث ایجاد ناراحتی شوند، از جمله رنج ناشی از تجویز داروهای تزریقی انتقال به مراکز مراقبت حاد، بروز عوارض جانبی (مانند واکنش‌های آلرژیک، نارسایی کلیوی، اسهال) و عفونت با Clostridioides difficile که می‌تواند کشنده باشد. علاوه بر این استفاده نادرست و بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها شایع است. یک مطالعه مشاهده‌ای روی ساکنان خانه‌های سالمندان مبتلا به دمانس پیشرفته نشان داد که آنتی‌بیوتیک‌ها برای ۷۰/۳٪ از عفونت‌های مشکوک دستگاه تنفسی تجویز شده‌اند، با این حال تنها ۳۳/۷٪ از دوره‌های درمان شده، حداقل معیارهای بالینی لازم برای احتمال عفونت باکتریایی را بر اساس علائم و نشانه‌های بالینی دارا بودند. استفاده بیش از حد از آنتی بیوتیک‌ها به مقاومت دارویی می‌انجامد، که یکی از نگرانی‌های عمده بهداشت عمومی است. برای بیماران مبتلا به دمانس پیشرفته که در خانه سالمندان زندگی می‌کنند، آنتی‌بیوتیک‌ها اغلب به صورت تجربی بر اساس علائم و نشانه‌های بالینی و بدون استفاده از تصویربرداری تشخیصی تجویز می‌شوند. با این حال، بررسی و درمان پنومونی مشکوک یکی از دلایل بسیار شایع انتقال این بیماران به بیمارستان است. انتقال

به بیمارستان معمولاً برای بیماران مبتلا به دمانس پیشرفته مشکلات زیادی دارد، زیرا با انجام بررسی‌ها و درمان‌های تهاجمی، جابه‌جایی به محیطی نا آشنا و پرهیاهو و مراقبت توسط پزشکانی که برای بیمار غریبه هستند همراه است.

دانسته‌های فعلی

در سطح جهانی و منطقه‌ای، تفاوت گسترده‌ای در شیوه های تجویز آنتی‌بیوتیک برای بیماران مبتلا به دمانس پیشرفته و پنومونی وجود دارد، که احتمالاً ناشی از تفسیرهای متفاوت از شواهد موجود است. در یک مطالعه مشاهده‌ای، ۲۳٪ از ساکنان خانه سالمندان مبتلا به دمانس و پنومونی در هلند بدون آنتی بیوتیک مدیریت شدند، در حالی که این رقم در میسوری ۱۵٪ بود. شدت بالاتر بیماری در میسوری با استفاده بیشتر از آنتی‌بیوتیک‌ها همراه بود، اما در هلند این ارتباط مشاهده نشد؛ در آنجا تصمیم به عدم تجویز آنتی‌بیوتیک به طور آشکار بر اساس قصد هدایت مراقبت‌ها به سمت تسکین علائم اتخاذ می‌شد. در ایالات متحده، استفاده از آنتی‌بیوتیک در این جمعیت در مناطق مختلف متفاوت است و تحت تأثیر فرهنگ نهادی، الگوهای عملکرد پزشکان، ترجیحات بیماران و دسترسی به مراقبت‌های تسکینی قرار دارد. یک مطالعه آینده‌نگر بر روی ۲۲۵ ساکن خانه سالمندان مبتلا به دمانس پیشرفته و پنومونی مشکوک نشان داد که آنتی‌بیوتیک‌ها نسبت به عدم درمان، بقا را بهبود می‌بخشند، اما نتایج ممکن است تحت تأثیر سوگیری انتخاب قرار داشته باشد. چندین مطالعه مشاهده‌ای، ارتباطی بین درمان با آنتی بیوتیک و بهبود آسایش بیماران مبتلا به دمانس پیشرفته و پنومونی گزارش کرده‌اند. هر چند یک مطالعه مشاهده‌ای چنین ارتباطی را نشان نداد.

آنچه نیاز داریم

یک کارآزمایی تصادفی‌سازی شده، دوسوکور و چند مرکزی می‌تواند به ارزیابی اثر بخشی آنتی‌بیوتیک‌ها در سالمندان مبتلا به زوال عقل پیشرفته و مشکوک به پنومونی باکتریال کمک کند؛ به گونه‌ای که تأثیر این مداخله بر بهبود بقا کیفیت زندگی و سطح راحتی بیماران به طور دقیق بررسی شود. پیامد اصلی مطالعه بقای بیماران در ۳۰ روز خواهد بود. پیامدهای ثانویه شامل بقا در ۶ ماه و تا ۱۸ ماه و همچنین شاخص‌های بیمار محور و مراقبت‌کننده محور است؛ از جمله کیفیت زندگی (که با ابزارهای معتبر مانند مقیاس Quality of Life in Late Stage Dementia - اندازه‌گیری می‌شود)، شدت و بار علائم، میزان استفاده از خدمات مراقبت سلامت و عوارض ناخواسته درمان. شرکت‌کنندگان واجد شرایط شامل بیمارانی خواهند بود که مبتلا به زوال عقل پیشرفته هستند (بر اساس ابزارهای معتبر تعریف شده مانند Global Deterioration Scale) و به دلیل ظن یا تشخیص قطعی پنومونی باکتریال بر اساس معیارهای بالینی و رادیوگرافیک در بیمارستان بستری شده‌اند. شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی و با نسبت ۱:۱ در یکی از دو گروه قرار می‌گیرند: دریافت آنتی‌بیوتیک داخل وریدی یا تزریق داخل وریدی دارونما؛ در حالی که هر دو گروه به طور یکسان از مراقبت حمایتی استاندارد و مبتنی بر پروتکل (مانند کنترل درد، اکسیژن مکمل و مایعات

داخل وریدی) بهره‌مند خواهند شد. تزریق داخل وریدی (در مقایسه با تجویز خوراکی یا تزریق عضلانی) به عنوان روش درمانی انتخاب شده است، زیرا این شیوه معمولاً در محیط‌های مراقبت حاد به کار می‌رود و بیانگر شدت بالاتر بیماری است که لزوم ارائه مراقبت در سطح بیمارستان را توجیه می‌کند. ما بر این باوریم که، با توجه به نامشخص بودن منافع و مخاطرات هر یک از دو گزینه درمانی در این جمعیت، تخصیص تصادفی شرکت‌کنندگان به دریافت آنتی‌بیوتیک یا تزریق دارونما از نظر اخلاقی قابل دفاع است. با توجه به فقدان توانایی تصمیم‌گیری در بیمار، اخذ رضایت آگاهانه باید از نماینده قانونی یا تصمیم گیرنده جانشین تعیین شده او صورت گیرد. فرایند اخذ رضایت آگاهانه باید شامل توضیحی شفاف درباره عدم قطعیت‌های مربوط به منافع و خطرات بالقوه گزینه‌های درمانی و نیز محدودیت‌های شواهد موجود درباره اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها در بهبود بقا، کیفیت زندگی و میزان راحتی بیماران باشد. پزشکان معالج، پیش از انجام تصادفی سازی و بر اساس قضاوت بالینی، نوع آنتی بیوتیک داخل وریدی مناسب برای هر شرکت‌کننده را انتخاب خواهند کرد. سپس شرکت‌کنندگان به طور تصادفی برای دریافت آنتی‌بیوتیک انتخاب شده یا دارونمای داخل وریدی تخصیص داده خواهند شد. با در نظر گرفتن میانه بقای ۶ ماه (انحراف معیار ۴ ماه) حجم نمونه ۵۰۲ شرکت کننده (۲۵۱ نفر در هر گروه) توان آماری ۸۰ درصد را برای شناسایی یک تفاوت معنادار یک ماهه در مدت بقا فراهم می‌سازد. برای بقا در این جمعیت، حداقل تفاوت بالینی مهم مشخص و پذیرفته شده‌ای وجود ندارد و ما اذعان داریم که چند روز افزایش بقا ممکن است برای برخی بیماران معنادار باشد، در حالی که برای برخی دیگر چنین اهمیتی نداشته باشد. مطالعات نشان می‌دهند که بیشتر بیماران و مراقبان آنان کیفیت زندگی و میزان راحتی بیمار را بر افزایش اندک طول عمر ترجیح می‌دهند. با این حال، افزایش یک ماهه بقا ممکن است برای افرادی که بقا را ارزشمند می‌دانند اهمیت داشته باشد، در حالی که همزمان اولویت دادن به راحتی و کیفیت زندگی نیز حفظ می‌شود. در سطح جهانی نیاز جدی به بهبود مراقبت از میلیون‌ها فرد مبتلا به زوال عقل پیشرفته وجود دارد. این کارآزمایی با پر کردن شکاف‌های مهم دانشی شواهدی قوی و قابل اتکا برای حمایت از تصمیم‌گیری مشترک فراهم می‌کند و کمک می‌کند تا مراقبت‌ها به گونه‌ای ارائه شوند که ضمن توجه به بقا کیفیت زندگی و راحتی بیمار را نیز در نظر گرفته و با اهداف بیمار محور هم‌راستا باشند

داروهای ضدویروسی با اثر مستقیم در لنفوم‌های کند رشد مرتبط با هپاتیت C

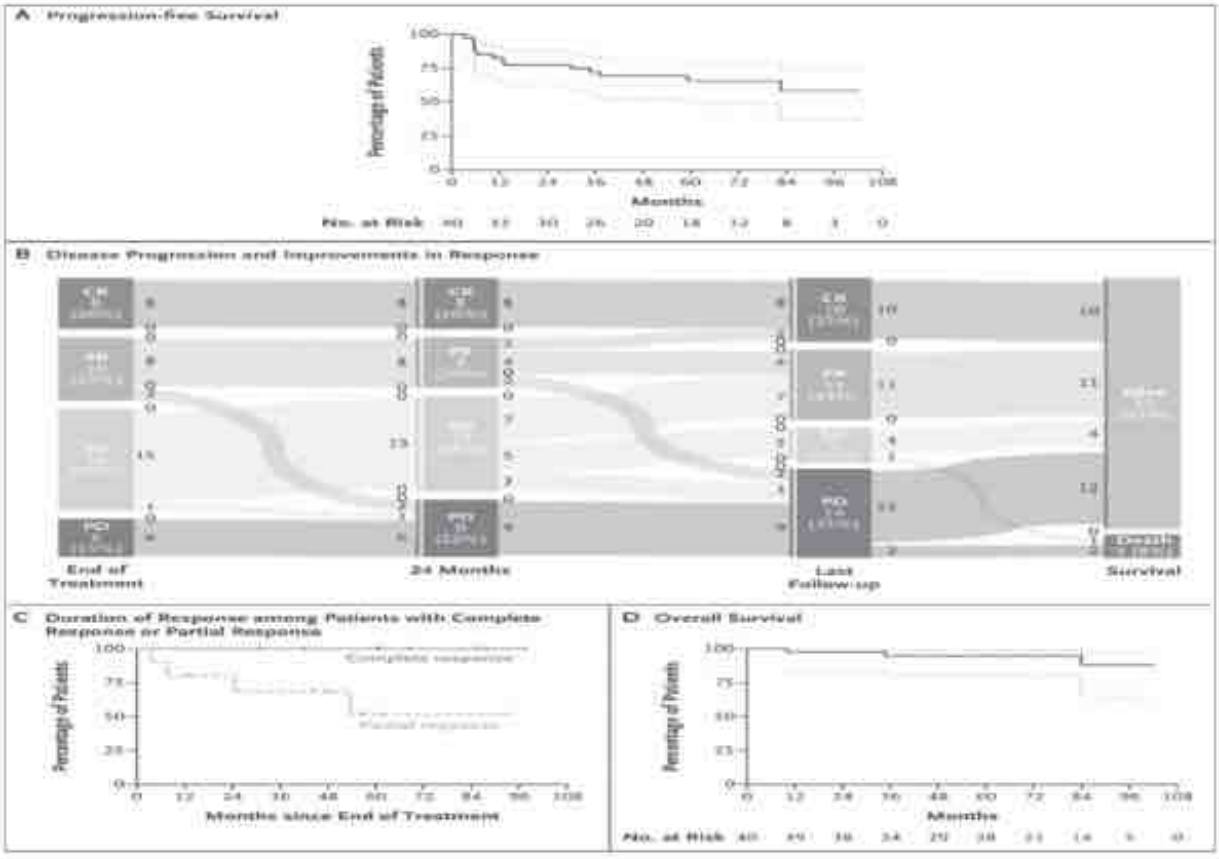
نویسندگان :
Michele Merli, M.D., Elisa Genuardi, Ph.D., Silvia Zibellini, M.S., Sara Rattotti, M.D., Michele Spina, M.D., Giovanni Roti, M.D

ترجمه: گیلدا خسرونیا

عفونت با ویروس هپاتیت C

(HCV) با طیف گسترده‌ای از لنفوم‌های کند رشد سلول B از نوع غیر هوچکین [1] به ویژه لنفوم‌های ناحیه حاشیه‌ای_ ارتباط دارد. مقبول‌ترین مدل پاتوژنتیک، بر تحریک آنتی‌ژنی سلول‌های B به واسطه ویروس هپاتیت C استوار است؛ مدلی که با نتایج مطالعه فاز ۲ B-Cell Lymphoma Antiviral Therapy (BAT) نیز پشتیبانی شده است. این مطالعه نشان داد که پس از ریشه‌کنی ویروس هپاتیت C با داروهای ضدویروسی با اثر مستقیم، در بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به لنفوم‌های کند رشد غیر هوچکین، پسرفت لنفوم رخ می‌دهد. به طور مشخص، پس از تجویز رژیم‌های ضدویروسی با اثر مستقیم متناسب با ژنوتیپ، هر ۴۰ بیمار وارد شده به مطالعه به پاسخ ویروسی پایدار دست یافتند. از میان این بیماران، ۱۸ نفر (۴۵ درصد) به پاسخ درمانی قابل سنجش لنفوم دست یافتند و در این گروه ۸نفر (۲۰ درصد) به پاسخ کامل دست یافتند. در زمان گزارش اولیه مطالعه (با میانه پیگیری ۳۷ ماه)، ۷۶ درصد بیماران بدون پیشرفت بیماری بودند، بقای کلی ۹۳ درصد گزارش شد و ۸۹ درصد بیماران مدت زمان پاسخ سه ساله را حفظ کرده بودند. این یافته‌ها از این توصیه پشتیبانی می‌کنند که داروهای ضدویروسی با اثر مستقیم به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به لنفوم‌های کند رشد غیر هوچکین مرتبط با HCV به کار روند، مشروط بر آن که نیازی فوری به درمان‌های متعارف وجود نداشته باشد. این حال، داده‌های پیگیری طولانی مدت و مطالعات مولکولی مرتبط هنوز موردنیاز بود. در اینجا به روزرسانی مطالعه BAT را با میانه پیگیری بیش از ۶ سال (۷۵ ماه) ارائه می‌کنیم تا نتایج بلندمدت استفاده از داروهای ضدویروسی با اثر مستقیم به عنوان درمان اولیه این بیماری را نشان

دهیم. علاوه بر این نتایج مطالعات مولکولی در یک زیر گروه از بیماران نیز ارائه شده است تا عوامل مؤثر بر پاسخ لنفوم و نتایج بالینی بهتر شناسایی و تبیین شوند. این مطالعه تحت نظارت Fondazione Italiana Linfomi انجام شد و توسط Associazione Italiana Ricerca sul Cancro و Gilead Sciences تأمین مالی گردید؛ شرکت اخیر همچنین داروهای مطالعه را فراهم کرد اما در طراحی یا اجرای مطالعه، جمع‌آوری یا تحلیل داده‌ها و نگارش نقشی نداشت. در تحلیل به روز شده، بقای بدون پیشرفت بیماری ۶ ساله برابر با ۶۶٪ بود (فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI]، ۴۸ تا ۷۹). نتایج در بیماران مبتلا به لنفوم‌های ناحیه حاشیه‌ای مشابه بیماران با سایر هیستوتایپ‌ها و همچنین زیرگونه‌های مختلف لنفوم‌های کند رشد غیر هوچکین بود. در طول دوره پیگیری، ۲۵٪ از بیماران به پاسخ کامل دست یافتند و ۶۳٪ از بیماران پاسخ کامل یا جزئی نشان دادند. دو بیمار که پیش‌تر پاسخ جزئی به درمان داشتند، بعدها به پاسخ کامل رسیدند و هفت بیمار با بیماری پایدار پس از درمان پاسخ جزئی نشان دادند. در میان بیمارانی که پاسخ درمانی نشان دادند، ۷۵٪ (فاصله اطمینان ۹۵ ٪ [CI] ۴۵ تا ۹۰) پاسخ خود را تا ۶ سال حفظ کردند، به طوری که در بیماران با پاسخ کامل هیچ عود بیماری مشاهده نشد (شکل‌های 1B، 1A و 1C)



در میان بیمارانی که بیماری‌شان پیشرفت کرد، ۳ نفر رادیوتراپی دریافت کردند (همگی مبتلا به لنفوم ناحیه حاشیه‌ای خارج گره‌ای بودند)، ۷ نفر تحت درمان با بندامونستین - ریتوکسیماب قرار گرفتند و ۲ نفر با RCHOP (ریتوکسیماب، سیکلو فسفامید، دوکسوروبیسین، وینکریستین و پردنیزون) درمان شدند. در میان بیمارانی که در حال دریافت خط دوم درمان بودند، بقای بدون پیشرفت بیماری ۶ ساله برابر با ۸۵٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۶۷ تا ۹۴) و بقای کلی برابر با ۹۵٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪ [CI] ۸۰ تا ۹۹) بود (شکل 1D). چهار بیمار دچار تغییر هیستولوژیک شدند (شیوع تجمعی ۱۰٪) و سرطان اولیه جدید در ۸ بیمار تشخیص داده شد (شیوع تجمعی ۱۵٪) در مطالعات مولکولی، ۲۴ جهش آنکوژنیک سوماتیک در ۱۷ ژن شناسایی شد. شایع‌ترین ژن‌های دچار جهش، NOTCH1، NOTCH2، SPEN (مسیر Notch) و TFAIP3 (مسیر KB-NF [فاکتور هسته ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های بی فعال شده]) بودند. قابل توجه است که ۵ نفر از ۶ بیمار دارای این جهش‌ها به داروهای ضدویروسی با اثر مستقیم پاسخ دادند. در خط پایه شاخصی از حداقل بیماری باقی مانده (MRD) در ۱۱ نفر از ۲۴ بیمار (۴۶٪) شناسایی شد. به جز یک مورد، تمامی توالی‌های کلونال IGHV دچار هایپر موتاسیون بودند و IGHV1-69 در ۴ نفر از ۱۱ بیمار شناسایی شد. در ۲ نفر از ۱۱ بیمار (۱۸٪) که پاسخ درمانی خود را حفظ کردند، هیچ حداقل بیماری باقی مانده‌ای شناسایی نشد، در حالی که ۲ نفر از ۹ بیمار (۲۲٪) دارای حداقل بیماری باقی مانده در طول پیگیری دچار پیشرفت بیماری شدند. در این به روزرسانی از مطالعه BArT تأیید شد که استفاده از داروهای ضدویروسی با اثر مستقیم به عنوان درمان اولیه لنفوم‌های کند رشد سلول B غیر هوچکین با پاسخ‌های پایدار و منافع بالینی بلندمدت همراه است. در تعداد کمی از بیماران، هیچ حداقل بیماری باقی‌مانده‌ای شناسایی نشد

تظاهرات پوستی دیابت قندی

(The Skin in Diabetes)

دکتراحمد عرب کیا متخصص داخلی
استاد افتخاری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

بسیاری از بیماری های پوستی با دیابت مرتبط هستند ودر حدود یک سوم افراد مبتلا به دیابت رخ می دهند. برخی ازاین تظاهرات پوستی نسبتاً اختصاصی بوده و معمولاً ناشی از تغییرات متابولیک دردیابت ویا ازعوارض جانبی درمان می باشند، در حالی که برخی دیگرازتظاهرات پوستی غیر اختصاصی هستند، و بیشتردرافراد بدون ابتلا به دیابت دیده می شوند. تظاهرات پوستی ممکن است اولین علامت دیابت باشد و یا در هر زمانی ازسیربیماری دیابت ایجاد شود. همانطور که توسط اتیوپاتوژنز پیشنهاد شده است، بیماری های پوستی خودایمنی بیشتردردیابت نوع ۱ رخ می دهد ، در حالی که عفونت ها در نوع ۲ غالب هستند. طبقه بندی استفاده شده در این فصل از جمله شرایط و عفونت های مرتبط، در جدول ۱ نشان داده شده است

Metabolic manifestations		Acanthosis nigricans Diabetic bullae Diabetic thick skin Yellow skin and nails	Achrochordons Eruptive xanthomas Diabetic scleroderma
Vascular changes		Diabetic dermopathy Facial erythema Lower-limb vascular changes	Necrobiosis lipoidica Periungual telangiectasia Calciphylaxis
Infections	Bacterial	Staphylococcus Erythrasma Malignant otitis externa	Streptococcus Necrotizing fasciitis
	Fungal/yeast	Dermatophytosis Mucormycosis	Candida
Associated conditions		Pruritus Lichen planus Clear cell syringomas Disseminated granuloma annulare	Perforating disorders Vitiligo Glucoganoma Psoriasis
Iatrogenic		Insulin induced Immediate: localized/generalized Delayed: lipodystrophy Reactions to oral anti-diabetes drugs Reactions to medical devices	

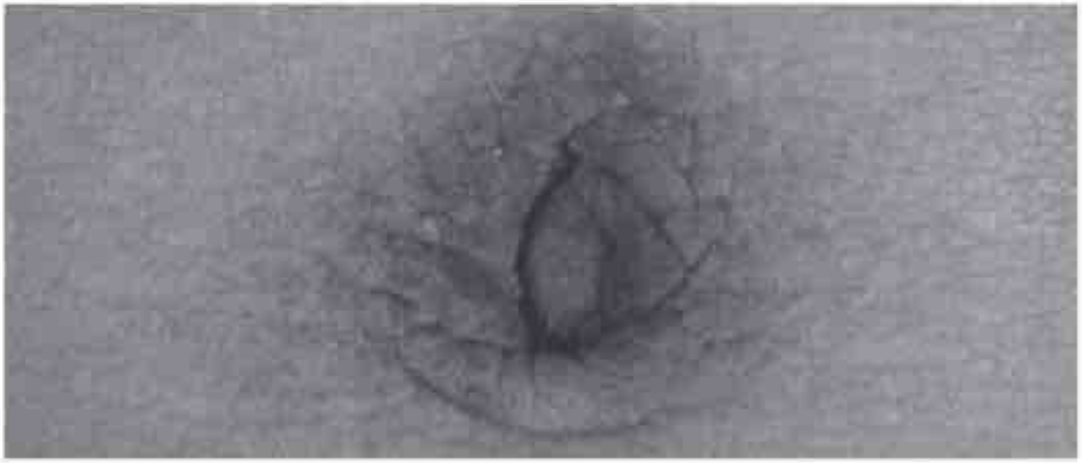
جدول شماره۱- تظاهرات پوستی دردیابت (Cutaneous manifestations of diabetes)

* **تظاهرات متابولیک**(Metabolic manifestations):

این گروه ازتظاهرات متابولیک شامل چندین بیماری پوستی می باشند که نسبتاً برای دیابت اختصاصی هستند مانند پوست ضخیم دیابتی(diabetic thick skin) اتیولوژی این شرایط تا حد زیادی به فرآیند غیر آنزیمی گلیکاسیون پروتئین های ساختاری پوست (glycation of cutaneous structural proteins) یا هیپرانسولینمی مربوط می شود.

* **آکانتوز نیگریکانس**(Acanthosis nigricans):

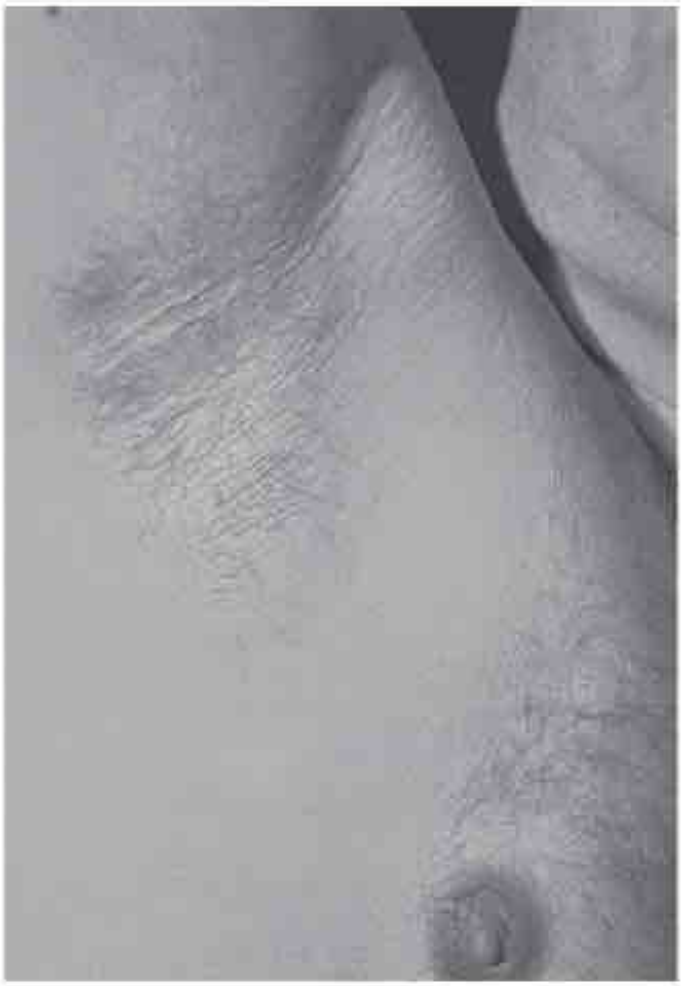
آکانتوز نیگریکانس یک بیماری شایع است که ازنظربالینی با پلاک های مخملی (velvety) و هایپرپیگمانته روی پوست مشخص می شود. محل های رایج درگیری بیشتر گردن و زیر بغل هستند.سایرنواحی عبارتند ازکشاله ران ، ناف ، هاله پستان ، زیربستان ها و دستها (اشکال ۱و۲و۳) تشخیص بالینی آکانتوزیس نیگریکانس مهم است زیرا این اختلال می تواند همراه با انواع ناهنجاری های سیستمیک رخ دهد که بسیاری از آنها با مقاومت به انسولین مشخص می شوند بنابراین بررسی برای رد سایرعلل زمینه ای دربیماران دیابتی لازم است. چاقی و دیابت از جمله شایع ترین اختلالات مرتبط هستند. به ندرت، آکانتوز نیگریکانس به عنوان نشانه ای از بدخیمی داخلی می باشدوبیشترآدنوکارسینومای شکمی بویژه آدنوکارسینومای معده با آکانتوزنیگریکانس مرتبط است. سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) با مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی همراه است و مطالعات نشان می دهد که ۵ تا ۳۷ درصد از زنان مبتلا به PCOS مبتلا به آکانتوز نیگریکانس هستند . آکانتوز نیگریکانس به ندرت به عنوان یک عارضه جانبی داروها درنظرگرفته می شود. داروهایی که باعث افزایش هیپرانسولینمی می شوند ، می توانند باعث بروز آکانتوز نیگریکانس شوند. داروهایی که با آکانتوز نیگریکانس همراه هستند عبارتند از گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک ، انسولین تزریقی، داروهای ضدبارداری خوراکی ، نیاسین ، مهارکننده های پروتئاز، پالیفرمین(palifermin) که یک نوترکیب کراتینوسیت درمانی انسانی است ، فاکتور رشد ۴ کراتینوسیتی انسانی که برای مدیریت کراتینوسیت شدید استفاده می شود، تستوسترون و آریپیپرازول (aripiprazole). آکانتوز نیگریکانس می تواند هم در مردان و هم زنان و همچنین نوزادان، کودکان و بزرگسالان رخ دهد.



شکل ۱-پلاک هیپرپیگمانته مخملی شکل ناف (hyperpigmented, velvety plaque is present on the umbilicus)



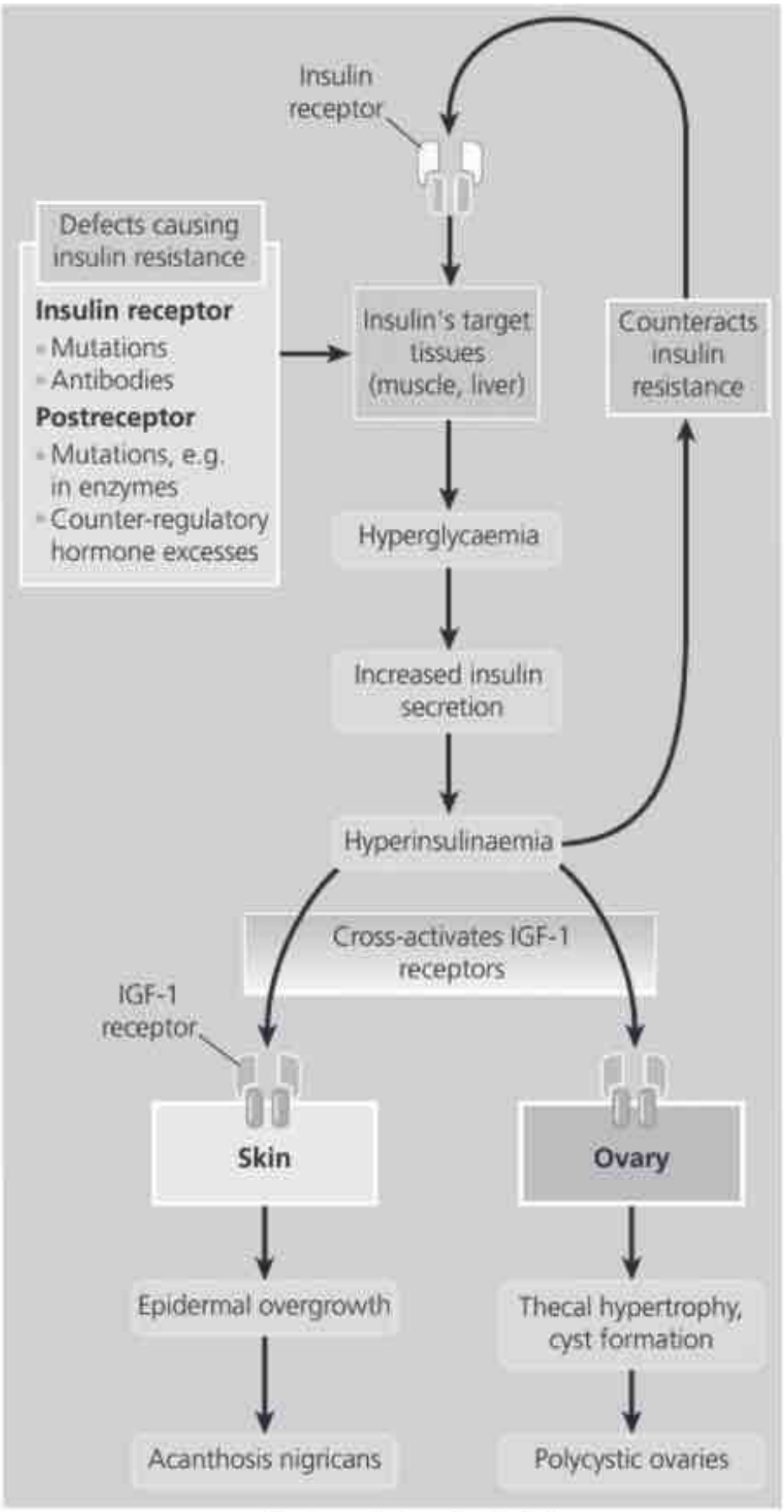
شکل ۲- پلاک هیپرپیگمانته مخملی شکل ناحیه کشاله ران
(Acanthosis nigricans dark velvety appearance in the groin)



شکل ۳- پلاک هیپرپیگمانته مخملی شکل ناحیه زیربغل
(Acanthosis nigricans dark velvety appearance in the axilla)

پاتوژنز ومسیرهایی که منجر به آکانتوز نیگریکانس می شوند به خوبی شناخته نشده اند. ناهنجاری های مربوط به سه نوع گیرنده تیروزین کیناز، گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGFR1)، گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست (FGFR) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)، به عنوان عوامل بالقوه کمک کننده پیشنهاد شده اند

ارتباط آکانتوزیس نیگریکانس با اختلالات متعددی که با مقاومت به انسولین مشخص می شود، نشان می دهد که هیپرانسولینمی نقش کلیدی در ایجاد آکانتوزیس نیگریکنس دارد. سطوح بالا از انسولین ممکن است کراتینوسیت و تکثیر فیبروبلاست پوستی را از طریق تعامل با IGFR1 تحریک کند و منجر به ضایعات پلاک مانندی شود که این اختلال را مشخص می کند (شکل ۴)



شکل ۴- پاتوژنز آکانتوز نیگریکانس

Suggested relationship of insulin resistance and hyperinsulinaemia to acanthosis nigricans. Raised insulin levels may act on insulin-like growth factor 1 (IGF-I) receptors in the skin to cause epidermal overgrowth. Similar events in the ovary could lead to polycystic ovary disease, which is also associated with insulin-resistant states.

ازنظربافت شناسی , ضایعات نشان دهنده پاپیلوماتوز، هیپرکراتوز و آکانتوزخفیف هستند. رنگ تیره مربوط به ضخامت اپی تلیوم سطحی حاوی کراتین است، نه تغییردر تعداد ملانوسیت یا محتوای ملانین . با آن که این ضایعات معمولاً بدون علامت هستند اما برای بهبود زیبایی ممکن است اسید رتینوییک و اسید سالیسیلیک موثرباشد. کنترل وزن به طوروضوع سودمند است آنالوگ های ویتامین D موضعی قادر به کاهش تکثیر کراتینوسیت هستند و با بهبود ضایعه در چندین بیمار همراه بوده است . به عنوان مثال، کرم ۰،۰۰۵ درصد کلسیپوتریول (calcipotriol) دو بار در روز به مدت سه ماه , درمردی که چاق بود وسرطان مثانه داشت , منجر به بهبود آکانتوز نیگریکانس در نواحی فلکسور بیمار شد . علاوه بر این، استفاده دو بار در روز از پماد کلسیپوتریول به مدت چهار هفته توسط یک مرد مبتلا به آکانتوز نیگریکانس مرتبط با هیپوگنادیسم با بهبود کامل ضایعات همراه بود سایر درمان های موضعی که برای درمان آکانتوز نیگریکانس پیشنهاد شده اند عبارتند از اوره موضعی، اسید سالیسیلیک، اسید تری کلرواستیک، لایه برداری اسید گلیکولیک و لیزر درمانی درمان با رتینوئیدهای سیستمیک مانند ایزوترتینوئین و آسیترتین(□□□□□□□□□) با بهبود متوسط تا مشخص در چندین بیمار مبتلا به آکانتوز نیگریکانس گسترده همراه بوده است با این حال، رتینوئیدهای سیستمیک طیف گسترده ای از عوارض جانبی بالقوه دارند و به نظر می رسد عود پس از کاهش یا قطع درمان شایع باشد . درمان با این عوامل در اکثر بیماران اندیکاسیون ندارد

❋ تاول دیابتی

: Diabetic bullae (bullosis diabeticorum)

تاول دیابتی درحدود ۰/۵ افراد مبتلا به دیابت دیده می شود که نشانگرمشخص بالینی دیابت است.تاول دیابتی , مردان را بیشتراززنان مبتلا می کند و درافراد مسن (۴۰ تا ۷۰ ساله) ومبتلایان به نوروپاتی محیطی شایع تراست. این تاول ها بدون درد , استریل ونامتقارن .بیشتردرسطح پشتی ودوطرف ساق وپاها وگاهی به همراه ضایعات مشابه روی دستها وساعد به طورناگهانی ظاهرمی شوند.اندازه تاول ها ازچند میلیمترتا چند سانتیمترمتغیروحاوی مایع شفاف واستریل می باشد (شکل۵)



شکل ۵- تاول دیابتی برروی ساعد

این عارضه دربیماران مبتلا به دیابت نوع ۱طولانی مدت با عوارض دیررس دیده می شود. دونوع مختلف تاول بیان شده است: یک نوع شایعتر، ضایعات بدون اسکار و دارا ی شکاف داخل اپیدرمی بدون آکانتولیزاست ویک نوع کمترشایع خونریزی دهنده که با تشکیل اسکاروآتروفی خفیف بهبود می یابد .با آنکه سازوکارایجاد این تاول ها به خوبی شناخته نشده است اما عوامل شناختی عبارتند ازاختلال سوخت وساز کلسیم ، منتزیم یا کربوهیدرات ها ، میکروآنژیوپاتی ، نارسایی عروق ونفروپاتی

* سندرم پوست ضخیم(Thick Skin Syndrome):

سندرم پوست ضخیم شامل چهار تظاهرات پوستی است: سنگریزه های انگشتی یا دانه دانه شدن پوست انگشتان Finger pebbles (FP) ، پوست مومی Waxy skin (WS) محدویت حرکتی مفصل Limited joint mobility (LJM) ، و اسکلرودم دیابتی Diabetic scleredema (DS)(جدول ۲)

	Finger pebbles	Waxy skin and limited joint mobility	Diabetic scleredema
Incidence	60%	30%	2.5%
Age	Infants/youth and adults	2 variants: child and youth and the most frequent adults	>40 years
Gender	Equal in both	Equal in both	4:1 male/female
Relationship with diabetes	80% in diabetic patients, 20% in non-diabetics	T1DM and T2DM	More in obese, long-standing and poorly controlled T2DM
Importance	Visual marker of skin thickening in DM	High risk of microvascular complications	Related to insulin resistance, retinopathy, HT, ischemic disease

DM diabetes mellitus, *T1DM* type 1 diabetes mellitus, *T2DM* type 2 diabetes mellitus, *HT* arterial hypertension

جدول ۲- سندرم پوست ضخیم (Thick skin syndrome)

❋ دانه دانه شدن پوست انگشتان (Finger Pebbles):

افزایش ضخامت پوست با دانه دانه شدن پوست که به عنوان پاپول هانتلی (Huntley's papules) نیزشناخته می شود. عبارت ازگروه های متعدد پاپول های ریزدرسطح باز کننده انگشتان روی بندها یا نزدیک انها واطراف ناخن.(شکل ۶و۷). با توجه به مطالعات انجام شده، این یک یافته بسیارشایع بوده که در ۶۰-۷۰٪ ازبیماران دیابتی دیده می شود.علاوه براین ، در۲۰ درصد افراد غیردیابتیک به ویژه درکارگران یدی رخ می دهداین عارضه دردیابت نوع ۱ (T1DM) یا دیابت نوع ۲ (T2DM) دیده می شود وهردوجنس به طور یکسان مبتلا می شوند.



شکل۶-
Finger pebbles



شکل۷-
Tiny papules mostly located on the interphalangeal joint and periungual region

پیشنهاد شده است که ضخیم شدن فقط مربوط به NEG فیبرهای کلاژن نیست،
بلکه به عوامل رشد اپیدرمی مانند فاکتور رشد شبه انسولین (1-IGF) بستگی دارد.
سنگریزه های انگشتی یک نشانه اولیه پوستی از تغییرات اسکلرودرمی فرم دردستها هستند.این عارضه بدون علامت است ونیازبه درمان ندارد

* **پوست مومی** (Waxy Skin):

پوست مومی با تغییرات پوستی وبه علت تجمع کلاژن پوستی ودرپشت دستها وساعد مشخص می شود.درمعاینه فیزیکی ، پوست براق (shiny) وسفت است وبه سختی تا می شود ، بطوریکه هم درمیکروسکوپ نوری وهم درمیکروسکوپ الکترونی شبیه اسکلرودرمی است (شکل ۸).تظاهرات بالینی مانند زخم وپدیده رینود ، اتوآنتی بادی های خاص و سایرداده های آزمایشگاهی درتشخیص افتراقی مفید هستند (جدول ۳).

پوست مومی دربیماران دیابتی مبتلابه LIM به ویژه با درگیری متوسط تا شدید نسبت به افراد دیابتی بدون آن ، بیشتردیده می شود.ازجنبه هیستوپاتولوژیک ، ضخیم شدن اپیدرمال پوست با تجمع کلاژن وازبین رفتن زائده های پوست، ازمشخصات ویژه آن هستند



شکل ۸- پوست مومی
Waxy skin. The skin is shiny and tight difficult to fold

	DM	Scleroderma
Age	10–20 years	40–50 years
Gender	Equal	3:1 female/male
Diabetes	Type 1 and 2	There may be an abnormal glucose tolerance
Pain	No	Yes
Raynaud	No	Yes
Digital ulcers	No	Yes
Telangiectasia	No	Yes
Pigmentation	No	Yes
Capillaroscopy	Capillaries loss	SD pattern
Histology	Dermal collagen is thickened and hyalinized, spaces and clefts between fibers. Fat around eccrine sweat glands is preserved. No inflammatory reaction	Epidermal atrophy Homogenization of the dermis with loss of spaces between collagen bundles. Replacement of the periglandular fat by collagen

جدول ۳- Clues for the diagnosis of sclerodermiform changes in DM versus scleroderma

* محدودیت حرکتی مفصل (Limited Joint Mobility):

این بیماری همچنین به عنوان cheiroarthropathy یا «سندرم دست سفت دیابتی» (diabetic stiff hand syndrome) شناخته می شود ونخست درجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ گزارش شد. شیوع آن درحدود ۳۰ تا ۴۰ درصد دربیماران دیابت نوع ۱ می باشد . اگرچه دردیابت نوع ۲ نیزدیده می شود.زن ومرد بطورمساوی مبتلا می شوند. LJM به دلیل ضخیم شدن وسفتی غیرطبیعی بافت کلاژن اطراف مفصلی ایجاد می شود یا آنکه خود مفصل به طورمستقیم درگیرنمی شود.عمدتا مفاصل کوچک دستها را درگیر می کند ومنجربه انقباض شدید انگشت می شود. ناتوانی دربازکردن مفاصل متاکارپوفالانژیال وبین فالانژیال عموماً ازانگشت پنجم وچهارم شروع می شود وسپس به سایرانگشتان پیشرفت می کند.محدویت حرکت , نخست دربازکردن فعال وسپس باز کردن غیرفعال مفاصل مشاهده می شود.محدویت درجمع کردن مفاصل ممکن است درمراحل انتهایی ایجاد شود. محدویت حرکت مفاصل یا عدم توانایی چسباندن دست روی سطح میزیا عدم توانایی نزدیک کردن کف دستها به هم که به آن علامت دعا (Prayer sign) می گویند (شکل ۹ و۱۰وجدول ۴). لازم به ذکراست که به غیرازدست , مفاصل دیگری مانند مچ دست , آرنج , زانو, مچ پا , شانه ها , ستون فقرات گردنی وسینه ای وسایر اندامها (ریه ها) می توانند درگیرشوند.عامل خطراصلی برای ظهوراین عارضه , طول مدت زمان بیماری دیابت است.ثابت شده است که هرواحد افزایش در HbA1c ازشروع بیماری با افزایش خطر ابتلا به LJM به میزان ۴۶ درصد مطابقت دارد. باید خاطرنشان کرد که LJM می تواند نشان دهنده سایرعوارض میکروواسکولارمانند رتینوپاتی , نفروپاتی ونوروپاتی باشد بطوریکه برخی ازمولفین اعتقاد دارند که LJM که یک عامل مستقل برای پیشرفت عوارض میکروواسکولاراست به طوریکه ریسک این عوارض را ۳ تا ۵ برابرافزایش می دهد. درگیری دست به خفیف , متوسط وشدید طبقه بندی می شود.

درگیری خفیف زمانی است که محدودیت یک یا دومفصل بین فالانژیال پروگزیمال ، یا یک مفصل بزرگ و یا فقط متاکارپوفالانژیال دوطرف درکارباشد.
درگیری متوسط عبارت است ازدرگیری سه یا بیشترمفصل بین فالانژیال پروگزیمال ، یا مفصل یک انگشت ویا مفصل بزرگ دو طرفه.
درگیری شدید شامل تغییرشکل دست درزمان استراحت یا درگیری ستون فقرات گردنی است.
پیشرفت تغییرات، از زمان تشخیص اولیه یک محدودیت خفیف تا وضعیت متوسط یا شدید متغیربوده واز۳ ماه تا ۴ سال وبطورمیانگین ۴ سال طول می کشد
۵۰ درصد از بیماران جوان مبتلا به DM برای بیش از۵ سال دچارمحدودیت متوسط یا شدید می شوند .
ازنظر شدت درگیری مفاصل ، دونوع طبقه بندی متفاوت وجود دارد (جدول ۵و۶).



شکل ۹-محدودیت حرکتی انگشتهای پنجم وچهارم هردودست
Limited joint mobility of the fifth and fourth fingers of both hands



شکل ۱۰-محدودیت حرکتی شدید مفصل Limited joint mobility. Severe degree

Prayer sign	Table top sign
Evaluates the ability to oppose hands without leaving a space between them, allowing for the recognition of contractures in the metacarpophalangeal and interphalangeal proximal and distal joints	Determines the ability to completely extend palms on the table's surface, allowing the recognition of metacarpophalangeal joint contracture

جدول ۴-علایم بالینی محدودیت حرکتی مفصل Clinical signs for limited joint mobility (LJM)

Degree 0	No changes
Degree I	Waxy skin, no contractures
Degree II	Contractures in the flexion of both little fingers
Degree III	Bilateral compromise of fingers and wrists
Degree IV	Bilateral compromise of other fingers
Degree V	Bilateral compromise of fingers, wrists and other joints
Brink-Starkman classification	

جدول ۵- درجه شدت پوست مومی ومحدویت حرکتی مفصل
Degrees of severity of waxy skin an limited joint mobility

Degree I	Waxy skin
Degree II	Contractures in the flexion of both little fingers
Degree III	Contractures in the flexion of other fingers
Degree IV	Bilateral compromise of wrists
Degree V	Compromise of other joints

جدول ۶- درجه شدت پوست مومی ومحدویت حرکتی مفصل
Degrees of severity of waxy skin an limited joint mobility

* **اسکلرودم دیابتی** (Diabetic scleredema) :

اسکلرودم دیابتی یک اختلال نادراست که به طورکلی مردان دیابتی بالای ۴۰ سال را مبتلا می کند وشیوع تقریبی آن حدود۲/۵ درصد است.اسکلرودم دیابتی یک سفتی منتشر غیرگوده گذارپوست ،متقارن ، بدون علامت همراه با ازبین رفتن خطوط پوستی است که پوست ظاهری پوست پرتقال (orange-peel) پیدا می کند.محل درگیری پشت گردن ، بخش فوقانی پشت ، شانه ها وبازوها است (شکل ۱۱).سایرقسمتهای بدن مانند صورت ، شکم ، ران ها وباسن کمتردرگیرمی شوند اما برخلاف اسکلرودرمی ، دستها وپاها گرفتارنمی شوند



شکل ۱۱- اسکلرودم دیابتی .سفتی وافزایش ضخامت منتشروقرینه قسمت فوقانی پشت
Diabetic Scleredema. Thickness, diffuse, and symmetric skin induration of the upper back

امروزه سه نوع اسکلرودم شرح داده شده است:

نوع ۱ که شکل کلاسیک یا اسکلرودم بزرگسالان بوشکه (Buschke) است که عمدتاً زنان را مبتلا می کند وبدنبال یک فرآیند عفونی راه های هوایی فوقانی ناشی ازباکتری استرپتوکوک ایجاد می شود و خود به خود برطرف می شود. نوع ۳ که در T2DM طولانی مدت و ضعیف کنترل شده بروزمی کند وبه آن Scleredema diabeticorum نیزگفته می شود , با اسکلرودرم کلاسیک که غالباً درمردان دیده می شود وقبل از آن فرایند عفونی نبوده وخود به خود هم برطرف نمی شود, متفاوت است (جدول ۷)

	Scleredema diabeticorum	Classical scleredema
Gender	4:1 male/female	2:1 female/male
Age	Adults	
Previous infection	No	Yes; upper airways due to Streptococcus
Clinics	Insidious onset. Affects skin of the neck and upper back, although it may extend	Sudden onset. Affects skin of neck and upper back, localized in most of the cases
Retinopathy	Yes	No
Associations	Long standing T2DM, poorly controlled, Obese, insulin resistant patients, HT*, myocardial infarction	Rare
Evolution	Persistent	75% resolves spontaneously
Treatment	Generally unresponsive	None
*HT** arterial hypertension		

جدول ۷- تفاوت بین scleredema diabeticorum واسکلرودرمی
Differences between scleredema diabeticorum and classical scleredema

بـه منظورطبقـه بنـدی وتشـخیص صحیـح ، پزشـکان می بایسـتی شـرح حـال جامـع بالینـی همـراه بـا آزمایشـات خـون کامـل شـامل قنـد خـون ، HbA1c وغیـره انجـام شـود وجهـت تشـخیص قطعـی نیزبیوپسی پوسـت صـورت گیرد. درنمـای میکروسـکوپیک، فیبرهـای کلاژن ضخیـم شـده و بـه صـورت نامنظـم توزیـع شـده اسـت کـه توسـط فضـای شـفافی کـه دراَن موسیـن رسـوب می کنـد ازهمدیگرجـدا می شـوند واین نمـا توسـط رنـگ آمیـزی Alcian Blue دردرم مشـخص می شـود

گاهی اوقـات افزایـش ضخامـت درم میتوانـد تـا چهـار برابـر انـدازه طبیـعی خـود برسـد. علاوه براین ، چربی زیرجلـدی می توانـد بـا فیبرهـای کلاژن جایگزیـن شـود.

اگرچـه پاتوژنزایـن عارضـه مشـخص نیسـت ، امـا یـک احتمـال ایـن اسـت کـه هیپرگلیسـمی یـک عامـل محـرک بـرای تکثیرفیبروبلاسـت وسـنتزاجزای ماتریکـس خـارج سـلولی می باشـد. فرضیـه دیگرایـن اسـت کـه کنتـرل ضعیـف قنـد خـون می توانـد منجربـه افزایـش NEG فیبرهـای کلاژن شـود درمـان SD همچنـان یـک چالـش اسـت و فاقـد اسـتاندارد طلایی اسـت. بطوریکـه در کارآزمـایی هـای بـزرگ کنتـرل شـده بـا دارونمـا ، نتایـج متغییـری بدسـت آمـد اگرچـه اولیـن مرحلـه درمـانی ، کنتـرل تشـدید متابولیـک اسـت ، امـا هیـچ اتفـاق نظـری در مـورد ارتبـاط بیـن کنتـرل قنـد خـون وبهبـود SD وجـود نـدارد گلشی سین بـه دلیـل داشـتن خاصیـت ضـد التهـابی وجلوگیـری ازسـنتزکلاژن ،بـرای درمـان SD مناسـب اسـت.

لیـن(Lin) و همـکاران مـوردی را گـزارش کردنـد کـه دراَن ارتبـاط بیـن SD واز دسـت دادن غـدد اکریـن وعـدم تعریـق(anhidrosis) درناحیـه آسیـب دیـده وجـود داشـت کـه پـس از۸ مـاه درمـان بـا آلوپورینـول ۱۰۰ میـلی گـرم درروز، بـدون تغییـرات مربـوط بـه عـدم وجـود تعریـق ، باعـث تسـکین خفیـف بیمارگردیـد داروهـای سـرکوب کننـده سیسـتم ایمـنی ماننـد سیکلوسـپورین، کورتیکواسـتروئیدها (CST) و متـو ترکسـات (MTX) دیگـر گزینـه هـای درمانی اسـت. اعتقـاد بـر ایـن اسـت کـه MTX، جـدا ازتداخـل در فراینـد گلیکوزیشـن(glycation process)، می توانـد تولیـد بافـت همبنـد را کاهـش دهـد

یـک روش درمـان دیگـر، پرتودرمـانی ، پسـورالن (psoralen) همـراه بـا اشـعه مـاوراء بنفـش A (PUVA) می باشـد. Shazzad وهمـکاران یـک مـورد بیمارمبـتلا بـه SD را گـزارش کردنـد کـه تحـت درمـان ترکیبی بـا PUVA و MTX قرارقرارگرفتنـد وبـا نتایـج خـوبی همـراه بـود.

* **گزانتومای فوران** (Eruptive xanthomas):

گزانتومـای فـوران ضایعـاتی هسـتند کـه در اثـر رسـوبات لیپیـدی موضـعی در پوسـت ایجـاد می شـوند. آنها ازنظربالینی با ظهورناگهانی پاپول های مجـزا و زرد کوچـک بـه قطـر یـک تـا دومیلیمتـر ویـا نـدول کـه توسـط یـک هالـه اریتماتوزالتهـابی احاطـه می شـوند مشـخص می شـوند.گزانتوماهای متعـدد ممکـن اسـت بهـم بپوندنـد وتشـکیل گزانتومـای گـره ای را بدهند.گزانتومـای فـورانی اغلـب بـه صـورت پدیـده کوبنـر (Köebner phenomenon) درنقـاط اصطـکاک یافشـارنیزتظاهرمی کنـد (شـکل ۱۲و۱۳) .آنهـا معمـولاً بـدون علامـت هسـتند، امـا ممکـن اسـت خـارش دار باشـند. آنهـا روی باسـن،

نـواحی بازکننـده انـدام هـا ماننـد زانووآرنج .پشـت ظاهرمی شـوند. این بیمـاری درافرادی که هیپرگلیسـمی، هیپرتـری گلیسیریـدمی و گلیکـوزوری آنـان خـوب کنتـرل نشـده انـد، دیـده می شـود.گزانتومای فـورانی به همـراه سـطوح افزایـش یافتـه لیپوپروتیین هـای غنـی ازتـری گلیسـرید شـامل شیلومیکرونهـا و VDLD دیـده می شـود. تغییـرات چـربی بـه همـراه هیپرتـری گلیسـریدمی فامیـلی یـا کمبـود انسـولین درDM کنتـرل نشـده ، منجربـه عـدم فعالیـت کافی لیپوپروتیین لیپازواختلال پاکسـازی شیلومیکرونهـا وVLDL می شـود.درصورت لـزوم می تـوان از بیوپسـی پوسـت بهـره برد.دربیوپسـی ماکروفاژهـای کـف دار (foamy macrophages) وپـر از چـربی همـراه بـا ارتشاح مخلـوط لنفوسیـت و نوتروفیـل دریـک توزیـع دور عـروقی ، دردرم مشـاهده می شـود.کنترل دیابـت یـا هیپرلیپـدمی زمینـه ای باعـث بهبـود گزانتومـا می شـود.اگرچه بروزگزانتومـا درکمتراز۰/۱درصـد بیمـاران دیابـتی دیـده می شـود امـا ایـن ارتباط به خوبی ثابت شـده اسـت



شـکل ۱۲- گزانتومـا فوران.پاپـول هـایی زردرنـگ کـه بهـم می پیوندنـد ودرناحیـه اکستانسـور انـدام هـای فوقـانی تشـکیل پلاک می دهـد.

Eruptive xanthomas. Yellowish papules that coalesce forming plaques on the extensor area of the upper limbs



شکل ۱۳- گزانتوما فوران برروی باسن Eruptive xanthoma: buttocks

* **پوست زرد** (Yellow skin) :

افراد مبتلا به دیابت اغلب نسبت به جمعیت عمومی بیشتردچارزردی پوست وناخن می شوند.این زردی بیشتردرنواحی که دارای لایه شاخی ضخیم مانند کف دست وپا دیده می شود که آن را به کاروتنمی نسبت می دهند، اما شواهد کمی برای حمایت ازاین نظریه وجود دارد که کاروتنوئیدها باعث زردی پوست می شوند.محتمل ترین توضیح این است که تغییررنگ پوست به دلیل گلیکاسیون غیرآنزیمی کلاژن پوست است

» **تغییرات عروقی** (Vascular changes):

* **نکروبیوزلیپوییدی** (Necrobiosis lipoidica diabeticorum):

یک بیماری پوستی مزمن گرانولوماتوزنادر است. Necrobiosis lipoidica اغلب در ارتباط با دیابت رخ می دهد، که دلیل استفاده قبلی از اصطلاح «necrobiosis lipoidica diabeticorum» به همین خاطربوده است.اما ازآنجایی که این بیماری در افراد غیردیابتی نیز رخ می دهد , منجربه تغییراصطلاح necrobiosis lipoidica شد. نکروزلیپوییدی در۰/۳ تا ۱/۶ درصد افراد دیابتی یافت می شود.فقط ۱۱ تا ۶۵ درصد ازبیماران مبتلا به نکروزلیپوییدی درزمان تشخیص بیماری پوستی دیابت دارند.درگروه بدون ابتلا به دیابت , که حدود ۹۰ درصد آنها درنهایت مبتلا به دیابت می شوند , تحمل گلوگزغیرطبیعی است ویا سابقه ابتلای یکی یا هردو والدین به دیابت را می دهند. بنابراین بیماران غیردیابتی مبتلا به نکروزلیپوییدی باید ازنظردیابت بررسی وپیگیری شوند.این بیماری یک اختلال نادراست که دردرجه اول افراد جوان و میانسال را مبتلا می کند اما

درکودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ نیزگزارش شده است. دریک مطالعه گذشته نگر (retrospective study)که برروی ۲۳۶ بیمارانجام شد ، میانگین سنی درزمان مراجعه برای بیماران دیابتی ۴۵ سال وبرای بیماران غیردیابتی ۵۲ سال بود. سن متوسط شروع این بیماری ممکن است در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ کمتر باشد. در یک مطالعه گذشته نگر بر روی ۳۲۸ بیمار با تشخیص بالینی یا بیوپسی اثبات شده نکروبیوز لیپویدیکا، میانگین سنی در زمان تشخیص نکروبیوز لیپویدیکا در میان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ ، ۲۷ سال در مقایسه با بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و بیماران بدون دیابت ۵۲ سال بود. نکروزلیپوییدی درزنان بیشترازمردان رخ می دهد با نسبت زن به مرد در محدوده ۳:۱ تا ۸:۱ اما دلیل این اختلاف نامشخص است. پاتوژنز necrobiosis lipoidica نامشخص است. ارتباط این بیماری با دیابت به این نظریه کمک کرده است که میکروآنژیوپاتی ثانویه بدنبال رسوب گلیکوپروتئین در دیواره عروق خونی ممکن است درایجاد آن نقش داشته باشد . با این حال، اعتبار این نظریه توسط یک مطالعه فلومتری داپلر که افزایش جریان خون را در محل‌های نکروبیوز لیپویدیکا در مقایسه با پوست غیردرگیر نشان داد، زیر سوال برد. نمونه‌هایی از تئوری‌های دیگر برای پاتوژنز نکروبیوز لیپویدیکا شامل پیشنهاداتی است که نشان می‌دهد این بیماری در نتیجه ناهنجاری‌های کلاژن، اختلال در مهاجرت نوتروفیل ، یا آسیب بافتی ثانویه به هیپرلیپیدمی یا رفلاکس وریدی ایجاد می‌شود . مطالعات بیشتر ممکن است به روشن شدن پاتوژنز این بیماری کمک کند.

ازنظربالینی ، نکروبیوزلیپودیکا معمولاً ابتدا به صورت پاپول ها یا پلاک های کمی برجسته، بدون علامت ، با حاشیه واضح وبه رنگ زرد تا صورتی-قهوه ای یا قرمز- قهوه ای شروع می شود(شکل ۱۴). Necrobiosis lipoidica اغلب درناحیه قدامی ساق پا دیده می شود اما می تواند پوست سر، صورت ، تنه، اندام تناسلی یا اندام های فوقانی را درگیرکند. Necrobiosis lipoidica درفرم کلاسیک آن ، به صورت دوطرفه برروی قدامی ساق پا واطراف قوزک داخلی ایجاد می شود. با گذشت زمان ، پاپول ها یا پلاک ها صاف می شوند ولکه های پهن به رنگ زرد-نارنجی یا پلاک های نازکی را تشکیل می دهند . با گذشت زمان، پاپول ها یا پلاک ها صاف می شوند و لکه های پهن و زرد نارنجی یا پلاک های نازکی را تشکیل می دهند . آتروفی و تلانژکتازی های برجسته می توانند در داخل پلاک ها ایجاد شوند و وقوع اروزیون یا زخم یک عارضه شایع است (شکل ۱۵). در مطالعات گذشته نگر، تقریباً ۱۵ تا ۳۳ درصد از بیماران مبتلا به نکروبیوز لیپوئیدیکا زخم را تجربه کردند . زخم اغلب به دنبال ترومای جزئی به نواحی آسیب دیده رخ می دهد



شکل ۱۴- Necrobiosis lipoidica

A thin plaque with a subtle, faint, yellow-orange hue may be a sign of early necrobiosis lipoidica. This image depicts a very early lesion which may be perceived as clinically nonspecific, but shows features of very early necrobiosis lipoidica.

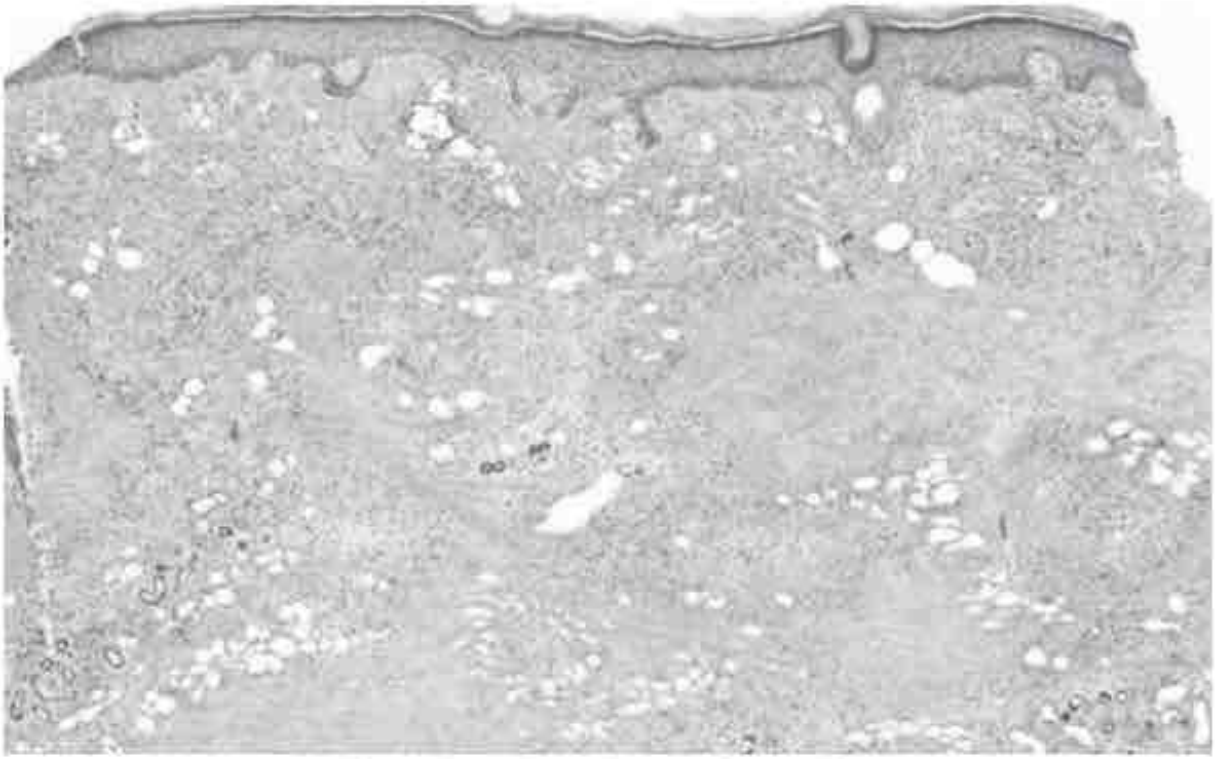


شکل ۱۵- Necrobiosis lipoidica

This close-up view of the edge of a lesion of nonulcerated necrobiosis lipoidica demonstrates atrophy with thinning of the skin, a shiny, whitish appearance, and strikingly visible vasculature underlying the lesion. Much of the periphery of the atrophic plaque appears hyperpigmented, but there are areas of active erythema on the left side of the image.

درحالی که اکثریت بیماران بدون علامت هستند اما ممکن است گاهی اوقات خارش را درمحل درگیری پوست تجربه کنند.با آنکه Necrobiosis lipoidica دردناک نیست و اغلب به تحریک با نوک سوزن ولمس ملایم حساس نمی باشد ، اما می تواند به طور خود به خود یا بدنبال ضربه ، زخم شدن وبه ویژه درصورت عفونت ثانویه ، دردناک شود

Necrobiosis lipoidica می تواند فنومن Koebner را نشان دهد که به عنوان koebnerization نیز شناخته می شود . Koebnerization ایجاد نواحی جدید بیماری پوستی در محل های آسیب پوست است. برخی ازتظاهرات بالینی ممکن است بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ وتوع ۲ متفاوت باشد.دریک مطالعه گذشته نگرکه برروی ۳۲۸ بیمارمبتلا به نکروبیوزلیپودیکا صورت گرفت ، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ نسبت به بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ احتمال بیشتری داشت که دچار آتروفی ، تلانژکتازی وهیپوپیگمانتاسیون شوند ازجنبه هیستولوژی ، یافته بافت شناسی کلاسیک نکروزلیپودیکا ، یک درماتیت گرا نولوماتوزبینابینی(interstitial granulomatous) است که درم را با گسترش به داخل بافت زیرجلدی درگیرمی کند (شکل ۱۶).گرانولوم ها ازهیستولوسیت ها وسلولهای غول پیکر (giant cells) چند هسته ای تشکیل شده اند. یک انفیلتراسیون التهابی متشکل ازلنفوسیت ها ، سلولهای پلاسما (plasma cells) وگاهی ائوزینوفیل ها نیز دیده می شود.سلولهای پلاسما ممکن است درقسمت عمیق تردرم یا محل اتصال پوستی- زیر جلدی تجمع یابند.توده های لنفوسیتی که گاهی حاوی مراکزژرمینال هستند نیزممکن است در ۱۰ درصد موارد درعمق درم یا بافت زیرجلدی وجود داشته باشند. وجود موسین درمیان سایر ویژگی های هیستوپاتولوژیک نکروبیوز لیپویدیکا در ارتباط با تیروئیدیت خودایمنی گزارش شده است. طول مدت نکروز لیپویدیکا می تواند بر یافته های بافت شناسی تأثیرگذارباشد. ضایعات اولیه necrobiosis lipoidica اغلب التهاب قوی‌تری نسبت به آنچه معمولاً در مراحل بعدی بیماری تشخیص داده می‌شود، نشان می‌دهند. علاوه بر این، آتروفی اپیدرم و یافته‌های پوستی تغییر کلاژن و نکروز با نواحی فیبروز در ضایعات قدیمی‌تر برجسته‌ترمی باشد. داده‌های یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی ۹۷ بیمار مبتلا به نکروبیوز لیپویدیکا، تفاوت‌های هیستوپاتولوژیک بین بیماری‌های مرتبط با دیابت و بیماری‌های غیر مرتبط با دیابت را نشان می‌دهد . آکانتوز اپیدرم و نوتروفیل ها در بیماران دیابتی شایع تر بودند، در حالی که گرانولوم های سارکوئیدی و توبرکلوئیدی و ائوزینوفیل ها در بیماران بدون دیابت شایع تر بودند



شکل ۱۶- نمای هیستولوژی نکروبیوز لیپویدیکا

On low power, necrobiosis lipoidica can demonstrate layering of abnormal collagen with inflammatory cells composed of histiocytes, lymphocytes, and plasma cells. This can be referred to as «wedding cake» or «tiramisu» type of layering.

اختلالاتی که می تواند با نکروبیوز لیپویدیکا مرتبط باشند به شرح زیراست

دیابت نوع ۱ یا ۲ همزمان در بیماران مبتلا به نکروبیوز لیپویدیکا شایع است. شیوع گزارش شده دیابت در این جمعیت نکروبیوز لیپویدیکا به طور گسترده ای متفاوت بوده و از ۱۱ تا ۶۵ درصد متغیر است . Necrobiosis lipoidica نیز ممکن است مقدم بر تشخیص دیابت باشد . در مطالعه ای که برروی ۶۵ بیمارمبتلا به نکروبیوزلیپودیکا صورت گرفت ، ۱۶ درصد آنها معیارهای دیابت را داشتند یا در زمان تشخیص اختلال در تحمل گلوکز داشتند، داده های پیگیری پنج ساله روی ۴۲ بیمار که در ابتدا دیابتی نبودند و تحمل گلوکز طبیعی داشتند، نشان داد که ۷ درصد آنان در طی پنج سال به دیابت مبتلا شدند تحمل گلوکز غیرطبیعی داشتند. بنابراین، تمام بیماران مبتلا به نکروبیوز لیپویدیکا که فاقد سابقه قبلی دیابت هستند، باید در زمان تشخیص از نظر دیابت ارزیابی شوند.با این حال، نکروز لیپویدیکا در میان همه افراد مبتلا به دیابت نسبتا نادر است. تخمین شیوع نکروبیوز لیپوئیدیکا در بین بیماران دیابتی از ۰/۳ تا ۱/۲درصد است . Necrobiosis lipoidica ممکن است به خصوص در میان کودکان دیابتی نادر باشد. یک مطالعه اسکاتلندی که در آن ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی برای کودکان دیابتی پرسشنامه ای را در مورد بیماری های پوستی تکمیل کردند، نشان داد که تنها ۱ کودک از ۱۵۵۷ کودک (۰,۰۶ درصد) دارای تشخیص نکروبیوز لیپویدیکا توسط متخصص یا تست عوارض کلیوی و

رتینوپاتی دیابت هستند یا خیر، ضروری است .یافته های مطالعات گذشته نگر ارتباط بین نکروبیوز لیپیدیکا و بیماری تیروئید را نشان می دهد. در یک مطالعه گذشته نگر که در چند مرکز آلمانی و بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به نکروبیوز لیپویدیکا انجام شد ، نشان داد که ۱۵ درصد آنها مبتلا به بیماری تیروئیدی بودند در حالی که این رقم در جمعیت عمومی ۵/۵ درصد تخمین زده می شود . داده های دو مطالعه گذشته نگر بزرگتر که در ایالات متحده امریکا صورت گرفت ، نشان می دهد که اختلالات تیروئید در نزدیک به یک چهارم یا یک سوم بیماران مبتلا به نکروبیوز لیپیدیکا وجود دارد . در یک بررسی گذشته نگر بزرگ حمایت بیشتری ازارتباط نکروبیوز لیپویدیکا با بیماری تیرویید صورت گرفت که در آن ۳۵ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و نکروبیوز لیپویدیکا آنتی بادی های تیروئیدی بالایی داشتند، در مقایسه با ۱۸ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ به تنهایی . علاوه بر این، آن دسته از بیماران مبتلا به نکروبیوز لیپویدیکا و دیابت نوع ۱ در مقایسه با بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ به تنهایی (۳ در مقابل ۱ درصد) در خطر ابتلا به بیماری سلیاک افزایش کلی داشتند . مطالعات بیشتری برای تایید ارتباط بین نکروبیوز لیپویدیکا و بیماری تیروئید یا بیماری سلیاک ضروری است. بیماری های همراه در بیماران مبتلا به نکروبیوز لیپویدیکا شایع است. نمونه هایی از اختلالات دیگر که در بیماران مبتلا به نکروبیوز لیپویدیکا گزارش شده اند عبارتند از فشار خون بالا، چاقی، نارسایی مزمن قلبی، دیس لیپیدمی ها، بیماری عروق کرونر، سکته مغزی و کاهش عملکرد کلیه

*** درموپاتی دیابتی (لکه های ساق پا)**

: Diabetic dermopathy (shin spots)

درموپاتی دیابتی شایعترین تظاهرپوستی دیابت می باشد که در ۵۰٪ ازافراد بیماران مبتلا به دیابت رخ می دهد ونزدیک به ۳٪ ازجمعیت عمومی بزرگسالان که معمولاً فقط یک یا دوضایعه دارند نیزدیده می شود . درمقابل اکثریت افراد مبتلا به دیابت چهاریا بیشتر ضایعه دارند .درموپاتی دیابتی غالباً در مردان بالای ۵۰ سال که طولانی مدت دچار دیابت هستند ، دیده می شود.درموپاتی دیابتی با عوارض میکروآنژیوپاتیک دیابت مانند نوروپاتی ، نفروپاتی ورتینوپاتی وهمچنین بیماری عروق کرونرهمراه است. بنابراین حضور درموپاتی دیابتی یک علامت ظریف است که نشان دهنده عوارض جدی تر دیابت است. درموپاتی دیابتی با چاقی یا فشارخون درافراد مبتلا به دیابت ارتباطی ندارد.تغییرات میکروواسکولار، به ویژه ضخیم شدن شریانها ومویرگ ها ، منجربه اصطلاح درموپاتی دیابتی شد.این فرضیه وجود دارد که درموپاتی دیابتی ناشی ازجریان خون غیرطبیعی موضعی ناشی می شود واین موضوع با فناوری داپلرتایید شده است. تظاهرات بالینی شامل لکه های ساق به صورت پاپول ها وپلاک های قرمزمتعدد دوطرفه وغیرقرینه به صورت حلقوی یا نامنظم درسطوح اکستانسورقسمت تحتانی ساق پاها ظاهرمی شوند که بتدریج تبدیل به ماکول های هیپرپیگمانته ، آتروفیک یا پوسته ریزی ظریف می شوند. می باشند (شکل ۱۷).ضایعات همچنین ممکن است درساعدها، ران ها یا قوزک خارجی مشاهده شوند.ضایعات قدیمی ممکن است پابرجا بمانند یا با ظهورضایعات جدید ناپدید گردند



شکل ۱۷- درموپاتی دیابتی (لکه های ساق پا)

Diabetic dermopathy, 'shin spots'.

ازنظربافت شناسی ، اپیدرم نازک است وعروق دردرم پاپیلاری ضخیم شده اند واغلب ارتشاح لنفوهیستیوسیتی خفیف دورعروق با رسوب پراکنده هموسیدرین همراه با خونریزی وجود دارد.برخلاف نکروبیوزلیپیدی ، تغییرات کلاژن خیلی کمتراست و نکروبیوز وجود ندارد. درمان توصیه نمی شود، زیرا معمولاً بدون علامت هستند ودرطی ۱ تا ۲ سال برطرف می شود.

» موارد دیگر

* درماتوزهای سوراخ شونده اکتسابی :Acquired perforating dermatoses (APD)

درماتوزهای سوراخ شونده اکتسابی (APD) گروهی ازبیماری ها هستند که ویژگی آنها دفع برخی ازدرم ازمیان اپیدرم است وبه چهارنوع کلاسیک طبقه بندی می شوند (جدول ۸)

۱- الاستوزسوراخ شونده مرکزی(Elastosis perforans serpiginosa)

۲- کلاژنوزسوراخ شونده واکنشی(Reactive perforating collagenosis)

۳- بیماری(Kyrle Kyrle disease)

۴- فولیکولیت سوراخ شونده(Perforating folliculitis)

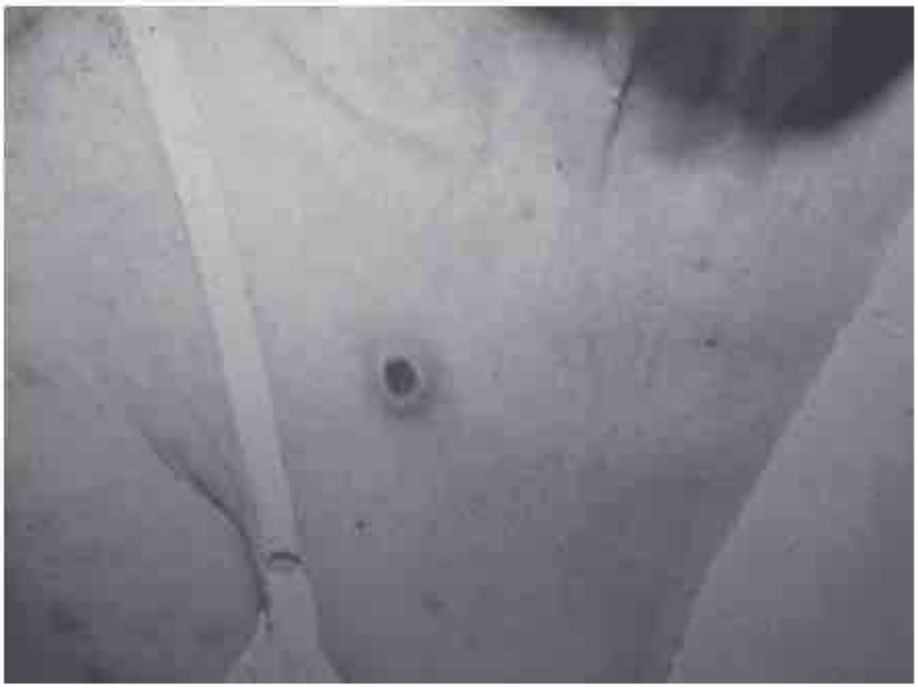
Perforating dermatosis	Eliminated material
Reactive perforating collagenosis (RPC)	Collagen fibers detected by Masson's trichrome stain
Perforating folliculitis (PF)	Follicular necrotic tissue. There can be collagen and/or elastic fibers in the eliminated material
Elastosis perforans serpiginosa (EPS)	Thickened elastic fibers detected by Verhoeff van Gieson stain
Kyrle disease (KD)	Keratotic material but no fibers

جدول ۸- طبقه بندی چهارنوع کلاسیک درماتوزهای سوراخ شونده اکتسابی

Classification of acquired perforating dermatoses according to the eliminated material

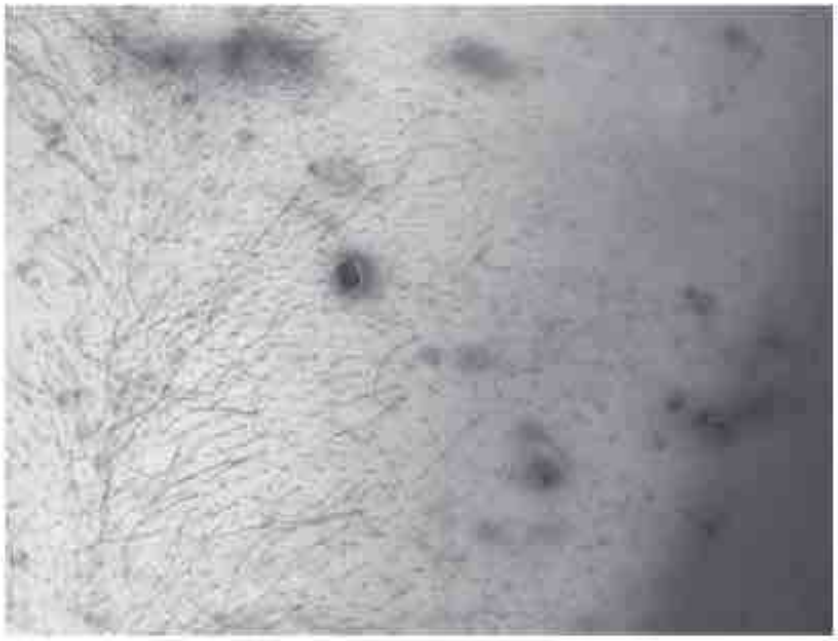
این چهارنوع اصلی اختلالات پوستی سوراخ شونده ، معمولاً دربزرگسالان وبدنبال بیماریهای سیستمیک مانند نارسایی مزمن کلیه پیشرفته وتحت درمان با همودیالیز، هیپرتانسیون ودیابت دیده می شوند

تظاهرات بالینی شامل پاپول ها ی اریتماتوزوندول های خارش داروا غلب ناف دار۲ تا ۱۰ میلیمتری ، هیپرکراتوزی وگنبدی شکل ، معمولاً روی سطوح بازکننده اندام های تحتانی ، تنه وپشت دستها و با شیوع کمتربرروی صورت می باشد (شکل ۱۸و۱۹)



شکل ۱۸- درماتوز سوراخ شونده اکتسابی

Acquired perforating dermatoses . Raised lesion in which the typical central crater with transepidermally eliminated material can be observed.



شکل ۱۹- درماتوز سوراخ شونده اکتسابی

Acquired perforating dermatoses. Lesions in different progression stages and residual pigmented lesions

پاتوژنزاین بیماری ناشناخته است وعلل متعدد دارد.با آنکه درماتوزسوراخ شونده اغلب همراه با همودیالیزبوده است اما مواردی نیزقبل ازشروع دیالیزنیز رخ داده است. طبق نظریه ای که یک منشأ پوستی را برای پاتوژنزبیماری مطرح می کند، تغییرات متابولیک همراه با نارسایی کلیه ودیابت باعث تغییرات بافت همبند درم سطحی وشروع دفع ازخلال اپیدرم می شود.یک نظریه دیگرحاکی ازآن است که اختلال اولیه دراپیدرم است.خارش ایجاد شده دراثراورمی یا دیابت ممکن است به دنبال خاراندن ، منجر به آسیب اپیدرم شود درحالی که اختلال خون رسانی ناشی ازواسکولوپاتی دیابتی موجب نکروزموضعی درم وخروج مواد نکروتیک ازاپیدرم می گردد. ضایعات ممکن است در اثرخارش سطحی ، دوباره ایجاد شوند وبیشتردرمناطق مستعد ضربه پراکنده هستند. ازنظربافت شناسی ، کانال های داخل اپیدرمی پرازکراتین ، بقایای هسته ای پیکنوتیک ، سلولهای التهابی ، الاستین وکلاژن ازیک اپیدرم آکانتوتیک عبورمی کند.با تکامل ضایعه ، الاستین ناپدید می شود وکلاژن درتوپی فنجانی شکل ، رنگ بازوفیل تری به خود می گیرد.اجزای مواد الاستیک وکلاژن ممکن است نشانگرمراحل مختلف یا انواع مختلف ضایعات ازیک فرایند بیماری زای واحد باشند.

* لیکن پلان (Lichen Plamus) :

لیکن پلان یک بیماری مزمن با علت ناشناخته است که با دوره های تشدید وبهبودی مشخص می شود.این بیماری دربین زنان و بین سن ۳۰ تا ۶۰ سالگی شایعتر است وغشاهای مخاطی (دهان وتناسلی)، پوست ، ناخن وپوست سررا گرفتارمی کند. ازنظربالینی ، به صورت پاپول های مسطح ، کوچک ، خارش دار،براق وبنفش رنگ تظاهرمی یابند.آنها درپوست سطوح فلکسورمچ دست وساعد ، سطح قدامی پاها وتنه پخش می شوند.درمخاط ، الگوهای بالینی متفاوت می باشد که درمیان آنها نوع فرسایشی که بخشی ازسه گانه است و توسط دکتر Grinspan توصیف شده است که شامل : لیکن پلان دهانی فرسایشی(erosive oral) ، دیابت وهیپرتانسیون است.این حالت دربیماران مبتلا به T1DM که بخوبی کنترل نشده اند وافراد سیگاری ویا اشخاصی که عادت به جویدن تنباکو دارند ، دیده می شود (شکل ۲۰ و۲۱ و۲۲)



شکل ۲۰- لیکن پلان Lichen Planus. Generalized involvement



شکل ۲۱- لیکن پلان فرسایشی دهان Erosive oral lichen planus



شکل ۲۲- لیکن پلان

Lichen planus Multiple, erythematous violaceous, polygonal papules with fine white papules called Wickham striae

اختلال درمتابولیسم گلوکزدر نیمی از افراد وجود دارد و ۲۵ درصد نیز دیابت آشکار دارند. این بیماری در ارتباط با شرایط سیستمیک مختلف توصیف شده است مانند فشار خون بالا، دیابت ، هپاتیت C ، سیروزصفراوی اولیه وغیره وجود دارد

* **ویتیلیگو** (Vitiligo) :

یک بیماری اتوایمیون شایع است که با ازدست دادن کامل رنگدانه درپوست مشخص می شود.این بیماری دردیابت نوع ۱ بیشتردیده می شود ، اما می تواند درنوع ۲ نیزرخ دهد.سندرم خود ایمنی چند غده ای نوع ۲ (Polyglandular autoimmune) که شامل نارسایی آدرنال ، بیماری خود ایمنی تیرویید ودیابت نوع ۱ می باشد که می تواند با ویتیلیگوهمراه باشد.باتوتژبیماری مشخص نیست.این بیماری به صورت لکه های بدون رنگ قرینه وبدون علامت مشخص می شود که باعث ناراحتی عاطفی قابل توجهی می شود (شکل ۲۳).



شکل ۲۳-بیماری وتیلیگو

Vitiligo Achromic macules in the periorificial areas of the face

* گرانولوم حلقوی منتشر (Disseminated granuloma annulare) :

گرانولوم حلقوی یک بیماری التهابی پوستی است که توسط پلاک های اریتماتوزحلقوی با پوست طبیعی مرکزی مشخص می شود ومعمولاً درقسمت سطوح اکستانیوراندامها، به ویژه درپشت دستها دیده می شود (شکل ۲۴). درفرم منتشر، ضایعات معمولاً بدون علامت هستند وممکن است فاقد مورفولوژی حلقوی تیپیک باشد. نمای بافت شناسی عبلرت است ازاستحاله کلاژن دردرم فوقانی ومیانی ، هیستوسیت های توده ای دراطراف دسته های کلاژن وموسین فراوان دردرم . داده هایی وجود دارد که نشان می دهد که یک رابطه بین گرانوتوم حلقوی (GA) ودیابت وجود دارد اگرچه مطالعه تکمیلی برای تایید این ارتباط ضروری است.دریک مطالعه گذشته نگر(retrospective study) که برروی ۵۵۷ بیمارمبتلا به GA صورت گرفت ، نشان داد که درمقایسه با داده های یک جمعیت هم سن وسال ، بروزدیابت وابسته به انسولین بالاترازحد انتظاربود.همچنین دریک مطالعه کوهورت گذشته نگر بر روی ۵۱۳۷ بیمارمبتلا به GA احتمال دیابت در بیماران مبتلا به GA بیشتر از بیماران گروه کنترل بود.توصیه می شود همه بیماران مبتلا به GA منتشرازنظرتحمل غیرطبیعی گلوگزغربالگری شوند.ضایعات می توانند خود به خود برطرف شوند یا برای ثوره های طولانی باقی بماند.درمان شامل استروئیدهای موضعی ، فتوتراپی ، رتینوئیدهای سیستمیک ، ضد مالاریا ، داپسون ومهارکننده های موضعی کلسینئورین (calcineurin inhibitors) می باشد.



شکل ۲۴- گرانولوم حلقوی منتشر
disseminated granuloma annulare

منابع

up to Date-۱

2024 Text book of diabetes-۲

2018 Dermatology and diabetes-۳

Classification of acquired perforating dermatoses according to the eliminated material