

داخلي

اورژانس های و قلب و عروق در ایران

Classic

ویرایش سوم

اثر تقدیر شده در
دوازدهمین دوره کتاب سال دانشجویی

دکتر مهدی موسوی

متخصص قلب و عروق، فلوشیپ اینترونشنال کاردیولوژی
مؤلف تقدیر شده دوازدهمین دوره کتاب سال دانشجویی (۱۳۸۴)
مترجم برگزیده یازدهمین دوره کتاب سال دانشجویی (۱۳۸۳)

با همکاری دکتر مهدیه مظاهریان

Classic

ویرایش سوم

اورژانس های
و قلب و عروق در ایران
داخلي

اثر تقدیر شده در
دوازدهمین دوره
کتاب سال دانشجویی

تالیف:

دکتر مهدی موسوی



Internal medicine and Cardiac Emergencies
In IRAN

Third Edition
appreciated book of 12 th students book year



Dr. Mehdi Mousavi

Cardiologist, Fellowship of Interventional Cardiology
Appreciated Author of 12th students book year (2005)
Distinguished translator of 11th students book year (2004)
With Contribution of DR. Mahdiah Mazaherian



@mirbookpub



www.mirbook.ir

خیابان انقلاب، خیابان قدس، ضلع شرقی دانشگاه تهران
ساختمان آنا تول فرانس، پلاک ۳، واحد ۳
تلفن: ۶۶۹۵۲۹۲۶-۶۶۴۸۵۵۶۲-۶۶۹۶۶۵۸۵
فاکس: ۶۶۴۸۵۵۳۹

عین جلد

اورژانس‌های داخلی

و قلب و عروق در ایران

ویرایش سوم

دکتر مهدی موسوی

متخصص قلب و عروق، فلوشیپ اینترونشنال کاردیولوژی
مؤلف تقدیر شده دوازدهمین دوره کتاب سال دانشجویی (۱۳۸۴)
جهت کتاب تشخیص و درمان اورژانس‌های داخلی در ایران
مترجم برگزیده یازدهمین دوره کتاب سال دانشجویی (۱۳۸۳)

با همکاری دکتر مهدیه مظاهریان

پشت جلد

Internal Medicine And Cardiac Emergencies In IRAN

Third Edition

Dr. Mehdi Mousavi

Cardiologist, Fellowship of Interventional Cardiology

Appreciated Author of 12th students book year (2005) for

Diagnosis and Treatment of Medical Emergencies in Iran

Distinguished translator of 11th students book year (2004)

With Contribution of Dr. Mahdiah Mazaherian

شناسنامه

تألیف مهدی موسوی ۱۳۵۵

با همکاری مهدیه مظاہریان

همکاران ویرایش سوم به ترتیب فصول (Contribution)

دکتر مهدی موسوی فلوشیپ اینترونشنال کاردیولوژی، متخصص قلب و عروق نگارش فصل ۱ و ۲ و ویرایش نهایی فصول ۳ تا ۱۲، نگارش و ویرایش فصول ۱ تا ۱۱ چاپ ۱۳۸۴ و ۱۳۸۷ صفحه‌آرایی و حروفچینی چاپ ۱۴۰۰	دکتر مهدیه مظاهریان دستیار بیماری‌های قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تهران ویرایش اولیه فصل ۳، ۴، ۷، ۸ هماهنگ کننده ویرایش اولیه فصول ۵، ۶، ۱۰
دکتر مریم عدالتی فرد فوق تخصص ریه، متخصص داخلی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران نظارت بر ویرایش اولیه فصل ۳ توسط دکتر مظاهریان	دکتر ندا نادری فوق تخصص کلیه (نفرولوژی)، متخصص داخلی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران نظارت بر ویرایش اولیه فصل ۴ توسط دکتر مظاهریان
دکتر رضا تسلیمی فوق تخصص گوارش، متخصص داخلی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران نظارت بر ویرایش اولیه فصل ۵ توسط دکتر حسینی	دکتر مهدیه حسینی دستیار بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران ویرایش اولیه فصل ۵
دکتر فرهاد شاهی فوق تخصص خون و انکولوژی، متخصص داخلی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران نظارت بر ویرایش اولیه فصل ۶ توسط دکتر کیانی	دکتر فرزانه کیانی دستیار بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران ویرایش اولیه فصل ۶
دکتر منوچهر نخبجوانی فوق تخصص غدد درون‌ریز، متخصص داخلی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران نظارت بر ویرایش اولیه فصل ۷ توسط دکتر مظاهریان	دکتر مریم فدایی دشتی متخصص طب اورژانس عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی البرز ویرایش اولیه فصل ۹
دکتر فرشته غیاثوند متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران نظارت بر ویرایش اولیه فصل ۱۰ توسط دکتر جهانی	دکتر زهرا جهانی دستیار بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی تهران ویرایش اولیه فصل ۱۰
دکتر بهناز فرهنگ متخصص بیماری‌های داخلی گروه پزشکی Sutter، ساکرامنتو، کالیفرنیا ویرایش اولیه مباحث اورژانس‌های محیطی از فصل ۱۱	دکتر افشین امینی متخصص پزشکی قانونی و مسمومیت‌ها عضو هیات علمی دانشگاه شهید بهشتی نگارش فصل ۱۲ در چاپ ۱۳۸۴ و ۱۳۸۷
دکتر طاهره قدیمی ریاست پزشکی قانونی شهرستان رامسر همکاری در ویرایش فصل ۱۲	دکتر ابراهیمی فرسنگی همکاری در ویرایش اولیه فصل ۱۰ ویرایش املائی فصول ۱-۱۲

تقدیم به همسر م رویا

که با حمایت و فداکاری او توانستم ویرایش سوم این کتاب را به اتمام برسانم و زمان گران بهایش را در اختیارم گذاشت تا بتوانم بر ویرایش کتاب تمرکز کنم.

و تقدیم به پسر م رایان

که امید به زندگی را در من زنده می‌کند و مقداری از وقت خود را برای ویرایش کتاب به من بخشید.

سپاس نامه

مَنْ لَمْ يَشْكُرِ الْمُنْعَمَ مِنَ الْمَخْلُوقِينَ لَمْ يَشْكُرِ اللَّهَ عَزَّ وَ جَلَّ
از همکاران گرامی که در تهیه این کتاب در چاپ اخیر و چاپ‌های قبلی همکاری داشته‌اند، به ترتیب حروف الفبا تشکر و قدردانی به عمل می‌آورم.

دکتر لیلا طاهرنیا

همکاری در فصول ۲، ۹ و ۱۰ از ویرایش ۱۳۸۷

دکتر محمد عامریان

همکاری در فصل ۵ از ویرایش ۱۳۸۷

دکتر مریم السادات موسوی

همکاری در فصول ۳ و ۴ از ویرایش ۱۳۸۷

دکتر الهه نخعی

همکاری در فصول ۵، ۱۰ و ۱۱ از ویرایش ۱۳۸۷

دکتر نیلوفر اخیانی

همکاری در فصول ۳، ۴، ۶، ۸ و ۱۲ از ویرایش ۱۳۸۷

دکتر حبیب برادران

همکاری در فصل ۸ از ویرایش ۱۳۸۷

دکتر مقداد خیرخواهان

همکاری در فصول ۵، ۶ و ۷ از ویرایش ۱۳۸۷

دکتر دلارا صالحی‌فر

همکاری در فصل ۲ از ویرایش ۱۴۰۰

همچنین از اساتید گرامی که در ویرایش‌های قبلی کتاب از راهنمایی علمی گرانقدر ایشان بهره‌مند شدم سپاس گزارم (به ترتیب الفبا).

دکتر مهدی مقبولی

فصل نورولوژی ویرایش ۱۳۸۴

دکتر شهرام علمداری

فصل خون و انکولوژی و روماتولوژی ویرایش ۱۳۸۴

دکتر ابراهیم نعمتی‌پور

فصل قلب و عروق ویرایش ۱۳۸۴

دکتر منوچهر نخجوانی

فصل غدد درون‌ریز ویرایش ۱۳۸۴

دکتر حمید واحدی

فصل گوارش ویرایش ۱۳۸۷

دکتر ناصر ابراهیمی درمانی

فصل گوارش ویرایش ۱۳۸۴

دکتر پدرام احمدپور

فصل کلیه و آب و الکترولیت‌ها از ویرایش ۱۳۸۴

دکتر افشین امینی

فصل مسمومیت‌ها ویرایش ۱۳۸۴ و ۱۳۸۷

دکتر بابک جلالیان

فصل نورولوژی ویرایش ۱۳۸۷

دکتر عنایت صفری

فصل ریه ویرایش ۱۳۸۴

پیش گفتار

به نام پروردگار هستی

چند سال پیش وقتی که دانشجوی پزشکی بودم، در بخش عفونی با دوستی آشنا شدم که برای گذراندن دوره‌ای کوتاه از یکی از دانشگاه‌های آمریکا به ایران آمده بود. علاقه و تلاش او برای یادگیری برایم بسیار جالب بود اما آنچه بیش از همه توجه مرا جلب کرد کتابی کوچک بود که همواره همراه او بود و جواب هر سوالی را به طور کاربردی و مختصر، در خود داشت. هر وقت بیمار جدیدی را ویزیت می‌کردیم یا به مطلب جدیدی برخورد می‌کردیم، می‌گفت: «Just the moment! My pocket brain!»

و پس از یک نگاه کوتاه، مطالب جالب و مفیدی را که ما در عرض ساعت‌ها مطالعه از روی کتاب‌های مرجع خودمان خوانده بودیم در عرض چند ثانیه به ما می‌گفت!

با کنجکاوی در مورد این کتاب، دریافتیم که کتابی خلاصه و کاربردی بود که اساتید و دستیاران دانشگاهی برای دستیابی سریع دانشجویان و مرور مطالب مهم علمی از روی منابع تهیه کرده بودند. این کتاب‌ها که گاه به عنوان دست‌نامه (Handbook) یاد می‌شوند، به شما این امکان را می‌دهند که وقتی با کمبود وقت مواجه هستید یا آمادگی ذهنی برای یک مطالعه طولانی مدت با تمرکز کافی ندارید، بتوانید با نگاهی سریع به مطالب مورد نظر خود دست یابید و مشکلات خود را در بالین بیمار یا قبل از گزارش صبحگاهی برطرف سازید. با این حال، این کتاب‌ها اغلب یک اشکال اساسی دارند؛ بعضی درمان‌های پیشنهادی در این کتاب‌ها مطابق با امکانات و داروهای موجود در کشور ما نیستند و یا آن که دوزها و روش‌های پیشنهادی با کتب مرجع ما هم خوانی ندارند. در نتیجه، این امر منجر به سردرگمی پزشکان و دانشجویان در انتخاب درمان مناسب بین آنچه کتب مذکور و آنچه اساتید می‌گویند می‌شود و ممکن است در آزمون، خواندن مطالب کتب مذکور، چندان کمک کننده و راه‌گشا نباشد.

به همین علت وقتی دوست و همکار عزیزم «دکتر منصور میرزایی» مدیر مسئول موسسه انتشاراتی کتاب میر پیشنهاد تدوین کتاب تشخیص و درمان اورژانس‌های داخلی در ایران را ارائه دادند با وجود آن که فکر می‌کردم که در این زمینه منابع خارجی خوبی وجود دارد و تلاش‌های داخلی قابل توجهی انجام گرفته است، جای یک «کتاب کاربردی به روز، با سندیت علمی، منطبق بر منابع علمی مورد تاکید در کشورمان و بر اساس امکانات و داروهای موجود فعلی در کشور» را خالی دیدم و بر این امر همت گماشتم.

ما پزشکان وامدار مطالعات و تجربیات گرانقدر دانشمندان و پزشکانی هستیم که شب و روز برای کشف مسائل علمی جدید مشغول مطالعه و تحقیق می‌باشند و دانش ما و روش‌های درمانی و تشخیصی مورد استفاده، حاصل مطالعات متعدد و راهنماهای حاصل از تجربه اساتید بزرگ طب و کارآزمایی‌های بالینی دقیق است. با توجه به لزوم رعایت امانت در گردآوری مطالب، در نگارش متن این کتاب، سعی کرده‌ام که با استناد به منابع معتبر و مورد تاکید در کشورمان، درمان‌هایی را که به‌طور رایج در کشورمان و در بخش اورژانس انجام می‌شود، معرفی نمایم و هر جاکه قادر به استخراج مطلب از منبع اصلی مورد تاکید نبودم از منابع جایگزین دیگر استفاده کرده‌ام و اگر در هیچ یک از منابع، مطلب مورد نظر را نیافته‌ام از تجربیات شخصی و درمان‌های رایجی که در اورژانس‌های کشورمان انجام می‌شود، استفاده کرده‌ام و درمان‌ها را نوشته‌ام. در این زمینه در تمامی مواردی که از منابع استفاده

کرده‌ام منبع موردنظر به صورت [رفرانس در متن] نوشته شده تا دانشجویان بتوانند در مورد درستی یا نادرستی مطالب مطمئن شوند و در صورت نیاز به منبع مذکور مراجعه نمایند.

با توجه به استقبال بی‌نظیری که همکاران و پزشکان ارجمند از ویرایش اول و دوم کتاب تشخیص و درمان اورژانس‌های داخلی در ایران و همچنین کتاب اورژانس‌های قلب و نوار قلب به عمل آوردند و با در نظر گرفتن تغییرات قابل توجه در علم پزشکی در این بازه زمانی و موجود شدن بسیاری از داروها و روش‌های درمانی نوین و پیشرفته در کشورمان، بر آن شدم که این کتاب را ویرایش و به روزآوری کنم. در این راستا، تجربه ۱۹ سال فعالیت پزشکی در زمینه بیماری‌های قلب و عروق (با احتساب رزیدنتی)، تجربه تدریس به دانشجویان پزشکی و تجربه طبابت در اورژانس در کشور کانادا راه‌گشای این جانب در تدوین این کتاب بوده است. با آن که مدت‌ها بود که در صدد ویرایش کتاب حاضر بودم، تنها پس از پاندمی کرونا و تعطیلی فراگیر و قرنطینه خانگی، نوبت به این مهم رسید و نگارش متون، ویرایش مطالب و تهیه تصاویر کتاب حاضر در قرنطینه خانگی و با حضور همسر فداکارم رویا و فرزند دلبندم رایان انجام شد و لذا این اثر را به این دو عزیزم تقدیم کردم.

بالاخره آن که تشویق و حمایت علاقه‌مندان گرامی همواره موجب دلگرمی من و تنها عامل انگیزه‌بخش برای من در این راه بوده است. همکاران گرانقدر در صورت ملاحظه‌ی اشکال یا وجود راهنمایی می‌توانند آن را به آدرس ایمیل این جانب (mehdi.moosavi@razi.tums.ac.ir) ارسال فرمایند تا در ویرایش‌های بعدی مورد استفاده قرار گیرد.

در خاتمه، لازم به ذکر است که علم پزشکی هر روز در حال پیشرفت و پویایی است و پزشک معالج باید براساس مطالعات جدید، منابع در دسترس، شرایط بیمار و قضاوت بالینی خود درمان مناسب را انتخاب نمایند. بر این اساس، این کتاب تنها یک راهنمای علمی بر اساس منابع معتبر است و مسئولیتی در مورد عواقب درمان انجام شده توسط پزشکان در موارد خاص را ندارد و انتخاب درمان و مسئولیت و عواقب آن برعهده پزشک معالج است.

دکتر مهدی موسوی

تیرماه ۱۴۰۰

برای معرفی اختصارات به کار رفته در این کتاب، توجه به جدول زیر کمک کننده خواهد بود:

Abbreviation	Latin		Meaning	
QD qd	q.d.	quaque die	One a day	
BID bid	b.i.d.	bis in die	Twice a day	
TID tid	t.i.d.	ter in die	Three times a day	
TDS tds	t.d.s.	ter die sumendum	Three times a day	
PO po	P.O.	Per os	By way of the opening	
NPO		nil per os	Nothing by mouth	
QHS qhs	q.h.s.	quaque hora somni	Every bedtime	
Stat		statim	Immediately, with no delay, now	
Rx R _x	R	recipe	Prescription	
IV			Intravenous	
IM			Intramuscular	
SC			Subcutaneous	

فهرست مطالب

۲۵۱	تاکی کاردی سینوسی	۱	فصل اول: اورژانس‌های قلب و عروق
۲۵۳	کمپلکس زودرس دهلیزی	۱	رویکرد به بیمار قلبی
۲۵۵	فیبریلاسیون دهلیزی	۱۴	یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران قلبی
۲۴۶	فلوتر دهلیزی	۲۵	انفارکتوس حاد میوکارد با بالا رفتن قطعه ST
۲۶۶	تاکی کاردی دهلیزی	۶۴	سندرم‌های حاد کرونر بدون بالا رفتن ST
۲۶۷	تاکی کاردی دهلیزی چند کانونی	۷۸	آنژین پریینتال (واریانت)
۲۶۸	تاکی کاردی ورود مجدد گره دهلیزی بطنی	۷۹	آنژین پایدار
۲۷۳	تاکی کاردی‌های مربوط به راه فرعی	۹۷	نارسایی قلبی
۲۷۴	تاکی کاردی ورود مجدد دهلیزی بطنی ارتودرومیک	۱۲۰	کاردیومیوپاتی‌ها
۲۷۵	تاکی کاردی ورود مجدد دهلیزی بطنی آنتی‌درومیک	۱۲۱	کاردیومیوپاتی اتساعی
۲۷۵	فیبریلاسیون دهلیزی با تحریک زودرس	۱۲۴	کاردیومیوپاتی محدود کننده
۲۷۸	رویکرد به تاکی آریتمی‌های فوق بطنی با QRS باریک	۱۲۶	کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک
۲۸۱	کمپلکس‌های زودرس بطنی	۱۲۸	میوکارдит
۲۸۴	تاکی کاردی بطنی غیرمداوم	۱۳۲	هیپرتانسیون
۲۸۶	ریتم ایدیووتتریکولار	۱۵۷	پریکاردیت حاد
۲۸۶	تاکی آریتمی‌های بطنی	۱۶۱	پریکاردیت فشارنده
۲۹۷	تاکی کاردی بطنی تک‌شکلی مداوم	۱۶۳	افزوبیون پریکارد و تامپوناد
۲۹۷	تاکی کاردی بطنی تک‌شکلی در بیماری شریان کرونری	۱۶۷	تنگی دریچه میترال
۲۹۸	تاکی کاردی بطنی کاردیومیوپاتی اتساعی غیرایسکمیک	۱۷۷	پرولاپس دریچه میترال
۲۹۸	تاکی کاردی بطنی کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بطن راست	۱۷۹	تنگی دریچه آئورت
۲۹۹	تاکی کاردی بطنی در تترالوژی فالوت	۱۸۳	نارسایی دریچه آئورت
۲۹۹	تاکی کاردی بطنی ورود مجدد شاخه‌ای	۱۸۷	بیماری‌های دریچه تری کوسپید
۳۰۱	تاکی کاردی بطنی مجرای خروجی	۱۹۰	بیماری‌های دریچه پولمونیک
۳۰۲	تاکی کاردی بطنی فاسیکولی	۱۹۲	اختلال عملکرد و عوارض دریچه مصنوعی
۳۰۳	تاکی کاردی بطنی چندشکلی	۱۹۶	اندوکاردیت عفونی
۳۰۳	تاکی کاردی بطنی چندشکلی ایسکمی یا انفارکتوس میوکارد	۲۱۲	آنورسم آئورت
۳۰۳	سندرم QT طولانی مادرزادی و اکتسابی	۲۱۵	بیماری شریانی محیطی
۳۰۶	سندرم QT کوتاه	۲۱۸	دیسپلازی فیبروی عضلانی
۳۰۶	سندرم بروگادا	۲۱۸	ترومبوآنژییت اوپلیتران یا بیماری برگر
۳۰۸	تاکی کاردی بطنی چندشکلی کاتکولامینرژیک	۲۱۸	ایسکمی حاد اندام
۳۰۸	تاکی کاردی بطنی در کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک	۲۲۰	آتروآمبولی
۳۰۹	تاکی کاردی بطنی کاردیومیوپاتی اتساعی ژنتیکی	۲۲۰	سندرم فشار بر دهانه خروجی قفسه سینه
۳۰۹	ایست قلبی و احیای قلبی ریوی	۲۲۱	رینود
۳۱۸	تفسیر نوار قلب	۲۳۲	ترومبوز وریدی عمقی
۳۲۷	منابع	۲۲۷	منابع
۳۲۹	فصل سوم: اورژانس‌های ریه		فصل دوم: آریتمی‌ها، احیای قلبی‌ریوی و تفسیر نوارقلب
۳۲۹	رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری تنفسی	۲۲۹	برادی‌آریتمی‌های ناشی از گره سینوسی
۳۳۳	تنگی نفس	۲۳۸	اختلالات هدایت دهلیزی بطنی
۳۴۱	سرفه	۲۴۷	ریتم پیوستگانه‌ی
۳۴۶	هموپتزی	۲۵۰	رویکرد به برادی کاردی حاد

۵۴۹	پاره شدن مری	۳۵۱	آسم
۵۵۰	بیماری زخم پپتیک	۳۶۳	بیماری انسدادی مزمن ریه
۵۴۶	اختلالات التهابی مری	۳۷۵	کورپولمونل
۵۴۷	آشالازی	۳۷۷	برونشیت حاد
۵۴۹	پاره شدن مری	۳۷۸	پنومونی
۵۵۰	بیماری زخم پپتیک	۳۸۷	پنومونی ناشی از اسپیراسیون
۵۵۳	بیماری التهابی روده	۳۸۹	آیسه ریه
۵۵۹	کولیت سودوممبرانو	۳۹۲	سل ریوی
۵۶۰	دیورتیکولوز و دیورتیکولیت	۳۹۸	سندرم دیسترس تنفسی حاد
۵۶۲	نارسایی عروق مزانتريک	۴۰۰	افوزیون پلور
۵۶۳	انسداد حاد روده	۴۰۴	پنوموتوراکس
۵۶۶	آپاندیسیت	۴۰۷	امبولی ریه
۵۶۸	سندرم روده تحریک پذیر	۴۱۷	تهویه مکانیکی
۵۷۱	هیپاتیت ویروسی حاد	۴۲۱	منابع
۵۷۹	سیروز	۴۲۳	فصل چهارم: اورژانس های آبوالکترولیت و کلیه
۵۸۷	سنگ کیسه صفرا و کولیک صفراوی	۴۲۳	هیپوولمی
۵۸۸	کوله سیستیت حاد	۴۲۶	هیپوناترمی
۵۹۱	سنگ کلدوک	۴۳۶	هیپرناترمی
۵۹۳	پانکراتیت	۴۴۱	هیپوکالمی
۵۹۹	منابع	۴۴۵	هیپرکالمی
۶۰۰	فصل ششم: اورژانس های خون و انکولوژی	۴۵۲	اختلالات اسید و باز
۶۰۰	انتقال خون	۴۵۳	اسیدوز متابولیک
۶۱۴	رویکرد به اختلالات خونریزی دهنده و ترومبوز	۴۵۸	آلکالوز متابولیک
۶۲۰	ترومبوسیتوپنی	۴۶۰	اسیدوز تنفسی
۶۲۲	ترومبوسیتوپنی ناشی از دارو	۴۶۱	آلکالوز تنفسی
۶۲۳	پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی	۴۶۲	آسیب حاد کلیه
۶۲۶	اختلالات عملکردی پلاکت	۴۷۹	بیماری مزمن کلیوی
۶۲۶	بیماری فون ویلبراند	۴۹۲	سنگ کلیه و مجاری ادراری
۶۲۹	اختلالات ارثی عملکرد پلاکتی	۵۰۲	عقونت های دستگاه ادراری
۶۲۹	اختلال عملکرد پلاکتی ناشی از داروها	۵۰۹	منابع
۶۳۰	اختلال عملکرد پلاکتی ناشی از اورمی	۵۱۱	فصل پنجم: اورژانس های گوارش
۶۳۰	ترومبوسیتوز اساسی	۵۱۱	درد شکمی
۶۳۲	اختلالات دیواره عروقی	۵۱۸	تهوع و استفراغ
۶۳۲	پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک	۵۲۳	اسهال
۶۳۳	سندرم همولیتیک اورمیک	۵۳۱	یبوست
۶۳۴	پورپورای هموخ شون لاین	۵۳۳	خونریزی حاد گوارشی
۶۳۴	سایر موارد اختلال دیواره عروق	۵۴۱	بلع اجسام خارجی و مواد سوزاننده
۶۳۵	انعقاد داخل عروقی منتشر	۵۴۴	بیماری رفلاکس معده به مری
۶۳۹	اختلالات انعقادی	۵۴۵	اسپاسم منتشر مری
۶۳۹	هموفیلی	۵۴۶	اختلالات التهابی مری
۶۴۳	کمبود سایر فاکتورهای انعقادی	۵۴۷	آشالازی

۷۱۹	سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار	۶۴۳	کمبود ویتامین K
۷۲۲	هیپوگلیسمی	۶۴۴	اختلالات انعقادی ناشی از بیماری کبدی
۷۲۶	تیروتوکسیکوز و توفان تیروئیدی	۶۴۶	نقائص فیبریولیز
۷۳۰	هیپوتیروئیدی و کمای میگزدم	۶۴۶	درمان ضدانعقادی با هپارین
۷۳۵	نارسایی آدرنال	۶۴۸	خونریزی ناشی از هپارین
۷۳۶	فتوکروموسیتوما	۶۴۸	ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین
۷۴۱	هیپوکلسمی	۶۴۸	استئوپوروز ناشی از هپارین
۷۴۶	هیپرکلسمی	۶۴۸	افزایش ترانس آمینازها ناشی از هپارین
۷۵۳	هیپوفسفاتی	۶۵۰	درمان ضدانعقادی با هپارین با وزن مولکولی کم
۷۵۵	هیپرفسفاتی	۶۵۳	درمان ضدانعقادی با وارفارین
۷۵۶	هیپومینیمی	۶۵۶	داروهای ضدانعقادی خوراکی با عملکرد مستقیم
۷۵۹	هیپرمنیمی	۶۵۸	سایر درمان‌های ضدانعقادی - فونداپارینوکس
۷۶۰	منابع	۶۵۹	داناپاروتید
فصل هشتم: اورژانس‌های روماتولوژی، مفصلی و عضلانی اسکلتی		۶۵۹	مهارکننده‌های مستقیم ترومبین تزریقی
۷۶۱	رویکرد به بیماری‌های مفصلی و اسکلتی - عضلانی	۶۵۹	آنمی (کم‌خونی)
۷۷۷	آرتریت سپتیک	۶۷۷	اورژانس‌های آنکولوژی
۷۸۳	همارتروز	۶۷۷	- انسداد بدخیم مجاری هوایی
۷۸۴	اوستئو آرتریت	۶۷۹	- سندرم ورید اجوف فوقانی
۷۸۶	آرتریت واکنشی	۶۸۱	- سندرم لیز تومور
۷۸۸	نقرس و آرتریت نقرسی	۶۸۳	- ترومبومبولی وریدی در بیمار مبتلا به بدخیمی
۷۹۲	بیماری رسوب پیروفسفات کلسیم	۶۸۴	- انسداد روده
۷۹۳	لوپوس اریتماتوی سیستمیک	۶۸۵	- آنتروکولیت نوتروپنیک
۸۰۲	آرتریت روماتوئید	۶۸۶	- سیستیت هموراژیک
۸۱۰	پدیده رینود	۶۸۶	- متاستازهای استخوانی و شکستگی‌های پاتولوژیک
۸۱۲	سندرم‌های واسکولیت	۶۸۷	- فشار بر طناب نخاعی
۸۱۴	پلی‌مبالی یا روماتیکا	۶۸۹	- افزایش فشار داخل جمجمه
۸۱۵	تب روماتیسمی حاد	۶۹۰	- مننژیت تئوپلاستیک
۸۱۸	کمردرد	۶۹۱	- تشنج
۸۳۴	منابع	۶۹۱	- هیپرکلسمی
۸۳۵	فصل نهم: اورژانس‌های اعصاب	۶۹۳	- هیپوگلیسمی
۸۳۵	اختلالات هوشیاری، کنفوزیون و دلیریوم	۶۹۳	- اسیدوز لاکتیک
۸۴۵	اغما	۶۹۴	عوارض بدخیمی‌های خونی
۸۵۲	انسفالوپاتی ایسکمیک - هیپوکسیک	۶۹۴	- لوکوستانز
۸۵۳	انسفالوپاتی لوپوسی	۶۹۵	- سندرم هیپرویسکوزیته
۸۵۴	سر درد	۶۹۶	- پلی‌سیتمی
۸۶۹	سردردهای اولیه شامل میگرن، سردرد تنشی و خوشه‌ای	۶۹۹	- خونریزی و آنمی در لوکمی‌های حاد
۸۷۱	خونریزی ساب آراکنوئید	۶۹۹	عفونت در بدخیمی‌ها
۸۷۳	آرتریت تمپورال یا سلول غول‌پیکر	۷۰۴	منابع
۸۷۵	نورالژی	۷۰۵	فصل هفتم: اورژانس‌های غدد درون‌ریز
۸۷۷	تشنج و صرع	۷۰۵	دیابت
۸۹۱	سکته مغزی ایسکمیک و حملات ایسکمی گذرا	۷۱۲	کتواسیدوز دیابتی

۹۸۷	عفونت هرپس سیمپلکس ژنیتال	۹۰۴	خونریزی داخل مغزی
۹۸۸	شانکروئید	۹۰۹	آسیب مغزی ناشی از تروما
۹۸۹	لنفوگرانولوما ونوروم	۹۱۸	فلج بل
۹۸۹	گرانولومای اینگوینال که دونووانوز	۹۲۰	منژیت
۹۹۰	هرپس سیمپلکس	۹۲۵	انسفالیت ویروسی
۹۹۲	عفونت‌های ویروس واریسلا زوستر آبله مرغان یا واریسلا	۹۳۱	آیسه مغزی
۹۹۴	زونا	۹۳۳	آیسه ای‌دورال نخاعی
۹۹۶	کزاز	۹۳۳	منابع
۹۹۸	بوتولیسم	۹۳۵	فصل دهم: اورژانس‌های عفونی
۹۹۹	هاری	۹۳۵	رویکرد به بیمار مبتلا به تب
۱۰۰۲	مالاریا	۹۴۴	سپسیس و شوک سپتیک
	فصل یازدهم: شوک، آنافیلاکسی و اورژانس‌های محیطی	۹۴۹	عفونت‌های حاد تنفسی ویروسی
۱۰۰۹	شوک	۹۵۲	انفولانزا
۱۰۱۶	آنافیلاکسی	۹۵۴	کوید ۱۹
۱۰۱۹	کهیر و آنژیوادم	۹۵۹	سایر کورناویروس‌ها
۱۰۲۳	غرق شدگی	۹۶۰	رینوویروس‌ها
۱۰۲۵	آسیب ناشی از الکتریسیته	۹۶۰	ویروس سنسیشیال تنفسی
۱۰۲۷	بیماری‌های ناشی از گرما	۹۶۱	ویروس پارانفولانزا
۱۰۳۰	هیپوترمی	۹۶۲	آدنوویروس‌ها
۱۰۳۴	آسیب‌های ناشی از سرما	۹۶۳	عفونت‌های گلو و حلق
۱۰۳۶	آسیب‌های ناشی از اکتوپارازیت‌ها و بندپایان	۹۶۳	گلودرد استرپتوکوکی
۱۰۳۷	گال	۹۶۵	عفونت با ویروس اپشتین بار
۱۰۳۸	مایت شیگرز و سایر مایت‌های گزنده	۹۶۶	ای‌گلوتیت
۱۰۳۹	کنه	۹۶۷	لارنژیت
۱۰۴۰	شپش	۹۶۸	سینوزیت
۱۰۴۱	پشه	۹۶۹	اوتیت حاد گوش خارجی
۱۰۴۲	مگس	۹۷۰	اوتیت میانی حاد
۱۰۴۳	کک	۹۷۱	عفونت‌های شایع بافت نرم
۱۰۴۳	زنبور عسل و زنبور وحشی	۹۷۱	عفونت‌های استافیلوکوکی پوست
۱۰۴۵	مورچه گزنده	۹۷۲	زرد زخم
۱۰۴۵	ساس	۹۷۳	سلولیت و باد سرخ
۱۰۴۶	سوسک	۹۷۵	فاشیت نکروزان
۱۰۴۶	دراکولا یا سوسک پادروس	۹۷۷	میونکروز بی‌هوازی یا گانگرن گازی
۱۰۴۸	صدپا و هزارپا	۹۷۷	استئومیلیت و پای دیابتی
۱۰۴۸	کاتریلار	۹۸۲	عفونت‌های منتقل شونده از تماس جنسی
۱۰۴۹	زالو	۹۸۲	عفونت‌های کلامیدیایی
۱۰۴۹	عنکبوت	۹۸۳	عفونت‌های گونوکوکی
۱۰۵۱	رتیل	۹۸۴	عفونت تریکوموناس
۱۰۵۱	عقرب	۹۸۴	واژینوز باکتریال
۱۰۵۴	گزیدگی توسط مار سمی	۹۸۵	کاندیداز ولووژینال
۱۰۵۹	منابع	۹۸۶	سیفیلیس

۱۱۲۶	- کاربامازپین	۱۰۶۱	فصل دوازدهم: اورژانس های مسمومیت ها
۱۱۲۶	- والپروات سدیم	۱۰۶۱	رویکرد به مسمومیت ها
۱۱۲۷	- اتوسوکسماید	۱۰۷۰	سندرم های مهم حاصل از مسمومیت
۱۱۲۷	- پیریمیدون و فنوباریتال	۱۰۷۱	- سندرم آنتی کولینرژیک
۱۱۲۷	- داروهای ضد تشنج نسل دوم و سوم	۱۰۷۲	- سندرم نورولپتیک بدخیم
۱۱۲۸	مسمومیت با باربیتورات ها	۱۰۷۴	- سندرم سرتونین
۱۱۲۹	بلغ مواد سوزاننده	۱۰۷۵	- سندرم اکستراپیرامیدال
۱۱۳۱	مسمومیت با هیدروکربن ها	۱۰۷۷	مسمومیت با مونوکسید کربن
۱۱۳۳	مسمومیت با بتایلاکرها	۱۰۷۹	مت هموگلوبینمی
۱۱۳۷	مسمومیت با بلوک کننده های کانال کلسیم	۱۰۸۰	مسمومیت با اتانل و محرومیت از اتانل
۱۱۴۰	مسمومیت با داروهای ضد هیپرتانسیون	۱۰۸۳	مسمومیت با متانول
۱۱۴۰	- دیورتیک ها	۱۰۸۶	مسمومیت با اتیلن گلیکول
۱۱۴۱	- مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین	۱۰۸۸	مسمومیت با اویپوئیدها و محرومیت از اویپوئیدها
۱۱۴۱	- بلوک کننده های گیرنده آنژیوتانسین	۱۰۹۳	مسمومیت با کوکائین، آفتامین ها و مواد محرک
۱۱۴۱	- آنتاگونیست های آلفا-۱ آدرنرژیک	۱۰۹۸	مسمومیت با مواد توهم زا و کانابیس
۱۱۴۲	- آگونیست های آلفا-۲ آدرنرژیک	۱۱۰۱	مسمومیت با استامینوفن
۱۱۴۲	- متیل دوپا	۱۱۰۴	مسمومیت با سالیسیلات ها
۱۱۴۲	- وازودیلاتورها	۱۱۰۶	مسمومیت با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی
۱۱۴۳	مسمومیت با دیگوکسین	۱۱۰۸	مسمومیت با داروهای ضد اسردگی
۱۱۴۸	مسمومیت با داروهای حاوی آهن	۱۱۰۸	- مهار کننده های اختصاصی باز جذب سرتونین
۱۱۵۲	مسمومیت با فلزات و شبه فلزات	۱۱۰۹	- مهار کننده های باز جذب سرتونین نورایی نفرین
۱۱۵۲	- سرب	۱۱۱۰	- داروهای ضد اسردگی سه حلقه ای
۱۱۵۴	- آرسنیک	۱۱۱۲	- بوپروپیون
۱۱۵۵	- جیوه	۱۱۱۳	- ترازودون
۱۱۵۹	مسمومیت با متیل گزانتین ها	۱۱۱۴	مسمومیت با داروهای آنتی سایکوتیک
۱۱۶۰	- تتوفیلین	۱۱۱۶	مسمومیت با لیتیم
۱۱۶۲	- نیکوتین	۱۱۱۸	مسمومیت با بنزودیازپین ها و محرومیت از آن
۱۱۶۳	مسمومیت با داروهای ضد میکروبی	۱۱۲۰	مسمومیت با داروهای دارای اثر آنتی کولینرژیکی
۱۱۶۵	مسمومیت با ویتامین ها	۱۱۲۲	مسمومیت ارگانوفسفات ها و کاربامات ها
۱۱۶۶	مسمومیت با داروهای گیاهی	۱۱۲۵	مسمومیت با داروهای ضد تشنج
۱۱۶۸	منابع	۱۱۲۵	- فنی تونین

فصل سوم

اورژانس‌های ریه

ویرایش اول (۱۳۸۴) دکتر مهدی موسوی، دکتر عنایت صفوی
ویرایش دوم (۱۳۸۷) دکتر مهدی موسوی
ویرایش سوم (۱۴۰۰) دکتر مهدیه مظاہریان، دکتر مریم عدالتی‌فرد، دکتر مهدی موسوی

رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری تنفسی

بیماری‌های تنفسی در ۳ گروه عمده قرار می‌گیرند (۱) بیماری‌های انسدادی ریه؛ (۲) بیماری‌های محدود کننده ریه؛ (۳) اختلالات عروقی [۱].

اغلب بیماری‌های دستگاه تنفسی با تنگی نفس (Dyspnea) و/یا سرفه بروز می‌کنند. ویز، هموپتزی، درد سینه (درد سینه پلوریتیک ناشی از درگیری پلور و درد سینه ناشی از درگیری عروقی) از سایر علائم بیماری‌های ریوی هستند. بیماران مبتلا به کورپولمونل ممکن است با ادم و اتساع شکم مراجعه کنند. در بیماران مبتلا به بیماری دستگاه تنفسی باید در مورد سوابق مصرف سیگار، تب و لرز (احتمال عفونت)، کاهش وزن و علائم عمومی (احتمال بدخیمی یا متاستاز از سایر نواحی به ریه) سوال شود [۱].

در شرح حال بیماران ریوی، علاوه بر موارد مورد نظر در تمامی بیماران، شرح حال شغلی، سابقه تماس با دود، سیگار و آلرژی بسیار مهم است.

شرح حال

اصول کلی معاینه بالینی و شرح حال مشابه به سایر بیماری‌هاست. در این جا به چند مورد که در بیماری‌های ریوی اهمیت بیشتری دارند اشاره می‌شود.

شکایت اصلی (CC: Chief Complain)

سوالات در مورد بیماری فعلی

- ☒ طول مدت علائم: از چه زمان این ناراحتی شروع شده است؟
- ☒ نحوه شروع علائم: شروع علائم تدریجی بوده یا ناگهانی؟
- ☒ ادامه علائم: آیا علائم هنوز هم ادامه دارند؟
- ☒ تغییر علائم از زمان ایجاد: از زمان شروع علائم آیا کم و زیاد شده‌اند؟ قطع و وصل شده‌اند؟ یا متناوب بوده‌اند؟ علائم در حال کاهش هستند یا تشدید؟

- ☒ **جدید بودن علائم:** آیا اولین بار است این علائم تجربه می‌شود یا قبل از این هم علائم مشابهی تجربه شده است؟
- ☒ **عوامل تشدید کننده علائم:** چه مواردی باعث تشدید درد می‌شوند (فعالیت؟ استراحت؟ نفس عمیق کشیدن؟ تشدید با سیگار، آلودگی هوا، تشدید در فصل خاص، تشدید شبانه، تشدید در تماس با فرد یا شیء خاص) تنگی نفس ناشی از بیماری‌های ریوی و قلبی با فعالیت تشدید می‌شود.
- ☒ **عوامل بهبود علائم:** فعالیت؟ استراحت؟ مصرف اسپری؟

علامت‌های همراه

- ☒ تنگی نفس، سرفه، خلط، تنگی نفس در حال خوابیده (ارتوپنه) یا بیدار شدن شبانه به علت تنگی نفس (PND)، هموپتیری، تغییر رنگ و سیانوز دهان و زبان و نوک انگشتان، میزان تحمل فعالیت (کلاس عملکردی NYHA)، تورم اندام‌ها، اتساع شکم (آسیت)، تب و لرز، سابقه عفونت تنفسی اخیر، وجود خلط و ترشحات پشت بینی،

سابقه قبلی بیماری‌ها (Past medical History)

- ☒ در مورد سابقه قبلی بیماری ریوی باید سوال شود.
- ☒ هر گونه سابقه آلرژی باید سوال شود
- ☒ سابقه کاهش اشتها، کاهش وزن و تب پرسیده می‌شود (شک به کانسر ریه).
- ☒ بیماری روماتولوژیک (از جمله اسکرودرما و وگنر) می‌توانند منجر به مشکل تنفسی شوند

سابقه دارویی (Drug History)

- ☒ لیست داروهای مصرفی بیمار به‌خصوص بتابلوکرها باید پرسش شود (بتابلوکرها باعث تشدید آسم و بیماری انسدادی ریه می‌شوند). مصرف مهارکننده ACE ممکن است عامل مهمی در ایجاد سرفه باشد.

سابقه خانوادگی (Family History)

- ☒ سابقه خانوادگی بیماری‌های ریوی و سایر بیماری‌ها پرسش می‌شود

سابقه اجتماعی و شغلی

- ☒ بعضی مشاغل با تماس مداوم با بعضی مواد منجر به بیماری ریوی می‌شوند. در کشور ما یکی از مواردی که در گذشته منجر به بیماری انسدادی مزمن ریه می‌شد، پخت نان و استنشاق دود تنور در خانم‌های روستایی بوده است. کار در معدن ذغال سنگ با پنوموکونیوز مرتبط است. همچنین سیلیکوز و آریستوز بیماری شغلی محسوب می‌شوند.
- ☒ تماس با فرد بیمار برای بیماری‌های ویروسی دستگاه تنفسی و توبرکلوز اهمیت دارد.
- ☒ حیوان خانگی و محیط پر گرد و خاک ممکن است عامل ایجاد آسم باشد.

☑ مصرف سیگار و دخانیات ممکن است عامل ایجاد بیماری انسدادی ریه و کانسر ریه باشد. اگر فرد به‌طور غیرفعال در معرض سیگار باشد نیز بیماری ریوی افزایش می‌یابد [۱].

معاینه فیزیکی

وضعیت عمومی

بیمار: نشسته، خوابیده، دیسترس تنفسی، تعریق سرد، سیانوز مرکزی، رنگ نیکوتینی روی سیبل و ریش

علائم حیاتی

معاینه بیمار با **علائم حیاتی** (با تاکید بر تعداد تنفس) و اغلب پالس اکسی‌متری شروع می‌شود [۱]. تاکی‌پنه می‌تواند نشانه‌ای از دیسترس تنفسی باشد. تاکی‌کاردی نشان دهنده وجود دیسترس در بیمار است. تب می‌تواند نشانه‌ای از وجود عفونت باشد.

نگاه

☑ در نگاه به قفسه سینه وجود دیسترس تنفسی، استفاده از عضلات فرعی تنفسی، وجود کیفواسکولیوز [۱]، ریه بشکه‌ای شکل (Barrel chest) و سایر ناهنجاری‌های جدار قفسه سینه مثل پکتوس اکسکواتوم و پکتوس کاریناتوم مورد توجه قرار می‌گیرد.

☑ بررسی سیانوز مرکزی و محیطی، دهیدراتاسیون دهان، وجود کلابینگ، برجستگی وریدهای ژوگولار، (نشانه احتمالی کورپولمونل یا بیماری قلبی)، اتساع شکم و وجود ادم و قرینگی پاها باید مورد توجه قرار گیرد. چماقی شدن انگشتان (clubbing) در فیبروز سیستیک، کانسر ریه و فیبروز بینابینی ریه محتمل است.

لمس

در لمس سینه وجود هوای زیر جلدی (در موارد باروتروما)، قرینه بودن و میزان اتساع ریه با دم عمیق (chest expansion) [۱] و وجود تندرns بررسی می‌شود.

بررسی لرزش صوتی (tactile fremitus) در افتراق این که کاهش صدا در قسمتی از ریه مربوط به پرشدگی (consolidation) یا افوزیون پلور است، کمک می‌کند [۱]. برای این معاینه از قسمت هیپوتار دست استفاده می‌شود و در نواحی قدامی، خلفی و لترال در حالی که بیمار کلمه ۹۹ را تلفظ می‌کند لمس انجام می‌شود.

دق (Percussion)

دق سینه در موارد کاهش صدا در سمع، به افتراق افوزیون پلور و پنوموتوراکس کمک می‌کند. در افوزیون پلور در دق، پر بودن (Dullness) حس می‌شود؛ برعکس، در پنوموتوراکس، هیپرزونانس حس می‌شود [۱].

سمع

☑ در صورت کاهش صدا در سمع ریه، پنوموتوراکس یا افوزیون پلور مطرح می‌شود. در آمفیزم کاهش منتشر صداها تنفسی وجود دارد [۱].

✓ در سمع ریه شنیدن صدای موزیکال «ویز» در بازدم تظاهراتی از انسداد مجاری هوایی است. ویز منتشر در آسم و ویز لوکالیزه در درگیری موضعی مانند کارسینوم برونکوژنیک شنیده می‌شود. ممکن است در نارسایی قلبی نیز ویز منتشر به علت تنگ شدن مجاری تنفسی شنیده شود [۱] که به آن آسم ریوی (cardiac asthma) می‌گویند و این ویز معمولاً با درمان با دیورتیک رفع می‌شود.

✓ **رونکای** نیز یک صدای موزیکال بازدمی است که در انسداد راه‌های هوایی با اندازه متوسط شنیده می‌شود و در برونشیت ویروسی یا باکتریال یا بیماری مزمن انسدادی مجاری هوایی (COPD) شنیده می‌شود [۱].

✓ **استریدور** (stridor) یک صدای پرفرکانس دمی است که اغلب در گردن شنیده می‌شود و تظاهراتی از انسداد مجاری تنفسی فوقانی است [۱].

✓ **کراکل** (crackle) یا **رال** (rale) نشانه‌ای از بیماری آلرژیک است. ادم ریه و پنومونی می‌توانند منجر به ارتشاح در آلرژها و کراکل شوند. در ادم ریه کراکل بیشتر در قاعده ریه است. بیماری‌های بینایی ریه نیز منجر به کراکل می‌شوند. اگرچه بعضی پزشکان برای افتراق این دو حالت از کراکل خشک و مرطوب استفاده می‌کنند، این واژه برای افتراق این دو حالت مناسب نیست [۱].

✓ **بررسی آگوفونی** (egophony) در افتراق کراکل ناشی از وجود مایع در آلرژها و کراکل در فیروز بینایی مفید است. در این معاینه، ضمن سمع ریه از بیمار می‌خواهیم که صدای «ای ی ی» را بگوید. در صورت عدم تغییر در صدا، فیروز بینایی ریه مطرح است. در مواردی که پارانشیم پر شده (consolidated) وجود دارد، به علت انتقال غیرطبیعی صدا به «اه» تغییر می‌کند [۱].

✓ در صورت پرشدگی آلرژیک، افزایش **پکتوریلاکویی نجوایی** (whispered pectoriloquy) ایجاد می‌شود [۱]. برای این معاینه، در ضمن سمع ریه از بیمار می‌خواهیم « ۹۹ » را نجوا کند.

سایر معاینات

✓ **ادم** قرینه اندام‌های تحتانی در کورپولمونل و ادم یک طرفه در ترومبوز ورید عمقی محتمل است [۱]. ادم همچنین ممکن است نشانه‌ای از نارسایی قلبی باشد.

✓ معاینه **پوست** برای رد بیماری‌های روماتولوژیک همراه انجام می‌شود [۱].

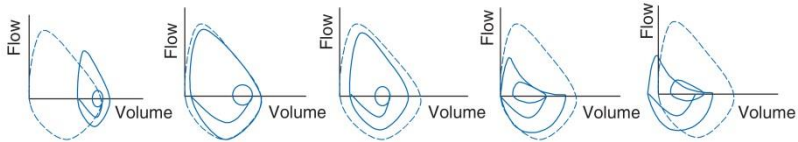
بررسی آزمایشگاهی

✓ در آزمایش گازهای خون شریانی، هیپوکسمی با PaO_2 کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه مشخص می‌شود [۲].

در صورت مت‌هموگلوبینمی یا کاربی‌هموگلوبینمی پالس اکسی‌متری اشباع شریانی را بیش از اندازه واقعی تخمین می‌زند [۲].

✓ در تست عملکرد ریوی کاهش FEV_1/FVC که اغلب کمتر از ۷۰ درصد در نظر گرفته می‌شود برای بیماری انسدادی ریه تشخیصی است. کاهش هم زمان FEV_1 و FVC باید شک به بیماری‌های محدود شونده را برانگیزد و DLCO اندازه‌گیری شود [۱]. همچنین نمودارهای تنفسی در تشخیص کمک کننده هستند.

	Restriction due to increased lung elastic recoil (pulmonary fibrosis)	Restriction due to chest wall abnormality (moderate obesity)	Restriction due to respiratory muscle weakness (myasthenia gravis)	Obstruction due to airway narrowing (acute asthma)	Obstruction due to decreased elastic recoil (severe emphysema)
TLC	60%	95%	75%	100%	130%
FRC	60%	65%	100%	104%	220%
RV	60%	100%	120%	120%	310%
FVC	60%	92%	60%	90%	60%
FEV ₁	75%	92%	60%	35% pre-b.d. 75% post-b.d.	35% pre-b.d. 38% post-b.d.
P _{aw}	1.0	1.0	1.0	2.5	1.5
DL _{CO}	60%	95%	80%	120%	40%



شکل ۱-۳. اختلالات شایع در عملکرد ریوی. مقادیر به عنوان درصدی از مقادیر طبیعی پیش‌بینی شده بیان شده است، به جز R_{aw} ، که به صورت $\text{cmH}_2\text{O/L/s}$ (نرمال کمتر از ۲) بیان می‌شود. شکل‌های پایین هر ستون، شکل معمول حلقه‌های جریان-حجم را در هر شرایطی، از جمله رابطه جریان-حجم در حین تنفس عادی نشان می‌دهد. b.d.، bronchodilator. ظرفیت انتشار ریه برای مونوکسید کربن. FEV₁، حجم بازدم فشاری در ۱ ثانیه. FRC، ظرفیت باقیمانده عملکردی. DLCO، ظرفیت حیاتی عملکردی؛ R_{aw} ، مقاومت مجاری هوایی؛ RV، حجم باقیمانده؛ TLC، ظرفیت کلی ریه [۱].

☑ عکس قفسه سینه خلفی - قدامی و لترال اولین اقدام تصویر برداری است [۱].

☑ سی‌تی اسکن قفسه سینه برای بررسی پارانشیم ریه، بیماری پلور، توده‌ها یا ندول‌ها و مجاری هوایی بزرگ مفید است. اگر سی‌تی اسکن با ماده حاجب انجام شود، می‌توان عروق ریوی را برای آمبولی ریوی ارزیابی کرد. کنتراست وریدی همچنین باعث می‌شود غدد لنفاوی با جزئیات بیشتری مورد بررسی قرار گیرند [۱]. برای مطالعه پارانشیم اسکن با تفکیک بالا (HRCT) انجام می‌شود.

☑ اسکن انتشار پوزیترون (PET) برای افتراق بدخیمی و اسکار مفید است [۱].

تنگی نفس (Dyspnea)

تنگی نفس یا دیس‌پنه یعنی آگاهی از ناراحتی تنفسی است که شدت آن متغیر است و عوامل متعدد فیزیولوژیکی، روانی، اجتماعی و محیطی در بروز آن نقش دارد [۳]. دیس‌پنه زمانی اهمیت دارد که در حالت استراحت یا فعالیت مختصر ایجاد شده باشد. دیس‌پنه ممکن است با واژه‌هایی مثل «نفسم در نمی‌آید» «دارم خفه می‌شوم» «نمی‌توانم نفس بکشم» توصیف شود.

در معاینه، افراد دچار تنگی نفس ممکن است دچار تکان خوردن پره‌های بینی (Nasal Flaring)، فرو رفتن

فضای سوپرا استرنال و بین‌دنده‌ای شوند که نشانه دیسترس تنفسی است [۱]. در صورت وجود دیسترس تنفسی و بالا رفتن تعداد تنفس بیش از ۴۰ سیکل در دقیقه خطر خسته شدن عضلات تنفسی و ایست تنفسی وجود دارد.

تنگی نفس براساس میزان فعالیتی که آن را ایجاد می‌کند درجه‌بندی می‌شود [۳]:

☑ **درجه صفر:** به استثنای تمرینات شدید، در سایر موارد تنگی نفس ندارد.

☑ **درجه یک:** بروز تنگی نفس با راه رفتن در سطح صاف یا سراسیمه خفیف

☑ **درجه دو:** هنگام راه رفتن در سطح صاف به علت تنگی نفس، از افراد هم سن خود آهسته‌تر راه می‌رود یا مجبور به ایستادن برای استراحت و نفس گرفتن است.

☑ **درجه سه:** پس از پیاده‌روی حدود ۱۰۰ متر یا چند دقیقه در سطح صاف مجبور به ایستادن برای استراحت و نفس گرفتن است.

☑ **درجه چهار:** تنگی نفس به قدری شدید است که نمی‌تواند خانه را ترک کند یا در هنگام انجام فعالیت‌های روزمره مثل پوشیدن یا درآوردن لباس دچار تنگی نفس می‌شود.

☑ **تنگی نفس حاد** می‌تواند در زمینه آسم، امبولی ریه، ادم ریه، پنومونی، پنوموتوراکس، ایسکمی میوکارد و یا اضطراب ایجاد می‌شود [۳].

☑ **تنگی نفس ناگهانی و غیرمنتظره** در حالت استراحت می‌تواند مربوط به امبولی ریه، پنوموتوراکس خودبه‌خودی و یا اضطراب باشد [۳].

☑ **تنگی نفس فعالیتی** عمدتاً در زمینه نارسایی بطن چپ و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) ایجاد می‌شود [۳].

☑ **تنگی نفس شبانه** (Nocturnal dyspnea) می‌تواند در زمینه نارسایی احتقانی بطن چپ یا بیماری‌های مزمن ریوی نظیر آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) ایجاد شود [۳]. در نارسایی بطن چپ، حملات شبانه تنگی نفس معمولاً ۲ تا ۴ ساعت پس از خوابیدن ایجاد می‌شود و بیمار را از خواب بیدار می‌کند. در این موارد، ۱۵ تا ۳۰ دقیقه پس از بیدار شدن، تنگی نفس بیمار بهبود می‌یابد و هرچند ممکن است سرفه ایجاد شود اما دیس‌پنه زودتر از سرفه بروز می‌کند. در اختلالات ریوی نیز به علت تجمع خلط یا برونکواسپاسم شدید ممکن است تنگی نفس بیمار را از خواب بیدار کند ولی این حالت بیشتر در انتهای شب روی می‌دهد و با دفع خلط بهبود می‌یابد. در این موارد سرفه و خلط قبل از دیس‌پنه بروز می‌نماید.

☑ **ارتوپنه** (Orthopnea) به معنی تنگی نفس در حالت خوابیده و بهبود آن در حالت نشسته است و مطرح کننده احتقان ریوی است. گذاشتن ۲ تا ۳ بالش زیر سر هنگام خوابیدن نشان‌دهنده ارتوپنه است که می‌تواند در زمینه نارسایی قلبی، اختلالات مکانیکی دیافراگم (فلج دیافراگم) همراه با چاقی و آسم ناشی از ریفلاکس معده به مری ایجاد شود [۳].

☑ **تروپوپنه** (Trepopnea) به معنی بروز تنگی نفس در حالت دراز کشیده به یک سمت است و اغلب در افراد مبتلا به بیماری قلبی مشاهده می‌شود [۳].

☑ **پلاتیپنه** (Platypnea) نوعی تنگی نفس است که در حالت نشسته یا ایستاده بروز می‌کند و با خوابیدن بر طرف می‌شود، از علل بروز آن می‌توان به میگزوم دهلیز چپ و سندرم هپاتوپولمونری اشاره کرد [۱].

☑ **تنگی نفس مزمن** عمدتاً در زمینه بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، بیماری‌های بینابینی ریه (ILD) و بیماری ترومبوآمبولیک مزمن رخ می‌دهد [۱] [۳].

علل تنگی نفس

انسداد مجاری هوایی خارج توراکس

- ☑ **لارنژیت** در کودکان باعث تنگی نفس و گرفتگی صدا می‌شود و اغلب با علائم عفونت‌های ویروسی مجاری هوایی فوقانی (سرفه، عطسه و آبریزش بینی) همراه است.
- ☑ **کروپ** (لارنگوتراکئوبرونشیت) می‌تواند باعث گرفتگی صدا، استریدور، دیس‌پنه و سرفه شود. معمولاً علائم عفونت تنفسی ویروسی وجود دارد.
- ☑ **اپی‌گلوتیت** با استریدور، دیس‌پنه، اختلال در بلع بزاق و تمایل به قرار گرفتن در وضعیت نشسته همراه است. در صورت شک به این بیماری نباید معاینه ته حلق با آسپانگ انجام شود زیرا می‌تواند باعث اسپاسم اپی‌گلوت و خفگی شود. کروپ و اپی‌گلوتیت از علل مهم تنگی نفس در کودکان هستند.
- ☑ در **آنژیوادم گلو**، سابقه آلرژی و کهیر وجود دارد. توجه به شرح حال دارویی در این بیماران مهم است.
- ☑ در موارد شک به آپیراسیون جسم خارجی می‌توان از **مانور هیملیخ (Haimlich)** استفاده کرد یا جسم خارجی را با دست خارج کرد (به قسمت احیای قلبی ریوی از فصل دوم رجوع کنید).
- ☑ **لارنگواسپاسم** ممکن است به علت هیپوکسمی ایجاد شود.
- ☑ **تومورها یا تنگی فیبروتیک** به علت تراکتوستومی یا لوله‌گذاری طولانی مدت تراشه باعث تنگی نفس مزمن می‌شوند. شکایت اصلی این بیماران تنگی نفس است و استریدور و فرورفتگی حفره سوپراکلاویکولار به هنگام دم از علائم شاخص آن می‌باشد [۳].
- ☀ **نکته:** در اغلب موارد انسداد مجاری هوایی خارج توراکس علاوه بر دیس‌پنه استریدور دمی وجود دارد و ممکن است فرورفتگی سوپراکلاویکولار در دم نیز روی دهد.

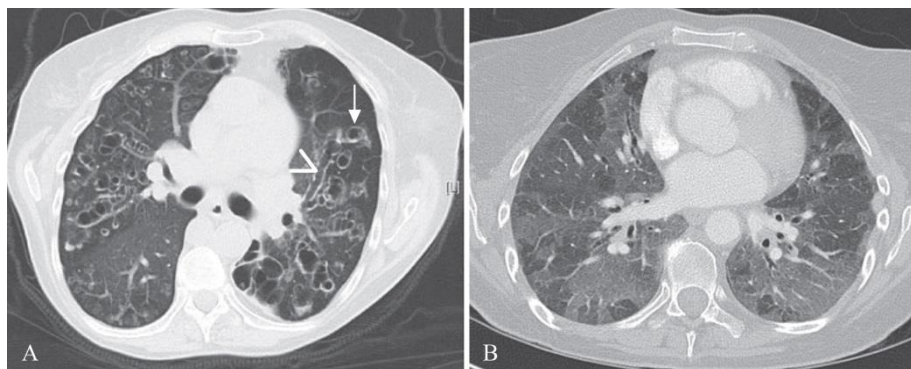
انسداد مجاری هوایی داخل توراکس

- ممکن است به صورت حاد، تحت حاد یا مزمن باشد. موارد مزمن می‌تواند با عفونت تشدید یابد. در اسپیرومتري اغلب الگوی انسدادی وجود دارد (کاهش نسبت FEV1 به FVC به کمتر از ۸۰ درصد میزان پیش بینی شده) حجم باقی مانده (RV) افزایش یافته و ظرفیت کل ریه (TLC) ممکن است طبیعی یا بالا باشد.
- ☑ **آسم** همراه با تنگی نفس، ویز و سرفه است. بیمار گاه علامت دارد و گاه بدون علامت است. بیماری ممکن است به دنبال تماس با آلرژن به‌خصوص تشدید یابد. بیمار ممکن است سایر علائم آتوپی مثل رینیت آلرژیک، کهیر و... را داشته باشد. در بررسی گازهای خون شریانی (ABG) هیپوکسمی وجود دارد. PCO₂ اغلب پایین است (به علت تاکی‌پنه) ولی اگر اسیدوز و PCO₂ بالا وجود داشته باشد اغلب نشان دهنده آسم بسیار شدید و کشنده است و بیمار نیاز به انتوباسیون خواهد داشت. هماتوکریت و هموگلوبین در این بیماران طبیعی است. رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) معمولاً پرهوایی ریه‌ها را نشان می‌دهد.
- در بیماران مبتلا به آسم، شدت تنگی مجاری هوایی متناوب است. شدیدترین میزان تنگی مجاری هوایی در فاصله ساعات ۲ تا ۴ صبح دیده می‌شود و می‌تواند به اندازه‌ای شدید باشد که بیمار را با احساس خفگی، تنگی نفس شدید و ویز از خواب بیدار کند. گاه بیماران قبل از شروع حمله، خارش زیر چانه یا احساس فشار بین دو کتف و یا احساس مرگ قریب الوقوع را ذکر می‌کنند [۸]. (برای مطالعه بیشتر مراجعه کنید به مبحث آسم).
- ☑ در **برونشیت مزمن** علاوه بر تنگی نفس، ممکن است ویز وجود داشته باشد. بازدم اغلب طولانی است و

رونکای خشن ژنرالیزه ممکن است شنیده شود. این افراد ممکن است سیانوتیک باشند و در اغلب موارد سابقه سیگار کشیدن طولانی و پخت نان وجود دارد. در برونشیت مزمن تجمع ترشحات می‌تواند پس از چند ساعت خوابیدن به بروز تنگی نفس و ویز منجر می‌شود و بیمار را از خواب بیدار کند اما هر دو نشانه با سرفه و خارج کردن خلط بهبود می‌یابند. مبتلایان به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، PCO_2 بالایی دارند و به علت هیپوکسمی مزمن، ممکن است هماتوکریت و هموگلوبین بالا نیز داشته باشند. رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) ممکن است طبیعی باشد یا پرهوایی را نشان دهد [۶].

☑ **آمفییزم** با تنگی نفس فعالیتی مزمن مشخص می‌شود که با پیشرفت بیماری منجر به تنگی نفس در حالت استراحت می‌شود [۶]. آمفییزم نیز جزئی از طیف بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) است. سابقه مصرف سیگار اغلب وجود دارد. ریه هیپرزنونانس است و در سمع قلب ممکن است صداهای قلبی کاهش یافته باشند. در گازهای خون شریانی (ABG) علاوه بر هیپوکسمی ممکن است PCO_2 بالا باشد. رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) پرهوایی و ریه‌ای دراز را نشان می‌دهد. به علت جابجا شدن قلب توسط ریه‌های پرهوا در نوار قلب ممکن است تغییراتی در موج T یا قطعه ST در V1-V6 دیده شود که با تکرار نوار قلب در یک فضای بین دنده‌ای پایین‌تر برطرف می‌شوند. (برای مطالعه بیشتر مراجعه کنید به بیماری انسدادی مزمن ریه از همین فصل).

☑ **برونشکتازی** باعث ایجاد تنگی نفس، سرفه‌های خلط‌دار و گاه خشک و گاه هم‌پتزی می‌شود. در برونشکتازی رونکای خشن و ویز ممکن است شنیده شود. با اضافه شدن عفونت به این عارضه، سرفه و تنگی نفس و خلط چرکی افزایش می‌یابد که گاه همراه با تنگی نفس حمله‌ای شبانه و ویز است. تنگی نفس بیمار با خروج خلط تسکین می‌یابد. ویژگی اصلی این بیماری محدودیت شدید جریان هوای بازدمی و پرهوایی ریه‌ها است. اما این بیماران، اغلب موارد احساس ناتوانی در دم عمیق را بیش از مشکلات زمان بازدم، تجربه می‌کنند [۱]. در برونشکتازی گاه رادیوگرافی قفسه سینه ضایعات ریه را نشان می‌دهد اما سی‌تی با تفکیک بالا (HRCT) بهترین روش تشخیص برونشکتازی است [۱]. عفونت‌ها در راس علل ایجاد کننده برونشکتازی هستند.



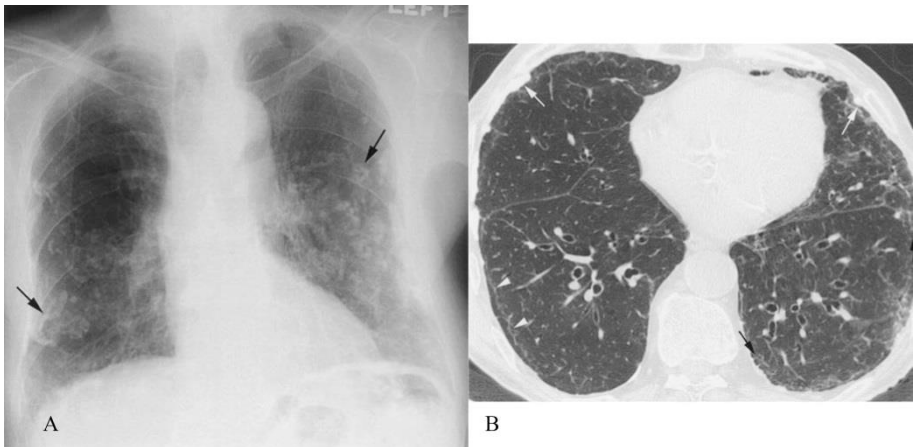
شکل ۲-۳. سمت چپ A، تصویر سی‌تی اسکن برونشکتازی شدید. در این بیمار تعداد زیادی مجاری هوایی وجود دارد که به شدت متسع شده‌اند که هم به صورت طولی (سرفلش) و هم قطع عرضی (فلش) دیده می‌شود. B، سی‌تی اسکن بیمار مبتلا به پنومونیت افزایش حساسیتی که در آن نواحی پراکنده ارتشاح شیشه‌ای (ground-glass) با الگوی موزاییک (حاوی به دام افتادن هوا) به صورت دوطرفه دیده می‌شود [۱].

بیماری‌های پارانشیمی منتشر ریه

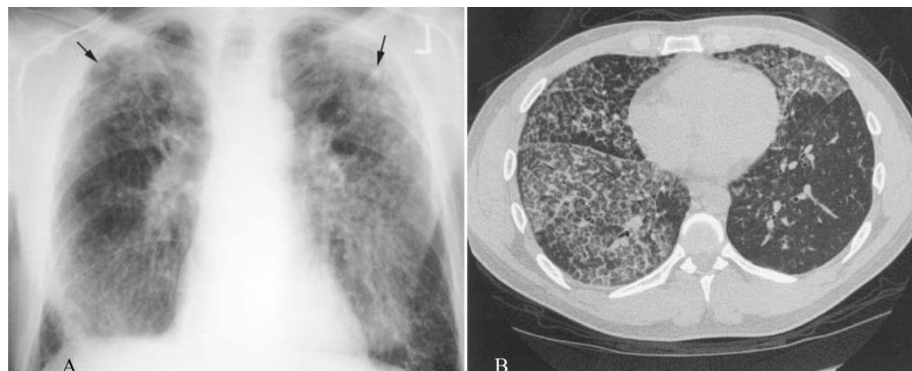
شامل بیماری‌های زیادی مانند پنومونی، سارکوئیدوز، بیماری‌های بینابینی ریه (حاد و مزمن) و پنوموکونیوزها هستند. در اغلب این بیماری‌ها علاوه بر تنگی نفس، در سمع ریه کراکل وجود دارد و بیماران اغلب تاکی‌پنه دارند. PO_2 و PCO_2 اغلب پایین‌تر از میزان طبیعی هستند. حجم‌های ریوی (FVC, FRC, TLC, RV) کاهش یافته‌اند ولی نسبت FEV1 به FVC در محدوده طبیعی یا بالای محدوده طبیعی قرار دارد و کمپلیانس ریه‌ها کاهش یافته است [۱].

☑ **بعضی علل بیماری حاد منتشر بینابینی ریه** عبارتند از: عفونت (سل، هیستوپلاسموز، پنومونی، سیتومگالوویروس، پنوموسیستیس)، پرتودرمانی (پس از ماستکتومی)، ادم ریوی (مسمومیت با خواب‌آورها، دی‌اکسیدنیتروژن، اورمی)، استنشاق بعضی ذرات (Byssinosis)، آسپیراسیون (پس از کاهش سطح هوشیاری)، ایمونولوژیک (گودپاسچر)، سرطان ریه (کارسینوم سلول آلوئولار) و فیبروز ایدیوپاتیک ریوی.

☑ **برخی علل بیماری مزمن منتشر بینابینی ریه** عبارتند از: استنشاق بعضی ذرات (پنوموکونیوز)، پرتودرمانی (پس از ماستکتومی)، انتشار لنفانژیتیک (کارسینوم پستان، ریه، معده، پانکراس)، داروها (بلئومايسين، نیتروfurانتوئين، بوسولفان، هیدرالازین، هگزامتونیوم)، اختلالات سیستمیک (سارکوئیدوز، بیماری‌های کلاژن واسکولار، آمیلوئیدوز، هیستوسیتوز X، توبروس اسکروزیس) و فیبروز ایدیوپاتیک (فیبروز بینابینی منتشر).



شکل ۳-۳. A، رادیوگرافی فرونتال سینه نشان دهنده پلاک‌های دوطرفه کلسیفیه است که با بیماری پلور مربوط به آربست هم‌خوانی دارد. ناهنجاری‌های خطی و شبکه‌ای که به سختی قابل تشخیص است، در لوب‌های پایین به طور دو طرفه مشاهده می‌شود. B، سی‌تی با تفکیک بالا (HRCT) از قسمت‌های پایینی قفسه سینه شبکه‌های دوطرفه زیر پلور را نشان می‌دهد، که نشان دهنده بیماری ریوی فیبروتیک به دلیل آربستوز است. خطوط زیرپلور نیز وجود دارد (سرهای فلش) که مشخصه آربستوز هستند، گرچه اختصاصی نیستند پلاک‌های کلسیفیه پلور نشانه دهنده بیماری پلور مربوط به آربست (فلش‌های سفید) نیز مشهود است [۱].



شکل ۳-۴. A، سیلیکوز مزمن. رادیوگرافی فرونتال قفسه سینه در بیمار مبتلا به سیلیکوز، گره‌ها (فلش‌ها) با اندازه مختلف را در لوپ‌های فوقانی نشان می‌دهد که به زحمت قابل تشخیص هستند. B، سیلیکوز حاد. این اسکن سی‌تی اسکن با jt;d بالا (HRCT) ندول‌های متعدد کوچک را نشان می‌دهد که با سیلیکوز مطابقت دارد. همچنین تجمعات شیشه‌ای (ground – glass) با سپتوم ضخیم شده داخل لوبی و بین لوبی دیده می‌شوند که اشکال چند ضلعی تولید می‌کنند. به این نما سنگفرش دیوانه (crazy paving) گفته می‌شود [۱].

بیماری‌های انسدادی عروق ریوی

☑ **امبولی ریه** باعث تنگی نفس ناگهانی (اغلب در حالت استراحت)، تاکی‌پنه، تاکی‌کاردی، گاه درد ناگهانی پلوریتیک قفسه سینه و هموپتزی می‌شود [۱]. نشانه دیگری که بر این بیماری دلالت می‌کند، حالتی شبیه غش (Near Syncope) در هنگام ورزش است.

در این بیماران اغلب PO_2 پایین و PCO_2 به علت تاکی‌پنه کاهش یافته است. فلیپیت در پا و لگن ممکن است یافت شود. عوامل خطر امبولی ریه و ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) عبارتند از: مصرف قرص ضدبارداری خوراکی (OCP)، بارداری، بی‌حرکتی، کانسر، جراحی، تروما، چاقی، کاتتر ورید مرکزی [۱].

روش‌های آزمایشگاهی تشخیصی که مورد استفاده قرار می‌گیرند، عبارتند از اندازه‌گیری دی-دایمر (D-Dimer) خون (منفی بودن آن در صورت شک بالینی پایین، تشخیص را رد می‌کند)، سی‌تی آنژیوگرافی ریه، اسکن پرفوزیون ریه (اگر طبیعی باشد تشخیص رد می‌شود) و سونوگرافی داپلر رنگی وریدهای عمقی اندام تحتانی [۱].

☑ **در هیپرتانسیون پولمونر** علاوه بر تنگی نفس، تشدید صدای P_2 ، ورید ژوگولار برجسته، سیانوز و گاه سوفل نارسای پولمونر و تری‌کوسپید وجود دارد. در رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) تنه پولمونر برجسته و تنه شریان اینترلوبولار راست بیش از $1/7$ سانتی‌متر به تشخیص کمک می‌کند. اکوکاردیوگرافی برای تخمین فشار شریان پولمونار (PAP) بسیار کمک کننده است. نوار قلب (ECG) ممکن است انحراف محور به سمت راست و هیپرتروفی بطن راست را نشان دهد.

اختلالات دیواره قفسه سینه و عضلات تنفسی

☑ **پنوموتوراکس و آمفیژم مدیاستن** باعث تنگی نفس حاد با درد تیز قفسه سینه می‌شود. پنوموتوراکس خود به خود بیشتر در افراد جوان قد بلند ایجاد می‌شود و با کاهش صدا در سمت درگیر و هیپررزونانس بودن در

دق مشخص می‌شود. رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) در حالت بازدم عمیق به تشخیص کمک می‌کند. هر چند رادیوگرافی سینه در اغلب موارد در دم گرفته می‌شود ولی از آنجایی که در پنوموتوراکس افتراق هوا از نسج ریه دارای اهمیت است، رادیوگرافی که در بازدم گرفته می‌شود، با افزایش کدورت ریه کمک بیشتری به تشخیص می‌کند [۱].

☑ **افوزیون پلور** باعث تنگی نفس، ماتیته در دق و کاهش صدا در قاعده ریه‌ها می‌شود. رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) به صورت PA و lateral decubitus در تشخیص کمک کننده است [۱]. (مراجعه کنید به افوزیون پلور از همین فصل)

☑ در کیفواسکولوز شدید، پکتوس اکسکواتوم (pectus excavatum) و اسپوندیلیت آنکیلوزان، معاینه نشان دهنده **اختلال شدید قفسه سینه** است. کیفواسکولوز شدید می‌تواند، تهویه طبیعی را تا حد بروز نارسایی تنفسی و کورپولمونل مزمن مختل کند. رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) به تشخیص کمک می‌کند [۱].

☑ **ضعف و فلج عضلات تنفسی** می‌تواند منجر به تنگی نفس و نارسایی تنفسی شود. رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) به تشخیص کمک می‌کند [۱].

بیماری‌های قلبی

در بیماری‌های قلبی، تنگی نفس فعالیتی به دلیل افزایش فشار مویرگ‌های ریوی روی می‌دهد که می‌تواند به علت اختلال عملکرد بطن چپ، کاهش کمپلینانس بطن چپ و تنگی دریچه میترال ایجاد شود [۱].

☑ **در نارسایی قلب** ممکن است سابقه انفارکتوس قلبی (MI) و هیپرتانسیون وجود داشته باشد و S3 و S1 شنیده شود. فشار ورید ژوگولار (JVP) بالا، ادم محیطی و هپاتواسپلنومگالی نشان دهنده نارسایی بطن راست است. در رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) بزرگی بطن چپ یا تجمع مایع در پلور ممکن است دیده شود. تعیین کسر جهشی (Ejection Fraction) و بررسی حرکات بطن چپ توسط اکوکاردیوگرافی در تشخیص نقش اساسی دارد [۱].

☑ تنگی نفس ممکن است در انفارکتوس میوکارد (MI) همراه با درد قفسه سینه باشد. در صورت شک به انفارکتوس میوکارد (MI)، نوار قلب و آنزیم‌های قلبی تشخیص را قطعی می‌سازند (به مبحث درد سینه و انفارکتوس حاد قلبی رجوع کنید).

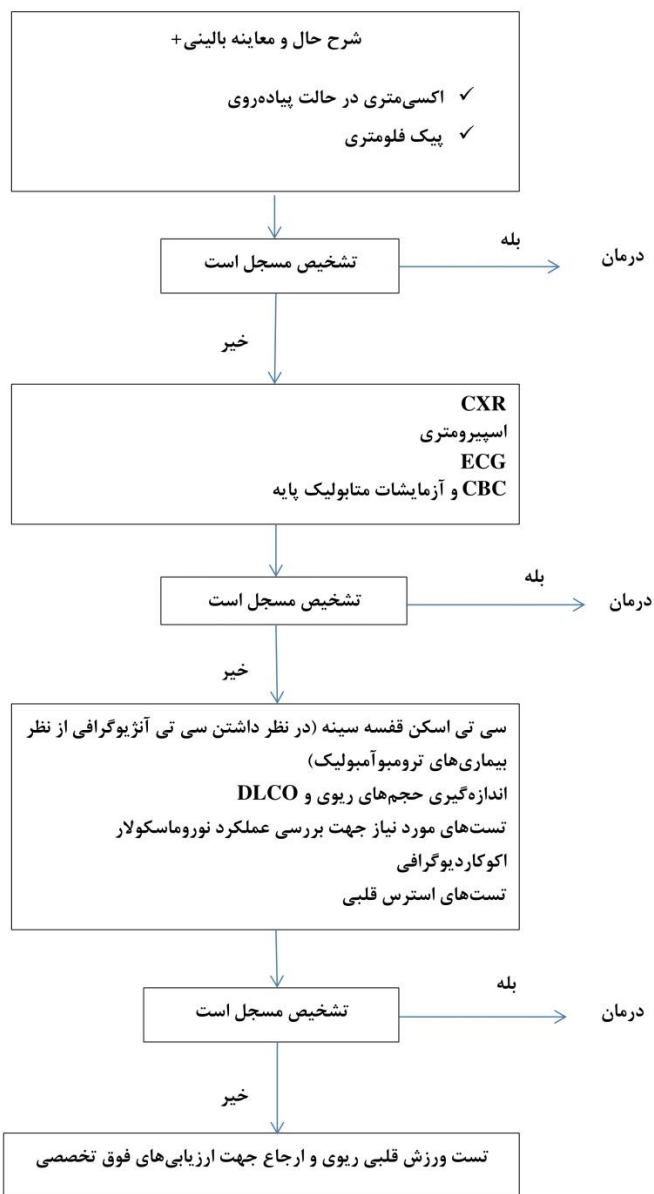
☑ تنگی نفس یک معادل آنژین (Angina equivalent) شایع است. یعنی ممکن است بیمار مبتلا به آنژین به جای درد قفسه سینه تنها دچار تنگی نفس باشد یا آن که هم آنژین و هم تنگی نفس داشته باشد. در این صورت تنگی نفس با استراحت بهبود می‌یابد و با فعالیت تشدید می‌شود؛ ۱۰-۵ دقیقه طول می‌کشد و ممکن است با نیتروگلیسرین برطرف شود [۱].

☑ در **تامپوناد** علاوه بر تنگی نفس، پالس پارادوکس، ورید ژوگولار برجسته، هیپوتانسیون، تاکی کاردی وجود دارد، سمع ریه طبیعی و صداهای قلبی ممکن است گنگ باشد. اکوکاردیوگرافی تشخیص را مسجل می‌کند [۱].

آنمی

در آنمی با هموگلوبین کمتر از ۶ تا ۷ میلی گرم در دسی لیتر به علت عدم کفایت خونرسانی به بافت‌ها ممکن است تنگی نفس ایجاد شود. تنگی نفس اغلب همراه سرگیجه (dizziness) و پره‌سنکوپ (faintness) است.

برون‌ده قلبی اغلب بالاست و سوفل سیستولی و انتهاهای گرم در معاینه یافت می‌شود.



شکل ۵-۳: الگوریتم ارزیابی بیمار مبتلا به دیس‌پنه [۱]

اضطراب

در هیپرونتیلیاسیون ناشی از **اضطراب**، تنگی نفس شایع است. در این حالت کسر جهشی (EF) بطن چپ و بطن راست طبیعی است. تشخیص این حالت با رد سایر علل است. علایم و نشانه‌های هیپرونتیلیاسیون مزمن و حاد به افتراق وضعیت اضطرابی از بیماری‌های دیگری همچون امبولی راجعه ریوی کمکی نمی‌کنند. وجود درد قفسه سینه و تغییرات نوار قلب به همراه سندرم هیپرونتیلیاسیون مطرح کننده آستنی گردش خون عصبی (neurocirculatory asthenia) است که شامل درد قفسه سینه مشخص و چند کانونی است که به سرعت تغییر مکان می‌دهد. در نوار قلب (ECG) نیز تغییرات ریولاریزاسیون مشاهده می‌شود. تنفس‌های عمیق مکرر و تنفس نامنظم، منشاء روانی تنگی نفس را نشان می‌دهد [۱].

هیپر تیروئیدی

هیپر تیروئیدی از علل تنگی نفس با برون‌ده قلب بالا است. در مورد درمان هر یک از علل تنگی نفس بطور مفصل بحث خواهد شد.

سرفه Cough

سرفه یک بازدم انفجاری است که منجر به پاک‌سازی درخت تراکتوبرونشیال و ریه‌ها از ترشحات و اجسام خارجی می‌شود [۳].

جدول ۱-۳. علل سرفه [۳، ۴]

حاد	تحت حاد	مزمن
عفونت مجاری تنفسی (سرماخوردگی، سینوزیت) آسپیراسیون محتویات معده استنشاق مواد شیمیایی مضر یا دود سیگار تشدید حاد بیماری‌های مزمن ریوی پنومونی امبولی ریه	سیاه سرفه (pertussis) سرفه به دنبال عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفسی (post viral tussive syndrome)	برونشکتازی برونشیت مزمن مصرف مهارکننده‌های ACE برونشیت ائوزینوفیلیک کارسینوم برونکوژنیک بیماری‌های بینابینی ریه نارسایی قلبی پنهان آسپیراسیون پنهان عفونت ریوی پنهان جسم خارجی یا توده تراکتوبرونشیال پولیپ بینی آسم با علامت سرفه (Cough variant asthma) رفلاکس گاستروازوفازیال (GERD) ترشحات نازوفارنژیال (PND) علل سایکوزنیک

☑ **سرفه حاد:** طول مدت سرفه کمتر از ۳ هفته [۳]

☑ **سرفه تحت حاد:** طول مدت سرفه بین ۳ تا ۸ هفته [۳]

☑ **سرفه مزمن:** طول مدت سرفه بیشتر از ۸ هفته [۳]

☀ **نکته:** سرفه مزمن در افراد سیگاری بیشتر ناشی از بیماری ریوی مزمن انسدادی ریه (COPD) یا کارسینوم برونکونیک است اما در افراد غیرسیگاری که معاینه قفسه سینه و رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) طبیعی دارند شایع‌ترین علل سرفه مزمن شامل مصرف مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI)، ترشحات پشت بینی، آسم با علامت سرفه و رفلاکس معده به مری است [۳].

عوارض سرفه

سرفه بیش از حد می‌تواند منجر به بروز عوارضی نظیر تهوع، سنکوپ (cough syncope)، درد عضلانی یا شکستگی دنده (به خصوص در صورت وجود عامل مستعدکننده مثل استئوپروز، متاستاز لیتیک یا میلوم مولتیپل) شود. همچنین سرفه می‌تواند باعث تشدید کمر درد، تشدید فتق اینگوینال یا شکمی و بی‌اختیاری ادرار شود [۳].

نکات مهم در شرح حال و معاینه بالینی [۱].

☑ **مصرف مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (مهارکننده ACE)** می‌تواند باعث سرفه خشک شود که معمولاً طی هفته اول مصرف دارو آغاز می‌شود ولی گاه شروع آن تا ۶ ماه به تأخیر می‌افتد. سرفه در ۵ تا ۳۰ درصد بیمارانی که مهارکننده ACE دریافت می‌کنند محتمل است (وابسته به دوز دارو نیست) و به علت افزایش برادری کینین ایجاد می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARB) اغلب در بیمارانی که قبلاً با مهارکننده‌های ACE دچار سرفه شده‌اند یا افرادی که آسم دارند، باعث افزایش سرفه نمی‌شوند [۳].

☑ **افراد سیگاری** سرفه‌های مزمن در اوایل صبح دارند که ممکن است حاوی خلط باشد یا نباشد.

☑ **در تراکئوبرونشیت، بیمار بدحال است؛ تب و لرز دارد و تغییر در مقدار و کیفیت خلط یا تشدید تنگی نفس ایجاد می‌شود.**

☑ **در پنومونی** نیز ممکن است بیمار بدحال و تب‌دار باشد و در سمع ریه علائم تراکم ریوی و رال شنیده شود.

☑ ممکن است تنها تظاهر **آسم** به‌خصوص در ابتدای حمله حاد، سرفه باشد و حتی تنگی نفس نیز وجود نداشته باشد. این حالت بیشتر در اطفال دیده می‌شود.

☑ همراهی سرفه با خلط اغلب نشانه **عفونت** است.

☑ در کودکان مبتلا به سرفه غیرمنتظره و ناگهانی پایدار، باید **جسم خارجی** را در نظر داشت. ممکن است رال یا ویز لوکالیزه و درد پلوریتیک قفسه سینه وجود داشته باشد.

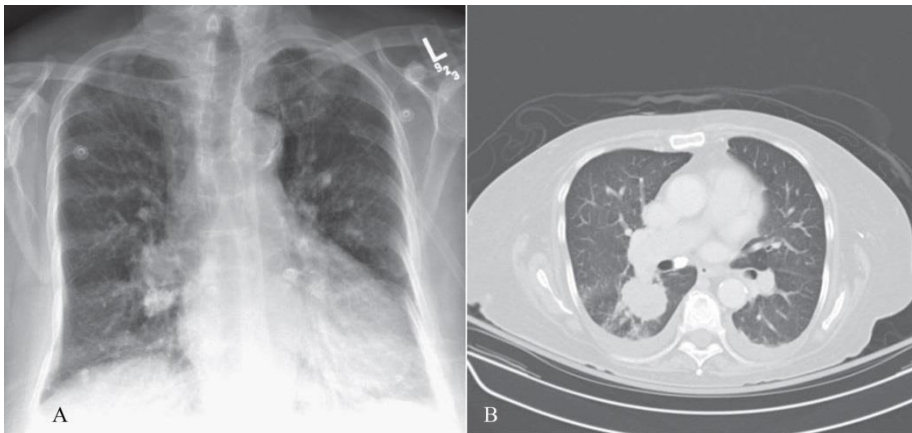
☑ در افراد مبتلا به **نارسایی قلبی**، سرفه همراه با حمله شبانه تنگی نفس (Paroxysmal Nocturnal Dyspnea) به علت تشدید ادم ریه روی می‌دهد.

☑ سرفه‌های شبانه ممکن است به علت **آسم یا رفلاکس معده** به مری ایجاد شود.

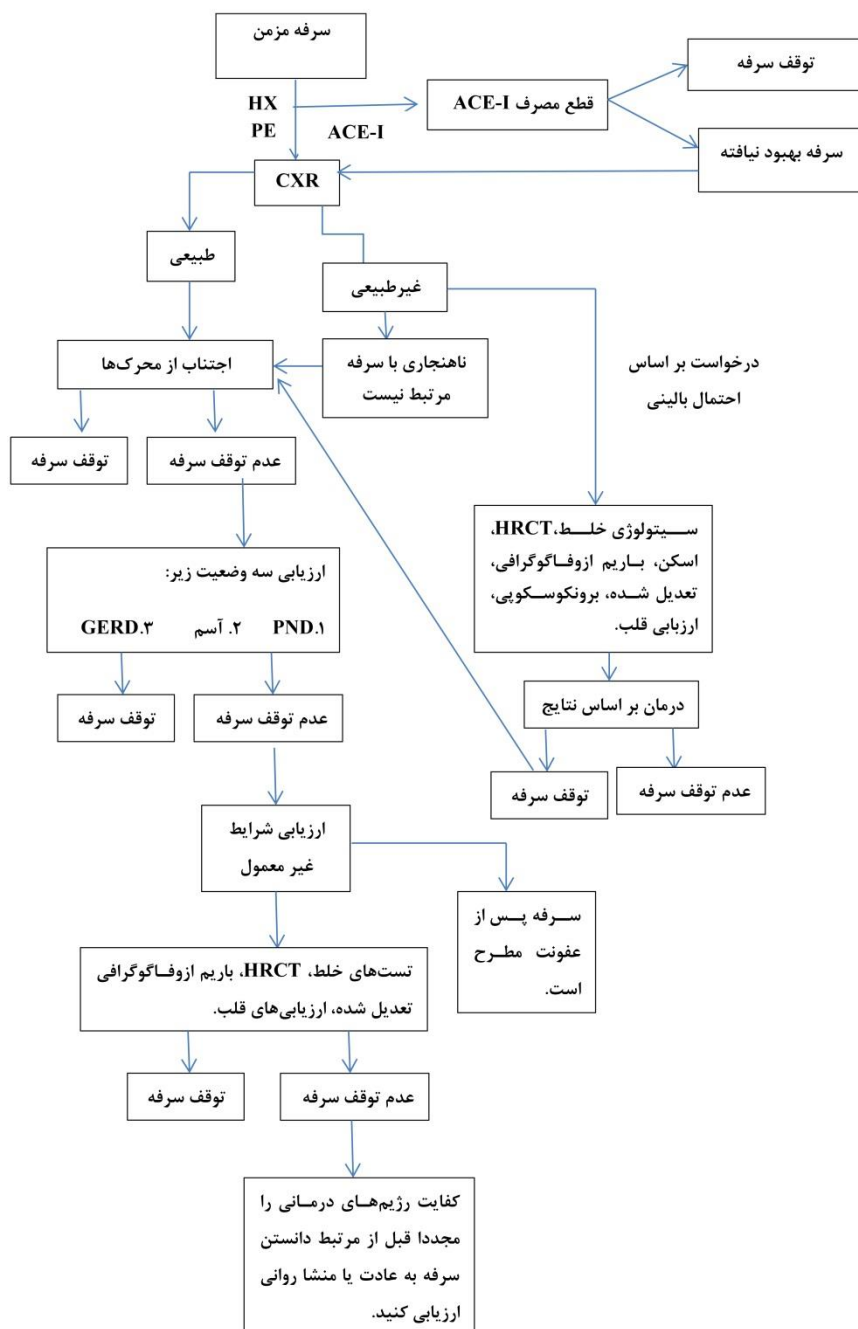
☑ گاه علت سرفه **برونشیت ائوزینوفیلیک** است که تشخیص آن با درصد ائوزینوفیل‌ها در نمونه خلط و درمان آن کورتیکواستروئید استنشاقی است.

یافته‌های آزمایشگاهی

- ☑ در اغلب موارد جهت ارزیابی علت سرفه تهیه گرافی ساده قفسه سینه (CXR) لازم است [۳] که می‌تواند انفیلتراسیون ریوی، بیماری آئولوی یا پارانشیمی، برونشکتازی، لنفادنوپاتی و... را نشان دهد.
- ☑ **اسپیرومتری (PFT)** جهت تشخیص آسم، بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و بیماری‌های محدود کننده (restrictive) به کار می‌رود. در صورت شک به تشخیص آسم و طبیعی بودن اسپیرومتری می‌توان تست تحریکی با متاکولین یا هیستامین انجام داد.
- ☑ **شمارش سلول‌های خونی (CBC)** برای بررسی عفونت (WBC بالا) و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) (هموگلوبین بالا) مفید است. اگر در بیمار مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) شدید، هموگلوبین در محدوده پایین طبیعی باشد حتما باید بدخیمی‌ها را در نظر داشت.
- ☑ در صورت وجود **خلط**، بررسی از نظر اسمیر و کشت جهت سل و ارگاناسم‌های معمول انجام می‌شود. وجود خلط چرکی به همراه سرفه مطرح کننده برونشیت مزمن، برونشکتازی، پنومونی یا آبسه ریه است. همچنین وجود خون در خلط به نفع تشخیص برونشیت مزمن، برونشکتازی، پنومونی، آبسه ریه و تومور داخل برونش است [۳].
- ☑ **سی تی با تفکیک بالا (HRCT)** به تشخیص بیماری‌های بینایی ریه و برونشکتازی کمک می‌کند [۳].
- ☼ **نکته:** هر زمان که در گرافی ساده قفسه سینه پارانشیم ریه طبیعی باشد، ولی شک بالینی قوی به بیماری‌های بینایی ریه یا سایر درگیری‌های پارانشیمی وجود داشته باشد، سی تی اسکن ریه با تفکیک بالا (HRCT) کمک کننده خواهد بود.
- ☑ برای گرفتن نمونه جهت سیتولوژی و لاواژ ممکن است **برونکوسکوپی** انجام شود.



شکل ۳-۷. رادیوگرافی قفسه سینه (A) و سی تی اسکن (B) که یک توده در لوب پایین راست را نشان می‌دهند. این توده به دلیل ساختارهای ناف ریه و آدنوپاتی کلسیفیه در عکس سینه به خوبی مشخص نیست. سی تی اسکن نسبت به رادیوگرافی ساده برای تشخیص تراکم غیرطبیعی در مدیاستین و تمایز توده‌ها از ساختارهای عروقی مجاور، برتر است [۶].



شکل ۳-۶. الگوریتم بررسی سرفه مزمن

درمان سرفه

- ☑ درمان اصلی سرفه بر اساس درمان بیماری زمینه‌ای صورت می‌گیرد [۳].
- ☑ افراد سیگاری معمولاً طی ۱-۲ ماه پس از ترک سیگار به تدریج بهبود می‌یابند.
- ☑ در صورت بروز سرفه به دنبال مصرف مهارکننده‌های ACE (مانند کاپتوپریل، انالاپریل، لیزینوپریل) تبدیل یک نوع به نوع دیگر جهت درمان سرفه بی‌فایده است. در این موارد باید از گروه دارویی دیگری استفاده کرد. برای این منظور می‌توان آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین (مانند لوزارتان، والسارتان) را جایگزین کرد. بهبود، حدود ۱ تا ۴ هفته پس از قطع مصرف مهارکننده‌های ACE ایجاد می‌شود [۵].
- ☑ در بیمارانی که با سرفه آزرده می‌شوند، پیشنهاد درمان غیردارویی مثل نعنای [۲] چای گرم، عسل همراه با لیمو در آب گرم، لعاب دانه‌هایی مثل به‌دانه ممکن است کمک کننده باشد.
- ☑ در بیماران مبتلا به سرفه مزمن بدون توجیه، با گرافی قفسه سینه طبیعی که مهارکننده‌های ACE نیز مصرف نمی‌کنند می‌توان به صورت تجربی درمان ترشحات پشت بینی (PND) را آغاز نمود. در این موارد بر اساس اتیولوژی احتمالی با توجه به یافته‌های شرح حال و معاینه بالینی شامل عفونت، آلرژی یا رینیت وازوموتور می‌توان از آنتی‌بیوتیک، آنتی‌هیستامین سیستمیک همراه با دکونژستان مانند سودوافدرین، شستشو با سرم نرمال سالین و اسپری داخل بینی آنتی‌هیستامین، گلوکوکورتیکوئید یا آنتی‌کولینرژیک استفاده کرد. طول دوره درمان ۳ هفته است و بهبود باید در عرض ۲ تا ۷ روز ایجاد شود. در صورتی که درمان موثر واقع نشود لازم است بررسی از نظر آسم و رفلاکس معده به مری صورت گیرد [۳].
- ☑ نباید سرفه خلط‌دار، با مقادیر زیاد خلط را مهار کرد [۳].
- ☑ در صورت شک به رفلاکس مری (GERD) استفاده از آنتی‌اسید، H₂ بلوکرها مانند رانیتیدین و مهارکننده‌های پمپ پروتون توصیه می‌شود [۳].
- ☑ جهت درمان آسم با علامت سرفه (cough variant asthma) تجویز گلوکوکورتیکوئید استنشاقی همراه با استفاده متناوب از بتا-آگونیست‌های کوتاه اثر مورد تایید است [۳].
- ☑ در مواردی که سرفه همراه با خلط سفت باشد جهت تسهیل خروج خلط و پاک‌سازی ترشحات می‌توان از فیزیوتراپی ریه و داروهای خلط آور مانند ان-استیل سیستین، برم‌هگزین، گایافنزین و اکسپکتورانت (حاوی گایافنزین) استفاده کرد.
- ☑ آنتی‌هیستامین‌های نسل اول را می‌توان در درمان سرفه ثانویه به سرماخوردگی استفاده کرد؛ اما آنتی‌هیستامین‌هایی که اثر آرام بخشی ندارند به احتمال زیاد غیرموثر هستند.
- ☑ در صورت عدم پاسخ سرفه مزمن به درمان‌های فوق جهت بررسی سی‌تی اسکن قفسه سینه انجام می‌شود [۳].

درمان علامتی

- درمان علامتی سرفه در موارد زیر انجام می‌شود: مشخص نبودن علت سرفه یا عدم امکان درمان اختصاصی، سرفه عملکرد مفیدی نداشته باشد، باعث عوارض مشخص یا اختلال در خواب شود.
- ☑ مخدرها مانند کدئین و هیدروکودون قوی‌ترین سرکوب‌کننده‌های سرفه هستند که از طریق مهار مرکز سرفه در ساقه مغز عمل می‌کنند اما به دلیل عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی، بی‌هوشی، احتمال وابستگی و اعتیاد، کمتر

مورد استفاده طولانی مدت قرار می‌گیرند [۳].

R_x Codeine (Tab 30mg) 15 mg PO qid [3].

☑ **دکسترومتورفان** نیز با اثر بر مرکز سرفه باعث سرکوب سرفه می‌شود، این دارو عوارض و همچنین اثربخشی کمتری نسبت به مخدرها دارد. نکته قابل توجه اجتناب از تجویز این دارو در مبتلایان به سرفه‌های خلط‌دار است با توجه به این که محل اثر دکسترومتورفان در مرکز سرفه متفاوت از محل اثر مخدرها است. در صورت ضرورت می‌توان از این دو دسته دارویی به صورت ترکیبی استفاده کرد [۳].

R_x Dextromethorphan (Tab 15mg, Syrp 15mg/5cc) 15mg PO qid [3]

☑ بنزوناتات (Benzonatate) فعالیت عصبی اعصاب حسی موجود در مسیر رفلکس سرفه را مهار می‌کند، این دارو معمولاً فاقد عوارض جانبی است با این حال اثر بخشی آن جهت سرکوب سرفه متغیر و غیرقابل پیش بینی است [۳].

☑ **کلوپوتینول** داروی دیگری است که جهت درمان سرفه خشک به کار می‌رود.

R_x Clobutinol Hcl (Tab 40mg, Drop 60mg/cc Injection 20mg) 1-2 tab or 30-40 drop PO or 20mg IM, IV or S/C tds, for Children 1drop/kg tds

☑ در برخی مطالعات انجام شده طی سال های اخیر اثربخشی گاباپنتین، پرگالین و آمی‌تریپتیلین در کنترل سرفه مزمن دیده شده است [۳].

☑ درمان علامتی سرفه مزمن با کورتیکواستروئید استنشاقی، آنتی‌کولینرژیک استنشاقی و ماکرولیدها آزموده شده و موفقیت‌آمیز نبوده است [۳].

هموپتزی (Hemoptysis)

هموپتزی یعنی خروج خون از دستگاه تنفسی که می‌تواند از دفع خلط حاوی رگه‌های خون تا دفع مقادیر زیاد خون روشن همراه با سرفه متغیر باشد. در ارزیابی بیماری که با هموپتزی مراجعه می‌کند قدم اول افتراق خونریزی نازوفارنکس (Epistaxis) و خونریزی دستگاه گوارش (Hematemesis) از هموپتزی است [۳].

خونریزی دستگاه گوارش قرمز تیره است و PH اسیدی دارد در حالی که خونریزی دستگاه تنفسی قرمز روشن است و PH قلیایی دارد. وجود خلط کف آلود یا چرکی همراه با دفع خون به نفع منشأ ریوی است [۶]. منشأ هموپتزی معمولاً از شریان‌های برونشیل است زیرا این شریان‌ها شاخه‌های شریان پولمونر فشار بالاتری دارند.

☼ **نکته:** در هموپتزی شایع‌ترین محل خونریزی مجاری هوایی است [۳]. **برونشیت، کارسینوم**

برونکوزنیک و برونشکتازی شایع‌ترین علل هموپتزی در کشورهای توسعه یافته هستند؛ در حالی که عفونت‌های ناشی از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و پاراکونیموس و استرمانی علل شایع‌تری در کشورهای اندمیک است [۶]. در گذشته مدت‌های زیادی توبرکلوز (TB) شایع‌ترین علت هموپتزی در سراسر جهان بوده است [۳].

جدول ۲-۳. علل هموپتزی [۶]

بیماری راه‌های هوایی	بیماری عروق ریه
ترومای راه هوایی	بیماری‌های قلبی مادرزادی
برونشیت (حاد یا مزمن)	نارسایی قلب
برونشکتازی (فیبروز سیستیک)	تنگی دریچه میترال
آمفیزم	اندوکاردیت دریچه تری کوسپید
فستول برونکواسکولار مانند آنوریسم آئورت با تهاجم به	مالفورماسیون شریانی-وریدی ریه
راه‌های هوایی	سودوآنوریسم شریان پولمونر
آدنوم برونشیال	امبولی ریه
کارسینوم برونکوژنیک	بیماری انسدادی وریدهای ریوی
بیماری Dieulafoy	
کانسر متاستاتیک با درگیری تراشه یا برونش	
جسم خارجی در مجاری هوایی	
بیماری پارانشیم ریه	
- عفونت‌ها	
سیاه زخم (Anthrax)	
آبسه ریه	
مایستوما و سایر عفونت‌های قارچی	
پنومونی نکروزان	
عفونت‌های انگلی مانند پاراگوئیموس و سترمانی	
توبرکلوز (TB) و بیماری‌های میکوباکتریال غیرتوبرکلوزی	
لپتوسپیروز	
تولارمی	
عفونت‌های ویروسی مانند هرپس سیمپلکس	
طاعون	
- بیماری‌های روماتولوژیک	
آمیلوئیدوز	
سندرم گودپاسچر	
بیماری بهجت	
نقایص ژنتیکی در کلاژن‌ها (سندرم اهلرز دانلوس)	
وگنر و سایر واسکولیت‌ها	
سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی اولیه	
لوپوس اریتماتوی سیستمیک	
- سایر علل	
هموسیدروز ریوی ایدیوپاتیک	
	اختلالات انعقادی
	مصرف داروهای ضدانعقاد و ضد پلاکت
	انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)
	اختلال عملکرد پلاکتی
	ترومبوسیتوپنی (ITP, TTP, HUS)
	بیماری فون ویلبراند
	علل ایاتروژنیک
	استنت گذاری راه هوایی
	فستول آئورتوبرونکیال به دنبال پیوند آئورت یا استنت گذاری آن
	برونکوسکوپی همراه با بیوپسی اندوبرونکیال یا ترانس برونکیال یا آسپیراسیون سوزنی
	اروزیون شریان innominate پس از تعبیه لوله تراشه
	آسپیراسیون سوزنی ترانس توراسیک
	آسیب عروقی ناشی از کاتتریزاسیون شریان پولمونر
	سایر علل
	داروها و توکسین‌ها
	ترومای بلانت قفسه سینه (پارگی برونش، کانتوژن ریه)
	ترومای نافذ قفسه سینه
	ایدیوپاتیک

نکات مهم در شرح حال و معاینه بالینی

☑ **در برونشیت** رگه‌های خون در خلط موکوسی چرکی (هموپتزی با حجم کم) مشاهده می‌شود. در صورتی که مقدار خلط افزایش و سرفه تشدید یافته باشد، تشدید بیماری مزمن انسدادی ریوی (COPD Exacerbation) مطرح است. در معاینه ریه این افراد ممکن است رال شنیده شود [۳]. بدیهی است علی‌رغم در نظر داشتن بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) در این بیماران حتما باید به وجود کانسر همزمان نیز توجه داشت.

☑ سابقه مصرف سیگار، کاهش وزن ناخواسته، کاشکسی و کلایینگ به ویژه در افراد مسن به نفع تشخیص **کارسینوم برونکوژنیک** است [۳].

☑ **در برونشکتازی** تولید خلط مزمن و حجیم وجود دارد و رونکای با یا بدون ویز و کراکل به صورت موضعی یا منتشر شنیده می‌شود [۳].

☑ به خصوص در مناطق اندمیک و به ویژه در افرادی با بیماری مزمن و سرفه بیشتر از ۳ هفته باید **سل** در نظر گرفته شود. کاشکسی، تب و لرز و تعریق شبانه ممکن است وجود داشته باشد [۳].

☑ تب و لرز و سرفه خلط‌دار به نفع تشخیص پنومونی است، در سمع ریه ممکن است رال و علائم تراکم ریوی شنیده شود. هموپتزی اغلب به صورت خلط حاوی رگه‌های خونی است [۳].

☑ در **آپسه ریه** خلط بدبو است. تب و لرز و علائم پنومونی قلبی ممکن است وجود داشته باشد [۳].

☑ در بیماران بستری، **امبولی و به دنبال آن انفارکت پاراتنشیم ریه** یکی از علل هموپتزی است. درد پلورتیک قفسه سینه، تنگی نفس ناگهانی، تاقی کاردی و تاقی پنه به ویژه در بیماران بدون تحرک یا جراحی شده، افراد مبتلا به افزایش انعقادپذیری، افراد چاق و یا در صورت وجود شواهد ترومبوز وریدی عمقی (DVT) مطرح کننده امبولی و انفارکت ریه است [۳]. در این بیماران معمولا هموپتزی حجم کمی دارد و حجیم نیست.

☑ **در افزایش فشار ورید پولمونر** که می‌تواند به علت نارسایی قلبی یا تنگی دریچه میترال ایجاد شود، هموپتزی اغلب جزئی و به صورت خلط حاوی رگه‌های خون است. در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ممکن است فشار ورید ژوگولار (JVP) بالا، گالوپ S3، ادم محیطی، آسیت، هپاتومگالی، رفلکس هپاتوژوگولار وجود داشته باشد. در مبتلایان به تنگی میترال، صدای اول بلند، صدای باز شدن دریچه میترال (opening snap = OS) و رامبل دیاستولی ممکن است شنیده شود. در این دو بیماری، اختلال تنگی نفس علامت شایعی است [۶].

☑ بروز هموپتزی ماهانه در خانم‌ها می‌تواند نشان دهنده اندومتريوز ریوی باشد [۱].

☑ مشاهده چماقی شدن تنگستان در معاینه مطرح کننده بیماری زمینه‌ای ریه مانند کانسر ریه یا بیماری فیروز کیستیک است [۳، ۶].

☑ مشاهده تالانژکتازی بر روی لب‌ها، زبان و مخاط دهانی مطرح کننده تالانژکتازی هموراژیک ارثی است [۶].

یافته‌های آزمایشگاهی و تصویر برداری

☑ ارزیابی‌های اولیه شامل اندازه‌گیری موارد زیر است:

- CBC: جهت بررسی لکوسیتوز و ترومبوسیتوز که مطرح کننده عفونت (پنومونی و آپسه ریه) است و نیز جهت ارزیابی آنمی و میزان افت هموگلوبین [۳].

- PT, PTT و INR: جهت بررسی اختلالات انعقادی [۳].

- الکترولیت‌های سرم، BUN، Cr، U/A: جهت بررسی عملکرد کلیه‌ها و رد واسکولیت‌های کلیوی-ریوی مانند

گرانولوماتوز و گنر، سندرم گودپاسچر و... [۳]

- ارسال نمونه خلط جهت تهیه اسمیر و کشت ارگانیس‌های معمول و اسیدفاست [۳]

☑ همه بیماران مبتلا به هموپتزی نیاز به تصویربرداری قفسه سینه دارند. رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) به افتراق بسیاری از علل ریوی شامل توبرکلوز (TB)، برونشکتازی، اجسام خارجی حجاب اشعه، نارسایی قلبی، آبسه ریه، بدخیمی، آسپرزیلوما و... کمک می‌کند. بیماران دارای عامل خطر برای بدخیمی (سن بالای ۴۰ سال، سابقه مصرف سیگار) باید تحت ارزیابی‌های تصویربرداری بیشتری قرار گیرند. به این منظور سی‌تی اسکن قفسه سینه انجام می‌شود و چنانچه در سی‌تی اسکن ضایعه محیطی مشاهده شود که نمونه‌برداری از آن بدون برونکوسکوپی امکان پذیر باشد نیاز به برونکوسکوپی نیست. در غیر این صورت لازم است جهت رد کردن کارسینوم برونکوئیک، برونکوسکوپی انعطاف پذیر (برونکوسکوپی فیبراپتیک) انجام شود [۳].

جهت لوکالیزاسیون محل خونریزی در هموپتزی حجیم (Massive) استفاده از **برونکوسکوپ سخت** (rigid) ارجح است زیرا قدرت ساکشن قوی‌تری دارد و دید بهتری ایجاد می‌کند.

🔪 درمان هموپتزی

ارزیابی و درمان هموپتزی غیرحجیم (Non-massive)، براساس تشخیص بیماری زمینه‌ای و به صورت سرپایی انجام می‌شود [۲، ۳]. در حالی که درمان هموپتزی حجیم (Massive) یک اورژانس پزشکی است و در صورت عدم درمان به موقع می‌تواند منجر به هیپوکسمی و حتی خفگی (Asphyxiation) شود [۳].

در برخورد با هموپتزی حجیم سه هدف درمانی وجود دارد: محافظت از ریه سالم، مشخص کردن محل خونریزی و کنترل خونریزی. در این میان محافظت از راه‌های هوایی سالم و ریه غیردرگیر مهم‌ترین هدف است [۱].

☑ بیمار باید در وضعیت استراحت کامل (CBR) قرار گیرد.

☑ رگ محیطی مناسب جهت هیدراتاسیون و رزرو خون داشته باشد.

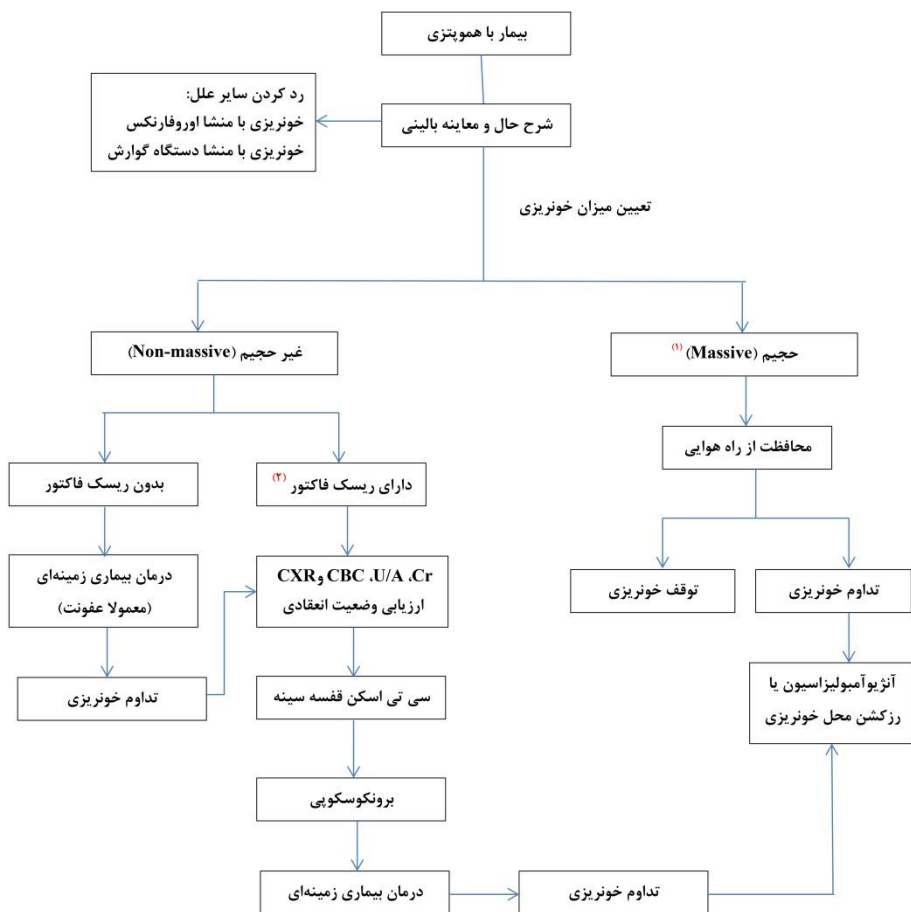
☑ در صورت مشخص بودن منشأ خونریزی باید طوری به بیمار وضعیت داده شود که قسمت خونریزی دهنده در پایین قرار گیرد به این ترتیب از انتشار خون به مجاری هوایی غیردرگیر جلوگیری می‌شود [۳].

☑ از انتوباسیون اندوتراکئال باید اجتناب کرد مگر این که ضروری باشد زیرا ساکشن از طریق لوله تراشه جهت حذف خون و لخته نسبت به رفلکس سرفه بیمار کمتر موثر است و می‌تواند باعث تحریک خونریزی شود [۳].

☑ در صورت اختلال در تبادل گاز، تداوم هموپتزی شدید، ناپایداری همدینامیک و تنگی نفس شدید باید لوله‌گذاری تراشه انجام شود [۵]. در این حالت هدف محدود کردن خونریزی به ریه درگیر و جلوگیری از انتقال خون به فضای آلوئولار ریه مقابل است. برای این منظور لوله‌گذاری انتخابی ریه سالم و در نتیجه مسدود کردن راه هوایی در سمت خونریزی‌دهنده می‌تواند کمک کننده باشد. علاوه بر این می‌توان از یک لوله تراشه با دو مجرای داخلی (دابل لومن) استفاده کرد [۳].

☑ اگر خونریزی با اقدامات محافظه‌کارانه که ذکر شد کنترل نشود باید اقدام به **برونکوسکوپی اورژانس** و اقداماتی نظیر بستن مجرای هوایی حاوی خون با بالون، لوله‌گذاری در قسمت غیردرگیر، فتوکوآگولاسیون، الکتروکوتری، آمبولوتراپی با ژل فوم از طریق آنژیوگرافی (آنژیوآمبولیزاسیون) و در نهایت جراحی و برداشتن محل خونریزی دهنده انجام شود. با توجه به این که اغلب هموپتزی‌های حجیم از منشا گردش خون برونشبال است،

آنژیومبولیزاسیون شریان برونشial روش انتخابی درمان در بین موارد ذکر شده است [۳].
 رزکسیون جراحی محل خونریزی دهنده مورتالیتی بالایی دارد (۱۵ تا ۴۰ درصد) و تنها در مواردی که سایر اقدامات موثر نبوده و هموپتزی حجیم همچنان ادامه داشته باشد مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳]. در هموپتزی حجیم ناشی از نشت آنوریسم آئورت، آسیب ایاتروژنیک پولونر، ترومای توراسیک، خونریزی از فیستول تراکتواینومیت باید جراحی اورژانس انجام شود [۲].



شکل ۳-۸. الگوریتم بررسی هموپتزی. (۱) هموپتزی حجیم (Massive Hemoptysis) به دفع خون روشن به میزان ۴۰۰ سی‌سی در ۲۴ ساعت یا خروج ۱۵۰-۱۰۰ سی‌سی خون در یک نوبت هموپتزی گفته می‌شود، با توجه به این‌که بیماران قادر به بیان حجم هموپتزی بر اساس سی‌سی نیست برای توصیف میزان هموپتزی از فنجان استفاده می‌شود (هر فنجان معادل ۲۳۶ سی‌سی است). هموپتزی حجیم ۱۵-۵ درصد کل موارد هموپتزی را شامل می‌شود. (۲) عوامل خطر بدخیمی ریه عبارتند از سن بالای ۴۰ سال و مصرف سیگار [۳]

آسم Asthma

آسم عبارت است از بیماری التهابی مزمن راه‌های هوایی که با افزایش پاسخ دهی درخت تراکتوبرونشیال به طیف وسیعی از محرک‌ها مانند عطرها، دود، گرد و غبار، گرده گیاهان و انواع آلرژن‌ها مشخص می‌شود و به صورت تنگی بیش از حد و انسداد مجاری هوایی و در نتیجه بروز تنگی نفس و ویز مشخص می‌شود. این تنگی و انسداد مجاری هوایی معمولاً برگشت‌پذیر است اما در برخی از بیماران مبتلا به آسم مزمن ممکن است درجاتی از برگشت ناپذیری انسداد جریان هوا مشاهده شود. آتوپی مهمترین عامل خطر موثر در ایجاد آسم است [۸].

جدول ۳-۳. عوامل خطر (Risk Factors) و عوامل محرک (Triggers) موثر در بروز حمله آسم

عوامل محیطی	عوامل درونی	محرک‌های موثر در بروز حمله
آلرژن‌های داخل خانه آلرژن‌های خارج خانه محرک‌های شغلی سیگار کشیدن غیرفعال (passive smoking) عفونت‌های تنفسی آلودگی هوا (ذرات دیزل و اکسید نیتروژن) رژیم غذایی قرار گرفتن در معرض رطوبت استامینوفن (پاراستامول)	استعداد ژنتیکی آتوپی افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی جنسیت نژاد چاقی عفونت‌های ویروسی دوران کودکی	آلرژن‌ها عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی ورزش و هیپرونتیلیسیون هوای سرد دی‌اکسید سولفور و دیگر گازهای محرک داروها (آسپرین و بتالوکرها) استرس مواد محرک مانند اسپری‌های خوشبو کننده

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

علائم بالینی اصلی آسم شامل تریاد تنگی نفس، سرفه و ویز (خس‌خس سینه) در مرحله بازدم تنفس است که معمولاً خود به خود یا با شروع درمان برطرف می‌شود. علائم ممکن است در شب تشدید شود. اغلب بیماران مبتلا به آسم به علت تنگی نفس یا ویز در ساعات اولیه صبح از خواب بیدار می‌شوند. برخی علائم اولیه قبل از شروع حمله آسم شامل خارش زیر چانه، احساس ناراحتی بین دو کتف و استرس غیرقابل توجیه هستند [۸]. در حمله آسم مرحله بازدم تنفس طولانی می‌شود و بیماران اغلب تاکی‌کاردی، تاکی‌پنه و هیپرتانسیون سیستولی خفیف دارند. تعداد تنفس بیشتر از ۲۸ عدد در دقیقه و ضربان قلب بیشتر از ۱۱۰ عدد در دقیقه و همچنین سمع ویز در مرحله دمی تنفس نشان دهنده حالت شدید بیماری است.

دیسترس تنفسی، استفاده از عضلات فرعی تنفس و پر هوایی واضح ریه‌ها که با افزایش قطر قدامی خلفی قفسه سینه مشخص می‌شود، مطرح کننده انسداد شدید مجاری هوایی است. در موارد بسیار شدید ممکن است ویز کاهش یابد و حتی ناپدید شود. ممکن است پنوموتوراکس خود به خود و حتی پنومومدیاستن روی دهد. سیانوز در بیمار مبتلا به آسم حاد یک نشانه دیررس است.

در برخی بیماران به ویژه در اطفال بیماری ممکن است تنها به صورت سرفه‌های مکرر بدون خلط ظاهر یابد. این حالت اصطلاحاً cough-variant asthma نامیده می‌شود [۱].

در مواردی که آسم در بیمار کاملاً تحت کنترل باشد ممکن است هیچ یافته غیرطبیعی در معاینه پیدا نشود [۱].

☑ شایع‌ترین داروهایی که سبب القاء حمله آسم می‌شوند عبارتند از [۱]:

۱- **آسپرین:** شیوع حساسیت به آسپرین در افراد مبتلا به آسم حدود ۱۰ درصد است. این حساسیت را می‌توان با تجویز روزانه آسپرین از بین برد. آسم حساس به آسپرین (Aspirin-Sensitive Asthma) عمدتاً در بزرگسالان دیده می‌شود و با تریاد حساسیت به آسپرین، پولیپ بینی همراه با رینوسینوزیت هیپرپلاستیک و سپس پیشرفت به سمت آسم پیشرونده مشخص می‌شود [۱]. می‌توان با استفاده از مهارکننده‌های تولید لوکوترین یا آنتاگونیست‌های گیرنده لوکوترین از بروز واکنش ناخواسته نسبت به آسپرین جلوگیری کرد. واکنش متقاطع زیادی بین آسپرین و سایر داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی که آنزیم سیکلواکسیژناز تیپ I را مهار می‌کنند وجود دارد از جمله: ایندومتاسین، ناپروکسن، ایبوپروفن و مفنامیک اسید.

۲- **بتا بلوکرها:** در بیماران مبتلا به آسم باید از مصرف هر نوع داروی بتا بلوکر حتی مهارکننده‌های انتخابی گیرنده بتا-۱ و یا اشکال موضعی بتابلوکرها (مانند قطره‌های چشمی مورد استفاده در درمان گلوکوم) اجتناب کرد، زیرا مواردی از تشدید آسم به دنبال مصرف این اشکال دارویی نیز گزارش شده است.

۳- **عوامل سولفیت کننده:** تشدید آسم به دنبال مصرف موضعی محلول‌های چشمی حاوی سولفیت (سولفاستامید) گزارش شده است.

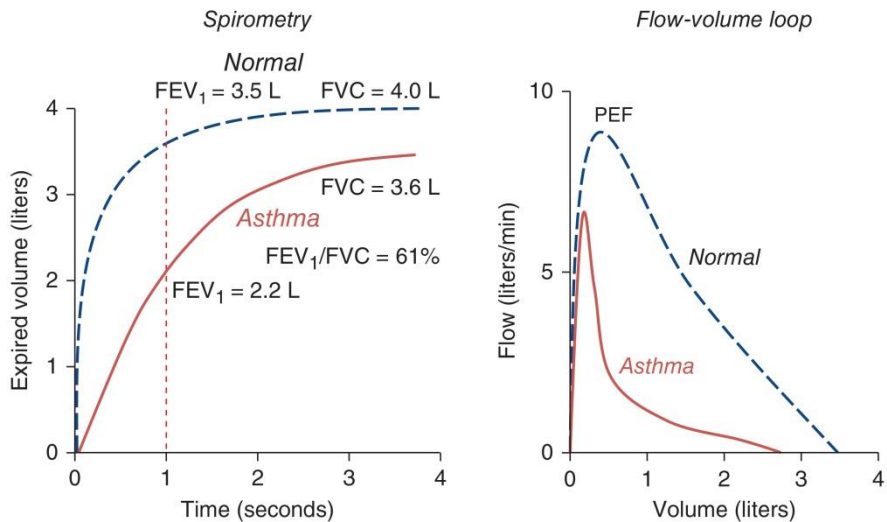
۴- **مواد رنگی** مانند تارترازین، مواد نگهدارنده.

یافته‌های آزمایشگاهی [۱]

☑ **آزمون عملکرد تنفسی (PFT):** در اسپرومتری کاهش FEV_1 ، $\frac{FEV_1}{FVC}$ (کمتر از ۷۵ درصد مقدار پیش‌بینی شده) و PEF (Peak Expiratory Flow) نشان دهنده محدودیت جریان هوا است. در انسداد خفیف که تنها راه‌های هوایی کوچک را درگیر می‌کند ممکن است نسبت $\frac{FEV_1}{FVC}$ طبیعی باشد و تنها نکته غیرطبیعی در اسپرومتری کاهش PEF_{25-75} (Forced Expiratory Flow 25%-75%) باشد. همچنین در نمودار جریان حجم (Flow-Volume) کاهش قله منحنی جریان بازدمی و کاهش حداکثر جریان بازدمی دیده می‌شود.

☀ **نکته:** تشخیص آسم بر اساس نشان دادن برگشت پذیر بودن انسداد مجاری هوایی است که به صورت زیر تعریف می‌شود: افزایش FEV_1 بیشتر از ۱۲ درصد و ۲۰۰ میلی‌لیتر ۱۵ دقیقه بعد از استنشاق یک بتا-۲ آگونیست کوتاه اثر (آلوترول ۴۰۰ میکروگرم) و یا ۴-۲ هفته بعد از مصرف کورتیکواستروئید خوراکی (پردنیزون یا پردنیزولون ۳۰ تا ۴۰ میلی‌گرم روزانه).

☀ **نکته:** در صورت عدم دسترسی به اسپرومتری اگر عددی که Peak Flow meter نشان می‌دهد در ۹ ضرب شود به‌طور تقریبی معادل FEV_1 است. در FEV_1 بیشتر از ۵۰ درصد، آسم خفیف تا متوسط و در FEV_1 کمتر از ۵۰ درصد، آسم شدید در نظر گرفته می‌شود.



شکل ۹-۳: اسپیرومتری و نمودار جریان حجم در بیماران مبتلا به آسم و افراد سالم [۱].

☑ **تست چالش متاکولین یا هیستامین:** در این تست غلظتی از متاکولین یا هیستامین که باعث تحریک مجاری هوایی و کاهش FEV1 به میزان ۲۰ درصد می‌شود اندازه‌گیری می‌شود و چنانچه غلظت‌های کم دارو باعث این تحریک شود افزایش حساسیت‌پذیری مجاری هوایی مطرح می‌شود. این آزمون در موارد زیر استفاده می‌شود:

- در صورتی که علی‌رغم شک بالینی قوی به آسم آزمون عملکرد تنفسی (PFT) طبیعی باشد.
- جهت بررسی آسم در بیماران مبتلا به سرفه مزمن (Cough Variant Asthma)

☑ **پلتیسموگرافی:** افزایش مقاومت راه‌های هوایی، افزایش ظرفیت کلی ریه‌ها (TLC) و افزایش حجم باقی‌مانده (RV) در مبتلایان به آسم را نشان می‌دهد.

DL_{CO} (Diffusing Capacity of the lungs for Carbon monoxide) معمولاً طبیعی است اما در برخی بیماران ممکن است افزایش مختصری داشته باشد.

☑ **رادیوگرافی قفسه سینه (CXR):** در بیماران آسماتیک معمولاً طبیعی است و به صورت روتین توصیه نمی‌شود؛ اما در مبتلایان به بیماری شدید ممکن است پرهوایی ریه‌ها دیده شود. در حملات تشدید آسم ممکن است رادیوگرافی قفسه سینه شواهدی از پنوموتوراکس یا پنومونی را نشان دهد.

☑ **ارزیابی گازهای خون شریانی (ABG):** PaO₂ کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه نشانه بیماری شدید است. PaCO₂ معمولاً پایین است زیرا تعداد تنفس افزایش یافته است؛ بنابراین اکثر این بیماران دچار هیپوکاپنه و آلکالوز تنفسی هستند. PaCO₂ طبیعی یا بالا و اسیدوز متابولیک نشانه نارسایی تنفسی است. قضاوت در مورد وضعیت تهویه بیماران مبتلا به بیماری حاد نباید تنها براساس یافته‌های بالینی صورت گیرد. در بیماران مشکوک به هیپونتیلیاسیون آلژوولی و در بیمارانی که دیسترس تنفسی دارند یا پس از درمان اولیه FEV1 از ۳۰ درصد مقادیر پیش بینی شده کمتر است باید فشار گازهای خون شریانی اندازه‌گیری شود [۱].

جدول ۵-۳. طبقه‌بندی آسم بر اساس شدت آن در نوجوانان بالای ۱۲ سال و بالغین [۷]

مرحله	علائم	عملکرد ریوی
مرحله ۱ متناوب	- علائم: کمتر یا مساوی ۲ بار در هفته - علائم شبانه: کمتر یا مساوی ۲ بار در ماه - استفاده از بتا-۲ آگونیست کوتاه اثر: کمتر یا مساوی ۲ بار در هفته - تداخل با فعالیت طبیعی ندارد	- FEV1 طبیعی بین حملات - PEFR بیشتر از ۸۰ درصد میزان مورد انتظار - FEV1/FVC نرمال
مرحله ۲ خفیف پایدار	- علائم: بیش از ۲ روز در هفته ولی نه هر روز - علائم شبانه: ۳ تا ۴ بار در ماه - استفاده از بتا-۲ آگونیست کوتاه اثر: بیش از ۲ بار در روز - ولی نه هر روز و نه بیش از ۱ بار در هر روز - محدودیت خفیف در فعالیت بیمار	- FEV1 بیشتر یا مساوی ۸۰ درصد میزان مورد انتظار - FEV1/FVC نرمال
مرحله ۳ متوسط پایدار	- علائم: هر روز - علائم شبانه: بیش از ۱ بار در هفته ولی نه هر شب - استفاده از بتا-۲ آگونیست کوتاه اثر: هر روز - تا حدی محدودیت در فعالیت بیمار	- FEV1 کمتر از ۸۰ درصد و بیش از ۶۰ درصد مورد انتظار - FEV1/FVC ۵ درصد کاهش یافته
مرحله ۴ و ۵ شدید پایدار	- علائم: مداوم در طول روز - علائم شبانه: اغلب ۷ شب در هفته - استفاده از بتا-۲ آگونیست کوتاه اثر: دفعات متعدد در روز - محدودیت شدید در فعالیت فیزیکی	- FEV1 کمتر یا مساوی ۶۰ درصد میزان مورد انتظار - FEV1/FVC بیش از ۵ درصد کاهش

Normal FEV₁/FVC:

8 to 19 years 85 percent

20 to 39 years 80 percent

40 to 59 years 75 percent

60 to 80 years 70 percent

☑ **نوار قلب:** درحمله آسم مورد نیاز نیست مگر در بیماران با (۱) سن بیشتر از ۴۰ سال؛ (۲) وجود درد قفسه

سینه؛ (۳) سابقه مشخصی از بیماری قلبی [۷].

☑ بررسی‌های خونی و تست پریک (Prick) پوستی در تشخیص آسم کمک کننده نیست. پاسخ مثبت تست پوستی تنها جهت اجتناب از تماس با آلرژن‌های تشدید کننده حمله آسم مفید است.

تشخیص‌های افتراقی آسم [۱]

در افتراق آسم از سایر بیماری‌هایی که تنگی نفس و ویز ایجاد می‌کنند موارد زیر به نفع تشخیص آسم است:

- سابقه حملات دوره‌ای
- سابقه شخصی یا خانوادگی بیماری‌های آلرژیک (اگزما، کهیر، رینیت)
- بیدار شدن شبانه همراه با تنگی نفس یا ویز

☑ **انسداد مجاری هوایی فوقانی** به علت تومور یا ادم حنجره: این بیماران با استریدور موضعی و صداها

تنفسی خشن محدود به تراشه مراجعه می‌کنند.

☑ **اختلال عملکرد طناب‌های صوتی حنجره (Vocal cord dysfunction):** به نظر می‌رسد یک سندرم هیستریکال و ناشی از اختلالات تبدیلی است که می‌تواند علائم آسم را تقلید کند. تشخیص آن با لارنگوسکوپی است و گفتار درمانی در این بیماران موثر است.

☑ **بیماری‌های داخل برونش** مانند آسپیراسیون جسم خارجی، نئوپلاسم یا تنگی برونش؛ در این موارد ویز لوکالیزه و دائمی در محل شنیده می‌شود.

☑ **نارسایی حاد بطن چپ:** در این بیماران، رال در قواعد ریه‌ها، ریتم گالوپ و سایر علائم نارسایی قلبی وجود دارد.

☑ **امبولی‌های راجعه ریوی:** این بیماران دوره‌هایی از تنگی نفس به ویژه در هنگام فعالیت و گاهی همراه با ویز دارند.

☑ **پنومونیت‌های ائوزینوفیلی و واسکولیت‌های سیستمیک** شامل چرخ اشتراوس، گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک با پلی‌آنژیت و پلی‌آرتریت ندوزا می‌توانند در سمع ریه ویز ایجاد کنند.

☑ معمولاً علائم **بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)** به آسانی از آسم قابل افتراق است زیرا علائم بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) هرگز به طور کامل برطرف نمی‌شوند و سابقه‌ای از سرفه و خلط مداوم دارند. همچنین در این بیماران برگشت‌پذیری انسداد مجاری هوایی در پاسخ به برونکودیلاتورها بسیار کمتر است یا وجود ندارد.

☼ **نکته:** در حدود ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) ویژگی‌های آسم، افزایش ائوزینوفیل‌های خلط و پاسخ به برونکودیلاتورها دیده می‌شود که احتمالاً به طور همزمان ترکیبی از دو بیماری را دارند.

درمان آسم

☑ اهداف درمانی آسم [۱]:

- به حداقل رساندن یا از بین بردن علائم مزمن از جمله علائم شبانه.
- به حداقل رساندن دفعات تشدید بیماری.
- به حداقل رساندن یا از بین بردن نیاز به استفاده از بتا-۲ آگونیست‌های کوتاه اثر.
- فقدان محدودیت در فعالیت‌ها نظیر ورزش کردن.
- کاهش تغییرات شبانه روزی جریان حداکثر بازدمی (PEF) به کمتر از ۲۰ درصد
- نزدیک شدن جریان حداکثر بازدمی (PEF) به مقادیر طبیعی.
- به حداقل رساندن یا از بین بردن عوارض جانبی ناشی از مصرف داروها

☑ در حمله حاد آسم باید **اکسیژن تکمیلی** تجویز شود تا اشباع شریانی اکسیژن به بالاتر از ۹۰ درصد برسد [۱]. درمان موفق با بتا-آگونیست‌ها ممکن است در ابتدا اشباع اکسیژن شریانی را کاهش دهد زیرا در ابتدا باعث عدم تعادل تهویه - پرفوزیون می‌شود [۷].

☑ داروهای مورد استفاده در درمان آسم را می‌توان به دو دسته کلی برونکودیلاتورها و داروهای کنترل کننده تقسیم کرد. برونکودیلاتورها بیشتر بر عضلات صاف مجاری هوایی اثر می‌کنند و انقباض برونش‌ها در زمینه آسم

را کاهش می‌دهند. این امر باعث تسکین سریع علائم می‌شود اما بر روی فرآیندهای التهابی زمینه‌ای تأثیری ندارد. بنابراین جهت کنترل آسم در بیماران مبتلا به علائم مداوم، برونکودیلاتورها به تنهایی کافی نیستند. برونکودیلاتورهای مورد استفاده در درمان آسم شامل آگونیست‌های بتا-۲ آدرنژیک، آنتی کولینرژیک‌ها و تیوفیلین هستند. در این میان آگونیست‌های بتا-۲ آدرنژیک موثرترین برونکودیلاتورها هستند. شایع‌ترین عارضه جانبی آگونیست‌های بتا-۲ آدرنژیک لرزش (tremor) و تپش قلب است که اغلب در افراد مسن دیده می‌شود [۱].

☑ در میان بتا-۲ آگونیست‌های کوتاه‌اثر (Short acting beta agonists=SABA) **آلبوترول (سالبوتامول) و تربوتالین** برای دستگاه تنفس اختصاصی‌تر هستند و عوارض قلبی آن‌ها تنها در دوزهای بالا ظاهر می‌شود. مدت اثر این داروها ۳ تا ۶ ساعت است. همچنین این داروها شروع اثر بسیار سریعی دارند و اساس درمان آسم در موارد اورژانس هستند. مصرف بتا-۲ آگونیست‌های کوتاه‌اثر قبل از ورزش در پیشگیری از آسم ناشی از ورزش مفید است [۱].

در بیماران به شدت بدحال می‌توان ۱۰ میلی گرم سالبوتامول را به صورت مداوم با استفاده از نبولایزر تجویز کرد [۷]. استفاده از اسپری ممکن است در بیمارانی که دیسترس شدید دارند مشکل باشد.

R_x Salbutamol (= Albuterol Inhaler 100mcg/puff) 4-8puffs every 20min up to 4 hours, then every one to four hours as needed [7]

Or Salbutamol (5mg/ml) diluted with 2.5mL of respiratory saline prior to administration, nebulisation 2.5 to 5mg every 20min for 3 doses, then 2.5 to 10mg every one to four hours as needed, or 10 to 15mg/h [7]

Or Terbutaline Sulfate (0.5mg/ml, 5mg) 0.25mg every 20min for 3 doses SC or IM [7]

☀ **نکته:** استفاده زیاد از بتا-۲ آگونیست‌های کوتاه‌اثر (SABA) در طول روز مطرح کننده عدم کنترل مناسب آسم است.

☑ در آسم استاتوس می‌توان ۰/۵ میلی گرم اپی نفرین زیر جلدی یا عضلانی تجویز کرد [۲].

☑ بتا-۲ آگونیست‌های طولانی اثر (Long acting beta agonists = LABA) شامل **سالمترول و فورمترول**، طول اثری بیش از ۱۲ ساعت دارند و دو بار در روز تجویز می‌شوند. سایر انواع بتا-۲ آگونیست‌های طولانی اثر مانند اولوداترول (olodaterol)، اینداکاترول (indacaterol) و ویلانترول (vilanterol) یک بار در روز تجویز می‌شوند [۱]. بتا-۲ آگونیست‌های طولانی اثر (LABA) به‌خصوص در درمان آسم شبانه و آسم ناشی از ورزش بسیار موثر هستند ولی برای درمان حملات حاد توصیه نمی‌شوند زیرا شروع اثر آن‌ها کند است (۳۰ دقیقه پس از تجویز).

R_x Salmeterol (Inhaler 25, 50mcg/puff) 1-2 puff bid.

☑ هنگامی که بتا-۲ آگونیست‌های طولانی اثر (LABA) به درمان با کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) اضافه می‌شوند کمک می‌کند که آسم با دوزهای پایین‌تری از کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) کنترل شود و تجویز این گروه از داروها در غیاب درمان با کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) توصیه نمی‌شود زیرا التهاب زمینه‌ای را کنترل نمی‌کند. این امر منجر به استفاده گسترده از اسپری‌های ترکیبی حاوی **کورتیکواستروئید استنشاقی و یک بتا-۲ آگونیست طولانی اثر** شده که در کنترل آسم و پیشگیری از تشدید آن بسیار موثر است [۱].

R_x Salmeterol/ Fluticasone (Aerosol Metered 25/50; 25/125; 50/100; 50/125; 50/250; 50/500 mcg/dose) one inhalation bid [8]

Or Budesonide/ Formoterol (Inhaler 80/4.5; 160/4.5; 320/9 mcg/dose) one inhalation once or twice daily [8]

Or Beclomethasone/ Formoterol (Aerosol, Metered 100/6mcg /dose)

☑ **آنتی کولینرژیک‌ها:** آنتاگونیست‌های موسکارینی باعث جلوگیری از انقباض برونش‌ها به واسطه اعصاب کولینرژیک و کاهش ترشحات مخاطی می‌شوند. این داروها در درمان آسم بسیار کم اثرتر از بتا-۲ آگونیست‌ها هستند [۱]. در درمان آسم حاد و شدید ممکن است از دوزهای بالای آنتی کولینرژیک‌های کوتاه‌اثر مانند **ایپراتروپیوم بروماید** به صورت نبولایزر استفاده شود، اما تجویز آن حتما همراه با تجویز بتا-۲ آگونیست‌ها باشد زیرا شروع اثر دارو کند است (حدود ۲۰ دقیقه پس از تجویز) و حداکثر اثر آن ۶۰ تا ۹۰ دقیقه است. در آسم شدید افزودن آنتی کولینرژیک‌های استنشاقی به بتا-۲ آگونیست‌ها باعث افزایش اثرات سودمند بدون افزایش عوارض می‌شود. بنابراین در حمله شدید آسم تجویز سالبوتامول (آلبوترول) همراه با ۵۰۰ میکروگرم ایپراتروپیوم هر ۲۰ دقیقه به مدت ۱ تا ۳ ساعت در نبولایزر توصیه می‌شود، این روش در کاهش طول مدت بستری موثر است [۷]. شایع‌ترین عارضه جانبی آنتاگونیست‌های موسکارینی خشکی دهان است، همچنین در بیماران مسن ممکن است احتباس ادراری و گلوکوم ایجاد نماید. دفعات تجویز اسپری‌ها با بهبود حال بیمار به تدریج کاهش می‌یابد تا عوارض به حداقل برسد.

R_x Ipratropium bromide (Inhaler Atrovent 20, 40mcg/puff) 8puffs (20mcg/puff) every 20min, as needed, up to 3h [2].

R_x Ipratropium bromide/Salbutamol (Spray 20/100mcg/dose) 4-8puff inhalations q20 min as needed, up to 3h.

R_x Ipratropium bromide (250 mcg/ml, 1, 2ml) 500mcg q20min for 3 doeses via nebulizer [2] for 1-3 hours [7].

+ Salbutamol (5 mg/ml) 2.5-5mg q15-20min via nebulizer [7]

R_x Ipratropium bromide/Salbutamol (200mcg/1mg) Nebulisation

☑ آنتاگونیست‌های موسکارینی طولانی اثر مانند **تیوتروپیوم بروماید** یا **گلیکوپیرونیوم بروماید** به عنوان یک برونکودیلاتور اضافی در بیماران مبتلا به آسمی که به حداکثر دوز ترکیبات کورتیکواستروئید استنشاقی و یک بتا-۲ آگونیست طولانی اثر (ICS-LABA) پاسخ درمانی مناسب نمی‌دهند استفاده می‌شود که عملکرد ریه را بهبود می‌بخشد و باعث کاهش موارد تشدید آسم می‌شوند [۱].

R_x Tiotropium (18 mcg/ Inhaler capsule, Tiova Inhaler 9mcg/dose) one inhalation daily

☑ **تئوفیلین** یک برونکودیلاتور متیل گزانتین با اثر متوسط است که از طریق مهار آنزیم فسفو دی‌استراز در سلول‌های عضله صاف مجاری هوایی اثر می‌کند اما دوزهای مورد نیاز آن برای ایجاد اثرات برونکودیلاتوری (با غلظت پلاسمایی ۲۰-۱۰ میلی گرم در لیتر) معمولاً باعث بروز عوارض جانبی می‌شود. به همین جهت امروزه تئوفیلین تا حد زیادی جای خود را به بتا-آگونیست‌ها داده است. با این حال، طی مطالعات انجام شده، شواهد رو به افزایشی وجود دارد که تئوفیلین در دوزهای پایین دارای اثرات ضد التهابی است و دوزهای پایین تئوفیلین با غلظت پلاسمایی ۵-۱۰ میلی گرم در لیتر اثرات اضافه شونده‌ای بر کورتیکواستروئیدهای استنشاقی دارند و در درمان بیماران مبتلا به آسم شدید مفید هستند [۱]. تئوفیلین معمولاً به صورت یک داروی آهسته رهش یک یا دو

بار در روز تجویز می‌شود. تجویز دوز منفرد آن بعد از ظهرها منجر به کنترل علائم شبانه می‌شود و بیمار را در طی ساعات روز بدون علامت نگه می‌دارد. کلیرانس تتوفیلین در افراد مسن، اختلال حاد عملکرد کبدی، کورپولمونال، نارسایی قلبی و به دنبال مصرف برخی داروها کاهش می‌یابد و در این موارد نیاز به تعدیل دوز دارو است. تتوفیلین را می‌توان روزی یک یا دو قرص تجویز کرد.

☑ **آمینوفیلین وریدی** در گذشته برای درمان آسم شدید استفاده می‌شد اما در حال حاضر به طور گسترده‌ای توسط دوزهای بالای بتا-۲ آگونیست‌های کوتاه اثر جایگزین شده است که تاثیر بیشتر و عوارض جانبی کمتری دارند. امروزه گاه از آمینوفیلین به صورت تزریق آهسته وریدی در بیماران مبتلا به تشدید شدید آسم که به دوزهای بالای بتا-۲ آگونیست‌های کوتاه اثر مقاوم هستند استفاده می‌شود [۱]. به عنوان مثال می‌توان از آمینوفیلین ۱۵۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت انفوزیون انجام داد.

عوارض جانبی متیل‌گزانتین‌ها مرتبط با غلظت پلاسمایی آن‌ها است. عوارض جانبی شایع شامل تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی و سر درد هستند و در غلظت‌های بالا ممکن است آریتمی قلبی، تشنج و مرگ اتفاق بیفتد. با توجه به عوارض جدی و خطرناک متیل‌گزانتین‌ها توصیه نگارندگان آن است که حتی الامکان در درمان مرحله حاد آسم از آمینوفیلین استفاده نشود و درمان با سایر برونکودیلاتورها صورت گیرد و در صورت نیاز جهت کمک به درمان از دوزهای پایین دارو استفاده شود.

درمان نگهدارنده آسم

☑ **کورتیکواستروئیدهای استنشاقی** (ICS = inhaled corticosteroids): موثرترین عوامل ضدالتهابی و موثرترین داروهای مورد استفاده در درمان نگهدارنده آسم هستند و خط اول درمان آسم پایدار را تشکیل می‌دهند. این داروها به سرعت علائم بیمار را بر طرف می‌کنند و منجر به بهبود عملکرد ریه می‌شوند. این داروها همچنین در پیشگیری از آسم ناشی از ورزش، کنترل علائم شبانه و جلوگیری از بروز تشدیدهای شدید آسم موثر هستند. کورتیکواستروئیدهای استنشاقی باعث کاهش تعداد و فعالیت سلول‌های التهابی در مجاری هوایی (کاهش تعداد ائوزینوفیل‌ها در مجاری هوایی و خلط، کاهش تعداد لنفوسیت‌های T فعال و ماست سل‌های سطحی در مخاط مجاری هوایی) و در نتیجه کاهش پاسخ‌دهی مجاری هوایی نسبت به آلرژن‌های محیطی می‌شوند. به نظر می‌رسد شروع زودرس درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICS) از بروز تغییرات غیرقابل برگشت در عملکرد مجاری هوایی که در زمینه آسم مزمن اتفاق می‌افتد جلوگیری می‌کند [۱].

دوز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICS) با توجه به علائم بالینی و PEF (Peak Expiratory Flow Rate) تنظیم می‌شود. در صورتی که با دوزهای پایین کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICS) علائم بیمار به خوبی کنترل نشود ابتدا یک بتا-آگونیست طولانی اثر به درمان اضافه می‌شود و چنانچه علی‌رغم این اقدام، علائم بیمار همچنان تحت کنترل نباشد لازم است جهت کنترل مناسب علائم دوز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICS) ۵۰-۱۰۰ درصد افزایش یابد. در شرایطی که وضعیت بالینی بیمار پایدار است باید تلاش کرد دوز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICS) را هر ۳-۲ ماه ۲۵ درصد کاهش دهیم و به حداقل دوز لازم برای کنترل علائم بیماری دست یابیم.

Rx	Beclomethasone Dipropionate (Aerosol 50; 100; 250 mcg/dose)
Or	Fluticasone Propionate (Inhaler 50; 125; 250 mcg/dose)
Or	Budesonide (Inhaler 100; 200; 400 mcg/dose)

جدول ۳-۴. دوزهای تخمین زده شده روزانه برای گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی در بالغین [۷] بر اساس داروهای موجود در ایران

Drug	Low Dose	Medium Dose	High Dose
Beclomethasone HFA*	100-200mcg	>200-400 mcg	>400 mcg
50 mcg/puff	2-4 puff		
100 mcg/puff	1-2 puff	3- 4 puffs	>4 puffs
Budesonide DPI**	200 to 400 mcg	>400 to 800 mcg	>800 mcg
100 mcg /inhalation	2 to 4 inhalations		
200 mcg /inhalation	1 to 2 inhalations	3 to 4 inhalations	
400 mcg /inhalation	1 inhalations	2 inhalations	>2 inhalations
Fluticasone propionate DPI**	100 to 250 mcg	>250 to 500 mcg	>500 mcg
50 mcg per puff	2 to 5 puffs		
125 mcg per puff	1 to 2 puffs	3 to 4 puffs	
250 mcg per puff		2 puffs	>2 puffs

*HFA: hydrofluoroalkane propellant metered dose inhaler; ** DPI: dry powder inhaler.

عوارض جانبی شایع ناشی از مصرف کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) شامل خشونت صدا (دیس‌فونی) و کاندیدیاز دهانی هستند (جهت کاهش احتمال بروز کاندیدیاز دهانی شست‌وشوی دهان پس از استفاده از اسپری کورتون توصیه می‌شود). مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) عوارض سیستمیک بسیار کمی دارد. در واقع کنترل موثر آسم به وسیله کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) دوره‌های مصرف کورتیکواستروئید سیستمیک را کاهش می‌دهد و به این ترتیب بیماران بسیار کمتر در معرض عوارض جانبی ناشی از مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک قرار خواهند گرفت.

☀ **نکته:** بکولمتازون (۰/۸ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر) و بودزوناید (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر) به شکل نبولایزر نیز ممکن است تجویز شوند. همان‌طور که ذکر شد ترکیب بتا-۲ آگونیست‌های طولانی اثر (LABA) با کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) نیز در کنترل آسم و پیشگیری از تشدید آن بسیار موثر هستند (رجوع کنید به مطالب قبلی). ترکیب بتا-۲ آگونیست‌ها (LABA) با کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) نیز گاه در درمان استفاده می‌شود:

R_x Beclomethasone/ Salbutamol (Aerosol, Spray 50/100 mcg/ dose)

☑ **کورتیکواستروئیدهای سیستمیک:** در درمان تشدید حاد آسم مفید هستند و تجویز کوتاه مدت گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک احتمال تکرار حمله آسم را در دو هفته بعدی می‌کاهد و در صورتی که کمتر از ۳ هفته استفاده شوند نیازی به کاهش تدریجی دوز دارو (tapering) نیست [۹]. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که داروهای خوراکی به اندازه داروهای تزریقی موثر هستند و آسان‌تر تجویز می‌شوند. تجویز عضلانی کورتیکواستروئید طولانی اثر در کسانی که داروی خوراکی را مصرف نمی‌کنند در نظر گرفته می‌شود ولی میوپاتی پروگزیمال از عوارض این درمان است [۱۰]. با این حال بیماران مبتلا به آسم بسیار شدید ممکن است قادر به بلع دارو نباشند و در این موارد از اشکال تزریقی استفاده می‌شود. در بیمارانی که علائم شدید همراه با بیدار شدن شبانه دارند یا در صورتی که PEF (Peak Expiratory flow) کمتر از ۶۵ درصد مقادیر مورد انتظار باشد ممکن

است برای کنترل سریع بیماری یک دوره کوتاه مدت **کورتیکواستروئید خوراکی** (۴۰-۶۰mg) میلی گرم در روز پردنیزولون) برای ۷-۵ روز لازم باشد. کورتیکواستروئید سیستمیک تنها در یک درصد بیماران ممکن است ضروری باشد. در کودکان و در مواردی که استفاده طولانی مدت از استروئید سیستمیک لازم است، مصرف دارو باید یک روز در میان باشد تا عوارض جانبی به حداقل برسد. همچنین در بیمارانی که نیاز به مصرف منظم کورتیکواستروئید خوراکی دارند استفاده از فلوتیکازون (fluticasone) ۸ پاف در روز ۲۰۰ میکروگرم در هر پاف و مومتازون (mometasone) ۴ پاف در روز، ۲۲۰ میکروگرم در هر پاف، در کاهش علائم و به حداقل رساندن آثار استفاده از کورتیکواستروئید خوراکی بسیار مؤثر است.

عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای سیستمیک عبارتند از چاقی تنه‌ای، پوکی استخوان، کبود شدن سریع پوست، دیابت، افزایش فشارخون، زخم معده، میوپاتی پروگزیمال، افسردگی و کاتاراکت [۱].

Rx Prednisolone (Tab 5, 20, 50mg) or Prednisone (Tab 1; 5; 20; 50mg) 30-45mg PO daily for 5-10 days [1].

Or Methylprednisolone (Injection 40, 250, 500, 1000mg) 1 mg/kg IV [2]

Or Hydrocortisone (Injection 100mg) 100mg IV stat then 100mg q6h.

Or Triamcinolone Acetonide (Injection 40 mg/ml) 60 to 100 mg IM [7]

☑ **تنظیم کننده‌های لوکوترین:** لوکوترین یک منقبض کننده قوی برونش است. آنتی لوکوترین ها مانند مونته‌لوکاست و زفیرلوکاست با مهار گیرنده اینترلوکین ۱ (IL1) مانع اثرات لوکوترین می‌شوند. این داروها در کنترل آسم به اندازه کورتیکواستروئیدهای استنشاقی مؤثر نیستند و اثر کمتری بر التهاب مجاری هوایی دارند. می‌توان این داروها را به عنوان یک درمان اضافی در برخی بیماران آسماتیک که علائم آن‌ها با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی با دوز پایین کنترل نمی‌شود تجویز کرد [۱]. یک مرور سیستماتیک نشان داد که شروع این داروها در حمله حاد آسم فایده‌ای ندارد و این دارو ها در درمان آسم مزمن استفاده می‌شوند [۷].

Rx Zafirlukast (Tab 20mg) PO, once or twice daily [1]

Or Montelukast (Tab 5; 10mg) PO, once or twice daily [1].

☑ **عوامل تثبیت کننده ماست سل: کرمولین سدیم (Cromolyn sodium) و ندوکرومیل سدیم** از دگرانولاسیون ماست سل ها جلوگیری می‌کنند و بیش از همه در بیماران آتوپیک که آلرژی فصلی نیز دارند مفید هستند. به علت مدت اثر کوتاه، کرمولین ها فایده اندکی در کنترل طولانی مدت آسم دارند (حداقل باید ۴ بار در روز تجویز شوند). این داروها بسیار بی خطر هستند و اگر چه در گذشته در درمان آسم کودکان بسیار مورد علاقه بودند اما در حال حاضر دوزهای پایین کورتیکواستروئید استنشاقی ترجیح داده می‌شود زیرا مؤثرتر هستند و بی خطر بودن آن‌ها ثابت شده است [۱]. کرمولین در پیشگیری از بروز اثر سوء محرک‌هایی مانند مواد شیمیایی، ورزش و هوای سرد مفید است و می‌توان به جای استفاده مداوم، دارو را ۲۰-۱۵ دقیقه قبل از تماس با عامل تحریک کننده مصرف کرد.

☑ **درمان‌های Steroid-Sparing:** با توجه به عوارض جانبی قابل توجه کورتیکواستروئیدهای سیستمیک برای کاهش نیاز به مصرف آن در مبتلایان به آسم شدید از متوترکسات، سیکلوسپورین A، آزاتیوپرین، طلا و گاماگلوبولین داخل وریدی به عنوان درمان‌های تعدیل کننده مصرف استروئید استفاده می‌شود اما هیچ یک از این داروها فواید دراز مدتی ندارند و همچنین با عوارض جانبی مهمی همراه هستند [۱].

☑ **آنتی‌بادی علیه IgE:** امالیزوماب (Omalizumab) یک آنتی‌بادی مونوکلونال نوترکیب علیه IgE است که باعث خنثی شدن IgE موجود در گردش خون می‌شود. این دارو در درمان آسم آلرژیک شدید مؤثر است و

موارد تشدید آسم را در بیماران مبتلا به آسم شدید کاهش می‌دهد. با این حال درمان بسیار گرانی است و تنها در بیماران انتخاب شده با شرایط خاص که علائم آن‌ها با حداکثر دوز داروهای استنشاقی کنترل نمی‌شود مورد استفاده قرار می‌گیرد. اومالیزوماب معمولاً به صورت تزریق زیرجلدی هر ۴-۲ هفته تجویز می‌شود و به نظر می‌رسد عوارض قابل توجهی نداشته باشد هرچند آنافیلاکسی دیده شده است [۱].

☑ **آنتی‌بادی علیه اینترلوکین ۵:** مپولیزوماب (Mepolizumab) و رسلیزوماب (reslizumab) و بنرالیزوماب (Benralizumab) به طور چشمگیری باعث کاهش ائوزینوفیل‌های موجود در بافت‌ها و خون محیطی می‌شوند و منجر به کاهش موارد تشدید آسم در بیمارانی می‌شوند که علی‌رغم درمان با حداکثر دوز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، به طور مداوم ائوزینوفیل‌های خلط آن‌ها افزایش می‌یابد [۱].

☑ **ایمونوتراپی:** با استفاده از عصاره تزریقی گرده گیاهان یا مایت‌های خانگی انجام می‌شود که به دلیل فقدان شواهدی از اثربخشی بالینی و همچنین احتمال بروز آنافیلاکسی استفاده از این روش در درمان آسم توصیه نمی‌شود [۱].

☑ **ترموپلاستی برونش‌ها:** یک درمان برونکوسکوپیک با استفاده از انرژی حرارتی است که عضلات صاف مجاری هوایی را در برونش‌های قابل دسترسی از بین می‌برد و باعث کاهش موارد تشدید آسم و بهبود کنترل آن می‌شود. این روش در بیماران انتخاب شده با شرایط خاص که علائم آن‌ها علی‌رغم درمان با حداکثر دوز داروهای استنشاقی کنترل نمی‌شود مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱].

سایر نکات درمانی:

☑ حذف آلرژن مسبب از محیط زندگی موفق‌ترین وسیله در دسترس برای درمان آسم است. باید به بیمار توصیه شود تا از جاروبرقی استفاده کند و از گرد و خاک اجتناب کند. در صورت حساسیت به بالش و رختخواب، دور آن روکش پلاستیکی یا چرمی بکشد. بیمار باید از نگه داشتن حیوانات در خانه اجتناب کند زیرا ممکن است حامل مایت و آلرژن باشند. رطوبت عامل بسیار مهمی در پرورش مایت‌ها است که یک آلرژن عمده هستند و کاهش رطوبت مثلاً با استفاده از کولر گازی ممکن است مفید باشد. اجتناب از نگهداری حیوانات خانگی مانند سگ و گربه نیز توصیه می‌شود.

☑ در حمله حاد آسم تجویز وریدی **سولفات منیزیم** یا تجویز آن با نبولایزر نسبتاً خوب تحمل می‌شود ولی به‌طور روتین تجویز نمی‌شود [۱]. در آسم شدید با FEV1 کمتر از ۲۵ درصد می‌توان ۱ تا ۲ میلی‌گرم منیزیم وریدی در عرض ۳۰ دقیقه تجویز کرد [۲].

☑ در تشدید حاد آسم در بیماران به شدت بدحال و در شرف نارسایی تنفسی ممکن است **بتا-۲ آگونیست‌های وریدی** تجویز شوند [۱].

☑ در بیمارانی که در شرف نارسایی تنفسی هستند، وقتی PCO₂ طبیعی می‌شود یا بالا می‌رود، انتوباسیون پیش‌گیرانه در نظر گرفته می‌شود. در این بیماران وقتی پاسخ به برونکودیلاتور داده نمی‌شود، ممکن است بی‌هوشی جنرالیزه مثل هالوتان [۷] و یا استفاده از کتامین [۲] مفید باشد.

☑ مصرف آنتی‌بیوتیک پیش‌گیرانه در پیشگیری از تشدید آسم هیچ سودی ندارد. همچنین تجویز روتین آنتی‌بیوتیک‌ها در تشدید آسم توصیه نمی‌شود و تجویز آن‌ها تنها در صورت وجود شواهد پنومونی یا سینوزیت باکتریال همزمان ارزشمند است.

- ☑ باید از مصرف مخدرها و آرامبخش‌ها در افراد مبتلا به آسم اجتناب شود زیرا خطر سرکوب تهویه آلونولی با این داروها بالاست و ایست تنفسی با فاصله کوتاهی پس از استفاده از این داروها گزارش شده است. همچنین تجویز بتابلوکرها و آگونیست‌های پاراسمپاتیک در این بیماران ممنوع است.
- ☑ درمان بیماران مبتلا به آسم همراه با بیماری‌های قلبی و یا در طی بارداری و شیردهی با مواردی که گفته شد اختلافی ندارد. داروهای استنشاقی شامل بتا-۲ آگونیست‌ها و داروهای ضدالتهابی اساس درمان را تشکیل می‌دهند و باید کم‌ترین دوز موثر که با آثار درمانی مطلوب همراه است انتخاب شود.

اندیکاسیون‌های بستری در تشدید آسم [۷]

- سابقه بستری اخیر
 - عدم پاسخ به درمان سرپایی
 - سابقه حمله کشنده
 - PEF یا FEV₁ کمتر از ۵۰ درصد میزان مورد انتظار یا Paco₂ بیش از ۴۲ میلی‌متر جیوه (PCO₂ طبیعی یا افزایش یافته در حمله آسم مطرح کننده نارسایی تنفسی قریب الوقوع است).
 - علائم بیماری شدید، خواب آلودگی یا گیجی
 - تنگی نفس مداوم یا تشدید تنگی نفس
 - بیماری‌های همراه
- ☀ **نکته:** پاسخ به درمان اولیه ۹۰-۶۰ دقیقه پس از درمان با برونکودیلاتورهای کوتاه اثر پیش‌بینی کننده بهتری برای نیاز به بستری است تا شدت تشدید بیماری بالینی [۷].

اندیکاسیون‌های اتئوباسیون در تشدید آسم عبارتند از: آپنه، کوما، عدم پاسخ به سایر درمان‌ها (قبل از ایجاد هیپوکسمی یا اسیدوز شدید) [۷]، نزدیک بودن نارسایی تنفسی، و PCO₂ طبیعی یا افزایش یافته [۱].

تنظیم اولیه دستگاه ونتیلاتور در بیماران مبتلا به آسم به صورت زیر است

Tidal Volume: 6-8 cc/kg
Rate <10/min

Flow rate > 60 L/min
FiO₂: 100%

جدول ۳-۶. کنترل آسم [۱]

مشخصات	کنترل شده (تمام موارد زیر)	تا حدی کنترل شده	کنترل نشده
علائم روزانه	هیچ کدام (کمتر یا مساوی ۲ بار در هفته)	بیش از ۲ بار در هفته	۳ مورد از موارد کنترل نسبی با شدت بیشتر
محدودیت در فعالیت	ندارد	هر محدودیتی	
علائم شبانه/بیدار کننده	ندارد	هر علامتی	
نیاز به درمان نجات دهنده	هیچ (کمتر از ۲ بار در هفته)	بیش از ۲ بار در هفته	
عملکرد ریوی (PEF یا FEV ₁)	طبیعی	کمتر از ۸۰ درصد مورد انتظار یا بهترین مقدار برای فرد	

Short-acting β_2 -agonist as required for symptom relief				
Mild intermittent	Mild persistent	Moderate persistent	Severe persistent	Very severe persistent
	ICS Low dose	ICS Low dose	ICS High dose	ICS High dose
		LABA	LABA	LABA
				OCS

شکل ۱۰-۳. درمان گام به گام آسم [۱]

ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting β_2 -agonist; OCS, oral corticosteroid.

بیماری انسدادی مزمن ریه

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

بیماری انسدادی مزمن ریه (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) به صورت زیر تعریف می‌شود: وجود علائم تنفسی مداوم و محدودیت جریان هوا که به طور کامل برگشت‌پذیر نیست [۱]. بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) شامل آمفیزم، برونشیت مزمن و بیماری مجاری هوایی کوچک است. آمفیزم یک اختلال آناتومیکی است که به صورت تخریب آلئول‌های ریوی همراه با بزرگ شدن فضاهای هوایی تعریف می‌شود [۱]. برونشیت مزمن یک وضعیت بالینی است که با سرفه و خلط مزمن مشخص می‌شود [۱]. بیماری مجاری هوایی کوچک وضعیتی است که در آن برونشیول‌های کوچک باریک و تنگ می‌شوند و تعداد آن‌ها کاهش می‌یابد [۱].

تعریف کلاسیک بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) بر اساس وجود انسداد مزمن و برگشت ناپذیر جریان هوا صورت می‌گیرد که توسط اسپرومتری تشخیص داده می‌شود. بر همین اساس برونشیت مزمن بدون انسداد مزمن جریان هوا جزئی از بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) محسوب نمی‌شود [۱]. بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) سومین عامل مرگ و میر در جهان است [۱].

عوامل خطر بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) عبارتند از [۱]:

- ۱- مصرف سیگار؛ عامل خطر اصلی در بروز بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) است. این بیماران اغلب سیگاری هستند و حداقل یک پاکت در روز به مدت ۲۰ سال سیگار کشیده‌اند.
- ۲- افزایش پاسخ دهی راه‌های هوایی (تمایل به افزایش انقباض برونش در پاسخ به محرک‌های خارجی).
- ۳- عفونت‌های تنفسی، برای تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) نیز عامل مهمی هستند.
- ۴- تماس‌های شغلی شامل کار در معدن زغال سنگ، طلا و استنشاق غبار پنبه. نقش تماس شغلی در ابتلا به

بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) به میزان قابل توجهی کمتر از سیگار کشیدن است.

۵- گرد و غبار و آلودگی هوای محیط.

۶- تماس غیرفعال با دود سیگار (Passive smoker).

۷- عوامل ژنتیکی مانند کمبود آلفا-۱-آنتی‌تریپسین.

۸- در کشور ما سابقه پخت نان در خانم‌های روستایی یک عامل خطر مهم بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) است و به ویژه در مواردی که از فضولات حیوانی به عنوان سوخت استفاده می‌شود خطر بیماری افزایش می‌یابد.

تظاهرات بالینی و معاینه فیزیکی

☑ سه علامت شایع در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) عبارتند از سرفه، تولید خلط و تنگی نفس. سرفه شایع‌ترین علامت است که اغلب خلط‌دار است. تنگی نفس کوششی کمی دیرتر ظاهر می‌شود ولی در اغلب موارد علت مراجعه بیماران تنگی نفس است. اگر میزان دفع خلط بیشتر از ۶۰ میلی‌لیتر در روز باشد باید برونشکتازی را در نظر داشت [۱].

☑ بیماران مبتلا به آمفیزم شدید به طور کلاسیک دمنده‌های صورتی رنگ (Pink Puffers) نامیده می‌شوند، این عنوان نشان‌دهنده فقدان سیانوز در حالت استراحت، به کار گرفتن عضلات فرعی تنفس و تنفس با لب‌های غنچه شده می‌باشد. این بیماران به دلیل صرف انرژی برای استفاده از عضلات فرعی تنفس اغلب لاغر هستند [۸].

☑ بیماران مبتلا به برونشیت مزمن به طور کلاسیک پف کرده‌های آبی (Blue Bloaters) نامیده می‌شوند. این عنوان نشان‌دهنده سیانوز قابل ملاحظه و افزایش وزن ناشی از احتباس مایع در این بیماران است [۱].

☑ شواهد جدید نشان می‌دهد که اکثر بیماران اجزائی از هر دو بیماری آمفیزم و برونشیت مزمن را دارند و این دو بیماری به راحتی قابل افتراق نیستند [۱].

☑ بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) می‌تواند باعث بیدار شدن بیمار از خواب به علت تنگی نفس شود ولی تفاوت آن با تنگی نفس حمله‌ای شبانه (PND) قلبی در این است که تنگی نفس در اوایل صبح اتفاق می‌افتد و با سرفه و دفع خلط بهبود می‌یابد؛ در حالی که تنگی نفس ناشی از بیماری قلبی ۱ تا ۲ ساعت پس از خوابیدن روی می‌دهد و با نشستن و تنفس در هوای آزاد بهبود می‌یابد.

☑ بیماری پیشرفته معمولاً با کاهش وزن قابل توجه و آتروفی دو طرفه تمپورال همراه است که مطرح کننده پیش‌آگهی بدی است. از علل کاهش وزن در این بیماران می‌توان به تغذیه نامناسب و سطح بالای سیتوکین‌های التهابی ($TNF-\alpha$) اشاره کرد.

☑ در مراحل اولیه بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) اغلب بیماران معاینه فیزیکی کاملاً طبیعی دارند. در بیماری شدیدتر ممکن است در معاینه، بازدم طولانی (بیشتر از ۶ ثانیه)، ویز بازدمی، کراکل و یا رونکای شنیده شود. در بیماری پیشرفته به علت پر هوایی ریه‌ها افزایش قطر قدامی خلفی قفسه سینه و قفسه سینه بشکه‌ای شکل (barrel chest)، هیپررزونانس در دق و حرکات پارادوکس قفسه سینه در هنگام دم (Hoover's Sign) به صورت فرو رفتن لبه تحتانی دنده‌ها به داخل در حین دم دیده می‌شود.

☑ در بیماران دچار انسداد شدید جریان هوا ممکن است استفاده از عضلات فرعی تنفس و نشستن در وضعیت خاص سه پایه (tripod position) برای تسهیل فعالیت عضلات استرنوکلوئیدوماستوئید، اسکالن و بین دنده‌ای

مشاهده شود.

✓ چماقی شدن انگشتان (Clubbing) از علائم بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) نیست و مطرح کننده علل دیگر از جمله کانسر ریه است (توجه به انگشتان در معاینه هر بیمار مبتلا به COPD الزامی است).

یافته‌های آزمایشگاهی

✓ **شمارش سلول‌های خون (CBC):** هموگلوبین بالا و اریتروسیتوز مطرح کننده هیپوکسی مزمن است. در صورت هماتوکریت بیشتر از ۶۰ درصد باید برای پیشگیری از بروز سکته مغزی (CVA) و سایر حوادث ترومبوآمبولیک فلبوتومی انجام شود [۱].

✓ **گازهای خون شریانی (ABG):** بخش مهمی از ارزیابی بیماران مبتلا به تشدید COPD (Exacerbation) است و با اندازه‌گیری PCO_2 و PH شریانی اطلاعات زیادی در مورد تهویه آلوئولی و وضعیت اسید و باز پایه در اختیار قرار می‌دهد. هیپوکسمی در مراحل اولیه ممکن است بدون هیپرکاپنه و در مراحل پیشرفته همراه با هیپرکاپنه باشد. بالا بودن PCO_2 به افتراق آسم از برونشیت مزمن کمک می‌کند زیرا در آسم معمولاً PCO_2 پایین است مگر در موارد پیشرفته که عضلات تنفسی قادر به دفع CO_2 نباشند (بروز نارسایی تنفسی)؛ در حالی که در بیماران مبتلا به برونشیت مزمن، مقاومت به CO_2 ایجاد می‌شود و با وجود PCO_2 بالا، تعداد تنفس پایین است. با این حال، به‌طور معمول به علت جبران کلیوی PH طبیعی است. باید توجه داشت در موارد تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) به علت تشدید تنگی مجاری تنفسی، افزایش فضای مرده و خستگی عضلات تنفسی ممکن است PCO_2 به سرعت افزایش یابد و اسیدوز تنفسی شدید ایجاد شود [۱].

✓ **اندازه‌گیری آلفا-۱-آنتی‌تریپسین (α_1AT):** ارزیابی کمبود آلفا-۱-آنتی‌تریپسین در همه افراد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) یا آسم با انسداد مزمن جریان هوا پیشنهاد می‌شود [۱].

✓ **تست‌های عملکرد ریوی (PFT):** نشانه اصلی بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) انسداد جریان هوا است. اسپرومتری این انسداد جریان هوا را با کاهش FEV_1 (حجم هوای بازدمی در ثانیه اول = forced expiratory volume) و کاهش نسبت FEV_1 به FVC (ظرفیت حیاتی = forced vital capacity) نشان می‌دهد [۱].

- با افزایش شدت بیماری، حجم ریه‌ها افزایش یافته و منجر به افزایش موارد زیر می‌شود:

TLC (total lung capacity= ظرفیت کلی ریه‌ها)

FRC (functional residual capacity= ظرفیت باقی‌مانده عملکردی)

RV (residual volume= حجم باقی‌مانده)

- در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) افزایش قابل توجه حجم باقی‌مانده (RV) نسبت به ظرفیت کلی ریه‌ها (TLC) باعث افزایش RV/TLC می‌شود.

- میزان انسداد جریان هوا یک عامل پیش‌آگهی مهم در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و اساس تعیین شاخص‌های GOLD است.

- در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) منحنی جریان بازدمی نسبت به محور حجم مقعر است.

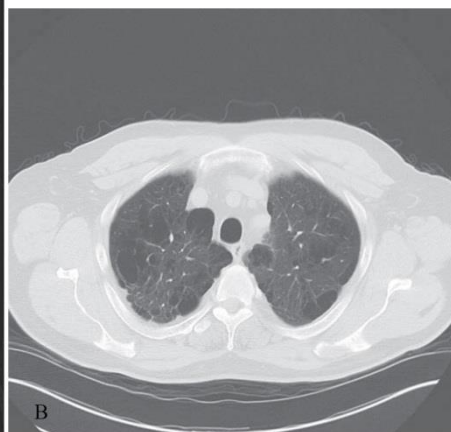
✓ در آمفیزم به دلیل تخریب پارانشیم ریه ظرفیت انتشار (DLCO) کاهش می‌یابد.

جدول ۷-۳. شاخص‌های GOLD برای تعیین شدت بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) [۱]

مراحل GOLD	شدت	اسپیرومتری
I	خفیف	$\frac{FEV_1}{FVC}$ کمتر از ۰/۷ و $FEV_1 \geq ۸۰\%$ مقدار پیش‌بینی شده
II	متوسط	$\frac{FEV_1}{FVC}$ کمتر از ۰/۷ و $۵۰\% \leq FEV_1 < ۸۰\%$ مقدار پیش‌بینی شده
III	شدید	$\frac{FEV_1}{FVC}$ کمتر از ۰/۷ و $۳۰\% \leq FEV_1 < ۵۰\%$ مقدار پیش‌بینی شده
IV	خیلی شدید	$\frac{FEV_1}{FVC}$ کمتر از ۰/۷ و FEV_1 کمتر از ۳۰٪ مقدار پیش‌بینی شده

☑ **رادیوگرافی سینه (CXR)** معمولاً برای رد سایر علل انجام می‌شود. در رادیوگرافی قفسه سینه (CXR)، در مراحل پیشرفته به ویژه در آمفیزم ممکن است شواهد پرهوایی ریه‌ها (مسطح شدن دیافراگم، کاهش مارکرهای پارانشیمی و هیپرلوسنسسی، باریک و عمودی شدن سایه قلب) و یا حباب واضح و بزرگ (Bullae) دیده شود. در موارد تشدید، درد و تنگی نفس و احتمال وجود عوارضی مانند پنومونی و پنوموتوراکس نیز رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) ارزشمند است.

☑ **سی تی اسکن:** تست قطعی برای اثبات وجود یا عدم وجود آمفیزم، بررسی الگوی آمفیزم و اثبات وجود بیماری راه‌های هوایی متوسط و بزرگ است. علاوه بر، این سی تی اسکن می‌تواند به تشخیص بیماری بینابینی ریه (ILD) و برونشکتازی که از عوارض شایع بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) هستند کمک کند [۱]. افراد سیگاری مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریوی (COPD) در معرض خطر بالای ابتلا به کانسر ریه هستند که با استفاده از سی تی اسکن (با دوز پایین ماده حاجب به عنوان غربالگری) می‌توان آن را شناسایی کرد. (مراجعه کنید به تصویر کانسر ریه موجود در مبحث هموپتری). همچنین در بیماری مزمن انسدادی ریوی (COPD) پیشرفته سی تی اسکن می‌تواند به تعیین ارزش جراحی در درمان کمک کند [۱].



شکل ۱۱-۳. A، رادیوگرافی خلفی قدامی قفسه سینه از بیمار مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریوی [۲]. B، سی تی اسکن از بیمار دیگری که به آمفی‌زم مبتلا است [۱].

نکته: مهم‌ترین نکاتی که به افتراق بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) از آسم کمک می‌کند عبارتند از برگشت‌پذیری انسداد مجاری هوایی در آسم و عدم برگشت‌پذیری آن در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، PCO_2 بالا و سابقه مصرف سیگار در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، سن بیمار در شروع بیماری و شرح حال آلرژی در مبتلایان به آسم.

📖 درمان بیماری مزمن انسدادی مجاری هوایی (COPD)

اهداف اصلی درمان نگهدارنده شامل بهبود علائم تنفسی، بهبود ظرفیت عملکردی و وضعیت سلامتی، پیشگیری از پیشرفت بیماری، کاهش میزان حملات تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و کاهش میزان مرگ و میر است. تنها سه مداخله ترک سیگار، اکسیژن درمانی بلند مدت در بیماران مبتلا به هیپوکسمی مزمن و جراحی کاهش حجم ریه (LVRS) در برخی بیماران خاص مبتلا به آمفیزم باعث بهبود بقای بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) می‌شوند. بر اساس شواهد موجود، استفاده از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و آنتاگونیست‌های موسکارینی استنشاقی در درمان بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) در کاهش میزان مرگ و میر و تعداد حملات این بیماران نقش دارد [۱].

☑ **اکسیژن درمانی:** اکسیژن مکمل به طور واضح باعث کاهش میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) می‌شود. در بیماران با هیپوکسمی در حالت استراحت (اشباع اکسیژن در حالت استراحت کمتر یا مساوی ۸۸ درصد یا اشباع اکسیژن در حالت استراحت کمتر یا مساوی ۸۹ درصد همراه با علائم هیپرتانسیون ریوی یا نارسایی قلب راست) تجویز اکسیژن تاثیر قابل توجهی در کاهش میزان مرگ و میر دارد. بیماران با معیارهای فوق باید در طول روز به طور مداوم اکسیژن مکمل دریافت کنند (دریافت ۱۵ ساعت اکسیژن در طول روز در این بیماران توصیه می‌شود) زیرا با افزایش ساعت‌های مصرف اکسیژن در طول روز میزان بقای بیماران افزایش می‌یابد [۱].

☑ **قطع سیگار:** طبق مطالعات انجام شده ترک موفق سیگار در افراد میان‌سال سیگاری به میزان قابل توجهی از سرعت کاهش عملکرد ریوی می‌کاهد و سرعت کاهش عملکرد ریوی در این بیماران مشابه تغییرات سالانه آن در بیماران غیرسیگاری خواهد بود. علاوه بر این، ترک سیگار باعث بهبود بقای بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) می‌شود. بنابراین در تمامی افراد سیگاری در صورتی که منعی برای درمان دارویی وجود نداشته باشد ترک سیگار با استفاده از دارو درمانی و رویکردهای حمایتی سنتی (مانند مشاوره رایگان) توصیه می‌شود [۱].

سه روش اصلی فارماکولوژیک جهت ترک سیگار عبارتند از [۱]:

۱- جایگزینی نیکوتین به صورت آدامس‌های حاوی نیکوتین، پیچ پوستی، لوسيون و اسپری‌های استنشاقی یا داخل بینی.

۲- تجویز بوپروپیون (Bupropion): ابتدا ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه به مدت سه روز و سپس ۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۷-۱۲ هفته تجویز می‌شود.

۳- تجویز وارنیکلین (varenicline) که یک آگونیست-آنتاگونیست گیرنده اسید نیکوتینیک است.

موارد ممنوعیت تجویز نیکوتین عبارتند از بیماری عروقی قابل توجه، بارداری، شیردهی، حساسیت دارویی.

☑ **برونکودیلاتورها** درمان اولیه در تمام بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) هستند و برای

برطرف شدن علائم تنفسی و کاهش موارد تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) مورد استفاده قرار می‌گیرند. استفاده از شکل استنشاقی این داروها به دلیل عوارض جانبی کمتر نسبت به مصرف سیستمیک آن‌ها ارجح است [۱].

- **آنتاگونیست‌های موسکارینی** (آنتی‌کولینرژیک‌ها) جز اصلی و خط اول درمان نگهدارنده بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) هستند. آنتی‌کولینرژیک‌های کوتاه اثر مانند **ایپراتروپیوم بروماید** (atrovent) در برطرف کردن علائم و همچنین بهبود قابل توجه FEV_1 موثر هستند [۱].

R_x Ipratropium bromide (Inhaler Atrovent 20, 40mcg/puff) 2 puff qid PRN

آنتی‌کولینرژیک‌های طولانی اثر مانند **تیوتروپیوم بروماید**، گلیکوپیرولات، آلکیدیونیوم، یومکلیدینیوم در بهبود علائم و کاهش دفعات تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) موثر هستند و به طور معمول یک بار در روز مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱]. شایع ترین عارضه جانبی این گروه دارویی خشکی دهان است.

R_x Tiotropium (18 mcg/ Inhaler capsule, Tiova Inhaler 9mcg/dose) 1 Cap daily

☑ **بتا-۲ - آگونیست‌ها:** بتا-۲- آگونیست‌های کوتاه اثر مانند سالبوتامول با بهبود قابل توجه عملکرد ریه علائم بیمار را بهبود می‌بخشند، شروع اثر شکل استنشاقی دارو پس از ۱۵-۵ دقیقه است و اثر آن به مدت ۴-۶ ساعت باقی می‌ماند [۱]. به نظر می‌رسد بین مصرف منظم بتا-۲- آگونیست‌های کوتاه اثر و مصرف آن‌ها تنها در زمان نیاز تفاوت چندانی وجود نداشته باشد، بهتر است بین دو پاف ۱ تا ۲ دقیقه فاصله باشد.

R_x Salbutamol (Inhaler Albuterol 100 mcg/puff) 2puff q 4-6 h PRN

☑ **بتا-۲- آگونیست‌های طولانی اثر** مانند **سالمترول**، فورموترول، آرفورموترول، اینداکاترول، الوداترول و ویلانترول در بهبود علائم و کاهش دفعات تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) موثر هستند. عارضه جانبی اصلی این گروه دارویی تاکی کاردی و تومور است.

R_x Salmeterol (Inhaler 25, 50 mcg/dose) 2 puff q 12 h

☑ همچنین می‌توان در درمان از داروهای ترکیبی بتا-۲- آگونیست و آنتی‌کولینرژیک استفاده کرد. درمان ترکیبی با استفاده از بتا-۲ آگونیست‌ها و داروهای آنتی‌کولینرژیک نسبت به هر کدام به تنهایی ارجح است زیرا بهبود بیشتر و سریع‌تر عملکرد ریه، افزایش قابل توجه FEV_1 ، بهبود کیفیت زندگی، کاهش دفعات بستری شدن در اورژانس را به همراه دارد.

R_x Ipratropium bromide/ Salbutamol (Inhaler 20/100 mcg/dose) 2 puff PRN

☑ **تئوفیلین:** تئوفیلین بهبود نسبی کمی در میزان جریان هوا، ظرفیت حیاتی و سطوح شریانی اکسیژن و دی‌اکسید کربن در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) متوسط تا شدید ایجاد می‌کند. این دارو آثار وازودیلاتور ریوی و آثار اینوتروپ مثبت دارد که باعث بهبود عملکرد بطن راست در کورپولومونل می‌شود. همچنین در افزایش پاک‌سازی مخاطی، تحریک مرکز تنفس و بهبود عملکرد ریوی در حین خواب مؤثر است [۵]. به طور کلی تئوفیلین به دلیل عوارض جانبی قابل توجه و تداخلات دارویی جزء داروهای خط اول درمان نگهدارنده بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) نیست [۵]. در بیمارانی که به درمان با بتا-آگونیست طولانی اثر یا کورتیکواستروئیدهای استنشاقی مقاوم هستند می‌توان تئوفیلین را تجویز کرد [۲]. در صورت عدم وجود نارسایی قلبی دوز دارو به صورت زیر است [۵].

R_x Thophylline (Extended release Tab 100, 200mg, Tab 200mg) 200mg PO daily or bid [5]

در افراد مبتلا به نارسایی قلبی دوز دارو پایین‌تر است [۵]. برای به حداقل رساندن احتمال مسمومیت دارویی پایش سطح خونی تئوفیلین توصیه می‌شود. سطح خونی درمانی مناسب ۱۲-۸ میکروگرم در میلی‌لیتر است [۹]. افراد با سن بالای ۶۰ سال در معرض خطر بیشتری برای بروز عوارض قرار دارند. تهوع یک عارضه جانبی شایع است. آریتمی‌های فوق بطنی به خصوص تاکی‌کاردی دهلیزی چندکانونی، آریتمی بطنی، کاهش فشارخون، تشنج و تومور نیز گزارش شده است [۵].

☑ **گلوکوکورتیکوئیدها:** تجویز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی باید در بیمارانی در نظر گرفته شود که دچار تشدید مکرر بیماری می‌شوند (۲ بار یا بیشتر در سال) و نیز در بیمارانی که علائم آن‌ها در پاسخ به برونکودیلاتورهای استنشاقی به میزان قابل توجه و به صورت حاد برگشت‌پذیر است (COPD همراه با جزء آسماتیک) [۱]. از دیگر اندیکاسیون‌های تجویز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در درمان نگهدارنده COPD می‌توان به وجود بیش از ۳ درصد ائوزینوفیل در اسمیر خلط و بیماری انسدادی مزمن ریه شدید (COPD) (FEV_1 کمتر از ۵۰ درصد) اشاره کرد [۵]. کاربرد اصلی این گروه دارویی کاهش حملات تشدید COPD است. بنابراین در بیماران مبتلا به علائم پایدار ممکن است قطع مصرف آن‌ها در نظر گرفته شود. اگرچه قطع مصرف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی منجر به افزایش حملات تشدید نمی‌شود اما ممکن است به میزان بسیار کمی در کاهش عملکرد ریه موثر باشد.

از عوارض کورتیکواستروئیدهای استنشاقی می‌توان به کاندیدیاز دهانی-حلقی و پنومونی اشاره کرد. بهتر است کورتیکواستروئیدهای استنشاقی با Spacer (دم‌یار) تجویز شود و پس از مصرف آن‌ها برای جلوگیری از بروز عوارضی مانند کاندیدیاز دهان شسته شود.

R_x Fluticasone propionate (Inhaler 50, 125, 250 mcg/dose) 2 puffs bid
R_x Salmeterol/ Fluticasone Propionate (25/50, 25/125, 50/100, 50/125, 50/250, 50/500 mcg/dose) 2puffs bid

بر اساس مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر، مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک حتی در درمان بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) شدید به دلیل عوارض جانبی زیاد و افزایش بالقوه مرگ و میر توصیه نمی‌شود [۹]. مصرف مزمن گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی در درمان نگهدارنده بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) به دلیل عوارض قابل توجه شامل استئوپروز، افزایش وزن، کاتاراکت، عدم تحمل گلوکز و افزایش خطر عفونت‌ها توصیه نمی‌شود.

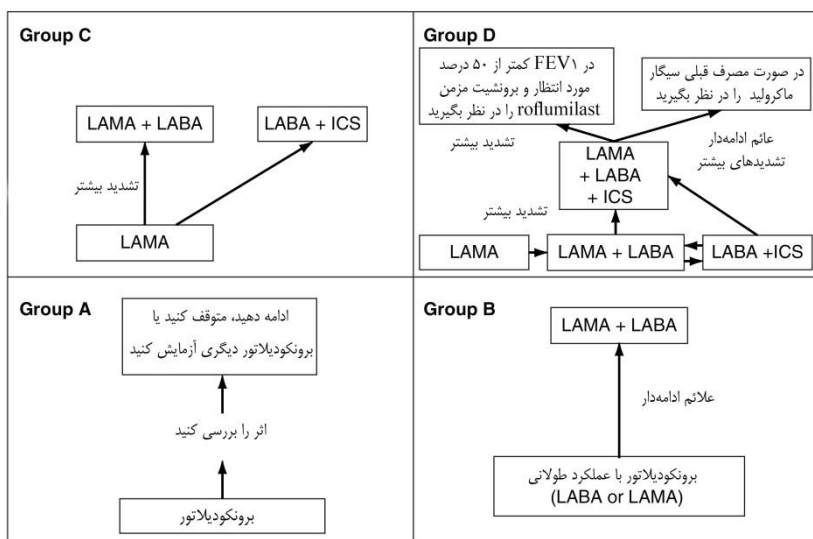
☑ **مهارکننده های انتخابی فسفو دی استراز ۴:** روفلومیلاست (Roflumilast) یک فسفودی‌استراز ۴ (PDE4 inh) است که باعث کاهش دفعات تشدید بیماری در بیماران با بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) شدید، برونشیت مزمن و سابقه تشدید قلبی می‌شود [۱].

☑ **آنتی‌بیوتیک‌ها:** یکی از مهم‌ترین عوامل موثر در حملات تشدید COPD عفونت‌های باکتریال هستند اما استفاده از آنتی‌بیوتیک پیش‌گیرانه جهت پیشگیری از بروز تشدید COPD به صورت روتین توصیه نمی‌شود [۱]. در بیمارانی که با وجود حداکثر درمان بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) با استفاده از برونکودیلاتورها و عوامل ضدالتهابی همچنان در معرض تشدید مکرر بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) هستند تجویز آزیترامایسین پیش‌گیرانه توصیه می‌شود. آزیترامایسین را می‌توان با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه یا ۵۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در هفته تجویز کرد. معمولاً جهت کاهش عوارض جانبی تجویز ۲۵۰ میلی‌گرم آزیترامایسین سه بار در هفته توصیه می‌شود. باید از تجویز آزیترامایسین در بیماران با QT interval طولانی اجتناب کرد.

همچنین لازم است شنوایی بیماران به صورت دوره‌ای مورد ارزیابی قرار گیرد (طی مطالعات کارآزمایی بالینی نشان داده شده مصرف ماکرولیدها می‌تواند با کاهش شنوایی بیماران همراه باشد [۹]).

☑ **درمان کمبود آلفا-۱ آنتی تریپسین (α_1AT):** از این درمان صرفاً در بیماران با کمبود شدید آلفا-۱ آنتی تریپسین (سطح α_1AT سرم کمتر از $11 \mu m$ یا 50 میلی‌گرم در دسی‌لیتر) همراه با اختلال عملکرد ریه استفاده می‌شود. به طور معمول افراد با ژنوتیپ Piz واجد این شرایط هستند. باید توجه داشت که درمان با آلفا-۱ آنتی تریپسین در مبتلایان به کمبود شدید با عملکرد طبیعی ریه و سی‌تی اسکن طبیعی توصیه نمی‌شود. دوز مورد استفاده 60 mg/kg آلفا-۱ آنتی تریپسین داخل وریدی است اما درمان بسیار گرانی است [۹].

☑ **توان بخشی ریه:** به منظور بهبود کیفیت زندگی، بهبود تنگی نفس و بهبود ظرفیت فعالیت انجام می‌شود و به صورت یک برنامه درمانی جامع شامل آموزش، ورزش، تغذیه و مشاوره روانی- اجتماعی تعریف می‌شود. همچنین دیده شده که با توان بخشی ریه میزان بستری شدن طی یک دوره ۶ تا ۱۲ ماهه کاهش می‌یابد.



شکل ۱۲-۳. دارو درمانی برای COPD پایدار. درمان دارویی توصیه شده برای COPD پایدار مبتنی بر علائم تنفسی و دفعات تشدید است [۱].

☑ **جراحی کاهش حجم ریه (Lung Volume Reduction Surgery = LVRS):** بیماران مبتلا به آمفیزم غالب لوب فوقانی با ظرفیت ورزش پایین پس از توان بخشی ریه با احتمال بالایی از جراحی کاهش حجم ریه سود می‌برند. در مقابل در بیماران با FEV_1 کمتر از ۲۰ درصد، DLCO کمتر از ۲۰ درصد و یا آمفیزم منتشر در سی‌تی اسکن ریه، جراحی کاهش حجم ریه باعث افزایش مرگ و میر می‌شود. جراحی کاهش حجم ریه در بیماران انتخاب شده مناسب باعث بهبود ظرفیت ورزش، بهبود عملکرد ریه و همچنین بهبود بقای بیمار می‌شود.

☑ **پیوند ریه:** در حال حاضر بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) دومین اندیکاسیون پیوند ریه است. بیماران کاندید پیوند ریه باید هر سه ویژگی زیر را داشته باشند: (۱) محدودیت بسیار شدید جریان هوا؛ (۲) ناتوانی شدید با

وجود حداکثر درمان دارویی؛ (۳) فقدان بیماری قلبی، کبدی و کلیوی

☑ بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) باید سالانه واکسن آنفولانزا دریافت کنند. تزریق واکسن پنوموکوک و بوردتلاپرتوسیس نیز توصیه می‌شود [۱].

☑ در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور باید با احتیاط تجویز شوند زیرا می‌تواند باعث مهار مرکز تنفس شوند. بوسپرون ۱۰-۵ میلی‌گرم ۳ بار در روز برای اثرات ضداضطرابی بهتر از سایر داروها تحمل می‌شود. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین نیز کم‌خطر هستند [۹].

تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه COPD Exacerbation

تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه عبارت است از حملات تشدید حاد علائم تنفسی به صورت افزایش تنگی نفس، سرفه، ویز و یا تغییر در میزان و ویژگی‌های خلط که ممکن است با سایر علائم نظیر تب، درد عضلانی و گلودرد همراه شود. قوی‌ترین عامل پیش‌بینی کننده احتمال بروز تشدید COPD شرح حال مبنی بر تشدید بیماری در گذشته است. از دیگر عواملی که باعث افزایش خطر تشدید COPD می‌شود می‌توان به نسبت بالای قطر شریان پولمونر به آئورت در سی تی اسکن قفسه سینه (Pulmonary HTN) و رفلاکس معده به مری (GERD) اشاره کرد [۱].

عفونت‌های باکتریایی در بیش از ۵۰ درصد موارد تشدید COPD و عفونت‌های ویروسی تنفسی در حدود ۳۰ درصد موارد آن نقش دارند. در ۲۵ تا ۳۰ درصد موارد هیچ عامل عفونی در تشدید COPD پیدا نشده است؛ به همین دلیل در این بیماران علی‌رغم فقدان تب و شواهد پنومونی آنتی‌بیوتیک تجویز می‌شود (بر خلاف حمله آسم) [۸].

☀ **نکته:** علی‌رغم این که در حمله آسم تست عمل کرد ریوی (PFT) کاربرد مهمی در ارزیابی‌های تشخیصی و پاسخ به درمان دارد، در ارزیابی‌های تشخیصی درمانی COPD Exacerbation اسپرومتری جایگاه اثبات شده‌ای ندارد [۱].

اندیکاسیون‌های تصویربرداری در COPD Exacerbation

بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) زمینه‌ای شدید که دیسترس تنفسی متوسط تا شدید یا یافته‌های لوکالیزه در معاینه دارند، باید با رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) یا سی تی اسکن مورد ارزیابی قرار گیرند. در این وضعیت بالینی حدود ۲۵ درصد از موارد تصویربرداری غیرطبیعی است و شایع‌ترین یافته‌ها پنومونی و نارسایی احتقانی قلب هستند. لازم است احتمال بروز امبولی ریه نیز در نظر گرفته شود زیرا میزان بروز امبولی ریه در تشدید COPD افزایش می‌یابد [۱].

اندیکاسیون‌های انجام گازهای خون شریانی (ABG) در تشدید COPD [۱]

- بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) پیشرفته
- سابقه هیپرکاری (PCO₂ بیشتر از ۴۵ میلی‌متر جیوه)
- اختلال وضعیت ذهنی (گیجی - خواب‌آلودگی)
- بیماران با دیسترس تنفسی شدید

اندیکاسیون‌های بستری در تشدید بیماری (COPD Exacerbation) [۱]

- بروز اسیدوز تنفسی و هیپرکاری
- هیپوکسی جدید یا قابل توجه
- وجود بیماری‌های زمینه‌ای شدید
- افرادی که وضعیت زندگیشان به گونه‌ای است که نمی‌توانند تحت نظارت دقیق باشند.

☑ در صورت وجود شواهد نارسایی تنفسی (PH کمتر از ۷/۲۵ و PaO₂ کمتر از ۴۰ میلی‌متر جیوه و PCO₂ بیشتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه) و عدم پاسخ به درمان، لازم است بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) بستری شود [۱].

📌 درمان تشدید COPD

☑ **اکسیژن درمانی:** بخش مهمی از درمان تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) است. اشباع اکسیژن (O₂ saturation) باید بیشتر یا مساوی ۹۰ درصد حفظ شود (PaO₂ در حدود ۶۰ تا ۶۵ میلی‌متر جیوه) و کفایت اکسیژن رسانی با پالس اکسی‌متری و آزمایش گازهای خون شریانی مکرراً ارزیابی شود [۲].

☀ **نکته:** در برخی بیماران ممکن است تجویز اکسیژن منجر به تشدید هیپرکاپنه شود، ولی با وجود این حالت نیز باید اکسیژناسیون کافی برقرار باشد چون هیپوکسمی باعث مرگ می‌شود نه هیپرکاپنه. در افرادی که احتمال هیپرکاپنه زیاد است، اکسیژن باید به صورت کنترل شده با ماسک ونچوری تجویز شود. کانول بینی می‌تواند ۶۶ درصد FIO₂ ایجاد کند و به بیمار اجازه تغذیه دهانی را می‌دهد ولی اغلب ماسک ونچوری (venturi mask) ترجیح داده می‌شود. در این بیماران به علت احتباس CO₂ نباید از ماسک ساده استفاده شود.

☑ **برونکودیلاتورها:** به‌طور معمول درمان با **بتا ۲-آگونیست‌ها و آنتی‌کولینرژیک‌های استنشاقی کوتاه اثر** آغاز می‌شود. این دو دسته دارویی ممکن است جداگانه و یا در ترکیب با هم مورد استفاده قرار گیرند و دفعات مصرف آن‌ها بستگی به شدت تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) دارد. این داروها اغلب به صورت نبولایزر استفاده می‌شوند زیرا درمان با نبولایزر در بیماران مبتلا به دیسترس تنفسی راحت‌تر است [۱].

R_x Salbutamol (Inhaler Albuterol 100 mcg/puff) 4 to 8 inhalations every hour, or more frequently if needed [10]

R_x Salbutamol (5mg/ml) Nebulisation 2.5mg diluted to 3mL via nebulizer [10]

R_x Ipratropium bromide (Inhaler Atrovent 20, 40mcg/puff) 4 to 8 inhalations every four hours [10]

R_x Ipratropium bromide (250 mcg/ml, 1, 2ml) 500mcg via nebulizer [10]

از عوارض **بتا ۲-آگونیست‌ها** می‌توان به ترمور، تاکی‌کاردی، تاکی‌آریتمی، عصبی شدن و از عوارض **آنتی‌کولینرژیک‌ها** می‌توان به خشکی دهان، احتباس ادراری و تشدید گلوکوم زاویه بسته اشاره کرد.

☑ درمان ترکیبی **بتا ۲-آگونیست‌ها و آنتی‌کولینرژیک‌های کوتاه اثر** (مثل Combivent که ترکیب سالبوتامول و ایپراتروپیوم بروماید است) اثر سینرژیک دارد؛ همچنین شروع اثر سریع‌تر، اثر درمانی طولانی‌تر و عوارض کمتری دارد [۱].

R_x Ipratropium bromide/Salbutamol (Spray 20/100 mcg/dose) 2 puff qid

R_x Ipratropium bromide/Salbutamol (200mcg/1mg) Nebulisation

☑ افزودن متیل‌گزانتین‌ها (مثل **تئوفیلین** یا **آمینوفیلین**) به رژیم فوق را می‌توان در حملات شدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و در صورتی که بیمار با تجویز دوزهای مکرر سایر برونکودیلاتورها بهبود نیابد در نظر گرفت [۲]. توصیه ما آن است که به علت عوارض زیاد متیل‌گزانتین‌ها از جمله آریتمی‌های خطرناک، تشنج، سطح خونی غیرقابل پیش‌بینی و متغیر و همچنین احتمال تداخل دارویی با سایر داروهایی که در این شرایط مجبور به استفاده از آن‌ها هستیم از دوزهای پایین متیل‌گزانتین‌ها استفاده شود.

R_x Aminophylline (Injection 250mg/10ml) 3 to 5 mg/kg IV over 20min [2]

☑ **آنتی‌بیوتیک‌ها:** شایع‌ترین میکروارگانیسم‌های موثر در بروز تشدید COPD عبارتند از استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلانزا و موراکسلاکاتارالیس. در ۱۰-۵ درصد موارد تشدید COPD مایکوپلاسما پنومونیه و کلامیدیا پنومونیه نیز نقش دارند [۱].

بیماران با تشدید متوسط تا شدید، حتی در غیاب شواهدی به نفع وجود یک پاتوژن خاص، باید تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار بگیرند [۱، ۱۰].

☑ در مواردی که خطر سودومونا وجود ندارد، **سفت‌ریاکسون** یا **کینولون‌های تنفسی** مناسب هستند [۱۰].

R_x Ceftriaxone (Injection 250, 500mg, 1, 2 g) 1 to 2g IV;

Or: Levofloxacin (Tab 250, 500, 750mg, Injection 500mg/100ml, 25mg/ml) 750mg IV or PO [10]

Or: Moxifloxacin (Tab 400mg) 400 mg IV or PO [10]

☑ در مواردی که خطر **سودومونا** وجود دارد از **لووفلوگزاسین**، **بیراسیلین تازوباکتام**، **سفیم** یا **سفتازیدیم** استفاده کرد [۱۰].

☀ **نکته:** توجه به فاصله QT در نوار قلب جهت شروع ماکرولیدها و فلوروکینولون‌ها بسیار مهم است، زیرا این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند باعث طولانی شدن فاصله QT و ایجاد آریتمی شوند.

R_x Levofloxacin (Tab 250, 500, 750mg, Injection 500mg/100ml, 25mg/ml) 750mg IV or PO [10]

Or: Piperacillin-tazobactam (Injection 2g/250mg, 4g/500mg) 4.5 g IV [10]

Or: Cefepime (Injection 0.5, 1, 2g) 1 to 2g IV [10]

Or: Ceftazidime (Injection 0.5, 1, 2g) 1 to 2g IV [10]

☑ **گلوکوکورتیکوئیدها:** در موارد تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، باید تجویز وریدی یا خوراکی گلوکوکورتیکوئیدها را در نظر گرفت. تجویز گلوکوکورتیکوئید سیستمیک در بیماران بستری منجر به کاهش طول مدت بستری، کاهش احتمال شکست درمان، کاهش عود و همچنین تسریع در بهبودی می‌شود [۱، ۲]. دستورالعمل GOLD تجویز ۳۰ تا ۴۰ میلی‌گرم پردنیزولون خوراکی یا معادل‌های آن برای یک دوره ۱۰-۵ روزه است. در صورت عدم تحمل خوراکی می‌توان داروی تزریقی تجویز کرد. اثربخشی استروئید استنشاقی در تشدید COPD تایید نشده است و بنابراین توصیه نمی‌شود [۱۰].

R_x Prednisone (Tab 1, 5, 20, 50 mg) 40mg/day for 5 days [10]

R_x Methylprednisolone (Inj 40mg) 60mg to 125mg IV, q6-12h [10]



شکل ۱۳-۳. الگوریتم درمان آنتی‌بیوتیکی در تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه [۱۰]

☑ **تهویه غیرتهاجمی با فشار مثبت (Noninvasive positive pressure Ventilation=NIPPV)** در بیماران با نارسایی تنفسی منجر به کاهش قابل توجه در میزان مرگ‌ومیر، نیاز به انتوباسیون، عوارض درمان و طول مدت بستری در بیمارستان می‌شود [۱]. اندیکاسیون‌های این درمان عبارتند از اسیدوز با PH کمتر از ۷/۳۶، هیپرکاپنه با PCO_2 بیش از ۵۰ میلی‌متر جیوه و کمبود اکسیژن PaO_2 کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه یا اشباع

اکسیژن کمتر از ۹۰ درصد، تنگی نفس شدید با علائم بالینی خستگی عضلات تنفسی یا افزایش کار تنفسی [۲]. موارد ممنوعیت تهویه غیرتهاجمی با فشار مثبت (NIPPV) عبارتند از ناپایداری قلبی-عروقی، اختلال سطح هوشیاری، همکاری نکردن بیمار، ترشحات تنفسی فراوان یا ناتوانی در پاک کردن ترشحات، تروما یا اختلالات کرانیوفاشیال که مانع قرار گرفتن مناسب و موثر ماسک روی صورت بیمار می‌شود، چاقی شدید و سوختگی‌های قابل توجه [۱].

☑ **تهویه مکانیکی تهاجمی** به وسیله لوله گذاری اندوتراکئال در بیماران با دیسترس تنفسی شدید علی‌رغم درمان اولیه (تاکی‌پنه با تعداد تنفس بیشتر از ۳۵ نفس در دقیقه و با استفاده از عضلات فرعی تنفس)، هیپوکسمی تهدید کننده حیات، هیپرکاریب شدید و اسیدوز، کاهش سطح هوشیاری، ایست تنفسی و ناپایداری همودینامیک اندیکاسیون دارد [۱، ۲]. در صورت نیاز به تهویه مکانیکی از کتامین به علت اثر برونکودیلاتوری [۲] همراه با یک بنزودیازپین برای آرام بخشی استفاده می‌شود. تنظیم اولیه دستگاه ونتیلاتور به صورت زیر انجام می‌شود [۵]:

Mode: Assist control

Tidal Volume: 6-8cc/kg

Rate: 8-10 breath/min

FiO₂: 100% (پس از پایدار شدن وضعیت بیمار باید به تدریج تا حد ۴۰ درصد کاهش یابد).

Inspiratory flow rate: 80-100 L/min

کورپولمونال Corpulmonale

کورپولمونال عبارت است از اختلال در ساختار و عملکرد قلب راست در زمینه بیماری‌های مزمن ریوی مانند بیماری‌های پارانشیمی ریه، اختلال تهویه یا هیپوکسی ناشی از زندگی در ارتفاعات [۵]. مهم‌ترین و موثرترین مکانیسم در ایجاد هیپرتانسیون پولمونر (PH) هیپوکسی آلوئولی است. انقباض عروق ریه پاسخ فیزیولوژیک به هیپوکسی آلوئولی است و مختص عروق ریه است زیرا در عروق سیستمیک هیپوکسی منجر به اتساع عروقی می‌شود. این انقباض از طریق افزایش مقاومت عروق ریه و سپس افزایش فشار شریان ریوی موجب افزایش پس بار (after load) بطن راست و در نهایت نارسایی آن می‌شود. علل نوروهورمونال مانند آنژیوتانسین II و اندوتلین و التهاب ناشی از بیماری ریوی زمینه‌ای از دیگر عوامل موثر در پاتوژنز هیپرتانسیون پولمونر و کورپولمونال هستند [۵].

معاینه بالینی

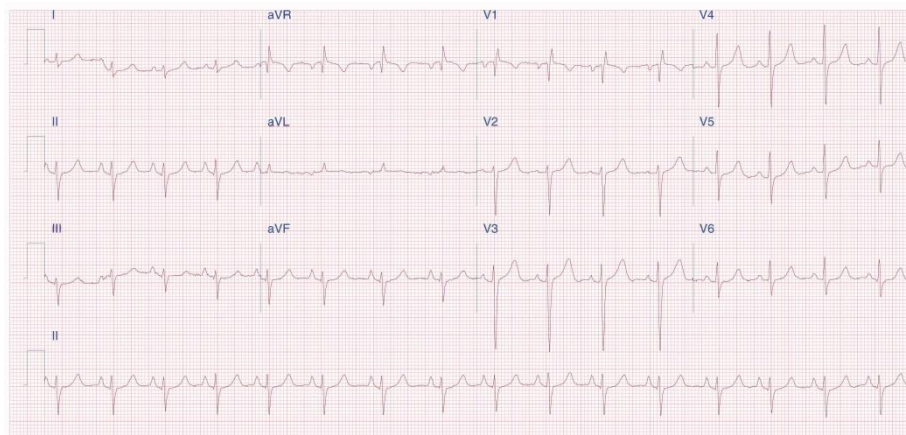
در معاینه، علائم تنگی نفس و بیماری زمینه‌ای ریوی وجود دارد. ممکن است ورید ژوگولار برجسته، علامت کوسمال (برجسته شدن ورید ژوگولار حین دم به جای کلاپس شدن آن)، هپاتومگالی و رفلکس هپاتوژوگولار، ادم اندام‌ها و آسیت وجود داشته باشد [۱]. باید توجه داشت که ادم و ورید ژوگولار برجسته ممکن است در بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) بدون کورپولمونال نیز دیده شود زیرا پرهوایی شدید ریه در بیماری انسدادی مزمن

ریه (COPD) شدید منجر به اختلال در بازگشت وریدی و ورید ژوگولار برجسته می‌شود. همچنین اکسیژن‌رسانی ناکافی به اندام‌ها ممکن است منجر به اتساع عروقی و ادم شود. در سمع قلب P_2 ممکن است تشدید شود و سوفل نارسایی دریچه پولمونر یا تری کوسپید و گالوپ بطن راست شنیده شود [۵].

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ در نوار قلب یافته‌های زیر مشاهده می‌شود [۵]:

- موج P پولمونر به صورت افزایش ارتفاع بیش از $2/5$ میلی متر در اشتقاق‌های II و III و aVF.
- کمپلکس QRS با ولتاژ پایین در زمینه پر هوایی ریه‌ها.
- شواهد کلاسیک هیپرتروفی بطن راست در هیپرتانسیون پولمونر متوسط تا شدید شامل R بلند و نسبت S به بیشتر از ۱ (مثبت بودن QRS در V1)، S و نسبت R به S بیشتر از ۱ در اشتقاق‌های V₅ و V₆.



شکل ۱۴-۳. نوار قلب بیمار مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی موج P بلند در اشتقاق II، QRS مثبت در V1، موج S در V5 و V6 و S1S2S3 دیده می‌شود [۱].

☑ یافته‌های موجود در رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) عبارتند از [۵]:

- بزرگ شدن سایه قلب در گرافی خلفی- قدامی؛ در گرافی لترال بزرگی بطن راست به صورت کاهش فضای رترواسترنال دیده می‌شود. باید توجه داشت که در صورت پرهوایی ریه‌ها دیامتر کلی قلب افزایش نمی‌یابد اگرچه قلب نمای گرد پیدا می‌کند.
- بزرگی شاخه اصلی شریان پولمونر و شریان‌های نزولی راست و چپ، قطر شریان پولمونر نزولی راست بیشتر از ۱۶ میلی‌متر به نفع هیپرتانسیون پولمونر است.
- نازک شدن ناگهانی عروق محیطی که منجر به بزرگ جلوه دادن عروق و شرائین مرکزی می‌شود.
- ☑ اکوکاردیوگرافی جهت تخمین فشار شریان پولمونر (PAP) بسیار کمک کننده است. فشار شریانی پولمونر طبیعی ۲۰-۱۸ میلی‌متر جیوه است که در کورپولمونال به بیشتر از ۴۰-۳۰ میلی‌متر جیوه افزایش می‌یابد [۱].

درمان کورپولمونل

استراتژی‌های درمانی اصلی در کورپولمونال عبارتند از [۵]:

- درمان مناسب بیماری ریوی زمینه‌ای
- ورزش مناسب
- درمان با اکسیژن مکمل جهت اصلاح هیپوکسی
- بازتوانی ریه
- آلوئولی
- پرهیز از بارداری
- قطع سیگار
- پرهیز از رفتن به ارتفاعات
- محدودیت مصرف سدیم
- درمان اختلالات خواب
- کاهش وزن
- پیوند ریه

درمان دارویی

☑ **دیورتیک‌ها** از طریق کاهش حجم داخل عروقی به درمان کورپولمونال کمک می‌کنند ولی باید احتمال هیپوکالمی و آلکالوز متابولیک و هیپوناترمی (به ویژه در مصرف تiazیدها) را در نظر گرفت و بهتر است دیورتیک‌ها با دوز بالا تجویز نشوند [۵].

R_x Furosemide (Tab 40mg) 20-40mg PO bid

Or: Triamterene/ Hydrochlorothiazide (Tab 50/25mg) 0.5-1 tab daily

☑ **دیگوکسین** در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و کورپولمونال اثر مطلوبی بر عملکرد بطن راست دارد و تنها در صورت نیاز به کنترل ضربان قلب در ریتم فیبریلاسیون دهلیزی یا نارسایی بطن چپ استفاده می‌شود. دیگوکسین بهتر از داروهای اینوتروپ منفی مانند بتابلوکرها و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم در درمان کورپولمونال در بیمارانی که آریتمی قلبی مانند فیبریلاسیون دهلیزی (AF) دارند تحمل می‌شود [۵].

برونشیت حاد Acute Bronchitis

برونشیت حاد یک وضعیت بالینی شایع است که با شروع حاد سرفه پایدار بیش از ۵ روز [۲] یا بدون خلط مشخص می‌شود. این وضعیت معمولاً خود به خود محدود شونده است و در عرض ۱ تا ۳ هفته بهبود می‌یابد. علائم به علت التهاب دستگاه تنفس تحتانی ایجاد می‌شوند و اغلب ناشی از عفونت ویروسی هستند و ممکن است قبل از برونشیت، عفونت دستگاه تنفس فوقانی (سرماخوردگی) وجود داشته باشند [۱۱]. سرماخوردگی یک عفونت ویروسی است که به‌طور اولیه مخاط بینی را درگیر می‌کند و منجر به احتقان بینی، آب ریزش بینی و عطسه می‌شود [۲].

در معاینه بالینی بیمار مبتلا به برونشیت، ممکن است ویز و تنگی نفس خفیف همراه با سرفه وجود داشته باشد. رونکای نیز ممکن است شنیده شود که اغلب با سرفه برطرف می‌شود. با سرفه طولانی ممکن است درد سینه و درد عضلانی – اسکلتی روی دهد. در تشخیص افتراقی انفلوانزا، سیاه سرفه، پنومونی، سندرم ترشحات پشت بینی (PND)، رفلاکس مری، آسم، مصرف مهارکننده‌های ACE، نارسایی قلبی، امبولی ریه و کانسر ریه را باید در نظر داشت. تب یا سایر علائم سیستمیک در برونشیت حاد نادرند و در صورت وجود باید به انفلوانزا یا پنومونی

شک کرد [۱۱]. علائم انفولانزا ممکن است از خفیف تا شدید متغیر باشند و شامل لرز تب، درد عضلانی، سردرد، سرفه و خستگی است [۲]. برای مطالعه پنومونی به قسمت پنومونی مراجعه کنید.

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ عکس قفسه سینه در برونشیت حاد یا نرمال است یا تغییرات غیراختصاصی مثل ضخیم شدن برونش‌ها در لوب‌های تحتانی را نشان می‌دهد. در صورت علائم حیاتی غیرطبیعی (تاکی‌پنه، تاکی‌کاردی، تب)، احساس پرشگی در دق (dullness)، کاهش صداهای تنفسی یا صداهای تنفسی برونش‌یال، رال، اگوفونی، یا نشانه‌های التهاب پلور مثل راب پلور، هموپتزی، تغییر وضعیت ذهنی در بیماران بالای ۷۵ سال که ممکن است دچار تب نشوند، باید رادیوگرافی سینه را برای رد پنومونی و یا افوزیون پلور در نظر گرفت [۱۱].

☑ گرچه اغلب تست تنفسی انجام نمی‌شود، کاهش FEV1 در ۴۰ درصد بیماران و هیپیرراکتیویته برونشی با تست تحریکی گزارش شده است [۱۱].

درمان برونشیت حاد

☑ در اغلب موارد، بیماری خود محدود شونده است و باید به بیمار اطمینان خاطر داده شود و درمان علامتی انجام شود [۱۱].

☑ درمان آنتی‌بیوتیکی روتین توصیه نمی‌شود [۱۱].

☑ در بیمارانی که با سرفه آزرده می‌شوند، پیشنهاد درمان غیردارویی مثل چای گرم، عسل [همراه با لیمو]، قطع سیگار و اجتناب از دود سیگار قدم اول است [۱۱].

☑ مصرف داروهای بدون نسخه مثل دکسترومتورفان (dextromethorphan) یا گایافنزین [۱۱] (guaifenesin)، برم هگزین و اکسپکتورانت که ترکیب گایافنزین و آنتی‌هیستامین است، ممکن است مفید باشد و حداقل به کاهش درخواست بیمار برای آنتی‌بیوتیک کمک می‌کند.

☑ در بیمارانی که ویز شنیده می‌شود می‌توان سالتوماتول را در نظر گرفت [۱۱]. (رجوع کنید به درمان آسم).

پنومونی Pneumonia

☑ پنومونی عبارت است از عفونت پارانشیم ریه که ممکن است توسط باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها ایجاد شود [۱۲].

☑ پنومونی به سه دسته کلی تقسیم می‌شود [۱۲]:

۱- **پنومونی اکتسابی از جامعه (CAP):** عبارتند از بروز علائم و نشانه‌های عفونت پارانشیم ریه در فردی که عفونت را در جامعه کسب کرده است. بیش از صد عامل میکروبی برای پنومونی اکتسابی از اجتماع تشخیص داده شده است. بیشتر موارد پنومونی به وسیله تعداد محدودی از پاتوژن‌های تنفسی به وجود می‌آیند که شامل استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفولانزا، استافیلوکوک اورئوس، مایکوپلاسما پنومونیه، کلامیدیا پنومونیه، موراکسلا کاتارالیس، گونه‌های لژیونلا، باکتری‌های گرم منفی هوازی، ویروس آنفولانزا، آدنوویروس‌ها و ویروس

سنسیشیال تنفسی (Respiratory Syncycial Virus) است. شایع‌ترین عامل پنومونی اکتسابی از اجتماع استرپتوکوک پنومونیه است که در فصل زمستان و در دو انتهای طیف سنی شیوع بیشتری دارد. قوی‌ترین عامل خطر ساز مستقل برای پنومونی مهاجم پنوموکوکی در بزرگسالان جوانی که سیستم ایمنی سالمی دارند سیگار کشیدن است.

۲- پنومونی اکتسابی از بیمارستان (HAP): به مواردی گفته می‌شود که ۴۸ ساعت یا بیشتر پس از بستری در بیمارستان روی می‌دهد و بیمار در بدو ورود به بیمارستان علائمی نداشته باشد. تعریف پنومونی کسب شده از بیمارستان به صورت بروز یک ارتشاح جدید یا پیش‌رونده در رادیوگرافی قفسه سینه به علاوه دو مورد از موارد زیر است: تب (۱۰۰°F یا ۳۷/۸°C)، لکوسیتوز (سلول‌های سفید بیش از ۱۰۰۰۰ در میکرولیتر)، تولید خلط چرکی. پاتوژن‌های اصلی مسبب HAP که توسط انجمن توراسیک آمریکا بیان شده است عبارتند از استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا، استافیلوکوک اورئوس و باسیل‌های گرم منفی روده‌ای شامل اشریشیا کولی، گونه‌های کلبسیلا، گونه‌های پروتئوس و سراشیا.

پنومونی اکتسابی از ونتیلاتور (VAP) به مواردی از پنومونی بیمارستانی اطلاق می‌شود که ۴۸ ساعت یا بیشتر پس از انتوباسیون اندوتراکئال رخ می‌دهد و نیمی از موارد آن در چهار روز اول لوله‌گذاری اتفاق می‌افتد.

۳- پنومونی مرتبط با مراکز بهداشتی (HCAP): اشاره دارد به بروز پنومونی در مراکز نگهداری مانند خانه‌های سالمندان، مراکز همودیالیز، کلینیک‌های سرپایی و... که بیشتر به وسیله پاتوژن‌های مقاوم به چندین دارو (MDR) ایجاد می‌شود.

علائم بالینی

☑ تظاهرات معمول و غیراختصاصی پنومونی شامل تب، تاکی‌کاردی، لرز و تعریق، سرفه خشک یا خلط‌دار (خلط موکوسی، چرکی یا خونی)، درد پلوریتیک قفسه سینه در صورت درگیری پلور و تنگی نفس هستند. در ۲۰ درصد بیماران علائم گوارشی به صورت تهوع، استفراغ یا اسهال دیده می‌شود. سایر علائم عبارتند از خستگی، سر درد، میالژی و آرترالژی [۱۲].

☑ در معاینه بالینی ممکن است تاکی‌پنه و استفاده از عضلات فرعی تنفس، ماتیتة در دق، افزایش لرزش صدا در سمع و لمس، اکوفونی، پکتوریلوکی نجوایی، کراکل، صدای تنفسی برونکیال در قسمت‌های محیطی ریه و یا صدای مالشی (friction rub) پلور وجود داشته باشد. مفیدترین نشانه بالینی تعیین شدت پنومونی، تاکی‌پنه با تعداد تنفس بیشتر از ۳۰ بار در دقیقه در بیماری است که بیماری ریوی زمینه‌ای ندارد [۱۲].

☑ خطر بروز عوارض قلبی مانند انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی و آریتمی به ویژه در سالمندان به دنبال ابتلا به پنومونی افزایش می‌یابد. بیش از ۹۰ درصد از موارد سندرم‌های حاد کرونر در اولین هفته شروع پنومونی اکتسابی از جامعه رخ می‌دهند. خطر ابتلا به نارسایی احتقانی قلب در بیماران مسن مبتلا به پنومونی اکتسابی از جامعه تا یک سال پس از بروز پنومونی می‌تواند ادامه داشته باشد [۱۲].

☑ در صورت عفونت با **مایکوپلازما پنومونیه** ممکن است اریتم مولتی فرم، آنمی همولیتیک، میرنژیت تاولی (Bullous Myringitis)، انسفالیت و میلیت عرضی دیده شود. به طور کلی در صورت وجود علائم پنومونی همراه با درگیری سایر سیستم‌ها باید این ارگانیزم را مد نظر قرار داد [۱۲].

☑ **عفونت با لژیونلا پنوموفیلا** اغلب با علائم گوارشی مثل بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ و اسهال همراه است. همچنین ممکن است کاهش سطح هوشیاری، اختلالات کبدی و کلیوی و هیپوناترمی بروز نماید. لژیونلا به وسیله

دستگاه‌های تهویه هوا و کولرهای آلوده منتقل می‌شود و در بیماران مسن و بدحال باید به آن شک کرد [۱۲].

☑ در عفونت **کلامیدیا پنومونیه** ممکن است گلودرد، گرفتگی صدا و ویزینگ در سمع ریه دیده شود [۱۲].

☑ برونکوپنومونی که اغلب توسط هموفیلوس آنفلوانزا ایجاد می‌شود با رال و رونکای بدون علائم تراکم ریوی تظاهر می‌یابد [۱۲].

☑ در **عفونت‌های ویروسی** پنومونی آتیپیک به صورت تب و لرز، تنگی نفس، سرفه‌های خشک و علائم خارج ریوی مانند آب ریزش بینی، گلودرد، عطسه و... دیده می‌شود. در صورت اضافه شدن عفونت باکتریال ممکن است وضعیت بیمار به طور ناگهانی بدتر شود و تب، سرفه خلط‌دار و درد پلورتیک قفسه سینه اضافه شود [۱۲].

☑ درد پلورتیک قفسه سینه مشخصه پنومونی پنوموکوکی است [۱۲].

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ **رادیوگرافی قفسه سینه (CXR):** معیار معمول برای تشخیص پنومونی رادیوگرافی قفسه سینه است و تشخیص بالینی پنومونی باید با رادیوگرافی قفسه سینه تایید شود. در صورتی که احتمال پنومونی بر اساس شواهد بالینی قویا مطرح باشد اما هیچ گونه کدورتی در رادیوگرافی قفسه سینه دیده نشود بهتر است ۴۸-۲۴ ساعت بعد رادیوگرافی تکرار شود و یا سی‌تی اسکن انجام شود. در پنومونی‌های تیپیک ممکن است کدورت لوپار دیده شود؛ در حالی که در پنومونی‌های آتیپیک ضایعات بینابینی، معمول است. البته ممکن است پنومونی تیپیک نیز با ضایعات بینابینی بروز نماید [۱۲].

مشاهده پنوماتوسل در گرافی قفسه سینه مطرح کننده عفونت با استافیلوکوک اورئوس است. ایجاد کاویته در لوب فوقانی ریه احتمال سل را مطرح می‌کند. وجود سطح مایع- هوا بیان‌گر آبسه ریه است که اغلب علل چند میکروبی دارد. علامت هلال (Crescent or meniscus sign) در میزبانی که نقص ایمنی دارد، آسپرژیلوس را مطرح می‌سازد. رادیوگرافی قفسه سینه در افراد غیر سیگاری جوان‌تر از ۵۰ سال و بدون بیماری ریوی در عرض ۶ هفته طبیعی می‌شود اما در افراد مسن مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) این امر ممکن است تا ۱۲ هفته به طول انجامد. در صورت عدم بهبود علائم در گرافی قفسه سینه باید علت‌هایی نظیر کانسر بررسی شود [۱۲].



شکل ۱۵-۳. A. پنومونی لوپار در لوب تحتانی ریه راست. B. انفیلتراسیون منتشر لکه ای (Patchy) در پنومونی لژیونلا [۲]

☑ **سی تی اسکن:** از رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) دقت بیشتری دارد و در تشخیص افوزیون پلور از کدورت ریه زیر آن، آدنوپاتی ناف ریه از توده ریوی و تشخیص آبسه ریه از آمپیم با سطح مایع هوا کمک کننده است. همچنین در ارزیابی بیماران مشکوک به پنومونی ناشی از انسداد ایجاد شده به وسیله تومور یا جسم خارجی (Post-obstructive) ارزشمند است [۱۲].

☑ **شمارش سلول‌های خون (CBC):** ممکن است، به ویژه در عفونت‌های باکتریال لوکوسیتوز دیده شود.

☑ **الکترولیت‌ها:** در پنومونی لژیونلایی ممکن است هیپوناترمی ایجاد شود.

☑ **رنگ آمیزی گرم و کشت خلط:** در صورتی که بیمار سرفه خلط‌دار داشته باشد باید اسمیر و کشت خلط درخواست شود. هدف اصلی از رنگ آمیزی گرم نمونه خلط این است که بدانیم آیا نمونه برای کشت مناسب است یا خیر. در صورتی که نمونه خلط دارای بیش از ۲۵ عدد WBC و کمتر از ۱۰ عدد سلول اپیتلیومی سنگفرشی در هر میدان دید کوچک لام باشد، برای انجام کشت مناسب است. با این حال رنگ آمیزی گرم می‌تواند برخی پاتوژن‌ها مثل استافیلوکوک اورئوس، استرپتوکوک پنومونیه و باکتری‌های گرم منفی را بر اساس ظاهر مشخصی که دارند شناسایی کند [۱۲].

اگر میکروارگانیزم‌های زیر از کشت خلط جدا شوند باید آن‌ها را همواره بیماری‌زا تلقی نمود [۱۲]: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، گونه‌های لژیونلا، بلاستومایسس درماتیتیدیس، هیستوپلاسما کپسولاتوم، کوکسیدیویدیس ایمنیس

☑ **کشت خون:** نتایج حاصل از کشت خون حتی زمانی که نمونه‌ها قبل از درمان آنتی‌بیوتیکی تهیه می‌شوند، چندان کمک کننده نیست. تنها در ۱۴-۵ درصد از بیماران بستری شده با پنومونی کسب شونده از اجتماع کشت خون مثبت می‌شود و پاتوژن به دست آمده نیز اغلب استرپتوکوک پنومونیه است. با توجه به این که رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی تجربی توصیه شده پوشش مناسب برای استرپتوکوک پنومونیه فراهم می‌کنند، کشت خون مثبت برای این پاتوژن تاثیر کمی بر روی نتایج بالینی دارد. بر این اساس انجام کشت خون برای همه بیماران بستری شده مبتلا به پنومونی کسب شونده از اجتماع در نظر گرفته نمی‌شود و تنها در بیماران پرخطر مانند نوتروپنی ثانویه به پنومونی، فقدان طحال، نقص کمپلمان، بیماری مزمن کبدی و پنومونی کسب شونده از اجتماع شدید توصیه می‌شود [۱۲].

☑ **تست آنتی ژن ادراری:** شناسایی آنتی ژن‌های عوامل بیماری‌زای ریوی در ادرار بیمار در تشخیص پنومونی لژیونلایی و پنوموکوکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این تست حساسیت و ویژگی زیادی برای تشخیص بیماری دارد و حتی پس از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی می‌تواند آنتی ژن میکروبی را در ادرار شناسایی کند [۱۲].

☑ **واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR):** با کمک این روش می‌توان DNA گونه‌های لژیونلا، کلامیدیا پنومونیه، مایکوپلاسما پنومونیه، کلبسیلا پنومونیه و مایکوباکتری‌ها را شناسایی نمود. در بیماران مبتلا به پنومونی پنوموکوکی که حجم بالای باکتری در خون با PCR تایید شده باشد خطر شوک سپتیک، نیاز به تهویه مکانیکی و مرگ افزایش می‌یابد [۱۲].

☑ **سرولوژی:** در گذشته از تست‌های سرولوژیک برای شناسایی پاتوژن‌ها و ارگانیزم‌های غیرمعمول مانند کوکسیلا بورنتی استفاده می‌شد اما در حال حاضر به دلیل زمان مورد نیاز برای به دست آمدن نتایج و همچنین دشوار بودن تفسیر نتایج این روش کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۲].

☑ **بیمارگرها:** C-reactive Protein (CRP) و Procalcitonin (PCT) واکنش دهنده‌های فاز حاد هستند که در حضور پاسخ التهابی بدن به ویژه در پاسخ به پاتوژن‌های باکتریال افزایش می‌ابند. CRP جهت ارزیابی تشدید بیماری یا شکست درمان و پروکلسی‌تونین جهت افتراق عفونت باکتریال از ویروسی، تعیین نیاز به درمان آنتی‌باکتریال و همچنین تصمیم‌گیری در مورد قطع آن کمک کننده است. به این ترتیب بررسی پروکلسی‌تونین در پنومونی اکتسابی از جامعه می‌تواند منجر به استفاده کمتر از آنتی‌بیوتیک‌ها بدون افزایش خطر شکست درمان و یا مرگ و میر شود [۱۲].

عوامل خطر برای استرپتوکوک پنومونیه مقاوم به دارو [۱۲، ۱۳]

- درمان آنتی‌بیوتیکی با بتالاکتام، ماکرولید یا فلوروکینولون در ۶-۳ ماه گذشته (عامل مقاومت پنوموکوک به همان کلاس آنتی‌بیوتیکی)
 - سن کمتر از ۲ سال یا بیشتر از ۶۵ سال
 - الکلیسم
 - بیماری زمینه‌ای
 - نقص سیستم ایمنی به ویژه عفونت HIV
 - بستری اخیر در بیمارستان
 - حضور در مراکز نگهداری یا تماس با کودکی که در مرکز مراقبت روزانه نگهداری می‌شود
- ☀ **نکته:** باید توجه داشت که مهمترین عامل خطر برای عفونت پنوموکوکی مقاوم به درمان مصرف آنتی‌بیوتیک طی ۳ ماه گذشته است.

عوامل خطر عفونت با سودوموناس آئروژینوزا [۱۴]

- نقص سیستم ایمنی (عفونت HIV، دریافت کنندگان پیوند عضو یا سلول‌های خون‌ساز، بیماران نوتروپنیک، مصرف کنندگان داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند مهارکننده‌های TNF آلفا)
- مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک
- اختلالات ساختاری ریه مانند فیروز کیستیک یا برونشکتازی
- بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) مکرر که نیاز به دریافت مکرر گلوکوکورتیکوئید
- سیروز
- سابقه بستری اخیر در بیمارستان
- انتوباسیون اندوتراکئال
- تغذیه روده‌ای

عوامل خطر عفونت با استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین [۱۵]

- بستری اخیر در بیمارستان، بخش مراقبت ویژه (ICU) یا مرکز مراقبت سوختگی
- مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک (به‌خصوص کینولون یا ماکرولید)
- دیابت

- دیالیز
- TPN و تغذیه روده‌ای
- جراحی اخیر
- سابقه عفونت با استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)
- انتوباسیون اندوتراکئال
- تروما به سر

درمان پنومونی

☑ درمان پنومونی اغلب به صورت تجربی، بر اساس چگونگی اکتساب عفونت و الگوهای موجود در رادیوگرافی قفسه سینه شروع می‌شود و نباید منتظر جواب آزمایشات بمانیم. جهت تعیین شدت بیماری و نیاز به بستری بیماران دو مورد معیار مناسب هستند [۱۲]:

۱- اندکس شدت پنومونی (Pneumonia Severity Index = PSI): جهت تخمین PSI به ۲۰ متغیر شامل سن، بیماری زمینه‌ای، معاینات، آزمایشات غیرطبیعی و... امتیاز داده می‌شود و بیماران در ۵ گروه مختلف طبقه بندی می‌شوند. گروه ۱ و ۲ نیاز کمتری به بستری دارند در حالی که گروه ۳ و بیشتر باید در اورژانس بستری شوند. البته این روش در اغلب موارد در اورژانس‌های شلوغ غیر کاربردی است.

۲- CURB-65: دارای ۵ متغیر به شرح زیر است:

- -کفوزیون (C, confusion)
- اوره بیشتر از ۷ میلی‌مول در لیتر (U, urea)
- تعداد تنفس ۳۰ ر دقیقه یا بیشتر (R, respiratory rate)
- فشار خون دیاستولی ۶۰ یا کمتر یا فشارخون سیستولی ۹۰ میلی‌متر جیوه یا کمتر (B, blood pressure)
- سن ۶۵ سال یا بیشتر

بیماران با امتیاز صفر که میزان مرگ و میر آنها در ۳۰ روز آینده ۱/۵ درصد است به صورت سرپایی درمان می‌شوند. بیماران با امتیاز ۱ و ۲ در بیمارستان بستری می‌شوند (در مواردی که امتیاز ۱ فقط مربوط به سن ۶۵ سال و بیشتر باشد ممکن است بستری در بیمارستان ضرورتی نداشته باشد). در بیماران با امتیاز ۳ و بیشتر، میزان مرگ و میر ۲۲ درصد است و این بیماران نیاز به بستری در ICU دارند. باید در نظر داشت که هیچ یک از دو معیار فوق جهت بستری بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه قطعی نیست و بیمارانی که با شوک سپتیک یا نارسایی تنفسی مراجعه می‌کنند باید در ICU بستری شوند.

درمان پنومونی کسب شده از جامعه (Community-acquired pneumonia = CAP) ماکرولیدها

در درمان پنومونی کسب شده از اجتماع با وسعت زیادی استفاده می‌شوند زیرا اثر بسیار مناسبی بر استرپتوکوک پنومونیه و نیز پاتوژن‌های آتیپیک مثل میکوپلاسما پنومونیه، کلامیدیا پنومونیه و لژیونلا دارند. داکسی‌سیکلین نیز بر استرپتوکوک پنومونیه حساس به پنی‌سیلین و پاتوژن‌های آتیپیک مؤثر است ولی کمتر استفاده می‌شود [۱۲]. درمان پنومونی کسب شده از بیمارستان در جدول انتهای مبحث آورده شده است.

☑ در پنومونی کسب شده از جامعه، در بیماری که قبلاً سالم بوده و در سه ماه گذشته آنتی‌بیوتیک دریافت نکرده است توصیه درمانی ما برای درمان سرپایی استفاده از **ماکرولید** است زیرا نسبت به داکسی‌سیکلین داده‌های بیشتری به نفع استفاده از ماکرولیدها وجود دارد [۱۳].

R_x Azithromycin (Tab or Cap 250, 500mg) 500mg PO once, then 250mg daily [12, 13] for 4 days or 500mg daily for 3 days [13]

Or Clarithromycin (Tab 500mg) 500mg PO bid [12, 13] for min 5 days [8]

☑ در صورت وجود بیماری‌های همراه یا مصرف آنتی‌بیوتیک در سه ماه گذشته یا جهت درمان پنومونی در مناطقی با میزان بالای مقاومت پنوموکوک به ماکرولید، برای درمان سرپایی یک **فلورکینولون تنفسی** یا یک **بتالاکتام + یک ماکرولید** توصیه می‌شود [۱۲].

R_x Levofloxacin (Tab 250, 500, 750 mg) 750mg PO daily [12, 13]

Or Moxifloxacin (Tab 400mg) 400mg PO daily [12, 13]

Or Gemifloxacin (Tab 320mg) 320 mg PO daily [12, 13]

Or Amoxicillin (Tab 250, 500) 1g PO tid; or amoxicillin/ clavulanate (Tab extended release 1000/62.2) 2g bid; or cefuroxime (Tab 250, 500mg) 500mg PO bid [12, 13]; or ceftriaxone (Injection 250, 500mg, 1, 2g) 1–2g IV daily [12]

+ Azithromycin (Tab or Cap 250, 500mg) 500mg PO once, then 250mg daily [12, 13] for 4 days or 500mg daily for 3 days [13] or clarithromycin (Tab 500 mg) 500mg PO bid [12, 13] for 5 days [13]

☑ در بیماران بستری در بیمارستان در بخش‌های غیر ویژه، یک فلوروکینولون تنفسی یا یک بتالاکتام + یک ماکرولید خوراکی (آزیترومایسین یا کلاریترومایسین) یا آزیترومایسین وریدی تجویز می‌شود [۱۲].

R_x Levofloxacin (Injection 25mg/ml) 750mg IV daily or ceftriaxone (Injection 250, 500mg, 1; 2g) 1–2g IV daily or ampicillin (Injection 250, 500mg, 1g) 1–2g IV q4–6h or cefotaxime (500mg; 1g) 1–2g IV q8h

+ Azithromycin (Tab or Cap 250; 500 mg) 500 mg PO once, then 250 mg daily for 4 days or clarithromycin (Tab 500 mg) 500 mg PO bid or azithromycin (Injection 500mg) 1g once, then 500 mg qd [1].

☑ زمان شروع آنتی‌بیوتیک در مبتلایان به پنومونی کسب شده از جامعه دارای اهمیت است و بیمارانی که زودتر از ۸ ساعت پس از رسیدن به اورژانس، آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند نسبت به بیمارانی که بیش از ۸ ساعت بعد از حضور در اورژانس آنتی‌بیوتیک گرفته‌اند مرگ و میر کمتری داشته‌اند.

☑ در مواردی که پنومونی یک طرفه باشد قرار دادن ریه مبتلا نشده بیمار به سمت پایین می‌تواند باعث بهبود فشار اکسیژن شریانی به میزان ۱۵–۱۰ میلی متر جیوه شود (بر خلاف موارد هموپتری که ریه سالم در بالا قرار می‌گیرد).

☀ **نکته:** تمام بیمارانی که افیوزیون پلور دارند باید عکس خوابیده به پهلو (Lateral decubitus) بگیرند و در صورتی که میزان مایع پلورال بیشتر از ۱ سانتی‌متر باشد باید آسپیره شود. در صورت خروج چرک قرار دادن لوله سینه (chest tube) و تجویز عوامل لیتیک توصیه می‌شود و مشاوره با جراح توراکس انجام می‌گیرد.

جدول ۸-۳. درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی برای پنومونی کسب شده از اجتماع [۱۲]

بیماران سرپایی	
۱- بیماری که قبلاً سالم بوده و در سه ماه گذشته آنتی‌بیوتیک دریافت نکرده است:	• یک ماکرولید: کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم خوراکی دو بار در روز یا آزیترومایسین ۵۰۰ میلی گرم خوراکی روز اول سپس ۲۵۰ میلی گرم روزانه [به مدت چهار روز] • داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم خوراکی دو بار در روز.
۲- در صورت وجود بیماری‌های همراه یا مصرف آنتی‌بیوتیک در سه ماه گذشته:	• یک فلوروکینولون تنفسی (موکسی‌فلوکسازین ۴۰۰ میلی گرم خوراکی روزانه یا جمی‌فلوکسازین ۳۲۰ میلی گرم خوراکی روزانه یا لووفلوکسازین ۷۵۰ میلی گرم خوراکی روزانه) • یک بتالاکتام (ارجح: آموکسی‌سیلین با دوز بالا: ۱ گرم خوراکی سه بار در روز یا آموکسی‌سیلین-کلاوولانات ۲ گرم خوراکی دو بار در روز. درمان جایگزین: سفتریاکسون ۱-۲ گرم وریدی روزانه یا سفیدوکسیم ۲۰۰ میلی گرم خوراکی دو بار در روز یا سفوروکسیم ۵۰۰ میلی گرم خوراکی دو بار در روز) + یک ماکرولید
۳- جهت درمان پنومونی در مناطقی با میزان بالای مقاومت پنوموکوک به ماکرولید، رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی دسته دوم (وجود بیماری همراه یا مصرف آنتی‌بیوتیک در سه ماه گذشته) توصیه می‌شود.	
بیماران بستری در بیمارستان (Non-ICU)	
• یک فلوروکینولون تنفسی (موکسی‌فلوکسازین ۴۰۰ میلی گرم خوراکی یا وریدی روزانه یا لووفلوکسازین ۷۵۰ میلی گرم خوراکی یا وریدی روزانه)	
• یک بتالاکتام (سفتریاکسون ۱-۲ گرم وریدی روزانه یا آمپی‌سیلین ۱-۲ گرم وریدی هر ۶-۴ ساعت یا سفوتاکسیم ۲-۱ گرم وریدی هر ۸ ساعت یا ارتاپنم ۱ گرم وریدی روزانه) + یک ماکرولید (کلاریترومایسین یا آزیترومایسین خوراکی همان‌طور که در بالا ذکر شد یا آزیترومایسین وریدی ۱ گرم روز اول سپس ۵۰۰ میلی گرم روزانه تا چهار روز).	
بیماران بستری در ICU	
• یک بتالاکتام (سفتریاکسون ۲ گرم وریدی روزانه یا آمپی‌سیلین - سولباکتام ۲ گرم وریدی هر ۸ ساعت یا سفوتاکسیم ۱-۲ گرم وریدی هر ۸ ساعت) + آزیترومایسین یا یک فلوروکینولون تنفسی (موکسی‌فلوکسازین ۴۰۰ میلی گرم خوراکی یا وریدی روزانه یا لووفلوکسازین ۷۵۰ میلی گرم خوراکی یا وریدی روزانه)	
تجویز آنتی‌بیوتیک بر اساس وجود عوامل خطر	
۱- در صورت مشاهده عوامل خطر عفونت با سودوموناس آئروژینوزا:	• یک بتالاکتام ضدسودوموناس (پپراسیلین-تازوباکتام ۴/۵ گرم وریدی هر ۶ ساعت یا سفپیم ۱-۲ گرم وریدی هر ۱۲ ساعت یا ایمپنم ۵۰۰ میلی گرم وریدی هر ۶ ساعت یا مروپنم ۱ گرم وریدی هر ۸ ساعت) + سیپروفلوکسازین ۴۰۰ میلی گرم وریدی هر ۱۲ ساعت یا لووفلوکسازین ۷۵۰ میلی گرم وریدی روزانه • یک بتالاکتام ضدسودوموناس + یک آمینوگلیکوزید (آمیکاسین ۱۵mg/kg) وریدی روزانه یا توبرامایسین ۱۷mg/kg وریدی روزانه + آزیترومایسین • یک بتالاکتام ضدسودوموناس + یک آمینوگلیکوزید + یک فلوروکینولون ضدپنوموکوک
۲- در صورت مشاهده عوامل خطر عفونت با CA-MRSA:	• اضافه کردن لینزولید (linezolid) ۶۰۰ میلی گرم وریدی هر ۱۲ ساعت یا وانکومایسین ۱۵mg/kg وریدی هر ۱۲ ساعت • کلیندامایسین ۳۰۰ میلی گرم خوراکی هر ۶ ساعت

طول مدت درمان پنومونی کسب شده از جامعه:

☑ طبق توصیه جامعه متخصصین بیماری‌های عفونی آمریکا (IDSA) و جامعه توراسیک آمریکا (ATS) بیماران مبتلا به پنومونی کسب شده از جامعه حداقل باید به مدت ۵ روز درمان شوند. قبل از توقف درمان بیمار باید حداقل ۷۲-۴۸ ساعت بدون تب باشد، تنفس خود به خودی بدون اکسیژن کمکی داشته باشد (مگر در صورت نیاز به اکسیژن به علت بیماری زمینه‌ای قبلی) و نباید بیش از یک عامل ناپایداری بالینی شامل «ضربان قلب بیش از ۱۰۰ در دقیقه، تعداد تنفس بیش از ۲۴ در دقیقه، فشارخون سیستولی ۹۰ میلی‌متر جیوه یا کمتر» داشته باشند. اغلب بیماران طی ۳-۲ روز از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی از نظر بالینی پایدار می‌شوند. بر این اساس طول مدت درمان توصیه شده برای بیماران با پاسخ بالینی مناسب طی ۳-۲ روز اول درمان ۷-۵ روز است [۱۳].

☑ تغییر داروی تزریقی به داروی خوراکی در موارد زیر قابل انجام است [۱۳]:

- بهبود وضعیت بالینی و پایدار شدن همودینامیک بیمار
- بیمار قادر به مصرف داروی خوراکی باشد
- وجود عملکرد مناسب دستگاه گوارش
- ☑ در موارد زیر می‌توان بیمار را ترخیص کرد [۱۳]:
- بهبود وضعیت بالینی و پایدار شدن همودینامیک بیمار
- بیمار قادر به مصرف داروی خوراکی باشد
- درمان سایر اختلالات طبی و بیماری‌های همراه
- وجود یک محیط امن و مناسب برای مراقبت مستمر پس از ترخیص

پیگیری بیماران مبتلا به پنومونی کسب شده از جامعه

☑ در بیماران مبتلا به پنومونی کسب شده از جامعه تب و لکوسیتوز معمولاً بین ۴-۲ روز برطرف می‌شود اما یافته‌های فیزیکی در معاینه ممکن است مدت طولانی‌تری باقی بمانند. شواهد پنومونی در رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) نیز معمولاً پس از ۱۲-۴ هفته برطرف می‌شود. سرعت برطرف شدن اختلالات در رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) به سن بیمار و وجود یا عدم وجود بیماری ریوی زمینه‌ای بستگی دارد [۱۲].

بیماران مبتلا به پنومونی کسب شده از جامعه که در بیمارستان بستری و تحت درمان بوده‌اند باید یک هفته پس از ترخیص مجدداً به مرکز درمانی مراجعه کنند و تحت معاینه و ارزیابی بالینی قرار گیرند [۱۳]. رادیوگرافی روتین برای بیمارانی که پاسخ بالینی مناسبی می‌دهند ضروری نیست و در افراد بالای ۵۰ سال و سیگاری توصیه می‌شود [۱۳]. توصیه می‌شود رادیوگرافی قفسه سینه (CXR) ۶-۴ هفته بعد درخواست شود [۱۲].

☑ واکسیناسیون ضد آنفولانزا و پنوموکوک و قطع سیگار در بیماران مبتلا به پنومونی کسب شونده از اجتماع توصیه می‌شود [۱۳].

☑ شایع‌ترین علل پنومونی مکرر بیماری مزمن انسدادی ریه و میکروآسپیراسیون مکرر هستند. در بیماران مبتلا به پنومونی مکرر در یک سگمان ریوی سی‌تی اسکن ریه به کشف اختلالات آناتومیک مانند نتوپلاسم زمینه‌ای یا برونشکتازی که منجر به تکرار پنومونی در آن سگمان خاص می‌شود کمک می‌کند. در بیماران فاقد بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) و بدون عامل خطر آسپیراسیون، با سابقه پنومونی مکرر در سگمان‌های مختلف ریوی بررسی نقص سیستم ایمنی (ارزیابی سطح ایمونوگلوبولین‌ها و HIV) توصیه می‌شود.

جدول ۹-۳. درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی برای پنومونی کسب شده از بیمارستان و پنومونی مرتبط با ونتیلاتور [۱۲]

عوامل خطر برای پاتوژن‌های گرم منفی مقاوم (از هر ستون یکی را انتخاب کنید)	فقدان عوامل خطر برای پاتوژن‌های گرم منفی مقاوم
Piperacillin-tazobactam* 4.5g IV q6h Cefepime 2g IV q8h Ceftazidime 2g IV q8h Imipenem* 500mg IV q6h Meropenem 1g IV q8h	Piperacillin-tazobactam* 4.5g IV q6h Cefepime 2g IV q8h Levofloxacin 750mg IV q24h
Amikacin 15–20mg/kg IV q24h Gentamicin 5–7mg/kg IV q24h Tobramycin 5–7mg/kg IV q24h Ciprofloxacin 400mg IV q8h Levofloxacin 750mg IV q24h Colistin (loading dose of 5mg/kg IV followed by maintenance doses of 2.5 mg × (1.5 × CrCl+ 30) IV q12h Polymyxin B (2.5–3mg/kg per day IV in 2 divided doses	

عوامل خطر برای پاتوژن‌های گرم منفی مقاوم عبارتند از: درمان آنتی‌بیوتیکی قبلی، بستری قبلی، آنتی‌بیوگرام موضعی *انتخاب این آنتی‌بیوتیک در موارد بستری قبلی، کلونیزاسیون شناخته شده با MRSA، همودیالیز مزمن، بیش از ۱۰ درصد شیوع آلودگی ناحیه ای با MRSA در صورت وجود عوامل خطر برای MRSA به رژیم فوق اضافه کنید
Linezolid 600mg IV q12h or Adjusted-dose vancomycin (trough level, 15–20 mg/dL)

پنومونی ناشی از آسپیراسیون Aspiration Pneumonia

پنومونی آسپیراسیون اشاره دارد به آسیب پارانشیم ریه در نتیجه ورود غیرطبیعی مواد خارجی مانند مایعات و ذرات غذا یا ترشحات اندوژن به دستگاه تنفس تحتانی [۱۶].

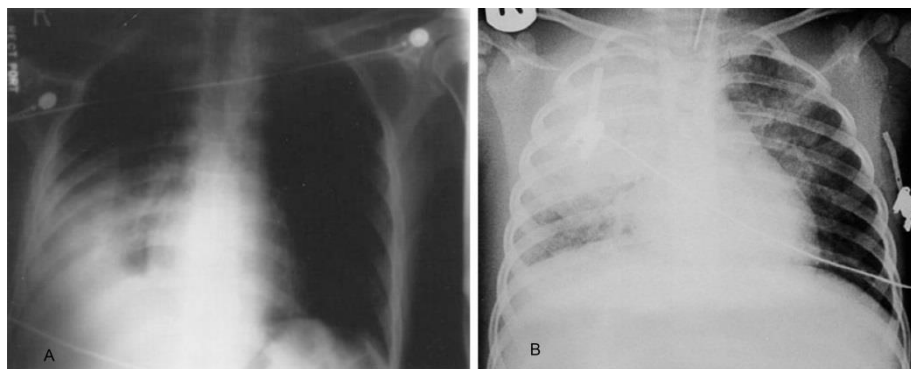
☑ بیشترین مناطقی که در وضعیت خوابیده به پشت درگیر می‌شوند سگمان‌های خلفی لوب‌های فوقانی و سگمان‌های فوقانی لوب‌های تحتانی ریه هستند. در حالت ایستاده بیشتر سگمان‌های خلفی قاعده‌ای لوب‌های تحتانی درگیر می‌شوند [۱۲].

☑ باکتری‌های بی‌هوازی ارگانیسم‌های غالب در مجاری هوایی فوقانی هستند و در ایجاد پنومونی آسپیراسیون نقص اصلی را دارند. سایر پاتوژن‌های معمول شامل استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفولانزا، باسیل‌های گرم منفی و استافیلوکوک اورئوس هستند [۱۶].

☑ عوامل خطر آسپیراسیون عبارتند از [۱۶، ۱۲]:

- کاهش سطح هوشیاری از طریق مهار رفلکس سرفه و اختلال در بسته شدن گلو (الکلیسم، سوء مصرف مواد مخدر و داروها، تشنج ژنرالیزه).
- دیسفاژی به دنبال نقایص نورولوژیک از طریق اختلال در بسته شدن گلو (سکته مغزی)
- اختلال عملکرد بخش‌های فوقانی دستگاه گوارش (بیماری‌های مری، جراحی مری، ریفلاکس معده به مری)
- اختلال مکانیکی در بسته شدن گلو: تراکتوستومی، لوله گذاری داخل تراشه، برونکوسکپی، آندوسکپی دستگاه گوارش فوقانی، تغذیه از طریق لوله نازوگاستریک (NGT)
- ابتلا به آسم
- نقص سیستم ایمنی
- زندگی در مراکز نگهداری
- سن بالای ۷۰ سال

☑ پنومونیت شیمیایی ناشی از آسپیراسیون اسید معده باعث شروع سریع دیس‌پنه، تاقی‌پنه، برونکواسپاسم و سیانوز می‌شود و در رادیوگرافی قفسه سینه کدورت‌های منتشر دیده می‌شود.



شکل ۱۶-۳. راست A، پنومونی آسپیراسیون لوب تحتانی راست. چپ B، پنومونی استافیلوکوکی با انفیلتراسیون وسیع، افوزیون و آمپیم [۲]

☑ درمان پنومونی ناشی از آسپیراسیون

- ☑ در صورتی که تصور شود علائم پنومونیت به وسیله اسید معده یا سایر تحریک کننده‌ها ایجاد شده است می‌توان تا ۲۴ ساعت صبر کرد و در صورت تداوم علائم، درمان آنتی‌بیوتیکی را شروع کرد [۱۶].
- ☑ برخلاف پنومونیت شیمیایی در پنومونی آسپیراسیون ناشی از عفونت باکتریال آنتی‌بیوتیک‌ها بخش اصلی درمان را تشکیل می‌دهند [۱۶]. در پنومونی آسپیراسیون کسب شده از جامعه در مواردی که نیاز به درمان تزریقی باشد خط اول درمان آمپی‌سیلین - سولباکتام است [۱۶].

R_x Ampicillin/Sulbactam (Injection 1/0.5, 2/1g) 1.5-3g IV q6h [16]

- ☑ در بیمارانی که خیلی بد حال نیستند و قادر به مصرف داروی خوراکی هستند آموکسی‌سیلین - کلاولانات ۲

گرم خوراکی دو بار در روز از داروی آهسته رهش یا ۸۷۵ میلی گرم خوراکی دو بار در روز از داروی سریع رهش جایگزین مناسبی است [۱۶].

☑ سایر درمان‌های جایگزین عبارتند از: مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم وریدی یا خوراکی سه بار در روز + آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم خوراکی سه بار در روز یا پنی سیلین G، ۱-۲ میلیون واحد وریدی هر ۶-۴ ساعت. در صورت حساسیت بیمار به پنی سیلین، کلیندامایسین ۶۰۰ میلی گرم وریدی هر ۸ ساعت جایگزین مناسبی است. همچنین در صورتی که امکان استفاده از سفالوسپورین‌ها وجود داشته باشد می‌توان از ترکیب سفتریاکسون ۱-۲ گرم وریدی روزانه یا سفوتاکسیم ۱-۲ گرم وریدی هر ۸ ساعت همراه با مترونیدازول به عنوان داروی جایگزین استفاده کرد [۱۶].

☑ طول مدت درمان آنتی بیوتیکی در پنومونی اسپیراسیون به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته و دقیق مشخص نیست. معمولاً در بیمارانی که فاقد عوارضی مانند ایجاد حفره (cavity) در ریه یا آمپیم هستند طول دوره درمان ۷ روزه است اما در صورت بروز آبسه ریه معمولاً دوره درمان آنتی بیوتیکی طولانی‌تر است و تا زمان بهبود کامل یا قابل توجه رادیوگرافی قفسه سینه درمان آنتی بیوتیکی ادامه می‌یابد [۱۶].

☑ در موارد زیر می‌توان داروی تزریقی را به خوراکی تغییر داد:
بهبود وضعیت بالینی و پایدار شدن همودینامیک بیمار؛ بیمار قادر به مصرف داروی خوراکی باشد و دستگاه گوارش عملکرد مناسبی داشته باشد. در این موارد آنتی بیوتیک خوراکی مناسب آموکسی سیلین - کلاوولات ۸۷۵ میلی گرم خوراکی دو بار در روز و در صورت حساسیت به پنی سیلین کلیندامایسین ۴۵۰ میلی گرم خوراکی سه بار در روز است.

آبسه ریه Lung Abscess

آبسه ریه با تخریب پارانشیم ریه و ایجاد نکروز و کاویته در ریه به دنبال عفونت میکروبی پارانشیم ریه مشخص می‌شود که می‌تواند منفرد یا متعدد باشد اما معمولاً به صورت یک حفره واضح همراه با سطح مایع- هوا و قطر بیشتر از ۲ سانتی متر تظاهر می‌یابد [۱۷].

☑ آبسه‌های ریه به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند و نوع اولیه ۸۰ درصد موارد را به خود اختصاص می‌دهد. آبسه ریه اولیه معمولاً به دنبال اسپیراسیون و توسط باکتری‌های بی‌هوازی موجود در دهان و مجاری تنفسی فوقانی، در غیاب بیماری‌های زمینه‌ای ریه و یا اختلالات سیستمیک رخ می‌دهد. خطر ابتلا به آبسه ریه به دنبال اسپیراسیون در مبتلایان به ژئزیوت و بیماری‌های دهان و دندان افزایش می‌یابد. در مقابل، آبسه ریه ثانویه معمولاً در حضور اختلالات ریوی زمینه‌ای مانند انسداد برونش ناشی از جسم خارجی یا تومور اندوبرونکیال، برونشکتازی، انفارکت ریه و یا بیماری‌های سیستمیک مانند نقص سیستم ایمنی در زمینه عفونت HIV و ... بروز می‌نماید [۱۷].

☑ یک تقسیم بندی دیگر برای آبسه‌های ریه، به صورت تقسیم بندی به آبسه‌های حاد و مزمن است. در مواردی که طول مدت بروز آبسه کمتر از ۶-۴ هفته باشد حاد و در مواردی که بیشتر از ۶ هفته باشد مزمن در نظر گرفته می‌شود. آبسه‌های حاد ۶۰ درصد موارد را به خود اختصاص می‌دهند [۱۷].

☑ پاتوژن‌های شایع موثر در ایجاد آبسه ریه اولیه شامل باکتری‌های بی‌هوازی (پرووتلا، پیتواسترپتوکوکوس، باکترئوئیدها، استرپتوکوکوس میلری و...) و استرپتوکوکوس میکروآئروفیلیک هستند. در ایجاد آبسه ریه ثانویه به‌طور معمول استافیلوکوکوس اورئوس، باسیل‌های گرم منفی مانند سودوموناس آئروژینوزا و انتروباکتریاسه، نوکاردیا، آسپرژیلوس، موکورال‌ها، کریپتوکوکوس، لژیونلا، رودوکوکوس ایکوی و پنوموسیستیس جیروسی دخالت دارد [۱۷].

علائم، معاینه فیزیکی و یافته‌های آزمایشگاهی

☑ در مراحل اولیه ممکن است علائم بیماری شبیه به پنومونی باشد مانند تب، سرفه، تولید خلط و درد پلورتیک قفسه سینه. در عفونت با میکروارگانیزم‌های بی‌هوازی پیشرفت آهسته و مزمن علائم به صورت خستگی، تعریق شبانه، آنمی و تولید خلط بد بو شایع است. در مقابل در بیماران مبتلا به آبسه ریه ناشی از ارگانیزم‌های هوازی مانند استافیلوکوکوس اورئوس پیشرفت حاد و شدید علائم همراه با تب بالا دیده می‌شود [۱۷].

☑ در معاینه فیزیکی این بیماران، تب، چماقی شدن انگشتان، صداهای تنفسی کاورنوس در سمع ریه، وضعیت نامناسب دندان‌ها با یا بدون ژنژیویت و فقدان رفلکس انتهای حلق (gag) ممکن است دیده شود [۱۷].

☑ تشخیص‌های افتراقی آبسه ریه زیاد و شامل سایر فرآیندهای غیرعفونی است که منجر به ایجاد ضایعات حفره‌ای در ریه می‌شود، مانند: انفارکتوس ریه، سکستراسیون (sequestration)، بدخیمی، پنومونی ارگانیزان کریپتوژنیک، سارکوئیدوز، واسکولیت‌ها مانند گرانولوماتوز وگنر و سایر بیماری‌های اتوایمیون، کیست‌های ریوی، امبولی سبتیک با منشا اندوکاردیت دریچه تری کوسپید و... [۱۷].

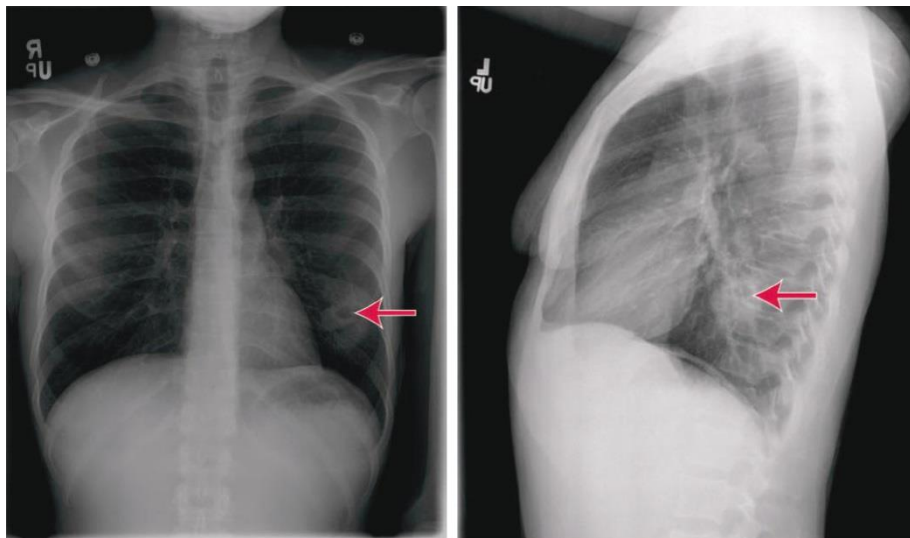
☑ تشخیص آبسه ریه با استفاده از روش‌های تصویربرداری صورت می‌گیرد. اگرچه رادیوگرافی قفسه سینه معمولاً آبسه ریه را به صورت یک حفره یا دیواره نازک و دارای سطح مایع- هوا نشان می‌دهد اما **سی تی اسکن** قفسه سینه روش بهتری برای تشخیص آبسه ریه است. سی تی اسکن می‌تواند به صورت زودرس شواهد اولیه حفره را نشان دهد، به تشخیص بیماری‌های ریوی زمینه‌ای که بیمار را مستعد ابتلا به آبسه ریه می‌کند، کمک می‌کند (انسداد اندوبرونکیال ناشی از تومور یا جسم خارجی، برونشکتازی و...) و آبسه محیطی ریه را از آمپیم افتراق می‌دهد. این موضوع در انتخاب نوع درمان اهمیت دارد زیرا عفونت فضای پلورال و آمپیم نیاز به تخلیه دارد [۱۷].

☑ در بیمار مبتلا به آبسه ریه با احتمال پایین بدخیمی (سن کمتر از ۴۵ سال و غیرسیگاری) و دارای عوامل خطر آسپیراسیون توصیه می‌شود درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی شروع شود و در صورت عدم مشاهده پاسخ درمانی مناسب ارزیابی‌های تشخیصی بیشتر انجام شود [۱۷].

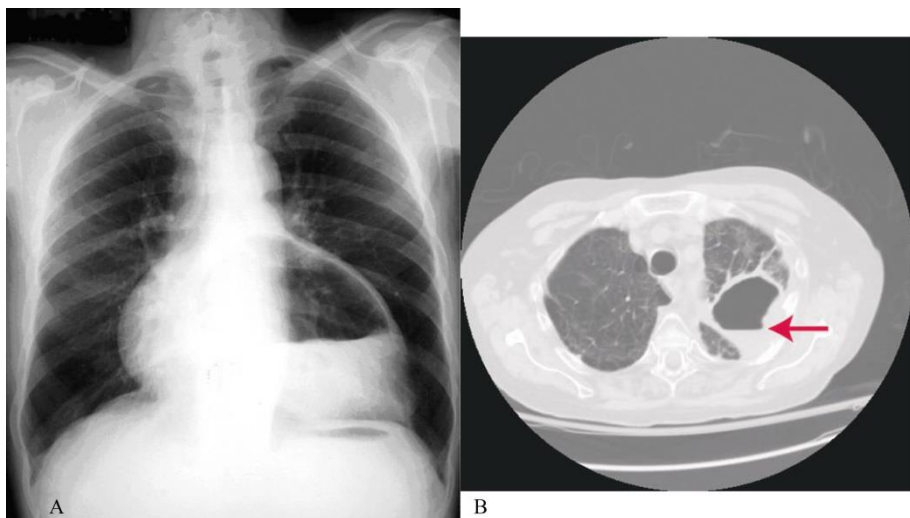
☑ در بیمار مبتلا به آبسه ریه و دارای عوامل خطر بدخیمی یا سایر علل زمینه‌ای مستعد کننده آبسه ریه (به ویژه نقص سیستم ایمنی) و یا در بیماران با تظاهرات غیرمعمول آبسه ریه باید اقدامات تشخیصی بیشتر نظیر برونکوسکوپی و بیوپسی یا آسپیراسیون سوزنی تحت گاید سی تی اسکن انجام شود. برونکوسکوپی همچنین یکی از اولین اقدامات تشخیصی در بیمارانی است که بر اساس شرح حال، معاینه بالینی و یافته‌های تصویربرداری مشکوک به انسداد برونش هستند [۱۷].

☑ در بیماران ساکن در مناطق اندمیک بیماری سل و یا دارای عوامل خطر ابتلا به آن از جمله عفونت HIV، باید بررسی نمونه خلط از نظر سل جز ارزیابی‌های تشخیصی اولیه باشد [۱۷].

☑ در صورت عود بیماری یا شکست درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی لازم است مطالعات سرولوژیک، کشت خون و کشت خلط جهت بررسی پاتوژن‌های فرصت طلب از جمله قارچ‌ها و ویروس‌هایی که باعث بروز عفونت و آبسه ریه در بیماران با نقص سیستم ایمنی می‌شوند انجام شود [۱۷].



شکل ۳-۱۷. A. رادیوگرافی خلفی-قدامی که سطح مایع - هوا مربوط به حفره آبسه را با فلش نشان می‌دهد. B. رادیوگرافی لترال که سطح مایع - هوای مربوط به آبسه را نشان می‌دهد [۲].



شکل ۳-۱۸. A. سمت چپ، هرنی هیاتال که از یک ضایعه حفره‌ای تقلید می‌کند. B. راست، سی‌تی اسکن سینه که سطح مایع - هوا را در حفره آبسه با فلش نشان می‌دهد [۲].

درمان آبسه ریه

☑ جهت درمان آبسه ریه اولیه رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی زیر توصیه می‌شود:

(۱) کلیندامایسین وریدی و پس از برطرف شدن تب و بهبود علائم بالینی، تغییر آن به کلیندامایسین خوراکی؛ (۲) تجویز یک ترکیب بتالاکتام- مهارکننده بتالاکتاماز وریدی [۱۶، ۱۷] و پس از بهبود علائم و پایدار شدن وضعیت بالینی، ادامه درمان با آموکسی‌سیلین - کلاوولانات خوراکی [۱۷]: (۳) یک کاربی‌پنم (مثل ایمی‌پنم ۰/۵ تا ۱ گرم وریدی هر ۶ ساعت [۲] یا مروپنم) [۱۶]. در بیمارانی که در معرض خطر MRSA هستند وانکومایسین ۱۵mg/kg ۲ بار در روز یا لینزولید (Linezolid) ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت هم به رژیم اضافه می‌شود [۲]. طول دوره درمان بین ۳-۴ هفته تا حداکثر ۱۴ هفته است، درمان باید ادامه یابد تا زمانی که آبسه ریه در تصویربرداری کاملاً بهبود یابد یا به یک اسکار کوچک تبدیل شود. درمان با مترونیدازول به تنهایی کافی نیست [۱۷].

R_x Clindamycin (Injection 150mg/ml; Cap 150; 300mg) 600mg IV tid; then, with the disappearance of fever and clinical improvement, 300mg PO qid [17]

Or Ampicillin-sulbactam (Injection 1.5; 3g) 3g IV q6h [16]; then amoxicillin-clavulanate [17]

☑ در درمان آبسه ریه ثانویه، رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی توصیه شده و طول دوره درمان بر حسب وضعیت ایمنی میزبان و پاتوژن‌های شناسایی شده می‌تواند بسیار متفاوت باشد. درمان آنتی‌بیوتیکی باید تا زمان برطرف شدن کامل آبسه ادامه پیدا کند. سایر مداخلات درمانی مانند برطرف کردن ضایعه انسدادی برونش و یا درمان بیماری روی زمینه‌ای که بیمار را مستعد آبسه ریه کرده ممکن است لازم باشد. آبسه‌هایی با قطر بیشتر از ۸-۶ سانتی‌متر با احتمال کمتری بدون مداخلات درمانی اضافی به درمان آنتی‌بیوتیکی به تنهایی پاسخ می‌دهند.

☑ به‌ندرت در آبسه ریه **جراحی** مورد نیاز است مگر در موارد شکست در درمان طبی، شک به بدخیمی، یا خونریزی [۱۶]. در بیمارانی که کاندید جراحی نیستند، می‌توان از طریق پوست [۱۶، ۱۷] یا اندوسکوپی آبسه را تخلیه کرد [۱۶]. در صورت وجود آمپیم، توراوتومی بسته یا درناژ جراحی باز انجام می‌شود [۱۷].

سل ریوی Pulmonary Tuberculosis

سل (توبرکلوز)، که در اثر باکتری‌های میکوباکتریوم توبرکلوزیس (*Mycobacterium tuberculosis*) ایجاد می‌شود، یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته شده در انسان و مهمترین علت مرگ عفونی در سراسر جهان است. این بیماری اغلب بر روی ریه‌ها تأثیر می‌گذارد، اگرچه سایر اعضا نیز در یک سوم موارد درگیر هستند. انتقال بیشتر از طریق پخش شدن هوا از هسته‌های قطره‌ای تولید شده توسط بیماران مبتلا به سل ریوی عفونی انجام می‌شود [۱۸]. تشخیص سل را باید در هر بیمار مبتلا به سرفه مزمن که به درمان پاسخ نداده در نظر گرفت [۲].

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

بیماری سل اولیه

☑ بیماری سل ریوی اولیه بلافاصله پس از عفونت اولیه با باسیل‌های توبرکلوز رخ می‌دهد. این وضعیت ممکن

است بدون علامت باشد و ممکن است با تب و گاه درد پلورتیک سینه همراه باشد. از آنجا که بیشتر هوای تنفس شده در مناطق میانی و تحتانی ریه توزیع می‌شود، این مناطق بیشتر در سل اولیه درگیر هستند. ضایعه ایجاد شده پس از عفونت اولیه **تمرکز گان** (Ghon focus) نامیده می‌شود که اغلب محیطی است و با لنفادنوپاتی گذرای ناف یا پاراتراشال همراه است که ممکن است در رادیوگرافی استاندارد قفسه سینه (CXR) قابل مشاهده باشد. در برخی از بیماران اریتما ندوزوم روی پاها یا کوئرکتیویت ایجاد می‌شود [۱۸].

☑ در بیشتر موارد، ضایعه به صورت خود به خود بهبود می‌یابد و فقط به عنوان یک گره کوچک کلسیفیه دیده می‌شود. واکنش پلور که بر تمرکز زیرپوستی قرار دارد نیز متداول است. تمرکز گان با یا بدون واکنش پلور، ضخیم شدن و لنفادنوپاتی ناحیه‌ای، به عنوان مجموعه گان (Ghon complex) شناخته می‌شود [۱۸].

☑ در کودکان خردسال با نقص ایمنی سلولی و در افراد مبتلا به نقص ایمنی (به عنوان مثال، کسانی که سوء تغذیه یا عفونت HIV دارند)، سل اولیه ریوی ممکن است به سرعت به سمت بیماری بالینی پیش رود. اندازه ضایعه اولیه افزایش می‌یابد و می‌تواند به روش‌های مختلف پیشرفت کند. افزویون پلور که تا دو سوم موارد وجود دارد، از نفوذ باسیل‌ها از ناحیه زیرپلور مجاور به فضای پلورال ناشی می‌شود. در موارد شدید، محل اولیه به سرعت بزرگ می‌شود، قسمت مرکزی آن تحت نکروز قرار می‌گیرد و حفره (cavitation) ایجاد می‌شود که به آن توپرکلوز اولیه پیش‌رونده می‌گویند. در صورت عدم پاسخ ایمنی کافی، ممکن است بیماری منتشر یا سل ارزنی (miliary) ایجاد شود. ضایعات گرانولوماتوز کوچک در اندام‌های مختلف ایجاد می‌شود و ممکن است باعث پیشرفت بیماری موضعی یا مننژیت سل شود [۱۸].

بیماری ثانویه (نوع بالغین)

☑ به این وضعیت فعال سازی مجدد یا سل ثانویه نیز گفته می‌شود ولی دقیق‌ترین واژه سل بالغین است زیرا ممکن است ناشی از فعال شدن مجدد یا عفونت اولیه باشد. در این وضع، ضایعه در قسمت‌های آپیکال و خلفی لوب‌های فوقانی قرار می‌گیرد زیرا در این مناطق، میانگین فشار اکسیژن به طور قابل توجهی بالاتر است و به رشد مایکوباکتریایی کمک می‌کند. میزان درگیری پارانشیم ریه از ارتشاح کوچک تا بیماری حفره‌ای وسیع متغیر است. با تشکیل حفره، محتوای نکروز مایع در مجاری هوایی تخلیه می‌شود و ممکن است انتشار برونکوژنیک روی ده که منجر به ضایعات ماهواره‌ای درون ریه‌ها می‌شود که به نوبه خود ممکن است به حفره تبدیل شوند [۱۸].

☑ درگیری حجیم لوب‌ها یا سگمان‌های ریوی با ضایعات، منجر به پنومونی کازئینه می‌شود. در حالی که تا یک سوم از بیماران درمان نشده، در طی چند ماه از ابتلا به سل ریوی شدید پیشرفت می‌کنند، بقیه ممکن است تحت یک روند بهبودی خود به خود قرار بگیرند یا در طی یک دوره مزمن، به تدریج دچار یک روند ناتوان کننده شوند. در این شرایط برخی از ضایعات ریوی تبدیل به فیروز می‌شوند و ممکن است بعد کلسیفیه شوند؛ اما حفره‌ها در سایر قسمت‌های ریه همچنان وجود دارند. افراد مبتلا به چنین بیماری مزمنی همچنان به تخلیه باسیل‌های توپرکلوز به محیط ادامه می‌دهند [۱۸].

☑ عوامل خطر فعال شدن مجدد سل عبارتند از عفونت اخیر (کمتر از ۱ سال)، ضایعات فیبروتیک (که خود به خود خوب شده‌اند)، بیماری‌های همراه و علل ایاتروژنیک، عفونت با HIV، سیلیکوز، نارسایی ریوس مزمن، دیابت، سوء مصرف داروهای وریدی، مصرف زیاد الکل، درمان سرکوبگر ایمنی، مهارکننده‌های TNF آلفا، گاسترکتومی، بای‌پس ژژنوالیال، زمان بعد از پیوند (کلیه، قلب)، سیگار کشیدن، سوء تغذیه و پایین بودن شدید وزن [۱۸].

☑ در ابتدای بیماری، علائم و نشانه‌ها اغلب غیراختصاصی تدریجی هستند که علائم بیشتر به صورت تب

دوره‌ای و تعریق شبانه، کاهش وزن، بی‌اشتهایی، بی‌حالی عمومی و ضعف هستند. اما در ۹۰ درصد موارد، سرفه سرانجام ایجاد می‌شود که اغلب بدون خلط و محدود به صبح است ولی بعد با تولید خلط چرکی و گاه خلط با رگه‌های خون همراه است. هموپتیزی در ۲۰ تا ۳۰ درصد موارد ایجاد می‌شود و هموپتیزی گسترده ممکن است در نتیجه فرسایش رگ خونی در دیواره حفره ایجاد شود. در بیماران مبتلا به ضایعات پارانشیمال زیرپلور یا بیماری پلور، گاه درد سینه پلورتیک ایجاد می‌شود. بیماری گسترده ممکن است باعث تنگی نفس و در موارد نادر سندرم دیسترس تنفسی در بزرگسالان (ARDS) شود [۱۸].

☑ در بسیاری از بیماران هیچ اختلالی با معاینه قفسه سینه قابل تشخیص نیست. در حالی که برخی دیگر در حین دم، به‌خصوص بعد از سرفه، رال شنیده می‌شود. گاه ممکن است به دلیل انسداد ناکامل برونش رونکای شنیده شود و در مناطق با حفره‌های بزرگ، صدای کلاسیک نفس آمفوریک (amorphic) شنیده شود. تظاهرات سیستمیک شامل تب (اغلب با درجه کم و متناوب) تا ۸۰ درصد موارد وجود دارد. هرچند عدم وجود تب، تشخیص سل را نفی نمی‌کند. در بعضی موارد، گرفتگی رنگ پریدگی و چماقی شدن انگشت ایجاد می‌شود [۱۸].

سل ارزنی یا منتشر (Miliary or Disseminated TB)

سل ارزنی ناشی از گسترش هماتوزن باسیل‌های توپرکلوز است. ضایعات گرانولومای زرد رنگ به قطر ۱ تا ۲ میلی‌متر هستند که به دانه‌های ارزن شباهت دارند. در اغلب موارد علائم عبارتند از تب، تعریق شبانه، بی‌اشتهایی، ضعف و کاهش وزن. در بعضی مواقع، بیماران به دلیل درگیری ریوی، سرفه و سایر علائم تنفسی دارند. یافته‌های فیزیکی شامل هپاتومگالی، اسپلنومگالی و لنفادنوپاتی هستند. معاینه چشم ممکن است در ۳۰ درصد موارد توپرکل‌های کوریوئیدی (choroidal)، که پاتوژنومیک سل هستند، را نشان دهد. منژنئیسیموس در کمتر از ۱۰ درصد موارد رخ می‌دهد [۱۸].

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ شایع‌ترین یافته در آزمایش خون، آنمی خفیف، لکوسیتوز و ترومبوسیتوز و افزایش مختصر سدیمان گلوبول قرمز (ESR) و / یا سطح CRP است. هیپوناترمی به دلیل سندرم ترشح نامناسب هورمون ضدادراری (SIADH) نیز گزارش شده است [۱۸].

☑ فن‌آوری **تقویت اسید نوکلئیک** در حال حاضر تست‌های تشخیصی خط اول است و به تدریج در حال

جایگزینی اسمیر میکروسکوپی هستند، زیرا منجر به تشخیص سریع تمامی انواع سل می‌شوند [۱۸].

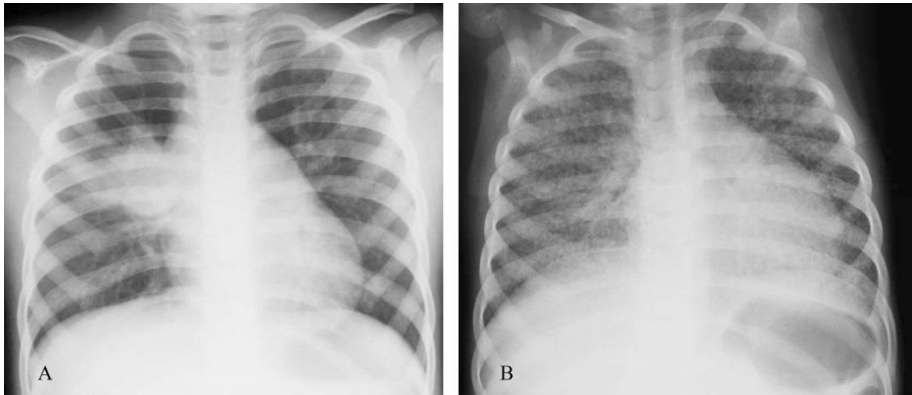
☑ **بررسی باسیل اسید فاست با میکروسکوپ** در مناطق با درآمد کم و متوسط، یک نمونه تشخیصی مانند اسمیر خلط یا بافت (مثل بیوپسی گره لنفاوی) انجام می‌شود. این روش اگرچه ارزان است، حساسیت کمی دارد (۴۰-۶۰٪). برای بیماران که علائم یا نشانه‌های سل ریوی دارند، توصیه می‌شود که یک یا دو نمونه خلط، ترجیحاً در صبح زود جمع‌آوری شود، و برای اسمیر و کشت مایکوباکتریایی به آزمایشگاه ارسال شود [۱۸].

☑ متداول‌ترین روش غربال‌گری در معرض قرار گرفتن با مایکوباکتریوم توپرکلوزیس تست پوستی مانتو (Mantoux) است که با تزریق ۰/۱ میلی‌لیتر مشتق خالص شده پروتئین (PPD) انجام می‌شود. این آزمایش به یک واکنش حساسیت‌زا از نوع تاخیری متکی است که در افراد مبتلا به عفونت گذشته یا افرادی که اخیراً در معرض سل قرار دارند، ایجاد می‌شود. این آزمایش بین ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از تجویز با اندازه‌گیری میزان اندوراسیون پوست در محل آزمایش خوانده می‌شود. افرادی که واکنش BCG دریافت کرده‌اند نیز ممکن است

پاسخ مثبت داشته باشند [۲].

☑ **رادیوگرافی قفسه سینه (CXR)** دارای حساسیت بالا وای ویژگی پایین است. وجود ضایعات حاکی از سل باید با آزمایشات باکتریولوژیک تکمیل شود [۱۸].

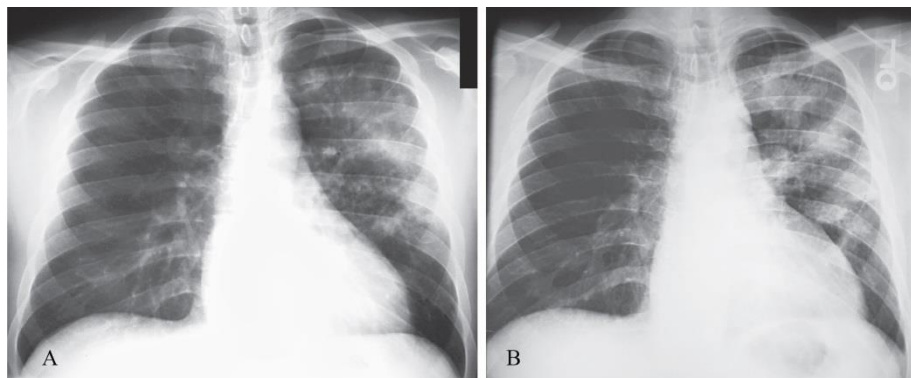
☑ **سی تی اسکن** ممکن است در تفسیر یافته‌های مشکوک در مورد رادیوگرافی ساده و در تشخیص برخی از انواع سل خارج ریوی مثل ، بیماری پوت (Pott's disease) مفید باشد. سی تی همراه با توموگرافی انتشار پوزیترون در افراد مبتلا به HIV استفاده شده است. ام آرآی در تشخیص سل داخل جمجمه مفید است [۱۸].



شکل ۱۹-۳. A، عکس رادیوگرافی قفسه سینه که بزرگ شدن غده لنفی ناف سمت راست و ارتشاح به ریه مجاور را در یک کودک مبتلا به سل اولیه نشان می‌دهد. B، رادیوگرافی قفسه سینه که سل ارزنی دوطرفه را در یک کودک نشان می‌دهد [۱۸].



شکل ۲۰-۳. A، رادیوگرافی قفسه سینه که ارتشاح لوب فوقانی راست و سطح مایع - هوا در حفره را در بیمار مبتلا به سل فعال نشان می‌دهد. B، سمت راست، سی تی اسکن نشان دهنده حفره در ریه راست بیمار مبتلا به سل فعال است [۱۸].



شکل ۲۱-۳. فعال شدن مجدد توبرکلوز. A، این بیمار در ابتدا با عنوان پنومونی کسب شونده از اجتماع، با آنتی‌بیوتیک درمان شده بود. B، وقتی بیمار پاسخ نداد، شرح حال قبلی در معرض توبرکلوز قرار گرفتن گرفته شد. انفیلتراسیون در روز ۵ بستری، زمانی که آزمون پوستی توبرکلوز مثبت بود، بدتر شد که تشخیص فعال شدن مجدد توبرکلوز پولمونر را مطرح می‌کند [۲].

درمان سل ریوی

اکثر بیماران با کاهش تب، کاهش سرفه، افزایش وزن و بهبود در وضع عمومی طی چند هفته به درمان پاسخ می‌دهند. رژیم درمانی انتخاب برای همه اشکال سل حساس به دارو در بزرگسالان شامل یک مرحله ۲ ماهه اولیه (فشرده) ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول است که توسط یک مرحله ۴ ماهه ادامه ایزونیاژید و ریفامپین تکمیل می‌شود. برای جلوگیری از نوروپاتی مربوط به ایزونیاژید، پیریدوکسین (10-25 pyridoxine میلی گرم در روز باید به افراد در معرض خطر کمبود ویتامین B6 (به عنوان مثال، الکلی‌ها، افراد مبتلا به سوء تغذیه، زنان باردار و شیرده) و بیماران با شرایطی از جمله به عنوان نارسایی مزمن کلیه، دیابت و عفونت HIV، که با نوروپاتی نیز همراه هستند اضافه شود [۱۸].

R_x Isoniazid (Tab 100, 300mg) 5mg/kg, max 300mg; pediatric 10 (7-15) mg/kg, max 300mg [18]

+ Rifampin (Cap 150mg) 10mg/kg, max 600mg; pediatric 15 (10-20) mg/kg, max 600mg [18]

+ Pyrazinamide (Tab 500mg) 25mg/kg, max 2g; pediatric 35 (30-40) mg/kg [18]

+ Ethambutol (Tab 400mg) 15mg/kg; pediatric 20 (15-25)mg/kg [18]

☑ شایع‌ترین واکنش نامطلوب به داروها هپاتیت است. بیماران باید در مورد علائم و نشانه‌های هپاتیت ناشی از دارو (به عنوان مثال ادرار تیره، از دست دادن اشتها، حالت تهوع) آموزش ببینند و در صورت بروز این علائم باید به آنها دستور داده شود که به سرعت مراجعه کنند. همه بیماران بالغ باید تحت ارزیابی اولیه عملکرد کبد قرار بگیرند (آمینوترانسفرازهای کبدی و بیلی روبین). در بیماران علامت‌دار و افزایش ۵ تا ۶ برابر آمینوترانسفرازها درمان قطع می‌شود. هیپراوریسمی و آرترالژی ناشی از پیرازینامید را اغلب با تجویز استیل‌سالیسیلیک اسید (آسپرین) کنترل می‌شود. با این حال، در صورت ایجاد آرتریت نقرسی، درمان پیرازینامید باید متوقف شود. افرادی که با درمان ریفامپین دچار ترومبوسیتوپنی ثانویه اتوایمون می‌شوند نباید این دارو را دریافت کنند. بروز نوریت

اپتیک با اتامبوتول یک عارضه برای قطع دائمی این دارو است. سایر تظاهرات رایج عدم تحمل دارو، مانند خارش و ناراحتی دستگاه گوارش، بدون قطع درمان قابل درمان هستند. درمان با داروهای خط دوم برای سل مقاوم به دارو با انواع واکنش‌های دارویی نامطلوب همراه است که مکرر و شدیدتر از بیمارانی است که رژیم‌های خط اول را دریافت می‌کنند [۱۸].

سل مقاوم به دارو

سل مقاوم به چند دارو به عنوان سل با میکروب‌هایی تعریف می‌شود که حداقل در برابر ازونیزاید و ریفامپین مقاومت نشان می‌دهند [۲].

جدول ۱۰-۳. قدم‌های متعدد در درمان سل مقاوم به چند دارو^a [۱۸]

انتخاب‌ها	گروه دارویی	قدم
Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	A ^b	اضافه کردن یک کینولون نسل جدید
Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin ^c)	B	اضافه کردن یک داروی تزریقی خط دوم
Ethionamide/prothionamide Cycloserine/terizidone Linezolid Clofazimine	C ^b	اضافه کردن دو یا بیش از دو داروی خط دوم
Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	D1	پیرازین‌آماید یا هر یک از داروهای خط اول را که رژیم را قوی می‌کند را اضافه کنید
Bedaquiline Delamanid	D2	بداکوئیلین یا دلامانید را اضافه کنید
p-Aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin ^e Meropenem ^e Amoxicillin-clavulanate ^e (Thioacetazone ^f)	D3	هر یک از این عوامل را اضافه کنید

a. داروها در صورتی اضافه می‌شوند که با اطمینان نتوانند شانس درمان را افزایش دهند هدف تجویز ۵ دارو در محله درمان شدید است. در صورت وجود سمیت کلیوی یا کاهش شنوایی، یک ماده تزریقی ممکن است عوامل حذف شود و دارویی از گروه C یا D2 گنجانده شود. b. داروها در گروه‌ها بر اساس کاهش تمایل به تجویز آورده شده‌اند. c. در مواردی که سه داروی تزریقی دیگر را نتوان استفاده کرد استرپتومایسین جایگزین آن‌ها می‌شود. مقاومت به استرپتومایسین به تنهایی نشانه توبرکلوز مقاوم به چند دارو نیست. d. بداکوئیلین یا دلامانید را ممکن است به رژیم طولانی‌تر اضافه کنیم، به عنوان جایگزین یک داروی خط دوم دیگر تجویز کنیم و یا برای افزایش قدرت رژیم اضافه کنیم. e. کارباپنم و کلاولنات با هم استفاده می‌شوند. کلاولنات تنها در ترکیب با آموکسی‌سیلین وجود دارد. f. قبل از شروع درمان با تیواستازون باید وضعیت HIV بررسی شود و منفی باشد.

واکسن BCG

این واکسن بالاترین میزان اثربخشی را در محافظت از نوزادان و کودکان خردسال از اشکال جدی سل منتشر، از جمله مننژیت سل و سل ارزنی دارد. واکسن BCG بی‌خطر است و بندرت عوارض جدی ایجاد می‌کند. پاسخ موضعی بافت ۲-۳ هفته پس از واکسیناسیون آغاز می‌شود و با تشکیل اسکار طی ۳ ماه بهبود می‌یابد [۱۸].

سندرم دیسترس تنفسی حاد

Acute Respiratory Distress Syndrome

سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) یک سندرم بالینی با تنگی نفس شدید با شروع حاد است که با هیپوکسمی و انفیلتراسیون منتشر ریه همراه است که منجر به نارسایی تنفسی می‌شود. این وضعیت به علت آسیب منتشر ریه به دلیل عوامل طبعی و جراحی روی می‌دهد. آسیب ممکن است مستقیم باشد (مثل پنومونی، آسپیراسیون محتوای معده، غرق شدگی، کونتوزیون ریه و استنشاق مواد سمی) یا غیرمستقیم (مثل سپسیس، ترومای شدید، سوختگی، ترانسفوزیون مکرر، مسمومیت دارویی، پانکراتیت، پس از بای‌پس قلبی ریوی) [۱۹]. سیر بالینی سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) شامل مراحل اگزوداتیو، پرولیفراتیو و فیبروتیک است.

☑ در **رادیوگرافی قفسه سینه (CXR)** کدورت‌های دو طرفه با ادم ریه مشاهده می‌شود که با افوزیون، کولاپس ریه یا ندول قابل توجه نیست [۱۹].

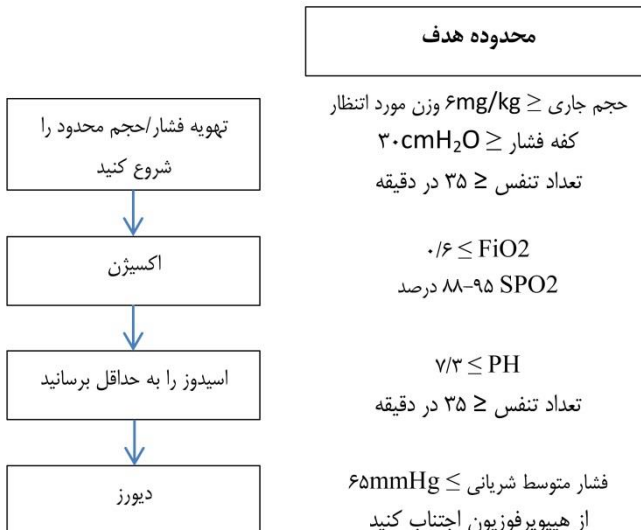
☑ اکوکاردیوگرافی برای بررسی وضعیت قلبی و افتراق سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) از ادم ریه ناشی از نارسایی قلبی کمک کننده است.



شکل ۳-۲۲. A. رادیوگرافی قدامی- خلفی قفسه سینه که مرحله اگزوداتیو سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) با کدورت‌های دوطرفه را نشان می‌دهد که با ادم ریه مطابقت دارد و افتراق آن از نارسایی بطن چپ مشکل است [۱۹]. B. ادم ریه ناشی از نارسایی قلبی. بزرگی سایه قلب دیده می‌شود، عروق ریوی برجسته شده‌اند و جریان رو به قله ریه وجود دارد [۲].

🩺 درمان دیسترس حاد تنفسی (ARDS)

- ☑️ علت زمینه‌ای طبی یا جراحی مثل پنومونی، سپسیس، آسیب‌رسانی، تروما باید شناخته و درمان شود [۱۹].
- ☑️ رویکرد استاندارد به بیمار مراقبت‌های ویژه باید انجام شود مانند پیش‌گیری از ترومبومبولی وریدی، خونریزی گوارشی، آسیب‌رسانی، اجتناب از آرام‌بخشی بیش از حد، تهویه مکانیکی طولانی و عفونت کاتتر مرکزی، پیش‌گیری از عفونت بیمارستانی و تغذیه کافی در صورت امکان از طریق روده‌ای
- ☑️ باید آسیب ناشی از **ونتیلاتور** به حداقل برسد. مرگ و میر با تهویه V_T پایین (6 mL/kg) و فشار مجاری هوایی کمتر (کمتر یا مساوی از 30 سانتی‌متر آب) نسبت به تهویه V_T معمول (12 mL/Kg) (فشار کمتر یا مساوی 50 سانتی‌متر آب) کمتر بوده است [۱۹].
- ☑️ در سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) وجود مایع آلئولی و بینابینی و از دست رفتن سورفاکتانت، می‌تواند منجر به کاهش قابل توجه کمپلانس ریه شود. بنابراین اغلب فشار مثبت انتهای بازدمی (PEEP) تنظیم می‌شود تا FiO_2 به حداقل برسد و بدون اتساع بیش از حد آلئولی، PaO_2 کافی ایجاد شود [۱۹].
- ☑️ با توجه به مطالعات جدید، تمایل به قرار دادن بیمار در وضعیت خوابیده به شکم در بیماران مبتلا به دیسترس حاد تنفسی شدید رو به افزایش است البته باید مراقب اکستوبه شدن بیمار، خارج شدت کاتترهای عروقی و آسیب ارتوپدی بود [۱۹].
- ☑️ درمان جایگزینی ریه با اکسیژناسیون خارج بدنی (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) با بهبود بقا همراه بوده است [۱۹].
- ☑️ کاهش فشار دهلیز چپ با محدود کردن تجویز مایعات و تجویز دیورتیک‌ها از جنبه‌های مهم درمان سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) است [۱۹].



- ☑ در سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) شدید آرام‌بخشی برای تهویه طولانی ناکافی است و بلوک عضلانی عصبی زودهنگام (مثلا با سیزاتراکوریوم بزیلات) در ۴۸ ساعت اول با افزایش میزان زنده ماندن همراه بوده است.
- ☑ در حال حاضر شواهدی به نفع فایده گلوکوکورتیکوئیدها وجود ندارد.

افوزیون پلور Pleural Effusion

در صورتی که مایع فضای پلور بیش از اندازه باشد به آن افوزیون پلور می‌گویند. افوزیون پلور زمانی ایجاد می‌شود که ساخت مایع بیش از جذب مایع باشد. وقتی که مشخص شود که بیماری دچار افوزیون شده است باید تلاش کرد که علت آن مشخص شود. اولین قدم تعیین اگزودا یا ترانسودا بودن مایع است. مایع ترانسودا وقتی ایجاد می‌شود که عوامل سیستمیک دخیل در ایجاد و جذب مایع پلور تحت تاثیر قرار گیرند. اگر عوامل موضعی تحت تاثیر قرار گیرند اگزودا ایجاد می‌شود. شایع‌ترین علت افوزیون ترانسودایی پلور نارسایی قلب چپ و شایع‌ترین علل افوزیون اگزوداتیو عبارتند از پنومونی باکتریال، بدخیمی، عفونت ویروسی و امبولی ریه. در هیدروتوراکس کبدی افوزیون اغلب در سمت راست است و منجر به تنگی نفس می‌شود [۱].

جدول ۱۱-۳. تشخیص افتراقی افوزیون پلور [۱]

افوزیون ترانسوداتیو	افوزیون اگزوداتیو (ادامه)
نارسایی قلبی	بعد از جراحی بای پس کرونر
سیروز	تماس با آزیست
سندرم نفروتیک	سارکوئیدوز
دیالیز پریتونئال	اورمی
انسداد ورید اجوف فوقانی	سندرم میگ (Meig)
میکسدم	سندرم ناخن زرد
یورینوتوراکس	بیماری پلور ناشی از دارو (نیتروفورانئتوئین، دانترولن، متی‌سرجید، بروموکریپتین، پروکاربازین، آمیودارون، داساتینیب)
بیماری‌های بدخیم (بیماری متاستاتیک، مزوتلیوما)	ریه به دام افتاده (Trapped lung)
عفونت (عفونت باکتریال، توبرکلوز، عفونت قارچی، عفونت ویروسی)	پرتودرمانی
امبولی ریه	هموتوراکس
بیماری گوارشی (پارگی مری، بیماری پانکراس، آبسه داخل شکمی، هرنی دیافراگم، بعد از جراحی شکمی، اسکروتراپی ویسرال با اندوسکوپ، بعد از پیوند کبد)	آسیب ایاتروژنیک
بیماری‌های کلاژن واسکولار (پلوریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، لوپوس داروویی، سندرم شوگرن، گرانولوماتوز با پلی‌انژیت یا وگنر، سندرم چرگ-اشترالس)	سندرم پس از آسیب قلبی
	بیماری پریکارد
	شیلوتوراکس

امپیم (Empyema) به معنی افوزیونی است که به طور واضح از نظر ظاهری چرکی باشد. **شیلو توراکس** زمانی ایجاد می‌شود که مجرای توراسیک آسیب ببیند (اغلب در اثر تروما و گاه به علت تومورهای مדיاستن). وقتی مایع پلور خونی باشد و هماتوکریت مایع پلور بیش از نصف خون محیطی باشد هموتوراکس مطرح است. اغلب موارد **هموتوراکس** ناشی از تروما هستند. سایر علل عبارتند از پارگی عروق خونی و تومور [۱].

علائم بالینی، معاینه فیزیکی و ارزیابی آزمایشگاهی

☑ در بیماران مبتلا به افوزیون پلور ممکن است علائم با توجه به علت زمینه‌ای متفاوت باشند. مهم‌ترین شکایت بیماران مبتلا به افوزیون پلور تنگی نفس است. در بعضی موارد ممکن است درد سینه پلورتیک وجود داشته باشد.

☑ افوزیون پلور در توپرکلو با تب، کاهش وزن یا درد پلورتیک سینه تظاهر می‌یابد [۱].

☑ در معاینه در سمع ریه سمت مبتلا کاهش صدا شنیده می‌شود و در دق ماتیته وجود دارد.

☑ در بیماران مشکوک به افوزیون پلور باید عکس قفسه سینه گرفت تا وسعت افوزیون برای راهنمایی در مورد توراکوستز مشخص شود. وجود مایع آزاد را می‌توان با عکس قفسه سینه در حالت خوابیده به پهلو (Lateral decubitus) سی‌تی‌اسکن و یا سونوگرافی نشان داد [۱].

☑ تعیین اگزودا یا ترانسودا بودن افوزیون پلور با توراستنز و اندازه‌گیری مقادیر لاکتات دهیدروژناز (LDH) یا پروتئین مایع پلور و مقایسه همزمان با LDH و پروتئین سرم انجام می‌شود. در صورتی که حداقل یکی از موارد زیر وجود داشته باشد، مایع پلور اگزودا در نظر گرفته می‌شود [۱]:

- نسبت پروتئین مایع پلور به پروتئین سرم بیش از ۰/۵
- نسبت LDH مایع پلور به LDH سرم بیش از ۰/۶
- مقدار LDH مایع پلور بیش از دو سوم مقدار حد بالای نرمال سرم

این معیار حدود ۲۵ درصد موارد ترانسودا را به اشتباه اگزودا تشخیص می‌دهد. در صورتی که با این معیار افوزیون، اگزودا تعیین شود ولی از نظر بالینی احتمال وقوع ترانسودا بالا باشد، تفاوت سطوح پروتئین سرم و مایع پلور تعیین می‌شود که اگر بیش از ۳/۱ گرم در دسی‌لیتر باشد، بیشتر مایع ترانسودا مطرح است [۱].

☑ در صورتی که مایع پلور اگزودا باشد باید مایع پلور از نظر مقادیر گلوکز، شمارش سلولی، بررسی میکروبیولوژیک و سیتولوژی بررسی شود [۱].

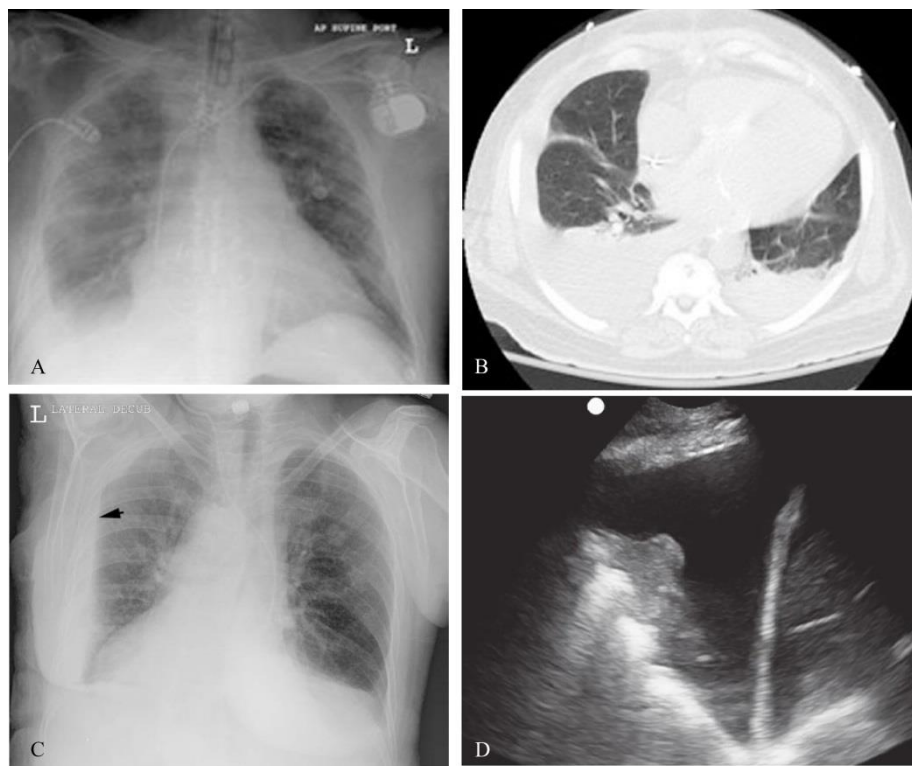
☑ در صورتی که در نارسایی قلبی در مایع پلور NT-proBNP بیش از ۱۵۰۰ pg/mL باشد نارسایی قلبی عامل افوزیون است [۱].

☑ در افوزیون پلور ناشی از توپرکلو مارکرهای سل در مایع پلور بررسی می‌شوند. آدنوزین دآمیناز (Adenosine deaminase) بیش از ۴۰ واحد در لیتر یا انترفرون گاما بیش از ۱۴۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر است. همچنین کشت مایع پلور، بیوپسی سوزنی پلور و توراکوسکوپي نیز می‌توان برای تشخیص انجام داد [۱].

☑ در مزوتلیوما که یک تومر اولیه پلور است و اغلب با تماس با آربست مرتبط است در رادیوگرافی علاوه بر افوزیون پلور، ضخیم شدگی منتشر پلور و همی‌توراکس چروکیده مشاهده می‌شود. تشخیص با بیوپسی سوزنی به کمک تصویربرداری یا توراکوسکوپي است [۱].

☑ در **شیلو توراکس** در توراستنز مایع شیری دیده می‌شود و تری‌گلیسرید مایع پلور بالای ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱/۲ میلی‌مول در لیتر) است. در بیمارانی که بدون تروما دچار شیلو توراکس شده‌اند، باید لنفوگرام و سی‌تی اسکن مדיاستن برای ارزیابی غدد لنفاوی مדיاستن انجام شود [۱].

☑ در پارگی مری یا پانکراتیت، ممکن است آمیلاز مایع پلور افزایش یابد [۱].



شکل ۲۴-۳. A. رادیوگرافی در حالت خوابیده به پشت افوزیون پلور راست را نشان می‌دهد. ریه راست نسبت به چپ کدرتر است. B. سی تی اسکن همان بیمار افوزیون پلور متوسط در سمت راست و افوزیون خفیف در سمت چپ دیده می‌شود که در رادیوگرافی ساده دیده نمی‌شد. C. گرافی لترال خوابیده به چپ لایه‌ای از افوزیون پلور چپ را نشان می‌دهد. فلش به به لایه مایع اشاره دارد. D. سونوگرافی افوزیون پلور [۲]

🩺 درمان افوزیون پلور

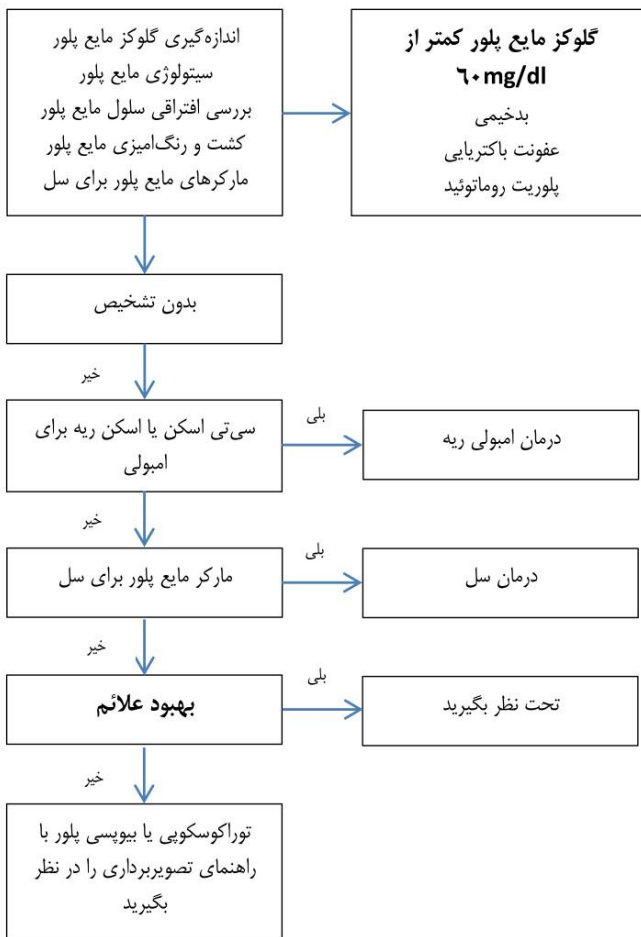
☑ در بیمارانی که در حالت استراحت تنگی نفس دارند، درناژ ۱ تا ۱/۵ لیتر از مایع پلور به بهبود تنگی نفس کمک می‌کند [۲].

☑ در بیماران مبتلا به افوزیون ناشی از نارسایی قلبی درمان نارسایی قلبی انجام می‌شود [۱]. درمان با دیورتیک در ۷۵ درصد موارد در عرض ۲ تا ۳ روز افوزیون پلور را برطرف می‌کند [۲]. در صورت پابرجا بودن افوزیون علی‌رغم درمان نارسایی قلبی، توراستنز تشخیصی انجام می‌شود. همچنین در مواردی که افوزیون دوطرفه نباشد، یا تفاوت اندازه قابل توجه در دو طرف داشته باشد، در بیماران تب‌دار، یا بیمارانی که درد سینه پلورتیک دارند، توراستنز انجام می‌شود [۱].

☑ در بیماران مبتلا به افوزیون ناشی از پنومونی در صورتی که فاصله بین مایع آزاد تا جدار قفسه سینه بیش

از ۱۰ میلی‌متر باشد، باید توراستنز درمانی انجام شود. هم چنین در موارد زیر باید بیشتر به فکر درمان تهاجمی بود (۱) افوزیون پلور موضعی (loculated pleural effusion)؛ (۲) PH مایع پلور کمتر از ۷/۲ (۳) گلوکز مایع پلور کمتر از کمتر از ۶۰mg/dL (۳/۳mmol/L)؛ (۴) رنگ آمیزی گرم یا کشت مثبت مایع پلور؛ (۵) وجود مایع چرکی در دید مستقیم [۱].

در صورت عود افوزیون بعد از توراستنز درمانی، یا وجود یکی از موارد مذکور، باید لوله (chest tube) قرار داده شود و تجویز ترکیبی از یک داروی فیبرینولیتیک (مثل ۱۰ میلی‌گرم tPA) و ۵ میلی‌گرم دزوکسیریبونوکلئاز (deoxyribonuclease) و یا توراکوسکوپي و شکستن چسبندگی‌ها را در نظر گرفت. در مواردی که این اقدامات موثر نباشند، می‌توان دکورتیکاستیون را در نظر گرفت [۱].



شکل ۲۵-۳. رویکرد تشخیصی به افوزیون پلور اگزوداتیو [۱]

☑ درمان بیماران مبتلا به **افوزیون پلور ناشی از بدخیمی** علامتی است زیرا اغلب بدخیمی‌هایی که باعث افوزیون پلور می‌شوند با شیمی‌درمانی قابل درمان نیستند. در صورتی که زندگی بیمار به علت تنگی نفس مختل شود و توراستنژ درمانی تنگی نفس را بهبود بخشد، می‌توان با قرار دادن یک کاتتر کوچک یا توراکوستومی یک ماده اسکروزان مثل ۵۰۰ میلی گرم داکسی‌سیکلین تزریق کرد [۱].

☑ در امبولی ریه در اغلب موارد افوزیون اگزوداتیو است و درمان، همان درمان امبولی ریه است. در صورتی که به دنبال درمان ضدانعقادی مقدار افوزیون بیشتر شود، باید امبولی جدید یا یک عارضه جدید مثل هموتوراکس یا عفونت پلور را در نظر داشت [۱].

☑ درمان افوزیون پلور سلی مانند درمان سل ریوی است [۱].

☑ درمان **شیلوتوراکس** قرار دادن لوله (chest tube) و تجویز اکترتوتید است. در صورت شکست این اقدام، بلوک مجرای توراسیک از طریق شکم، اغلب منجر به کنترل شیلوتوراکس می‌شود. یک درمان دیگر نیز بستن مجرای توراسیک است. در توراکوستومی طولانی، بیمار ممکن است دچار سوء تغذیه و ضعف ایمنی شود [۱].

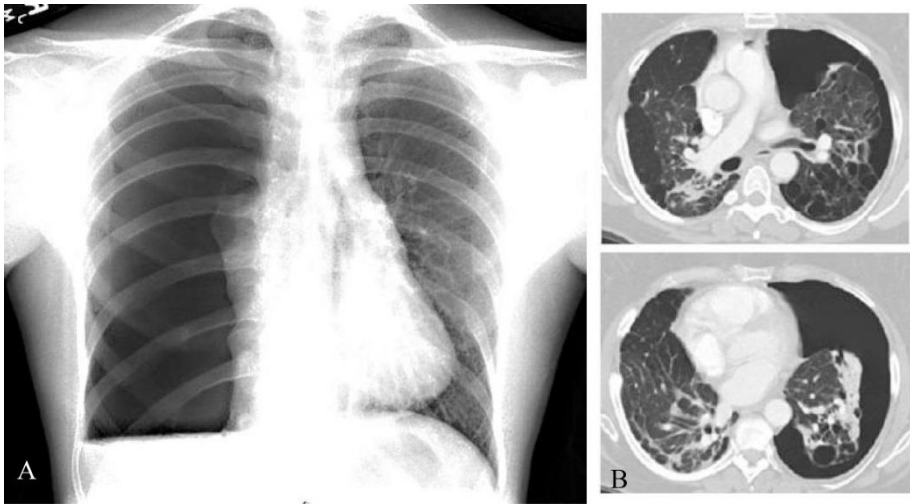
☑ در اغلب موارد هموتوراکس باید توراکوستومی با قرار دادن لوله انجام شود تا خونریزی ارزیابی شود. در صورتی که خونریزی بیش از ۲۰۰ میلی‌لیتر در ساعت باشد، باید امبولیزاسیون با کویل در آنژیوگرافی، توراکوسکوپی و توراکتومی را در نظر گرفت [۱].

پنوموتوراکس Pneumothorax

پنوموتوراکس به معنی وجود گاز در فضای پلور است که ممکن است خود به خود یا به دنبال تروما ایجاد شود. پنوموتوراکس خود به خودی ممکن است اولیه یا ثانویه به بیماری ریوی باشد. **پنوموتوراکس خود به خودی اولیه** معمولاً ناشی از پاره شدن حباب‌های پلور (فضاهای کیستیک کوچک درون یا بلافاصله زیر پلور احشایی) در قله ریه است و تقریباً فقط در افراد سیگاری رخ می‌دهد و مطرح کننده وجود بیماری ریوی ساب‌کلینیکال در این افراد است. پنوموتوراکس خود به خودی اولیه در حدود در نیمی از موارد با عود همراه است. **پنوموتوراکس خود به خودی ثانویه** بیشتر در زمینه تمام بیماری‌های ریوی گزارش شده است اما اغلب موارد آن در زمینه بیماری انسداد مزمن ریه ایجاد می‌شود. این نوع پنوموتوراکس به دلیل فقدان ذخایر ریوی ناشی از بیماری زمینه‌ای ریه، نسبت به نوع اولیه بیشتر تهدید کننده حیات است. **پنوموتوراکس تروماتیک** می‌تواند به وسیله ترومای نافذ یا غیرنافذ قفسه سینه ایجاد شود [۱]. **پنوموتوراکس ایاتروژنیک** نوعی از پنوموتوراکس تروماتیک است و از علل آن می‌توان به اسپیراسیون سوزنی ترانس‌توراسیک، توراستنژ و تعبیه کاتتر ورید مرکزی اشاره کرد. **پنوموتورکس فشاری** (tension pneumothorax) به معنی وجود فشار مثبت در فضای پلور در سیکل تنفسی است. این وضعیت اغلب به دنبال تهویه مکانیکی یا تلاش برای احیا ایجاد می‌شود که یک وضعیت اورژانس تلقی می‌شود و در صورت عدم درمان فوری، بیمار به دلیل کاهش برون ده قلبی و هیپوکسمی شدید خواهد مرد [۱].

علائم بالینی، معاینه فیزیکی و یافته‌های آزمایشگاهی

- ☑ علائم بالینی عبارتند از تنگی نفس ناگهانی، درد پلوریتیک قفسه سینه، تاکی پنه و تاکی کاردی [۱].
- ☑ در معاینه فیزیکی ممکن است کاهش صداهای تنفسی در سمع و هیپررزونانت در دق همی‌توراکس درگیر وجود داشته باشد. دشواری در تهویه حین احیا و یا بالا بودن حداکثر فشار دمی در حین تهویه مکانیکی به‌طور قوی مطرح کننده تشخیص پنوموتوراکس فشارنده است [۱].
- ☑ در **رادیوگرافی قفسه سینه (CXR)** عدم وجود الگوی عروقی و گاه شیفت مدیاستن به سمت مقابل دیده می‌شود. جهت تشخیص پنوموتوراکس بهتر است رادیوگرافی قفسه سینه در وضعیت بازدم درخواست شود.

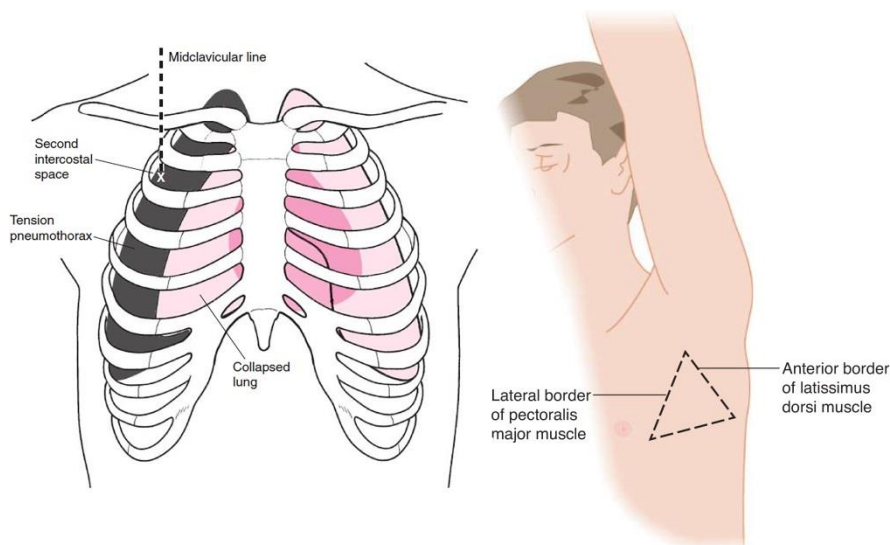


شکل ۳-۲۶. A. هموپنوموتوراکس خود به خودی رادیوگرافی ایستاده قفسه سینه در یک آقای ۱۹ ساله به سطح مایع - هوای قابل توجه در همی‌توراکس راست و کولاپس کامل ریه راست توجه کنید. B. سی‌تی اسکن بیمار مبتلا به پنوموتوراکس خود به خودی ثانویه. به بول‌های آمفیزمی منتشر توجه کنید [۲].

درمان پنوموتوراکس

- ☑ درمان با **اکسیژن** جذب هوا از پلور را ۳ تا ۴ برابر افزایش می‌دهد. دوز توصیه شده بر اساس وضعیت بیمار، از ۳ لیتر در دقیقه با کانول بینی تا ۱۰ لیتر در دقیقه با ماسک متغیر است [۲].
- ☑ اولین اقدام درمانی در درمان **پنوموتوراکس خود به خودی اولیه** آسپیراسیون ساده است [۱]. (مراجعه کنید به درمان پنوموتوراکس فشارنده). در صورت عدم اتساع ریه با آسپیراسیون و یا در بیمارانی که دچار عود پنوموتوراکس خود به خودی اولیه شده‌اند توراکوسکوپی برای منگنه کردن حباب‌های پلور و ساییدن سطح پلور (pleural abrasion) اندیکاسیون دارد که در اغلب موارد از عود پنوموتوراکس جلوگیری می‌کند [۱].
- ☑ **پنوموتوراکس خود به خودی ثانویه** باید با لوله توراکوستومی (chest tube) درمان شود [۱] زیرا نشت زیاد هوا مورد انتظار است. در پنوموتوراکس بزرگ، عود کننده، دوطرفه، یا وجود همزمان هموتوراکس نیز باید لوله تراکوستومی تعبیه شود. اغلب لوله ۱۰ تا ۱۴ فرنچ با درناژ به بطری آب در نظر گرفته می‌شود [۲].

همچنین بسیاری از بیماران به توراکوسکوپي یا توراکوتومی جهت منگنه کردن حباب‌ها و ساییدن پلور نیاز دارند. در مواردی که بیمار کاندید مناسبی برای اقدامات جراحی نیست و یا رضایت به انجام جراحی ندارد باید پلورودز با تزریق یک ماده اسکلروزان مانند داکسی‌سیکلین به داخل فضای پلورال انجام شود [۱].



شکل ۲۷-۳. A. محل قرار دادن سوزن یا آنژیوکت برای درمان پنوموتوراکس فشاری سمت راست. B. محل بی‌خطر برای تعبیه لوله لوله تراکوستومی در بین فضای بین‌دنده‌ای پنجم، پکتورالیس ماژور و لتیسیموس دورسی [۲]

☑ **پنوموتوراکس تروماتیک** باید با لوله توراکوستومی (chest tube) درمان شود؛ مگر این‌که بسیار کوچک باشد. در صورت بروز هموپنوموتوراکس باید یک لوله در قسمت فوقانی همی‌توراکس درگیر برای تخلیه هوا و یک لوله در قسمت تحتانی همی‌توراکس درگیر برای تخلیه خون تعبیه شود [۱].

☑ در اغلب موارد **پنوموتوراکس ایاتروژنیک** با اکسیژن کمکی یا اسپیراسیون سوزنی هوای موجود در فضای پلور درمان می‌شود اما در صورت عدم موفقیت درمان‌های فوق لازم است لوله تراکوستومی (chest tube) تعبیه شود [۱].

☑ درمان **پنوموتوراکس فشارنده** یک اورژانس پزشکی است. جهت درمان ابتدا باید یک سوزن بزرگ یا آنژیوکت با اندازه ۱۴ و حداقل طول ۲ اینچ (۵ سانتی‌متر) از طریق دومین یا سومین فضای بین‌دنده‌ای قدامی از بالای دنده [برای اجتناب از آسیب به اعصاب و عروق زیر دنده ای] در امتداد خط میدکلاویکلار داخل فضای پلورال قرار داده شود. همچنین می‌شود سوزن را از فضای بین‌دنده‌ای ۴ یا ۶ خط آگزیلاری قدامی وارد کرد [۲]. در صورت خروج مقدار زیادی هوا پس از وارد کردن سوزن به فضای پلورال تشخیص تأیید می‌شود. این سوزن باید تا زمان تعبیه لوله (chest tube) در محل نگه داشته شود [۱].

امبولی ریه Pulmonary Embolism

ترومبوآمبولی وریدی (VTE) شامل ترومبوز وریدی عمقی (Deep vein Thrombosis = DVT) و امبولی ریه (Pulmonary Embolism = PE) است. وقتی ترومبوز وریدی عمقی از محل ایجاد شده جدا شود و به ریه منتقل شود، امبولی ریه را ایجاد می‌کند [۲۰]. (همچنین مراجعه کنید به ترومبوز ورید عمقی از مبحث قلب).

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

☑ شایع‌ترین علامت امبولی ریه تنگی نفس و شایع‌ترین یافته در معاینه بالینی تاکی‌پنه است [۲۱].

☑ یافته‌های بالینی کلاسیک عبارتند از تاکی‌پنه (تعداد تنفس بیشتر از ۲۰ عدد در دقیقه)، تاکی‌کاردی (ضربان قلب بیشتر از ۱۰۰ عدد در دقیقه)، و تشدید جزء ریوی صدای دوم قلب. ولی ممکن است هیچ یک از این علائم مشاهده نشود و تنها احساس اضطراب، تعریق و مرگ قریب‌الوقوع وجود داشته باشد [۲۱]. به‌خصوص در افراد جوان با علائم اضطراب باید امبولی ریه را در نظر داشت.

☑ تظاهرات بالینی امبولی ریوی بر اساس اندازه آن متفاوت است. امبولی ریوی حجیم (massive PE) ترومبوز گسترده‌ای است که حداقل نیمی از سیستم عروقی ریه را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ۱۰-۵ درصد موارد را شامل می‌شود. تنگی نفس، سنکوپ، سیانوز و **کاهش فشارخون** نشانه‌های اصلی امبولی ریوی حجیم هستند. ممکن است شوک کاردیوژنیک رخ دهد و از طریق نارسایی اعضا منجر به مرگ بیمار شود. امبولی ریوی متوسط (submassive PE) در ۲۵-۲۰ درصد بیماران رخ می‌دهد و با اختلال عملکرد بطن راست علی‌رغم فشارخون شریانی طبیعی مشخص می‌شود. درد پلوریتیک قفسه سینه، سرفه و هموپتزی مطرح کننده امبولی ریوی کوچک (small PE) است که ۷۵-۶۵ درصد موارد را شامل می‌شود. امبولی‌های کوچک با قرار گرفتن در عروق انتهایی ریه و ایجاد انفارکتوس محیطی نزدیک پلور باعث درد پلوریتیک قفسه سینه می‌شوند [۲۰].

جدول ۱۲-۳. نمره بندی تشخیصی (Wells Point Score) در موارد مشکوک به امبولی ریه (PE) [۱].

PE Score	متغیر بالینی: نمره ۴ یا کمتر مطرح کننده احتمال پایین و نمره بیشتر از ۴ مطرح کننده احتمال بالای امبولی ریوی است
۳	علائم و نشانه‌های بالینی DVT (حداقل وجود تورم اندام و درد در لمس وریدهای عمقی)
۳	تشخیص دیگر به جز امبولی ریوی کمتر مطرح باشد
۱/۵	ضربان قلب بیشتر از ۱۰۰ عدد در دقیقه
۱/۵	بی‌حرکتی بیشتر از ۳ روز یا جراحی در طی ۴ هفته گذشته
۱/۵	سابقه امبولی ریوی یا ترومبوز وریدهای عمقی
۱	هموپتزی
۱	بدخیمی (در حال درمان، در ۶ ماه گذشته درمان شده باشد، تحت درمان تسکینی باشد)

عوامل خطر ترومبوآمبولی وریدی [۲۲]

عوامل خطر آمبولی ریه و ترومبوز وریدهای عمقی عبارتند از جراحی اخیر، تروما، چاقی، مصرف داروهای

ضد بارداری خوراکی، بارداری، پس از زایمان، هورمون درمانی پس از یائسگی، کانسر یا شیمی درمانی برای کانسر، نارسایی قلبی، بی‌حرکت سازی (فلج، گچ گیری، سکنه مغزی، بستری اخیر، مسافرت هوایی طولانی مدت)، سوختگی، سابقه خانوادگی مثبت، سابقه امبولی ریوی قلبی، سیگار کشیدن، بیماری‌های طبی مانند سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید، بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، هیپرتانسیون و... علل ژنتیکی مانند مقاومت به فاکتور V لیدن (Factor V Leiden)، کمبود آنتی‌ترومبین III، کمبود پروتئین‌های C و S که منجر به افزایش وضعیت انعقادپذیری می‌شود.

ارزیابی آزمایشگاهی

☑ بیماران با احتمال پایین امبولی ریه (PE) ابتدا باید تحت ارزیابی تشخیصی با تست دی-دایمر (D-dimer) قرار گیرند اما در بیماران با احتمال بالای امبولی ریه (PE) قدم بعدی تصویربرداری تشخیصی است [۲۰].

☑ **آزمایش دی-دایمر** (D-dimer) حساسیت دی-دایمر در تشخیص امبولی ریوی بیش از ۹۵ درصد است. دی-دایمر طبیعی به روش الایزا در بیش از ۹۰ درصد موارد رد کننده امبولی ریه و ترومبوز وریدی عمقی است؛ اما این آزمون اختصاصی نیست و موارد مثبت کاذب زیادی دارد. در انفارکتوس میوکارد، پنومونی، سپسیس، کانسر، بعد از عمل جراحی و سه ماهه دوم و سوم بارداری سطح دی-دایمر افزایش می‌یابد. همچنین این آزمایش نقش مفیدی در تشخیص امبولی ریه در بیماران بستری در بیمارستان ندارد زیرا سطح آن اغلب به علت بیماری سیستمیک زمینه‌ای بالاست [۲۰].

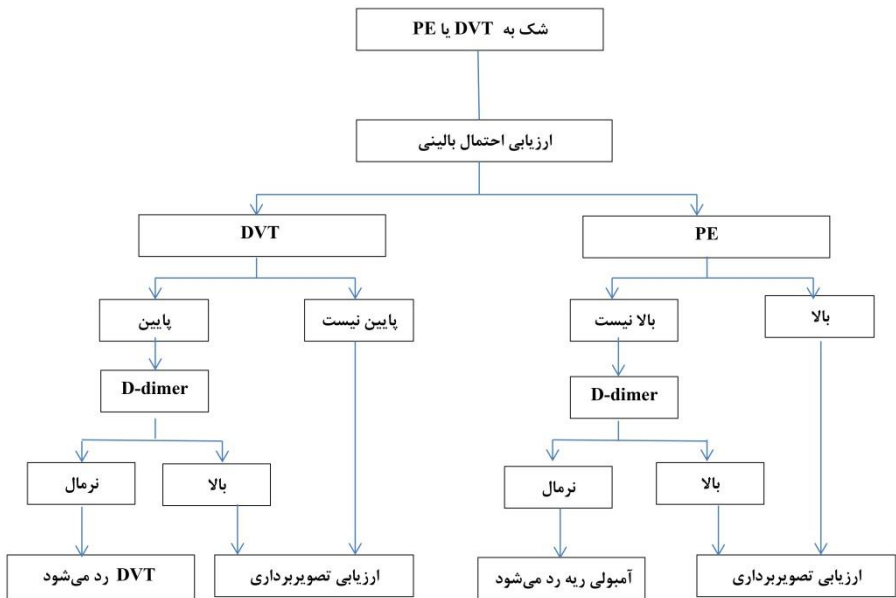
☑ **گازهای خون شریانی (ABG)**: در بیماران مبتلا به امبولی ریه گازهای خون شریانی در اغلب موارد غیرطبیعی است اما در ۱۸ درصد بیماران ممکن است طبیعی باشد. وجود هیپوکسمی در گازهای خون شریانی بیماری با رادیوگرافی قفسه سینه طبیعی مطرح کننده امبولی ریه است. اختلالات شایع در گازهای خون شریانی بیماران مبتلا به امبولی ریه شامل هیپوکسمی (۷۴ درصد)، افزایش گرادیان اکسیژن شریانی-آلوئولی (۸۶-۶۲ درصد)، آلکالوز تنفسی و هیپرکپنه (۴۱ درصد) هستند. هیپرکپنه و اسیدوز تنفسی یا متابولیک ناشایع است اما ممکن است در بیماران مبتلا به امبولی ریه حجیم همراه با شوک انسدادی یا ایست تنفسی دیده شود [۲۰].

☑ شمارش سلول‌های خون (CBC) در رد سایر علل کمک کننده است [۲۱].

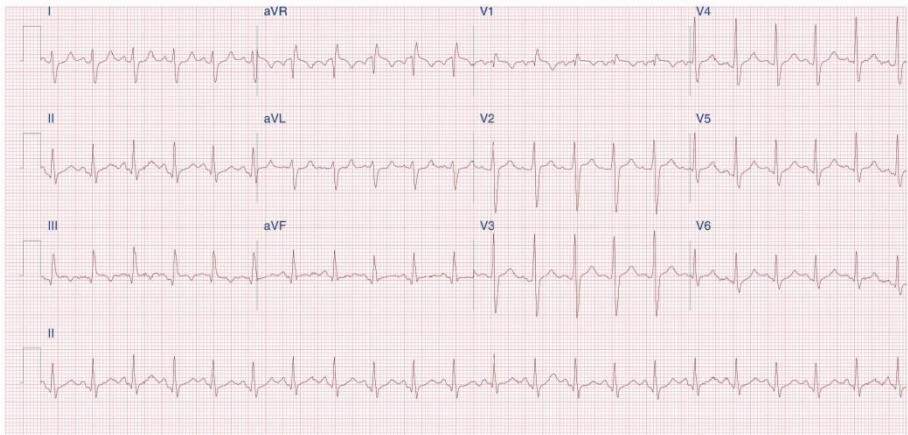
☑ آزمون‌های انعقادی شامل PT و INR و PTT به عنوان سطوح پایه جهت ارزیابی درمان ضدانعقادی اندازه‌گیری می‌شود [۲۱].

☑ **بیومارکرهای قلبی**: در جریان امبولی ریه به دلیل میکروانفارکتوس‌های بطن راست سطح تروپونین سرم و Plasma heart fatty acid binding protein افزایش می‌یابد. همچنین ایجاد کشش در میوکارد بطن راست باعث افزایش (B-type natriuretic Peptide NT-Pro-BNP) می‌شود [۲۰].

☑ اختلالات شایع در **نوار قلب** شامل تاکی کاردی سینوسی، علامت S1Q3T3 (موج S در اشتقاق I، موج Q در اشتقاق III، موج T معکوس در اشتقاق III) یا بلوک ناکامل شاخه راست است. این یافته‌ها نسبتاً اختصاصی هستند اما حساسیت کمی در تشخیص امبولی ریه دارند. محور QRS اغلب به سمت راست انحراف دارد. فشار بر بطن راست و ایسکمی ناشی از آن باعث ایجاد موج T معکوس در لیدهای V1-V4 می‌شود. نوار قلب همچنین به رد انفارکتوس حاد میوکارد کمک می‌کند [۲۰]. تغییر S1Q3T3 بیشتر در موارد امبولی حجیم دیده می‌شود.



شکل ۲۸-۳. الگوریتم برخورد با ترومبوز وریدی عمقی (DVT) و آمبولی ریه (PE) [۲۰]



شکل ۲۹-۳. تاقی کاردی سینوسی با الگوی S1Q3T3 (معکوس شدن موج T در III، بلوک شاخه راست (RBBB) ناکامل، معکوس شدن موج T در اشتقاق‌های جلوقلبی راست با افزایش بار حاد بطن راست در بیمار مبتلا به آمبولی ریه [۱].

☑ **اکوکاردیوگرافی** روش تصویربرداری تشخیصی معتبری در آمبولی ریه حاد نیست زیرا اکثر بیماران مبتلا به آمبولی ریه دارای اکوکاردیوگرام طبیعی هستند. بیشترین کاربرد اکوکاردیوگرافی در موارد وجود هیپوتانسیون پلومونر است که احتمال آمبولی حجیم با اختلال عملکرد بطن راست مطرح باشد [۲۰].

علامت مک کونل (Mc Connell's sign) شامل کاهش حرکت دیواره آزاد بطن راست همراه با حرکت طبیعی یا زیاد رأس بطن راست در اکوکاردیوگرافی برای امبولی ریه اختصاصی است. این علامت در امبولی‌های متوسط تا حجیم دیده می‌شود. در ترومبوآمبولی کوچک، عملکرد بطن راست طبیعی است. اکوکاردیوگرافی همچنین جهت رد سایر تشخیص‌های افتراقی مانند انفارکتوس حاد میوکارد، تامپوناد و دیسکسیون آئورت کمک کننده است [۲۰].

☑ **رادیوگرافی قفسه سینه (CXR)** در امبولی ریه معمولاً طبیعی است ولی به رد سایر تشخیص‌های افتراقی کمک می‌کند. رادیوگرافی قفسه سینه طبیعی یا نزدیک به طبیعی در بیماری که تنگی نفس دارد مطرح کننده امبولی ریه است. علائم کلاسیک امبولی ریه در رادیوگرافی سینه عبارتند از [۲۰]:

- **کوهان هامپتون (Hampton hump)** یک دانسیته محیطی گوه‌ای شکل با قاعده پلورال که در انفارکت ریه دیده می‌شود.
- **علامت وسترمارک (Westermark sign)** کاهش موضعی عروق ریه که به نفع امبولی حجیم مرکزی است.

- علامت پالا (Palla sign) افزایش اندازه شریان پولمونر نزولی راست (بزرگتر از ۱۶ میلی‌متر).

☑ **سی تی آنژیوگرافی قفسه سینه:** سی تی اسکن قفسه سینه با ماده حاجب داخل وریدی روش اصلی تصویربرداری برای تشخیص امبولی ریوی است. همچنین به تعیین پیش‌آگهی بیماران مبتلا به امبولی ریه کمک می‌کند؛ به این صورت که افزایش اندازه بطن راست در سی تی اسکن مطرح کننده افزایش احتمال مرگ و میر در ۳۰ روز آینده است. سی تی اسکن قفسه سینه همچنین به رد تشخیص‌های افتراقی که ممکن است در گرافی قفسه سینه دیده نشود مانند آمفیزم، فیبروز ریوی، پنومونی، توده ریوی و پاتولوژی‌های آئورت کمک می‌کند [۲۰].

☑ **اسکن هسته‌ای ریه:** خط دوم تصویربرداری تشخیصی در امبولی ریه است و بیشتر در بیمارانی مورد استفاده قرار می‌گیرد که قادر به تحمل کنتراست داخل وریدی نباشند [۲۰] مانند بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی و بیماران با سابقه حساسیت به ماده حاجب داخل وریدی.

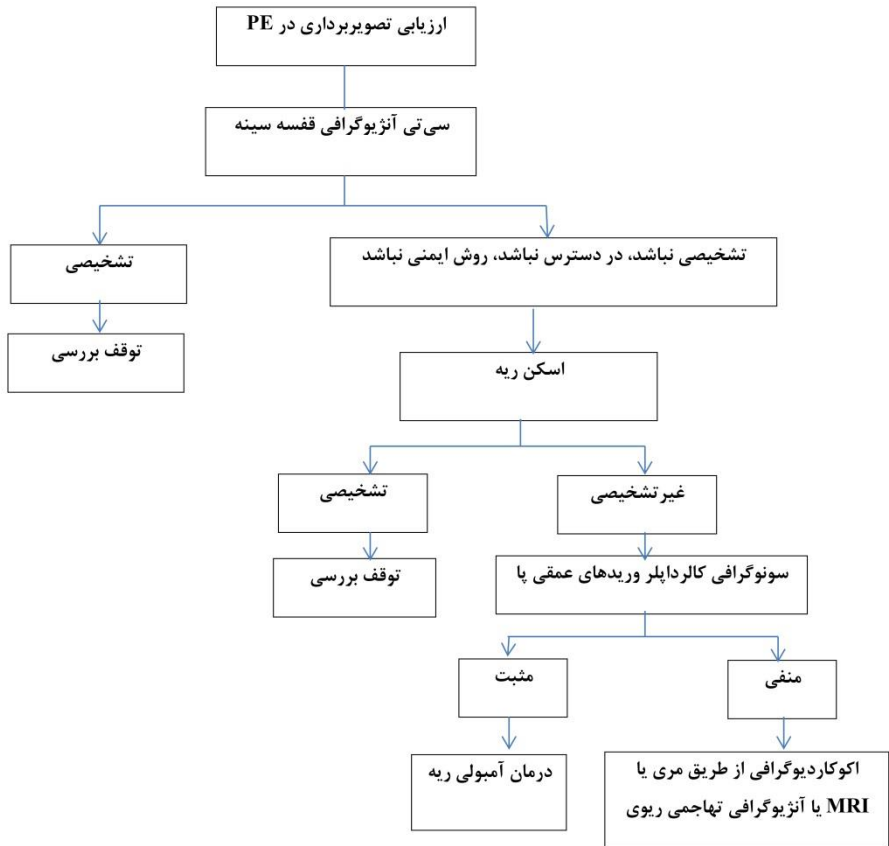
در صورت مشاهده دو یا چند نقص سگمنتال در اسکن پرفوزیون در حضور اسکن ونتیلایسون طبیعی، اسکن با احتمال بالای امبولی ریه تشخیص داده می‌شود و در این بیماران به احتمال ۹۰ درصد امبولی ریه وجود دارد. اسکن ونتیلایسون غیرطبیعی به ضرر تشخیص امبولی ریه و مطرح کننده سایر تشخیص‌ها مانند آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه است. تشخیص امبولی ریه با اسکن پرفوزیون طبیعی یا نزدیک طبیعی رد می‌شود. در مورد اسکن‌های با احتمال پایین اما شک بالینی قوی به ترومبوآمبولی ریوی بررسی بیشتر ضروری است زیرا در ۴۰ درصد بیماران با احتمال پایین امبولی در اسکن ریه (علی‌رغم شک بالینی قوی) در آنژیوگرافی امبولی ریه تشخیص داده شده است [۲۰].

در مورد روش ارجح برای تشخیص امبولی ریه در حاملگی اختلاف نظر وجود دارد. بعضی متخصصین در صورت عدم وجود علائم ترومبوز وریدی در ساق پا، ابتدا گرفتن رادیوگرافی سینه و در صورت نرمال بودن رادیوگرافی ساده، در قدم اول اسکن هسته‌ای و در صورت جواب غیرتشخیصی سی تی آنژیوگرافی را توصیه می‌کنند. در صورتی که علائم ترومبوز وریدی وجود داشته باشد و داپلر رنگی ترومبوز وریدی را تایید کند، درمان انجام می‌شود ولی در صورت عدم تایید ترومبوز در داپلر باید به اسکن هسته‌ای و در صورت تشخیصی نبودن به سی تی آنژیوگرافی فکر کرد [۲۳].

☑ **سونوگرافی داپلر رنگی وریدهای عمقی پا:** در تشخیص امبولی ریه کمک کننده است ولی بسیاری از بیماران مبتلا به امبولی ریه ممکن است ترومبوز ورید عمقی نداشته باشند. یعنی لخته به‌طور کامل آمبولیزه شده

باشد. بنابراین در صورت شک بالینی قوی علی‌رغم طبیعی بودن این تست، باید بررسی‌ها ادامه یابد [۲۱].

☑ **آنژیوگرافی ریوی:** اختصاصی‌ترین آزمون تشخیصی برای امبولی ریه است اما به دلیل تهاجمی بودن، امروزه سی‌تی اسکن قفسه سینه با کنتراست داخل وریدی جایگزین آن شده و آنژیوگرافی ریوی تنها در بیمارانی که سی‌تی اسکن نامناسب از نظر تکنیکی دارند یا بیمارانی که مورد مداخلاتی مثل آمبولکتومی یا ترومبولیز با کاتتر قرار می‌گیرند به کار می‌رود [۲۰].



شکل ۳۰-۳. الگوریتم تصویربرداری تشخیصی در امبولی ریه [۲۰]

☑ درمان امبولی حجیم ریه

☑ ابتدا باید اکسیژن کمکی برای اصلاح هیپوکسمی تجویز شود.

☑ در صورت وجود هیپوتانسیون، ابتدا مایع درمانی با ۵۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین شروع می‌شود. تجویز مایعات باید با احتیاط انجام شود زیرا تجویز مایع اضافی می‌تواند باعث تشدید استرس بطن راست و در نتیجه بدتر شدن

وضعیت ایسکمی آن شود. همچنین تجویز مایع اضافی با اتساع بطن راست و شیفت دیواره بین بطنی به سمت چپ منجر به کاهش کمپلینانس بطن چپ و در نتیجه کاهش برون‌ده آن می‌شود.

☑ در صورت عدم پاسخ به مایع درمانی اولیه دوپامین و دوبوتامین داروهای اینوتروپ خط اول جهت درمان شوک ناشی از امبولی ریه است. همچنین می‌توان از نوراپی‌نفرین، وازوپرسین یا فنیل‌افرین استفاده کرد [۲۰].

درمان فیبرینولیتیک در امبولی حجیم

تنها اندیکاسیون تایید شده توسط FDA جهت درمان فیبرینولیتیک در بیماران مبتلا به با امبولی ریوی، امبولی حجیم ریوی (Massive PE) است. در بیماران با امبولی ریه متوسط و فشارخون طبیعی که اختلال عملکرد متوسط تا شدید بطن راست دارند استفاده از فیبرینولیز مورد بحث است. درمان موفقیت‌آمیز با فیبرینولیتیک می‌تواند سریع منجر به بهبود عملکرد بطن راست شود. داروی ارجح ۱۰۰ میلی گرم فعال‌کننده پلاسمینوژن باقی‌نوترکیب است که به صورت انفوزیون مداوم داخل وریدی (ورید محیطی) طی ۲ ساعت تجویز می‌شود [۲۰] (این دارو با نام آلتپلاز Alteplase در آمریکا استفاده می‌شود).

☑ از استرپتوکیناز نیز می‌توان به عنوان درمان فیبرینولیتیک در امبولی ریه استفاده کرد. در حین تجویز استرپتوکیناز بیمار باید از جهت بروز هیپوتانسیون، آنافیلاکسی، واکنش‌های آلرژیک و آسم پایش شود. در حین درمان فیبرینولیتیک معمولاً داروی ضد انعقاد قطع می‌شود [۲۴]. در بعضی مطالعات استرپتوکیناز مانند درمان انفارکتوس میوکارد در زمان کوتاه تجویز شده و نتایج مناسبی داشته است.

R_x Streptokinase (Injection 250000, 750000, 1500000 U) 250,000 U, IV over the initial 30 minutes, then 100,000 units/hour for 24 hours [24]

☑ فعال‌کننده پلاسمینوژن باقی‌نوترکیب (tPA) با دوز ۵۰ میلی گرم هم به صورت Off-Label تجویز شده که میزان قابل توجه با عوارض خونریزی دهنده کمتری همراه است. هرچه داروی فیبرینولیتیک زودتر تجویز شود پاسخ بهتر است؛ با این حال، بیماران تا ۱۴ روز پس از امبولی ریه به فیبرینولیتیک جواب می‌دهند. موارد ممنوعیت درمان با فیبرینولیتیک شامل بیماری‌های داخل جمجمه‌ای، جراحی اخیر و ترومای اخیر هستند [۲۰].

☼ **نکته:** در ترومبوز وریدی عمقی و امبولی ریه متوسط و کوچک درمان فیبرینولیتیک توصیه نمی‌شود [۲۴].

درمان دارویی - مکانیکی امبولی حجیم با استفاده از کاتتر

از این روش در بیمارانی که ممنوعیت نسبی دریافت ترومبولیز با دوز کامل دارند استفاده می‌شود و ترکیبی از تکه تکه کردن ترومبوز با استفاده مستقیم از کاتتر همراه با تجویز دوزهای پایین‌تری از ترومبولیتیک است (۲۵-۲۰ میلی گرم tPA) [۲۰].

آمبولکتومی ریوی در امبولی حجیم

از این روش در بیمارانی استفاده می‌شود که با وجود درمان ترومبولیتیک هنوز در شوک باشند یا درمان ترومبولیتیک در آن‌ها ممنوع باشد، همچنین می‌توان از این روش در بیمارانی که به دنبال امبولی ریه دچار هیپرتانسیون پولمونر و تنگی نفس شده‌اند استفاده کرد.

فیلتر ورید اجوف تحتانی در پیش‌گیری امبولی ریه

فیلتر ورید اجوف تحتانی در موارد زیر استفاده می‌شود [۲۰]:

- خونریزی فعال که مانع از تجویز داروی ضدانعقادی شود.
- ترومبومبولی مکرر علی‌رغم تجویز داروی ضدانعقادی کافی.
- جلوگیری از امبولی ریه راجعه در بیماران مبتلا به نارسایی قلب راست که کاندید ترومبولیز نیستند (اندیکاسیون نسبی).

در صورت تعبیه فیلتر ورید اجوف تحتانی، باید در صورت امکان داروی ضدانعقاد ادامه یابد؛ زیرا به دنبال استفاده از فیلتر ممکن است امبولی‌هایی با اندازه کوچک تا متوسط از آن عبور نماید و یا حتی ممکن است ترومبوزهای بزرگ از طریق وریدهای کولترال به داخل شراین ریوی امبولیزه شوند. علاوه بر این فیلتر مانع از بروز امبولی ریه می‌شود و در درمان ترومبوز ورید عمقی (DVT) جایگاهی ندارد و حتی بیمارانی که در آن‌ها از تعبیه فیلتر استفاده می‌شود دو برابر افرادی که فیلتر ندارند نیاز به بستری جهت درمان ترومبوز ورید عمقی پیدا می‌کنند. ممکن است فیلتر خود به عنوان هسته اولیه ترومبوز ورید اجوف تحتانی عمل کند [۲۰].

درمان دارویی ضدانعقادی امبولی ریه

همچنین رجوع کنید به مبحث درمان ضدانعقادی از فصل ۶.

سه روش اصلی درمانی **ضدانعقادی** عبارتند از [۲۰]

- ۱- شروع درمان با وارفارین همراه با داروهای ضدانعقاد تزریقی مانند هپارین قطعه قطعه نشده (UFH)، هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) و یا فونداپارینوکس به مدت ۵ روز، سپس ادامه درمان با وارفارین
- ۲- شروع درمان با داروهای ضدانعقادی جدید (NOACs) مانند دابیگاتران یا ادوکسابان همراه با داروهای ضدانعقاد تزریقی به مدت ۵ روز، سپس ادامه درمان با داروهای ضدانعقاد خوراکی جدید
- ۳- شروع درمان با داروهای ضدانعقاد خوراکی جدید به تنهایی مانند ریوآروکسابان (دوز بارگیری به مدت سه هفته) یا اپیکسابان (دوز بارگیری به مدت یک هفته) و ادامه درمان با دوز نگهدارنده بدون تجویز ضدانعقاد تزریقی.
- ۴- در بیماران مبتلا به ترومبومبولی ریوی با سابقه مشکوک یا اثبات شده ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین می‌توان از مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (ضدانعقاد خوراکی) مانند آرگاتروبان، دابیگاتران و یا بیوالیرودین استفاده کرد. موارد ممنوعیت درمان ضدانعقاد شامل خونریزی فعال داخلی، هیپرتانسیون شدید کنترل نشده، ترومای اخیر، جراحی اخیر، سکنه مغزی اخیر، نئوپلاسم داخل مغزی یا داخل نخاعی هستند [۲۰].

هپارین قطعه قطعه نشده (Unfractionated Heparin, UFH)

این دارو که اغلب به اختصار هپارین نامیده می‌شود، اثرات ضدانعقاد خود را با اتصال به آنتی‌ترومبین III (فاکتور ضدانعقاد) و تسریع فعالیت آن اعمال می‌کند و از تشکیل ترومبوز جدید جلوگیری می‌کند. شایع‌ترین روش درمان در بیماران با عملکرد طبیعی کبد به صورت تجویز دوز بولوس اولیه هپارین به میزان ۸۰ U/kg و سپس ادامه درمان با انفوزیون هپارین با دوز ۱۸ U/kg/h است. تجویز هپارین باید با پایش زمان ترومبوپلاستین نسبی (PTT) باشد و PTT به ۲ تا ۳ برابر طبیعی (۶۰-۸۰ ثانیه برسد). هپارین به فیلترین متصل می‌شود و بنابراین ممکن است دوز مورد نیاز برای درمان ترومبومبولی وریدی که دارای فیلترین فراوانی است با دوز مورد نیاز در ترومبوز کروتر متفاوت باشد. مهم‌ترین مزیت هپارین نیمه عمر پایین آن است که در بیمارانی که کنترل ساعت به ساعت درمان ضدانعقادی اهمیت دارد، مفید است؛ مثل بیماری که قرار است مورد جراحی قرار گیرد (مثل آمبولکتومی) [۲۰].

مهم‌ترین اشکال هپارین آن است که رسیدن به PTT هدف مشکل است و نیاز به نمونه‌گیری مکرر هر ۴-۶ ساعت دارد، به‌علاوه بیمارانی که هپارین دریافت می‌کنند در معرض خطر ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین قرار دارند ۵-۷ روز پس از شروع درمان با هپارین، لخته‌ها در اندوتلیوم شروع به حل شدن می‌کنند. درمان با هپارین بر اساس شک بالینی قوی شروع می‌شود و نباید منتظر تشخیص قطعی شد. تجویز هپارین باید به صورت انفوزیون باشد زیرا محافظت بهتری در برابر ترومبوز راجعه وریدی ایجاد می‌کند و همچنین تجویز مقادیر بولوس خطر خونریزی را افزایش می‌دهد.

درمان با هپارین معمولاً پلی برای شروع ضدانعقاد خوراکی است. معمولاً ضدانعقادهای خوراکی نظیر وارفارین پس از شروع هپارین آغاز می‌شوند و پس از ۵ روز همپوشانی اگر INR به مدت ۲ روز متوالی در محدوده درمانی قرار داشت می‌توان هپارین را قطع کرد.

R_x Heparin (Injection 5000, 10000 U/ml) 80 U/kg (5000-10000U) IV bolus then 18 U/kg/h (1000-1500 U/h) IV Infusion [20]

☀ **نکته:** در صورتی که علی‌رغم تجویز هپارین همچنان PTT کمتر از ۳۵ باشد ضمن تکرار دوز بولوس هپارین، دوز انفوزیون را افزایش می‌دهیم و بعد از ۶ ساعت مجدد PTT را چک می‌کنیم. در صورتی که PTT از ۹۰ بیشتر شود، انفوزیون هپارین ۱ ساعت متوقف می‌شود و بعد دوز انفوزیون ۳ u/kg/h کاهش می‌یابد. در صورتی که آزمایش PTT کمی بالاتر یا پایین‌تر از مقدار مورد نظر باشد دوز انفوزیون هپارین را ۱-۲ u/kg/h افزایش یا کاهش می‌دهیم [۲۵].

☀ **نکته:** برای موارد وسیع و شدید ترومبومبولی ریوی یا ترومبوز وسیع وریدهای عمقی ایلئوفمورال لازم است دوره درمانی با هپارین طولانی‌تر و تقریباً ۱۰ روز در نظر گرفته شود.

هپارین با وزن مولکولی پایین (Low-Molecular-Weight Heparins, LMWH)

از جمله داروهایی که در این گروه قرار می‌گیرند می‌توان به انوکسپارین، تینزپارین و دالتپارین اشاره کرد. این داروها در هنگام تجویز نیاز به تنظیم دوز و پایش ندارند، نیمه عمر طولانی‌تری نسبت به هپارین (UFH) دارند و در مجموع تجویز آن‌ها آسان‌تر است [۲۰]. در موارد ترومبومبولی وریدی در زمینه کانسر بهترین و موثرترین درمان ضدانعقادی درمان با LMWH است. این گروه دارویی در بیماران بسیار چاق ($BMI > ۳۵$) و مبتلایان به نارسایی کلیه ($GFR < ۳۰$) نیاز به تنظیم دوز دارند و باید با احتیاط تجویز شود.

R_x Enoxaparin (Injection 40, 60, 80mg) 1mg/kg SC bid [20]

Or Dalteparin (Injection 10000; 12500; 25000u/ml) 200U/kg once daily or 100 U/kg twice daily [20]

فونداپارینوکس (Fondaparinux)

فونداپارینوکس یک پنتاساکارید مهارکننده فاکتور Xa فعال است که یک بار در روز و به صورت زیر جلدی تزریق می‌شود. تنظیم دوز آن وابسته به وزن است و در هنگام تجویز نیاز به پایش آزمایشگاهی ندارد. فونداپارینوکس باعث بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین نمی‌شود. این دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه نیاز به تعدیل دوز دارد [۲۰].

وارفارین (Warfarin)

وارفارین آنتاگونیست ویتامین K است و مانع کربوکسیلاسیون فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K (II، IX، X) می‌شود و از این طریق اثرات ضدانعقادی خود را اعمال می‌کند. برای ایجاد اثر ضدانعقادی کامل وارفارین حداقل ۵ روز زمان لازم است [۲۰]. INR بالا به تنهایی اثر ضدانعقادی کامل وارفارین را نشان نمی‌دهد. اگر وارفارین در طی یک بیماری ترومبوتیک حاد به صورت درمان منفرد شروع شود به علت اثر ترومبوژنیک آن به دلیل کاهش پروتئین‌های ضدانعقادی S و C می‌تواند در شروع درمان باعث تشدید متناقض وضعیت هیپرکواگولوپاتی شده و احتمال ایجاد ترومبوز را افزایش دهد.

هم‌پوشانی هپارین، LMWH، فونداپارینوکس یا مهارکننده‌های مستقیم ترومبین با وارفارین حداقل به مدت ۵ روز این خاصیت انعقاد پذیری وارفارین را کاهش می‌دهد [۲۰]. در بیشتر موارد می‌توان وارفارین را چند ساعت پس از شروع LMWH و فونداپارینوکس شروع کرد ولی در صورت تجویز هپارین (UFH) باید تا زمان رسیدن PTT به محدوده درمانی مورد نظر منتظر ماند. برخی منابع شروع همزمان هپارین (UFH) با وارفارین و یا حداکثر ۲۴ ساعت فاصله را مطرح می‌کنند.

در یک فرد بالغ با وزن متوسط معمولاً وارفارین با دوز ۵ میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و هدف از درمان رسیدن به INR ۲ تا ۳ است [۲۰]. پس از رسیدن به دوز هدف، پایش INR هر ۴ هفته توصیه می‌شود [۲۶]. در بیماران ایرانی ممکن است دوز مورد نیاز برای رسیدن به INR هدف به علت تفاوت در ال‌های CYP2C9 بسیار کمتر باشد. همچنین افزایش سن، بیماری‌های سیستمیک، سوء تغذیه و مصرف طولانی مدت آنتی‌بیوتیک می‌تواند با کمبود ویتامین K همراه باشد و درمان در این بیماران با دوزهای پایین‌تری از وارفارین (۲/۵ میلی‌گرم در روز) شروع می‌شود.

از عوارض وارفارین می‌توان به خونریزی، نکروز پوستی در اثر کاهش پروتئین C، تراتوژن بودن در حاملگی، امبولی کلسترول، کلسیفیکاسیون عروقی، نفروپاتی، واکنش‌های آلرژیک، و تداخل در آزمایشات بررسی استعداد به انعقاد خون بیش از حد اشاره کرد [۲۶]. (برای درمان خونریزی به مطالب بعدی مراجعه کنید)

آرگاتروبان (argatroban) و بیوالیرودین (bivalirudin)

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین هستند که در درمان افراد مشکوک به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین یا موارد ثابت شده مفیدند [۲۰].

داروهای ضدانعقاد خوراکی جدید (Novel Oral anticoagulants, NOACs)

این گروه دارویی که اخیراً (Direct-acting oral anticoagulants, DOACs) نیز نامیده می‌شوند نیاز به مونیتورینگ آزمایشگاهی ندارند و تداخلات دارویی و غذایی کمی دارند [۲۰]. مهارکننده‌های مستقیم فاکتور X فعال (ریواروکسابان، بتریکسابان، اپیکسابان، ادوکسابان) از این گروه هستند.

☑ **ریواروکسابان (rivaroxaban) و اپیکسابان (apixaban)** به صورت تک درمانی و بدون نیاز به تجویز آنتی‌کواگولان تزریقی در درمان ترومبومبولی وریدی مورد تایید قرار گرفته‌اند. **بتریکسابان (betrixaban)** جهت پیشگیری از ترومبومبولی وریدی توسط FDA تایید شده و در مبتلایان به بیماری‌های حاد، طی بستری در بیمارستان و سپس به مدت ۶-۵ هفته تجویز می‌شود. **ادوکسابان (edoxaban)**

مهارکننده فاکتور Xa و **دابیگاتران** (dabigatran)، که یک مهارکننده مستقیم ترومبین است، جهت درمان ترومبوامبولی وریدی، پس از یک دوره ۵ روزه درمان با ضدانعقاد تزریقی مورد تایید قرار گرفته‌اند [۲۰].

R_x Rivaroxaban (Tab 2.5, 10, 15; 20mg) 15mg bid for 3 weeks, then 20mg daily with the dinner [20]

Or Apixaban (Tab 2.5, 5mg) 10mg bid for 1 week, then 5mg twice daily [20]

Or Dabigatran (Tab 75, 110, 150mg) 150 mg bid with 5 days of IV or SC anticoagulants [20]

نکته: در موارد نارسایی کلیه استفاده از اپیکسابان با دوز ۲/۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز ترجیح داده می‌شود و

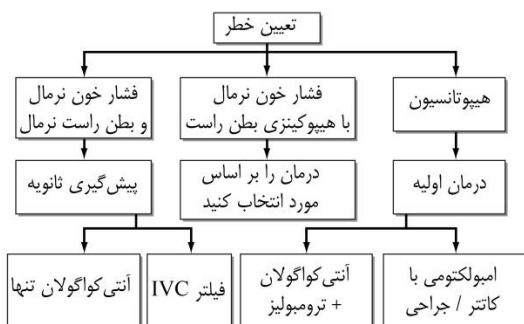
نباید از ریواروکسابان و دابیگاتران استفاده کرد (مراجعه کنید به مبحث درمان ضدانعقادی از فصل ۶)

نکته: در بیمارانی که ریواروکسابان مصرف می‌کنند و نیاز به جراحی دارند باید دارو ۲ تا ۳ روز قبل از جراحی

قطع شود. اگر چه چک PT در مصرف کنندگان این دارو برای پایش اثر ضدانعقادی بی‌فایده است، در صورتی که

بیماری از این گروه داروها مصرف می‌کند و نیاز به جراحی بسیار اورژانس پیدا می‌کند در صورت آزمایش PT با

INR نرمال، خطر خونریزی کم است [۲۷]. (مراجعه کنید به مبحث درمان ضدانعقادی از فصل ۶)



شکل ۳۱-۳. الگوریتم درمان امبولی ریه [۲۰]

مدت تجویز ضدانعقاد [۲۰]

☑ در بیمارانی مبتلا به امبولی راجعه، سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی و همچنین سرطان باید درمان با داروی ضدانعقاد تا آخر عمر در نظر گرفته شود. در بیمارانی مبتلا به سرطان و ترومبوس امبولی وریدی LMWH به تنهایی و مادام‌العمر تجویز می‌شود مگر این‌که سرطان کاملاً بهبود یابد [۲۰].

☑ در بیمارانی مبتلا به ترومبوامبولی وریدی ایدیوپاتیک یا بدون عامل خطر مشخص (unprovoked) درمان ضدانعقاد تا آخر عمر با INR هدف ۲-۳ تجویز می‌شود [۲۰]. ترومبوامبولی وریدی پس از سفر هوایی طولانی ایدیوپاتیک در نظر گرفته می‌شود.

☑ در بیمارانی که نیاز به دریافت نامحدود درمان ضدانعقادی دارند اما خطر خونریزی بالاست پس از ۶ ماه تجویز دارو با INR هدف ۲-۳، دوز آن کاهش داده می‌شود و INR در محدوده ۱/۵-۲ حفظ می‌شود. اگر خطر عود پایین باشد، آسپرین با دوز پایین را نیز می‌توان در نظر گرفت [۲۰].

☑ موتاسیون ژنتیکی مانند موتاسیون ژن پروترومبین و هتروزیگوت برای فاکتور V لیدن باعث افزایش خطر ترومبومبولی وریدی نمی‌شوند ولی بیماران مبتلا به سندرم آنتی‌فسفولیپید حتی اگر به دنبال جراحی یا تروما دچار ترومبومبولی شده باشند نیاز به درمان ضدانعقادی تا آخر عمر دارند [۲۰].

برای مطالعه عوارض درمان ضدانعقادی به درمان ضدانعقادی از فصل ۶ مراجعه کنید. برای مطالعه پیش‌گیری از ترومبومبولی ریوی رجوع کنید به مبحث ترومبوز ورید عمقی از فصل اول.

تهویه مکانیکی Mechanical Ventilation

ونتیلاتورها پمپ‌های خاصی هستند که قادرند از عملکرد تنفسی حمایت کنند و با استفاده از اکسیژن و فشار مثبت باعث بهبود اکسیژناسیون شوند [۲۸].

دو نوع نارسایی تنفسی نیاز به شروع تهویه مکانیکی دارد:

۱- نارسایی تنفسی هیپوکسمیک مثل پنومونی شدید، ادم ریه، خونریزی ریه و سندرم دیسترس تنفسی که منجر به شانت یا عدم تعادل تهویه پرفوزیون (V/Q mis match) می‌شود. در این حالت اشباع اکسیژن (O_2Sat) با وجود اکسیژن با FiO_2 بیش از ۶۰ درصد، کمتر از ۹۰ درصد است [۲۸].

۲- نارسایی تنفسی هیپرکاریک که به علت کاهش تهویه و یا افزایش فضای مرده فیزیولوژیک ایجاد می‌شود. مثل بیماری‌های عصبی عضلانی (میاستنی گراو، میوپاتی‌ها) و بیماری مزمن انسدادی راه‌های هوایی (COPD). در این وضعیت PCO_2 بیش از ۵۰ میلی‌متر جیوه و PH کمتر از ۷/۳ است [۲۸].

به جز دو مورد فوق تهویه مکانیکی در موارد زیر نیز کاربرد دارد: هیپرونتیلیسیون کنترل شده در مواردی که فشار داخل جمجمه‌ای افزایش یافته است؛ بهبود همودینامیک ریوی در کسانی که پس از عمل دچار هیپرونتیلیسیون پولمونر شده‌اند؛ کاهش کار تنفس در مبتلایان به نارسایی قلبی (به خصوص در حضور ایسکمی میوکارد)؛ جلوگیری از آسپیراسیون در زمان لاواژ معده برای مسمومیت دارویی یا اندوسکوپی [۲۸].

بعضی پارامترهایی که به تصمیم‌گیری برای شروع تهویه مکانیکی کمک می‌کنند عبارتند از تعداد تنفس بیشتر از ۳۵ عدد در دقیقه، نیروی دمی بیشتر از ۲۵ سانتی‌متر آب، ظرفیت حیاتی کمتر از ۱۵-۱۰ ml/kg، PaO_2 کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه با FiO_2 بیشتر از ۶۰ درصد، $PaCO_2$ بیش از ۵۰ میلی‌متر جیوه با PH کمتر از ۷/۳۵، فقدان رفلکس ته گلو (gag) یا سرفه.

دو روش اصلی تهویه مکانیکی عبارتند از تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) و تهویه تهاجمی یا تهویه مکانیکی معمول [۲۸].

تهویه غیرتهاجمی

تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) به وسیله یک ماسک چسبیده به صورت (ماسک بینی مشابه ماسکی که در درمان آپنه خواب استفاده می‌شود) ارائه می‌شود. این درمان در نارسایی تنفسی حاد و مزمن به کار می‌رود و عوارض کمتری نسبت به تهویه تهاجمی دارد (از عوارض تهویه تهاجمی می‌توان به پنومونی و ترومای حنجره و تراشه اشاره کرد) [۲۸].

مهم‌ترین گروه بیمارانی که از تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) سود می‌برند بیماران مبتلا به تشدید بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) همراه با اسیدوز تنفسی (PH کمتر از ۷/۳۵) هستند. در بیماران بسیار بد حال با PH کمتر از ۷/۲۵ میزان شکست تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) به طور معکوس با شدت اسیدوز تنفسی مرتبط است؛ به این معنی که هر چقدر PH کاهش بیشتری داشته باشد احتمال شکست تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) و مرگ و میر افزایش می‌یابد. در بیماران مبتلا به اسیدوز تنفسی خفیف (PH بیشتر از ۷/۳۵) تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) هیچ برتری نسبت به درمان‌های معمول تشدید بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) شامل اکسیژن درمانی کنترل شده و درمان دارویی ندارد [۲۸].

محدودیت عمده در کاربرد گستره تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) عدم تحمل بیمار است. همچنین تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) در درمان بیماران با نارسایی تنفسی هیپوکسمیک حاد موفقیت کمتری داشته است. موارد ممنوعیت استفاده از تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) عبارتند از ایست قلبی یا تنفسی، آنسفالوپاتی شدید، خونریزی شدید گوارشی، آنژین ناپایدار یا انفارکتوس میوکارد، تروما یا جراحی صورت، انسداد مجاری تنفسی فوقانی، بیماران با عوامل خطر آپیراسیون و ناتوان در محافظت از راه‌های هوایی، ناتوانی در پاک کردن ترشحات تنفسی [۲۸].

پس از شروع تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV)، بیمار باید مرتب تحت نظارت قرار داشته باشد. کاهش تعداد تنفسی و کاهش استفاده از عضلات فرعی تنفس شاخص‌های بالینی خوبی از عملکرد مناسب تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) هستند. همچنین گازهای خون شریانی باید در عرض ۲-۱ ساعت پس از شروع تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) مورد ارزیابی قرار گیرد تا اطمینان حاصل شود که تهویه مکانیکی غیرتهاجمی (NIV) دارای اثر مورد نظر باشد [۲۸].

تهویه تهاجمی (تهویه مکانیکی معمول)

در تهویه مکانیکی تهاجمی از اتئوباسیون با لوله تراشه استفاده می‌شود. در صورتی که بیش از سه هفته درمان با ونتیلاتور مورد نظر باشد اغلب تراکتوستومی انجام می‌شود [۲۸].

☑ تهویه کنترل-کمکی (Assist Control Mode Ventilation = ACMV)

در این حالت تهویه با تلاش بیمار شروع می‌شود و در صورتی که در زمان خاصی بیمار تلاش تنفسی انجام ندهد سیگنال لازم توسط زمان‌سنج به ونتیلاتور داده می‌شود. اغلب این وضعیت برای شروع تهویه مورد استفاده قرار می‌گیرد. در بیمارانی که به علل غیرتنفسی یا غیرمتابولیک، تاکی‌پنه دارند مثل درد، اضطراب یا تحریک راه‌های هوایی، این وضعیت می‌تواند منجر به بروز مشکل شود و آلکالوز متابولیک، میوکلونوس و تشنج محتمل خواهد بود. در صورتی که زمان بازدم بین سیکل‌های تنفسی ناکافی باشد پرهوایی دینامیک (auto-peep نیز نامیده می‌شود) ایجاد می‌شود که باعث محدود شدن بازگشت وریدی، کاهش برون ده قلبی، افزایش فشار راه‌های هوایی و استعداد به باروتروما می‌شود [۲۸].

☑ تهویه همزمان شده متناوب اجباری

(Syndrom Intermittent Mandatory Ventilation = SIMV)

تفاوت عمده SIMV با ACMV آن است که در SIMV به بیمار اجازه داده می‌شود که خود تنفس داشته باشد. البته تنفس‌های اجباری همزمان با تلاش تنفسی بیمار، با دفعاتی که اوپراتور تعیین می‌کند وجود خواهد داشت. این حالت به بیمار اجازه می‌دهد که در بین تنفس‌های کمکی، عضلات تنفسی خود را تمرین دهد و بنابراین هم

برای حمایت تنفسی و هم برای جدا کردن بیماری‌های انتوبه از دستگاه مفید است [۲۸].

☑ تهویه با حمایت فشار (Pressure-Support Ventilation = PSV)

در این وضعیت تهویه با تحریک تنفسی بیمار شروع می‌شود و با فشار دستگاه محدود می‌شود. سطح فشار با مشاهده تعداد تنفس بیمار تنظیم می‌شود. این حالت برای جدا کردن بیمار از دستگاه مناسب است [۲۸].

☑ تهویه با کنترل فشار (Pressure-control Ventilation = PCV)

در این وضعیت فشار راه‌های تنفسی در حد مورد نظر تنظیم می‌شود و فشار از آن حد خاصی بالاتر نمی‌رود. همچنین تهویه در سیکل‌های زمانی معین تعیین می‌شود. این حالت در درمان بیماران دچار باروتروما و پس از جراحی توراکس مفید خواهد بود [۲۸].

☑ تهویه با نسبت معکوس (Inverse Ratio Ventilation = IRV)

این حالت نوعی از تهویه با کنترل فشار (PCV) است به صورت طولانی شدن زمان دم و کوتاه شدن متناسب زمان بازدم که منجر به بهبود تبادل گاز به خصوص در مبتلایان به دیسترس حاد تنفسی (ARDS) می‌شود [۲۸].

☑ فشار مستمر مثبت راه‌های هوایی (Continuous Positive Airway Pressure = CPAP)

در این وضعیت بیشتر تلاش تنفسی توسط بیمار انجام می‌شود و این حالت یک تهویه حمایتی واقعی نیست. این حالت در بیماران به کار برده می‌شود که به طور مؤثری از دستگاه جدا شده‌اند، حمایت تنفسی مختصری نیاز دارند و فقط لوله تراشه برای حمایت راه‌های هوایی مورد نیاز است [۲۸].

☑ فشار مثبت انتهای بازدمی (Positive end-expiratory pressure, PEEP)

به بازماندن آلئول‌ها و راه‌های هوایی کوچک کمک می‌کند و می‌تواند منجر به بهبود هیپوکسمی و آتلکتازی و بهبود تناسب تهویه و پرفوزیون شود. این حالت اغلب در نارسایی تنفسی هیپوکسمیک مثل سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) و ادم ریوی کاردیوژنیک به کار می‌رود [۲۹].

PEEP بین ۱۰-۰ سانتی‌متر آب اغلب بی‌خطر و موثر است. مقادیر بالاتر تنها در درمان هیپوکسمی مقاوم که به افزایش FiO_2 تا ۶۰ درصد پاسخ نمی‌دهد به کار می‌رود. در صورتی که بیماری PEEP بیش از ۱۰ سانتی‌متر آب دریافت می‌کند قطع PEEP باید تدریجی و با مقادیر ۵-۳ سانتی‌متر آب انجام شود. PEEP ممکن است منجر به باروتروما و اختلال عملکرد قلبی عروقی شود [۲۹].

📌 راهنما برای اداره تهویه بیمار

☑ در اغلب موارد برای شروع حمایت تنفسی از ACMV و SIMV استفاده می‌شود تا از تهویه مناسب اطمینان حاصل شود [۲۸].

☑ FiO_2 در ابتدا باید ۱۰۰ درصد باشد. سپس FiO_2 برای حفظ PaO_2 به بیش از ۶۰ میلی‌متر جیوه و اشباع اکسیژن (SatO_2) به بیش از ۹۰ درصد تنظیم می‌شود زیرا خطر هیپوکسمی بیشتر از تماس کوتاه مدت با مقادیر بالای اکسیژن است.

☑ با بهبود وضعیت تنفسی، PEEP و اکسیژن تکمیلی کاهش داده می‌شود. برای تنظیم PEEP به مطالب قبلی مراجعه کنید.

☑ تعداد تنفس در ابتدا معمولاً ۱۵-۱۰ تنفس در دقیقه تنظیم می‌شود. در بیماری مزمن انسدادی ریوی (COPD) احتمال آلتالوز تنفسی وجود دارد و نیازی به طبیعی شدن PCO_2 نیست.

☑ حجم جاری در ابتدا اغلب ۱۲-۱۰ ml/kg مناسب خواهد بود. در مبتلایان به کاهش کمپلایانس ریوی مثل

سدرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) حجم‌های کم‌تری (6 ml/kg) مورد نیاز است [۲۸].

☑ اغلب برای آرام‌بخشی بیمار می‌توان از ترکیب بنزودیازپین و اوبیات تزریقی استفاده کرد. مثلاً می‌توان از لورازپام، میدازولام، دیازپام، مورفین و فنتانیل استفاده کرد [۲۸].

Rx Midazolam (Injection 5mg) 0.02-0.08 mg/kg IV stat, 0.04-0.2mg/kg/h IV

Or: Morphine (Injection 10mg) 0.01-0.15mg/kg/ IV stat, then 0.1-0.5mg/kg/h

☑ برای جلوگیری از ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) می‌توان از هپارین زیرجلدی، کش‌های پنوماتیک فشاری و یا هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) استفاده کرد [۲۸]. (رجوع کنید به مبحث ترومبوز ورید عمقی).

☑ پروفیلاکسی علیه آسیب گوارشی انجام می‌شود مثلاً می‌توان از مهارکننده‌های پمپ پروتون استفاده کرد [۲۸].

☑ حمایت تغذیه‌ای (با لوله نازوگاستریک یا اوروگاستریک) باید در عرض ۷ روز اول انجام شود و در افراد مبتلا به سوء تغذیه در عرض ۷۲ ساعت شروع شود. در افرادی که پانولوزی شدید گوارشی دارند روش جایگزین تغذیه وریدی است [۲۸].

قطع حمایت تنفسی

☑ در صورتی که با FiO_2 کمتر از ۰/۵ و PEEP کمتر از ۸ سانتی‌متر آب، اشباع اکسیژن شریانی بیش از ۹۰ درصد باشد، اغلب تهویه آلوی کافی است و می‌توان برای کاهش حمایت تهویه‌ای تلاش کرد؛ مثلاً از SIMV، PSV و یا PSV همراه SIMV استفاده کرد. در مواردی که مدت حمایت تهویه‌ای کم بوده است CPAP و T-piece مناسب است [۲۸].

☑ وقتی PH بدون کمک تهویه‌ای در محدوده ۷/۳۵ تا ۷/۴ باشد برداشت دی‌اکسید کربن مناسب است [۲۸].

☑ وقتی بدون کمک تهویه‌ای نسبت تعداد تنفس به حجم جاری کمتر از ۱۰۵ باشد احتمال خارج کردن موفقیت‌آمیز لوله تراشه بالا است. فشار تنفسی بیش از ۳۰ سانتی‌متر آب و ظرفیت حیاتی بیش از 10 ml/kg نشانه عملکرد قابل قبول دیافراگم و قفسه سینه می‌باشد.

☑ برای جدا کردن، بیمار توسط T-piece در ابتدا هر ۱ ساعت ۵ دقیقه تنفس خود به خودی انجام می‌دهد و تلاش برای استفاده از T-piece هر ۵-۱۰ دقیقه افزایش می‌یابد تا آن‌که بیمار بتواند برای چندین ساعت بدون حمایت تهویه نفس بکشد. وقتی بیمار بتواند ۹۰-۳۰ دقیقه به راحتی نفس بکشد می‌توان لوله تراشه را خارج کرد. قطع تهویه با CPAP نیز به همین ترتیب انجام می‌شود [۲۸].

☑ قطع تهویه با SIMV به تدریج انجام می‌شود و در هر دقیقه ۲-۴ تنفس کاهش می‌یابد. در صورتی که تنفس بیمار بیش از ۲۵ در دقیقه باشد اغلب خستگی عضلات تنفسی مطرح است و باید مدتی تمرین تنفسی با مدتی استراحت همراه شود. دفعات تمرین بیمار به تدریج افزایش می‌یابد تا بیمار ۴ تنفس در دقیقه دریافت کند. سپس می‌توان برای خارج کردن لوله تراشه از CPAP یا T-piece استفاده کرد [۲۸].

☑ PSV نیز برای قطع حمایت تهویه استفاده می‌شود. در ابتدا فشار PSV به گونه‌ای است که حمایت تهویه‌ای کامل برقرار می‌کند. میزان حمایت فشاری به تدریج با فواصل ۵ میلی‌متر جیوه کاهش می‌یابد تا بیمار تنفس ۲۵ بار در دقیقه پیدا کند. در این زمان به طور متناوب حمایت با فشار بالا و فشار پایین داده می‌شود تا عضلات دیافراگم دچار خستگی نشوند. کاهش تدریجی حمایت PSV ادامه می‌یابد تا زمانی که به فشار ۱۰-۵ سانتی‌متر آب برسیم که این فشار تنها برای غلبه بر مقاومت لوله تراشه کفایت می‌کند. در این زمان می‌توان حمایت را قطع کرد و لوله تراشه را خارج نمود [۲۸].

منابع

مطالبی که در این فصل بدون رفرنس آورده شده‌اند از ویرایش‌های قبلی آورده شده‌اند که در اغلب موارد مربوط به چاپ‌های قبلی کتاب هاریسون هستند.

1. Diseases of the Respiratory System In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 1957- 2022.
2. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline D. Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide, Eighth Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2016 //.
3. Cardinal Manifestations and Presentation of Diseases. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 65-417.
4. Silvestri RC, Weinberger SE. Evaluation of subacute and chronic cough in adults. In: UpToDate 2019.
5. Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2016.
6. Weinberger SE. Etiology and evaluation of Hemoptysis in adults. In: UpToDate 2019.
7. Fanta CH. Management of acute exacerbation of asthma in adults. In: UpToDate 2019.
8. Drug information in: UpToDate 2020.
9. Ferguson GT, Make B. Management of refractory chronic obstructive pulmonary disease. In: UpToDate 2019.
10. Stoller JK. Management of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: UpToDate 2019.
11. File TM. Acute bronchitis in adults. In: UpToDate. 2020.
12. Mandell LA, Wunderink R. Pneumonia. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 908-19.
13. File TM. Treatment of community-acquired pneumonia in adults in the outpatient setting. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. In UpToDate 2019.01 2020.
14. Kanj SS, Sexton DJ. Pseudomonas aeruginosa pneumonia. In: UpToDate 2019.
15. Kaplan SL. Methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in children: Epidemiology and Clinical spectrum. In UpToDate. 2020.
16. Bartlett JG. Aspiration pneumonia in adults. Lung abscess In: UpToDate 2019.
17. Baron RM, Barshak M. Lung Abscess. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 919-21.

18. Raviglione MC. Tuberculosis. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. *Harrison's principals of internal medicine*. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 1236- 59.
19. Baron RM, Levy BD. Acute Respiratory Distress Syndrome. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. *Harrison's principals of internal medicine*. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 2030-5.
20. Goldhaber SZ. Deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. *Harrison's principals of internal medicine*. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 1910-6.
21. Thompson BT, kabrhel C, Pena C. Clinical presentation, evaluation and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. In: UpToDate 2019.
22. Thompson BT, Kabrhd C. Over view of acute pulmonary embolism in adult. In: UpToDate 2019.
23. Malhotra A, Weinberger SE. Pulmonary embolism in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis: In UpToDate 2019.
24. Tapon VF, Weinberg AS. Thrombolytic (fibrinolytic) therapy in acute pulmonary embolism and lower extremity deep vein thrombosis In UpToDate. 2019.
25. Hull RD, Garcia DA, Burnett AE. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. In UpToDate 2019.
26. Hull RD, Garcia DA, Vazquez SR. Warfarin and other VKAs: Dosing and adverse effects. In: UpToDate. 2019.
27. Douketis JD, Lip GYH. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. In UpToDate 2019.
28. Celli BR. Mechanical ventilatory support. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. *Harrison's principals of internal medicine*. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 2035-9.
29. Sagana R, Hyzy RC. Positive end-expiratory pressure (PEEP). in: UpToDate. 2019.

فصل چهارم

اورژانس‌های آب و الکترولیت و کلیه

ویرایش سوم (۱۴۰۰) دکتر مهدیه مظاهریان، دکتر ندا نادری، دکتر مهدی موسوی
ویرایش دوم (۱۳۸۷) دکتر مهدی موسوی
ویرایش اول (۱۳۸۴) دکتر مهدی موسوی، دکتر پدرام احمدپور

هیپوولمی Hypovolemia

هیپوولمی یا کاهش حجم حقیقی به علت از دست رفتن آب و نمک از بدن ایجاد شده و منجر به کاهش حجم مایع خارج سلولی می‌شود، این اتلاف آب و نمک ممکن است با منشأ کلیوی یا خارج کلیوی ایجاد شود [۱].

جدول ۱-۴. علل هیپوولمی

حجم مایع خارج سلولی کاهش یافته	حجم مایع خارج سلولی طبیعی یا افزایش یافته
A. از دست رفتن آب و سدیم با منشاء خارج کلیوی ۱. دستگاه گوارش (اسهال، استفراغ، خروج ترشحات از طریق لوله نازوگاستریک، درناژ ترشحات گوارشی، فیستول) ۲. دستگاه تنفسی (تاکی‌پنه) ۳. پوست (تعریق، سوختگی) ۴. خونریزی شدید B. از دست رفتن آب و سدیم با منشاء کلیوی ۱. دیورزاسموتیک (دیابت کنترل نشده، رژیم غذایی پر پروتئین، مصرف مانیتول، تزریق ماده حاجب) ۲. مصرف دیورتیک ۳. هیپوآلدوسترونیسم ۴. مقاومت به مینرالوکورتیکوئیدها ۵. مهار گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی ۶. نفروپاتی‌های از دست‌دهنده سدیم (نفريت بينابينی، نکروز توبولی حاد، سندرم بارتر، پس از رفع انسداد دو طرفه مجاری ادراری) ۷. مصرف برخی آنتی‌بیوتیک‌ها مانند تری‌متوپریم و پنتامیدین C. از دست رفتن آب با منشاء کلیوی ۱. دیابت بی‌مزه مرکزی یا نفروژنیک	A. کاهش برون‌ده قلبی ۱. بیماری‌های میوکارد و پریکارد ۲. بیماری‌های دریچه‌ای B. هیپوآلبومینمی ۱. سیروز کبدی ۲. سندرم نفروتیک ۳. سوء تغذیه C. نشت مویرگی ۱. پانکراتیت حاد ۲. پریتونیت ۳. ایسکمی روده ۴. سوختگی D. افزایش ظرفیت وریدی ۱. سپسیس

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

بیشتر علائم هیپوولمی غیراختصاصی هستند نظیر ضعف و خستگی، تشنگی و سرگیجه وضعیتی. در موارد شدیدتر آسیب اندام‌های حیاتی ممکن است منجر به ایجاد علائمی نظیر الیگوری، سیانوز، درد شکم و قفسه سینه، گیجی و کنفوزیون شود [۱].

اختلالات الکترولیتی همراه در بروز علائمی نظیر ضعف عضلانی (ناشی از هیپوکالمی) نقش دارند. کاهش تورگور پوستی و خشکی مخاطات نشانگرهای خوبی برای کاهش حجم مایع خارج سلولی در بزرگسالان نیستند. تورگور پوست نرمال هیپوولمی را رد نمی‌کند؛ به خصوص در افراد جوان یا چاق در کاهش حجم خفیف ممکن است کاهش تورگور پوست دیده نشود [۱].

نشانه‌های قابل اطمینان هیپوولمی شامل کاهش فشار ورید ژوگولار (JVP)، تاکی‌کاردی وضعیتی (افزایش ضربان قلب بیشتر از ۲۰-۱۵ عدد در دقیقه پس از ایستادن) و هیپوتانسیون وضعیتی (کاهش فشارخون سیستولی ۲۰ میلی‌متر جیوه یا بیشتر یا یا فشارخون دیاستولی ۱۰ میلی‌متر جیوه یا بیشتر پس از ایستادن). در موارد شدیدتر ممکن است شوک هیپوولمیک به صورت کاهش فشارخون، تاکی‌کاردی، انقباض عروق محیطی، سیانوز محیطی، اندام‌های سرد، الیگوری و اختلال وضعیت ذهنی روی دهد [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی [۱]

☑ **تست‌های عملکرد کلیوی (BUN, Cr):** در هیپوولمی به علت کاهش فیلتراسیون گلومرولی (GFR) سطوح BUN و Cr پلاسما افزایش می‌یابد. کراتینین معیار قابل اعتمادتری جهت ارزیابی میزان GFR است زیرا سطح BUN می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله افزایش بازجذب توپولی، افزایش تولید اوره در شرایط کاتابولیک و هیپرالیمنتاسیون و یا کاهش تولید اوره ناشی از کاهش مصرف پروتئین قرار گیرد. نسبت BUN به کراتینین که در حالت طبیعی حدود ۱۰ است ممکن است در هیپوولمی به علت ازوتمی پره‌رنال به بیش از ۲۰ برسد. ☑ در شوک هیپوولمیک ممکن است آزمون‌های عملکرد کبدی و بیومارکرهای قلبی شواهدی از ایسکمی کبدی یا قلبی را نشان دهد.

☑ **گازهای خون شریانی یا وریدی (ABG یا VBG):** همراه با هیپوولمی ممکن است شواهدی از اختلالات اسید و باز دیده شود. به عنوان مثال دفع بیکربنات در بیماران مبتلا به اسهال یک علت بسیار شایع اسیدوز متابولیک در این بیماران است. در شوک هیپوولمیک به دلیل تولید اسید لاکتیک، اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا ایجاد می‌شود. در هیپوولمی ناشی از مصرف دیورتیک، استفراغ یا ساکشن نازوگاستریک ممکن است آلکالوز متابولیک دیده شود.

☑ **سدیم ادرار:** در صورتی که هیپوولمی در زمینه علل غیرکلیوی ایجاد شده باشد پاسخ نوروهورمورال به هیپوولمی باعث افزایش بازجذب سدیم و آب از توپول‌های کلیوی می‌شود، سدیم ادرار کمتر از ۲۰ میلی‌مول در لیتر و اسمولالیت آن بیشتر از ۴۵۰ mosm/kg خواهد بود. در مقابل، در بیماران مبتلا به هیپوولمی با علل کلیوی به علت اختلال عملکرد توپول‌های کلیه در بازجذب سدیم و بیکربنات، سدیم ادرار بیشتر از ۲۰ میلی‌مول در لیتر خواهد بود.

☑ **کلر ادرار:** کلر ادرار نیز شاخص دقیقی جهت ارزیابی حجم مایعات بدن است و مقادیر کمتر از ۲۵ میلی‌مول در لیتر مطرح کننده هیپوولمی است.

✓ **سدیم و پتاسیم خون:** باید جهت بررسی وضعیت الکترولیتی بیمار اندازه‌گیری شود.

✓ **اسمولالیت و وزن مخصوص (SG) ادرار:** در بیماران مبتلا به هیپوولمی، اسمولالیت ادرار معمولاً بالای ۴۵۰ mosm/kg و وزن مخصوص آن بیشتر از ۱۰۱۵ می‌باشد که نشان دهنده افزایش ترشح وازوپرسین (AVP) است. در دیابت بی‌مزه اسمولالیت و وزن مخصوص ادرار پایین گزارش می‌شود که نشان دهنده رقیق شدن نامتناسب ادرار است.

📌 درمان هیپوولمی

اهداف درمانی در هیپوولمی شامل برقراری حجم طبیعی و جایگزینی مایعی است که به طور مداوم از دست می‌رود (ongoing loss) [۱].

✓ هیپوولمی خفیف را می‌توان با مایع درمانی خوراکی جایگزین کرد، در این موارد افزایش میزان آب و سدیم رژیم غذایی توصیه می‌شود [۱].

✓ در هیپوولمی شدید یا در افرادی که قادر به دریافت مایعات خوراکی نیستند تجویز مایعات وریدی توصیه می‌شود [۱].

جدول ۲-۴. انواع سرم‌ها [۲]

نام سرم	Na ⁺ سرم (mmol/l)	انتشار مایع خارج سلولی %
Nacl 5% (Hypertonic Saline)	۸۵۵	۱۰۰
Nacl 3% (Hypertonic Saline)	۵۱۳	۱۰۰
Nacl 0.9 % (Isotonic Saline)	۱۵۴	۱۰۰
Ringer	۱۳۰	۹۷
Nacl 0.45% (Hypotonic Saline)	۷۷	۷۳
Nacl 0.3 % (Hypotonic Saline)	~ ۵۱ / ۳	~ ۶۰
Dextrose 5%	۰	۴۰

✓ در هیپوولمی همراه با سدیم سرمی نرمال یا پایین و یا در صورت بروز شوک و هیپوتانسیون (حتی در صورت وجود هیپرناترمی) سرم نرمال سالین مناسب‌ترین مایع جهت احیا است.

✓ در هیپوولمی همراه با سدیم سرمی بالا (بدون وجود شوک)، دفع آب از سدیم بیشتر است و می‌توان برای درمان از مایعات هیپوتونیک مانند سرم سالین نیم نرمال (half Saline)، یک‌سوم - دوسوم یا دکستروز ۵ درصد استفاده کرد [۱].

✓ سرم رینگر لاکتات در اسیدوز لاکتیک نباید تجویز شود، ضمناً به محلول رینگر نمی‌توان بیکربنات اضافه کرد زیرا منجر به ایجاد کربنات کلسیم (CaCO₃) و رسوب کلسیم می‌شود.

✓ باید توجه داشت به دنبال تجویز سرم‌های قندی گلوکز آن متابولیسم می‌شود و آب خالص باقی می‌ماند. در این موارد تنها یک‌سوم از سرم در فضای خارج سلولی باقی مانده و دوسوم آن وارد سلول‌ها می‌شود.

✓ در افراد مبتلا به خونریزی شدید یا آنمی ممکن است ترانسفوزیون گلبول قرمز فشرده (packed cell) مورد

نیاز باشد؛ به نحوی که هماتوکریت زیر ۳۵ درصد حفظ شود [۱].

✓ در صورت وجود هیپوکالمی، محلول‌های مذکور باید دارای مقادیر مناسبی پتاسیم باشند [۱].

✓ با وجود روش‌های متعدد ذکر شده برای تخمین مقدار مایعات مورد نیاز بیماران هیپوولمیک، این تخمین‌ها در مجموع ارزش زیادی ندارند و بهترین روش جهت ارزیابی کفایت درمان در این بیماران ارزیابی بالینی بیمار و نتایج آزمایشگاهی است [۱].

✓ در صورت بروز شوک لازم است در ساعت اول ۲-۱ لیتر مایع تجویز شود تا پرفیوژن کافی برقرار گردد. سرعت اصلاح شوک باید سریع باشد (حداکثر در عرض ۴ ساعت) تا آسیب مویرگی منجر به ایجاد شوک برگشت‌ناپذیر نشود [3]. تجویز سالین به بیماران مبتلا به شوک باعث ادم ریوی نمی‌شود مگر آن‌که فشار هیدروستاتیک عروق بیش از حد بالا برود. همچنین ممکن است با درمان شوک، ادم محیطی ایجاد شود ولی ایجاد ادم محیطی به تنهایی به معنی قطع جایگزینی مایع نیست [۳].

✓ سرعت تجویز مایعات در هیپوولمی بدون شوک بهتر است تدریجی باشد تا علاوه بر برقراری مناسب حجم، از تجویز مایعات اضافی و بروز ادم ریوی جلوگیری شود [۳].

هیپوناترمی Hyponatremia

منظور از هیپوناترمی غلظت سدیم پلاسما کمتر از ۱۳۵ میلی‌مول در لیتر است. هیپوناترمی یک اختلال شایع در بیماران بستری در بیمارستان است (بیشتر از ۲۲ درصد) [۱].

✓ در ارزیابی بیمار مبتلا به هیپوناترمی قدم اول اندازه‌گیری اسمولالیتیه سرم است. به طور معمول در یک هیپوناترمی واقعی اسمولالیتیه سرم کاهش می‌یابد و به مقادیر کمتر از 275 mosmol/kg می‌رسد [۴].

هیپوناترمی همراه با اسمولالیتیه نرمال

✓ علل هیپوناترمی همراه با اسمولالیتیه نرمال سرم ($275-295 \text{ mosmol/kg}$) عبارتند از [۴]:

۱- سودو هیپوناترمی ناشی از هیپرلیپیدمی یا هیپرپروتئینمی

۲- مصرف گلیسین یا سوربیتول در طی رزکسیون ترانس‌اورترال پروستات یا مثانه (Transurethral resection syndrome)

۳- مصرف گلیسین یا سوربیتول در طی هیستریکتومی یا جراحی لاپاروسکوپی

هیپوناترمی همراه با اسمولالیتیه بالای سرم

✓ علل هیپوناترمی همراه با اسمولالیتیه بالای سرم (بیشتر از 295 mosmol/kg) [۴]:

۱- هیپرگلیسمی (به ازای هر ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش گلوکز سرم نسبت به مقادیر نرمال، سدیم سرم $2/4-1/6$ میلی‌مول در لیتر کاهش می‌یابد)

۲- مصرف مقادیر زیاد مانیتول

هیپوناترمی همراه با اسمولالیتیه پایین

☑ جهت ارزیابی علل هیپوناترمی همراه با اسمولالیتیه پایین سرم (هیپوناترمی حقیقی) ابتدا باید وضعیت حجم مایعات بدن بیمار ارزیابی شود [۱].

هیپوناترمی هیپوولمیک

- مهم‌ترین دیورتیک‌های موثر در بروز هیپوناترمی هیپوولمیک تیازیدها هستند که از طریق ایجاد پلی‌دیپسی و همچنین افزایش دفع سدیم در ادرار منجر به بروز هیپوناترمی می‌شوند [۱].
- در نفروپاتی از دست دهنده سدیم به دلیل اختلال عملکرد توبول‌های کلیوی ممکن است هیپوناترمی ایجاد شود به ویژه در صورت کاهش مصرف خوراکی سدیم، از جمله علل شایع این اختلال می‌توان به ریفلاکس نفروپاتی، نفريت بینابینی، اوروپاتی پس از رفع انسداد دو طرفه مجاری ادراری، بیماری سیستمیک مدولاری و مرحله بهبود نکره‌وز توبولی حاد (ATN) اشاره کرد [۱].
- علل دیورز اسموتیک شامل [۱]:
 - گلیکوزوری (دیابت کنترل نشده)
 - کتونوری (ناشتایی طولانی مدت، کتواسیدوز دیابتی، کتواسیدوز الکلی)
 - بیکربناتوری (اسیدوز توبولر کلیوی، آکالوز متابولیک)
- علل سندرم اتلاف سدیم مغزی شامل: خونریزی ساب آراکنوئید، آسیب تروماتیک مغزی، کرانیوتومی، آنسفالیت و منتزیت هستند. در این اختلال ناتریورز نامتناسب منجر به بروز هیپوناترمی می‌شود. افتراق سندرم اتلاف سدیم مغزی از SIADH بسیار مهم است زیرا هر یک رویکرد درمانی متفاوتی دارند. سندرم اتلاف سدیم مغزی به طور تپیک به جایگزینی با سالین ایزوتونیک پاسخ می‌دهد [۱].

هیپوناترمی هیپروولمیک

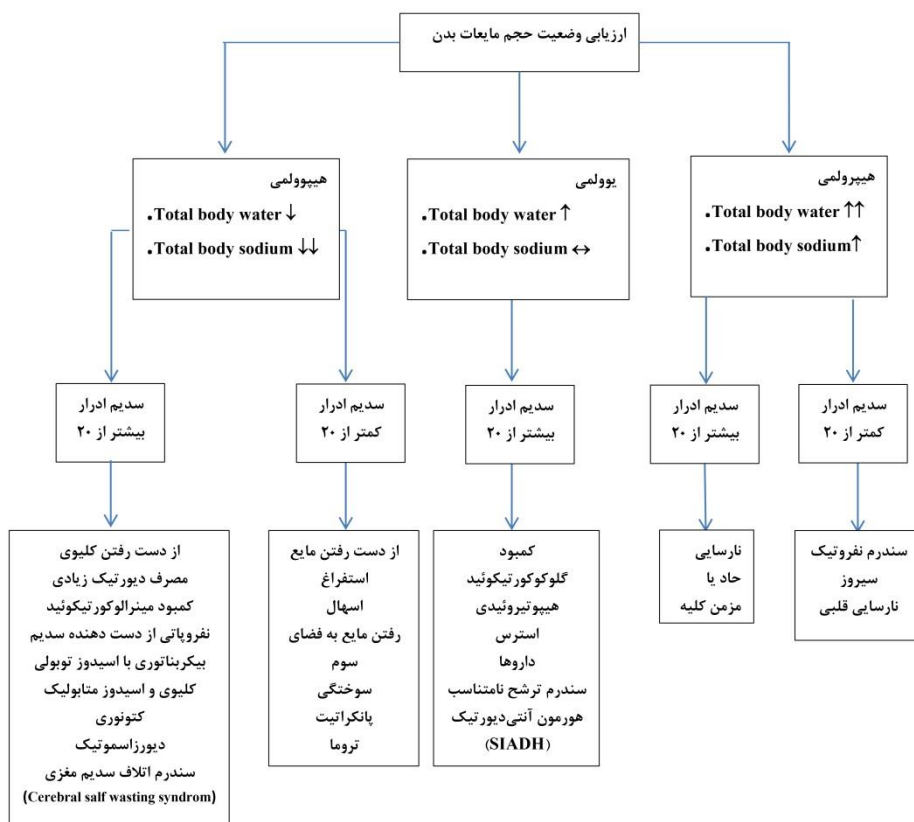
- در هیپوناترمی هیپروولمیک میزان هیپوناترمی شاخص غیرمستقیمی از فعال شدن مسیر نوروهورمونال و یک شاخص مهم در تعیین پیش‌آگهی است [۱].
- در سندرم نفروتیک، سیروز و نارسایی قلبی به‌طور معمول غلظت سدیم ادرار بسیار پایین و کمتر از ۱۰ میلی‌مول در لیتر است [۱].

هیپوناترمی یوولمیک

- سندرم ترشح نامتناسب هورمون آنتی‌دیورتیک (SIADH) از علل شایع هیپوناترمی یوولمیک است، جهت ایجاد هیپوناترمی در سندرم ترشح نامتناسب هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH) لازم است بیمار مصرف آب آزاد نیز داشته باشد. بدیهی است بیماران مبتلا به SIADH به‌طور کامل یوولمیک نیستند و یک افزایش حجم ساب‌کلینیکال ناشی از ترشح مقادیر زیاد ADH دارند [۱].
- از علل SIADH می‌توان به موارد زیر اشاره کرد [۱]:
 - بدخیمی‌ها: شایع‌ترین بدخیمی همراه سندرم ترشح نامتناسب ADH، کارسینوم سلول کوچک ریه است که ۷۵ درصد موارد را به خود اختصاص می‌دهد.
 - بیماری‌های ریوی: پنومونی، سل، افوزیون پلور

- بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی: تومورها، خونریزی ساب آراکنوئید، مننژیت.
- داروها: SSRI، TCA، NSAID، اکسیژن، داروهای آنتی‌سایکوتیک، کاربامازپین، نیکوتین، نازکوتیک‌ها، اکستازی (MDMA = 3, 4-methylenedioxymethamphetamine)، وازوپرسین، کلوفیرات.
- اختلالات ژنتیکی: مانند موتاسیون در گیرنده‌های V2 محل اثر ADH در توبول‌های کلیوی. با اختلال عملکرد این گیرنده‌ها سندرم ترشح نامتناسب ADH نفروژنیک ایجاد می‌شود.
- ورزش‌های استقامتی: مانند ماراتون
- بیهوشی عمومی
- تهوع
- استرس
- درد

– در نارسایی اولیه آدرنال کمبود آلدوسترون موجود در گردش خون منجر به بروز هیپوناترمی هیپوولمیک می‌شود. در حالی که در نارسایی ثانویه آدرنال به دلیل کمبود گلوکوکورتیکوئید هیپوناترمی یوولمیک ایجاد می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها دارای اثر فیدبک منفی بر ترشح ADH از هیپوفیز خلفی هستند [۱].



شکل ۱-۴. الگوریتم رویکرد تشخیصی به هیپوناترمی [۱]

- هیپوتیروئیدی از طریق کاهش برون‌ده قلبی، کاهش فیلتراسیون گلومرولی و افزایش ترشح ADH در پاسخ به محرک‌های همودینامیک منجر به بروز هیپوناترمی یوولمیک می‌شود [۱].

☑ هیپوناترمی و مصرف کم املاح غذایی (Solute) [۱]:

هیپوناترمی همچنین می‌تواند در بیماران با رژیم غذایی نامناسب حاوی مقادیر بسیار کم املاح ایجاد شود. این اختلال به طور کلاسیک در افراد الکلی دیده می‌شود که تنها ماده مغذی مصرفی آن‌ها آبجو است (beer potomania)، زیرا آبجو حاوی مقادیر بسیار کم سدیم (حداکثر ۲-۱ میلی‌مول در لیتر) و پروتئین است. این سندرم همچنین در بیماران غیرالکلی با مصرف بسیار کم املاح غذایی مانند رژیم غذایی گیاه‌خواری شدید یا رژیم غذایی چای و نان تست (tea and toast) در افراد مسن دیده می‌شود. در این اختلال، دفع بسیار کم املاح در ادرار، دفع آب از طریق کلیه‌ها را محدود می‌کند و پس از پلی‌دیپسی نسبتاً متوسط در این بیماران هیپوناترمی بروز می‌کند. در این موارد اسمولالیت‌ه ادراری بسیار پایین (کمتر از ۲۰۰-۱۰۰ mosm/kg) و غلظت سدیم ادرار کمتر از ۲۰-۱۰ میلی‌مول در لیتر است.

یافته‌های بالینی

در هیپوناترمی علائم به دلیل شیفت اسموتیک مایع از داخل عروق به فضای بین‌سلولی و سپس به داخل سلول‌های مغزی ایجاد می‌شود (Cerebral edema). بنابراین علائم به‌طور اولیه نورولوژیک هستند و شدت آن‌ها به سرعت کاهش سدیم پلاسما بستگی دارد [۱].

☑ در هیپوناترمی حاد، ادم حاد مغزی در ابتدا باعث بروز علائمی نظیر تهوع، استفراغ و سردرد می‌شود. این عوارض می‌تواند به سرعت به سمت تشنج، فتق ساقه مغز، اغما و مرگ پیشرفت کند. عارضه مهم دیگر هیپوناترمی حاد نارسایی تنفسی نرموکاپنیک یا هیپرکاپنیک است، هیپوکسی همراه می‌تواند آسیب عصبی را تقویت کند [۱]. زنان به ویژه قبل از یائسگی با شیوع بسیار بیشتری نسبت به مردان در معرض ابتلا به ادم مغزی و عوارض شدید عصبی ناشی از هیپوناترمی قرار دارند [۱].

در صورتی که روند هیپوناترمی به مدت ۴۸ ساعت یا بیشتر تداوم داشته باشد هیپوناترمی مزمن نامیده می‌شود. در هیپوناترمی مزمن اسمول‌های ارگانیک شامل کراتین، بتائین، گلوتامات، میواینوزیتول و تائورین از سلول‌های مغزی خارج می‌شود و باعث کاهش اسمولالیت‌ه داخل سلولی می‌شوند. به این ترتیب گرادیان اسمزی که طی هیپوناترمی منجر به شیفت مایع به داخل سلول‌های مغزی می‌شود، کاهش می‌یابد. البته این پاسخ سلولی به هیپوناترمی مزمن به طور کامل مانع بروز علائم نمی‌شود و در سدیم سرمی کمتر از ۱۲۵ میلی‌مول در لیتر ممکن است تهوع، استفراغ، کنفوزیون و تشنج بروز نماید. در هیپوناترمی مزمن به علت اختلال عملکرد نورولوژیک و افزایش خطر افتادن و همچنین به دلیل کاهش دانسیته استخوان خطر شکستگی‌های استخوانی نیز افزایش می‌یابد [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی [۱]

☑ اندازه‌گیری اسمولالیت‌ه سرم که در هیپوناترمی واقعی کاهش می‌یابد (کمتر از ۲۷۵ mosm/kg).

☑ اندازه‌گیری سطح پروتئین تام سرم و پروفایل لیپید جهت بررسی هیپوناترمی کاذب.

☑ اندازه‌گیری سطح گلوکز سرم جهت بررسی هیپرگلیسمی و اصلاح سدیم پلاسما در صورت لزوم (به ازای هر ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش گلوکز سرم از مقادیر نرمال، سدیم سرم ۲/۴-۱/۶ میلی‌مول در لیتر کاهش می‌یابد).

- ✓ اندازه‌گیری سطح پتاسیم سرم: هیپوکالمی می‌تواند نشان دهنده نارسایی اولیه آدرنال و هیپوآلدوسترونیسم باشد.
- ✓ اندازه‌گیری سطح اوره نیتروژن خون و کراتینین (Cr و BUN) سرم به تشخیص نارسایی کلیوی به عنوان علت هیپوناترمی کمک می‌کند.
- ✓ اندازه‌گیری سطح اسید اوریک سرم: بیماران مبتلا به SIADH به طور تیپیک هیپواوریسیمیک هستند و در آنها سطح اسید اوریک سرم کمتر از ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. در مقابل بیماران مبتلا به هیپوناترمی هیپوولمیک به علت افزایش بازجذب اسید اوریک در توبول پروگزیمال کلیه معمولاً هیپرواوریسیمیک هستند. (یک تفاوت مهم SIADH با سندرم از دست رفتن سدیم مغزی).
- ✓ اندازه‌گیری اسمولالیت و الکترولیت‌های ادرار نیز بسیار مهم است. در هیپوناترمی معمولاً انتظار می‌رود اسمولالیت ادرار کمتر از ۱۰۰ mosm/kg باشد و اگر اسمولالیت بالاتر از این حد باشد تشخیص SIADH مطرح می‌شود. در SIADH سدیم ادرار بالای ۳۰ میلی‌مول در لیتر است.
- ✓ در شرایط بالینی مناسب، لازم است عملکرد غدد تیروئید، آدرنال و هیپوفیز مورد ارزیابی قرار گیرد.

درمان هیپوناترمی

- سه نکته مهم که در درمان هیپوناترمی باید مورد توجه قرار گیرد [۱]:
- ارزیابی وجود و شدت علائم هیپوناترمی که تعیین کننده فوریت و اهداف درمان است.
- توجه به خطر بروز سندرم دمیلینه شدن اسموتیک (ODS).
- در هیپوناترمی پاسخ به مداخلات درمانی بسیار غیرقابل پیش‌بینی است؛ به همین جهت مونیتورینگ مکرر غلظت سدیم پلاسما (هر ۴-۲ ساعت) حین اصلاح بسیار ضروری است.
- ✓ **هیپوناترمی خفیف** بدون علامت اغلب اهمیت بالینی ناچیزی دارد و نیاز به درمان ندارد [۱].
- ✓ در صورت وجود هیپوکالمی به صورت همزمان حتماً باید هیپوکالمی اصلاح شود، زیرا اصلاح هیپوکالمی خود منجر به اصلاح هیپوناترمی خواهد شد (به مبحث هیپوکالمی مراجعه کنید) [۱].

هیپوناترمی هیپوولمیک

درمان هیپوناترمی در بیماران مبتلا به کاهش حجم مایع خارج سلولی شامل هیدراتاسیون داخل وریدی با سالیन ایزوتونیک است؛ به ویژه اگر فشارخون پایین باشد باید از سالین ایزوتونیک استفاده شود. اکثر موارد هیپوناترمی هیپوولمیک از طریق کاهش ترشح ADH به این درمان پاسخ می‌دهد [۱].

☼ **نکته:** نرمال سالین یک غلط مصطلح است زیرا از نظر علم شیمی محلولی نرمال است که ۱ اکی‌والان در لیتر یا ۱۰۰۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر غلظت داشته باشد. در حقیقت از آنجا که محلولی با ۱۵۴ میلی‌اکی‌والان در لیتر تونیسیته‌ای برابر با تونیسیته بدن دارد به غلط به آن نرمال سالین گفته می‌شود؛ در صورتی که واژه سالین ایزوتونیک مناسب‌تر است.

هیپوناترمی هیپروولمیک

درمان در مواردی که ادم وجود دارد محدودیت مصرف آب و نمک (بیشتر آب) است. در نارسایی قلبی ممکن است این کار مشکل باشد، چون برون‌ده قلبی پایین منجر به ترشح آنژیوتانسین II می‌شود و آنژیوتانسین II تشنگی را تحریک می‌کند. در برخی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی استفاده از دیورتیک لوپ به همراه مهارکننده ACE

می‌تواند مفید باشد [۱].

هیپوناترمی یوولمیک (Euolemic hyponatremia)

✓ درمان اصلی هیپوناترمی یوولمیک درمان پاتولوژی زمینه‌ای است (هیپوتیروئیدی، نارسایی ثانویه آدرنال و علل SIADH) [۱].

✓ اساس درمان SIADH محدودیت مصرف مایعات همراه با دریافت سدیم کافی و رژیم غذایی پر پروتئین است. از آنجا که در SIADH هیپوناترمی به طور مزمین ایجاد می‌شود و سلول‌های مغزی به این وضعیت عادت کرده‌اند، اصلاح باید بسیار آهسته باشد تا از بروز دمیلینه شدن پل مغزی جلوگیری شود.

✓ نسبت الکترولیت‌های ادرار به سدیم پلاسما $\frac{\text{urine Na} + \text{urine K}}{\text{plasma Na}}$ به عنوان شاخص مناسبی از دفع آب آزاد (بدون الکترولیت) مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱].

بیماران با نسبت بیشتر از ۱ باید محدودیت مایعات شدیدتری داشته باشند: دریافت مایعات به میزان ۵۰۰ میلی‌لیتر در روز.

بیماران با نسبت حدود ۱: دریافت مایعات به میزان ۷۰۰-۵۰۰ میلی‌لیتر در روز.

بیماران با نسبت بیشتر از ۱: دریافت مایعات به میزان کمتر از ۱۰۰۰ میلی‌لیتر در روز.

بسیاری از بیماران مبتلا به SIADH به درمان ترکیبی با فوروزماید خوراکی ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز (ممکن است در نارسایی کلیه دوزهای بالاتری مورد نیاز باشد) و قرص نمک خوراکی پاسخ می‌دهند [۱].

✓ **دمکلوسیکلین (demeclocycline)** یک مهارکننده قوی تبوول‌های جمع‌کننده در پاسخ به ADH است و در صورت عدم پاسخ به درمان با فوروزماید و قرص نمک خوراکی می‌توان از آن استفاده کرد. با این حال این دارو دارای خواص نفروتوکسیک است و به خصوص در بیماران سیروتیک نباید استفاده شود زیرا خطر نفروتوکسیسیته دمکلوسیکلین در این بیماران بسیار بالا است [۱].

✓ **آنتاگونیست‌ها وازوپرسین (AVP)** یا واپتان‌ها در درمان SIADH و هیپوناترمی هیپرولمیک ناشی از نارسایی قلبی و سیروز بسیار موثر هستند و به طور واضحی غلظت سدیم پلاسما را از طریق افزایش کلیانس آب آزاد افزایش می‌دهند. تولوایپتان (tolvaptan) تنها واپتان خوراکی (آنتاگونیست گیرنده V_2) و کونیوایپتان (conivaptan) تنها واپتان داخل وریدی (آنتاگونیست گیرنده‌های V_1A و V_2 با خطر متوسط کاهش فشارخون ناشی از مهار گیرنده V_1A) تایید شده و در دسترس است. درمان با واپتان‌ها باید در بیمارستان آغاز شود. همراه با مصرف مقادیر زیاد مایعات (بیشتر از ۲ لیتر در روز) و مونیتورینگ دقیق غلظت سدیم در مصرف مزمین تولوایپتان اختلال عملکرد کبدی گزارش شده است. از این رو مصرف این دارو باید به کمتر از ۱ تا ۲ ماه محدود شود [۱].

✓ بیماران با هیپوناترمی ناشی از رژیم غذایی نامناسب و مصرف کم املاح (Low Solute) به درمان با سالین ایزوتونیک و شروع یک رژیم غذایی مناسب بسیار سریع پاسخ می‌دهند [۱].

سرعت اصلاح هیپوناترمی

اصلاح سریع هیپوناترمی بیشتر از ۱۰-۸ میلی‌مول در لیتر طی ۲۴ ساعت یا بیشتر از ۱۸ میلی‌مول در لیتر طی ۴۸ ساعت می‌تواند منجر به سندرم دمیلینه شدن اسموتیک (ODS) شود. این سندرم به طور کلاسیک باعث آسیب پل مغزی می‌شود و بیمار ۲۴ ساعت یا بیشتر پس از اصلاح سریع هیپوناترمی با پاراپارزی یا کوادری‌پارزی، دیسفاژی،

دیس‌آرتری، دو بینی، سندرم قفل شدن (locked-in) و یا کاهش سطح هوشیاری مراجعه می‌کند. از علائم گزارش شده در میلیولیز خارج پل مغزی می‌توان به آتاکسی، موتیسم، پارکینسونیسم، دیستونی و کاتاتونی اشاره کرد [۱].

باید توجه داشت که سندرم دمیلینه شدن اسموتیک (ODS) می‌تواند در جریان اصلاح آهسته و متناسب سدیم، به ویژه در بیمارانی که سایر عوامل خطر شامل الکلیسم، سوء تغذیه، هیپوکالمی، پیوند کبد و آسیب آنوکسیک مغز دارند نیز، ایجاد شود [۱].

درمان هیپوناترمی حاد علامت‌دار سالین هیپرتونیک ۳ درصد با هدف افزایش غلظت سدیم پلاسما به میزان ۱ تا ۲ میلی‌مول در لیتر در ساعت و حداکثر ۶-۴ میلی‌مول در لیتر است. این افزایش غلظت سدیم پلاسما، اغلب برای رفع علائم حاد و شدید کافی است و پس از آن اصلاح سدیم با سرعت کمتری انجام می‌شود؛ به گونه‌ای که سدیم حداکثر ۱۰-۸ میلی‌مول در لیتر در ۲۴ ساعت اول اصلاح شود. در طی درمان باید غلظت سدیم پلاسما هر ۴-۲ ساعت مونیتور شود. استفاده از اکسیژن کمکی و تهویه مکانیکی در هیپوناترمی حاد بسیار مهم است و در صورتی که بیمار به سمت ادم حاد ریه یا نارسایی تنفسی هیپرکاپنیک پیشرفت کند، می‌توان از فوروامید داخل وریدی جهت درمان استفاده کرد. آنتاگونیست‌های وازوپرسین نقش تایید شده‌ای در درمان هیپوناترمی حاد ندارند [۱].

بیماران مبتلا به هیپوناترمی مزمن (هیپوناترمی که بیش از ۴۸ ساعت طول کشیده باشد) در خطر بیشتری برای ابتلا به سندرم دمیلینه شدن اسموتیک (ODS) قرار دارند. در این بیماران باید سرعت اصلاح سدیم بسیار آهسته باشد؛ به گونه‌ای که سدیم سرم کمتر از ۳/۰ میلی‌مول در لیتر در ساعت، کمتر از ۱۰-۸ میلی‌مول در لیتر در ۲۴ ساعت اول و کمتر از ۱۸ میلی‌مول در لیتر در ۴۸ ساعت اول اصلاح شود [۱].

در حین درمان، سدیم سرم باید پایش شود و اگر سرعت اصلاح بیش از میزان مورد نظر باشد جهت جلوگیری از بروز عوارض و حفظ سرعت اصلاح سدیم در محدوده مجاز می‌توان از انفوزیون سرم‌های هیپوتونیک مثل سالین نیم نرمال، یک سوم، دو سوم، دکستروز ۵ درصد و یا آنالوگ وازوپرسین (DDAVP) استفاده کرد [۱].

در بیماران مبتلا به هیپوناترمی حاد بدون علامت با سدیم سرم کمتر از ۱۳۰ میلی‌مول در لیتر، بولوس ۵۰ میلی‌لیتر محلول سالین ۳ درصد (یعنی سالین هیپرتونیک) توصیه می‌شود تا از افت بیشتر سدیم سرم جلوگیری شود؛ مگر آن که هیپوناترمی در حال اصلاح خود به خودی باشد. در بیماران مبتلا به هیپوناترمی حاد علامت‌دار (حتی علائم خفیف) با سدیم کمتر از ۱۳۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر که علائمی دارند که ممکن است به دلیل افزایش فشار داخل جمجمه باشد (تشنج، خواب‌آلودگی، اغما، ایست تنفسی، سردرد، حالت تهوع، استفراغ، لرزش، اختلال در راه رفتن یا حرکت، یا گیجی)، درمان با بولوس ۱۰۰ میلی‌لیتر سالین ۳ درصد توصیه می‌شود و در صورت ادامه علائم، تا دو دوز ۱۰۰ میلی‌لیتر اضافی (تا دوز کلی ۳۰۰ میلی‌لیتر) نیز قابل تجویز خواهد بود. هر بولوس در طی ۱۰ دقیقه تزریق می‌شود [۵].

تخمین میزان سدیم مورد نیاز

با وجود تخمین میزان سدیم مورد نیاز طی درمان، ممکن است پیشرفت درمان در بالین بیمار متفاوت باشد زیرا میزان سدیم دفع شده در ادرار در این فرمول‌ها لحاظ نشده است. بنابراین مهم‌ترین اصل برای تخمین کفایت درمان و سرعت آن اندازه‌گیری مرتب الکترولیت‌ها و معاینه بالینی بیمار است.

برای تخمین سدیم مورد نیاز ما یکی از دو روش زیر را توصیه می‌کنیم.

☑ برای تخمین میزان سدیم مورد نیاز از فرمول زیر استفاده می‌شود [۱].

(سدیم بیمار - سدیم مورد نظر) $\times$ TBW = سدیم مورد نیاز

میزان آب بدن بر حسب سن و جنس متفاوت است

در کودکان $TBW = 0.6 \times \text{Body weight}$

در بالغین - مذکر $TBW = 0.6 \times \text{Body weight}$

در بالغین - مونث $TBW = 0.5 \times \text{Body weight}$

در افراد مسن - مذکر $TBW = 0.5 \times \text{Body weight}$

در افراد مسن - مونث $TBW = 0.45 \times \text{Body weight}$

به عنوان مثال برای ۵ میلی‌مول در لیتر تغییر سدیم در یک مرد ۵۰ کیلوگرمی نیاز به $۱۵۰ = ۵ \times ۵۰ \times ۰/۶$ میلی‌مول سدیم است. پس از محاسبه میزان تغییر سدیم سرم به ازای ۱ لیتر سرم مورد نظر می‌توان با اجرای یک تناسب ساده میزان سرم مورد نظر را به دست آورد. می‌توان با تجویز حدود ۳۰۰ میلی‌لیتر سرم سدیم کلرید ۳ درصد که حاوی ۵۱۳ میلی‌مول در لیتر سدیم است به این هدف دست یافت.

روش دیگر برای تخمین اصلاح هیپوناترمی استفاده از فرمول زیر است که توسط آدروگه و مادایاس در مقاله مروری هیپوناترمی عنوان شده است [۲]. (توصیه نگارنده استفاده از این روش است):

$$\text{تغییر در سدیم سرم به ازای هر ۱ لیتر سرم} = \frac{\text{سرمی بیمار} - Na - (\text{سرم تجویزی} + Na)}{TBW + 1}$$

پس از محاسبه میزان تغییر سدیم سرم به ازای ۱ لیتر سرم مورد نظر می‌توان با اجرای یک تناسب میزان سرم مورد نیاز برای تغییر سرمی مطلوب را بدست آورد [۲].

از آنجایی که درمان هیپوناترمی جنبه کاربرد عملی دارد برای تفهیم بهتر مطلب، چند مثال از مقاله مروری هیپوناترمی آورده شده‌اند. این مقاله برای تخمین مقدار سدیم مورد نیاز فرمول دوم را توصیه کرده و استفاده از فرمول اول را چندان درست نمی‌داند [۲]. توضیحات اضافی نگارنده درون کروشه آورده شده است.

مثال ۱

یک مرد ۵۸ ساله مبتلا به کارسینوم سلول کوچک ریوی به علت خواب آلودگی و گیجی به اورژانس آورده می‌شود. بیمار از نظر بالینی یوولومیک است و ۶۰ کیلوگرم وزن دارد. یافته‌های آزمایشگاهی به قرار زیر است:

K: 3.9mmol/L, Na:108mmol/L, Urine osmolality: 600 mosm/Kg, Cr: 0.5mg/dl, Serum osmolality: 220mosm/Kg

پزشک تشخیص هیپوناترمی هیپوتونیک به علت SIADH ناشی از تومور را مطرح می‌کند زیرا اسمولالیتیه ادرار بالاست. برنامه درمانی برای این بیمار عبارت است از محدودیت مصرف آب [با دریافت سدیم و پروتئین کافی]، تزریق ۲۰ میلی‌گرم فورزماید وریدی و انفوزیون سالین هیپرتونیک. [فورزماید جهت کاهش اسمولالیتیه ادرار و جلوگیری از دفع سدیم در ادرار تجویز شده است].

با توجه به فرمول، ۱ لیتر کلرید سدیم ۳ درصد می‌تواند سدیم سرم را $۱۰/۹$ میلی‌مول در لیتر افزایش دهد:

$$۱۰/۹ = (۱ + ۶۰ \times ۰/۶) : (۵۱۳ - ۱۰۸)$$

پزشک تصمیم می‌گیرد که به عنوان هدف اولیه سدیم سرم را ۵ میلی‌مول در لیتر در عرض ۱۲ ساعت افزایش دهد:

بنابراین حدود ۴۶۰ میلی‌لیتر سدیم کلرید ۳ درصد در عرض ۱۲ ساعت به بیمار تجویز می‌شود [یعنی با سرعت ۳۸ میلی‌لیتر در ساعت].

اگر بخواهیم این قسمت از مسأله را از روش اول محاسبه کنیم چنین می‌شود:

(سدیم بیمار - سدیم موردنظر) $\times$ TBW = مقدار سدیم مورد نیاز
 مقدار سدیم مورد نیاز برابر است با: $180 = 0.6 \times 60 \times 5$ میلی‌مول در لیتر. بنابراین در عرض ۱۲ ساعت باید ۱۸۰/۵۱۳ (۰/۳۵) لیتر یا ۳۵۰ میلی‌لیتر سرم سدیم کلرید ۳ درصد به بیمار تجویز شود. همان‌طور که ملاحظه می‌فرمایید مقدار مایع محاسبه شده با این روش از روش قبلی کمتر است.

۱۲ ساعت پس از پذیرش بیمار سدیم سرم به ۱۱۴ میلی‌مول در لیتر می‌رسد. بیمار کمی خواب آلوده است ولی می‌توان او را از خواب بیدار کرد. سالین هیپرتونیک متوقف می‌شود ولی محدودیت مایع و پایش دقیق ادامه می‌یابد. هدف جدید درمان افزایش سدیم سرم تا ۲ میلی‌مول در لیتر در ۱۲ ساعت آینده است. [در این مساله سرعت اصلاح بسیار پایین در نظر گرفته شده است و حداکثر اصلاح ۷ میلی‌مول در لیتر در ۲۴ ساعت در نظر گرفته شده است که علت این امر اتیولوژی هیپوناترمی می‌باشد. از آنجایی که در SIADH هیپوناترمی به‌طور مزمن ایجاد می‌شود و سلول‌های مغزی به این وضعیت عادت کرده‌اند، اصلاح باید بسیار آهسته باشد تا از بروز دمیلینه شدن پل مغزی جلوگیری شود].

مثال ۲

یک خانم ۳۲ ساله که قبلاً سالم بوده است به علت سه حمله تشنجی بعد از آپاندکتومی به اورژانس آورده می‌شود. به بیمار ۲۰ میلی‌گرم دیازپام و ۲۵۰ میلی‌گرم فنی‌توئین وریدی تزریق می‌شود. در شرح حال بیمار پس از جراحی ۳ لیتر دکستروز ۵ درصد به بیمار تزریق شده و بیمار مقادیر نامعلومی آب نوشیده است. از نظر بالینی بیمار یوولومیک است و ۴۶ کیلوگرم وزن دارد. بیمار در وضعیت استوپور است و به تحریک دردناک پاسخ می‌دهد ولی فرمان‌ها را اجرا نمی‌کند. یافته‌های آزمایشگاهی به قرار زیر است:

تشخیص پزشک در مورد این بیمار عبارت از هیپوناترمی به علت احتباس آب در وضعیت پس از عمل [ترشح ADH پس از عمل زیاد شده است]. برنامه درمانی که پزشک در نظر می‌گیرد عبارت است از محدود کردن مصرف آب، تزریق ۲۰ میلی‌گرم فورزماید وریدی و تجویز سالین هیپرتونیک (سدیم کلرید ۳ درصد).

با توجه به فرمول، ۱ لیتر سرم کلرید سدیم ۳ درصد باعث اصلاح ۱۶/۷ میلی‌مول در لیتر سدیم پلاسما می‌شود:

$$16/7 = (1 + 46 \times 0/5) : (112 - 513)$$

با توجه به وضعیت وخیم بیمار پزشک تصمیم می‌گیرد که در ۳ ساعت اول سدیم بیمار را ۳ میلی‌مول در لیتر افزایش دهد؛ بنابراین ۱۸۰ میلی‌لیتر از سدیم کلرید ۳ درصد را در ۳ ساعت [یا ۶۰ میلی‌لیتر در ساعت برای ۳ ساعت] به بیمار انفوزیون می‌کند.

سه ساعت بعد سدیم سرمی بیمار به ۱۱۵ میلی‌مول در لیتر می‌رسد. تشنج متوقف شده است ولی پاسخ‌دهی بیمار هنوز بهتر نشده است. هدف جدید عبارت است از ۳ میلی‌مول در لیتر افزایش سدیم سرم در عرض ۶ ساعت. برای این منظور انفوزیون کلرید سدیم ۳ درصد با سرعت ۳۰ میلی‌لیتر در ساعت ادامه می‌یابد (۱۸۰ میلی‌لیتر برای ۶ ساعت).

۹ ساعت پس از پذیرش بیمار سدیم ۱۱۹ میلی‌مول در لیتر است. تشنج جدید وجود نداشته و بیمار دستورات ساده را اجرا می‌کند. انفوزیون سالین هیپرتونیک متوقف می‌شود ولی پایش دقیق وضعیت بالینی و سدیم بیمار ادامه می‌یابد. اگر سرعت اصلاح سدیم از میزان هدف (۸ میلی‌مول در لیتر در روز) بیشتر شود باید به بیمار محلول‌های هیپوتونیک تجویز کرد.

[در اینجا سرعت اصلاح سریع است زیرا علائم تهدید کننده حیات وجود دارد و هیپوناترمی به صورت ناگهانی ایجاد

شده است - نگارنده].

مثال ۳

یک خانم ۶۸ ساله به علت خواب آلودگی و سنکوپ به اورژانس آورده می‌شود. بیمار تحت درمان با رژیم کم سدیم و ۲۵ میلی گرم هیدروکلروتیازید برای هیپرتانسیون قرار داشته است. او در سه روز گذشته دچار اسهال شده است. وزن او ۶۰ کیلوگرم است. فشار خون ۹۶/۵۶ میلی‌متر جیوه و ضربان قلب ۱۱۰ در دقیقه است. وریدهای ژوگولار برجسته نیستند و تورگور پوستی کاهش یافته است. یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از:

Na: 106mmol/L, K: 2.2mmol/L, HCO_3^- : 26mmol/L, BUN: 46mg/dl, Cr: 1.4mg/dl, Serum osmolality: 232osm/Kg, Urine osmolality: 650mosm/Kg

پزشک در مورد این بیمار تشخیص هیپوناترمی به علت تیازید و دفع گوارشی سدیم و پتاسیم را مطرح می‌کند. هیدروکلروتیازید قطع می‌شود و مصرف آب محدود می‌شود. برنامه درمانی در مورد این بیمار درمان با سالین ایزوتونیک به همراه ۳۰ میلی‌مول در لیتر پتاسیم است. (اهمیت تزریق پتاسیم از سدیم بیشتر است. برای توضیحات بیشتر به مبحث هیپوکالمی مراجعه کنید).

با توجه به فرمول، ۱ لیتر از محلول فوق، سدیم سرم را ۲/۸ میلی‌مول در لیتر بالا خواهد برد:

$$\frac{2}{8} = (1 + 0.45 \times 0) : (154 + 30)$$

با توجه به وضعیت همودینامیک بیمار پزشک تصمیم می‌گیرد تا برای ۲ ساعت سرم را با سرعت ۱ لیتر در ساعت انفوزیون کند. در پایان این مدت فشار خون ۱۲۸/۷۲ میلی‌متر جیوه است، وضعیت ذهنی بهتر می‌شود و سدیم سرم به ۱۱۲ میلی‌مول در لیتر و پتاسیم به ۳ میلی‌مول در لیتر می‌رسد.

در اینجا پزشک متوجه می‌شود که با توجه به اصلاح حجم بیمار تحریک غیراسموتیک ترشح وازوپرسین متوقف خواهد شد و اصلاح هیپوناترمی از این به بعد ممکن است بسیار سریع شود. بنابراین تصمیم می‌گیرد که از این به بعد سرم سالین ۰/۴۵ درصد (half saline) که حاوی ۳۰ میلی‌مول در لیتر پتاسیم می‌باشد را با سرعت ۱۰۰ میلی‌لیتر در ساعت انفوزیون کند. با وجود آن که طبق فرمول:

$$-0.17 = (1 + 27) : (112 - (154 + 30))$$

به نظر می‌رسد که محلول فوق نباید موجب افزایش سدیم شود، کمتر بودن سدیم و پتاسیم در ادرار نسبت به سرم باعث پیشرفت در اصلاح هیپوناترمی می‌شود.

۱۲ ساعت پس از پذیرش بیمار وضعیت بیمار بهبود یافته، سدیم سرم به ۱۱۴ میلی‌مول در لیتر و پتاسیم به ۳/۲ میلی‌مول در لیتر رسیده است. برای کاهش سرعت اصلاح در ۱۲ ساعت بعد، تزریق سرم دکستروز ۵ درصد که حاوی ۳۰ میلی‌مول در لیتر پتاسیم است، برای بیمار برابر با سرعت دفع ادرار در نظر گرفته می‌شود. [در اینجا پس از اصلاح کمبود حجم ممکن است اصلاح هیپوناترمی به علت کاهش وازوپرسین بسیار سریع شود که ممکن است خطرناک باشد و باید با تزریق سرم هیپوتونیک از این اصلاح سریع جلوگیری کرد.

تمرین

در هر یک از موارد زیر درمان مناسب را با مورد طرح شده مطابقت دهید [۶]:

۱. مرد ۴۱ ساله با ESRD، ادم محیطی خفیف سدیم Na=۱۲۵ meq/L

۲. زن ۵۳ ساله با کارسینوم سلول کوچک ریه با $\text{Na} = 107 \text{ meq/L}$ و اسمولالیتة ادرار 640 mosm/kg
۳. زن ۲۷ ساله با اسهال مزمن، کاهش تورگور پوستی و $\text{Na} = 126 \text{ meq/L}$
۴. مرد ۳۸ ساله مبتلا به میلوم مولتیپل با $\text{Na} = 127 \text{ meq/L}$ ، اسمولالیتة پلاسمایی 286 mosm/kg
۵. مرد دیابتیک مبتلا به نارسایی قلبی، $\text{Na} = 12 \text{ meq/L}$ ، اسمولالیتة ادرار 268 mosm/kg
۶. زن ۴۹ ساله با کارسینوم ریه، $\text{Na} = 118 \text{ meq/L}$ ، و اسمولالیتة ادراری 290 mosm/kg

درمان‌ها:

- a. محدودیت آب با دریافت سدیم کافی
 - b. محدودیت آب و نمک
 - c. نیاز به درمان ندارد
 - d. سالین ایزوتونیک
 - e. سالین هیپرتونیک
 - f. سالین هیپرتونیک + دیورتیک لوپ
- جواب: ۱. (b) - ۲. (f) - ۳. (d) - ۴. (c) سودو هیپوناترمی مطرح است ۵. (b) - ۶. (a, e)

هیپرناترمی Hypernatremia

هیپرناترمی با غلظت سدیم پلاسما بیشتر از 145 mmol/L میلی‌مول در لیتر مشخص می‌شود [۱]. علی‌رغم شیوع کمتر هیپرناترمی نسبت به هیپوناترمی، هیپرناترمی با مورتالیتة بیشتر از ۶۰-۴۰ درصد همراه است که اغلب به دلیل شدت بیماری‌های زمینه‌ای همراه آن است [۱].

✓ سالمندان مبتلا به اختلال احساس تشنگی و یا در صورت کاهش دسترسی به مایعات، در معرض بیشترین خطر ابتلا به هیپرناترمی قرار دارند. به ندرت ممکن است یک نقص مرکزی در عملکرد اسمورسپتورهای هیپوتالاموسی افراد سالمند ایجاد شود که منجر به کاهش احساس تشنگی و کاهش ترشح وازوپرسین (AVP) می‌شود. از علل بروز این نقص می‌توان به تومور اولیه یا متاستاتیک مغزی، انسداد یا لیگاسیون شریان ارتباطی قدامی مغز (Anterior Communicating Artery)، هیدروسفالی، تروما و التهاب اشاره کرد [۱].

✓ هیپرناترمی اغلب نتیجه از دست دادن آب و سدیم (آب به میزان بیشتر از سدیم) است:
- از علل دفع نامحسوس آب می‌توان به تب، ورزش، قرار گرفتن در گرما، سوختگی شدید و تهویه مکانیکی اشاره کرد [۱].

- اسهال یکی از علل مهم دفع غیر کلیوی آب و شایع‌ترین علت گوارشی هیپرناترمی است. اسهال اسموتیک و گاستروانتریت‌های ویروسی اغلب باعث دفع مدفوع هیپوتونیک با مقادیر سدیم و پتاسیم کمتر از ۱۰۰ میلی‌مول در لیتر می‌شود؛ به این ترتیب با از دست رفتن مقادیر بیشتر آب نسبت به سدیم هیپرناترمی ایجاد می‌شود. در مقابل اسهال ترشچی باعث دفع مدفوع ایزوتونیک و بروز هیپوولمی با یا بدون هیپوناترمی می‌شود [۱].

- از علل شایع دفع کلیوی آب دیورز اسموتیک ثانویه به هیپرگلیسمی، مصرف مانیتول، افزایش دفع اوره و دیورز پس از انسداد است. این اختلالات از طریق افزایش اسمولالیت ادرار و در نتیجه افزایش دفع آب آزاد از طریق کلیه منجر به بروز هیپرناترمی می‌شوند [۱].

- از دیگر علل هیپرناترمی ناشی از دیورز آب آزاد می‌توان به دیابت بی‌مزه (DI) مرکزی و نفروژنیک اشاره کرد. دیابت بی‌مزه مرکزی ناشی از کمبود یا فقدان ترشح هورمون آنتی‌دیوریتیک (ADH) از هیپوفیز خلفی و دیابت بی‌مزه نفروژنیک ناشی از مقاومت کامل یا نسبی گیرنده‌های هورمون آنتی‌دیوریتیک (ADH) در توبول‌های کلیوی نسبت به این هورمون است. علل دیابت بی‌مزه نفروژنیک شامل اختلالات ژنتیکی، هیپرکلسمی، هیپوکالمی، مصرف داروهایی نظیر لیتیوم، ایفوسفامید، برخی داروهای ضدویروس و بارداری طول کشیده که به ندرت می‌تواند منجر به دیابت بی‌مزه حاملگی (gestational DI) شود [۱]. دیابت بی‌مزه بارداری عارضه نادری است که می‌تواند در مراحل انتهایی بارداری به علت ترشح وازوپرسین از جفت به داخل گردش خون رخ دهد.

☑ افزایش ایاتروژنیک سدیم سرم ناشی از تجویز مقادیر زیاد سدیم خوراکی یا داخل وریدی (سرم‌های هیپرتونیک) از علل کمتر شایع هیپرناترمی است [۱].

علائم بالینی

علائم عمده هیپرناترمی نورولوژیک هستند. نوسانات سطح هوشیاری شایع‌ترین تظاهر بالینی هیپرناترمی است که می‌تواند از کنفوزیون (confusion) خفیف و خواب‌آلودگی تا اغمای عمیق متغیر باشد [۱]. بیماران ممکن است از پلی‌اوری و تشنگی شکایت داشته باشند. مبتلایان به دیابت بی‌مزه مرکزی تمایل به خوردن آب یخ دارند [۷].

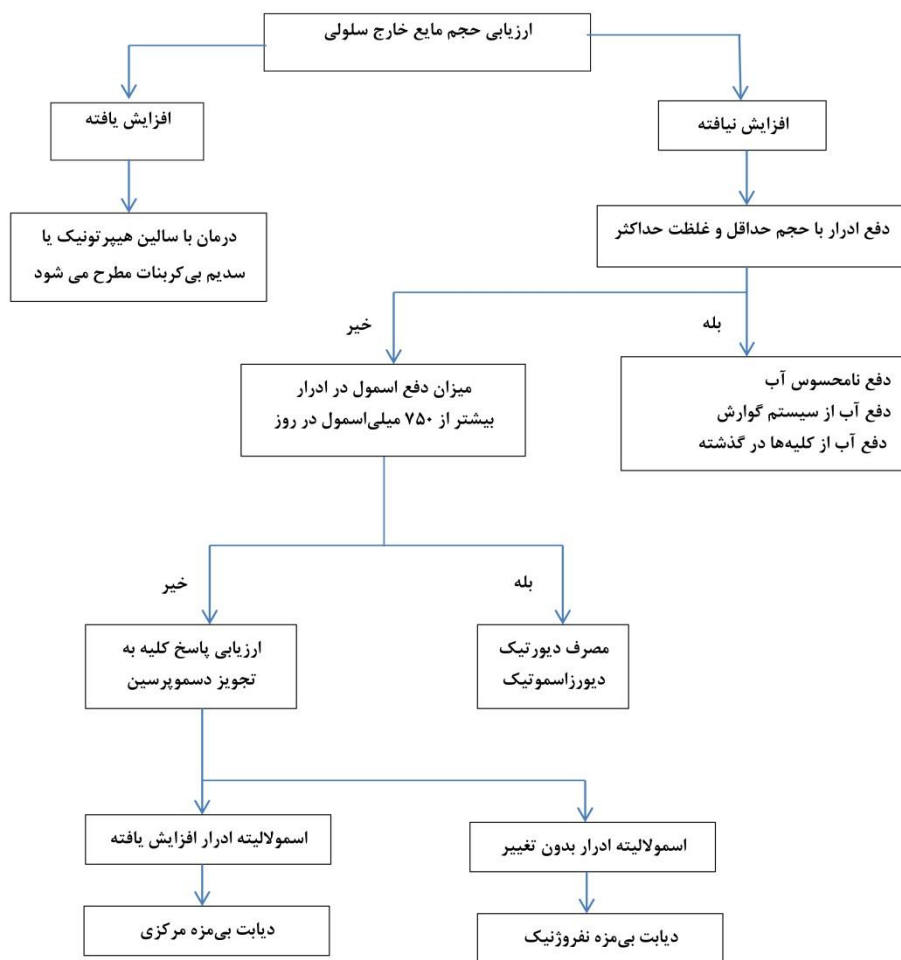
هیپرناترمی باعث افزایش اسمولالیت مایع خارج سلولی (ECF) می‌شود و با ایجاد گرا دیان اسمزی بین مایع خارج سلولی و مایع داخل سلولی منجر به خروج آب از داخل سلول‌ها و انقباض (shrinkage) آن‌ها می‌شود. انقباض ناگهانی سلول‌های مغزی در هیپرناترمی حاد می‌تواند منجر به بروز خونریزی پارانشیمی، خونریزی ساب‌آراکنوئید و یا هماتوم ساب‌دورال شود. این عوارض عروقی بیشتر در نوزادان و اطفال مبتلا به هیپرناترمی دیده می‌شوند. هیپرناترمی همچنین از طریق آسیب اسموتیک غشاهای عضلانی می‌تواند باعث ایجاد رابدومیولیز هیپرناترمیک شود [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی

اسمولالیت ادرار: پاسخ مناسب کلیه به هیپرناترمی ساخت حداقل ادرار (۵۰۰ میلی‌لیتر در روز) با حداکثر غلظت است (اسمولالیت بیش از ۸۰۰ mosmol/kg).

در دیابت بی‌مزه مرکزی یا نفروژنیک اسمولالیت ادرار کمتر از ۲۵۰ mosmol/kg است. با تجویز ۱۰ میکروگرم وازوپرسین (AVP) داخل بینی در دیابت بی‌مزه مرکزی اسمولالیت ادرار ۵۰ درصد افزایش می‌یابد که در دیابت بی‌مزه نفروژنیک این اثر دیده نمی‌شود. میزان هیپرناترمی اغلب خفیف است، مگر آن که با اختلال در تشنگی همراه باشد [۱].

سدیم ادرار: معمولاً بیش از ۱۰۰ میلی‌مول در لیتر است.



شکل ۲-۴. الگوریتم رویکرد تشخیصی به هیپرناترمی [۱]

درمان هیپرناترمی

اهداف درمان در هیپرناترمی عبارتند از [۱]: (۱) وقف ادامه دفع آب، (۲) درمان بیماری زمینه‌ای، (۳) اصلاح کمبود آب

✓ در صورتی که فشارخون بیمار پایین باشد باید از سالین ایزوتونیک استفاده شود زیرا در این حالت برقراری پرفوزیون بافتی اورژانس است. با این روش سدیم نیز کاهش می‌یابد. پس از برقراری پرفوزیون بافتی مناسب می‌توان برای اصلاح سدیم سرم از محلول‌های هیپوتونیک استفاده کرد [۱]. به طور کلی استفاده از نرمال سالین در درمان هیپرناترمی جایگاهی ندارد؛ مگر در صورت وجود هیپوناتسمیون یا هیپرناترمی بسیار شدید [۱].

✓ جهت درمان هیپرناترمی بهترین راه تجویز آب آزاد از طریق خوراکی یا لوله نازوگاستریک است. به صورت

جایگزین می‌توان برای تزریق آب آزاد از محلول‌های حاوی دکستروز مانند دکستروز ۵ درصد استفاده کرد که گلوکز آن متابولیزه شده و آب آزاد باقی می‌ماند [۶]. در بیماران با سابقه هیپرگلیسمی لازم است گلوکز خون مرتب پایش شود. همچنین بر اساس شرح حال و وضعیت بالینی بیمار می‌توان از سالین هیپوتونیک استفاده کرد [۱].

☑ در درمان هیپرناترمی باید مایعات در حال دفع از جمله ادرار، ترشحات نازوگاستریک، اسهال و دفع نامحسوس آب با همان ترکیب الکترولیتی که دفع می‌شود جایگزین گردد [۱].

☑ در درمان دیابت بی‌مزه مرکزی می‌توان از DDAVP به استفاده کرد [۱].

☑ در درمان دیابت بی‌مزه نفروژنیک در زمینه مصرف لیتیوم می‌توان از آمیلوراید (۲/۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز) یا تیازیدها با دوز کم استفاده کرد. از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) نیز گاهی برای درمان پلی‌اوری در زمینه دیابت بی‌مزه نفروژنیک استفاده می‌شود [۱].

☑ برای درمان هیپرناترمی ناشی از دیابت بی‌مزه نفروژنیک یا مرکزی محاسبه میزان آب آزاد (بدون الکترولیت) ادرار جهت جایگزینی آن ضروری است [۱].

☑ در صورت بروز تشنج درمان ضد تشنج باید انجام شود [۸].

سرعت اصلاح هیپرناترمی

در هیپرناترمی مزمن (هیپرناترمی بیشتر از ۴۸ ساعت) سلول‌های مغزی جهت تطابق با شرایط موجود اسمول‌های ارگانیک شامل کراتین، بتائین، گلوتامات، میواینوزیتول و تائورین تولید می‌کنند و از این طریق باعث افزایش اسمولالیت داخل سلولی می‌شوند. این مکانیسم مانع چروکیدگی شدن (shrinkage) سلول‌های مغزی در طی هیپرناترمی مزمن می‌شود. در این شرایط اصلاح سریع هیپرناترمی (کاهش غلظت سدیم پلاسما بیشتر از ۱۰ میلی مول در لیتر طی ۲۴ ساعت) بیمار را در معرض ادم مغزی، تشنج، آسیب نورولوژیک دائمی و مرگ قرار می‌دهد [۱].

در هیپرناترمی حاد (هیپرناترمی کمتر از ۴۸ ساعت) می‌توان سدیم سرم را با سرعت بیشتری اصلاح کرد (۱ میلی مول در لیتر در ساعت) [۱].

تخمین میزان کمبود آب

برای تخمین میزان کمبود آب باید از روش‌های زیر استفاده کرد:

☑ مقدار کمبود آب، مایعات در حال دفع و دفع نامحسوس را می‌توان با روش زیر محاسبه کرد. مجموع مقادیر فوق میزان مایع مورد نیاز جهت اصلاح سدیم پلاسما را تعیین می‌کند که باید آهسته و در عرض ۷۲-۴۸ ساعت تجویز شود؛ به گونه‌ای که میزان اصلاح سدیم پلاسما کمتر از ۱۰ میلی مول در لیتر طی ۲۴ ساعت باشد [۱]. (برای تخمین TBW به قسمت هیپوناترمی مراجعه کنید).

$$\text{Water Deficit} = \text{TBW} \times \left[\frac{\text{Na} - 140}{140} \right] \quad [1]$$

$$\text{Ongoing Water Losses} = U_v \times \left[\frac{\text{UNa} - \text{UK}}{\text{PNa}} \right] \quad [1]$$

Insensible Losses ~ 10cc/kg/day: Less if ventilated, more if febrile [1]

☑ به نظر می‌رسد که فرمول فوق در زمانی که دفع خالص آب وجود داشته باشد صحیح است. آدرگه و مادیاس در مقاله مروری هیپرناترمی جهت اصلاح هیپرناترمی فرمول زیر را پیشنهاد می‌کنند (که مشابه فرمول هیپوناترمی

آن‌ها است) و تأکید دارند که بخصوص در مواردی که دفع سدیم ویا پتاسیم وجود دارد و تصمیم به اصلاح هیپوناترمی با سرم‌های حاوی سدیم و پتاسیم داشته باشیم از این فرمول باید استفاده کرد [۸]. (برای تخمین TBW به قسمت هیپوناترمی مراجعه کنید)

تغییر در سدیم سرم به ازای هر ۱ لیتر سرم = $\frac{\text{سرمی بیمار Na} - (\text{سرم تجویزی Na} + \text{تجویزی K})}{TBW + 1}$

مقدار دفع نامحسوس آب و مایع دفع مایع از ادرار را نیز می‌توان بسته به جثه ۵۰-۳۰ میلی‌لیتر در ساعت در نظر گرفت [۶].

در اینجا برای فهم بهتر مطالب چند مثال که در مقاله مروری هیپوناترمی آورده می‌شود [۸]. توضیحات اضافی نگارنده در کرشه آورده شده است. توصیه ما آن است که محاسبات برای هر ۳-۶ ساعت انجام گیرند و با پیش دقیق الکترولیت‌های سرمی سرعت درمان را تنظیم کنیم چون ممکن است بیمار همیشه مطابق فرمول‌های ما عمل نکند!

مثال ۱

یک مرد ۷۶ ساله با گیجی شدید، مخاطات خشک، کاهش تورگور پوستی، تب، تاکی‌پنه و فشار خون ۱۴۲/۸۲ میلی‌متر جیوه، بدون تغییرات ارتواستاتیک در بیمارستان مورد مشاوره قرار می‌گیرد. وزن بیمار ۶۸ کیلوگرم، سدیم سرم ۱۶۸ میلی‌مول در لیتر است. تشخیص هیپوناترمی به علت دفع آب خالص به علت دفع نامحسوس داده می‌شود و تصمیم به انفوزیون سرم دکستروز ۵ درصد گرفته می‌شود. تجویز ۱ لیتر دکستروز باعث کاهش ۴/۸ میلی‌مول در لیتر در سدیم پلاسما خواهد شد:

$$\frac{۱۶۸ - ۱۴۰}{۱۴۰} \times TBW = -۴/۸$$

هدف درمان اصلاح سدیم به اندازه ۱۰ میلی‌مول در لیتر در ۲۴ ساعت است. با توجه به آن که تجویز ۱ لیتر دکستروز باعث کاهش ۴/۸ میلی‌مول در لیتر در سدیم پلاسما خواهد شد، بنابراین $۱۰ : ۴/۸ = ۲/۱$ لیتر دکستروز برای ۲۴ ساعت لازم خواهد بود. و برای دفع نامحسوس آب بیمار نیز ۱/۵ لیتر برای ۲۴ ساعت در نظر گرفته می‌شود و در مجموع ۳/۶ لیتر در ۲۴ ساعت و یا ۱۵۰ میلی‌لیتر در ساعت دکستروز به بیمار تجویز می‌شود. [در اینجا اگر بخواهیم براساس فرمول اول عمل کنیم مقدار کمبود آب چنین خواهد شد:

$$\frac{۱۶۸ - ۱۴۰}{۱۴۰} \times TBW = \frac{۱۶۸ - ۱۴۰}{۱۴۰} \times ۰/۵ \times ۶۸ = ۶/۴$$

مثال ۲

در یک خانم ۵۸ ساله با ایلئوس پس از عمل، لوله نازوگاستریک (NG tube) گذاشته می‌شود. بیمار گیج است و تورگور پوستی کاهش یافته و هیپوناتسمیون ارتواستاتیک خفیف دارد. غلظت سدیم سرمی ۱۵۸ میلی‌مول در لیتر، پتاسیم ۴ میلی‌مول در لیتر و وزن بیمار ۶۳ کیلوگرم است. تشخیص هیپوناترمی به علت دفع مایع برای بیمار مطرح می‌شود و انفوزیون سدیم کلرید ۰/۴۵ درصد مورد نظر قرار می‌گیرد (چون هیپوناتسمیون شدید وجود ندارد). هدف درمان، اصلاح سدیم به اندازه ۵ میلی‌مول در لیتر در ۱۲ ساعت آینده است.

۱ لیتر سرم سدیم کلرید ۰/۴۵ درصد احتمالاً سدیم بیمار را ۲/۵ میلی‌مول در لیتر پایین می‌آورد.

$$\frac{۱۵۸ - ۱۴۰}{۱۴۰} \times TBW = -۲/۵$$

بنابراین در ۱۲ ساعت بعدی ۲ لیتر از سرم مذکور باید در نظر گرفته شود که با در نظر گرفتن مایع دفع شده در لوله نازوگاستریک و دفع نامحسوس که در بیمار ما یک لیتر تخمین زده می‌شود ۳ لیتر در ۱۲ ساعت بعدی و ۲۵۰ میلی لیتر در ساعت سرم به بیمار تجویز می‌شود. ادامه درمان براساس پایش مجدد سدیم و پاسخ به درمان است.

هیپوکالمی Hypokalemia

هیپوکالمی به کاهش غلظت پتاسیم پلاسما به مقادیر کمتر از $\frac{3}{5}$ میلی‌مول در لیتر اطلاق می‌شود که در ۲۰ درصد از بیماران بستری در بیمارستان رخ می‌دهد [۱].

تظاهرات بالینی

هیپوکالمی باعث هیپرپلاریزاسیون عضلات اسکلتی و در نتیجه کاهش ظرفیت دپلاریزاسیون و انقباض آن‌ها می‌شود و از این طریق منجر به ضعف و حتی فلج عضلات اسکلتی می‌شود. در موارد شدیدتر میوپاتی‌های عضلانی و رابدومیولیز رخ می‌دهد. هیپوکالمی همچنین از طریق فلج عضلات صاف روده می‌تواند باعث ایلئوس شود [۱]. هیپوکالمی اثرات قابل توجهی روی قلب دارد و یک عامل خطر عمده جهت بروز آریتمی‌های دهلیزی و بطنی است. هیپوکالمی همچنین احتمال مسمومیت با دیگوکسین را افزایش می‌دهد و نیز می‌تواند باعث بروز آریتمی در افرادی با QT طولانی شود. هیپوکالمی و کاهش پتاسیم رژیم غذایی در پاتوفیزیولوژی و پیشرفت هیپرتانسیون، نارسایی قلبی و سکته (Stroke) نقش دارد و اصلاح هیپوکالمی به ویژه در مبتلایان به فشارخون بالا که تحت درمان با دیورتیک‌ها قرار دارند بسیار مهم است [۱].

اثرات هیپوکالمی بر کلیه عبارتند از احتباس سدیم، کلر، بیکربنات (آلکالوز متابولیک)، فسفاتوری، هیپوستراتوری و فعال‌سازی آمونوژنز در کلیه. پلی‌اوری هیپوکالمیک معمولاً در زمینه ترکیبی از دو اختلال پلی‌دیسی مرکزی و اختلال در تغلیظ ادرار به دلیل مقاومت به ADH ایجاد می‌شود. هیپوکالمی طول کشیده در زمینه سوء تغذیه یا سوء مصرف ملین‌ها می‌تواند منجر به آسیب حاد کلیوی و حتی نارسایی کلیوی (ESRD) شود. [۱]

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ **الکتrolیت‌های سرم (Na و K):** برای اثبات هیپوکالمی و بررسی اختلالات سدیم ضروری است. جهت پایش درمان نیز لازم است سدیم (Na) و پتاسیم (K) به صورت سریال پایش شود.

☑ **گازهای خون شریانی (ABG):** هیپوکالمی اغلب با اختلالات اسید و باز به ویژه آلکالوز متابولیک همراه است [۱].

☑ **پتاسیم ادرار:** پاسخ مناسب به هیپوکالمی عبارت است از دفع پتاسیم در ادرار کمتر از ۱۵ میلی‌مول در روز. نشان دهنده عملکرد مناسب کلیه در پاسخ به هیپوکالمی.

☑ **نوار قلب:** تغییرات الکتروکاردیوگرافیک ناشی از هیپوکالمی عبارتند از پهن و صاف شدن موج T، ایجاد موج U، پایین افتادن قطعه ST و طولانی شدن فاصله QT. این تغییرات اغلب در پتاسیم سرمی کمتر از $\frac{2}{7}$ میلی‌مول در لیتر دیده می‌شود.

☑ **گردایان تغلیظ ترانس توپولار پتاسیم (TTKG):** جهت ارزیابی قدرت ترشح پتاسیم در ادرار مناسب است و به صورت زیر محاسبه می‌شود [۱].

$$\frac{K(u) \times Osm(s)}{K(s) \times Osm(u)}$$

جدول ۳-۴. علل هیپوکالمی [۱]

I. کاهش مصرف پتاسیم

A. گرسنگی طولانی

B. خاک خوری

II. توزیع مجدد به داخل سلول‌ها

A. اختلال اسید و باز

۱. آلكالوز متابوليك

B. علل هورمونی

۱. انسولین

۲. افزایش فعالیت بتا-۲ آدرنرژیک: پس از انفارکتوس میوکارد، تروما به سر

۳. آگونیست‌های بتا-۲ آدرنرژیک: برونکودیلاتورها، توکولیتیک‌ها

۴. آنتاگونیست‌های آلفا - آدرنرژیک

۵. فلج دوره‌ای تیروتوکسیک

۶. افزایش تحریک پمپ Na^+/K^+ ATPase: مصرف تتوفیلین و کافئین**C. وضعیت‌های آنابولیک**

۱. درمان با اسیدفولیک یا ویتامین B12: افزایش تولید سلول‌های خونی

۲. درمان با MCSF - G (عامل محرک کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ): افزایش تولید WBC

۳. تغذیه وریدی (TPN)

D. سایر موارد

۱. هیپوکالمی کاذب

۲. هیپوترمی

۳. فلج دوره‌ای هیپوکالمیک فامیلی

۴. مسمومیت با باریم

III. افزایش دفع پتاسیم**A. غیر کلیوی**

۱. دفع گوارشی: اسهال

۲. دفع جلدی: تعریق

B. کلیوی

۱. افزایش جریان و تحویل سدیم در توبول دیستال: مصرف دیورتیک‌ها، دیورتزاسموتیک، نفروپاتی‌های از دست دهنده سدیم

۲. افزایش ترشح پتاسیم:

a. افزایش ترشح مینرالوکورتیکوئید: هیپرآلدوسترونسم اولیه، هیپرآلدوسترونسم ژنتیکی، هیپرآلدوسترونسم ثانویه، سندرم

کوشینگ، سندرم بارتر (Bartter's syndrome): از دست رفتن موتاسیونی ترانسپورترهای کانال یونی در قسمت ضخیم

صعودی لوپ هنله، سندرم جیتلمن (Gitelman's syndrome): از دست رفتن موتاسیونی ترانسپورتر سدیم-کلر در

توبول دیستال

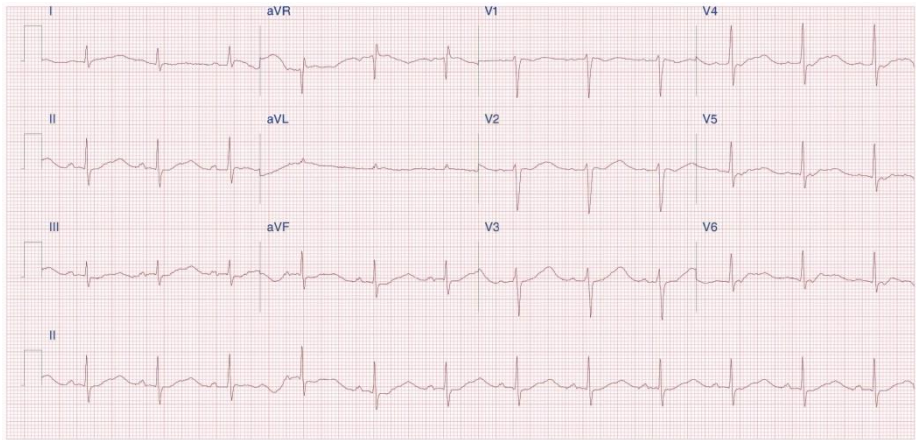
b. افزایش تظاهرات مینرالوکورتیکوئیدی: کمبود ژنتیکی ۱۱- بتادهیدروژناز ۲، مهار ۱۱- بتادهیدروژناز ۲، سندرم لیدل

(Liddle)

c. رسیدن آنیون‌های غیرقابل جذب به توبول دیستال: تهوع، ساکنش نازوگاستریک، اسیدوز توبولار پرگزیمال، کتواسیدوز

دیابتی، بوییدن چسب (سوء مصرف تولوئن)، مصرف مشتقات پنی‌سیلین.

۳. کمبود منیزیم



شکل ۴-۳. امواج U در II، III و V4-V6 و طولانی شدن ریپولاریزاسیون بطنی در بیمار مبتلا به هیپوکالمی شدید [۹].

درمان هیپوکالمی

اهداف درمان در هیپوکالمی عبارتند از پیشگیری از عوارض جدی و تهدید کننده حیات، جایگزینی کمبود پتاسیم، بر طرف کردن علت زمینه‌ای و کاهش احتمال بروز هیپوکالمی در آینده [۱].

میزان کمبود پتاسیم بدن ممکن است ارتباطی با غلظت پتاسیم سرم نداشته باشد؛ به این صورت که از دست رفتن ۴۰۰-۲۰۰ میلی‌مول از پتاسیم کل بدن باعث کاهش غلظت پتاسیم سرم حدود ۱ میلی‌مول در لیتر می‌شود. وجود عواملی که باعث شیفت پتاسیم به خارج از سلول‌ها می‌شود ممکن است منجر به اشکال در تخمین میزان کمبود پتاسیم شود. بنابراین بهترین راه برای ارزیابی پاسخ به درمان پایش مداوم غلظت پتاسیم سرم است [۱].

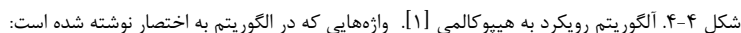
☑ اورژانس بودن شروع درمان هیپوکالمی به عوامل مختلفی از جمله شدت هیپوکالمی، اختلالات بالینی همراه مانند دیابت، بیماری‌های قلبی، اختلال عملکرد کلیه، داروهای مصرفی نظیر انسولین و دیگوکسین بستگی دارد. بیماران با QT interval طولانی و یا سایر عوامل خطر آریتمی باید در طی جایگزینی پتاسیم مورد مانیتورینگ قلبی مداوم قرار گیرند [۱].

☑ اصلاح کمبود پتاسیم از طریق تجویز خوراکی ایمن‌تر است و اساس درمان هیپوکالمی را تشکیل می‌دهد. داروی انتخابی کلرید پتاسیم (KCl) است که منجر به اصلاح سریع‌تر هیپوکالمی می‌شود. فسفات پتاسیم خوراکی در بیماران مبتلا به هیپوکالمی و هیپوفسفاتمی تجویز می‌شود. بی‌کربنات پتاسیم و سترات پتاسیم در بیماران مبتلا به هیپوکالمی و اسیدوز متابولیک (اسهال مزمن، اسیدوز توبولار کلیوی) مفید است [۱].

R_x Potassium chloride (Tab 500mg, Powder 1g = 13 meq)

☑ اندیکاسیون‌های درمان تزریقی در هیپوکالمی عبارتند از [۱]:

- هیپوکالمی شدید (غلظت پتاسیم پلاسما کمتر از ۲/۵ میلی‌مول در لیتر)
- بروز عوارض جدی مانند فلج یا آریتمی
- ناتوانی در مصرف خوراکی پتاسیم



FH- I: familial hyperaldosteronism type I, PA: Primary hyperaldosteronism; RAS: Renal artery stenosis; RST: renin secreting tumor; RTA: Renal tubular acidosis; DKA: diabetic ketoacidosis; SAME: Syndrom of apparent mineralocorticoid excess

در این موارد درمان با کلرید پتاسیم تزریقی انجام می‌شود. هر ۱ میلی‌لیتر کلرید پتاسیم (KCL) تزریقی حاوی ۲ میلی‌مول (یا ۲ میلی‌اکی‌والان) پتاسیم است که باید با سرم های حاوی سالین (به طور ارجح کلرید سدیم ۰/۴۵ درصد (half saline) و بدون گلوکز رقیق شود. سرم‌های حاوی قند برای این منظور مناسب نیستند زیرا قند موجود در این سرم‌ها باعث ترشح انسولین و شیفت ناگهانی پتاسیم به داخل سلول‌ها می‌شود؛ به این ترتیب هیپوکالمی تشدید می‌شود و منجر به آریتمی و مرگ ناگهانی بیمار می‌شود [۱].

حداکثر غلظت مجاز تجویز پتاسیم از طریق عروق محیطی ۴۰-۲۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر است. غلظت‌های بالاتر می‌توانند باعث فلیت شیمیایی، تحریک و اسکلروز عروق محیطی شود. در صورت تجویز پتاسیم از رگ مرکزی، پتاسیم با غلظت ۲۰ میلی‌اکی‌والان در ۱۰۰ میلی‌لیتر سالین نیز قابل تجویز است. در درمان هیپوکالمی شدید می‌توان حداکثر ۲۰-۱۰ میلی‌مول در ساعت کلرید پتاسیم از طریق وریدهای مرکزی تحت مونیتورینگ دقیق قلبی و مراقبت‌های ویژه تجویز نمود. دوزهای بالاتر تنها در موارد تهدید کننده حیات در نظر گرفته می‌شوند [۱]. به‌عنوان مثال در شرایطی مثل آریتمی‌ها بطنی و فلج هیپوکالمیک می‌توان تا ۵۰-۴۰ میلی‌مول در ساعت با مونیتورینگ قلبی تجویز کرد [۶]. تجویز سریع پتاسیم از این جهت خطرناک است که می‌تواند در قلب تجمع یافته و منجر به ایجاد اثرات هیپرکالمی روی عضله قلب شود. این اثرات هرچند ممکن است زودگذر باشند ولی در همان زمان اندک می‌تواند منجر به آریتمی‌های کشنده و مرگ بیمار شود. برای این کار ورید فمورال ترجیح داده می‌شود زیرا تزریق از طریق ورید ژوگولار داخلی یا ورید ساب کلاوین می‌تواند باعث افزایش حاد غلظت پتاسیم موضعی در قلب و اختلال عملکرد سیستم هدایتی قلب شود.

☑ بیماران مبتلا به هیپوکالمی و هیپومنیزمی به درمان با پتاسیم به تنهایی مقاوم هستند و کمبود منیزیم نیز باید در این بیماران اصلاح شود [۱].

☑ لازم است برای به حداقل رساندن دفع پتاسیم استراتژی‌هایی در نظر گرفته شود شامل به حداقل رساندن دوز دیورتیک‌های دفع کننده پتاسیم، محدود کردن دریافت سدیم، تجویز ترکیب مناسبی از دیورتیک‌های دفع کننده پتاسیم و داروهای نگه‌دارنده پتاسیم مثلاً تجویز دیورتیک‌های لوپ همراه با مهارکننده‌های ACEI [۱] یا اسپرونولاکتون.

☑ در هیپرآلدوسترونیزم اولیه تجویز پتاسیم به ویژه نوع خوراکی ارزش کمی دارد و بهتر است درمان با اسپرونولاکتون یا ایلرنون انجام شود [۶].

☑ در بیماران مبتلا به فلج دوره‌ای هیپوکالمیک فامیلی مقدار کل پتاسیم بدن طبیعی است و علت هیپوکالمی شیفت پتاسیم به داخل سلول‌هاست. بنابراین تجویز پتاسیم تنها برای اصلاح غلظت پتاسیم سرم کافی است و نیاز به اصلاح کمبود پتاسیم کل بدن نیست [۶].

هیپرکالمی Hyperkalemia

هیپرکالمی به افزایش غلظت پتاسیم پلاسما به مقادیر مساوی یا بیشتر از ۵/۵ میلی‌مول در لیتر اطلاق می‌شود و در بیش از ۱۰ درصد بیماران بستری در بیمارستان رخ می‌دهد. هیپرکالمی شدید (پتاسیم بیشتر از ۶ میلی‌مول در لیتر) در ۱ درصد موارد دیده می‌شود و خطر مرگ و میر را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد [۱].

جدول ۴-۴. علل هیپرکالمی [۸]

I. هیپرکالمی کاذب

A. ترومبوسیتوز، اریتروسیتوز، لوکوسیتوز و همولیز در شرایط آزمایشگاهی

B. نقایص ارثی در انتقال غشای گلبول‌های قرمز

II. شیفیت پتاسیم به خارج از سلول‌ها

A. اسیدوز متابولیک

B. هیپر اسمولالیته: تجویز ماده حاجب اشعه، دکستروز هیپرتونیک یا مانیتول

C. آنتاگونیست‌های بتا-۲ ادرنرژیک

D. دیگوسکین و سایر گلیکوزیدهای مرتبط با آن مانند گل خرزهره زرد، گل انگشتانه، بوفارینولید (یک ترکیب شیمیایی با ساختار استروئیدی)

E. فلج دوره‌ای هیپرکالمیک

F. تزریق لیزین، آرژنین و آمینوکاپروئیک اسید (ساختار مشابه دارند)

G. آزاد شدن سوکسینیل‌کولین: ترومای حرارتی، آسیب عصبی-عضلانی، آتروفی ناشی از عدم استفاده از عضو، موکوزیت، بی‌حرکتی طولانی مدت

H. سندرم لیز تومور

III. دفع ناکافی پتاسیم از طریق کلیه (شایع‌ترین علت هیپرکالمی)

A. مهار محور رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون

۱. مهارکننده‌های ACE: کاپتوپریل، انالاپریل

۲. بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین: لوزارتان، والسارتان

۳. مهارکننده‌های رنین: آلیسکیرن (در ترکیب با مهارکننده‌های ACE یا بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین)

۴. مهارکننده‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی: اسپرنولاکتون، اپلرون، دروسپیرنون (drospirenone)

۵. مهارکننده‌های کانال سدیمی اپیتلیال (ENaC): تریامترن، آمیلوراید، تریمتوپریم، پتامیدین، نافاموستات (nafamostat)

B. کاهش جریان توبول دیستال (کاهش حجم موثر شریانی در گردش)

۱. نارسایی احتقانی قلب

۲. کاهش حجم مایعات

C. هیپوآلدوسترونسم هیپورنیمیک

۱. بیماری‌های توبولی-بینابینی: لوپوس، آنمی سلول داسی شکل، اوروپاتی انسدادی

۲. نفروپاتی دیابتی

۳. داروها: داروهای ضالتهای غیراستروئیدی (NSAIDs)، مهارکننده‌های اختصاصی آنزیم سیکلواکسیژناز II، بتابلوکرها، سیکلوسپورین، تاکرولیموس

سیکلوسپورین، تاکرولیموس

۴. بیماری مزمن کلیوی، سن بالا

۵. سودوهیپوآلدوسترونسم تیپ II

D. مقاومت کلیه به مینرالوکورتیکوئیدها

۱. بیماری‌های توبولی - بینابینی: لوپوس، آنمی سلول داسی شکل، اوروپاتی انسدادی، آمیلوئیدوز، پس از نکروز حاد توبولی

(ATN)

۲. سودوهیپوآلدوسترونسم تیپ I: نقص در گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی یا کانال‌های سدیمی اپیتلیال

E. نارسایی کلیوی پیشرفته

۱. بیماری مزمن کلیوی (CKD)

۲. بیماری مرحله نهایی کلیوی (ESRD)
۳. آسیب الیگوریک حاد کلیوی
- F. نارسایی اولیه آدرنال
۱. اتوایمون: بیماری آدیسون، اندوکرونیپاتی های چند غده ای
۲. عفونت ها: HIV، سائیتومگالوویروس، توبرکلوز، عفونت های قارچی منتشر
۳. بیماری های انفیلتراتیو: آمیلوئیدوز، بدخیمی ها، کانسرها، متاستاتیک
۴. داروها: هپارین (UFH)، هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH)
۵. علل ارثی: هیپوپلازی مادرزادی آدرنال، هیپوپلازی مادرزادی آدرنال (لیپوئید)، نقص آنزیم آلدوسترون سنتاز
۶. خونریزی یا انفارکتوس آدرنال: سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی

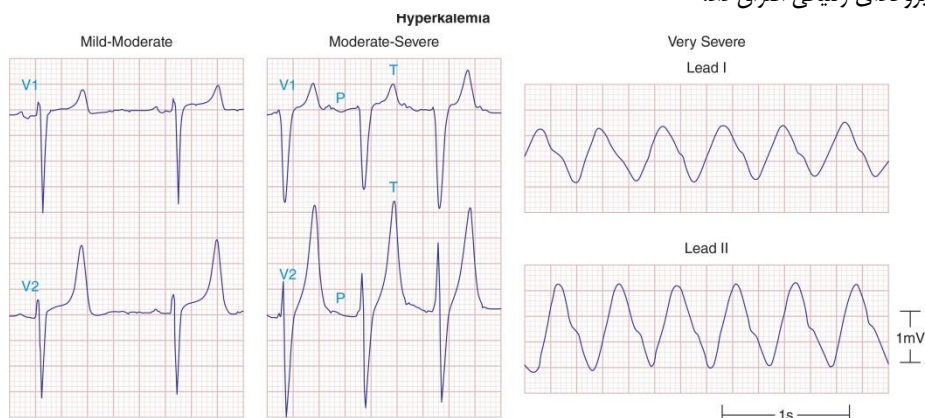
تظاهرات بالینی

- ☑ هیپرکالمی به دلیل عوارض قلبی بسیار مهم، یک اورژانس پزشکی است [۱]. افزایش غلظت پتاسیم پلاسما باعث اختلال عملکرد سیستم هدایتی قلب می شود و ممکن است منجر به ایست قلبی در اثر تاکی کاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی و برادی کاردی شود.
- ☑ هیپرکالمی می تواند به صورت فلج عضلانی بالارونده تظاهر یابد که فلج هیپرکالمیک ثانویه نامیده می شود (می تواند باعث فلج عضلات دیافراگم و نارسایی تنفسی شود). این نوع فلج را باید از فلج دوره ای هیپرکالمیک فامیلی (HYPP = hyperkalemic periodic paralysis) افتراق داد. فلج دوره ای هیپرکالمیک فامیلی (HYPP) به صورت ضعف میوپاتیک پیشرونده در طی هیپرکالمی ناشی از افزایش مصرف پتاسیم یا پس از ورزش سنگین تظاهر می یابد [۱].
- ☑ هیپرکالمی توانایی دفع اسید از طریق کلیه را کاهش می دهد و به ایجاد اسیدوز متابولیک کمک می کند [۱].

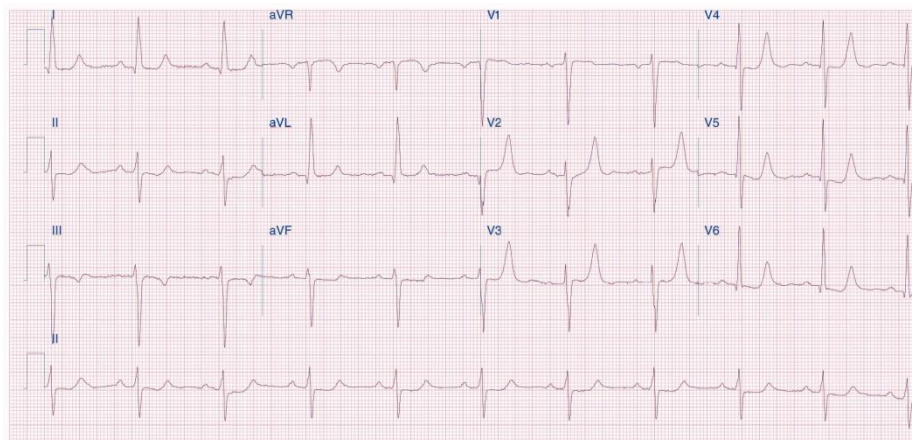
یافته های آزمایشگاهی

- ☑ الکترولیت های سرم (Na, K): برای تعیین شدت هیپرکالمی، وجود اختلالات همزمان سدیم و ارزیابی پیشرفت درمان اندازه گیری می شود.
 - ☑ گازهای خون شریانی (ABG): هیپرکالمی باعث مهار تولید آمونیوم (NH_4^+) در کلیه و اختلال در دفع اسید (H^+) می شود و در نتیجه اسیدوز متابولیک ایجاد می کند که خود این مسأله هیپرکالمی را تشدید می کند [۱].
 - ☑ پتاسیم ادرار: پاسخ کلیوی مناسب به هیپرکالمی عبارت است از ترشح روزانه حداقل ۲۰۰ میلی مول پتاسیم در ادرار. TTKG کمتر از ۱۰ نشان دهنده کاهش قدرت ترشح پتاسیم به علت هیپوآلدوسترونیزم یا مقاومت به آثار کلیوی مینرالوکورتیکوئیدها است.
 - ☑ در نوار قلب هیپرکالمی تغییرات زیر را ایجاد می کند [۱]:
 - تولید امواج T بلند (پتاسیم ۶/۵-۵/۵ میلی مول در لیتر)
 - پهن شدن و از بین رفتن موج P (پتاسیم ۷/۵-۶/۵ میلی مول در لیتر)
 - پهن شدن کمپلکس QRS (پتاسیم ۸-۷ میلی مول در لیتر)
 - ایجاد الگوی موج سینوسی (پتاسیم بیشتر از ۸ میلی مول در لیتر)
- پیشرفت به سمت تولید موج سینوسی مطرح کننده بروز آریتمی است. آریتمی های قلبی که به طور معمول همراه با

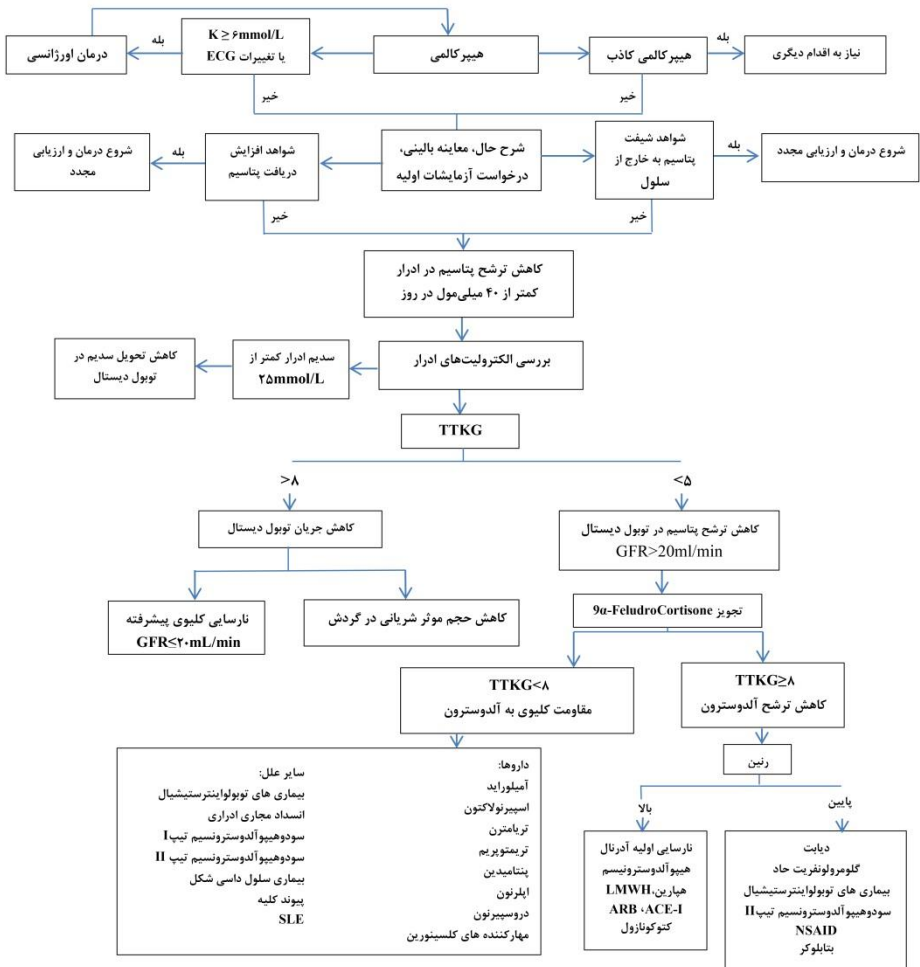
هیپرکالمی دیده می‌شود عبارتند از برادی کاردی سینوسی، وقفه سینوسی، ریتم ایدیونتریکولار آهسته، تاکی کاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی و آسیستول. هیپرکالمی همچنین می‌تواند در نوار قلب الگوی بروگادا تیپ I ای همراه با بلوک شاخه سمت راست کاذب (pseudo-RBBB) و بالا رفتن پایداری قطعه ST حداقل در دو اشتقاق جلو قلبی ایجاد کند. علامت بروگادای هیپرکالمیک در بیماران بسیار بدحال با هیپرکالمی شدید رخ می‌دهد و با مشاهده فقدان موج P، کمپلکس QRS کاملاً پهن و غیرطبیعی بودن محور QRS در نوار قلب می‌توان آن را از سندرم بروگادای ژنتیکی افتراق داد.



شکل ۴-۵. تغییرات زودرس هیپرکالمی به صورت تیز شدن موج T است. با افزایش بیشتر غلظت پتاسیم سرمی، کمپلکس QRS پهن می‌شود، ارتفاع موج P کاهش می‌یابد و ممکن است ناپدید شود و بالاخره یک الگوی موج سینوسی منجر به آسیستول می‌شود؛ مگر آن که درمان اورژانسی انجام شود [۱۰].



شکل ۴-۶. (صفحه قبل) ریتم سینوسی، هیپرتروفی بطن چپ، ناهنجاری دهلیز چپ، امواج T نوک تیز و بلند در اشتقاق‌های جلو قلبی با پایین افتادن قطعه ST در قسمت تحتانی - لترال (II, III, aVF و V6)؛ بلوک فاسیکول قدامی چپ و QT طولانی بینابینی در یک بیمار مبتلا به نارسایی کلیه، هیپرتانسیون و هیپرکالمی؛ QT طولانی ثانویه به هیپوکسمی است [۹].



شکل ۷-۴. الگوریتم رویکرد بالینی به هیپرکالمی [۱].

درمان هیپرکالمی

بیماران علامت دار یا بیماران با هیپرکالمی واضح نیاز به درمان اورژانس دارند. برای این منظور باید بیمار را بستری کرد و تحت مانیتورینگ قلبی مداوم بلافاصله درمان را آغاز نمود [۱]. درمان هیپرکالمی به سه مرحله تقسیم می‌شود.

مه‌ار فوری اثرات قلبی هیپرکالمی

✓ تجویز کلسیم وریدی هرچند بر روی مقادیر سرمی پتاسیم تاثیری ندارد ولی منجر به کاهش تحریک‌پذیری غشاهای سلولی شده و اثرات مضر هیپرکالمی بر سلول‌های قلبی را خنثی می‌کند [۱].

اندیکاسیون‌های تجویز کلسیم وریدی عبارتند از [۱]:

- هیپرکالمی شدید (پتاسیم ۶/۵ میلی‌مول در لیتر یا بیشتر)
- هیپرکالمی علامت‌دار
- بروز تغییرات الکتروکاردیوگرافیک

✓ دوز معمول تزریق ۱۰ میلی‌لیتر گلوکونات کلسیم ۱۰ درصد یا ۴-۳ میلی‌لیتر کلرید کلسیم به صورت انفوزیون آهسته داخل وریدی در عرض ۳-۲ دقیقه است. اثر دارو در عرض ۳-۱ دقیقه پس از تزریق شروع می‌شود و طی ۶۰-۳۰ دقیقه خاتمه می‌یابد. به همین جهت لازم است ۱۰-۵ دقیقه پس از تزریق در صورت عدم مشاهده تغییر در نوار قلب و یا بازگشت تغییرات نوار قلب پس از بهبودی اولیه، دوز دارو تکرار شود. بهتر است تزریق گلوکونات کلسیم تحت مانیتورینگ قلبی و توسط فردی مجرب انجام شود زیرا تزریق سریع آن می‌تواند باعث برادی‌کاردی شود. همچنین در صورت تزریق گلوکونات کلسیم به زیر جلد احتمال نکروز پوستی وجود دارد [۱].

✓ هیپرکالمی احتمال مسمومیت با دیگوکسین را افزایش می‌دهد به همین جهت در مصرف کنندگان دیگوکسین تجویز گلوکونات کلسیم باید بسیار با احتیاط انجام شود. در چنین مواردی برای جلوگیری از بروز هیپرکالمی حاد می‌توان ۱۰ میلی‌لیتر گلوکونات کلسیم ۱۰ درصد را به ۱۰۰CC میلی‌لیتر سرم دکستروز ۵ درصد اضافه کرد و در عرض ۳۰-۲۰ دقیقه انفوزیون نمود [۱].

R_x Calcium gluconate (Injection 10%, 10ml) 10ml IV infusion in 2- 3 min [1]

کاهش سریع غلظت پتاسیم پلاسما از طریق شیفت پتاسیم به داخل سلول‌ها

✓ انسولین وریدی غلظت پتاسیم پلاسما را از طریق شیفت پتاسیم به داخل سلول‌ها کاهش می‌دهد. دوز توصیه شده ۱۰ واحد انسولین رگولار داخل وریدی همراه با ۵۰ میلی‌لیتر (۱۰۱) دکستروز ۵۰ درصد است. اثر این تجویز در عرض ۲۰-۱۰ دقیقه شروع می‌شود؛ پس از ۶۰-۳۰ دقیقه به حداکثر میزان خود می‌رسد و در نهایت بعد از ۶-۴ ساعت خاتمه می‌یابد. تجویز وریدی دکستروز ۵۰ بدون انسولین توصیه نمی‌شود زیرا می‌تواند از طریق اثر اسموتیک گلوکز هیپرتونیک، باعث تشدید هیپرکالمی شود [۱]. از عوارض شایع به دنبال تجویز ترکیب انسولین-گلوکز هیپوگلیسمی است. به همین جهت لازم است در این بیماران سرم دکستروز ۱۰ درصد با سرعت ۷۵-۵۰ میلی‌لیتر در ساعت انفوزیون شود و غلظت گلوکز پلاسما به‌طور مکرر اندازه‌گیری شود [۱].

در بیماران دیابتیک با غلظت گلوکز پلاسما ۲۵۰-۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر انسولین باید بدون گلوکز و همراه با مانیتورینگ منظم غلظت گلوکز پلاسما تجویز شود [۱].

R_x Glucose (Injection 50%) 1 vial 50% (25g glucose) IV stat
+ Insulin Regular 10 units IV stat [1]

✓ بتا-۲ آگونیست‌ها در بهبود هیپرکالمی موثر هستند اما تاثیر کمی در درمان حاد هیپرکالمی دارند. علاوه بر این حدود ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به بیماری مرحله نهایی کلیه (ESRD) نسبت به اثرات بتا-۲ آگونیست‌ها مقاوم هستند. به همین جهت توصیه می‌شود این گروه دارویی به تنهایی استفاده نشوند و در همراهی با ترکیب انسولین-گلوکز مورد استفاده قرار گیرند. دوز توصیه شده برای آلبوترول استنشاقی ۲۰-۱۰ میلی‌گرم نبولایزر آلبوترول در ۴

میلی‌لیتر سرم سالین ایزوتونیک در عرض ۱۰ دقیقه است. اثر این تجویز در عرض ۳۰ دقیقه شروع می‌شود؛ پس از حدود ۹۰ دقیقه به حداکثر میزان خود می‌رسد و در نهایت بعد از ۶-۲ ساعت خاتمه می‌یابد [۱].

از عوارض جانبی این درمان، می‌توان به هیپرگلیسمی و تاکی‌کاردی اشاره کرد. در بیماران هیپرکالمیک با بیماری قلبی شناخته شده باید بتا-۲ آگونیست‌ها را با احتیاط تجویز کرد [۱].

☑ **بیکربنات وریدی** نقش زیادی در درمان حاد هیپرکالمی ندارد اما تجویز مداوم آن می‌تواند از طریق شیف‌ت پتاسیم به داخل سلول‌ها در عرض چند ساعت و به آرامی باعث کاهش غلظت پتاسیم سرم شود. از بیکربنات داخل وریدی معمولاً فقط در بیماران مبتلا به هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک استفاده می‌شود و اثرات آن حدود ۶-۴ ساعت باقی می‌ماند [۱].

R_x Sodium bicarbonate (Injection 7.5%, 50ml = 50meq) 44-50meq (1 vial) IV over 5min; repeat after 30min if needed [6]

برداشت یون پتاسیم از بدن

☑ **سدیم پلی‌استیرن سولفونات- SPS (kayexalate)** یک رزین مبادله‌کننده کاتیون است که منجر به تعویض سدیم با پتاسیم در دستگاه گوارش و دفع پتاسیم از این طریق می‌شود. هر ۱ گرم از این دارو ۱ میلی‌مول (۱ میلی‌اکی‌والان) پتاسیم را دفع می‌کند و ۲-۱ میلی‌مول سدیم آزاد می‌کند. دوز توصیه شده ۳۰-۱۵ گرم پودر کای‌اگزالات (SPS) همراه با سوسپانسیون حاوی ۳۳ درصد سوربیتول است. اثرات کای‌اگزالات (SPS) بر غلظت پتاسیم پلاسما آهسته است و بروز حداکثر اثر آن ممکن است تا ۲۴ ساعت به طول انجامد و معمولاً نیاز به تکرار دوز آن هر ۶-۴ ساعت خواهد بود [۱].

نکروز روده‌ای به‌طور معمول در کولون و ایلئوم از عوارض نادر اما کشنده کای‌اگزالات (SPS) است. این عارضه در مواردی شایع‌تر است که کای‌اگزالات (SPS) به صورت انما و یا در بیماران با کاهش حرکات روده‌ای (پس از عمل جراحی یا به دنبال درمان با اپیوئیدها) تجویز می‌شود. به نظر می‌رسد تجویز همزمان کای‌اگزالات (SPS) با سوربیتول خطر نکروز روده‌ای را افزایش می‌دهد؛ گرچه با مصرف این دارو به تنهایی نیز ممکن است این عارضه رخ دهد. تجویز کای‌اگزالات ممکن است به علت افزایش جذب سدیم نارسایی قلبی را بدتر کند. [۱]. سوربیتول نباید به بیمارانی که جراحی شده‌اند تجویز شود، چون منجر به نکروز کولون می‌شود (به‌خصوص پس از پیوند کلیه). توصیه ما آن است که در صورت عدم دسترسی به کای‌اگزالات، سوربیتول یا هر مسهل دیگری که می‌تواند جهت ایجاد اسهال و دفع پتاسیم به کار رود، تجویز شود.

R_x Sodium polystyrene sulfonate (Powder 15, 454g) 15-30g [1]
+ Sorbitol (Powder 5g) 30g in 100ml water

☑ در بیماران بدحال‌تر و برای تأثیر بیشتر می‌توان دارو را به صورت انما تجویز کرد. بیمار باید حداقل ۶۰-۳۰ دقیقه دارو را در کولون نگاه دارد (۳-۲ ساعت بهتر است) و در جهت‌های مختلف خوابانده شود [۶]. برای این کار ۵۰ گرم رزین و ۵۰ میلی‌لیتر سوربیتول ۷۰ درصد که با ۱۵۰ میلی‌لیتر آب مخلوط می‌شود به کار می‌رود. انمای تمیز کننده قبل و بعد از تجویز دارو در جهت جلوگیری از احتباس دارو و پیشگیری از آسیب به کولون کمک کننده است.

☑ اخیراً جهت درمان هیپرکالمی عوامل متصل‌شونده به پتاسیم داخل روده‌ای در دسترس قرار گرفته که به نظر می‌رسد فاقد سمیت روده‌ای SPS است. **پاتیرومر (Patiomer)** یک پلیمر غیرقابل جذب است که به صورت پودر جهت تهیه سوسپانسیون مورد استفاده قرار می‌گیرد. عملکرد پاتیرومر در درمان هیپرکالمی به صورت مبادله

پتاسیم با کلسیم در روده است. در نارسایی قلبی پاتیرومر جایگزین مناسبی برای SPS است [۱].
 Z-9 نیز یک ترکیب کریستالی غیر ارگانیک غیرقابل جذب است که پتاسیم و آمونیوم (NH_4^+) را با سدیم و اسید (H^+) در روده مبادله می‌کند [۱].

☑ **همودیالیز** سریع‌ترین و مؤثرترین روش برای کاهش غلظت پتاسیم سرم است و باید در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه و هیپرکالمی تهدید کننده حیات که به اقدامات نگهدارنده پاسخ نمی‌دهند در نظر گرفته شود. دیالیز پری‌توتال نیز پتاسیم را برداشت می‌کند اما فقط ۲۰-۱۵ درصد همودیالیز موثر است [۱].

باید توجه داشت در بیماری که قرار است به زودی (در عرض ۲ ساعت) همودیالیز شود تنها درمان مناسب درمان با کلسیم است؛ زیرا درمان‌های شیف‌کننده پتاسیم باعث شیف‌ت پتاسیم به داخل سلول‌ها و برداشت ناکافی آن توسط همودیالیز می‌شود و پس از پایان همودیالیز به علت پایان اثر دارو و برگشت مجدد پتاسیم به جریان خون ممکن است مجدد هیپرکالمی ایجاد شود [۱].

☑ در بیماران هیپوولمیک همراه با الیگوری و در نتیجه کاهش تحویل سدیم در توبول دیستال درمان با سرم نرمال سالین از طریق افزایش دفع ادراری پتاسیم کمک کننده است [۱].

☑ دیورتیک‌های لوپ و تیزاید‌ها در صورت کفایت عملکرد کلیه منجر به تحریک ترشح پتاسیم در ادرار می‌شوند [۱] و به خصوص در هیپرکالمی مزمن ناشی از هیپوآلدوسترونیسم و نارسایی قلبی (بیماران با هیپرکالمی و افزایش حجم مایعات بدن) مفید هستند [۶].

اختلالات اسیدو باز

مکانسیم‌های تنظیم کننده وضعیت اسید و باز بدن که شامل بافر کردن شیمیایی و تنظیم دی‌اکسیدکربن توسط دستگاه تنفس است، به گونه‌ای عمل می‌کنند که PH شریانی را بین ۷/۳۵-۷/۴۵ حفظ کنند. مقدار طبیعی بیکربنات خون شریانی حدود ۲۴ میلی‌مول در لیتر و PCO_2 ۴۰ میلی‌متر جیوه است [۱].
 قبل از گرفتن نمونه خون جهت بررسی گازهای خون شریانی (ABG) بهتر است تست آلن برای بررسی عملکرد شریان رادیال و اولنار انجام شود.

☑ برای ارزیابی اختلالات اسید-باز، اولین کار توجه به PH است. در صورتی که PH بیشتر از ۷/۴۵ باشد آلکالمی (یعنی افزایش قلیا در خون) و در صورتی که PH کمتر از ۷/۳۵ باشد اسیدی مطرح است [۱].

☑ پس از PH برای ارزیابی اختلال اولیه بیمار باید به بیکربنات (HCO_3^-) توجه کرد (جدول ۴-۵)

جدول ۴-۵. تعیین اختلال اولیه اسد و باز

PH	بیکربنات	اختلال اولیه
↓ (اسیدی)	بیکربنات ↓	اسیدوز متابولیک
↓ (اسیدی)	بیکربنات ↑	اسیدوز تنفسی
↑ (آلکالمی)	بیکربنات ↓	آلکالوز تنفسی
↑ (آلکالمی)	بیکربنات ↑	آلکالوز متابولیک

☑ پس از مشخص شدن اختلال اولیه باید میزان جبران را محاسبه کرد. در صورتی که میزان جبران کافی باشد (PH ممکن است طبیعی باشد یا نباشد) اختلالات ساده مطرح است اما در صورتی که مقادیر محاسبه شده با مقادیر اندازه‌گیری شده در بیمار مطابقت نکند اختلالات ترکیبی مطرح می‌شود [۱].

☑ مواردی وجود دارد که اسیدوز متابولیک هم زمان با یک اختلال دیگر مثل آلکالوز متابولیک باعث طبیعی شدن بی‌کربنات و PH سرم می‌شود؛ در حالی که بیمار از نظر بالینی بسیار بدحال است. بنابراین مقادیر طبیعی PH، بی‌کربنات و PCO_2 لزوماً به معنی عدم وجود اختلال اسید- باز نیست. برای افتراق این موارد در اختلالات اسید- باز باید آنیون گپ سرم (anion gap) محاسبه شود که مقدار طبیعی آن ۱۲-۱۰ میلی‌مول در لیتر است [۱].

$$AG = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

مثال

یک فرد الکلی به علت استفراغ دچار آلکالوز متابولیک با $PH 7.55$ ، $PCO_2 48$ میلی‌متر جیوه، و بی‌کربنات 40 میلی‌مول در لیتر، سدیم 135 میلی‌مول در لیتر، کلر 80 میلی‌مول در لیتر و پتاسیم $2/8$ میلی‌مول در لیتر می‌شود. در صورتی که این فرد دچار کتواسیدوز الکلی با تجمع 15 میلی‌مول بتا‌هیدروکسی بوتیرات شود، PH به حدود $7/4$ ، بی‌کربنات به 25 میلی‌مول در لیتر و PCO_2 به 40 میلی‌متر جیوه کاهش می‌یابد. در این حالت با وجودی که گازهای خون شریانی (ABG) کاملاً طبیعی است، آنیون گپ 30 میلی‌مول در لیتر است که نشان دهنده آلکالوز و اسیدوز متابولیک همزمان است [۱].

جدول ۶-۴. تخمین جبران و بررسی اختلال ثانویه [۱]

اختلال	اختلال اولیه	تخمین جبران
اسیدوز متابولیک	$1 \text{ mmol } \downarrow [HCO_3^-]$	$PCO_2 = (1.5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$ or: PCO_2 will $\downarrow 1.25 \text{ mmHg } (\frac{5}{4})$ or: $PCO_2 = [HCO_3^-] + 15$ PCO_2 will $\uparrow 0.75 \text{ mmHg } (\frac{4}{5})$ or: $PCO_2 = [HCO_3^-] + 15$ $[HCO_3^-]$ will $\uparrow 0.1 \text{ mmol/L}$ $[HCO_3^-]$ will $\uparrow 0.4 \text{ mmol/L}$ $[HCO_3^-]$ will $\downarrow 0.2 \text{ mmol/L}$ $[HCO_3^-]$ will $\downarrow 0.4 \text{ mmol/L}$
آلکالوز متابولیک	$1 \text{ mmol } \uparrow [HCO_3^-]$	
اسیدوز تنفسی حاد	$1 \text{ mmHg } \uparrow PCO_2$	
اسیدوز تنفسی مزمن	$1 \text{ mmHg } \uparrow PCO_2$	
آلکالوز تنفسی حاد	$1 \text{ mmHg } \downarrow PCO_2$	
آلکالوز تنفسی مزمن	$1 \text{ mmHg } \downarrow PCO_2$	

اسیدوز متابولیک Metabolic Acidosis

اسیدوز متابولیک ممکن است به علت افزایش ساخت اسیدهای اندوژن (لاکتات و کتواسیدها)، از دست رفتن بی‌کربنات (مثلاً در اسهال) و یا تجمع اسیدهای اندوژن (مثل نارسایی کلیه) ایجاد شود [۱].

☑ کاهش PH خون باعث افزایش قابل توجهی در تهویه به‌ویژه در میزان حجم جاری می‌شود (تنفس کوسمول). اسیدوز از طریق کاهش کمپلاینس عروق ریوی و مرکزی زمینه را برای ایجاد ادم ریه با کمترین میزان افزایش حجم فراهم می‌کند.

جدول ۷-۴. علل اسیدوز متابولیک [۱]

علل اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا (High anion gap)
اسیدوز لاکتیک کتواسیدوز (دیابتی، الکلی، گرسنگی) توکسین‌ها (اتیلن گلیکول، متانول، سالیسیلات‌ها، پروپیلن گلیکول، پروگلوتامیک اسید) نارسایی کلیه (حاد و مزمن)
علل اسیدوز متابولیک بدون آنیون گپ بالا (Normal anion gap)
I. از دست رفتن گوارشی بی کربنات A. اسهال B. درناژ خارج پانکراسی یا روده کوچک C. اورتروسیگموئیدوستومی، لوپ ژژونال و لوپ ایلئال D. داروها ۱- کلرید کلسیم (عامل اسیدی کننده) ۲- سولفات منیزیم (مسهل) ۳- کلسیترامین (اسهال اسیدهای صفراوی) II. اسیدوز کلیوی A. هیپوکالمی ۱- اسیدوز توبولار کلیوی پروگزیمال (RTA تیپ ۲) علل دارویی: استازولامید، توپیرامات ۲- اسیدوز توبولار کلیوی دیستال (RTA تیپ ۱) علل دارویی: آموتریسین B، ایفوسقامید (Ifosfamide) B. هیپرکالمی ۱- اختلال عملکرد منتشر دیستال نفرون (RTA تیپ ۴) a. کمبود مینرالوکورتیکوئید b. مقاومت به مینرالوکورتیکوئید (هیپرپاراتیروئیدی نوع ۱ اتوزوم غالب) c. کاهش رسیدن سدیم به توبول دیستال (هیپرپاراتیروئیدی نوع ۱ اتوزوم مغلوب و هیپرپاراتیروئیدی نوع ۲) d. بیماری توبولی – بینابینی III. هیپرکالمی ناشی از دارو (همراه با نارسایی کلیه) A. دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم (آملوراید، تریامترن، اسپیرنونلاکتون، اپلرون) B. تری متوپریم C. پنتامیدین D. مهارکننده‌های ACE و بلوک کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین E. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) F. مهارکننده‌های کلسینورین (Calcineurin) G. هپارین در بیماران بسیار بدحال IV. سایر موارد A. بار اسید (کلرید آمونیوم، تغذیه اضافی) B. از دست رفتن پتانسیل یکر بنات: کتوز همراه با دفع کتون C. اسیدوز به علت افزایش حجم (تجویز سریع سالین) D. هیپورات (Hippurate) E. رزین‌های تعویض کننده کاتیون

- ☑ انقباض عضله قلب ممکن است کاهش یابد اما عملکرد اینوتروپیک می‌تواند به علت آزاد شدن کاتکولامین‌ها طبیعی باشد. ممکن است اتساع شریان‌های محیطی و انقباض وریدهای مرکزی روی دهد.
- ☑ اسیدوز همچنین می‌تواند باعث تضعیف دستگاه عصبی مرکزی شود؛ سردرد، خواب‌آلودگی، استوپور و حتی گاهی کما ایجاد نماید.
- ☑ ممکن است در جریان اسیدوز، تحمل به گلوکز ایجاد شود.

یافته‌های آزمایشگاهی

- ☑ **الکترولیت‌های سرم (Na, K):** در تشخیص علت اسیدوز متابولیک کمک کننده است. همچنین در حین درمان اسیدوز لازم است پتاسیم سرم مرتب پایش شود زیرا درمان اسیدوز می‌تواند منجر به هیپوکالمی شود.
- ☑ **اوره و کراتینین (BUN, Cr):** در تشخیص نارسایی کلیه به عنوان یکی از علل اسیدوز متابولیک اهمیت دارد.

- ☑ **گلوکز خون (BS):** در تشخیص دیابت و رد کتواسیدوز دیابتی (DKA) اهمیت دارد.
- ☑ **آزمایش کامل ادرار (U/A):** مشاهده اجسام کتون در ادرار به تشخیص کتواسیدوز دیابتی کمک می‌کند. همچنین کریستال‌های اگزالات فراوان در ادرار می‌تواند مطرح کننده مصرف اتیلن گلیکول باشد.
- ☑ **بتا هیدروکسی بوتیرات سرم:** در کتواسیدوز الکلی بالا می‌رود ولی با آزمایشات معمول (واکنش کتون نیترپرووساید) قابل ارزیابی نیست.

- ☑ **آنیون گپ پلاسما:** مقادیر طبیعی آن در محدوده ۱۲-۱۰ میلی‌مول در لیتر است. این فاکتور در تعیین نوع اسیدوز (AG بالا یا AG طبیعی) و همچنین تشخیص اختلالات مخلوط با PH و بیکربنات طبیعی کمک کننده است [۱]. (رجوع کنید به تفسیر گازهای خون شریانی از همین فصل)

- ☑ **اسمولالیتیه پلاسما:** اگر بین اسمولالیتیه محاسبه شده از طریق فرمول $Posm = 2Na + \frac{Glc}{18} + \frac{BUN}{2.8}$ و اسمولالیتیه اندازه‌گیری شده با دستگاه‌های آزمایشگاهی بیش از ۲۰-۱۵ mmol/kg اختلاف وجود داشته باشد، حضور اسمول‌هایی غیر از نمک‌های سدیم، گلوکز و اوره در پلاسما مطرح می‌شود (نظیر مانتیول، مواد حاجب اشعه، ایزوپروپیل الکل، اتانول، اتیلن گلیکول، متانول و استون) یا آن که ممکن است به علت هیپرلیپیدمی یا هیپرپروتئینمی، سدیم به‌طور کاذب پایین گزارش شده باشد. محاسبه اسمولار گپ پلاسما در تشخیص اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا در زمینه مصرف سموم اهمیت دارد [۱].

- ☑ **آنیون گپ ادرار:** در تشخیص اتیولوژی کمک کننده است؛ به این صورت که منفی بودن آنیون گپ ادرار مطرح کننده ترشح یون آمونیوم در ادرار و علل خارج کلیوی اسیدوز متابولیک (مثل اسهال) است. ترشح آمونیوم به داخل ادرار باعث افزایش ترشح کلر و منفی شدن آنیون گپ ادرار می‌شود؛ در حالی که در اسیدوز توبولار کلیوی (RTA) آنیون گپ ادرار مثبت است زیرا ترشح یون آمونیوم به داخل ادرار مختل می‌شود [۱]. آنیون گپ ادرار از طریق فرمول زیر محاسبه می‌شود:

$$UAG = [Na^+]_u + [k^+]_u - [Cl^-]_u$$

درمان اسیدوز متابولیک

- ☑ در مورد استفاده از مواد قلیایی در درمان اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا ناشی از اسیدهای ارگانیک قابل متابولیزه شدن مانند بتا هیدروکسی بوتیرات، استواسات و لاکتات (در جریان اسیدوز لاکتیک یا کتواسیدوز دیابتی)

اختلاف نظر وجود دارد. اما به‌طور کلی در اسیدوز شدید در بالغین (PH کمتر از ۷/۱) به‌خصوص در بیماران مسن یا افراد مبتلا به بیماری قلبی پیشرفته می‌توان از بیکربنات سدیم استفاده کرد تا خطر آریتمی و تضعیف میوکارد کاهش یابد. توصیه می‌شود ۵۰ میلی‌اکیوالان بیکربنات سدیم وریدی در ۳۰۰ میلی‌لیتر آب استریل رقیق شود [۱]. با این حال، در بالغین می‌توان بیکربنات را بدون رقیق‌سازی نیز تزریق کرد. عوارض بی‌کربنات تزریقی عبارتند از ادم ریه، هیپوکالمی و هیپوکلسمی [۱۱].

R_x Sodium bicarbonate (Injection 7.5% , 50cc=50meq) 50meq in 300cc steril water IV infusion over 30- 45min [1].

هدف اولیه افزایش آهسته بی‌کربنات سرم تا حدود ۱۲-۱۰ میلی‌مول در لیتر و افزایش PH تا حدود ۷/۲ است و نباید این مقادیر به حد طبیعی رسانده شود. در هنگام تجویز قلیا باید الکترولیت‌های سرم به ویژه پتاسیم مرتب پایش شوند [۱].

☑ برای تخمین مقدار بیکربنات مورد نظر برای اصلاح اسیدوز می‌توان از فرمول زیر استفاده کرد :

(بیکربنات بیمار - بیکربنات موردنظر) × HCO₃ space = بی‌کربنات مورد نیاز

$$\text{HCO}_3 \text{ space} = \left(\frac{244.3}{[\text{HCO}_3^-]} + 35.9 \right) \text{Body weight} / 100;$$

$$[\text{H}^+] = \frac{24\text{PCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]} \quad \text{معادله هندرسن - هسلباخ:}$$

معمولاً هدف از درمان با بی‌کربنات رساندن PH به ۷/۲ است که در این PH، ۶۲/۵ میلی‌مول در لیتر خواهد بود. در معادله هندرسون - هسلباخ غلظت [H⁺] را معادل ۶۲/۵ فرض می‌کنیم و PCO₂ را معادل PCO₂ فعلی بیمار به‌علاوه ۵ در نظر می‌گیریم و از این روش به بی‌کربنات موردنظر برای بیمار دست می‌یابیم.

از مقدار بی‌کربنات محاسبه شده برای بیمار نیمی در ساعات اولیه و نصف دیگر در عرض ۴-۸ ساعت بعد تجویز می‌شود. تجویز بی‌کربنات میزان زنده ماندن را زیاد نمی‌کند ولی فرصت می‌دهد تا علت اصلی اسیدوز برطرف شود.

☑ درمان اسیدوز متابولیک با آنیون‌های اسیدی غیرقابل متابولیزه شدن مثلاً در زمینه **نارسایی کلیوی یا خوردن سموم**، نیازمند عملکرد صحیح کلیه است و اغلب روندی آهسته و غیرقابل پیش‌بینی دارد. به همین جهت در این بیماران و نیز در بیماران مبتلا به اسیدوز متابولیک و آنیون گپ نرمال می‌توان مواد قلیایی خوراکی یا وریدی مانند بیکربنات سدیم یا محلول شول (Shohl's solution) تجویز کرد؛ به گونه‌ای که بیکربنات سرم به آهستگی تا حدود ۲۲ میلی‌مول در لیتر افزایش یابد [۱]. ۵ گرم از بیکربنات سدیم (جوش شیرین)، که به‌طور تقریبی یک قاشق چای‌خوری است، ۶۰ میلی‌اکی‌والان بیکربنات سدیم دارد. محلول شول حاوی ۱ میلی‌مول سترات سدیم و ۱ میلی‌مول سیتریک اسید در هر میلی‌لیتر است.

☑ در **اسیدوز لاکتیک** قدم اول درمان برطرف کردن عامل زمینه‌ای است که از طریق اختلال در متابولیسم لاکتات باعث بروز اسیدوز می‌شود و سپس باید خون‌رسانی بافتی مناسب برقرار شود. باید تا حد امکان از تجویز منقبض‌کننده‌های عروقی اجتناب کرد زیرا باعث بدتر شدن خون‌رسانی بافتی می‌شود. درمان با مواد قلیایی تنها باید در اسیدوز حاد شدید (PH کمتر از ۷) در نظر گرفته شود (جهت کمک به بهبود عملکرد قلبی)؛ زیرا درمان با بیکربنات سدیم می‌تواند به صورت متناقض باعث افزایش تولید لاکتات و در نتیجه تشدید اسیدوز و کاهش عملکرد قلب شود (بیکربنات باعث افزایش فعالیت آنزیم فسفوفروکتوکیناز در جهت تولید لاکتات می‌شود). هدف درمان با بیکربنات سدیم وریدی برای افزایش PH سرم حداکثر تا ۷/۲ و افزایش بیکربنات سرم حداکثر تا ۱۲ میلی‌مول در لیتر در عرض ۳۰-۴۰ دقیقه است [۱].

☑ در **کتواسیدوز دیابتی** تجویز بیکربنات به ندرت لازم است (به جز اسیدوز شدید با PH شریانی کمتر از ۷) زیرا آنیون‌های اسیدی تولید شده در جریان کتواسیدوز دیابتی اغلب قابل متابولیزه شدن هستند و با درمان هیپرگلیسمی، اسیدوز بهبود می‌یابد [۱]. (برای توضیح بیشتر به درمان کتواسیدوز دیابتی مراجعه کنید).

☑ **مسمومیت با سالیسیلات‌ها** در بالغین معمولاً باعث آلکالوز تنفسی و اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا می‌شود. جهت درمان اسیدوز ناشی از مسمومیت با سالیسیلات‌ها باید بلافاصله شستشو معده با سالین ایزوتونیک فراوان شروع شود و سپس در همه بیماران از طریق لوله نازوگاستریک زغال فعال (۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، حداکثر تا ۵۰ گرم) تجویز شود [۱]. در صورت وجود اسیدوز متابولیک، برای قلبیایی کردن ادرار (PH ادرار بیش از ۷/۵) از بیکربنات سدیم وریدی استفاده می‌شود. این امر به تسهیل حذف سالیسیلات از بدن کمک می‌کند؛ به این صورت که افزایش PH ادرار از ۶/۵ به ۷/۵ کلیرانس سالیسیلات را به میزان ۵ درصد افزایش می‌دهد [۱]. در صورت وجود آلکالوز تنفسی، تجویز بیکربنات سدیم وریدی باید با احتیاط صورت گیرد (جهت پیشگیری از بروز آلکالوز بیش از حد) [۱]. در هنگام درمان اسیدوز متابولیک با استفاده از بیکربنات وریدی حتماً باید احتمال بروز هیپوکالمی در نظر گرفته شود و در صورت بروز هیپوکالمی بلافاصله درمان آغاز شود؛ همچنین به علت وجود خطر هیپوگلیسمی باید از سرم‌های تزریقی حاوی گلوکز استفاده کرد [۱].

☑ درمان **مسمومیت با اتیلن گلیکول** شامل برقراری دیورز مناسب با سالین یا مواد اسموتیک، تجویز مکمل‌های تیامین و پیریدوکسین، تجویز **فومپیزول** (Fomepizole) یا اتانول وریدی و همچنین همودیالیز است. فومپیزول (۴- متیل پیرازول) مهار کننده آنزیم الکل دهیدروژناز است که با دوز بارگیری ۱۵mg/kg شروع می‌شود و درمان انتخابی در مسمومیت با اتیلن گلیکول است. در صورت استفاده از اتانول وریدی به عنوان آنتی‌دوت، دارو باید به صورت انفوزیون وریدی مداوم تجویز شود تا سطح اتانول سرم به ۲۲ میلی‌مول در لیتر (۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) برسد تا با اتیلن گلیکول بر سر متابولیزه شدن توسط الکل دهیدروژناز رقابت کند [۱]. اندیکاسیون‌های همودیالیز در مسمومیت با اتیلن گلیکول عبارتند از PH کمتر از ۷/۳ شریانی یا اسمولار گپ بیشتر از ۲۰mosm/kg [۱].

☑ **مسمومیت با متانول** باعث آسیب شدید عصب اپتیک و دستگاه اعصاب مرکزی می‌شود. درمان مشابه مسمومیت با اتیلن گلیکول و شامل اقدامات حمایتی، تجویز اتانول، فومپیزول و همودیالیز است [۱].

☑ مسمومیت ناشی از ایزوپروپیل الکل با اقدامات حمایتی درمان می‌شود. این اقدامات عبارتند از: تجویز مایعات وریدی، حفظ فشارخون مناسب، حمایت تنفسی و همودیالیز در صورت ناپایداری همودینامیک، کمای طولانی مدت و یا سطح سرمی بیشتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر [۱].

☑ در مراحل ۳ و ۴ نارسایی مزمن کلیه (فیلتراسیون گلومرولی ۴۵-۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه) اسیدوز متابولیک هیپرکلرومیک با آنیون گپ طبیعی و در مرحله ۵ نارسایی مزمن کلیه (فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه) اسیدوز متابولیک اورمیک با آنیون گپ بالا ایجاد می‌شود [۱].

به دلیل همراهی اسیدوز متابولیک با کاتابولیسم عضلانی، آسیب استخوانی و پیشرفت سریع‌تر بیماری مزمن کلیوی، هم اسیدوز هیپرکلرومیک و هم اسیدوز اورمیک ناشی از نارسایی کلیه نیاز به درمان با مواد قلبیایی خوراکی دارند (با هدف حفظ بیکربنات در مقادیر نرمال، حدود ۲۵ میلی‌مول در لیتر). فواید این درمان عبارتند از کاهش نفرولیتاز، بهبود تراکم استخوان، از سرگیری الگوهای رشد طبیعی در کودکان و حفظ عملکرد کلیه در بزرگسالان و

کودکان. این کار را می‌توان با تجویز مقادیر متوسط مواد قلیایی (۱-۱/۵ میلی‌مول به ازای هر کیلو وزن بدن در روز) انجام داد. برای این منظور محلول شول حاوی سیترات سدیم با قرص بیکربنات سدیم (۶۵۰ میلی‌گرم حاوی میلی‌اکیوالان ۷/۸ بیکربنات) تاثیر مساوی دارد [۱]. ۵ گرم از بیکربنات سدیم (جوش شیرین)، که به‌طور تقریبی یک قاشق چای‌خوری است، ۶۰ میلی‌اکی‌والان بیکربنات سدیم دارد. می‌توان روزانه و می‌توان ۱ تا ۱/۵ میلی‌مول به ازای هر کیلوگرم وزن یا ۲۰ تا ۳۰ میلی‌مول بیکربنات خوراکی به این بیماران تجویز کرد. محلول شول حاوی ۱ میلی‌مول سیترات سدیم و ۱ میلی‌مول سیتریک اسید در هر میلی‌لیتر است و می‌توان ۱ تا ۱/۵ میلی‌مول به ازای هر کیلوگرم وزن یا ۲۰ تا ۳۰ میلی‌مول در روز به بیمار تجویز کرد.

☀ **نکته:** سیترات نباید با آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم تجویز شود چون باعث افزایش بازجذب آلومینیوم و مسمومیت با آلومینیوم می‌شود. در صورت وجود هیپرکالمی باید ۸۰-۶۰ میلی‌گرم در روز فورزماید به رژیم فوق اضافه شود تا پتاسیم و نیز سدیم اضافی را دفع کند.

☀ **نکته:** در نارسایی حاد کلیه اسیدوز متابولیک درمان نمی‌شود؛ مگر آن که بی‌کربنات به کمتر از ۱۵ میلی‌مول در لیتر و PH به کمتر از ۷/۲ برسد.

☑ در اسیدوز توبولی (RTA) نوع ۴ علاوه بر اصلاح اسیدوز متابولیک باید پتاسیم پلاسما نیز اصلاح شود. اصلاح پتاسیم باعث افزایش دفع اسید خالص ادرار می‌شود و از این طریق می‌تواند اسیدوز متابولیک را بهبود بخشد. گاهی سدیم پلی‌استیرن سولفونات (کای‌اگزالات) خوراکی (۱۵ گرم بدون سوربیتول، یک بار در روز ۲-۳ بار در هفته) برای طولانی‌مدت استفاده می‌شود. علاوه بر این، رژیم غذایی باید حاوی غذاهای کم پتاسیم باشد. تمام داروهای نگهدارنده پتاسیم باید قطع شوند و یک دیورتیک لوپ تجویز می‌شود [۱].

☑ **در اسیدوز توبولار کلیوی** می‌توان از بی‌کربنات خوراکی استفاده کرد. بی‌کربنات سدیم و محلول شول، درمانهای رایج هستند. نمک‌های سیترات نیاز به دوز کمتری نسبت به املاح بی‌کربنات دارند زیرا بعد از جذب به بی‌کربنات متابولیزه می‌شوند.

☑ بیماران مبتلا به **نارسایی آدرنال** اثبات شده باید فلودروکورتیزون دریافت کنند، اما دوز دارو بسته به علت کمبود هورمون متفاوت است و نباید در بیماران مبتلا به -هیپوآلدوسترونیزم با رنین پایین استفاده شود [۱].

آلکالوز متابولیک Metabolic Alkalosis

آلکالوز متابولیک با افزایش PH شریانی، بیکربنات سرم و افزایش جبرانی PCO_2 از طریق هیپونتیلیاسیون آلوئولار مشخص می‌شود و اغلب همراه با هیپوکالمی و هیپوکلرمی است. آلکالوز متابولیک در بسیاری موارد به صورت یک اختلال ترکیبی در همراهی با اسیدوز تنفسی، آلکالوز تنفسی یا اسیدوز متابولیک دیده می‌شود [۱].

علائم بالینی

تغییرات عملکرد دستگاه اعصاب مرکزی و محیطی در آلکالوز متابولیک مشابه هیپوکلسمی است. این علائم شامل گیجی، آشفتگی روانی، استعداد ابتلا به تشنج، پارستزی، کرامپ عضلانی، تنگی، تشدید آریتمی‌ها، هیپوکسمی در مبتلایان به بیماری انسدادی مزمن ریه، اختلالات الکترولیتی نظیر هیپوکلسمی و هیپوفسفاتی است [۱].

جدول ۸-۴. علل آلکالوز متابولیک [۱]

III. افزایش حجم مایع خارج سلولی،	I. بیکربنات خارجی
هیپرتانسیون، کمبود پتاسیم و افزایش	A. تجویز حاد قلیاها
مینرالوکورتیکوئید	B. سندرم شیر قلیا
A. رنین بالا	II. کاهش حجم مایع موثر خارج سلولی، فشار
۱- تنگی شریان کلیوی	خون طبیعی، کمبود پتاسیم و هیپوآلدوسترونیسم
۲- هیپرتانسیون تسریع شده	هیپرنینمیک ثانویه
۳- تومور ترشح کننده رنین	A. منشأ گوارشی
۴- درمان با استروژن	۱- استفراغ
B. رنین پایین	۲- آسیب راسیون معده
۱- آلدوسترونیسم اولیه (a. آدنوم آدرنال؛ b. هیپرپلازی	۳- اسهال مادرزادی دفع کلر (یک بیماری اتوزوم مغلوب
آدرنال؛ c. کارسینوم آدرنال)	ثانویه به اختلال جذب روده‌ای (کلر)
۲- کمبود در آنزیم‌های آدرنال (a. کمبود ۱۱- بتا	۴- گاستروسیستوپلاستی
هیدروکسیلاز؛ b. کمبود ۱۷- آلفا هیدروکسیلاز)	۵- آدنوم ویلوس
۳- سندرم یا بیماری کوشینگ	B. منشأ کلیوی
۴- سایر موارد	۱- دیورتیک‌ها
a. شیرین بیان (Licorice)	۲- وضعیت پس از هیپرکاپنه
b. کاربنوکسولون (Carbenoxolone)	۳- هیپرکلسمی، هیپوپاراتیروئیدی
c. تنباکوی چویدنی	۴- بهبود از اسیدوز لاکتیک یا کتواسیدوز
IV. موتاسیون عملکردی در کانال سدیم کلیوی در	۵- آنیون‌های غیرقابل جذب شامل پنی سیلین، کاربنی سیلین
توبول دیستال با افزایش حجم مایع خارج سلولی،	توبول (carbenicillin)
هیپرتانسیون، کمبود پتاسیم و هیپوآلدوسترونیسم	۶- کمبود منیزیم
هیپرنینمیک	۷- کمبود پتاسیم
A. سندرم لیدل (Liddle's syndrome)	۸- سندرم بارتر (Bartter's syndrome): از دست
	رفتن موتاسیونی ترانسپورترهای کانال یونی در قسمت
	ضخیم صعودی لوپ هنله
	۹- سندرم جیتلمن (Gitelman): از دست رفتن
	موتاسیونی ترانسپورتر سدیم- کلر در توبول دیستال

درمان آلکالوز متابولیک

- ☑ اولین هدف درمان اصلاح عامل زمینه‌ای ایجاد کننده آلکالوز متابولیک است. به عنوان مثال در هیپروآلدوسترونیسم اولیه یا سندرم کوشینگ، درمان موفق اختلال زمینه‌ای منجر به اصلاح هیپوکالمی و آلکالوز متابولیک می‌شود. دفع اسید از کلیه را می‌توان با قطع مصرف دیورتیک‌ها بر طرف کرد [۱]. در هیپروآلدوسترونیسم می‌توان دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم مثل **اسپیرنولاکتون** و **آمیلوراید** تجویز کرد [۱۱]. در استفراغ تجویز **مهارکننده پمپ [۱] (مثل اومپرازول) یا H2 بلوکر** یا ممکن است مفید باشد.
- ☑ هدف دوم درمان، حذف عواملی است که باعث افزایش نامتناسب باز جذب بیکربنات می‌شود. از جمله این عوامل

می‌توان به کاهش حجم مایع خارج سلولی و هیپوکالمی اشاره کرد. برای اصلاح آلکالوز وقتی هیپوولمی وجود داشته باشد هیدراتاسیون با سالین ایزوتونیک توصیه می‌شود. در صورتی که قادر به تجویز سالین ایزوتونیک نباشیم (مثلا به دلیل نارسایی قلبی) می‌توان با تجویز مهارکننده‌های کربنیک‌انهدراز مانند **استازولامید** (۲۵۰-۱۲۵ میلی‌گرم وریدی) دفع بیکربنات از طریق کلیه را تسریع کرد. این اقدام معمولا در بیمارانی با عملکرد کلیوی کافی موثر است ولی می‌تواند دفع پتاسیم را تشدید کند [۱].

☑ در صورتی که نارسایی کلیوی با آلکالوز متابولیک همراه باشد، دیالیز باید با استفاده از محلول‌هایی با بی‌کربنات پایین انجام شود [۱۱]. یک راه عملی دیگر انجام اولترافیلتراسیون با جایگزینی سرم سالین ایزوتونیک است. ☑ در گذشته از تجویز هیدروکلریک اسید رقیق (محلول ۰/۱ نرمال) در آلکالوز متابولیک شدید استفاده می‌شد. این دارو می‌تواند باعث همولیز شود و باید به آرامی از طریق یک ورید مرکزی تجویز شود. در حال حاضر هیدروکلریک اسید رقیق آماده شده در دسترس نیست و باید توسط داروساز تهیه شود و به دلیل اشتباهات جدی حین آماده‌سازی و آسیب‌های احتمالی استفاده از آن توصیه نمی‌شود [۱].

اسیدوز تنفسی Respiratory Acidosis

در جریان اسیدوز تنفسی، بیکربنات سرم از طریق مکانیسم‌های بافر سلولی به صورت جبرانی افزایش می‌یابد. به این صورت که در اسیدوز تنفسی حاد به ازای هر ۱۰ میلی‌متر جیوه افزایش PCO_2 میزان بیکربنات سرم ۱ میلی‌مول در لیتر و در اسیدوز تنفسی مزمن (اسیدوز طول کشیده بیشتر از ۲۴ ساعت) به ازای هر ۱۰ میلی‌متر جیوه افزایش PCO_2 میزان بیکربنات سرم ۴ میلی‌مول در لیتر افزایش می‌یابد [۱]. اسیدوز تنفسی حاد به دنبال انسداد ناگهانی مجاری تنفسی فوقانی یا برونکواسپاسم منتشر در آسم شدید، آنافیلاکسی، سوختگی استنشاقی یا آسیب ناشی از استنشاق سموم و اسیدوز تنفسی مزمن در مراحل پیشرفته بیماری‌های انسدادی و محدود کننده ریوی ایجاد می‌شود [۱].

جدول ۹-۴. علل اسیدوز تنفسی [۱]

I. علل مرکزی	III پارانشیم ریه	کیفواسکلیوز
داروها (بیهوشی، سدانو، مورفین)	آمفیزم	میاستنی
سکته مغزی	پنوموکونیوز	دیستروفی عضلانی
عفونت	برونشیت	V. سایر علل
II. راه هوایی	سندرم دیسترس تنفسی بالغین	چاقی
انسداد	باروتروما.	هیپوونتیلاسیون
آسم	IV علل عصبی - عضلانی	هیپرکاپنی (Permissive hypercapnia)
	پولیومیلیت	

تظاهرات بالینی

علائم بالینی بر اساس شدت و طول مدت اسیدوز تنفسی، بیماری زمینه‌ای و وجود یا عدم وجود هیپوکسمی متفاوت خواهد بود. افزایش سریع PCO_2 می‌تواند باعث اضطراب، تنگی نفس، کنفوزیون، سایکوز، هالوسیناسیون و

حتی پیشرفت به سمت کما شود [۱].

اختلالات موجود در هیپرکاپنی مزمن شدت کمتری دارند و عبارتند از اختلالات خواب، خواب آلودگی در طول روز، کاهش حافظه، تغییر شخصیت، اختلالات حرکتی شامل لرزش، پرش‌های میوکلونیک و آستریکسی، سردرد، ادم پای، رفلکس‌های غیرطبیعی و ضعف عضلانی موضعی [۱].

🩺 درمان اسیدوز تنفسی

☑ اسیدوز تنفسی حاد می‌تواند تهدید کننده حیات باشد. به همین جهت در این موارد باید همزمان با برطرف کردن علل زمینه‌ای، اقدامات لازم جهت بهبود تهویه آلوئولی صورت گیرد. این بیماران ممکن است نیاز به انتوباسیون و تهویه مکانیکی داشته باشند. باید از اصلاح سریع و تهاجمی هیپرکاپنی اجتناب نمود زیرا افت شدید PCO_2 می‌تواند با عوارض ناشی از آلکالوز تنفسی حاد شامل آریتمی، کاهش خورسانی مغزی و تشنج همراه باشد [۱]. در اسیدوز تنفسی شدید تجویز بیکربنات سدیم جهت افزایش PH شریانی به مقادیر $7.20-7.35$ می‌تواند کمک کننده باشد اما باید توجه داشت در این موارد اصلاح اسیدوز تا نرمال شدن کامل PH شریانی زیان‌آور است [۱]. تجویز بیکربنات ممکن است ادم ریه را بدتر کند، هیپرکاپنی را بیشتر کند و منجر به آلکالوز متابولیک شود. به هر حال بیمارانی که تنفس مکانیکی و آسم استاتوس شدید دارند و دچار اسیدوز شدید شده‌اند، (PH کمتر از 7.35) ممکن است از دوزهای پایین بیکربنات ($88-44$ میلی‌مول) منفعت ببرند [۱۱].

☑ در اسیدوز تنفسی مزمن باید PCO_2 با هدف رسیدن به سطوح طبیعی به تدریج کاهش یابد. اصلاح اسیدوز تنفسی مزمن اغلب دشوار است اما اقدامات لازم جهت بهبود عملکرد ریه باید هدف اصلی درمان باشد [۱]. در بیماران مبتلا به بیماری انسداد شدید ریوی و احتباس مزمن CO_2 ، تجویز اکسیژن باید به دقت پایش شود زیرا تجویز مقادیر بیش از اندازه اکسیژن در این بیماران با سرکوب بیشتر مرکز تنفس می‌تواند باعث تشدید اسیدوز تنفسی و در نتیجه نارکوز دی اکسیدکربن و کاهش سطح هوشیاری شود [۱].

آلکالوز تنفسی Respiratory Alkalosis

هیپرونتیلیاسیون آلوئولار PCO_2 را کاهش می‌دهد و از طریق افزایش نسبت HCO_3 به PCO_2 باعث افزایش PH و ایجاد آلکالوز تنفسی می‌شود [۱]. هیپوکاپنی پایدار به مدت بیشتر از ۶-۲ ساعت با عملکرد کلیه از طریق کاهش دفع اسید و کاهش بازجذب بیکربنات جبران می‌شود؛ به این صورت که در آلکالوز تنفسی حاد به ازای هر ۱۰ میلی‌متر جیوه کاهش PCO_2 میزان بیکربنات سرم ۲ میلی‌مول در لیتر و در آلکالوز تنفسی مزمن به ازای هر ۱۰ میلی‌متر جیوه کاهش PCO_2 میزان بیکربنات سرم ۴ میلی‌مول در لیتر کاهش می‌یابد [۱]. آلکالوز تنفسی مزمن شایع‌ترین اختلال اسید- باز موجود در بیماران بسیار بدحال است و شدت آن پیش آگهی بد بیماری زمینه‌ای را مطرح می‌کند [۱].

سندرم هیپرونتیلیاسیون یکی از علل آلکالوز تنفسی در اورژانس است که در زمینه اضطراب و تاکی‌پنه ایجاد شده و با پارس‌تری اندام‌ها، بی‌حسی دور دهان، درد یا گرفتگی دیواره قفسه سینه، سرگیجه، ناتوانی در تنفس کافی و به ندرت تنگی تظاهر می‌یابد. در این موارد در ABG یک آلکالوز تنفسی حاد با PCO_2 $30-35$ میلی‌متر جیوه بدون هیپوکسمی دیده می‌شود. تشخیص سندرم هیپرونتیلیاسیون براساس حذف سایر علل صورت می‌گیرد [۱].

جدول ۱۰-۴. علل آلکالوز تنفسی [۱]

I. تحریک سیستم عصبی مرکزی	پنومونی، ادم ریوی	قفسه سینه شناور (Flail chest)
درد	آسپیراسیون	نارسایی قلبی
اضطراب، سایکوز	آنمی شدید	آمبولی ریوی
تب	III. داروها یا علل هورمونی	V. سایر علل
حوادث عروقی مغز (CVA)	بارداری، پروژسترون	سپتی سمی
مننژیت، انسفالیت	سالیسیلات‌ها	نارسایی کبدی
تومور	نارسایی قلبی	هیپرونتیلیاسیون مکانیکی
تروما	IV. تحریک گیرنده‌های قفسه سینه	قرار گرفتن در معرض گرما
II هیپوکسمی یا هیپوکسی بافتی	هموتوراکس	پس از بهبود اسیدوز متابولیک
در ارتفاعات بالا		

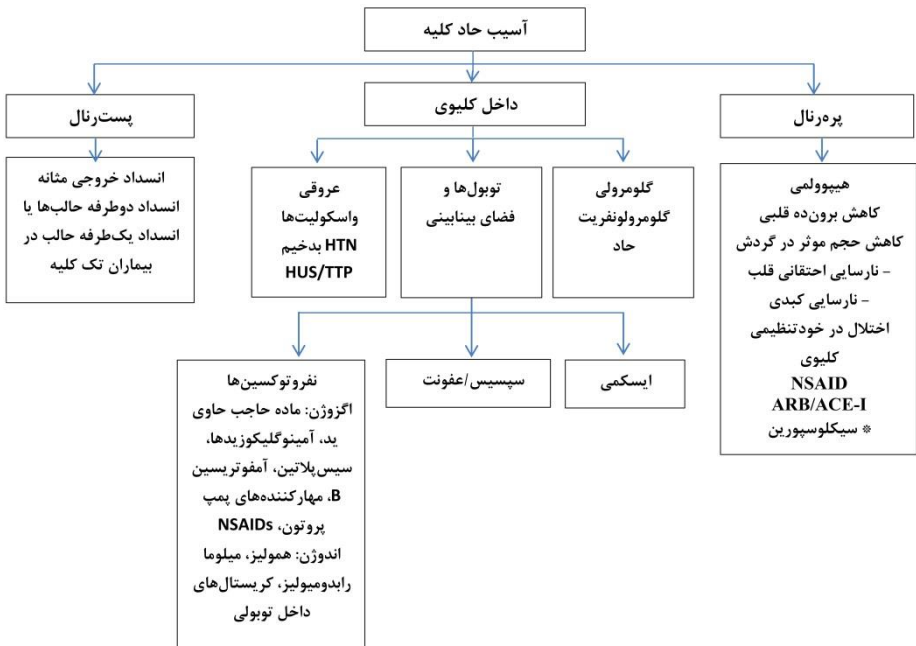
درمان آلکالوز تنفسی

درمان اصلی آلکالوز تنفسی شامل بر طرف کردن علت زمینه‌ای است [۱].

بیماران مبتلا به سندرم هیپرونتیلیاسیون در طی حملات علامت دار از اطمینان‌دهی و توصیه به نفس کشیدن در پاکت کاغذی سود می‌برند. همچنین باید اقدامات لازم جهت بر طرف کردن استرس سایکولوژیک زمینه‌ای انجام شود. تجویز داروهای ضد افسردگی و آرام‌بخش توصیه نمی‌شود. بتابلوکرها ممکن است در بهبود تظاهرات ناشی از افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک موثر باشند [۱].

آسیب حاد کلیه Acute Kidney Injury (AKI)

آسیب حاد کلیه (AKI) به صورت اختلال در فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و کاهش سریع عملکرد ترشحی کلیه در طی چند روز تا چند هفته تعریف می‌شود که در نهایت باعث تجمع مواد زائد نیتروژنی، اختلال در حجم مایع خارج سلولی و الکترولیت‌ها و همچنین اختلالات اسید- باز می‌شود. آسیب حاد کلیه یک بیماری نیست بلکه سندرمی است که به طور اختصاصی با افزایش غلظت کراتینین سرم اغلب همراه با کاهش حجم ادرار مشخص می‌شود. باید توجه داشت که آسیب حاد کلیه یک تشخیص بالینی است و می‌تواند با یا بدون آسیب پارانشیم کلیه باشد. آسیب حاد کلیه می‌تواند به صورت طیف وسیعی از وضعیت‌های بالینی از بدون علامت با تغییرات گذرا در پارامترهای آزمایشگاهی تا اختلالات بسیار شدید و به سرعت کشنده در تنظیم حجم موثر در گردش، سطح الکترولیت‌ها و وضعیت اسید- باز پلاسما تظاهر یابد [۱۲].



شکل ۸-۴. طبقه‌بندی علل اصلی آسیب حاد کلیه [۱۲]

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

نارسایی کلیوی به خودی خود علائم کمی دارد تا زمانی که اورمی شدید ایجاد شود. حالت تهوع، استفراغ، خواب‌آلودگی، خستگی، کنفوزیون و اغما یافته‌های این بیماری هستند. بیشتر احتمال دارد که بیمار علائم علت زمینه‌ای را داشته باشد [۱۳].

✓ ازوتمی پره‌رنال باید در استفراغ، اسهال، پلی‌وری ناشی از گلیکوزوری و داروهای مختلفی از جمله دیورتیک‌ها، NSAID، مهارکننده‌های ACE و مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین در نظر گرفته شود. در ازوتمی پره‌رنال، در معاینه اغلب هیپوتانسیون ارتوستاتیک، تکی‌کاردی، کاهش فشار وریدی ژوگولار، کاهش تورگور پوست و غشاهای مخاطی وجود دارد [۱۲]. بیمار ممکن است تشنه باشد و الیگوریک باشد [۱۳].

✓ نارسایی احتقانی قلب، بیماری کبد، و سندرم نفروتیک می‌توانند با کاهش گردش خون کلیوی و / یا تغییر در همدینامیک داخل کلیوی منجر به کاهش فیلتراسیون گلوMERولی (GFR) شوند [۱۲].

✓ بیماری گسترده عروقی احتمال ابتلا به بیماری عروق کلیوی را افزایش می‌دهد؛ به خصوص اگر اندازه کلیه‌ها نامتقارن باشد. بیماری آترومبولیک می‌تواند با لیدورتیکولاریس (livedoreticularis) و سایر علائم آمبولی در پاها همراه باشد [۱۲].

✓ سابقه بیماری پروستات، نفرولیتاز، یا بدخیمی لگن یا بدخیمی‌های مجاور آنورت به نفع احتمال وجود آسیب حاد کلیه پست‌رنال است. وجود علائم در اوایل انسداد مجاری ادراری، بستگی به محل انسداد دارد. درد کولیکی پهلوی

که به ناحیه کشاله ران منتشر می شود، انسداد حاد مجاری ادراری را نشان می دهد. شب ادراری (nocturia)، تکرر ادرار (frequency) و تاخیر در شروع ادرار (hesitancy) و در بیماری‌های پروستات دیده می شود. پر بودن شکم و درد سوپراپوبیک می تواند ناشی از بزرگ شدن مثانه باشد. تشخیص قطعی انسداد نیاز به بررسی رادیولوژیک دارد [۱۲].

آنوری (anuria) به شدت مطرح کننده انسداد است؛ اگرچه انسداد عروقی و بیماری کلیوی برق آسا نیز ممکن است آنوری ایجاد کنند. الیگوری و پلی‌وری متناوب مشخصه انسداد است [۱۳].

✓ واکنش های ایدیوسینکراتیک به طیف گسترده ای از داروها ممکن است به نفريت بينابینی آلتریک منجر شود که با تب، ورم مفاصل، و بثورات خارش دار اریتماتو همراه است [۱۲].

✓ آسیب حاد کلیه همراه با پورپورای قابل لمس، خونریزی ریوی یا سینوزیت احتمال بروز واسکولیت سیستماتیک با گلومرولونفريت را افزایش می دهد. سابقه بیماری اتوایمون، مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک، ممکن است نشان دهنده وخیم تر شدن این بیماری زمینه‌ای باشد. در خانم‌های حامله باید پره‌اکلامپسی در نظر گرفته شود. علائم ایسکمی اندام ممکن است سرنخ هایی برای تشخیص رابدومیولیز باشد [۱۲].

✓ تیره شدن ادرار و ادم با علائم عمومی مانند تب، ضعف و بثورات پیشنهاد کننده گلومرولونفريت حاد هستند و ممکن است پیش از آن فارنژیت یا عفونت جلدی وجود داشته باشد [۱۳].

✓ تب، تورم مفاصل و بثورات با نفريت حاد بينابینی حاد همراه است [۱۳].

✓ انسداد حاد شریانی کلیوی معمولاً با درد شدید پهلو مشخص می شود [۱۳].

✓ سرفه، تنگی نفس و هموپتیژی احتمال وجود گودپاسچر (Goodpasture) یا سندرم گرانولوماتوز و گنر (Wegener's granulomatosis) را بالا می برد [۱۳].

یافته‌های آزمایشگاهی

✓ **حجم ادرار: آنوری** کامل در اوایل نارسایی حاد کلیه غیرمعمول است به جز در انسداد کامل مجاری ادراری، انسداد شریان کلیوی، شوک سپتیک شدید، ایسکمی شدید (اغلب با نکروز کورتیکال)، گلومرولونفريت شدید پرولیفراتیو یا واسکولیت. **الیگوری** (oliguria)، با ادرار کمتر از ۴۰۰ میلی لیتر در ۲۴ ساعت تعریف می شود و با نتایج بالینی بدتری همراه است. در دیابت بی مزه (diabetes insipidus) نفروژنیک ناشی از انسداد طولانی مجاری ادراری، بیماری توبولی- بینابینی یا نفروتوکسیسته ناشی از سیس‌پلاتین یا آمینوگلیکوزیدها ممکن است حجم ادرار حفظ شود [۱۲].

✓ **رنگ ادرار:** ادرار قرمز یا قهوه ای ممکن است با یا بدون هماچوری ناخالص دیده شود. اگر رنگ بعد از ساترفیوژ شدن در مایع رویی باقی بماند، باید به نفروپاتی پیگمانی ناشی از رابدومیولیز یا همولیز شک کرد [۱۲].

✓ **دفع پروتئین:** ایسکمی یا نفروتوکسین‌ها منجر به پروتئینوری خفیف می شوند (کمتر از ۱ گرم در روز). تشخیص پروتئینوری در مولتیپل میلوما با آزمایش اسید سولفوسالسیلیک یا ایمونوآکتروفورز تشخیص داده می شود و با نوار ادراری معمولی قابل تشخیص نیست. آترومولی نیز می تواند مقادیر متغیری از پروتئینوری را ایجاد کند. پروتئینوری شدید در محدوده نفروتیک (بیشتر از ۳/۵ گرم در روز) در گلومرولونفريت، واسکولیت یا سموم و مصرف داروهایی که می توانند گلومرول و همچنین توبولوانترستیسیم را درگیر کنند (مثل NSAIDs)، دیده می شود [۱۲].

☑ **آزمایش ادرار:** اگر نوار ادراری برای هموگلوبین مثبت باشد اما تعداد کمی گلبول قرمز در رسوب ادرار دیده شود، باید به رابدومیولیز یا همولیز شک کرد [۱۲].

در ازوتمی پره‌رنال ممکن است کست‌های هیالین دیده شود. در ازوتمی پست‌رنال بسته به علت، ممکن است هم‌چوری و پیوری (pyuria) دیده شود. در نکروز توبولی حاد (ATN) ناشی از آسیب ایسکمیک، سپسیس یا بعضی نفروتوکسین‌ها ممکن است کست‌های (cast) گرانولی «قهوه ای گل آلود» و کست سلول‌های اپیتلیال لوله‌ای دیده شود. گلودمولونفریت ممکن است منجر به گلبول‌های قرمز بدشکل یا کست گلبول‌های قرمز شود. نفریت بینابینی ممکن است منجر به کست گلبول‌های سفید شود. اتوزینوفیل‌های ادرار ممکن است در نفریت بینابینی، پیلونفریت، سیستیت، بیماری آترومبولیک یا گلودمولونفریت دیده شود. یافتن کریستال‌های مطرح کننده اتیلن گلیکول است. کریستال‌های اسید اوریک فراوان ممکن است در سندرم لیز تومور دیده شود [۱۲].

☑ **اسمولالیت‌ه ادرار:** ممکن است در ازوتمی پره‌رنال بیش از ۵۰۰ میلی اسمول به ازای هر کیلوگرم وزن باشد که نشان دهنده تغییر گرادیان غلظت مدولاری و سطح وازوپرسین سرم بالا که باعث جذب مجدد آب و در نتیجه ادرار غلیظ است. با این حال، در بیماران سالخورده و مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD)، ممکن است نقایص غلیظ سازی وجود داشته باشد و باعث می‌شود اسمولالیه ادراری غیرقابل اعتماد باشد. از بین رفتن توانایی غلیظ شدن ادرار در اکثر موارد حاد آسیب حاد کلیه که در لوله‌ها و فضای بینابینی اشکال ایجاد می‌شود وجود دارند و منجر به اسمولالیت‌ه ادراری کمتر از ۳۵۰ میلی اسمول به ازای هر کیلوگرم وزن می‌شود، اما یافته اختصاصی نیست [۱۲].

☑ **اوره نیتروژن خون و کراتینین (BUN, Cr):** اساس تشخیص آسیب حاد کلیه هستند [۱۲]. کراتینین (Cr) محصول تجزیه پروتئین عضلات اسکلتی اسکلت است و بنابراین سطح آن با توده عضلانی در ارتباط است. در بیمارانی که عملکرد کلیوی ندارند ($GFR = 0$) سطح کراتینین سرم روزانه ۱ تا ۳ میلی گرم در دسی‌لیتر افزایش می‌یابد. افزایش کمتر در سرم نشان دهنده عملکرد کلیه باقیمانده است؛ در حالی که افزایش سریع‌تر نشان می‌دهد رابدومیولیز روی داده است. بیمار با سطح پایه بسیار پایین کراتینین ممکن است قبل از این که کراتینین سرم به سطح غیرطبیعی برسد، بیش از نیمی از نفرون‌های عملکردی را از دست داده باشد [۱۳]. در آسیب پره‌رنال نسبت اوره نیتروژن به کراتینین بیشتر از ۲۰ می‌شود. البته افزایش نامتناسب BUN به Cr علاوه بر آسیب حاد کلیه ممکن است در سایر موارد مانند خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، افزایش کاتابولیسم بافتی، هیپرالیمانتاسیون و مصرف گلوکوکورتیکوئیدها نیز دیده شود [۱۲].

☑ **شمارش سلول‌های خون (CBC):** کم خونی در آسیب حاد کلیه شایع است. کم خونی شدید در صورت عدم خونریزی ممکن است منعکس کننده همولیز، مولتیپل میلوما یا میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک مثل سندرم اورمیک همولیتیک اورمیک (HUS) یا پورپوری ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP) دیده شود. سایر یافته‌های آزمایشگاهی میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک عبارتند از ترومبوسیتوپنی، شیتوسیت‌های در اسمیر خون محیطی، بالا رفتن سطح لاکتات دهیدروژناز (LDH) و میزان کم هاپتوگلوبین [۱۲].

اتوزینوفیلی محیطی می‌تواند نفریت بینابینی، بیماری آترومبولیک و واسکولیت‌هایی مثل پلی‌آرتریت ندوزا و چرگ-اشتراوس (Churg-Strauss) را مطرح کند [۱۲].

☑ **الکترولیت‌های سرم (Na, K, Ca, P):** آسیب حاد کلیه می‌تواند منجر به هیپرکالمی، هیپرفسفاتمی و هیپوکلسمی شود. وجود هیپرفسفاتمی قابل توجه همراه با هیپوکلسمی، نشان دهنده رابدومیولیز یا سندرم لیز تومور است [۱۲].

✓ **جزء فیلتر شده سدیم** (Fractional excretion of sodium = FeNa): بخشی از بار سدیم فیلتر شده است که توسط لوله‌ها مجدد جذب می‌شود و با میزان مصرف سدیم، حجم داخل عروقی مؤثر، GFR، مصرف دیورتیک و سالم بودن مکانیسم‌های بازجذب لوله‌ای بستگی دارد [۱۲].

$$\text{FeNa} = \text{UNa/PNa} \div \text{UCr/PCr} [13]$$

در ازوتمی پره‌رنال، FeNa ممکن است کمتر از ۱ باشد، که نشان دهنده سلامت بازجذب سدیم لوله‌ای است. پاسخ خروجی ادرار به تجویز مایع کریستالوئید یا کلوتیدی ممکن است در ازوتمی پره‌رنال هم تشخیصی و درمانی باشد. در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی و بیمارانی که دیورتیک می‌گیرند، حتی در حضور ازتیمی پره‌رنال، FeNa می‌تواند به‌طور قابل توجهی بیشتر از ۱ باشد. FeNa پایین اغلب در اوایل گلودمولونفریت و سایر اختلالات دیده می‌شود [۱۲].

در آسیب حاد کلیوی ایسکمیک، FeNa به دلیل آسیب لوله و عدم توانایی در بازجذب سدیم اغلب بیشتر از ۱ درصد است. علل متعددی از آسیب حاد کلیوی مرتبط با ایسکمی و نفروتوکسین می‌توانند با FeNa کمتر از ۱ درصد همراه باشند از جمله سپسیس (اغلب اوایل دوره)، رابدومیولیز و نفروپاتی ماده حاجب [۱۲].

✓ **کراتینین کیناز (CPK):** اغلب در رابدومیولیز بالا می‌رود [۱۲].

✓ **اسید اوریک (Uric acid):** اسید اوریک سرم مانند کراتینین اغلب در رابدومیولیز بالا می‌رود؛ در حالی که در سندرم لیز تومور کراتینین کیناز طبیعی یا مختصری افزایش یافته و اسید اوریک سرم به‌طور قابل توجهی بالا است [۱۲].

✓ **آنیون گپ و اسمولال گپ:** به دلیل احتباس آنیون‌هایی مانند فسفات، هیپورات، سولفات و اورات ممکن است شکاف آنیون با هر علت اورمی افزایش یابد. بروز همزمان شکاف آنیونی و شکاف اسمولال ممکن است مسمومیت با اتیلن گلیکول را نشان دهد. شکاف آنیون کم ممکن است به دلیل وجود پروتئین‌های کاتیونی اندازه گیری نشده در مولتیپل میلوما باشد [۱۲].

✓ **سایر موارد آزمایش خون:** برای تشخیص گلودمولونفریت و واسکولیت، کاهش کمپلمان‌ها، تیتراهای بالای آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANAs)، آنتی‌بادی‌های ضد توتروفیل سیتوپلاسمی (ANCAs)، آنتی‌بادی‌های ضد غشای پایه گلودمولی (Anti-GBM) و کرایوگلوبولین‌ها (cryoglobulin) مفید هستند [۱۲].

✓ **سونوگرافی کلیه و رادیوگرافی:** در افراد مبتلا به آسیب حاد کلیوی، تصویربرداری از مجاری ادراری با سونوگرافی کلیوی یا سی‌تی باید برای بررسی انسداد انجام شود؛ مگر این‌که تشخیص دیگری مطرح باشد. یافته‌های انسداد شامل اتساع سیستم جمع آوری و هیدروآورترونفروز است. در موارد کاهش حجم، فیبروز رتروپیریتون، محاصره با تومور و همچنین در اوایل دوره انسداد، ممکن است تصویربرداری اختلالی نشان ندهد و در صورت شک بالینی قوی برای انسداد باید پیلوگرافی رو به جلو یا رو به عقب انجام شود [۱۲].

تصویربرداری همچنین ممکن است اطلاعات مفیدی در مورد اندازه کلیه و اکوژنیک بودن کلیه‌ها برای کمک به تمایز آسیب حاد در مقابل بیماری مزمن کلیوی (CKD) ارائه دهد. به‌جز نفروپاتی دیابتی، نفروپاتی مرتبط با HIV یا بیماری‌های انفیلتراتیو، در بیماری مزمن کلیوی (CKD)، کلیه‌ها کوچک می‌شوند؛ در حالی که در آسیب حاد، اندازه کلیه‌ها طبیعی است [۱۲].

در صورت شک به انسداد وریدی یا شریانی، تصویربرداری عروقی می‌تواند مفید باشد اما خطرات ناشی از تجویز ماده حاجب را باید در نظر داشت. در آسیب حاد کلیوی باید از ام‌آر‌آی با گادولینیم اجتناب کرد زیرا ممکن است منجر به فیبروز سیستم نفروژنیک شود [۱۲].

☑ **بیوپسی کلیه:** در مواردی که علت با شرح حال، معاینه، بررسی آزمایشگاهی و ارزیابی رادیولوژیک مشخص نشود، باید بیوپسی کلیه در نظر گرفته شود [۱۲].

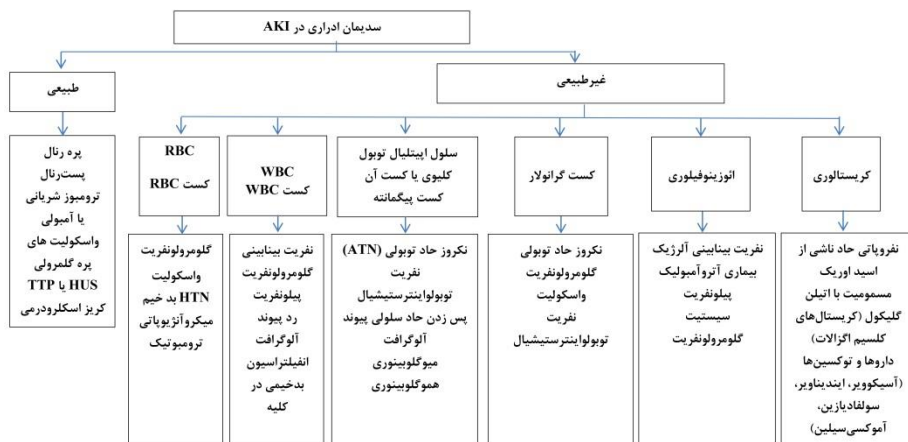
جدول ۱۱-۴. علل اصلی، تظاهرات بالینی و مطالعات تشخیصی در آسیب حاد کلیوی [۱۲]

ویژگی‌های بالینی	یافته‌های آزمایشگاهی	سایر نکات تشخیصی
آسیب حاد کلیوی پره‌رنال: شرح حال مصرف کم مایعات یا از دست رفتن مایعات بدن (خونریزی، اسهال، استفراغ، احتباس مایع در فضای خارج عروقی)، شرح حال مصرف NSAID و ACE-I و ARB، نارسایی قلبی، شواهد کاهش حجم مایعات بدن (تاکی‌کاردی، هیپوتانسیون وضعیتی یا پایدار، JVP کاهش یافته، خشکی مخاطات) کاهش حجم موثر در گردش (سیروز، نارسایی قلبی)	نسبت BUN به کراتینین بیشتر از ۲۰ Fe Na کمتر از ۱ درصد کست هیالین در سدیمان ادراری وزن مخصوص ادرار بیشتر از ۱۰۱۸ اسمولالیتیه ادرار بیشتر از ۵۰۰ mosm/kg	Fe Na پایین، وزن مخصوص و اسمولالیتیه بالای ادرار ممکن است در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) یا مصرف کنندگان دیورتیک دیده نشود. افزایش نامتناسب BUN به Cr علاوه بر آسیب حاد کلیه ممکن است در سایر موارد مانند خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، افزایش کاتابولیسم بافتی، هایپرالیمنتاسیون و مصرف گلوکوکورتیکوئیدها دیده شود. پاسخ به بهبود وضعیت همودینامیک و خون‌رسانی کلیوی بسیار تشخیصی است.
ناشی از سپسیس: وجود شواهد سپسیس یا شوک سپتیک، هیپوتانسیون آشکار همیشه در آسیب حاد کلیه خفیف تا متوسط دیده نمی‌شود.	کشت مثبت از مایعات استریل بدن. سدیمان ادراری اغلب حاوی کست گرانولار و کست سلول اپیتلیال توپول‌های کلیوی.	FeNa معمولاً بیشتر از ۱ درصد است اما به ویژه در مراحل اولیه ممکن است کمتر از ۱ درصد باشد. اسمولالیتیه ادراری کمتر از ۵۰۰ mosm/kg
ناشی از ایسکمی: هیپوتانسیون سیستمیک. اغلب به سپسیس و یا علل محدود کننده ظرفیت کلیوی مانند سن بالا و بیماری مزمن کلیوی (CKD) افزوده می‌شود.	سدیمان ادراری اغلب حاوی کست گرانولر و کست سلول اپی‌تلیال توپول‌های کلیوی، Fe Na معمولاً بیشتر از ۱ درصد	
ناشی از نفروتوکسین‌های اندوژن		
شواهد رابدومیولیز: به دنبال آسیب‌های تروماتیک له کننده، تشنج، بی‌حرکتی	افزایش میوگلوبین و کراتینین، کیناز، مثبت شدن Heme در ادرار با تعداد کمی RBC	FeNa ممکن است پایین باشد (کمتر از ۱ درصد).

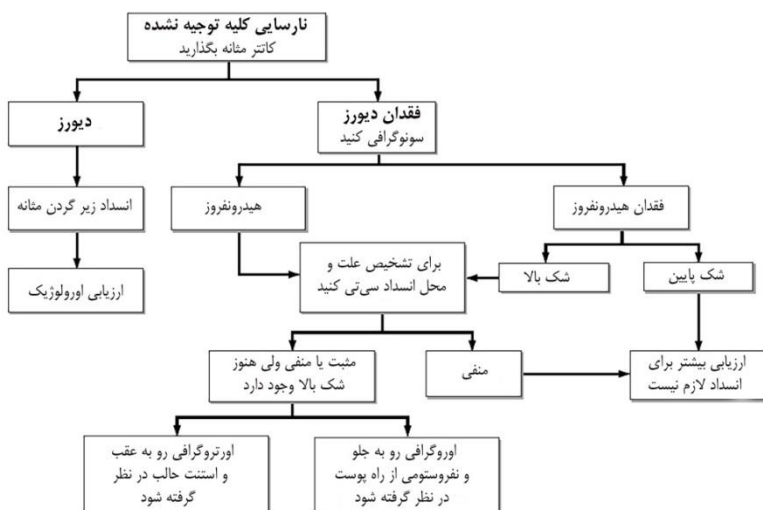
شواهد همولیز: مثلا در زمینه تزریق خون اخیر با واکنش انتقال خون	آنمی، افزایش LDH، کاهش هاپتوگلوبین	FeNa ممکن است پایین باشد (کمتر از ۱ درصد). ارزیابی جهت واکنش‌های ناشی از تزریق خون
سندرم لیز تومور: به دنبال شیمی‌درمانی اخیر	هیپر فسفاتمی، هیپراوریسمی، هیپوکلسمی	بیوپسی از مغز استخوان یا کلیه می‌تواند تشخیصی باشد.
میلوم مولتیپل: در بیماران با سن بالای ۶۰ سال، علائم عمومی و درد استخوان	افزایش منوکلونال در الکتروفورز پروتئین‌های سرم و ادرار، آنیون گپ پایین، آنمی	
ناشی از نفروتوکسین‌های اگزوژن		
نفروپاتی ناشی از تزریق ماده حاجب: قرار گرفتن در معرض ماده حاجب یددار	افزایش واضح غلظت کراتینین سرم در عرض ۱ تا ۲ روز، حداکثر اثر آن در عرض ۳ تا ۵ روز و بهبود علائم طی ۷ روز خواهد بود.	FeNa ممکن است پایین باشد (کمتر از ۱ درصد)
آسیب توبول‌های کلیوی: در زمینه مصرف آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، سیس‌پلاتین، توفویر، زولیدرونات، اتیلن گلیکول، اسید آریستولوشیک، مهارکننده‌های پمپ پروتون، تاکرولیموس، ملامین و ...	سدیمان ادراری اغلب حاوی کست گرانولار و کست سلول اپیتلیال توبول‌های کلیوی. FeNa معمولا بیشتر از ۱ درصد	می‌تواند الیگوریک یا غیرالیگوریک باشد.
نفريت بينابینی به دنبال مصرف داروها: مهارکننده‌های پمپ پروتون، NSAID و آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند نفريت بينابینی ایجاد کنند. می‌تواند همراه با تب، راش و آرترالژی باشد.	اُتوزینوفیلی، پیوری استریل، اغلب غیرالیگوریک	اُتوزینوفیل‌های ادراری اغلب دقت تشخیصی محدودی دارند، نشانه‌های سیستمیک واکنش‌های دارویی معمولا وجود ندارد، بیوپسی کلیه ممکن است کمک کننده باشد.
سایر علل آسیب حاد کلیوی اندوژن		
گلوMERولونفريت‌ها واسکولیت‌ها: که تظاهرات بالینی متغیری دارند شامل راش پوستی، آرترالژی، سینوزیت (بیماری AGBM)، خونریزی ریوی (AGBM)، لوپوس، واسکولیت‌های ANCA مثبت)، عفونت اخیر پوستی یا فارنژیت (PSGN)	Anti ANCA, ANA, GBM Ab سرولوژی هیپاتیت‌ها، کرایوگلوبولین‌ها، کشت خون، کاهش کمپلمان‌ها، تیتر ASO (غیر طبیعی بودن این تست‌ها به اتیولوژی مرتبط است).	ممکن است بیوپسی کلیه ضروری باشد

انوزینوفیل‌های ادراری دقت تشخیصی محدودی دارند، بیوپسی کلیه ممکن است ضروری باشد	انوزینوفیلی، پیوری استریل، اغلب غیرالیگوریک	نفریت بینایی: با علل غیردارویی شامل سندرم tubulointerstitial nephritis-ureitis (TINU)، عفونت لژیونلایی
"HUS تیپیک" با آسیب حاد کلیه همراه با یک پیش درآمد اسهالی تظاهر می‌یابد، اغلب ناشی از آزاد شدن شیگاتوکسین از E-Coli یا سایر باکتری‌هاست. "HUS تیپیک" در زمینه عدم تنظیم ارثی یا اکتسابی کمپلمان ایجاد می‌شود. "TTP- HUS" به موارد تک گیر بیماری در بالغین گفته می‌شود. تشخیص می‌تواند شامل غربال‌گری فعالیت ADAMTS13، E-Coli تولید کننده شیگاتوکسین، ارزیابی ژنتیکی پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان و بیوپسی کلیه باشد.	شیستوسیت‌ها در اسمیر خون محیطی، افزایش LDH، آنمی، ترومبوسیتوپنی	TTP/HUS: همراه با اختلالات عصبی و یا آسیب حاد کلیه، بیماری اسهالی اخیر، استفاده از مهارکننده‌های کلسینورین، بارداری یا پس از زایمان، خود به خود
بیوپسی پوست یا کلیه می‌تواند تشخیصی باشد.	کاهش کمپلمان خون، انوزینوفیلوری (متغیر) مقادیر متغیر پروتئینوری	بیماری آتروآمبولیک: به دنبال دستکاری اخیر آئورت یا سایر عروق بزرگ، ممکن است خود به خود یا پس از تجویز آنتی‌کواگولان اتفاق بیفتد، تظاهرات بالینی شامل پلاک‌های شبکیه، پورپورای قابل لمس، لویدوریتیکولاریس، خونریزی دستگاه گوارش.
		آسیب حاد کلیوی پست رنال
تصویربرداری با سی‌تی‌اسکن یا سونوگرافی	یافته اختصاصی وجود ندارد، ممکن است پیوری یا همآچوری وجود داشته باشد.	شرح حال سنگ کلیه، بیماری پروستات، انسداد کاتتر مثانه، نئوپلاسم لگنی یا رتروپریتونئال یا نئوپلاسم لگن

ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor-I; AGBM, antiglomerular basement membrane; AKI, acute kidney injury; ANA, antinuclear antibody; ANCA, antineutrophilic cytoplasmic antibody; ARB, angiotensin receptor blocker; ASO, antistreptolysin O; BUN, blood urea nitrogen; CKD, chronic kidney disease; FeNa, fractional excretion of sodium; GI, gastrointestinal; LDH, lactate dehydrogenase; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; TTP/HUS, thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome.



شکل ۹-۴. تفسیر یافته‌های سدیمان ادراری در آسیب حاد کلیه [۱۲]



شکل ۱۰-۴. رویکرد تشخیصی به انسداد مجاری ادراری در نارسایی کلیوی توجیه نشده [۱۲]

عوارض آسیب حاد کلیه [۱۲]

☑ **اورمی:** تجمع فرآورده‌های زائد نیتروژنی به صورت افزایش غلظت BUN، شاه علامت آسیب حاد کلیه است. در غلظت‌های اوره نیتروژن (BUN) بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی‌لیتر، ممکن است تغییر وضعیت ذهنی و عوارض ناشی از خونریزی به‌وجود آید [۱۲].

☒ هیپرولمی و هیپوولمی: به دلیل اختلال در دفع نمک و آب، افزایش حجم مایعات خارج سلولی از عوارض

عمده آسیب حاد کلیوی الیگوریک و آنوریک است که می‌تواند موجب افزایش وزن، ادم، افزایش فشار وریدی ژوگولار و ادم ریه شود. ادم ریه همچنین می‌تواند به اضافه بار حجم، خونریزی در سندرم‌های کلیوی - ریوی و به علت افزایش نفوذپذیری عروقی و انفیلتراسیون سلول‌های التهابی در ریه ایجاد شود [۱۲].

بهبود از آسیب حاد کلیه گاهی اوقات با پلی‌اوری همراه است که در صورت عدم درمان می‌تواند منجر به کاهش قابل توجه حجم شود. مرحله پلی‌اوری ممکن است به دلیل دیورز اسمزی ناشی از اوره باقیمانده و سایر فرآورده‌های زاید و همچنین تاخیر در بهبود عملکرد بازجذب لوله‌ای باشد [۱۲].

☑ **هیپوناترمی:** ناهنجاری‌های الکترولیت‌های پلاسما می‌توانند خفیف یا تهدید کننده زندگی باشند. کلیه ناکارآمد توانایی محدودی در تنظیم تعادل الکترولیت دارد. تجویز بیش از حد محلول‌های کریستالوئید هیپوتونیک یا دکستروز ایزوتونیک می‌تواند منجر به کاهش اسمولالیت و هیپوناترمی شود که در صورت شدید بودن، می‌تواند باعث ناهنجاری‌های عصبی، از جمله تشنج شود [۱۲]. (مراجعه کنید به بحث هیپوناترمی از همین فصل)

☑ **هیپرکالمی:** هیپرکالمی قابل توجه، به دلیل رها شدن پتاسیم داخل سلولی از سلول‌های آسیب دیده، به‌خصوص در رابدومیولیز، همولیز و سندرم لیز تومور شایع است. ضعف عضلات ممکن است نشانه‌ای از هیپرکالمی باشد. پتاسیم بر پتانسیل غشای سلولی بافت‌های قلبی و عصبی عضلانی تأثیر می‌گذارد. عارضه جدی هیپرکالمی اثر آن بر هدایت قلب است که منجر به آریتمی‌های کشنده می‌شود [۱۲]. (مراجعه کنید به بحث هیپرکالمی)

☑ **اسیدوز متابولیک:** اسیدوز متابولیک با افزایش شکاف آنیون (Anion gap) در آسیب حاد کلیوی شایع است و می‌تواند باعث تعادل اسید - باز و پتاسیم در افراد با علل دیگر اسیدوز، از جمله سپسیس، کتواسیدوز دیابتی یا اسیدوز تنفسی شود [۱۲]. (مراجعه کنید به بحث اسیدوز متابولیک از همین فصل).

☑ **هیپرفسفاتمی و هیپوکلسمی:** به‌ویژه در بیماران به‌شدت کاتابولیک یا افراد مبتلا به رابدومیولیز، همولیز و سندرم لیز تومور ممکن است هیپرفسفاتمی ایجاد شود. رسوب متاستاتیک کلسیم فسفات می‌تواند منجر به هیپوکلسمی شود. هیپوکلسمی مرتبط با آسیب حاد کلیوی همچنین ممکن است به علت اختلال در محور ویتامین D- هورمون پاراتیروئید- عامل رشد فیبروبلاست - ۲۳ ناشی شود. هیپوکلسمی اغلب بدون علامت است اما می‌تواند منجر به پارتسزی دور دهان، کرامپ عضلات، تشنج، اسپاسم کارپوپدال و طولانی شدن فاصله QT در نوار قلب شود [۱۲]. (رجوع کنید به مباحث هیپرفسفاتمی و هیپوکلسمی از فصل ۷)

☑ **خونریزی:** عوارض هماتولوژیک آسیب حاد کلیه عبارتند از کم‌خونی و خونریزی که هر دو با بیماری‌های همزمان مانند سپسیس، بیماری کبد و انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) تشدید می‌شوند. اثرات هماتولوژیک مستقیم ناشی از اورمی مربوط به آسیب حاد کلیه عبارتند از: کاهش خون‌سازی و اختلال عملکرد پلاکت [۱۲].

☑ **عقونوت:** عقونوت‌ها هم مستعد کننده به آسیب حاد کلیه هستند و هم عارضه مخوف آن تلقی می‌شوند [۱۲].

☑ **عوارض قلبی:** مهمترین عارضه قلبی در آسیب حاد کلیوی، آریتمی‌ها، پریکاردیت و افوزیون پریکارد هستند. علاوه بر این، اضافه بار حجم و اورمی ممکن است منجر به آسیب قلبی و اختلال در عملکرد قلب شود [۱۲].

☑ **سوء تغذیه:** آسیب حاد کلیوی یک حالت هیپرکاتابولیک است و می‌تواند منجر به سوء تغذیه شود [۱۲].

☑ پیش‌گیری از آسیب حاد کلیوی

☑ حفظ دقیق حجم داخل عروقی (با توجه دقیق به عملکرد قلبی - عروقی) در بیماران پر خطر مانند افراد مسن یا بیماران با سابقه بیماری مزمن کلیوی (CKD) می‌تواند از بسیاری از موارد آسیب حاد کلیوی ایسکمیک پیشگیری

کند. به خصوص در شرایطی مثل جراحی، تروما، سوختگی، وبا و

☑ تنظیم دوز داروهای نفروتوکسیک مانند آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، سیکلوسپورین، تاکرولیموس و ... بر اساس دوز مصرفی، دفعات تجویز، وزن بدن و میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) بروز آسیب حاد نفروتوکسیک را محدود می‌کند.

☑ در افراد مستعد **نفروپاتی ناشی از اورات** مثلاً پس از شیمی‌درمانی در مبتلایان به بدخیمی‌های خونی، استراتژی‌های اصلی جهت پیشگیری از بروز آسیب حاد کلیه شامل هیدراتاسیون مناسب داخل وریدی و تجویز عوامل کاهنده اورات مانند آلپورینول و راسبوریکاز (rasburicase) است [۱۴]. نقش قلیایی کردن ادرار با استفاده از استازولامید یا بیکربنات سدیم در پیشگیری از آسیب حاد کلیه در این بیماران مشخص نیست و در حال حاضر مورد بحث است. همچنین شواهد کافی برای موثر بودن استفاده از دیورتیک‌های لوپ یا مانیتول برای پیشگیری از نفروپاتی ناشی از اورات وجود ندارد [۱۴].

R_x Allopurinol (Tab 100mg) 600mg PO before cytotoxic therapy; 100-300mg/day after cytotoxic therapy [11]

± Acetazolamide (Tab 250mg) 250 mg PO qid [11]

± Serum DW 5% 1 lit +2-3 Vial Sodium bicarbonate (Injection 50ml) IV infusion. Keep urine PH 6.5-7 [11]

☑ مبتلایان به **رابدومیولیز یا همولیز** در معرض خطر آسیب حاد کلیه ناشی از آزاد شدن پیگمان‌های غیرپروتئینی هم (Heme) هستند. در این بیماران علاوه بر درمان عامل زمینه‌ای دو هدف مهم دیگر نیز باید در نظر گرفته شود [۱۵]:

۱- اصلاح کاهش حجم مایعات بدن

۲- جلوگیری از تشکیل کست در توبول‌های کلیوی

بیماران مبتلا به رابدومیولیز شدید (مثلاً در بیمارانی که CPK بیشتر از ۵۰۰۰ واحد در لیتر دارند یا در صورت وجود شواهد بالینی آسیب عضلانی شدید به صورت آسیب تروماتیک له کننده همراه با افزایش CPK سرم که تحت مانیتورینگ مناسبی قرار دارند ممکن است از درمان با بیکربنات سود ببرند. اما در مبتلایان به همولیز تجویز بیکربنات توصیه نمی‌شود؛ مگر این که اندیکاسیون دیگری برای تجویز بیکربنات وجود داشته باشد (مثلاً رابدومیولیز همزمان تجویز روتین مانیتول و دیورتیک‌های لوپ یا استفاده روتین از دیالیز برای حذف میوگلوبین و هموگلوبین در این بیماران توصیه نمی‌شود [۱۵].

R_x Serum DW 5% 1 lit +2-3 Vial Sodium bicarbonate (Injection 50ml) IV infusion. Keep urine PH 6.5-7 [11]

☑ طبق تعریف منظور از **نفروپاتی ناشی از ماده حاجب** (Contrast induced nephropathy)، افزایش ۰/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیشتر از حد پایه در عرض ۴۸ ساعت از تجویز وریدی ماده حاجب یا ۵۰ درصد یا بیشتر افزایش در سیر بستری است [۱۶].

عوامل خطر اصلی نفروپاتی ناشی از ماده حاجب (کنتراست) عبارتند از: بیماری مزمن کلیوی (CKD) با GFR کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه [۱۶]، به ویژه در زمینه نفروپاتی دیابتی، کاهش خورسانی کلیوی در زمینه نارسایی قلبی، هیپوولمی یا ناپایداری همودینامیک دیابت، احتمالاً میلوم مولتیپل [۱۷] و سن بالا [۱۶]. در مواردی که GFR کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای سطح نرمال بدن باشد، احتمال نیاز به دیالیز بعد از تجویز ماده حاجب زیاد است [۱۶].

اقدامات لازم جهت پیشگیری از نفروپاتی ناشی از ماده حاجب عبارتند از:

۱- اجتناب از کاهش حجم داخل عروقی: در کلیه بیمارانی که در معرض خطر نفروپاتی ناشی از ماده حاجب قرار دارند. در صورت عدم وجود ممنوعیت، جهت هیدراتاسیون داخل وریدی از سالین ایزوتونیک طبق پروتکل زیر استفاده می‌شود:

بیماران سرپایی: ۲۵۰ میلی‌لیتر [۱۶] یا ۳ cc/kg سالین ایزوتونیک یک ساعت قبل از دریافت ماده حاجب [۱۶]، ۱۷ cc/kg/h، ۱-۱/۵ در طی دریافت ماده حاجب و تا ۶-۴ ساعت پس از آن، همراه با تجویز ۶ cc/kg نرمال سالین پس از اتمام دریافت ماده حاجب [۱۷].

بیماران بستری: تجویز ۱ cc/kg/h سالین ایزوتونیک ۱۲-۶ ساعت قبل از دریافت ماده حاجب، حین دریافت ماده حاجب و ۱۲-۶ ساعت پس از اتمام دریافت ماده حاجب [۱۷].

نکته: توصیه می‌شود که تجویز مایع طوری باشد که حجم ادرار به حدود ۱۵۰ میلی‌لیتر در ساعت رسانده شود [۱۶]. اغلب متخصصین قلب نیز در صورت عدم وجود نارسایی قلبی، ۱۰۰ میلی‌لیتر در ساعت سالین ایزوتونیک قبل، حین و پس از اتمام تجویز ماده حاجب در آنژیوگرافی و آنژیوپلاستی کرونر، به بیمار تجویز می‌کنند. تلاش بر آن است که در اقدامات تشخیصی کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر و در اقدامات درمانی کمتر از ۱۰۰ میلی‌لیتر ماده حاجب استفاده شود.

۲- توجه به دوز و اسمولالیتیه ماده حاجب: دوزهای پایین ماده حاجب (کمتر از ۱۲۵ میلی‌لیتر) کم خطر هستند اما بی‌خطر نیستند. توصیه می‌شود از کمترین دوز ممکن موثر ماده حاجب استفاده شود و از تکرار تجویز آن در طی ۷۲-۴۸ ساعت پس از دریافت ماده حاجب اولیه اجتناب شود [۱۷].

در بعضی مطالعات نشان داده شده است که یدیکسانول (iodixanol) که با نام تجاری ویزیپاک (visipaque) شناخته می‌شود و ۲۹۰ mosm/Kg اسمولالیتیه دارد، نسبت به مواد حاجب با اسمولالیتیه پایین کم (اسمولالیتیه ۸۰۰-۶۰۰ mosm/Kg) منجر به آسیب حاد کلیوی کمتری می‌شود؛ با این حال به نظر می‌رسد این دو گروه در بیماران کم خطر تفاوتی از نظر آسیب حاد کلیوی ندارند [۱۶]. از طرف دیگر، استفاده از ماده حاجب غیریونی و ایزواسمول مانند یدیکسانول (iodixanol)، یا مواد حاجب غیریونی با اسمولالیتیه پایین مانند یوورسول (ioversol) و یوپامیدول (iopamidol) بسیار کم خطرتر از تجویز مواد حاجب یونی با اسمولالیتیه بالا است [۱۷]. یوهگزول (iohexol) با نام تجاری اُمَنیپاک (omnipaque) نیز یک ماده حاجب غیریونی با اسمولالیتیه پایین است که در کشور ما مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۳- تجویز روتین دیورتیک‌های لوپ و مانیتول برای پیشگیری از نفروپاتی ناشی از ماده حاجب توصیه نمی‌شود.

۴- می‌توان جهت قلیایی کردن ادرار از آنفوزیون بیکربنات استفاده کرد. اما در حال حاضر استفاده از سالین ایزوتونیک به جای بیکربنات توصیه می‌شود زیرا اثربخشی هر دو یکسان بوده، بیکربنات مزیت بیشتری نسبت به سالین ایزوتون ندارد؛ باید به صورت ترکیبی استفاده شود و گران‌تر است [۱۷].

۵- در زمینه تجویز این استیل سیستین (N-acetylcysteine = NAC) جهت پیشگیری از نفروپاتی ناشی از ماده حاجب نتایج متناقض بوده است و در بزرگترین آزمون تصادفی که پس از متآنالیز منتشر شد بهبود نتایج با تجویز این استیل سیستین خوراکی در ۴۹۹۳ بیمار پر خطر پس از آنژیوگرافی رویت نشد [۱۷].

۶- تجویز استاتین‌ها برای پیشگیری از بروز نفروپاتی ناشی از کنتراست توصیه نمی‌شود، مگر در بیمارانی که لازم است قبل از ترخیص جهت آن‌ها استاتین شروع شود. به عنوان مثال در مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکارد شروع

- استاتین قبل از آنژیوگرافی منطقی است [۱۷].
- ۷- اجتناب از تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) ۴۸-۲۴ ساعت قبل از دریافت ماده حاجب توصیه می‌شود [۱۷].
- ۸- در موارد مشکوک توصیه می‌شود کراتینین ۲۴ ساعت بعد از تجویز ماده حاجب چک شود [۱۶].

🩺 درمان آسیب حاد کلیوی

جهت درمان مناسب مبتلایان به آسیب حاد کلیوی باید مایعات مصرف شده و دفع شده به دقت پایش شوند، توزین روزانه به عمل آید و اندازه‌گیری اوره، کراتینین، سدیم، پتاسیم، کلسیم و فسفر روزانه انجام شود. آسیب حاد کلیوی پست رنال باید همیشه در نظر گرفته شود زیرا اغلب در صورت شروع درمان، با موفقیت بهبود می‌یابد. کاتتریزاسیون ساده مثانه می‌تواند انسداد مجرای ادرار را رد کند [۱۲].

از ترمی پره رنال

☑ در مبتلایان به **از ترمی پره رنال** تجویز کریستالوئیدهای ایزوتونیک مثل سالین ۰/۹ درصد یا محلول‌های کلونیدی در کمبود حجم شدید جهت احیاء حجم مایعات در نظر گرفته می‌شود؛ در حالی که کریستالوئیدهای هیپوتونیک مثل سالین ۰/۴۵ درصد در موارد کمبود حجم با شدت کمتر کفایت می‌کند. تجویز بیش از حد کلر به وسیله سالین ۰/۹ درصد می‌تواند منجر به اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک و در نتیجه مختل شدن فیلتراسیون گلومرولی (GFR) شود. محلول‌های حاوی بیکربنات (مثل دکستروز ۵ درصد همراه با ۱۵۰ میلی‌اکی‌والان بیکربنات سدیم) باید در مواردی که اسیدوز متابولیک مطرح است مورد استفاده قرار گیرد [۱۲]. در بیمارانی که اضافه بار مایع ندارند **مایعات** به‌طور آزمایشی تجویز می‌شوند (fluid challenge) [۱۱]. در حین تجویز مایع باید بیمار به‌طور مرتب از نظر رال ریه سمع شود.

Rx Isotonic saline (Injection 0.9% 500-1000ml IV stat over 30-60min [11].

☑ اگر بیمار پاسخی به تجویز مایع نداد می‌توان ۴۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم **فوروزماید** داخل وریدی جهت برقراری جریان ادرار تجویز کرد. بعضی اوقات اضافه کردن متولازون، ۱۰-۵ میلی‌گرم خوراکی موجب تسهیل شروع دیورز ایجاد شده به وسیله افزایش حجم و فورزماید می‌شود. اگر این روش در بیماری که افزایش حجم دارد موفقیت‌آمیز بود می‌توان فورزماید را در پایین‌ترین حد موثر با کنترل مداوم و دقیق حجم داخل عروقی، جهت اجتناب از کاهش حجم ادامه داد.

☑ **دوپامین** در دوزهای کم ممکن است دفع نمک و آب توسط کلیه را در حالات پره رنال افزایش می‌دهد، اما آزمایشات بالینی نتوانسته است هیچ فایده‌ای را در بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیوی درون‌زاد نشان دهد. به دلیل خطر آریتمی و ایسکمی احتمالی روده، خطرات دوپامین برای درمان یا پیشگیری از آسیب حاد کلیوی از مزایای آن بیشتر است [۱۲].

☑ پس از اصلاح هیپوولمی ادامه درمان باید براساس تجویز مایعات دفع شده بدن باشد [۱۱].

Rx Half saline (NaCl 0.45%) or Serum 1/3, 2/3 180-300ml (usually 250ml)
+ urine output and other losses qid

جدول ۱۲-۴. درمان آسیب حاد کلیوی [۱۲]

اقدامات کلی
۱. بهینه سازی وضعیت همدینامیک سیستمیک و کلیوی از طریق احیا با مایعات و تجویز منقبض کننده‌های عروقی ۲. حذف عوامل نفروتوکسیک در صورت امکان (مهارکننده‌های ACE، بلوک کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، آمینو گلیکوزیدها) ۳. شروع درمان جایگزین کلیه (دیالیز) در صورت لزوم
اقدامات اختصاصی
۱. اختصاصی برای نفروتوکسین - رابدومیولیز: مایع درمانی داخل وریدی شدید، در نظر گرفتن دیورز قلبیایی - سندرم لیز تومور: مایع درمانی داخل وریدی شدید، تجویز آلپورینول یا راسبوریکاز ۲. افزایش حجم - محدودیت آب و نمک - تجویز دیورتیک - اولترافیلتراسیون ۳. هیپوناترمی - محدودیت دریافت آب آزاد از طریق دستگاه گوارش، به حداقل رساندن دریافت محلول‌های وریدی هیپوتون شامل سرم‌های حاوی دکستروز - در آسیب حاد کلیه، تجویز سالی‌ن هیپرتون به ندرت لازم است. آنتاگونیست‌های وازوپرسین به طور کلی لازم نیستند. ۴. هیپرکالمی - محدودیت دریافت پتاسیم در رژیم غذایی - قطع دیورتیک‌های نگه‌دارنده پتاسیم، مهارکننده‌های ACE، بلوک کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی - تجویز دیورتیک‌های لوپ جهت کمک به دفع کلیوی پتاسیم - تجویز رزین مبادله کننده یون متصل شونده به پتاسیم (سدیم پلی‌استیرن سولفونات) - تجویز انسولین (۱۰ واحد رگولار) و گلوکز (۵۰CC دکستروز ۵۰ درصد) جهت کمک به ورود پتاسیم به داخل سلول‌ها - درمان استنشاقی با بتا‌آگونیست‌ها جهت کمک به ورود پتاسیم به داخل سلول‌ها - گلوکونات کلسیم یا کلرید کلسیم (۱ گرم) جهت پایداری میوکارد ۵. اسیدوز متابولیک - بیکربنات سدیم (اگر PH بیشتر از ۷/۲ باشد، جهت حفظ بیکربنات سرم در مقادیر بیشتر از ۱۵ میلی‌مول در لیتر) - تجویز سایر مواد قلبیایی مانند (tris hydroxymethyl aminomethane) THAM - درمان‌های جایگزین کلیه ۶. هیپرفسفاتمی - محدودیت دریافت فسفات در رژیم غذایی روزانه - تجویز عوامل متصل شونده به فسفات مثل کربنات کلسیم، استات کلسیم، سولامر (sevelamer)، لانتانوم (lanthanum)، هیدروکسید آلومینیوم که همراه با غذا تجویز می‌شوند. ۷. هیپوکلسمی - تجویز کلسیم گلوکونات یا کلسیم کربنات در موارد علامت‌دار ۸. هیپرمیزمی

- قطع آنتی‌اسیدهای حاوی منیزیم

۹. هیپراوریسمی

- درمان حاد معمولاً لازم نیست به جز در موارد سندرم لیز تومور

۱۰. تغذیه

- دریافت کافی پروتئین و کالری ($30-20 \text{ Kcal/kg/day}$) به منظور اجتناب از تعادل منفی نیتروژن؛ در صورت امکان مواد مغذی باید از طریق تغذیه روده‌ای فراهم شوند.

۱۱. دوز دارو

- توجه دقیق به دوز و دفعات تجویز داروها، تعدیل دوز داروها بر اساس درجه نارسایی کلیه

- توجه داشته باشید که غلظت کراتینین سرم در شرایط ناپایدار می‌تواند باعث تخمین بیش از حد عملکرد کلیوی شود که مشخصه شاخص مبتلایان به آسیب حاد کلیه است.

✓ در افراد مبتلا به سیروز افتراق **سندرم هپاتورنال** از آسیب حاد کلیه برگشت پذیر به علت هیپوولمی مهم است. این امر تنها با تجویز مایعات و ارزیابی پاسخ به درمان (افزایش برون‌ده ادراری و کاهش کراتینین سرم) امکان‌پذیر است. مایعات باید به آهستگی تجویز شوند و کفایت درمان مرتب با بررسی فشار ورید ژوگولار، فشار ورید مرکزی و فشار گوه‌ای مویرگ‌های ریوی (در صورت نیاز) پایش شود [۱۲]. پاراسنتر مایع آسیبت با حجم زیاد همراه تجویز آلبومین می‌تواند باعث بهبود جریان خون کلیوی شود.

آسیب حاد کلیوی درون‌زاد

✓ آسیب حاد کلیوی ناشی از **گلوومرولونفریت حاد** یا **واسکولیت** ممکن است به عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی و یا پلاسمافرز پاسخ دهند [۱۲]. ۷۵ درصد موارد گلوومرولونفریت سریع پیش‌رونده (RPGN) ایدیوپاتیک به پالس درمانی با دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند. به‌عنوان مثال متیل پردنیزولون $7-15 \text{ mg/Kg/day}$ برای ۳ روز و بعد ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن روزانه تا ۱ ماه و کاهش تدریجی در عرض ۶ تا ۱۲ ماه. در بیمارانی که بیماری منتشر دارند که پیشنهاد کننده واسکولیت یا گلوومرولونفریت نکروزان در بیوپسی باشد افزودن سیکلوفسفامید خوراکی 2 mg/Kg/day مفید است [۱۱].

✓ **در بیماری‌های عروقی، هیپرتانسیون بدخیم و توکسمی حاملگی**، کنترل دقیق فشارخون شریانی اهمیت فراوان دارد (به بحث هیپرتانسیون از فصل اول مراجعه کنید).

✓ در آسیب حاد کلیه ناشی از **مهارکننده‌های ACE** یا بلوک‌کننده گیرنده آنژیوتانسین، تنگی دو طرفه شریان‌های رنال مطرح است [۱۳]. در این موارد باید دارو قطع شود و بررسی شریان‌های کلیوی انجام شود.

✓ در بعضی موارد **نفريت بينابينی آلرژیک گلوکوکورتیکوئیدها** مفیدند. وقتی علتی برای نارسایی حاد کلیوی پیدا نمی‌کنند با شک به نفريت بينابينی آلرژیک می‌توان تست درمانی با گلوکوکورتیکوئیدها را آزمایش کرد.
R_x Prednisone or prednisolone (Tab 5, 50mg) 60mg PO qid for 1 week [11]

✓ **در نفريت بينابينی آلرژیک ناشی از داروها** باید داروی مذکور قطع شود. در مواردی که آسیب حاد کلیه با وجود قطع داروی مشکوک، همچنان متوقف یا بدتر شود، از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده شده است هر چند اثربخشی آن‌ها در مداخلات تصادفی تأیید نشده است [۱۲].

✓ **آسیب حاد کلیوی اسکرودرما** (بحران کلیوی اسکرودرما) با مهارکننده‌های ACE درمان می‌شود [۱۲].

☑ سندرم همولیتیک اورمیک و پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP-HUS) اورژانس‌های پزشکی هستند و باید سریع با تعویض پلاسما درمان شوند. بلوک دارویی فعال‌سازی کمپلمان ممکن است در HUS آنتی‌بیک مؤثر باشد [۱۲]. پلاسمافرز معادل حجم پلاسمای روزانه باید حداقل ۵ روز یا ۲ روز بعد از طبیعی شدن پلاکت ادامه یابد. **گلوکوکورتیکوئیدها** نیز بطور معمول تجویز می‌شوند و بعضی پزشکان تجویز داروهای **ضد پلاکت** را نیز در نظر می‌گیرند. در صورت نیاز باید گلبول قرمز فشرده داده شود [۱۱]. تزریق پلاکت به علت احتمال تشدید بیماری ممنوعیت نسبی دارد. ازوتمی پایدار به معنی شکست درمان نیست و ممکن است آهسته‌تر بهبود یابد. شیتوسیت ممکن است تا چندین هفته دیده شود.

در بیمارانی که پاسخ مناسبی دیده نمی‌شود می‌توان تعویض پلاسما با کرایوپرسیپیته را به جای پلاسمای منجمد تازه (FFP) امتحان کرد. در بعضی موارد مقاوم و برگشت کننده، ممکن است اسپلنکتومی نجات دهنده جان بیمار باشد [۱۱].

☑ جایگزینی مایع و حجم در بیماران مبتلا به **رابدومیولیز** که ممکن است در ابتدا به ۱۰ لیتر مایع در روز نیاز داشته باشد، اجباری است. مایعات کلیایی (به عنوان مثال، افزودن ۷۵ میلی‌مول در لیتر بیکربنات سدیم به سالین ۰/۴۵ درصد) ممکن است در جلوگیری از آسیب توبول و ایجاد کست مفید باشند، اما خطر بدتر شدن هیپوکلسمی را به همراه دارند. اگر مایع درمانی کافی ولی ناموفق باشد، برای دستیابی به سرعت جریان ادرار ۲۰۰-۳۰۰ میلی‌لیتر در ساعت ممکن است از دیورتیک‌ها استفاده شود. در آسیب حاد کلیوی تثبیت شده در اثر رابدومیولیز هیچ درمان خاصی وجود ندارد به جز دیالیز در موارد شدید یا مراقبت حمایتی عمومی برای حفظ تعادل مایعات و الکترولیت ها و پرفوزیون بافت. توجه جدی باید به وضعیت کلسیم و فسفات توجه داشته باشد [۱۲].

آسیب حاد کلیه پست‌رنال

☑ در آسیب حاد کلیه پست‌رنال (Post-renal AKI) تشخیص سریع و بر طرف نمودن انسداد سیستم ادراری می‌تواند از ایجاد آسیب‌های ساختاری دائمی در نتیجه استاز ادرار جلوگیری کند. محل انسداد تعیین کننده رویکرد درمانی است. کاتتریزاسیون پیشابراهی یا سوپراپوبیک مثانه ممکن است تنها اقدامی باشد که در ابتدا جهت درمان تنگی‌های پیشابراه یا اختلال عملکرد مثانه مورد نیاز است. انسداد حالب ممکن است با تعبیه لوله نفروستومی از طریق پوست یا تعبیه استنت حالب درمان شود [۱۲]. در انسداد حاد حالب ممکن است تا ۲۴ ساعت دیلاتاسیون وجود نداشته باشد

☑ به طور معمول بر طرف شدن انسداد با برقراری دیورز مناسب به مدت چند روز همراه است. در مواردی که به دلیل اختلال عملکرد توبول‌های کلیوی، پلی‌وری شدید و پایدار می‌ماند، ممکن است برای مدتی نیاز به ادامه درمان جایگزینی مایعات داخل وریدی و الکترولیت‌ها باشد [۱۲]. مناسب‌ترین سرم برای جایگزینی مایعات در این موارد سالین ۰/۴۵ درصد (half saline) است [۱۱].

🩺 درمان عوارض آسیب حاد کلیوی

همچنین به جدول ۱۲-۴ درمان مراجعه کنید.

☑ در **ادم ریه** مایعات و سدیم باید محدود شود و از دیورتیک‌ها برای افزایش سرعت جریان ادرار استفاده می‌شود. هیچ مدرکی وجود ندارد مبنی بر این که افزایش میزان ادرار به خودی خود سیر طبیعی آسیب حاد کلیوی را

بهبود می‌بخشند، اما دیورتیک‌ها ممکن است در بعضی موارد نیاز به دیالیز را رفع کنند. در موارد شدید اضافه‌بار حجم، ممکن است فورزماید به صورت یک بولوس (۲۰۰ میلی گرم) و به دنبال آن انفوزیون داخل وریدی (۱۰ تا ۴۰ میلی گرم در ساعت)، با یا بدون دیورتیک تجزید تجویز شود [۱۲].

☼ **نکته:** فورزماید با دوز بالای ۲۴۰ میلی گرم در ساعت و گاه ۱۶۰-۸۰ میلی گرم در ساعت ممکن است باعث اتوتوکسیسیته و کری شود. بنابراین تجویز آن باید به صورت انفوزیون و تدریجی باشد و به صورت بولوس تجویز نشود. توصیه می‌شود که دوز بولوس برای اجتناب از عوارضی مثل کری باید در عرض ۳۰ تا ۶۰ دقیقه به بیمار انفوزیون شود.

در نارسایی قلبی جبران نشده، درمان دیورتیک پله‌ای نسبت به اولترافیلتراسیون در حفظ عملکرد کلیه برتری دارد. در صورت عدم پاسخ، باید درمان با دیورتیک متوقف شود [۱۲]. در بیماران آنوریک اغلب تجویز دیورتیک بی‌فایده است.

R_x Furosemide (Injection 20mg) 200mg IV [11] in 1 hour

☑ **آنمی** ایجاد شده در زمینه آسیب حاد کلیه معمولاً چندعاملی است و با تجویز داروهای تحریک کننده تولید اریتروسیت بهبود نمی‌یابد. این امر به دلیل شروع اثر تاخیری داروهای مذکور و همچنین مقاومت مغز استخوان در بیماران دچار شرایط بحرانی است [۱۲].

☑ **خونریزی** ارومیک ممکن است به تجویز **دسموپرسین یا استروژن‌ها** پاسخ دهد اما در موارد طول کشیده یا شدید اورمی ممکن است نیاز به دیالیز باشد [۱۲]. در بیمارانی که **آنمی** به همراه خونریزی دارند ممکن است تجویز **خون یا گلبول فشرده** لازم باشد [۱۱].

R_x Desmopressin (Injection 4, 15 mcg/ml) 0.4 mcg/kg IV over 10 minutes off-label use in uremic bleeding associated with acute or chronic renal failure [18]

R_x Conjugated estrogen (Injection 25mg/5ml) 0.6 mg/kg/day IV for 5 days; off-label use in uremic bleeding [18]

☑ در این بیماران، **تغذیه** ناکافی ممکن است منجر به کتواسیدوز گرسنگی و کاتابولیسم پروتئین شود. تغذیه بیش از حد نیز ممکن است تولید موارد زاید ازت را افزایش دهد و منجر به بدتر شدن ازوتمی شود. طبق دستورالعمل‌های مربوط به بیماری‌های کلیوی، بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیوی باید در هر روز ۲۰ تا ۳۰ کیلوکالری بر حسب هر کیلوگرم وزن بدن مصرف کنند. مصرف پروتئین به شدت آسیب حاد کلیوی بستگی دارد. در موارد غیرکاتابولیک بدون نیاز به دیالیز، در روز ۰/۸ تا ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن؛ در بیمارانی که دیالیز می‌شوند، ۱ تا ۱/۵ گرم به ازای هر کیلو وزن و در بیماران هیپرکاتابولیک که دیالیز می‌شوند تا ۱/۷ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن. عناصر کمیاب و ویتامین‌های محلول در آب نیز باید در بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیوی که تحت درمان با دیالیز و درمان مداوم جایگزینی کلیه قرار دارند، تجویز شوند [۱۲]. مصرف نمک باید تا ۲ تا ۴ گرم در روز، پتاسیم تا ۴۰ میلی‌اکی‌والان در روز، و فسفر تا ۸۰۰ میلی‌گرم در روز محدود شود و از مصرف ترکیبات حاوی منیزیم باید اجتناب شود [۱۱].

☑ در آسیب حاد کلیه، **پیش‌گیری از خونریزی گوارشی** با استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون یا بلوک‌کننده‌های گیرنده هیستامینی (H_2 بلوکرها) توصیه می‌شود [۱۲].

☑ در آسیب حاد کلیه، **پیش‌گیری از ترومبوازمبولی** وریدی مهم است و باید بر اساس شرایط بالینی بیمار تصمیم‌گیری شود. هپارین‌های دارای وزن مولکولی پایین و مهارکننده‌های فاکتور Xa (مثل ریبواروکسابان) در

آسیب حاد کلیه اثر فارماکوکینتیک غیرقابل پیش‌بینی دارند و باید از تجویز آن‌ها اجتناب کرد [۱۲].
☑ پریکاردیت اورمیک با فریکشن راب مشخص می‌شود و درمان آن دیالیز است. هنگام دیالیز باید از حداقل میزان هپارین استفاده شود. در صورت عدم بهبود پریکاردیت با دیالیز یا بروز تامپوناد ممکن است پریکاردیوستز انجام شود.

☑ دیالیز اورژانس

بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیوی باید روزانه از نظر نیاز به دیالیز ارزیابی شوند. اندیکاسیون‌های دیالیز اورژانس در این بیماران عبارتند از [۱۲]:

- شواهد بالینی اورمی شامل افوزیون پریکارد، علائم نورولوژیک مثل آستریکسی، آنسفالوپاتی، تشنج، نوروپاتی محیطی، خونریزی اورمیک.
- افزایش حجم داخل عروقی مقاوم به درمان
- هیپرکالمی مقاوم به درمان
- اسیدوز متابولیک مقاوم به درمان
- در برخی از موارد مسمومیت‌ها (مسمومیت با الکل، اتیلن گلیکول، بعضی از داروها)
- بسیاری از نفرولوژیست‌ها دیالیز برای آسیب حاد کلیه را به صورت تجربی زمانی آغاز می‌کنند که در بیماران فاقد نشانه‌های بالینی بهبود عملکرد کلیوی، اوره نیتروژن (BUN) به بیشتر از مقادیر خاصی (100 mg/dl) افزایش یابد؛ ولی ارزیابی وضعیت بالینی بیمار بسیار مهم‌تر از این حدود از پیش تعیین شده است. ممکن است بعضی بیماران در مقادیر پایین‌تر نیاز به دیالیز اورژانس داشته باشند و در مقابل در مواردی در مقادیر بالاتر گاه می‌توان دیالیز را کمی به تأخیر انداخت.

☑ مقدار مناسب دیالیز در آسیب حاد کلیه مشخص نیست. همودیالیز متناوب روزانه و درمان مداوم جایگزین کلیه (Continuous renal replacement therapy = CRRT) در مقادیر بالا از نظر بهبود عملکرد کلیوی یا میزان بقاء فواید اثبات شده‌ای نداشته اما به هر حال باید مراقب بود که درمان کمتر از میزان مورد نیاز نباشد. در حال حاضر مطالعات نتوانسته‌اند برتری درمان‌های مداوم را نسبت به درمان‌های متناوب ثابت کنند [۱۲].

بیماری مزمن کلیوی Chronic Kidney Disease (CKD)

بیماری مزمن کلیوی (Chronic Kidney Disease) طیفی از فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک را در برمی‌گیرد که با عملکرد کلیوی غیرطبیعی و کاهش پیشرونده در میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) همراه است. خطر پیشرفت بیماری مزمن کلیوی (CKD) به طور دقیقی با فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و میزان آلبومینوری مرتبط است. اصطلاح ناامید کننده « بیماری کلیوی مرحله نهایی – End- Stage renal disease » مرحله‌ای از بیماری مزمن کلیوی (CKD) است که در آن تجمع سموم، مایعات و الکترولیت‌هایی که به طور معمول توسط کلیه دفع می‌شوند، منجر به مرگ بیمار می‌شود مگر این که سموم با درمان جایگزینی کلیوی (با استفاده از دیالیز یا پیوند

برای محاسبه کلیرانس کراتینین از روش زیر استفاده می‌شود:

که در آن U کراتینین ادرار بر حسب میلی گرم در دسی لیتر، V حجم ادرار تولید شده در هر دقیقه بر حسب میلی لیتر در دقیقه و P کراتینین پلاسما بر حسب میلی گرم در دسی لیتر است. همچنین برای تخمین کلیانس کراتینین بر اساس سن و جنس و وزن از فرمول زیر می توان استفاده کرد:

طبقه‌بندی علل منجر شونده به بیماری مزمن کلیوی (CKD) به صورت زیر است [۱۲]:

- نفروپاتی دیابتی
- گلومرولونفریت
- بیماری مزمن کلیوی (CKD) مرتبط با فشارخون بالا (شامل بیماری‌های عروقی و ایسکمیک کلیه و بیماری گلومرولی اولیه مرتبط با فشارخون بالا)
- بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزوم غالب
- سایر موارد نفروپاتی کیستیک و توپولاینترستیشیال

پیش‌آگهی بیماری مزمن کلیوی با GFR و گروه‌های البومینوری KDIGO 2012				طبقه‌بندی البومینوری مداوم تعریف و محدوده		
				A1	A2	A3
				نرمال تا افزایش خفیف	افزایش متوسط	افزایش شدید
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) description and range	G1	نرمال یا بالا	≥90	پایین	متوسط	بالا
	G2	کاهش خفیف	60–89	پایین	متوسط	بالا
	G3a	کاهش خفیف تا متوسط	45–59			
	G3b	کاهش متوسط تا شدید	30–44	بالا	خیلی بالا	خیلی بالا
	G4	کاهش شدید	15–29	خیلی بالا	خیلی بالا	خیلی بالا
	G5	نارسایی کلیوی	<15			

شکل ۱۱-۴. پیامدهای جهانی بهبود بیماری کلیوی (KDIGO) طبقه‌بندی بیماری مزمن کلیوی (CKD). درجه‌بندی رنگ از سبز به قرمز نشان‌دهنده افزایش خطر و پیشرفت بیماری مزمن کلیوی (CKD) است [۱۲].

درمان عوارض بیماری مزمن کلیوی

با توجه به این که بسیاری از عوارض بیماری مزمن کلیوی و بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) درمان اورژانسی را می‌طلبد، در این قسمت به ذکر درمان این اختلالات می‌پردازیم. برای جلوگیری از پیشرفت بیماری مزمن کلیوی، در صورت وجود دهیدراتاسیون باید آن را اصلاح نمود. داروهای نفروتوکسیک باید قطع شوند و انسداد ادراری رفع شود. همچنین لازم است اختلالات زمینه‌ای نظیر هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی، اسیدوز متابولیک و بیماری‌های توبولواینترستیشیال درمان شوند [۱۹].

تغذیه

☑ کاهش وزن و سوء تغذیه پروتئین-انرژی که ناشی از دریافت ناکافی پروتئین و کالری [۱۲]، کاهش جذب روده، اختلال در هضم غذا و اسیدوز متابولیک است [۱۹]، در بیماری مزمن کلیوی (CKD) پیشرفته شایع است و اغلب اندیکاسیونی برای شروع درمان جایگزین کلیوی است [۱۲].

جدول ۱۳-۴. توصیه‌های تغذیه‌ای در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی با فیلتراسیون گلومرولی $GFR < 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ و شواهد پیشرفت بیماری و بیماری کلیوی مرحله نهایی [۱۹]

Protein	0.8 to 1.0 g/kg/day ^a of high biological value protein in CKD; >1.2 to 1.3 g/kg/day in hemodialysis
Energy	$\geq 35 \text{ kcal/kg/day}$; if the body weight is greater than 120 percent of normal or the patient is greater than 60 years of age a lower amount may be prescribed
Fat, percent of total energy intake	30 to 40
Polyunsaturated-to-saturated ratio (fatty acid ratio)	1.0:1.0
Carbohydrate	Balance of nonprotein calories
Total fiber, g/day	20 to 25
Minerals, range of intake	
Sodium, mg/day	<2000
Potassium, meq/day	40 to 70
Phosphorus, mg/day	600 to 800 ^b
Calcium, mg/day	1400 to 1600
Magnesium, mg/day	200 to 300
Iron, mg/day	≥ 10 to 18 ^c
Zinc, mg/day	15
Water, mL/day	Up to 3000 as tolerated in CKD; Usually 750 to 1500 in hemodialysis

a, Some recommend 0.56 to 0.75 g/kg/day, with 0.35 g/kg/day of high biological value protein. The protein intake is increased by 1 g/day of high biological value protein for each gram per day of urinary protein loss. This is performed under close supervision and dietary counseling. *b*, Phosphate binders often are also needed to maintain normal serum phosphorus levels. *c*, 10 mg/day for males and nonmenstruating females, 18 mg/day for menstruating females.

- ☑ به طور کلی، رژیم غذایی بیشتر بیماران باید حدود ۳۰ تا ۳۵ کیلوکالری برای هر کیلوگرم در روز باشد [۱۹]. محدود کردن پروتئین (با اسیدهای آمینه ضروری) در کاهش تهوع و استفراغ و کاهش مواد زاید نیتروژنی و کاهش سرعت آسیب نفرون مفید است ولی ممکن است منجر به سوء تغذیه شود [۱۲].
- ☑ میزان ویتامین توصیه شده در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی در هر روز عبارت است از: تیامین (B1) ۱/۵ میلی‌گرم، ریبوفلاوین (B2) ۱/۵ میلی‌گرم، پانتوتیک اسید ۵ میلی‌گرم، پیریدوکسین (B6) ۵ میلی‌گرم و در دیالیزی‌ها ۱۰ میلی‌گرم، ویتامین B12 ۳ میکروگرم، ویتامین C ۶۰ میلی‌گرم، فولیک اسید ۱ میلی‌گرم، ویتامین E ۱۵ میلی‌گرم. ویتامین A و ویتامین K نیازی به افزوده شدن ندارند. ویتامین D به صورت کلسی‌تریول تجویز می‌شود و دوز آن براساس بالانس کلسیم و فسفات تنظیم می‌شود.

هیپراوریسمی

درمان هیپراوریسمی تا زمانی که نقرس راجعه ایجاد نشده ضروری نیست. در صورت بروز این ضایعه معمولاً دوز اندک آلوپورینول کافی است.

اختلالات اسید-باز، مایع و الکترولیت

- ☑ محدودیت دریافت سدیم در رژیم غذایی و استفاده از دیورتیک‌های لوپ‌گاهی در ترکیب با متولازون، ممکن است برای حفظ حجم طبیعی مایعات بدن (euvoolemia) لازم باشد [۱۲].
- ☼ **نکته:** در صورت تجویز بولوس وریدی، توصیه می‌شود حداکثر دوز مؤثر فورزماید ۴۰ میلی‌گرم باشد و در صورت نیاز دارو به دفعات (به‌عنوان مثال هر ۱۰ تا ۲۰ دقیقه) تکرار شود یا آن که در موارد کراتینین بالا، حدود ۲۰۰ میلی‌گرم در عرض ۱ ساعت انفوزیون شود تا از وزوز گوش و کاهش شنوایی اجتناب شود. وقتی فیلتراسیون گلومرولی (GFR) به کمتر از ۱۰ میلی‌لیتر در دقیقه برسد دیورتیک بی‌تأثیر است و باید دیالیز انجام شود.
- محدودیت دریافت سدیم، همچنین می‌تواند از طریق کاهش فشار داخل گلومرولی به کاهش پیشرفت بیماری مزمن کلیوی (CKD) کمک کند. توصیه می‌شود در تمام بالغین مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD) در صورت عدم وجود ممنوعیت میزان مصرف نمک (سدیم) کمتر از ۲ گرم در روز باشد [۱۹] و نمک نباید به غذا اضافه شود [۱۱].

- ☑ **هیپوناترمی** اغلب با محدودیت آب درمان می‌شود [۲۰]. (رجوع کنید به مبحث هیپوناترمی از همین فصل).
- ☑ محدودیت مصرف آب تنها در صورتی که هیپوناترمی وجود داشته باشد اندیکاسیون دارد [۱۲] زیرا ممکن است منجر به کاهش حجم و هیپرناترمی شود [۲۰].

- ☑ **هیپرکالمی** اغلب به محدودیت پتاسیم رژیم غذایی، استفاده از دیورتیک‌های دفع کننده پتاسیم، پرهیز از مصرف مکمل‌های پتاسیم و کاهش دوز یا اجتناب از تجویز داروهای نگه‌دارنده پتاسیم (به ویژه مهارکننده‌های ACE و بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین) پاسخ می‌دهد [۱۲]. پتاسیم رژیم غذایی باید به کمتر از ۴۰ تا ۷۰ میلی‌اکی‌والان در روز (۱۵۰۰ تا ۲۷۰۰ میلی‌گرم در روز محدود شود [۱۹].

- ☑ همچنین می‌توان از **رژین‌های متصل شونده به پتاسیم** نظیر رزونیوم کلسیم (calcium resonium)، سدیم پلی‌استیرن (sodium polystyrene) یا پاتیرومر (patiromer) استفاده کرد که از طریق افزایش دفع گوارشی پتاسیم بروز هیپرکالمی را کاهش می‌دهند. هیپرکالمی مقاوم به درمان (اگرچه ناشایع است) اندیکاسیونی

برای شروع دیالیز در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) است [۱۲]. (مراجعه کنید به مبحث درمان هیپرکالمی از همین فصل).

جدول ۱۴-۴. غذاهای با پتاسیم پایین [۱۹]

غلات	غذاهای تهیه شده با آرد (به عنوان مثال، ماکارونی، نان)، برنج سفید
نوشیدنی	کرم خامه‌ای غیرلبنی، پنچ میوه، چای (کمتر از ۲ فنجان یا ۱۶ اونس در روز)، قهوه (کمتر از ۱ فنجان یا ۸ اونس در روز)
شیرینی‌ها	کیک فرشته (angel cake) یا زرد، کیک‌هایی بدون شکلات یا میوه‌های پتاسیم بالا، کوکی‌ها بدون آجیل یا شکلات
میوه‌ها	سیب، آب سیب، سیب (applesauce)، زردآلو (کمپوت)، تمشک، بلوبری (blueberries)، گیلاس، کرنبری (cranberries)، انگور، آب انگور، گریپ فروت (نصف)، نارنگی (۱ عدد)، هلو (نصف هلوئی تازه یا نصف فنجان از کنسرو)، گلابی (۱ عدد کوچک تازه یا نصف فنجان کنسرو شده)، آناناس و آب آن، آلو (۱ عدد)، رسپبری (raspberries)، توت فرنگی، هندوانه (۱ فنجان)، لیمو (۱ عدد)
سبزیجات	جوانه‌های یونجه، مارچوبه (asparagus) (۶ عدد)، لوبیا سبز، کلم (پخته شده)، هویج (پخته شده)، گل کلم، کرفس (۱ ساقه)، ذرت (نصف بلال تازه یا نصف فنجان)، خیار، بادمجان، کلم، کاهو یخ کوهی، قارچ (تازه)، بامیه، پیاز، جعفری، نخود سبز، فلفل سبز، تربچه، ریواس، شاه بلوط آب (کنسرو، خشک شده)، watercress، اسفناج (خام، ۱ فنجان)، کدو (زرد)، کدو، پیازچه، شلغم
پروتئین‌ها	مرغ، بوقلمون (۳ اونس)، ماهی تن، تخم مرغ، میگو (۱ اونس)، کره بادام زمینی بی‌نمک (۱ قاشق غذاخوری)، کالباس Baloney
لبنیات	پنیر چدار یا سوئیسی (۱ اونس)، پنیر لپه (cottage) (نصف فنجان)
آجیل، دانه‌ها	ماکادامیا (macadamia)، پکن (pecans)، بادام هندی (cashews)، گردو، بادام، بادام زمینی، دانه کنجد، آفتابگردان یا کدو تنبل، دانه چیا (chia)، دانه فلکس (flax) (۱ اونس)

☑ اسیدوز توبولار کلیوی (RTA) و اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا در بیماری مزمن کلیوی (CKD)

پیشرفته، به درمان با مکمل قلیایی که به طور معمول بیکربنات سدیم است پاسخ می‌دهد. طبق مطالعات اخیر این جایگزینی باید در شرایطی که غلظت بیکربنات سرم به مقادیر کمتر از ۲۳-۲۰ میلی‌مول در لیتر کاهش یابد در نظر گرفته شود تا از وضعیت کاتابولیک پروتئین که حتی با درجات خفیف اسیدوز متابولیک دیده می‌شود جلوگیری شود و سیر پیشرفت بیماری مزمن کلیوی (CKD) را آهسته کند [۱۲]. برای این منظور می‌توان از بیکربنات سدیم خوراکی یا محلول شول (Shohl's solution) استفاده کرد. ۵ گرم از بیکربنات سدیم (جوش شیرین)، که به طور تقریبی یک قاشق چای‌خوری است، ۶۰ میلی‌اکی‌والان بیکربنات سدیم دارد. محلول شول حاوی ۱ میلی‌مول سیترات سدیم و ۱ میلی‌مول سیتریک اسید در هر میلی‌لیتر است.

R_x Sodium bicarbonate 650-1300mg thrice daily; maintain the serum bicarbonate level at 22 mEq/L [20].

اختلالات استخوانی و متابولیسم کلسیم و فسفر

با کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی، دفع فسفات کاهش می‌یابد که منجر به افزایش سطح فسفات سرم می‌شود.

هنگامی که حاصل ضرب کلسیم فسفات (بر حسب میلی گرم در دسی لیتر) بالاتر از ۷۰ تا ۸۰ شود، می تواند منجر به کلسیفیکاسیون متاستاتیک شود. درد مفاصل ناشی از نقرس کاذب (pseudogout) از کلسیفیکاسیون مفاصل ایجاد می شود. کلسیفیکاسیون متاستاتیک در رگ های کوچک باعث نکروز پوستی و انگشتان می شود و در سیستم های قلبی و ریوی نیز ممکن است کلسیفیکاسیون های تهدید کننده زندگی روی دهد. میزان مرگ و میر کوتاه مدت در بیماران مبتلا به بیماری نهایی کلیوی (ESRD) با حاصل ضرب کلسیم فسفات بیشتر از ۷۲ بیشتر است [۱۳].

✓ بهترین رویکرد برای هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و استئیت فیبروزا پیشگیری است. در این بیماران باید جهت داشتن رژیم غذایی کم فسفات و استفاده مناسب از داروهای متصل شونده به فسفات (شلاتور فسفات) مشاوره انجام گیرد. توصیه می شود این داروها همراه غذا مصرف شوند تا فسفر غذا را به ترکیبی پیچیده تبدیل کنند و جذب گوارشی آن را محدود نمایند. نمونه ای از داروهای متصل شونده به فسفات، استات کلسیم و کربنات کلسیم هستند. عارضه جانبی اصلی شلاتورهای فسفات دارای پایه کلسیم، تجمع کلسیم در بدن و هیپرکلمسی است؛ به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری استخوانی با باز گردش کم (low- turnover). برای جلوگیری از رسوب کلسیم در بافت ها باید حاصل ضرب کلسیم در فسفر سرم کمتر از ۵۰ باشد [۱۲]. دوز کلی کلسیم المنتال (شامل منابع غذایی کلسیم) در هیپرفسفاتی ناشی از بیماری مزمن کلیوی نباید بیش تر از ۲ گرم در روز شود [۱۸].

Rx Calcium carbonate (Tab 500mg equivalent to 200 mg elemental calcium)

500 mg to 4 g/day PO for calcium supplementation [18]

Or: Calcium acetate (Tab 665mg) 1334 mg PO with each meal, can be increased every 2-3 weeks (usual dose: 2001-2668mg with each meal) [18]

✓ در هیپرفسفاتی شدید فسفات بیشتر از ۷ میلی گرم در دسی لیتر یا وقتی که نتوان با کربنات کلسیم فسفات را به کمتر از ۴-۵ میلی گرم در دسی لیتر کاهش داد، می توان از هیدروکسید آلومینیوم استفاده کرد. این دارو نباید به طور مزمن استفاده شود زیرا احتمال مسمومیت و استئومالاسی وجود دارد [۱۱].

Rx Aluminium Hydroxide (Tab 300mg, Susp 320mg/5ml) 300-600mg tid with meals; off-label use in hyperphosphatemia in CKD [18]

✓ **سولامر** (sevelamer) و **لانتانوم** (lanthanum)، پلیمرهای فاقد کلسیم هستند که به عنوان شلاتور فسفات نیز عمل می کنند. این داروها مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) را مستعد هیپرکلمسی نمی سازند و حتی ممکن است رسوب کلسیم در بستر عروقی را کاهش دهند [۱۲]. هدف رساندن فسفر به ۳/۵ تا ۵/۵ میلی گرم در دسی لیتر است. ۸۰۰ میلی گرم سولامر کربنات یا هیدروکلرواید تقریباً عملکردی معادل ۶۶۷ میلی گرم سترات کلسیم دارد [۱۸].

Rx Sevelamer (Tab 800mg, Powder 800mg, 2.4g) 800- 1600mg tid with meals [18]

✓ **کلسی تریول** (calcitriol) دارای اثر سرکوب کننده مستقیم روی ترشح پاراتورمون (PTH) است. همچنین به صورت غیرمستقیم از طریق افزایش غلظت کلسیم یونیزه ترشح پاراتورمون را سرکوب می کند. با این حال درمان با کلسی تریول ممکن است از طریق افزایش جذب گوارشی کلسیم و فسفر منجر به هیپرکلمسی و یا هیپرفسفاتی شود. در حال حاضر آنالوگ هایی از کلسی تریول مانند پاری کلسیتول (paricalcitol) در دسترس هستند که ترشح پاراتورمون را سرکوب می کنند و هیپرکلمسی کمتری ایجاد می کنند [۱۲]. در صورتی که فسفر خون بیش از ۶/۵ میلی گرم در دسی لیتر باشد کلسیتریول باید قطع شود [۱۱]. در درمان بیماری مزمن کلیوی که هنوز نیاز به دیالیز ندارد دوزهای پایین مثل ۰/۲۵ میلی گرم ۳ تا ۴ بار در هفته نیز استفاده شده است [۱۸].

R_x Calcitriol (Tab 0.25mcg) 0.25mcg/day PO For patients on dialysis: may increase up to 0.5 to 1 mcg/day [18]

☑ **سیناکالست (cinacalcet)** حساسیت سلول‌های پاراتیروئید به اثر سرکوب کننده کلسیم در گیرنده حساس به کلسیم خارج سلولی را کاهش می‌دهد و در برخی بیماران باعث کاهش وابسته به دوز در میزان پارتورمون و غلظت کلسیم پلاسما می‌شود [۱۲].

☑ توصیه شده است که سطح پارتورمون بین ۳۰۰-۱۵۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر حفظ شود زیرا سطوح بسیار پایین پارتورمون با بیماری آدینامیک استخوان، افزایش احتمال شکستگی و همچنین کلسیفیکاسیون اکتوپیک همراهی دارد [۱۲]. پایین آوردن بیش از حد پارتورمون ممکن است خود منجر به استئومالاسی شود.

اختلالات قلبی - عروقی

☑ **درمان افزایش فشارخون:** هدف عمده درمان فشارخون بالا در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD)، پیشگیری از ایجاد عوارض خارج کلیوی آن مانند بیماری قلبی - عروقی و سکنه مغزی است [۱۲]. محدودیت مصرف نمک خط اول درمان افزایش فشارخون است. به نظر می‌رسد مصرف مهارکننده ACE یا بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARB) علاوه بر کاهش فشارخون سیستمیک، در کاهش اختلال عملکرد کلیوی موثر باشد. اثرات این داروها شامل اصلاح هیپرفیلتراسیون داخل گلوبولی و فشارخون بالاست که هر دو از علل پیشرفت بیماری مزمن کلیوی (CKD) هستند [۱۲]. با شروع درمان با این داروها ممکن است کراتینین تا ۳۰ درصد افزایش یابد که ناشی از تغییرات همودینامیک داخلی است [۲۰] و اگر کراتینین بیش از این افزایش یابد ممکن است تنگی دوطرفه شریان کلیوی مطرح باشد. همچنین این دو گروه از داروها در بیماران دیابتیک و هیپرتانسیو در کاهش دفع پروتئین مؤثرند. از بین **بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم** دیلتیازم و وراپامیل اثر ضدپروتئینوری و محافظت‌کننده کلیوی دارند. بنا بر آنچه گفته شد، در نفروپاتی دیابتی یا نارسایی مزمن کلیه توأم با پروتئینوری، داروی ارجح برای کنترل فشار خون مهارکننده ACE یا آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین به تنهایی یا همراه با یک دیورتیک هستند. در نارسایی شدید کلیه و فیلتراسیون گلوبولی (GFR) کمتر از ۲۰ دیورتیک مورد استفاده اغلب فورزماید است زیرا تیازیدها اغلب بی‌اثر می‌باشند. در سایر علل نارسایی مزمن کلیه، مسدودکننده‌های کانال کلسیم (دیلتیازم و وراپامیل) و بلوک‌های آلفا و بتاآدرنژیک به عنوان داروهای جایگزین در نظر گرفته می‌شوند. هیدرالازین یا مینوکسیدیل که متسع‌کننده‌های عروقی قوی با اثر مستقیم هستند، در بیمارانی که هیپرتانسیون شدید مقاوم به سایر درمان‌ها دارند تجویز می‌شوند زیرا باعث افزایش استعداد هیپرتروپی قلبی می‌شوند. در بیماران دیالیزی اولترافیلتراسیون به درمان کمک می‌کند.

گاهی استفاده از مهارکننده‌های ACE و ARB به‌ویژه هنگامی که در ترکیب با هم در مبتلایان به بیماری ایسکمیک عروق کلیوی تجویز شوند می‌تواند باعث تسهیل بروز یک حمله آسیب حاد کلیوی شود. مصرف مهارکننده‌های ACE و بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARB) همچنین می‌تواند باعث پیشرفت به سمت هیپرکالمی شود. اغلب استفاده همزمان از یک دیورتیک دفع‌کننده پتاسیم مانند فورزماید یا متولازون و یا یک کاهنده پتاسیم از طریق دستگاه گوارش مانند پاتیرومر می‌تواند باعث بهبود دفع پتاسیم شود. در اغلب بیماران باید از تجویز دیورتیک‌های نگه‌دارنده پتاسیم خودداری کرد. در صورتی که بیماری به دنبال درمان هیپرتانسیون، دچار کاهش ناگهانی در عملکرد کلیه شود باید کاهش دوز درمان را در نظر داشت [۱۲].

☑ **در هیپرتانسیون تسریع شده یا بدخیم** نیتروپروساید، لابتولول، انالپریلات (بجز بیماری عروق کلیوی

دو طرفه) تجویز می‌شوند. (مراجعه کنید به درمان اورژانسی هیپرتانسیون از فصل اول).

☑ **کاهش فشارخون** ممکن است حین دیالیز روی دهد و در صورت عدم درمان مناسب ممکن است منجر به ایست قلبی شود. شایع‌ترین علت هیپوتانسیون حین دیالیز اولترافیلتراسیون بیش از حد است. سایر علل عبارتند از اختلال عملکرد میوکارد به علت ایسکمی، هیپوکسی، آریتمی و تامپوناد قلبی، سپسیس، افزایش ساخت اکسید نیتریک، داروهای ضد هیپرتانسیون و کاهش حجم به علت استفراغ، اسهال و خونریزی گوارشی و ... درمان عبارت است از وضعیت ترندلبرگ، تجویز مایعات نمکی خوراکی یا انفوزیون سریع سالیین ایزوتونیک [۲۱]. باید خونریزی، سپسیس و اختلال عملکرد قلبی رد شود.

☑ **بیماری قلبی عروقی:** افزایش فشارخون و دیس‌لیپیدمی که از عوارض قابل درمان بیماری مزمن کلیوی (CKD) هستند آترواسکلروز را تسریع می‌کنند. بیماری کلیوی که منجر به سندرم نفروتیک شود با یک پروفایل لیپید بسیار آتروژنیک و افزایش خاصیت انعقادپذیری همراه است که خطر بیماری انسدادی عروق را افزایش می‌دهد. از آنجا که دیابت و افزایش فشارخون (عوامل خطر اصلی بیماری قلبی عروقی) شایع‌ترین علل بیماری مزمن کلیوی (CKD) پیشرفته نیز هستند تعجب برانگیز نیست که بیماری قلبی عروقی شایع‌ترین علت مرگ و میر در بیماران دیالیزی است. بر این اساس برطرف نمودن عوامل خطر ساز بیماری قلبی عروقی در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) دارای اهمیت است [۱۲]. بیماری عروق کرونر، هیپرتروفی بطن چپ و نارسایی احتقانی قلب در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مزمن شایع هستند [۱۳].

☑ افزایش سطح تروپونین I و T حتی در بیماران همودیالیزی بدون علامت شایع است و احتمالاً منعکس کننده هیپرتروفی بطن چپ و بیماری میکروواسکولار است. با این وجود، افزایش بی‌علامت بیومارکرهای قلبی با خطرات طولانی مدت بیماری عروق کرونر همراه است [۱۳].

☑ برای کاهش **کلسترول** خون، رژیم غذایی کاهنده کلسترول توصیه می‌شود و در صورت نیاز به دارو درمانی داروی ارجح استاتین‌ها (مهارکننده‌های HMG- COA Reductase) مانند آتورواستاتین، رزواستاتین و سیمواستاتین خواهد بود [۱۲]. (مراجعه کنید به قسمت درمان هیپرکلسترولمی از مبحث آنژین پایدار از فصل اول).

☑ در **هیپرتری‌گلیسریدمی** داروی ارجح فیبرات‌ها هستند (مانند فنوفیبرات و جم‌فیبروزیل) و به علت افزایش خطر میوزیت و رابدومیولیز بهتر است همراه با استاتین‌ها تجویز نشوند [۱۲]. (مراجعه کنید به قسمت درمان هیپرتری‌گلیسریدمی از مبحث آنژین پایدار از فصل اول)

بیماری پریکاردی

☑ پریکاردیت در اورمی پیشرفته مشاهده می‌شود و از زمانی که در مبتلایان به ESRD دیالیز به موقع آغاز می‌شود شیوع آن نسبت به قبل کاهش یافته است. امروزه این حالت بیشتر در بیمارانی دیده می‌شود که کمتر از حد لازم دیالیز می‌شوند و یا پیگیر درمان نیستند [۱۲]. تامپوناد جدی‌ترین عارضه پریکاردیت اورمیک است [۲۱].

☑ پریکاردیت با درد قفسه سینه که با تنفس شدت می‌یابد مشخص می‌شود. تغییرات کلاسیک در نوار قلب عبارتند از پایین افتادن قطعه PR و بالا رفتن منتشر قطعه ST. پریکاردیت می‌تواند با انفوزیون پریکارد همراه باشد که در اکوکاردیوگرافی قابل مشاهده است و به ندرت می‌تواند به تامپوناد منتهی شود [۱۲]. (مراجعه کنید به مبحث پریکاردیت از فصل اول).

☑ در صورت بروز علائم تامپوناد باید پریکاردیوستز انجام شود [۲۱]. پریکاردیت اورمیک اندیکاسیون شروع دیالیز اورژانس و یا افزایش شدت دیالیز در افرادی است که تحت دیالیز روتین هستند. به دلیل افزایش استعداد به

خونریزی در مایع پریکارد، همودیالیز باید بدون هپارین انجام شود. استفاده از روش درناژ پریکارد باید در بیمارانی که افوزیون مکرر پریکارد دارند مورد نظر قرار گیرد؛ به ویژه در مواردی که شواهد اکوکاردیوگرافی نشان دهنده قریب الوقوع بودن تامپوناد باشند [۱۲].

آنمی

☑ علل کم خونی در بیماری مزمن کلیوی (CKD) [۱۲]:

- کمبود نسبی اریتروپویتین (علت اصلی)
- کاهش طول عمر گلبول‌های قرمز
- استعداد به خونریزی
- کمبود آهن
- هیپرپاراتیروئیدی / فیبروز مغز استخوان
- التهاب مزمن
- کمبود فولات یا ویتامین B₁₂
- هموگلوبینوپاتی
- بیماری‌های همراه: هیپوتیروئیدی، هیپرتیروئیدی، بارداری، بیماری ناشی از HIV، بیماری خودایمنی، داروهای سرکوب‌کننده ایمنی

☑ در دسترس قرار گرفتن داروهای محرک اریتروپوئین اگزوژن (Exogenous erythropoietic-stimulating agent = ESA) نو ترکیب انسانی یکی از برجسته‌ترین پیشرفت‌ها در مراقبت از بیماران کلیوی است. باید قبل از شروع درمان ذخایر کافی آهن مغز استخوان در دسترس باشد. برای آن دسته از مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) که هنوز دیالیز نمی‌شوند یا بیمارانی که تحت دیالیز صفاقی قرار دارند باید مکمل خوراکی آهن تجویز شود [۱۲].

R_x Ferrous-glycine-sulfate (Enteric coated cap 567.66 mg/100mg Fe 2⁺ elemental) 1 tab PO tid

Or: Ferrous sulfate (Tab 325 mg, 65 mg elemental iron ~20% elemental iron) 65 to 200mg elemental iron/day PO may administer in up to 3 divided doses

☑ در صورت عدم تحمل گوارشی آهن یا جذب نامناسب آن ممکن است بیمار مجبور به دریافت افوزیون وریدی آهن شود. در بیمارانی که تحت همودیالیز هستند می‌توان آهن وریدی را طی جلسات دیالیز افوزیون کرد. باید به خاطر داشت که درمان با آهن می‌تواند باعث افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی شود [۱۲]. درمان با آهن به شرطی انجام می‌شود که فریتین کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و اشباع ترانسفرین کمتر از ۲۵ درصد باشد [۲۰]. می‌توان برای درمان از ۱ گرم دکستران آهن (Iron dextran) وریدی با تست دوز ۲۵ میلی‌گرم، ۸ دوز ۱۲۵ میلی‌گرمی گلوکونات فریک (ferric gluconate)، یا ۱۰ دوز ۱۰۰ میلی‌گرمی سوکروز آهن (iron sucrose) استفاده کرد [۲۰] و در صورت نیاز رژیم درمانی را تکرار کرد [۱۸]. آهن درمانی بیش از حد، علاوه بر افزایش استعداد به عفونت ممکن است منجر به هموسیدروز، تسریع آترواسکلروز و افزایش استعداد به بدخیمی شود.

R_x Iron sucrose (Injection Venofer 20 mg/ml) Hemodialysis CKD: 100mg during consecutive dialysis total dose of 1000mg (10 doses) [18]

R_x Iron sucrose for peritoneal dialysis CKD: Two infusions of 300mg

administered 14 days apart, followed by a single 400mg infusion 14 days later (total 1,000mg) [18]

R_x Iron sucrose for non-dialysis-dependent CKD: 200mg on 5 different occasions within a 14-day period (total: 1,000mg); also as 2 infusions of 500mg on day 1 and day 14 (limited experience) [18].

☑ علاوه بر آهن، ذخیره کافی از سایر سوبستراها و کوفاکتورهای اصلی برای تولید گلبول قرمز مانند ویتامین B₁₂ و فولات نیز باید تامین شوند [۱۲].

R_x Folic acid (Tab 1,5mg) 1-5mg/day

☑ درمان جایگزینی اریتروپوئیتین با افزایش ظرفیت ورزش و تحمل فعالیت، کیفیت زندگی بیماران ESRD را بهبود می‌بخشد [۱۳]. با این حال، کارآزمایی‌های تصادفی- کنترل شده با اریتروپوئیتین در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) در اثبات بهبود پیامدهای قلبی عروقی موفق نبوده‌اند. علاوه بر این، شواهدی وجود دارد مبنی بر این که تجویز این دارو می‌تواند باعث افزایش خطر سکته مغزی در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) همراه با دیابت نوع II، افزایش خطر حوادث ترومبوآمبولیک و احتمالاً پیشرفت سریع‌تر به سمت ESRD شود. بنابراین باید بین فواید حاصل از بهبود علائم آنمی و خطرات احتمالی قلبی عروقی حاصل از این درمان تعادل برقرار کرد. اگر چه مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است اما روشن است که طبیعی کردن غلظت هموگلوبین به طور کامل مزیت بیشتری در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) به همراه ندارد. هدف رساندن غلظت هموگلوبین به ۱۰-۱۱/۵ mg/dl میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. همتاکریت باید حداقل ماهی یک بار ارزیابی شود. باید توجه داشت که اریتروپوئیتین می‌تواند هیپرتانسیون را تشدید نماید و در هیپرتانسیون شدید نباید تجویز شود [۱۲]. در بیماران دیالیزی تزریق وریدی ترجیح داده می‌شود. اگر بعد از ۴ هفته هموگلوبین بیش از ۱ گرم در دسی‌لیتر افزایش نیابد، دوز دارو ۲۵ درصد افزایش داده می‌شود [۱۸].

R_x Epoetin alfa (Injection Eprex 4000 unit) dialysis patients 50-100units/kg SC or IV 3 times a week. In other CKD patients 50-100U/kg once weekly [18]

☑ آنمی مقاوم به تجویز دوزهای توصیه شده ESA در حضور ذخایر کافی آهن، ممکن است به دلیل ترکیبی از علل زیر باشد: التهاب حاد یا مزمن، دیالیز ناکافی، هیپوپاراتیروئیدی شدید، همولیز یا از دست دادن مزمن خون، عفونت مزمن، بدخیمی [۱۲].

تا زمانی که آنمی به اریتروپوئیتین پاسخ می‌دهد و بیمار دارای علائم کم خونی نیست باید از تزریق خون اجتناب کرد. در صورت لزوم در بیماران دیالیزی بهتر است تزریق خون حین دیالیز انجام شود [۱۲].

هموستاز غیرطبیعی

☑ بیماران در مراحل پیشرفته بیماری مزمن کلیوی (CKD) ممکن است افزایش زمان خونریزی (BT)، کاهش فعالیت فاکتور III پلاکتی، تجمع و چسبندگی غیرطبیعی پلاکتی و اختلال مصرف پروترومبین داشته باشند. تظاهرات بالینی شامل تمایل به خونریزی و کبودی پوست، خونریزی طولانی از زخم‌های جراحی، منوراژی و خونریزی گوارشی است. مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) همچنین استعداد بیشتری برای ابتلا به ترومبوآمبولی دارند؛ به‌ویژه اگر بیماری کلیوی منجر به هیپوآلبومینمی در حد سندرم نفروتیک شده باشد. این حالت منجر به هیپوآلبومینمی و از دست رفتن فاکتورهای انعقادی از طریق کلیه می‌شود و می‌تواند منجر به وضعیت ترومبوفیلیک شود [۱۲].

☑ در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD)، زمان خونریزی (BT) غیرطبیعی و اختلال انعقادی ممکن است با استفاده از **دسموپرسین** (DDAVP) (برای ۱ ساعت [۱۳])، **استروژن‌های کونژوگه** وریدی (برای ۶ ساعت [۱۳])، کرایوپرسپیئات (برای ۴ ساعت [۱۳])، تزریق خون و درمان با ESA اصلاح شود. دیالیز مطلوب نیز معمولاً زمان خونریزی طولانی را اصلاح می‌کند [۱۲].

R_x Desmopressin (Injection 4, 15 mcg/ml) 0.4 mcg/kg IV over 10 minutes off-label use in uremic bleeding associated with acute or chronic renal failure [18]

R_x Conjugated estrogen (Injection 25mg/5ml) 0.6 mg/kg/day IV for 5 days; off-label use in uremic bleeding [18]

☑ با توجه به وجود همزمان اختلالات خونریزی دهنده و تمایل به بروز ترومبوز در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD)، ممکن است منافع و خطر جهت شروع درمان ضدانعقادی با جمعیت عمومی متفاوت باشد و تصمیم‌گیری برای درمان ضد انعقاد باید به صورت فردی بسته به شرایط هر بیمار انجام شود؛ چون به نظر می‌رسد خطر عوارض خونریزی دهنده در این بیماران بیشتر است [۱۲].

اختلالات عصبی - عضلانی

نوروپاتی سیستم عصبی مرکزی، محیطی، اتونوم و نیز اختلالات ساختار و عملکرد عضلات همگی از عوارض شناخته شده بیماری مزمن کلیوی (CKD) هستند. تظاهرات اولیه عوارض دستگاه عصبی مرکزی شامل اختلالات جزئی حافظه و تمرکز و اختلال خواب است [۱۲]. در بیماران دیالیزی، همتوم ساب دورال ۱۰ برابر شایع‌تر است. انسفالوپاتی اورمیک پس از رد سایر علل ساختمانی، عروقی، عفونی، توکسیک و متابولیک مطرح می‌شود و یافته‌های نورولوژیک ناشی از آن با دیالیز بهبود می‌یابند. دامنس ناشی از دیالیز اغلب ۲ سال بعد از شروع دیالیز ممکن است شروع شود و به تشدید دیالیز یا پیوند پاسخ نمی‌دهد [۱۳].

تحریک‌پذیری عصبی - عضلانی شامل سکسکه، کرامپ‌ها و پرش‌های عضلانی در مراحل بعدی دیده می‌شود. آستریکسی، میوکلونوس، تشنج و کما ممکن است در مراحل پیشرفته نارسایی کلیوی درمان نشده بروز نماید. نوروپاتی محیطی معمولاً وقتی از نظر بالینی آشکار می‌شود که بیمار به مرحله چهارم بیماری مزمن کلیوی (CKD) رسیده باشد؛ گرچه شواهد الکتروفیزیولوژیک و بافت شناختی آن در مراحل ابتدایی‌تر نیز قابل شناسایی است. در ابتدا اعصاب حسی بیش از اعصاب حرکتی درگیر می‌شوند. درگیری اندام تحتانی بیش از اندام فوقانی و نواحی دیستال اندام‌ها نیز بیش از نواحی پروگزیمال است. سندرم پای بی‌قرار (restless leg syndrome) با احساس ناراحتی مبهم در پاها و ساق یا که با تکان دادن مکرر ساق یا بهبود می‌یابد مشخص می‌شود. شواهد نوروپاتی محیطی بدون علت دیگر (مثلاً دیابت) اندیکاسیون شروع درمان جایگزین کلیوی است. بسیاری از عوارض فوق با دیالیز برطرف می‌شود؛ گرچه ممکن است برخی اختلالات غیراختصاصی خفیف باقی بماند [۱۲]. اختلال عملکرد اتونومیک منجر به ناتوانی جنسی، سرگیجه وضعیتی، احساس پر بودن معده، اختلال عملکرد روده و تعریق می‌شود. کاهش تغییر در ضربان قلب و اختلال در کنترل فشارخون نیز رخ می‌دهد [۱۳].

اختلالات گوارشی

☑ **بوی اورمیک** (uremic fetor)، استشمام بویی شبیه به بوی ادرار در تنفس بیمار است که در اثر تجزیه شدن اوره و تبدیل آن به آمونیاک در بزاق ایجاد می‌شود و اغلب با احساس ناخوشایند طعم فلزی در دهان همراه

است [۱۲].

☑ گاستریت، بیماری پپتیک و زخم‌های مخاطی در هر سطحی از دستگاه گوارش در بیماران اورمیک دیده می‌شود که می‌تواند منجر به درد شکم، تهوع، استفراغ و خونریزی گوارشی شود. احتباس سموم اورمیک همچنین به بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ می‌انجامد. محدودیت پروتئین ممکن است برای کاهش تهوع و استفراغ مفید باشد؛ گرچه می‌تواند بیمار را در معرض خطر سوء تغذیه قرار دهد [۱۲].

☑ **خونریزی گوارشی** ممکن است به علت گاستریت اورمیک یا زخم پپتیک ایجاد شود که درمان آن با افراد عادی تفاوتی ندارد [۲۱]. اگرچه خونریزی گوارشی فوقانی در بیماران مرحله نهایی کلیه (ESRD) بیشتر دیده می‌شود، بروز زخم معده و اثنی عشر مشابه با جمعیت عمومی است [۱۳].

☑ **یبوست مزمن** ثانویه به تجویز مکمل‌های آهن و کلسیم [۱۲]، کاهش مصرف مایعات و استفاده از ژل‌های متصل شونده به فسفات در بیماران مرحله نهایی کلیه (ESRD) شایع است. شیوع بیماری دیورتیکولی و سوراخ شدن کولون نیز به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک بیشتر است [۱۳].

☑ **آسیت** مرتبط با دیالیز ثانویه به اضافه بار مایعات، فشار پورتال بالا ناشی از بیماری کبد پلی کیستیک و عدم تعادل اسمزی است. در درمان آسیت مقاوم می‌توان از شنت‌های صفاقی استفاده کرد [۱۳].

اختلالات درون ریز - متابولیک

☑ متابولیسم گلوکز در بیماری مزمن کلیوی (CKD) دچار اختلال می‌شود. با این حال قندخون ناشتا معمولاً طبیعی است یا فقط مختصری افزایش یافته است و عدم تحمل خفیف گلوکز در این بیماران به درمان اختصاصی نیاز ندارد [۱۲].

☑ در صورت بروز **هیپرگلیسمی به دنبال دیالیز صفاقی** می‌توان به مایع دیالیز صفاقی انسولین اضافه کرد [۱۱].

☑ با توجه به این که کلیه در پاکسازی انسولین از گردش خون نقش دارد در اکثر بیماران اورمیک، غلظت انسولین پلاسما هم در حالت ناشتا و هم بعد از صرف غذا افزایش خفیف تا متوسطی پیدا می‌کند. به علت این کاهش تخریب انسولین در کلیه، ممکن است بیماری که تحت درمان با انسولین هستند به کاهش پیشرونده دوز آن به دنبال افت عملکرد کلیه نیاز داشته باشند [۱۲].

☑ استفاده از **متفورمین** زمانی که فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن باشد، ممنوع است و بسیاری از متخصصین توصیه می‌کنند که در مقادیر ۳۰-۴۵ نیز متفورمین شروع نشود [۱۸]. همچنین گلی‌بن‌کلامید (گلیبوراید) نیز بهتر است در نارسایی کلیه به انسولین تبدیل شوند.

☑ در زنان مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD) سطح **استروژن** پایین است و اختلالات قاعدگی، ناباروری و ناتوانی در به پایان رساندن دوره بارداری شایع است. وقتی فیلتراسیون گلومرولی (GFR) به حدود ۴۰ میلی‌لیتر در دقیقه کاهش پیدا کند، بارداری با میزان بالای سقط خود به خودی همراه است و تنها ۲۰ درصد از بارداری‌ها به تولد زنده ختم می‌شود و همچنین خودبارداری نیز ممکن است پیشرفت بیماری کلیوی را تسریع کند [۱۲].

☑ در مردان مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD) کاهش سطح تستوسترون پلاسما موجب اختلال عملکرد جنسی و الیگواسپرمی می‌شود. بلوغ جنسی در نوجوانان مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD) ممکن است حتی در صورت درمان با دیالیز دچار تاخیر یا اختلال شود. با این حال، بسیاری از این اختلالات با دیالیز شدید یا پیوند

کلیه موفق آمیز بهبود می‌یابد [۱۲].

اختلالات پوستی

☑ اختلالات پوستی در بیماری مزمن کلیوی (CKD) پیش‌رونده شایع است. **خارش** بسیار شایع است و یکی از آزار دهنده‌ترین تظاهرات وضعیت اورمیک است. گرچه بسیاری از اختلالات پوستی با انجام دیالیز بهتر می‌شود اما خارش اغلب پایدار است. اولین اقدام درمانی رد کردن اختلالات پوستی غیر مرتبط مانند گال و درمان هیپرفسفاتیسمی است که می‌تواند سبب ایجاد خارش شود. مرطوب کننده‌های موضعی، گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی ضعیف، آنتی‌هیستامین‌های خوراکی و درمان با اشعه ماوراء بنفش نتایج مفیدی در پی داشته است [۱۲].

☑ یک وضعیت پوستی منحصر به بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD) به نام **درموپاتی فیروز دهنده نفروژنیک** وجود دارد که در آن سفتی زیرجلدی پیش‌رونده به ویژه روی بازوها و ساق پاها دیده می‌شود. این وضعیت بسیار به ندرت در آن دسته از مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) که با ماده حاجب تصویربرداری ام‌آرآی به نام گادولینیوم مواجهه داشته‌اند مشاهده می‌شود. طبق توصیه‌های اخیر در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی (CKD) مرحله ۳ (فیلتراسیون گلومرولی ۵۹-۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) باید مواجهه با گادولینیوم به حداقل برسد و در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD) مرحله ۴ و ۵ (فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) باید از مصرف داروهای حاوی گادولینیوم اجتناب ورزید مگر در شرایطی که از نظر پزشک ضروری باشد [۱۲].

افزایش حساسیت به عفونت

نقص ایمنی در بیماران ESRD منجر به عوارض بالا و مرگ و میر بیماری‌های عفونی می‌شود. اختلال در کموتاکسی لکوسیت و فاگوسیتوز همراه با فعال‌سازی غیرطبیعی سلول T از علل این وضعیت هستند. دیالیز عملکرد سیستم ایمنی را بهبود نمی‌بخشد و ممکن است نقص ایمنی را با فعال‌سازی کمپلمان پس از قرار گرفتن در معرض غشای فیلتر همودیالیز، تشدید کند [۱۳]. تب در بیماران اورمیک ممکن است به علت نقطه تنظیمی پایینی هیپوتالاموس کمتر از مقدار واقعی اندازه‌گیری شود.

☑ **عفونت کانولای وریدی** در بیمارانی که کانولای وریدی برای دیالیز دارند، شایع است. در صورت بروز عفونت ممکن است التهاب و تندرنس دور کانولا و درناژ چرک ایجاد شود [۲۱]. میکروب‌های شایع استافیلوکوک طلایی و میکروب‌های گرم منفی هستند. وانکومايسين (۱۵mg/Kg یا ۱ گرم وریدی) داروی انتخابی است و در بیماران دیالیزی نیمه عمر طولانی ۵ تا ۷ روز دارد. در صورت شک به عفونت گرم منفی، یک آمینوگلیکوزید مثل ۱۰۰ میلی‌گرم را می‌توان بعد از هر دیالیز تجویز کرد ولی باید مراقب سمیت دارو بود [۱۳].

در صورتی که درمان آنتی‌بیوتیکی باعث قطع تب نشود باید کانولا را خارج کرد.

☑ **عفونت صفاقی** در بیمارانی که مورد دیالیز صفاقی قرار می‌گیرند شایع است که ممکن است علائمی مثل ناراحتی شکم، درد هنگام ورود مایع و تب داشته باشد. شکم ممکن است در لمس حساس باشد و صداهای شکمی کاهش یافته باشند. کشت و بررسی مایع برگشتی دیالیز صفاقی در تشخیص کمک کننده است. تعداد سلول در پریتونیت دیالیز صفاقی بیش از ۱۰۰ لوکوسیت در میلی‌متر مکعب با بیش از ۵۰ درصد نوتروفیل است و اسمیر در ۱۰ تا ۴۰ درصد به تشخیص کمک می‌کند. اساس درمان تجویز آنتی‌بیوتیک به داخل پریتون است. یک رژیم

پیشنهادی یک سفالوسپورین نسل اول مثل سفالوتین (cephalothin) ۵۰۰ میلی گرم در لیتر در اولین تعویض و بعد ۲۰۰ میلی گرم در لیتر در تعویض‌های بعدی است و هپارین ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد به مایع دیالیز برای کاهش لخته اضافه می‌شود. در صورت شک به ارگاناسم‌های گرم منفی، جنتامایسین ۱۰۰ میلی گرم در لیتر و سپس ۴ تا ۸ میلی گرم در لیتر در تعویض‌های دیگر تجویز می‌شود. عفونت‌های دور کاتتر دیالیز صفاقی بیشتر ناشی از سودومونا اثر و ژینوزا هستند و با سیپروفلوکساسین خوراکی می‌توان آن‌ها را درمان کرد [۱۳].

سنگ کلیه و مجاری ادراری (نفرولیتiazis) Nephrolithiasis

نفرولیتiazis یا بیماری سنگ کلیه یک وضعیت شایع، دردناک و هزینه‌بر است. سنگ طی فرآیند کریستال‌سازی ناشی از عوامل سنگ‌ساز در مجرای ادراری فوقانی شکل می‌گیرد؛ ممکن است به درون حالب حرکت کند و سبب ایجاد کولیک کلیوی شود. اگر چه نفرولیتiazis به ندرت کشنده است اما بیمارانی که سابقه کولیک کلیوی داشته‌اند آن را بدترین دردی که تاکنون تجربه کرده‌اند گزارش می‌کنند. شناسایی نوع سنگ از لحاظ بالینی اهمیت دارد زیرا پیش آگهی و انتخاب رژیم پیش‌گیرانه مطلوب براساس آن شکل می‌گیرد. سنگ‌های اگزالات کلسیمی شایع‌ترین نوع هستند (حدود ۷۵ درصد)؛ پس از آن به ترتیب سنگ‌های فسفات کلسیمی (حدود ۱۵ درصد)، اسیداوریکی (حدود ۸ درصد)، استرووایتی (حدود ۱ درصد) و سیستینی (کمتر از ۱ درصد) قرار دارند [۱۲].

برخی وضعیت‌های مستعد کننده تشکیل سنگ عبارتند از سوء جذب گوارشی (مانند بیماری کرون و جراحی بای‌پس معده که جذب اگزالات را در روده افزایش می‌دهند)، هیپرپاراتیروئیدی اولیه، چاقی، دیابت نوع II و اسیدوز توپولار کلیوی دیستال. تعدادی از سایر موقعیت‌های طبی که به احتمال بیشتری در بیماران دارای سابقه نفرولیتiazis دیده می‌شود عبارتند از فشار خون بالا، نقرس (سنگ‌های کلیوی اوراتی)، سنگ‌های صفراوی، کاهش تراکم معدنی استخوان، بیماری مزمن کلیوی [۱۲]. سابقه قبلی سنگ مجاری ادراری و سابقه فامیلی [۲۲]. با وجود این که نفرولیتiazis مستقیم سبب عفونت ادراری (UTI) نمی‌شود اما وقوع عفونت ادراری در حضور یک مسدود کننده (pus under pressur) یک اورژانس اورولوژیک محسوب می‌شود و نیاز به مداخله فوری جهت برقراری مجدد جریان ادرار دارد [۱۲].

عوامل خطر مرتبط با رژیم غذایی

☑ عوامل مرتبط با رژیم غذایی که با افزایش خطر نفرولیتiazis همراه هستند عبارتند از پروتئین حیوانی، اگزالات، سدیم، ساکاروز و فروکتوز. عوامل تغذیه‌ای با خطر کمتر شامل کلسیم، پتاسیم و نیتрат هستند [۱۲]. افزایش مصرف پتاسیم مثلاً در سبزیجات و میوه‌ها، در برابر سنگ‌سازی محافظت کننده است؛ زیرا دفع سیترات را می‌افزاید. مصرف زیاد سدیم در رژیم غذایی با افزایش دفع کلسیم سنگ‌سازی را افزایش می‌دهد. رژیم‌های با پروتئین بالا با افزایش احتمال سنگ کلسیمی همراهند که علت آن افزایش دفع کلسیم ادرار، کاهش PH ادرار، کاهش دفع سیترات ادرار و افزایش ساخت کلسی‌تریول است. افزایش فیتات رژیم غذایی هم با افزایش ساخت سنگ مرتبط است [۲۲].

☑ **کلسیم:** اگر چه در گذشته تصور می‌شد کلسیم موجود در رژیم غذایی باعث افزایش خطر ابتلا به بیماری سنگ کلیه می‌شود اما انجام چندین مطالعه نشان داده که افزایش دریافت کلسیم در رژیم غذایی با کاهش خطر تشکیل سنگ همراه است. این امر ممکن است ناشی از کاهش جذب روده‌ای اگزالات موجود در رژیم غذایی باشد که موجب کاهش میزان اگزالات موجود در ادرار می‌شود. کاهش دریافت کلسیم رژیم غذایی در این افراد ممنوعیت دارد زیرا با افزایش خطر تشکیل سنگ همراه است و می‌تواند به کاهش تراکم استخوانی در افرادی که کلیه سنگ‌ساز دارند منجر شود. علی‌رغم فراهم زیستی مشابه، مصرف مکمل کلسیم ممکن است باعث افزایش خطر تشکیل سنگ شود. این اختلاف بین میزان خطر ناشی از کلسیم رژیم غذایی و مکمل‌های کلسیمی در تشکیل سنگ ادراری ممکن است ناشی از زمان دریافت مکمل کلسیم یا به دلیل بالاتر بودن مقدار کل کلسیم دریافتی و در نتیجه افزایش دفع ادراری کلسیم باشد [۱۲].

☑ **اگزالات:** اگزالات موجود در ادرار هم از تولید اندوژن آن و هم از جذب اگزالات موجود در رژیم غذایی منشأ می‌گیرد. علی‌رغم این که مطالعات مشاهده‌ای بیان می‌کنند که اگزالات موجود در رژیم غذایی تنها یک عامل خطر ضعیف برای تشکیل سنگ محسوب می‌شود، اما اگزالات موجود در ادرار یک عامل خطر قوی برای تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیمی است. بنابراین تلاش برای اجتناب از مصرف میزان بالای اگزالات مفید واقع می‌شود [۱۲].

☑ **سایر مواد مغذی:** مصرف زیاد پروتئین حیوانی می‌تواند از طریق افزایش دفع ادراری کلسیم و اسید اوریک و کاهش دفع ادراری سیتрат سبب افزایش خطر تشکیل سنگ شود. مصرف زیاد سدیم و ساکاروز نیز سبب افزایش دفع ادراری کلسیم می‌شود. مصرف مقادیر زیاد پتاسیم سبب کاهش دفع ادراری کلسیم می‌شود. همچنین بسیاری از غذاهای غنی از پتاسیم به دلیل محتوای قلیایی خود باعث افزایش دفع ادراری سیترات می‌شوند. سایر عوامل تغذیه‌ای مؤثر در کاهش خطر تولید سنگ عبارتند از منیزیم و فیتات. مصرف مکمل ویتامین C احتمالاً از طریق افزایش دفع ادراری اگزالات با افزایش خطر تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم همراه است [۱۲].

☑ **مایعات و نوشیدنی‌ها:** در صورتی که برون‌ده ادراری کمتر از یک لیتر در روز باشد خطر تشکیل سنگ ادراری بیش از دو برابر افزایش می‌یابد. میزان دریافت مایعات تعیین‌کننده اصلی حجم ادراری است. براساس مطالعات مشاهده‌ای مصرف قهوه، چای، آبجو، شراب و آب پرتقال با کاهش خطر تشکیل سنگ ادراری همراه است. مصرف نوشیدنی‌های شیرین حاوی شکر ممکن است این خطر را افزایش دهد [۱۲].

عوامل خطر غیرمرتبط با رژیم غذایی

☑ سن، نژاد، اندازه بدن و عوامل محیطی عوامل خطر مهمی برای نفرولیتایزس محسوب می‌شود. میزان بروز بیماری سنگ کلیه در مردان سفید پوست میان سال بیشتر از همه است. افزایش وزن خطر تشکیل سنگ را افزایش می‌دهد. اثرات محیطی و شغلی که ممکن است سبب کاهش حجم ادرار شوند از جمله کار در محیطی گرم یا عدم دسترسی آسان به آب یا سرویس بهداشتی موارد مهمی هستند که باید در نظر گرفته شوند [۱۲].

عوامل خطر ادراری

☑ **حجم ادرار:** کاهش حجم ادرار سبب افزایش غلظت عوامل سنگ‌ساز می‌شود و یک عامل خطر ساز شایع است که به آسانی و با افزایش مصرف مایعات قابل تعدیل است [۱۲].

✓ **کلسیم ادرار:** بالاتر بودن میزان دفع کلسیم ادراری احتمال تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم و فسفات کلسیم را افزایش می‌دهد. در واقع به نظر می‌رسد ارتباط بین میزان کلسیم ادرار و خطر تشکیل سنگ، خطی و پیوسته است. میزان دفع ادراری کلسیم در افرادی که سابقه ابتلا به نفرولیتیاژیس دارند بالاتر است. با این حال، مکانیسم‌های مربوطه به درستی شناخته نشده‌اند. از عوامل دخیل در این مسأله می‌توان به بیشتر بودن جذب گوارشی کلسیم و همچنین باز جذب بیشتر استخوان (همراه با کاهش معنی‌داری در دانسیته معدنی استخوان) در این افراد اشاره کرد. دفع کلیوی کلسیم به صورت اولیه همراه با کاهش غلظت کلسیم سرم، افزایش سطح سرمی پاراتورمون و طبیعی بودن $25-OH$ ویتامین D از علل نادر است [۱۲].

✓ **اگزالات ادرار:** افزایش دفع ادراری اگزالات احتمال تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیمی را افزایش می‌دهد. دو منبع برای تولید اگزالات ادراری وجود دارد: تولید اندوژن اگزالات و دریافت آن از طریق رژیم غذایی. اگزالات رژیم غذایی عامل اصلی محسوب می‌شود و همچنین منبعی است که می‌توان آن را کنترل کرد. باید توجه داشت که دریافت بیشتر کلسیم از رژیم غذایی سبب کاهش جذب اگزالات از دستگاه گوارش می‌شود و بنابراین میزان اگزالات ادرار را کاهش می‌دهد [۱۲].

✓ **سیتрат ادرار:** یک مهارکننده طبیعی تشکیل سنگ‌های حاوی کلسیم است. بنابراین کاهش دفع ادراری سیترات سبب افزایش خطر تشکیل سنگ ادراری می‌شود. اسیدوز متابولیک از جمله به دنبال مصرف مقادیر زیاد پروتئین حیوانی، از طریق افزایش بازجذب سیترات فیلتر شده، باعث کاهش میزان سیترات ادرار می‌شود [۱۲].

✓ **اسید اوریک ادرار:** سطوح بالای اسید اوریک ادرار یک عامل خطر برای تشکیل سنگ‌های اسید اوریکی است که در مصرف بیش از حد پورین یا در اختلالات نادر ژنتیکی که با تولید بیش از حد اسید اوریک همراه است دیده می‌شود [۱۲].

✓ **PH ادرار:** PH ادرار بر میزان حلالیت برخی انواع کریستال‌های ادراری مؤثر است. سنگ‌های اسید اوریکی تنها زمانی شکل می‌گیرند که PH ادراری $5/5$ یا کمتر از آن باشد. در حالی که احتمال تشکیل سنگ‌های فسفات کلسیمی در PH ادراری $6/5$ یا بیشتر، افزایش می‌یابد. کریستال‌های سیستینی در PH ادراری بالاتر قابلیت انحلال بیشتری دارند. سنگ‌های اگزالات کلسیمی تحت تأثیر PH ادرار قرار نمی‌گیرند [۱۲].

✓ **عفونت ادراری:** عفونت ادراری با ارگاناسم‌های تولیدکننده آنزیم اوره‌آز از دیگر عوامل خطر تشکیل سنگ کلیه است که منجر به تولید سنگ‌های استرووایتی (تریپل فسفات) می‌شود [۱۲]. اختلالات آناتومیک دستگاه ادراری که با عفونت افزایش احتمال عفونت می‌شوند، احتمال سنگ‌سازی را نیز افزایش می‌دهد [۲۲].

عوامل خطر ژنتیکی

خطر ایجاد نفرولیتیاژیس در افرادی با سابقه خانوادگی بیماری سنگ کلیه بیش از دو برابر است. این ارتباط احتمالاً ناشی از ترکیب استعداد ژنتیکی و تماس با عوامل محیطی مشابه است. دو مورد از شایع‌ترین و شناخته شده‌ترین اختلالات نادر مونوژنیک که سبب تشکیل سنگ ادراری می‌شود عبارتند از: هیپراگزالوری اولیه و سیستینوری. هیپراگزالوری اولیه یک اختلال اتوزوم مغلوب است که سبب تولید بیش از حد اگزالات اندوژن توسط کبد می‌شود. در نتیجه سنگ‌های ادراری اگزالات کلسیم شکل می‌گیرد و کریستال‌های اگزالات کلسیم در اعضای بدن رسوب می‌کند. رسوب اگزالات کلسیم در پارانشیم کلیه می‌تواند سبب نارسایی کلیه شود. سیستینوری نیز یک اختلال

اتوزوم مغلوب است که با کاهش باز جذب آمینواسیدهای فیلتر شده به داخل ادرار همراه است. دفع ادراری بیش از حد سیستمین که حلالیت کمی دارد، سبب تشکیل سنگ‌های سیستمینی می‌شود [۱۲].

تظاهرات بالینی

دو تظاهر شایع در افراد مبتلا به رویدادهای حاد مرتبط با سنگ عبارتند از کولیک کلیوی و هماچوری آشکار بدون درد. کولیک کلیوی یک نام‌گذاری اشتباه است چون به طور تیپیک درد هیچ گاه به طور کامل برطرف نمی‌شود؛ بلکه بیشتر، شدت آن تغییر می‌کند. هنگامی که یک سنگ در داخل حالب حرکت می‌کند، اغلب احساس ناراحتی همراه با بروز ناگهانی درد یک طرفه پهلو آغاز می‌شود. شدت درد می‌تواند به سرعت افزایش یابد و هیچ وضعیت تخفیف دهنده‌ای وجود ندارد. این درد که اغلب اوقات با تهوع و گاه با استفراغ همراه است و ممکن است براساس محل قرار گرفتن سنگ به نقاط دیگر منتشر شود. در صورت قرار گرفتن سنگ در بخش فوقانی حالب، ممکن است درد به سمت جلو تیر بکشد. اگر سنگ در بخش تحتانی حالب قرار گیرد، درد می‌تواند در آقایان به بیضه و در خانم‌ها به لایبای همان طرف منتشر شود. گاهی اوقات بیمار دچار هماچوری آشکار بدون درد است [۱۲]. سنگ‌هایی که در سطح پایی‌های کلیه یا داخل سیستم جمع کننده رشد می‌کنند ممکن است علائم بالینی ایجاد نکنند و در بررسی‌های رادیوگرافیک به علل دیگر کشف می‌شوند. وقتی سنگ‌ها خرد شوند و وارد حالب شوند یا محل اتصال حالب به لگنچه را مسدود کنند باعث درد و انسداد و اغلب خونریزی می‌شوند. در صورتی که سنگ‌های جدید در حال تشکیل شدن باشند یا سنگ‌های ایجاد شده در حال بزرگ شدن باشند، بیماری فعال در نظر گرفته می‌شود.

در صورت گیر افتادن سنگ در محل اتصال حالب به لگنچه راست، ممکن است سنگ حالب علائم کوله‌سیستیت حاد را تقلید کند. در صورتی که سنگ، حالب را در محل عبور آن از روی لبه راست لگن مسدود نماید علائم می‌تواند نمای آپاندیسیت حاد را تقلید کند و اگر محل انسداد در لبه چپ لگن باشد ممکن است با دیورتیکولیت حاد اشتباه شود [۱۲].

گیر افتادن سنگ در محل اتصال حالب به مثانه می‌تواند باعث تکرر ادرار و نیاز اورژانس به ادرار کردن (urinary urgency) شود. این علائم در خانم‌ها می‌تواند به تشخیص نادرست سیستیت باکتریایی منتهی شود. وجود یک سنگ مسدود کننده به همراه عفونت پروگزیمال می‌تواند به صورت پیلونفریت حاد تظاهر کند. بروز عفونت ادراری (UTI) در شرایط انسداد حالب یک اورژانس پزشکی است و نیازمند برقراری فوری جریان ادرار از طریق تعبیه یک استنت در حالب یا لوله نفروستومی از طریق پوست است [۱۲].

در انسداد یک طرفه حاد یا تحت حاد به علت افزایش رنین ممکن است هیپرتانسیون ایجاد شود. انسداد بالای مثانه منجر به هیدرواورتر و هیدرونفروز می‌شود. انسداد مثانه یا پایین تر از آن باعث درگیری دو طرفه می‌شود. ممکن است بیمار در درگیری دو طرفه آنوریک شود.

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ سطح سرمی الکترولیت‌ها (برای کشف هیپوکالمی یا اسیدوز توبولار کلیوی)، کراتینین، کلسیم و اسید اوریک، در صورتی که به تازگی اندازه گیری نشده‌اند باید تعیین شود. در صورتی که غلظت کلسیم سرم و ادرار در محدوده حداکثر نرمال یا افزایش یافته باشد، باید پاراتورمون (PTH) نیز اندازه‌گیری شود. اغلب سطح ۲۵- هیدروکسی

ویتامین D همراه با پاراتورمون جهت بررسی افزایش سطح این هورمون در زمینه کمبود ویتامین D اندازه گیری می‌شود [۱۲].

سدیمان ادراری به طور معمول حاوی RBC و WBC است و گاهی کریستال دیده می‌شود اما کشت ادرار منفی است. فقدان هم‌اچوری رد کننده سنگ نیست؛ به ویژه در مواردی که سنگ، جریان ادرار را به طور کامل مسدود کرده باشد [۱۲].

✓ در صورتی که سنگ‌سازی مکرر باشد، جمع آوری ادرار ۲ ساعته انجام می‌شود [۲۰]. نتایج حاصل از جمع‌آوری نمونه ادرار ۲۴ ساعته اساس توصیه‌های درمانی را تشکیل می‌دهد. در یک ارزیابی پایه، بیمار باید حداقل دو نمونه ادرار ۲۴ ساعته حین مصرف رژیم غذایی معمول و مصرف معمول مایعات خود جمع آوری نماید. حجم کل ادرار و سطوح کلسیم، اگزالات، سیترات، اسید اوریک، سدیم، پتاسیم، فسفر، PH و کراتینین نمونه ادرار ۲۴ ساعته باید اندازه‌گیری شود. تفسیر نتایج ادرار ۲۴ ساعته باید با توجه به این موضوع صورت گیرد که نمونه‌ها به طور معمول در روزهای آخر هفته که بیمار در منزل است، جمع آوری می‌شود و عادات فرد در محل کار یا خارج از منزل می‌تواند به صورت چشمگیری متفاوت باشد [۱۲].

✓ در صورت موجود بودن سنگ یا قطعه‌ای از آن، بررسی ساختار سنگ ضرورت دارد زیرا براساس نتایج نمونه ادرار ۲۴ ساعته نمی‌توان نوع سنگ را با اطمینان تعیین کرد [۱۲].

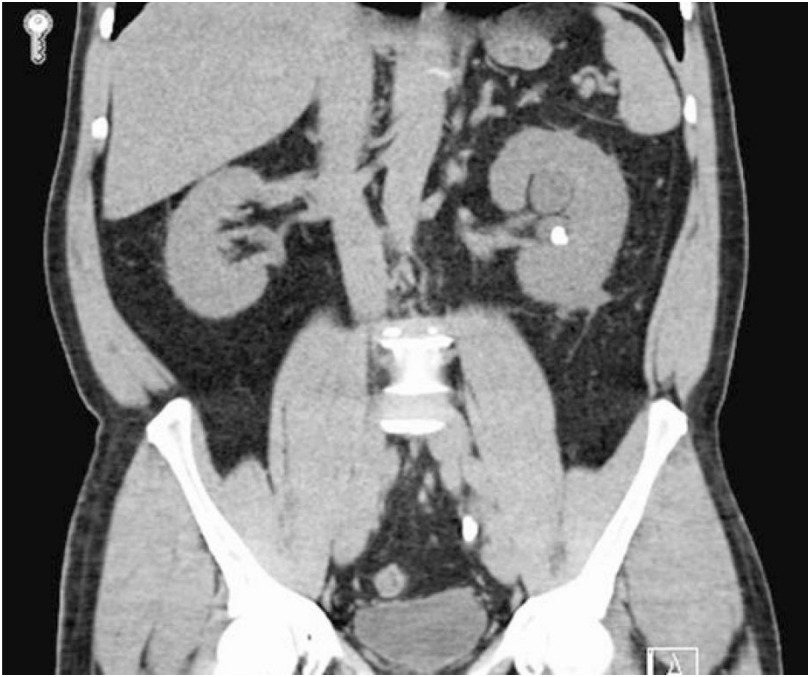
✓ روش تشخیص استاندارد طلایی، **سی تی اسکن اسپیرال شکم و لگن** بدون ماده حاجب است. سی تی اسکن اسپیرال سنگ‌هایی به کوچکی ۱ میلی‌متر را نیز شناسایی می‌کند که احتمال دارد در سایر روش‌های تصویربرداری تشخیص داده نشوند. سی تی اسکن اسپیرال به طور معمول وجود سنگ حالب یا شواهد عبور اخیر آن (مانند هیدرونفروز یا مخطط شدن پری‌نفریک) را نمایش می‌دهد در حالی که در عکس ساده شکم ممکن است وجود سنگ در کلیه یا حالب حتی اگر رادیوپاک باشد، تشخیص داده نشود و اطلاعات مورد نظر در مورد انسداد نیز فراهم نمی‌شود [۱۲].

✓ **سونوگرافی شکمی** از این مزیت برخوردار است که فاقد پرتوتابی است و نیز اطلاعاتی در خصوص هیدرونفروز فراهم می‌آورد ولی حساسیت آن از سی تی اسکن کمتر است و تنها کلیه و احتمالاً قطعه ابتدایی حالب را نشان می‌دهد. بنابراین اغلب سنگ‌های حالب با استفاده از سونوگرافی قابل شناسایی نیستند [۱۲]. سونوگرافی در تشخیص انسداد به‌خصوص در خانم‌های حامله کمک کننده است. سنگ‌های کوچک، سنگ‌های شاخ گوزنی و مراحل اولیه چند ساعت اول انسداد حاد ممکن است توسط سونوگرافی تشخیص داده نشوند.

✓ عکس ساده شکم (KUB) ممکن است سنگ‌های حاجب اشعه مثل سنگ‌های کلسیمی، استروویت یا سیستینی را نشان دهد ولی اغلب به جای آن از سی تی اسکن بدون ماده حاجب استفاده می‌شود [۲۰].

✓ در صورتی که در حمله حاد بیماری سی تی اسکن انجام نشده باشد، لازم است انجام سی تی اسکن بدون ماده حاجب را در نظر داشت اما جهت تصویربرداری پیگیری با وجود این که سی تی اسکن بهترین اطلاعات را فراهم می‌آورد، میزان دوز پرتوتابی آن بالاتر از سایر روش‌هاست؛ بنابراین تنها در صورتی باید از سی تی اسکن استفاده کرد که نتایج آن سبب تغییر توصیه‌های بالینی شود. با وجود حساسیت کمتر، برای به حداقل رساندن مواجهه با پرتو به‌طور معمول، سونوگرافی کلیه یا رادیوگرافی ساده (KUB) مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۲].

✓ **پیلوگرافی وریدی (IVP)** در گذشته برای تشخیص استفاده می‌شد ولی امروزه استفاده از آن بسیار محدود شده است.



شکل ۱۲-۴. تصویر کروئال سی تی بدون ماده حاجب در بیماری که با کولیک کلیوی سمت چپ مراجعه کرده بود. یک سنگ انسداد دهنده در دیستال حالب چپ در سطح S1 وجود داشت که بیشترین قطر آن ۱۰ میلی‌متر بود. هیدرونفروز شدید چپ و چربی پری‌نفریک وجود دارد. یک سنگ غیرانسدادی ۶ میلی‌متری نیز در کلیه چپ در ناحیه اینترپولار وجود دارد [۱۲].

درمان سنگ کلیه و مجاری ادراری

☑ به بیمار باید آموزش داده شود تا ادرار خود را در صافی انجام دهد (straining of urine) تا هر گونه سنگ دفع شده را پیدا و برای آزمایش ارائه کند [۲۲].

اندیکاسیون‌های مطلق بستری در نفرولیتیا‌زیس عبارتند از: درد ادامه‌دار یا تهوع، سپسیس، کلیه منفرد یا پیوندی به انسداد، نارسایی حاد کلیه، حمله هیپرکسمی، شرایط طبی شدید همراه با سن بالا. اندیکاسیون‌های نسبی بستری عبارتند از: تب، کلیه منفرد یا پیوندی بدون انسداد، علائم عفونت ادراری همراه با انسداد، تراوش (extravasation) ادراری، شرایط طبی همراه قابل توجه، سنگ‌هایی که احتمال دفع آن‌ها کم است مثل سنگ‌های بزرگ بالای لگنچه [۱۳].

☑ تجویز بیش از حد مایعات در مرحله حاد چندان مفید نیست [۱۲، ۲۲]. بنابراین هدف باید حفظ حجم طبیعی مایعات بدن باشد. در صورتی که درد به میزان کافی کنترل شود و بیمار قادر به مصرف خوراکی مایعات باشد می‌توان از بستری کردن بیمار اجتناب نمود [۱۲].

☑ کارآزمایی‌های تصادفی نشان داده‌اند تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی تزریقی (مانند آمپول کتورولاک) به اندازه اپیوئیدها در تخفیف علائم کارایی دارد و عوارض جانبی آن‌ها نیز کمتر است [۱۲]. داروهای ضدالتهابی

غیراستروئیدی (NSAIDs) ممکن است تون عضلات صاف حالب را نیز کاهش دهند. **شیاف ایندومتاسین** نیز در بعضی مطالعات به اندازه مورفین در کاهش درد مفید بوده است [۲۲]. البته اثر آن دیرتر ظاهر می‌شود.

R_x Ketorolac (Injection 15, 30mg/ml) 60mg IM then 30mg q6h or 30mg IV then 30mg q6h; Max 120mg/day [18]

Or: Indomethacin (Supp 100mg) 100mg intrarectal [22] tid

☑ تجویز یک آلفابلوکر ممکن است میزان دفع خود به خودی سنگ را افزایش دهد [۱۲]. این درمان طبی کم‌کننده به دفع سنگ که بیشتر در سنگ‌های با قطر بیشتر از ۵ میلی‌متر و کمتر از ۱۰ میلی‌متر دیستال حالب به کار می‌رود [۲۲]. یک درمان off-label است و تا دفع سنگ تا ۴ هفته قابل تجویز است. همچنین به عنوان درمان کمکی برای تسهیل پاک‌سازی سنگ‌ها پس از سنگ شکنی با شوک به مدت ۱۴ روز تا ۳ ماه تجویز می‌شود [۱۸]. نیفدیپین که یک بلوک‌کننده کانال کلسیم است نیز در این امر موثر بوده ولی اغلب، **تامسولوسین** ترجیح داده می‌شود [۲۲]. دوز توصیه شده نیفدیپین ۳۰ میلی‌گرم در روز برای ۸ هفته است. ترازوسین ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در روز و دوکسازوسین ۴ میلی‌گرم در روز نیز موثر هستند [۱۳].

R_x Tamsulosin Hydrochloride (Tab, Cap 0.4mg) 0.4mg PO daily [18]

☑ برای آنالژزی می‌توان از **مورفین** و ترکیبات مشابه آن نیز استفاده کرد [۲۲]. وقتی راه وریدی در دسترس نباشد مورفین را می‌توان با همان دوز به صورت زیرپوستی یا عضلانی تجویز کرد ولی تزریق متناوب زیر جلدی موجب تحریک موضعی بافت، درد و سفتی می‌شود و توصیه نمی‌شود [۱۸].

R_x Morphine (Injection 10mg/ml) 1-4mg q1-4h IV in opioid-naive patients; up to 10mg q4h [18]

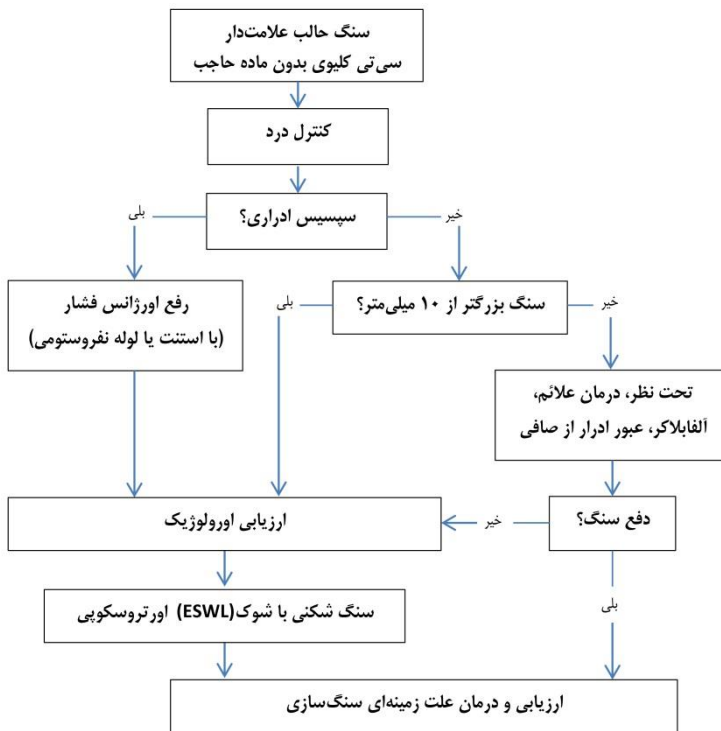
☑ متوکلوپروماید علاوه بر درمان درد در یک مطالعه دارای اثر ضد دردی برابر با نارکوتیک‌ها بوده است [۱۳].
 ☑ غالب سنگ‌های ۵ میلی‌متر و کمتر به‌طور خود به خود عبور می‌کنند و سنگ‌های بیش از ۱۰ میلی‌متر خود به خود دفع نمی‌شوند [۲۲]. سنگ‌های ۵ تا ۶ میلی‌متری به‌طور متوسط ۷ تا ۳۰ روز بعد دفع می‌شوند [۱۳]. علاوه بر این، سنگ‌های پروگزیمال حالب نیز احتمال کمی برای دفع خود به خود دارند.

☑ **مداخلات اورولوژیک** در صورت وجود شواهد عفونت ادراری (UTI)، احتمال پایین عبور خود به خود سنگ (به عنوان مثال وجود سنگ با اندازه ۶ میلی‌متر یا بیشتر، یا وجود یک ناهنجاری آناتومیک) و یا وجود درد غیر قابل کنترل در نظر گرفته می‌شود. می‌توان به کمک سیستوسکوپی یک استنت حالب کار گذاشت اما این روش به طور معمول نیاز به بیهوشی عمومی دارد. استنت می‌تواند برای بیمار بسیار ناراحت‌کننده باشد؛ ممکن است باعث ایجاد هماچوری آشکار شود و خطر ایجاد عفونت ادراری را افزایش دهد [۱۲].

در صورتی که انجام مداخلات اورولوژیک اندیکاسیون داشته باشد اندازه، محل و ترکیب سنگ، آناتومی مجرای ادراری و تجربه اورولوژیست مناسب‌ترین نوع مداخله را تعیین می‌کند. سنگ شکنی با امواج شوک خارج بدنی (ESWL) غیرتهاجمی‌ترین انتخاب است که در آن از امواج شوک تولید شده در خارج بدن برای قطعه‌قطعه کردن سنگ استفاده می‌شود. اما این روش کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. براساس یک رویکرد اندوورولوژیکی که در حال حاضر به طور شایع تری نسبت به سنگ شکنی با شوک (ESWL) مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌توان سنگ را به وسیله سبد (Basket) خارج کرد یا با استفاده از لیزر قطعه‌قطعه نمود. در مورد سنگ‌های بزرگ قسمت فوقانی مجرای ادراری استفاده از نفروستولیتوتومی از طریق پوست (percutaneous nephrostolithotomy) با بیشترین میزان موفقیت خروج سنگ همراه است. پیشرفت‌های به دست آمده در رویکردها و ابزارهای اورولوژیک نیاز به روش‌های جراحی باز از جمله اورترولیتوتومی یا پیلولیتوتومی را تا حد زیادی از بین برده است [۱۲].

پیش‌گیری از تشکیل سنگ جدید

☑ بدون توجه به نوع سنگ به تمامی بیماران توصیه می‌شود تا مقادیر کافی آب بنوشند [۱۱] زیرا ادرار رقیق دفع کریستال را کاهش می‌دهد. توصیه می‌شود بیمار آن قدر آب بنوشد که ۲ لیتر در روز ادرار داشته باشد. با توجه به این که میزان دفع نامحسوس مایع و دریافت آن از طریق منابع غذایی متفاوت است، میزان کل مایع دریافتی مورد نیاز در ۲۴ ساعت برای افراد مختلف متفاوت خواهد بود. بر این اساس، بهتر است به جای تعیین میزان مایعی که باید در طول ۲۴ ساعت نوشیده شود به بیمار آموزش داده شود که براساس حجم ادرار ۲۴ ساعته به چه میزان بیشتری نوشیدن مایعات احتیاج دارد. به عنوان مثال در صورتی که حجم ادرار روزانه ۱/۵ لیتر باشد باید به بیمار توصیه نمود حداقل روزانه ۰/۵ لیتر مایع بیشتر از قبل بنوشد تا حجم ادرارش به میزان هدف ۲ لیتر در ۲۴ ساعت برسد [۱۲].



شکل ۱۳-۴. راهنمای درمان نفرولیتازیس [۲۲]

☑ **سنگ‌های اگزالات کلسیمی:** عوامل خطر ساز تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم عبارتند از بالاتر بودن میزان کلسیم و اگزالات ادرار و پایین‌تر بودن میزان سیترات آن. این نوع سنگ در طیف فیزیولوژیک نسبت به PH ادرار حساس نیست [۱۲]. بیمار باید رژیم با کلسیم نرمال داشته باشد و مکمل کلسیمی مصرف نکند [۲۰]. دیورتیک‌های تیازیدی با دوزهای بالاتر از میزان مورد استفاده در درمان هیپرتانسیون می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای دفع ادراری کلسیم را کاهش دهند. چندین کارآزمایی تصادفی شاهددار نشان داده است دیورتیک‌های

تیاژیدی و به طور شایع‌تری **کلرتالیدون** (یک دیورتیک شبه تیاژیدی) می‌توانند میزان عود سنگ‌های اگزالات کلسیمی را تا حدود ۵۰ درصد کاهش دهند. در صورت تجویز تیاژید، محدودیت سدیم رژیم غذایی جهت کاهش مطلوب دفع ادراری کلسیم و نیز به حداقل رساندن دفع ادراری پتاسیم ضرورت دارد [۱۲]. در دوزهای بالای ۲۵ میلی گرم با توجه به نیمه عمر پایین بعضی متخصصین تجویز هیدروکلروتیازید را به صورت دو بار در روز مناسب‌تر می‌دانند [۱۸].

R_x Hydrochlorothiazide (Tab 50mg) 25mg daily; titrate based on tolerance and urinary calcium levels to 50 to 100mg/day in 1-2 divided doses [18]

کاهش اگزالات ادرار نیز به نوبه خود از حالت فوق اشباع اگزالات کلسیم می‌کاهد. در بیماران مبتلا به اشکال شایع نفرولیتیازیس پرهیز از مصرف دوز بالای مکمل‌های ویتامین C تنها استراتژی شناخته شده برای کاهش تولید اندوژن اگزالات است. کاهش جذب اگزالات براساس دو رویکرد است: رویکرد اول شامل پرهیز از مصرف غذاهای حاوی مقادیر زیاد اگزالات مانند اسفناج، ریواس و سیب زمینی است. با این حال باید توجه داشت که محدودیت شدید مصرف اگزالات، با کاهش عود سنگ همراه نبوده و حتی می‌تواند برای سلامتی زیان آور باشد (با توجه به فواید بسیاری از مواد غذایی که به غلط سرشار از اگزالات در نظر گرفته می‌شوند). رویکرد دوم کمک به کاهش جذب اگزالات است. جذب اگزالات به ویژه با افزایش دریافت کلسیم رژیم غذایی کاهش می‌یابد. بنابراین در افرادی که میزان دفع اگزالات ادراری شان بالاتر از حد طبیعی است مصرف مقادیر کافی کلسیم از طریق رژیم غذایی توصیه می‌شود [۱۲].

سیتрат مهارکننده طبیعی تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم و فسفات کلسیم است. مصرف مقادیر زیاد مواد غذایی سرشار از مواد قلیایی مانند میوه‌ها و سبزیجات میزان سیترات ادراری را افزایش می‌دهد. در بیمارانی که سیترات ادراری پایینی دارند و تعدیل رژیم غذایی، میزان سیترات ادراری آن‌ها را به اندازه کافی افزایش نمی‌دهد. تجویز مکمل‌های قلیایی (به طور تیپیک سیترات پتاسیم یا بیکربنات) منجر به افزایش دفع ادراری سیترات خواهد شد [۱۲].

گزارش‌های قبلی مطرح کننده آن بود که بالاتر بودن سطح اسید اوریک ادرار ممکن است خطر تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیمی را افزایش دهد ولی مطالعات اخیر این ارتباط را تأیید نمی‌کند. علاوه بر موارد فوق، تعدیل بیشتر رژیم غذایی می‌تواند در کاهش عود سنگ مفید باشد؛ محدودیت پروتئین حیوانی غیرلبنیاتی مانند گوشت قرمز، گوشت مرغ و غذاهای دریایی یک رویکرد منطقی است که می‌تواند منجر به افزایش دفع سیترات و کاهش دفع کلسیم در ادرار شود. همچنین کاهش دریافت سدیم به مقادیر کمتر از ۲/۵ گرم در روز ممکن است سبب کاهش دفع ادراری کلسیم شود. دریافت ساکاروز و فروکتوز باید به حداقل رسانده شود [۱۲].

☑ **سنگ‌های فسفات کلسیمی:** تشکیل این نوع سنگ عوامل خطر مشترکی با سنگ‌های اگزالات کلسیمی دارد که عبارتند از غلظت بالای کلسیم ادراری و غلظت پایین سیترات ادراری. سایر عوامل خطر عبارتند از: سطوح بالای فسفات ادراری و بالاتر بودن PH ادرار (۶/۵ یا بیشتر از آن). سنگ‌های فسفات کلسیمی در مبتلایان به اسیدوز توبولار کلیوی دیستال و هیپرپاراتیروئیدی اولیه شایع‌تر است [۱۲].

در خصوص توصیه‌های پیشگیرانه تمرکز مداخلات بیشتر بر تعدیل عوامل خطرساز شناخته شده قرار دارد. دیورتیک‌های تیاژیدی (همراه با محدودیت سدیم) ممکن است جهت کاهش کلسیم ادرار به کار روند. در بیماران دارای سطوح پایین سیترات ادراری ممکن است مکمل‌های قلیایی نظیر سیترات پتاسیم به کار روند. با این حال،

PH ادرار این بیماران باید به دقت کنترل شود زیرا مکمل‌های قلیایی می‌تواند PH ادرار را افزایش دهند و به این ترتیب خطر بالقوه تشکیل سنگ را بالا ببرند. کاهش فسفات رژیم غذایی ممکن است با کاهش دفع ادراری فسفات مفید واقع شود [۱۲].

☑ **سنگ‌های اسید اوریک:** دو عامل خطر اصلی برای تشکیل سنگ‌های اسید اوریک عبارتند از PH پایین مداوم ادرار و دفع بالای اسید اوریک ادراری. PH ادرار عامل اصلی مؤثر بر میزان حلالیت اسید اوریک است. بنابراین اساس پیش‌گیری از تشکیل سنگ‌های اسید اوریک افزایش PH ادرار است. با افزایش مصرف غذاهای سرشار از قلیا مانند میوه‌ها و سبزیجات و کاهش دریافت غذاهای تولیدکننده اسید نظیر گوشت حیوانات می‌توان به سادگی ادرار را قلیایی نمود. در صورت لزوم می‌توان با استفاده از مکمل‌های حاوی بیکربنات یا سیتрат (ترجیحاً سیترات پتاسیم) به PH هدف ۶/۵ دست یافت [۱۲].

اسید اوریک محصول نهایی متابولیسم پورین است. بنابراین کاهش مصرف مواد غذایی حاوی پورین می‌تواند دفع ادراری اسید اوریک را کاهش دهد. در صورتی که قلیایی کردن ادرار و تعدیل رژیم غذایی باعث کاهش کافی اسید اوریک ادرار نشود، استفاده از مهارکننده‌های آنزیم گزانتین اکسیداز نظیر آل‌پورینول (allopurinol) یا فبوکسوستات (febuxostat) می‌تواند دفع اسید اوریک ادراری را ۵۰-۴۰ درصد کاهش دهد [۱۲].

R_x Allopurinol (Tab 100mg) 300mg/day, in 1, 2 or 3 divided doses, if needed, to improve GI tolerability [18]

☑ **سنگ‌های سیستینی:** دفع ادراری سیستین (Cystine) به آسانی قابل تعدیل نیست. محدودیت طولانی مدت سیستین در رژیم غذایی امکان پذیر نیست و بعید است که موفقیت آمیز باشد. بنابراین جهت پیش‌گیری از تشکیل سنگ‌های سیستینی باید بر افزایش حلالیت سیستین تمرکز کرد. ممکن است بتوان با تجویز دارویی که به صورت کووالانسی به سیستین متصل می‌شود، نظیر تیوپرونین (tiopronin) یا پنی‌سیلامین (penicillamine) و یک دارو که PH ادرار را افزایش دهد، به این هدف دست یافت. تیوپرونین به دلیل عوارض جانبی کمتر، داروی ارجح است. داروی قلیایی‌کننده ارجح برای رسیدن به PH ادراری ۷/۵، پتاسیم سیترات یا بیکربنات است زیرا نمک‌های سدیم می‌توانند سبب افزایش دفع ادراری سیستین شوند. حفظ حجم بالای ادرار در پیشگیری از تشکیل همه انواع سنگ‌ها به ویژه در مبتلایان به سیستینوری بخش ضروری از رژیم پیشگیرانه را تشکیل می‌دهد [۱۲].

☑ **سنگ‌های استروایتی:** این سنگ‌ها که سنگ‌های عفونی یا سنگ‌های تریپل فسفات نیز نامیده می‌شوند تنها هنگامی شکل می‌گیرند که بخش فوقانی مجاری ادراری دچار عفونت ناشی از باکتری‌های تولیدکننده آنزیم اوره‌آز نظیر پروتئوس میرابیلیس، کلبسیلا پنومونیه و یا گونه‌های پروویدنسیا شود. اوره‌آز تولید شده توسط این باکتری‌ها اوره را هیدرولیز می‌کند و PH ادرار را به مقادیر بالای ۸ افزایش می‌دهد. سنگ‌های استروایتی می‌توانند به سرعت رشد کنند و لگتچه کلیه را پر نمایند (سنگ شاخ گوزنی). این سنگ‌ها باید به طور کامل توسط یک اورولوژیست خارج شوند. با پیشگیری از عفونت مجاری ادراری می‌توان از تشکیل سنگ‌های جدید ممانعت به عمل آورد. در مبتلایان به عفونت راجعه مجاری ادراری فوقانی (مانند افرادی که درناژ ادراری آن‌ها به وسیله جراحی تغییر داده شده یا افراد مبتلا به آسیب طناب نخاعی)، می‌توان استوهیدروکسامیک اسید (acetohydroxamic acid) که مهارکننده آنزیم اوره‌آز است در نظر داشت. با این حال، به دلیل احتمال ایجاد عوارض جانبی، این دارو باید با احتیاط تجویز شود [۱۲].

عفونت‌های دستگاه ادراری (UTI) Urinary Tract Infection

اصطلاح عفونت دستگاه ادراری (UTI) در برگزیده طیفی از عناوین بالینی شامل باکتریوری بدون علامت (ASB)، سیستیت، پروستاتیت و پیلونفریت است. تمایز میان عفونت دستگاه ادراری علامت‌دار و باکتریوری بی‌علامت (Asymptomatic bacteriuria = ASB) پیامدهای بالینی مهمی دارد. عفونت دستگاه ادراری علامت‌دار و باکتریوری بی‌علامت هر دو مطرح کننده وجود باکتری در دستگاه ادراری است که در بیشتر موارد، همراه با آن گلبول‌های سفید و سیتوکین‌های التهابی نیز در ادرار وجود دارد. در باکتریوری بی‌علامت، علائم ناشی از حضور باکتری‌ها در دستگاه ادراری وجود ندارد و اغلب درمان لازم نیست. در حالی که، در عفونت دستگاه ادراری، به‌طور معمول بیماری علامت‌دار و نیازمند درمان آنتی‌میکروبیال است [۲۳].

در این فصل عنوان عفونت دستگاه ادراری (UTI) نشان‌دهنده بیماری علامت‌دار است. سیستیت، عفونت علامت‌دار مثانه و پیلونفریت، عفونت علامت‌دار کلیه است. عفونت دستگاه ادراری بدون عارضه به سیستیت یا پیلونفریت حاد در بیماران زن سرپایی غیرباردار، بدون ناهنجاری‌های آناتومیک دستگاه ادراری و یا سابقه سوندگذاری اطلاق می‌شود. عفونت دستگاه ادراری عارضه‌دار تمام اشکال دیگر عفونت دستگاه ادراری را در بر می‌گیرد. عفونت دستگاه ادراری راجعه لزوماً عارضه‌دار نیست. حملات بیماری در فرد می‌تواند بدون عارضه باشد و تحت درمان قرار گیرد. باکتریوری ناشی از سوند هم می‌تواند علامت دار و هم بدون علامت باشد [۲۳].

پیلونفریت به‌طور معمول در اثر صعود باکتری‌ها از مثانه به دستگاه ادراری فوقانی ایجاد می‌شود. با این حال، پیلونفریت می‌تواند بدون وجود علائم سیستیت اولیه رخ دهد. بیماری راجعه زودهنگام (در عرض ۲ هفته) عود محسوب می‌شود نه عفونت مجدد و نیاز به ارزیابی دقیق‌تر بیمار را مطرح می‌کند [۲۳].

باکتریوری بدون علامت در خانم‌های باردار با عوارض بالینی همراه است. به همین جهت، هم غربال‌گری و هم درمان این موارد اندیکاسیون دارد. باکتریوری بی‌علامت در دوران بارداری با زایمان پره ترم، مرگ و میر قبل از تولد برای جنین و پیلونفریت مادر مرتبط است. درمان آنتی‌بیوتیکی باکتریوری بی‌علامت در خانم‌های باردار می‌تواند خطر پیلونفریت، زایمان زودرس و تولد نوزاد با وزن کم را کاهش دهد [۲۳].

تظاهرات بالینی

☑ **باکتریوری بدون علامت:** این تشخیص تنها زمانی مطرح می‌شود که بیمار علائم موضعی یا سیستمیک مربوط به دستگاه ادراری را نداشته باشد. تظاهر بالینی آن به صورت تشخیص تصادفی باکتریوری یا مثبت شدن کشت ادرار در بیماری است که به علتی غیرمرتبط با دستگاه ادراری - تناسلی، غربال‌گری کشت ادرار انجام داده است. وجود علائم یا نشانه‌های سیستمیک مانند تب، تغییر وضعیت ذهنی و لکوسیتوز در زمینه کشت مثبت ادرار غیراختصاصی است و به نفع تشخیص عفونت دستگاه ادراری علامت‌دار نیست؛ مگر این که سایر عوامل اتیولوژیک مطرح باشد [۲۳].

☑ **سیستیت:** تظاهرات بالینی تبیک سیستیت عبارتند از سوزش ادرار، تکرر ادرار و فوریت ادرار (urgency). تکرر ادرار شبانه (nocturia)، تأخیر ادراری (hesitancy)، احساس ناراحتی در ناحیه سوپراپوبیک و هم‌اچوری آشکار نیز اغلب وجود دارند. در مقابل، درد یک طرفه پشت یا پهلو مطرح کننده درگیری دستگاه ادراری فوقانی است. تب نیز نشانه‌ای از عفونت ته‌اجمی کلیه یا پروستات است [۲۳].

اورتريت اغلب با بيمارى‌هاى مقاربتى همراه است. علائم مشابهى را نشان مى‌دهد اما به طور معمول با ترشحات واژن يا سوزش واژن همراه است [۱۳].

☑ **پيلونفريت:** پيلونفريت خفيف مى‌تواند با درجات پايين تب با يا بدون درد پايين كمر يا زاويه كوستوورترال همراه باشد. در حالى كه پيلونفريت شديد اغلب با تب بالا، لرز، تهوع و استفراغ، درد پهلوى و يا كمر همراه است. به‌طور كلى، علائم شروعى حاد دارند و ممكن است تظاهرات بالينى سيستيت وجود نداشته باشد. تب تظاهر اصلى افتراق دهنده سيستيت و پيلونفريت است. تب ناشى از پيلونفريت به طور معمول الگوى بالا و پايين رونده نوک تيز دارد و پس از ۷۲ ساعت از شروع درمان بهبود مى‌يابد. باكتريمى در ۳۰-۲۰ درصد موارد پيلونفريت ديده مى‌شود [۲۳]. عفونت‌هاى دستگاه ادرارى فوقانى مى‌تواند به سه الگوى عفونت كليوى كه جزء از طيف عفونت دستگاه ادرارى محسوب نمى‌شوند، پيشرفت كند: نفريت حاد باكتريايى، آبسه كليوى و پيلونفريت آمفيماتوز كه اين تشخيص‌ها بر اساس مطالعات تصويربردارى انجام شده مطرح مى‌شوند [۱۳].

مبتلايان به ديابت ممكن است با اورپاتى انسدادى در زمينه نكروز حاد پاپيلى تظاهر يابند؛ به اين صورت كه پاپيلاى نكروزه از محل خود كنده شود و حالب را مسدود كند. نكروز پاپيلى همچنين ممكن است در مواردى از پيلونفريت كه با انسداد، بيمارى سلول داسى شكل، نفروپاتى ناشى از مسكن‌ها يا تركيبى از اين موارد عارضه‌دار شده است، ديده شود. پيلونفريت آمفيماتوز شكل خاص و شديدى از پيلونفريت است كه با توليد گاز در كليه و بافت‌هاى اطراف آن همراه است و بيشتر در بيماران ديابتى ديده مى‌شود. پيلونفريت گزانتوگرانولوماتوز زمانى رخ مى‌دهد كه انسداد ادرارى مزمن (اغلب به وسيله سنگ‌هاى شاخ گوزنى) همراه با عفونت مزمن منجر به تخریب چركى بافت كليه شود. در ارزيابى پاتولوژيك در بيشتر موارد، بافت باقى مانده كليه زرد رنگ است و با ارتشاحاتى از ماكروفاژهاى حاوى ليبيد- ليدن همراه است. پيلونفريت همچنين ممكن است با تشكيل آبسه داخل پارانشيم عارضه‌دار شود. در صورت تداوم تب و/ يا باكتريمى على‌رغم درمان آنتى‌باكتريال بايد احتمال ايجاد آبسه را در نظر داشت [۲۳].

☑ **پروستاتيت:** شامل اختلالات عفونى و غيرعفونى غده پروستات است. عفونت مى‌تواند حاد يا مزمن باشد و تقريباً هميشه باكتريايى است و نسبت به پديده غيرعفونى سندرم درد لگنى مزمن (كه در سابق با نام پروستاتيت مزمن شناخته مى‌شد) شيعه بسيار كمترى دارد. پروستاتيت باكتريال حاد با سوزش ادرار، تكرار ادرار و درد لگن، پروستات يا ناحيه پرينه تظاهر مى‌يابد. تب و لرز اغلب وجود دارد و علائم انسداد خروجى مثانه شايع است. پروستاتيت باكتريال مزمن سير آهسته‌ترى دارد و به شكل دوره‌هاى راجعه سيستيت تظاهر مى‌يابد و گاهى همراه با درد لگنى و پرينال است. مردانى كه علائم سيستيت راجعه دارند بايد از نظر درگيرى پروستات و احتباس ادرارى تحت ارزيابى قرار گيرند [۲۳].

☑ **عفونت دستگاه ادرارى عارضه‌دار:** در خانم‌ها يا آقاى مبتلا به يك اختلال آناتوميك مستعد كننده براى ابتلا به عفونت، داراى جسم خارجى در دستگاه ادرارى يا عوامل زمينه سازى كه پاسخ به درمان را به تأخير مى‌اندازد، عفونت ادرارى عارضه‌دار به صورت يك دوره علامت‌دار سيستيت يا پيلونفريت تظاهر مى‌يابد [۲۳].

يافته‌هاى آزمایشگاهی

☑ **آزمون نوار ادرارى (dipstick) و آناليز ادرار (Urine analysis = U/A):** هر دو مى‌توانند اطلاعات لازم براى درمان را فراهم كنند. نيتريت يا لوکوسيت استراز مثبت هر دو مطرح كننده نتيجه مثبت براى تست نوار ادرارى است. وجود خون در ادرار نيز مى‌تواند تشخيص عفونت دستگاه ادرارى را مطرح كند. در صورت منفى بودن

آزمون نوار ادراری هم از نظر نیتريت و هم از نظر لوکوسیت استراز باید سایر علل مطرح برای علائم بیمار را در نظر داشت و همچنین به دنبال جمع آوری ادرار برای کشت بود. باید توجه داشت که آزمون نوار ادرار منفی به اندازه کافی حساس نیست که بتواند باکتریوری را در خانم‌های باردار رد کند. در حالی که در یک خانم باردار، تشخیص تمام حملات باکتریوری (حتی بدون علامت) مهم است. آزمایش ادرار میکروسکوپی (U/A) در اغلب موارد سیستیت، پیوری و در حدود ۳۰ درصد موارد هم‌چوری را نشان می‌دهد [۲۳].

☑ **کشت ادرار** (Urine culture = U/C) نیز علاوه بر کمک به تشخیص می‌تواند به صورت گذشته‌نگر تشخیص قبلی را تأیید کند. تشخیص باکتری در کشت ادرار استاندارد طلایی برای تشخیص عفونت دستگاه ادراری است اما متأسفانه نتیجه کشت تا ۲۴ ساعت پس از مراجعه بیمار قابل ارزیابی نیست و حتی شناسایی ارگانیسم‌های اختصاصی ممکن است نیازمند زمان بیشتری باشد. مطالعات بر روی خانم‌هایی با علائم سیستیت نشان داده است که آستانه شمارش کلونی بیشتر از 10^2 باکتری در هر میلی‌لیتر ادرار، برای تشخیص سیستیت حاد در خانم‌ها حساس‌تر (۹۵ درصد) و اختصاصی‌تر (۸۵ درصد) از آستانه 10^5 در میلی‌لیتر است. در آقایان حداقل سطح نشان دهنده عفونت، 10^3 باکتری در هر میلی‌لیتر ادرار است. نمونه‌های ادراری به طور شایعی توسط فلور میکروبی نرمال دیستال پیشابراه، واژن یا پوست آلوده می‌شوند و چنانچه نمونه ادرار در دمای اتاق نگهداری شود این آلودگی‌ها می‌توانند به میزان زیادی رشد کنند. دراکثر موارد جهت کشت ادراری که گونه‌های مختلف باکتری در آن رشد کرده باشد، آلودگی نمونه مطرح می‌شود؛ مگر این که در زمینه سوندژ طولانی مدت، احتباس ادراری مزمن یا وجود فیستول بین دستگاه ادراری و دستگاه تناسلی یا گوارشی باشد [۲۳].

📌 درمان عفونت دستگاه ادراری

سیستیت بدون عارضه در خانم‌ها

☑ با توجه به این که گونه‌های باکتریایی و حساسیت ضد میکروبی باکتری‌هایی که عامل سیستیت حاد بدون عارضه هستند بسیار قابل پیش بینی است، بسیاری از حملات سیستیت حاد بدون عارضه را می‌توان به صورت تلفنی درمان کرد. اغلب بیماران مبتلا به سایر سندرم‌های عفونت دستگاه ادراری نیازمند ارزیابی تشخیصی بیشتری هستند [۲۳].

☑ داروهای خط اول که به‌خوبی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند عبارتند از کوتریموکسازول (TMP- SMX) و نیتروفوران‌توئین، داروهای خط دوم بتالاکتام‌ها هستند [۲۳].

☑ **کوتریموکسازول** (TMP- SMX) به طور سنتی به عنوان خط اول درمان سیستیت حاد توصیه می‌شود و بهتر است استفاده از این دارو را در مناطقی که میزان مقاومت به آن کمتر از ۲۰ درصد است در نظر داشت. در بیماران تحت درمان با کوتریموکسازول که انواع مقاوم باکتری از کشت ادرار آن‌ها جدا شده است زمان بهبود علائم طولانی‌تر و میزان شکست بالینی و میکروبیولوژیک بالاتر است. عوامل فردی میزبان که با افزایش خطر عفونت دستگاه ادراری ناشی از گونه‌های اشریشیا کولی (E-Coli) مقاوم به کوتریموکسازول مرتبط است عبارتند از استفاده اخیر از کوتریموکسازول یا سایر آنتی‌بیوتیک‌ها و مسافرت اخیر به مناطقی با میزان بالای مقاومت به کوتریموکسازول. عارضه عمده کوتریموکسازول راش، کهیر، تهوع استفراغ و اختلالات هماتولوژیک است [۲۳].

R_x Cotrimoxazole (Tab Sulfamethoxazole 400mg/ trimethoprim 80mg, DS tab 800/160mg) 1 DS tab or 2 tab PO bid for 3 days [23]



شکل ۱۴-۴. (صفحه بعد) رویکرد تشخیصی به عفونت مجاری ادراری [۲۳]

ASB, asymptomatic bacteriuria; CA-ASB, catheter-associated ASB; CAUTI, catheter-associated UTI; STD, sexually transmitted disease.

✓ مقاومت به نیتروفوران‌توئین با وجود بیش از ۶۰ سال استفاده از آن هنوز پایین است. نیتروفوران‌توئین در برابر اشریشیا کولی و اغلب گونه‌های دیگر بسیار مؤثر است اما پروتئوس، سودوموناس، سراسیبا، انتروباکتر و مخمرها به این دارو مقاوم هستند. باید توجه داشت نیتروفوران‌توئین پس از مصرف بیشتر به داخل ادرار ترشح می‌شود و به سطوح قابل توجهی در بافت‌ها نمی‌رسد. بنابراین نمی‌توان از آن برای درمان پیلونفریت استفاده کرد. عارضه عمده این داروها تهوع و سردرد است [۲۳].

R_x Nitrofurantoin (Tab 100 mg) 100mg PO bid for 5- 7 days [23]

✓ اغلب فلوروکینولون‌ها در درمان کوتاه مدت سیستیت حاد بسیار مؤثرند و فقط موکسی‌فلوکساسین ممکن است به سطوح کافی در ادرار نرسد. دو نگرانی اصلی در مورد استفاده از فلوروکینولون‌ها جهت درمان سیستیت حاد گسترش مقاومت در برابر فلوروکینولون‌ها و همچنین عوارض جانبی نادر ولی مهم آن‌ها است. استفاده از کینولون‌ها در جمعیت‌های خاصی مانند افراد بالای ۶۰ سال با افزایش خطر پارگی تاندون آشیل همراه بوده است. از سایر عوارض جانبی می‌توان به نوروپاتی غیرقابل برگشت اشاره کرد. بر این اساس FDA استفاده از فلوروکینولون‌ها را در درمان سیستیت حاد در بیمارانی که می‌توان از سایر گزینه‌های درمانی در آن‌ها استفاده کرد توصیه نمی‌کند [۲۳].

✓ به طور کلی بتالاکتام‌ها اثری به خوبی کوتریموکسازول یا فلوروکینولون‌ها در درمان سیستیت حاد ندارند. با استفاده از بتالاکتام‌ها میزان ریشه‌کنی عوامل بیماری‌زا کمتر و موارد عود بیماری بیشتر است زیرا بتالاکتام‌ها نمی‌توانند عوامل بیماری‌زای ادراری را از مخزن واژنی ریشه‌کن کنند. بسیاری از گونه‌های اشریشیا کولی که به کوتریموکسازول مقاوم هستند به آموکسی‌سیلین و سفالکسین هم مقاومت دارند بنابراین این داروها تنها باید در بیمارانی که به سویه‌های حساس مبتلا شده‌اند استفاده شود [۲۳].

✓ فوسفوماپسین (fosfomycin) ۳ گرم دوز منفرد و پیومسیلینام (pivmecillinam) ۴۰۰ میلی‌گرم روزی ۲ بار برای ۳ تا ۷ روز از آنتی بیوتیک‌های دیگر مورد استفاده در درمان سیستیت هستند [۲۳].

✓ در شرایط خاص استفاده از مسکن‌های ادراری برای تسریع بهبودی ناراحتی مثانه مناسب است. فنازوپریدین مسکن دستگاه ادراری است که به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما می‌تواند حالت تهوع قابل توجهی ایجاد کند. مسکن‌های ترکیبی حاوی ضدعقونی کننده‌های ادراری مثل متنامین (methenamine) و متیلن‌بلو (methylene blue)، عوامل اسیدی کننده ادرار مثل فسفات سدیم (sodium phosphate) و داروی ضداسپاسم هیوسیامین (hyoscyamine) نیز در دسترس هستند [۲۳].

R_x Phenazopyridine (Tab 100mg) 200mg tid after meals for 2 days [18]

پیلونفریت

✓ از آنجا که مبتلایان به پیلونفریت بیماری مهاجم بافتی دارند رژیم درمانی انتخاب شده باید از احتمال بسیار بالای ریشه‌کنی عامل عفونی برخوردار باشد و به سرعت در خون به سطوح درمانی برسد [۲۳].

✓ فلوروکینولون‌ها خط اول درمان در مبتلایان به پیلونفریت حاد بدون عارضه هستن. انتخاب نوع خوراکی یا تزریقی فلوروکینولون‌ها بستگی به تحمل خوراکی بیمار دارد. یک کارآزمایی بالینی تصادفی نشان داد که یک دوره هفت روزه درمان با سیپروفلوکساسین خوراکی (۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز با یا بدون دوز ۴۰۰ میلی گرمی وریدی اولیه) برای شروع درمان پیلونفریت در بیماران سرپایی بسیار مؤثر است [۲۳].

R_x Ciprofloxacin (Tab 500 mg) 500mg bid for 7 days [23]

☑ **کوتریموکسازول خوراکی** نیز در درمان پیلونفریت حاد بدون عارضه در صورت حساسیت عامل بیماری زا نسبت به آن مؤثر است و دوره درمان با آن به مدت ۱۴ روز است. چنانچه حساسیت عامل بیماری‌زا مشخص نباشد و کوتریموکسازول مورد استفاده قرار گیرد یک دوز ۱ گرمی سفتریاکسون وریدی توصیه می‌شود [۲۳].

R_x Cotrimoxazol (Tab Sulfamethoxazole 400mg/ trimethoprim 80mg, DS tab 800/160mg) 1 DS tab or 2 tabs PO bid for 14 days [23]

☑ گزینه‌های درمان تزریقی برای پیلونفریت حاد بدون عارضه عبارتند از فلوروکینولون‌ها، سفالوسپورین وسیع الطیف با یا بدون یک آمینوگلیکوزید یا یک کارابانم. از ترکیب یک بتالاکتام و یک مهارکننده بتالاکتاماز (مانند آمپی‌سیلین - سولباکتام، تیکارسیلین - کلاوولانات، پپراسیلین - تازوباکتام) یا یک کارابانم (مانند ایمی‌پنم - سیلاستاتین، ارتاپنم، مروپنم) می‌توان در بیمارانی استفاده کرد که شرح حال عارضه‌دارتری دارند و یا سابقه حملات قبلی پیلونفریت، احتمال بیشتر مقاومت باکتریایی و دستکاری‌های اخیر دستگاه ادراری دارند. به‌طور کلی درمان چنین بیمارانی باید براساس نتایج کشت ادرار صورت گیرد. هنگامی که بیمار پاسخ بالینی مناسب دهد درمان خوراکی باید جایگزین درمان تزریقی شود [۲۳]. طول دوره درمان توصیه شده ۷ تا ۱۴ روز است [۱۳].

R_x Ciprofloxacin (Injection 200mg/100ml), 400mg IV q12h [13]

Or: Ceftriaxone (Injection 500mg 1g), 1-2g IV daily [13]

Or: Cefotaxime (Injection 500mg, 1g), 1-2g IV q8h [13]

Or: Gentamicin (Injection 20/2ml, 40mg/1ml 80mg/2ml) or tobramycin (Injection 20, 80mg/2ml), 3mg/kg/day divided every 8 h [13]

± Ampicillin (Injection 250, 500, 1000mg), 1-2 g q4h [13]

Or: Piperacillin-tazobactam (Injection 2.25, 4.5g), 3.375g IV q6h [13]

Or: Cefepime (Injection 0.5, 1, 2g), 1-2 g IV q8h [13]

Or: Imipenem (Injection 250, 500mg), 500mg IV Q8h [13]

Or: Meropenem (Injection 0.5, 1g), 1 g IV q8h [13]

Or: Ertapenem, 1 gram IV every day [13]

عفونت دستگاه ادراری در زنان باردار

نیتروفرانتوئین، آمپی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها در اوایل بارداری به‌نسبت ایمن در نظر گرفته می‌شوند. از تجویز سولفونامیدها باید هم در سه ماهه اول بارداری (به علت آثار تراتوژنیک احتمالی) و هم نزدیک ترم (به علت نقش احتمالی آن در پیشرفت به سمت کرن‌ایکتر) اجتناب کرد. همچنین از تجویز فلوروکینولون‌ها در بارداری به علت آثار زیان‌بار احتمالی بر تکامل غضروف‌های جنین باید پرهیز شود. آمپی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها داروهای انتخابی جهت درمان عفونت دستگاه ادراری علامت‌دار یا بدون علامت، در بارداری هستند. دوره درمان باکتریوری بدون علامت در خانم‌های باردار ۷-۴ روز است. درمان استاندارد در خانم‌های باردار مبتلا به پیلونفریت آشکار بتالاکتام تزریقی با یا بدون آمینوگلیکوزید است [۲۳].

عفونت دستگاه ادراری در مردان

از آن‌جا که پروستات در اغلب موارد عفونت دستگاه ادراری تب‌دار در آقایان درگیر است هدف در این بیماران ریشه کنی عفونت پروستات و همچنین عفونت مثانه است. در صورت حساس بودن پاتوژن ادراری یک دوره درمان ۱۴-۷ روزه با فلوروکینولون یا کوتریموکسازول توصیه می‌شود [۲۳].

در صورت شک به پروستاتیت حاد باکتریایی درمان ضد میکروبی باید پس از تهیه نمونه‌های خون و ادرار برای کشت آغاز شود. درمان می‌تواند براساس نتایج کشت ادرار شروع شود و باید به مدت ۴-۲ هفته ادامه یابد. برای

درمان پروستاتیت باکتریایی مزمن اغلب یک دوره ۶-۴ هفته‌ای درمان آنتی بیوتیکی لازم است. عفونت راجعه که در پروستاتیت مزمن غیر معمول نیست اغلب نیازمند یک دوره ۱۲ هفته ای درمان آنتی بیوتیکی است [۲۳].

عفونت دستگاه ادراری عارضه‌دار

عفونت دستگاه ادراری عارضه‌دار (انواع دیگری به غیر از آنچه در بالا بحث شده است) در گروه ناهمگونی از بیماران با طیف وسیعی از اختلالات ساختاری و عملکردی دستگاه ادراری دیده می‌شود. همچنین در این موارد طیف وسیعی از گونه‌های بیماری‌زا و حساسیت آن‌ها به عوامل ضدمیکروبی وجود دارد. در نتیجه، درمان برای عفونت دستگاه ادراری عارضه‌دار باید به صورت فردی و براساس نتایج کشت ادرار هدایت شود. درمان پیلونفریت گزانتوگرانولوماتو نفرکتومی است. در پیلونفریت آمفیژماتو می‌توان از روش درناژ از طریق پوست به عنوان درمان اولیه استفاده کرد و در صورت نیاز پس از آن نفرکتومی الکتیو انجام داد. نکرور پاپیلری همراه با انسداد، نیازمند مداخله جهت رفع انسداد و حفظ عملکرد کلیه است [۲۳].

باکتریوری بدون علامت

درمان باکتریوری بدون علامت، دفعات عفونت‌های علامت‌دار یا عوارض آن را کاهش نمی‌دهد به جز در خانم‌های باردار، افرادی که تحت جراحی اورولوژیک قرار گرفته‌اند، احتمالاً در بیماران نوتروپتیک و دریافت کنندگان پیوند کلیه. درمان باکتریوری بی‌علامت در خانم‌های باردار و افرادی که تحت اقدامات اورولوژیک قرار می‌گیرند باید براساس نتایج کشت ادراری هدایت شود. در سایر جمعیت‌ها غربال‌گری جهت کشف و درمان باکتریوری بی‌علامت توصیه نمی‌شود. اغلب موارد باکتریوری ناشی از سونداژ بی‌علامت هستند و نیاز به درمان ضدمیکروبی ندارند [۲۳].

عفونت دستگاه ادراری مرتبط با سونداژ

آستانه پذیرفته شده در تعریف عفونت دستگاه ادراری مرتبط با سونداژ برای باکتریوری 10^3 باکتری یا بیشتر در هر میلی‌لیتر ادرار است. در حالی که آستانه باکتریوری در تعریف باکتریوری بدون علامت 10^5 یا بیشتر باکتری در هر میلی‌لیتر ادرار است. از آن‌جا که کاتتر ادراری خود مسیری برای ورود باکتری‌ها به مثانه فراهم می‌کند، در استفاده طولانی مدت از سوند ادراری وقوع باکتریوری اجتناب‌ناپذیر است. علائم و نشانه‌های معمول عفونت دستگاه ادراری شامل درد، فوریت ادرار، سوزش ادرار، تب، لکوسیتوز و پیوری برای تشخیص عفونت در بیماران سونداژ شده ارزش پیش‌بینی کننده کمتری دارند. علاوه بر این، وجود باکتری در ادرار بیمار تب داری که سونداژ شده است لزوماً به معنی عفونت دستگاه ادراری ناشی از سونداژ نیست و سایر علل تب نیز باید در نظر گرفته شود. اتیولوژی عفونت دستگاه ادراری ناشی از سونداژ متنوع است و نتایج کشت ادرار برای هدایت درمان ضروری است. همچنین شواهد به نسبت خوبی به نفع تعویض سوند حین درمان عفونت دستگاه ادراری وجود دارد. در یک کارآزمایی تصادفی در افراد مبتلا به آسیب نخاعی که تحت کاتتریزاسیون ادراری متناوب قرار داشتند، مشخص شد عود ۳ روز پس از شروع درمان از عود ۱۴ روز پس از شروع درمان شایع‌تر است. به طور کلی یک دوره ۱۴-۷ روزه درمان آنتی بیوتیکی توصیه می‌شود، اما مطالعات بیشتری برای تعیین مدت زمان مطلوب درمان لازم است [۲۳].

بهترین استراتژی برای پیشگیری از عفونت دستگاه ادراری مرتبط با سونداژ، پرهیز از سونداژهای غیرضروری و برداشتن سوند به محض عدم ضرورت وجود آن است. استفاده از سوندهای ضدباکتری آغشته به نقره یا نیتروفرانتوئین سود بالینی قابل توجهی از نظر کاهش میزان بروز عفونت دستگاه ادراری علامت‌دار به همراه نداشته است. شواهد موجود برای توصیه به استفاده از کاتترهای سوپراپوئیک و خارجی (condom sheath) به جای سوندهای داخلی به منظور اجتناب از عفونت دستگاه ادراری مرتبط با سونداژ کافی نیست. با این حال کاتتریزاسیون متناوب نسبت به کاتتریزاسیون طولانی مدت مجرای ادراری در جمعیت‌های خاص (برای مثال مبتلایان به آسیب نخاعی) به منظور پیشگیری از بروز عوارض عفونی و آناتومیک ارجح است [۲۳].

کاندیدوری

ظهور کاندیدا در ادرار عارضه‌ای رو به افزایش ناشی از سوندهای داخلی طولانی مدت است. به‌ویژه در مورد بیمارانی که در واحد مراقبت‌های ویژه هستند، بیمارانی که داروهای ضد میکروبی وسیع‌الطیف مصرف می‌کنند و مبتلایان به دیابت ملیتوس این وضعیت بیشتر دیده می‌شود. در بسیاری از مطالعات، بیش از ۵۰ درصد موارد کاندیداهای ادراری جدا شده از گونه‌های غیرآلیکانس هستند. تظاهرات بالینی از یافته‌های آزمایشگاهی بدون علامت تا پیلونفریت و حتی سپسیس متغیر است. در بیماران بدون علامت خارج کردن سوند ادراری در بیش از یک سوم موارد منجر به بهبود کاندیدوری می‌شود. به‌نظر نمی‌رسد درمان بیماری بدون علامت باعث کاهش دفعات عود کاندیدوری شود. درمان برای بیماران مبتلا به سیستیت علامت‌دار یا پیلونفریت و افرادی که در معرض خطر بالای بیماری منتشر هستند توصیه می‌شود. بیماران در معرض خطر بالای بیماری منتشر عبارتند از: مبتلایان به نوتروپنی، افرادی که تحت دستکاری اورولوژیک قرار گرفته‌اند، بیمارانی که از لحاظ بالینی وضعیت ناپایداری دارند و شیرخواران با وزن کم زمان تولد [۲۳].

فلوکونازول (۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم در روز، به مدت ۱۴ روز) به سطوح بالایی در ادرار می‌رسد و خط اول عفونت‌های کاندیدایی دستگاه ادراری است. گرچه مواردی از ریشه کنی موفق کاندیدا توسط بعضی از آزول‌های جدید و اکتینوکندین‌ها گزارش شده اما به دلیل این که این عوامل دفع ادراری پایینی دارند توصیه نمی‌شوند. در مورد کاندیداهایی با بالای مقاومت نسبت به فلوکونازول، فلوسیتوزین خوراکی و یا آمفوتریسین B تزریقی گزینه‌های درمانی مناسبی هستند. شستشوی مثانه با آمفوتریسین B به طور کلی توصیه نمی‌شود [۲۳].

پیشگیری از عفونت دستگاه ادراری راجعه در خانم‌ها

عود موارد سیستیت بدون عارضه در خانم‌های سنین باروری شایع است و در صورتی که عفونت دستگاه ادراری راجعه در شیوه زندگی فرد تداخل ایجاد کند درمان پیش‌گیرانه یک استراتژی ضروری خواهد بود. آستانه بروز دو دوره یا بیشتر عفونت دستگاه ادراری علامت‌دار در طول سال ملاک تصمیم‌گیری قطعی جهت مداخلات پیشگیرانه نیست؛ بلکه جهت تصمیم‌گیری در مورد مداخلات پیش‌گیرانه باید به ترجیحات بیمار توجه داشت [۲۳].

سه استراتژی پیش‌گیرانه وجود دارد: درمان مداوم، درمان پس از مقاربت، شروع درمان توسط بیمار. پیش‌گیری مداوم و پس از مقاربت اغلب با دوزهای پایین کوتریموکسازول، یک فلوروکینولون یا نیتروفوراتوئین صورت می‌گیرد. رژیم‌های دارویی پیش‌گیرانه معمولاً به مدت ۶ ماه تجویز شده و سپس قطع می‌شوند که در این حالت اغلب میزان بروز عفونت دستگاه ادراری راجعه به خط پایه باز می‌گردد. چنانچه عفونت‌های مزاحم دوباره رخ دهند، می‌توان دوره پیش‌گیری را برای مدت طولانی‌تر تکرار کرد [۲۳].

در روش شروع درمان توسط بیمار، مواد لازم جهت کشت ادرار و همچنین مقداری آنتی‌بیوتیک جهت یک دوره درمان به صورت خود درمانی با مشاهده اولین علائم عفونت ادراری در اختیار بیمار قرار داده می‌شود. سپس کشت ادرار منجمد می‌شود و برای تأیید تشخیص به مطب پزشک ارسال می‌شود. هنگامی که یک رابطه پایدار و قابل اعتماد بین بیمار و پزشک وجود داشته باشد، در صورت پاسخ کامل دوره‌های عفونت ادراری علامت‌دار به درمان کوتاه مدت و عدم عود می‌توان از کشت ادرار صرف نظر کرد [۲۳].

منابع

مطالبی که در این فصل بدون رفرنس آورده شده‌اند از ویرایش‌های قبلی آورده شده‌اند که در اغلب موارد مربوط به چاپ‌های قبلی کتاب هاریسون هستند.

1. Alterations in renal and urinary tract. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 285-324.
2. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. The New England journal of medicine. 2000;342(21):1581-9.
3. Mandel J, Palevsky PM. Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults. In: UpToDate 2019.
4. Sterns RH. Causes of hyponatremia in adults in UpToDate 2019.
5. Sterns RH. Overview of the treatment of hyponatremia in adults. In: UpToDate 2021.
6. Rose BD, Dost TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5th edition. New York: McGraw- Hill; 2001.
7. Sterns RH. Manifestation of hyponatremia and hypernatremia in adults in upToDate 2019.
8. Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. The New England journal of medicine. 2000;342(20):1493-9.
9. Goldberger A.L. Atlas of electrocardiography In: Harrison's principals of internal medicine. 19th ed. In: Kasper D.L, Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D. L., Jameson J.L., editors. NewYork: McGrawHill Education; 2015. p. 269e1-17.
10. Disorders of the Cardiovascular System. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 1649-941.
11. Cooper DH, Krainik AJ, Lubner SJ, Reno H, Editors. The Washington manual of medical therapeutics 32nd Edition. . Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
12. Disorders of the Kidney and Urinary Tract. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 2089-176.
13. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline D. Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide, Eighth Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2016.//
14. Larson RA, Pui CH. Tumor lysis syndrome: prevention and treatment in upToDate 2019.
15. Perazella MA, Rosner MH. Prevention and treatment of heme pigment- induced acut kidney injury in: UpToDate 2019.
16. Contrast-induced acute kidney injury. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli JF, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease A textbook of cardiovascular medicine. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
17. Rudnick MR. Prevention of contrast nephropathy associated with angiography in: UpToDate 2019.
18. Drug information in: Uptodate 2020.
19. Rosenberg M. Over view of the management of chronic kidney diseas in adults. In: upToDate. 2019.
20. Bhat P, Dretler A, Gdowski M, Ramgopal R, Williams D, Editors. The Washington manual of medical therapeutics 35nd Edition. . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
21. Ma OJ, Cline DM, Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency medicine manual 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2004.
22. Curhan GC, Aronson SD, Preminger GM. Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis in adults. In Uptodate. 2020.
23. Gupta K, Trautner BW. Urinary tract infections, pyelonephritis, and prostatitis. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 968-76.

فصل پنجم

اورژانس‌های گوارش

ویرایش سوم (۱۴۰۰): دکتر مهدیه حسینی، دکتر رضا تسلیمی، دکتر مهدی موسوی
ویرایش دوم (۱۳۸۷) دکتر مهدی موسوی، دکتر حمید واحدی
ویرایش اول (۱۳۸۴) دکتر مهدی موسوی

درد شکمی Abdominal Pain

درد شکمی ناشی از بیماری‌های گوارشی و خارج گوارشی درگیر کننده دستگاه گوارش مثل جدار شکم، قفسه سینه یا نخاع است. درد احشایی در خط وسط است و ماهیتی مبهم دارد در حالی که درد جداری (پاریتال) موضعی است و به دقت توصیف می‌شود. بیماری‌های درد دار التهابی شامل زخم پپتیک، آپاندیسیت، دیورتیکولیت، بیماری التهابی روده (IBD)، پانکراتیت، کوله سیستیت و انتروکولیت عفونی است. علل غیرالتهابی احشایی شامل کولیک صفراوی، ایسکمی مزانتر و نئوپلازی هستند [۱]. شایع‌ترین علت درد شکمی در زمان بستری، دردهای غیراختصاصی شکمی، آپاندیسیت حاد، دردهای با منشا اورولوژیک، و انسداد روده هستند [۲].

درد شکمی به سه گروه احشایی، جداری و انتشاری تقسیم می‌شود. انسداد، ایسکمی یا التهاب منجر به درد احشایی (visceral) می‌شوند که حالت کرامپی و مبهم دارد؛ در خط وسط است و ممکن است ثابت یا متناوب باشد (کولیکی). درد جداری (parietal) دردی موضعی است که با تحریک فیبرهای میلیه که پری‌تئون پاریتال را عصب‌رسانی می‌کنند، ایجاد می‌شود. دردهای احشایی ممکن است با پیشرفت بیماری زمینه‌ای به درد جداری تبدیل شوند و منجر به گاردینگ و تندرُس شوند. با موضعی شدن پری‌تونیت، سفتی (regidity) و تندرُس برگشتی (rebound) ایجاد می‌شود. این بیماران اغلب ترجیح می‌دهند، بی‌تحرك بمانند. درد انتشاری در فاصله‌ای دور از منشا آن حس می‌شود. به عنوان مثال انسداد حاد حالب با درد بیضه همان طرف همراه است [۳].

کیفیت درد براساس مکانیسم ایجاد کننده درد شکمی

درد ناشی از صفاق جداری (پری‌تئون پاریتال)

☑ درد پایدار و با کیفیت مشخص است و در محل التهاب یافته، لوکالیزه می‌شود. درد التهاب پری‌تئون با فشار و لمس یا حرکت در طی سرفه و عطسه تشدید می‌شود. بیمار به آرامی در بستر می‌خوابد و تمایلی به حرکت کردن ندارد. عضلات شکم به صورت رفلکسی ممکن است دچار اسپاسم شوند (گاردینگ) [۲]

☑ میزان درد بستگی به مقدار و نوع ماده تماس یافته با پری‌تئون دارد. در مقادیر مساوی، اسید معده درد بسیار شدیدتری نسبت به مواد مدفوعی خنثی ایجاد می‌کند و شیره لوزالمعده که حاوی آنزیم‌های پانکراس باشد درد شدیدتری نسبت به صفراوی استریل بدون آنزیم ایجاد می‌کند. ادرار و خون در صورتی که به‌طور ناگهانی وارد پری‌تئون نشوند، بی‌سروصدا هستند [۲].

☑ در بیماران سایکوتیک، پیر، دچار نقص ایمنی، بیماران بدحال و کسانی که کاهش نسبی آگاهی دارند، حوادث فاجعه‌آمیز مثل پاره شدن زخم، ممکن است منجر به درد یا اسپاسم عضلانی نشود [۳].

جدول ۱-۵. علل درد شکم [۴]

علل تهدید کننده حیات	
آنورسم آئورت شکمی	حاملگی نابجا
ایسکمی مزانتیر	کنده شدگی جفت
پاره شدن (زخم پپتیک، روده، مری یا آپاندیس)	انفارکتوس میوکارد
انسداد حاد روده	پارگی طحال از جمله ثانویه به ویروس اپشتین-بار
ولولوس	(EBV)، لوکمی، تروما
علل شایع	
علل گوارشی	پریتونیت باکتریال خود به خودی (SBP)
آپاندیسیت	بیماری سندرم روده تحریک پذیر (IBS)
بیماری دستگاه صفراوی (کوله سیستیت، انسداد صفراوی)	علل دستگاه ادراری-تناسلی
پانکراتیت	عفونت ادراری (UTI)
دیورتیکولیت	سنگ کلیه (نفرولیتاز)
بیماری زخم پپتیک	پیچیدن تخمدان (Ovarian torsion)
فتق گیر افتاده (هرنی اینکارسره)	پارگی کیست تخمدان
گاستروانتریت (ویروسی، باکتریایی، انگلی، مرتبط با مصرف	پره‌اکلامپسی
آنتی‌بیوتیک)	بیماری التهابی لگن (PID)
بیماری‌های منتقل شونده از راه غذا (ناشی از غذا)	آبسه‌ی توبو-اووارین
عوارض جراحی باریتریک (Bariatric)	سندرم Fitz-hugh cutis
بیماری التهابی روده‌ای	اندومتروز
هپاتیت	پیچیدن بیضه (testicular torsion)
علل خارج شکمی	
قلبی: ایسکمی و انفارکتوس میوکارد، میوکاردیت، اندوکاردیت، نارسایی قلبی	
قفسه صدری (توراسیک): پنومونیت، پلورودینیا، بیماری Born holm's، آمبولی ریه و انفارکتوس ریوی، پنوموتوراکس، آمپیم، ازوفازیت، اسپاسم ی، پارگی مری (Boerhoave's syndrome)	
نورولوژیک: رادیکولیت (تومورهای ستون نخاعی یا اعصاب محیطی، degenerative arthritis of spine)، صرع شکمی (abdominal epilepsy)، دورسالیس تابس (سیفلیس ثالثیه)	
متابولیک: اورمی، دیابت کتواسیدوز (DKA)، پورفیری، نارسایی آدرنال حاد، هیپرلیپیدمی، هیپرپاراتروئیدیسم، فنوکروموسیتوم	
هماتولوژیک: آنمی سیکل سل، آنمی همولیتیک، پورپورای هنوخ شوئن، لوکمی حاد	
توکسین‌ها: واکنش افزایش حساسیتی (گزش حشرات، سم عقرب و مار)، فلزات سنگین و خورنده (مثل سرب یا آهن)	
عفونت‌ها: هرپس زوستر، استئومیلیت، تب تیفوئید	
متفرقه: سندرم افزایش تحریک‌پذیری تخمدان، کوفتگی عضلانی، همتوم یا تومور، محرومیت از ناکوتیک، تب مدیترانه‌ای فامیلی، اختلالات سایکولوژیک، گرمادگی	

انسداد احشای توخالی

- ☑ درد اغلب متناوب یا کولیکی است. گاه اتساع احشای توخالی ممکن است منجر به درد پایدار با تشدید گاهگاهی شود. درد منتشر است و به‌خوبی التهاب صفاق جداری (پریتون پاریتال) لوکالیزه نمی‌شود [۲].
- ☑ درد کولیکی انسداد روده کوچک اغلب دور ناف یا بالای ناف حس می‌شود؛ به‌خوبی لوکالیزه نمی‌شود و با افزایش اتساع روده به علت از دست رفتن تون عضلانی ماهیت کولیکی درد ممکن است کاهش یابد [۲].
- ☑ در صورت اختناق (strangulation) روده‌ها، در صورت کشش ریشه مزانتر، درد ممکن است به ناحیه **تحتانی کمر** منتشر شود [۲].
- ☑ درد کولیکی انسداد کولون شدت کمتری از روده کوچک دارد و اغلب در ناحیه زیر ناف لوکالیزه می‌شود و اغلب انتشار به کمر دارد [۲].
- ☑ اتساع ناگهانی سیستم صفراوی بیشتر درد پایدار ایجاد می‌کند تا درد کولیکی (واژه کولیک صفراوی گمراه کننده است) [۲].
- ☑ درد ناشی از اتساع کیسه صفرا در ربع فوقانی راست شکم (RUQ) به خلف و راست توراکس یا نوک کتف راست منتشر می‌شود [۲].
- ☑ اتساع مجرای صفراوی مشترک با درد اپیگاستر همراه است که به قسمت فوقانی کمری منتشر می‌شود [۲].
- ☑ درد اتساع مجرای پانکراتیک مشابه اتساع مجرای صفراوی مشترک است اما اغلب با خم شدن برجسته می‌شود و با حالت قائم و راست شدن آرام می‌گیرد [۲].
- ☑ درد انسداد مثانه اغلب با شدت کم و مبهم در ناحیه سوپراپوبیک است اما درد انسداد حاد قسمت داخل مثانه‌ای حالب درد شدید سوپراپوبیک ۱ و درد پهلوی ایجاد می‌کند که به پنیس، اسکروتوم یا قسمت داخلی-فوقانی ران انتشار دارد است.
- انسداد محل اتصال حالب به لگن (ureteropelvic junction) به‌صورت دردی نزدیک زاویه دنده-مهره‌ای (costovertebral angle) تظاهر می‌یابد اما انسداد باقی قسمت‌های حالب درد پهلویی (flank) ایجاد می‌کند که اغلب به همان سمت شکم گسترش دارد [۲].

درد ناشی از اختلالات عروقی

- ☑ درد ناشی از آمبولی، ترومبوز شریان مزانتريک فوقانی یا پارگی آنوریسم آئورت ممکن است شدید و منتشر باشد.
- ☑ در انسداد شریان مزانتريک فوقانی ممکن است درد ۲-۳ روز قبل از کلاپس عروقی و التهاب پریتون بصورت خفیف و دائمی وجود داشته باشد و ناراحتی اولیه بیشتر به علت افزایش پریستالتیسم است تا التهاب پریتون [۲].
- ☑ عدم وجود تندرنس و سفتی (رژیدیت) در حضور درد مداوم و منتشر، در بیمارانی که احتمال بیماری عروقی داشته باشند به نفع اختلالات عروقی است (درد نامتناسب با یافته‌های معاینه) [۲].
- ☑ درد شکمی با انتشار به ناحیه ساکرال، پهلوی یا اعضای تناسلی باید همیشه مطرح کننده آنوریسم آئورت شکمی پاره شده باشد [۲].

درد ناشی از جدار شکم

- ☑ خونریزی غلاف رکتوم بیشتر به علت درمان با داروهای ضدانعقادی ایجاد می‌شود. درد اغلب دائمی و با کیفیت

مشخص است. حرکت، ایستادن طولانی و فشار، اسپاسم و درد را تشدید می‌کند؛ در لمس، توده حس می‌شود [۲].

اتساع سطوح احشایی

☑ اتساع کپسول گلیسون کبد مثلاً در اثر نارسایی بطن راست یا هیپاتیت باعث درد ربع فوقانی راست شکم (RUQ) می‌شود. اتساع کپسول کلیه نیز باعث درد پهلوها می‌شود.

درد انتشار یابنده به شکم

☑ در تمامی بیماران مبتلا به درد شکمی به خصوص اگر درد در قسمت فوقانی شکم باشد باید بیماری داخل قفسه سینه مثل انفارکتوس میوکارد، انفارکت ریوی، پنومونی، پریکاردیت و بیماری مری در نظر گرفته شود [۲].

☑ در بیماری داخل قفسه سینه، اسپاسم شکمی با دم کاهش می‌یابد. در حالی که در دردهای شکمی تغییر نمی‌کند [۲].

☑ درد منتشر شده از نخاع به علت فشار بر ریشه‌های عصبی اغلب با سرفه، عطسه یا زورزدن تشدید می‌شود و با احساس درد روی درماتوم‌های درگیر همراه است [۲].

☑ درد منتشر شده به شکم از بیضه و وزیکول سمینال با فشار مختصر به این اندام‌ها تخفیف می‌یابد؛ کیفیت مبهم دارد و به سختی لوکالیزه می‌شود [۲].

علل متابولیک

☑ در مواردی که علت درد شکمی نامعلوم بماند و درد تا مدت‌ها ادامه می‌یابد باید به علل متابولیک فکر کرد.

☑ هیپرلیپیدمی با ایجاد پانکراتیت و دیابت با ایجاد کتواسیدوز دیابتی (DKA) منجر به درد شکمی می‌شود. در صورت عدم رفع درد شکم با اصلاح کتواسیدوز دیابتی (DKA) باید علل دیگر را در نظر داشت.

☑ درد مسمومیت با سرب و پورفیری شبیه انسداد روده است و هیپرپرستالتیسم وجود دارد [۲].

☑ در گزش عنکبوت بیهوش سیاه (Black widow) درد شدید و سفتی (رژیدیتته) عضلات پشت و شکم ایجاد می‌شود که در اختلالات داخل شکمی نادر است [۲].

علل عملکردی

☑ سندرم روده تحریک‌پذیر یک اختلال عملکردی مجرای معدی روده‌ای است که مشخصات آن درد شکمی و تغییرات وضعیت اجابت مزاج است. تشخیص براساس معیارهای بالینی و پس از کنار گذاشتن اختلالات ساختاری مشهود حاصل می‌شود. حملات درد شکم اغلب به دنبال استرس ایجاد می‌شوند و هر بار نوع و محل درد تغییرات زیادی می‌کند. تهوع و استفراغ نادر است. تندرین موضعی و اسپاسم عضلانی وجود ندارند یا گذرا هستند [۲].

علل نورولوژیک

☑ در آسیب ریشه‌های عصبی درد کالژیک با ماهیت سوزشی ایجاد می‌شود و درد محدود به محل انتشار عصب محیطی است. لمس یا تغییر درجه حرارت ممکن است باعث تشدید درد شود. درد به غذا خوردن و تنفس ارتباطی

ندارد. سفتی عضلات شکمی وجود ندارد [۲].

☑ درد سایکوژنیک ارتباطی به غذا خوردن ندارد. تهوع، استفراغ و اسپاسم نادر است و اغلب شبها تشدید می شود. مهمترین اختلال همراه، تنفس سطحی است. درد سایکوتیک باید پس از رد سایر علل مطرح شود.

جدول ۲-۵. تشخیص افتراقی های درد شکم براساس محل درد [۲]

ربع فوقانی راست	ربع فوقانی چپ	ایگاستر	ربع فوقانی راست
آپاندیسیت حاد سالپنژیت هرنی اینگوینال حاملگی نابجا سنگ کلیه (نفرولیتاز) بیماری التهابی روده لنفادنیت مزانتر تیفلاطیس (typhlitis)	انفارکت طحال پارگی طحال آبسه طحال گاستریت زخم پپتیک پانکراتیت آبسه زبردیفراگم	بیماری زخم پپتیک گاستریت ریفلاکس معدی- مری پانکراتیت انفارکتوس میوکارد پریکاردیت آنوریسم آئورت پاره شده ازوفاجیت	ربع فوقانی راست کوله سیستیت کلانژیت پانکراتیت پنومونی/آمپیم پلورزی/پلورودینی آبسه زیر دیافراگم هپاتیت سندرم بادکیاری (Budd-Chiari)
ربع تحتانی چپ	درد اطراف ناف	درد منتشر غیرلوکالیزه	ربع تحتانی چپ
دیورتیکولیت سالپنژیت هرنی اینگوینال (فتق کشاله ران) حاملگی نابجا سنگ کلیه (نفرولیتازیس) سندرم روده تحریک پذیر بیماری التهابی روده	آپاندیسیت (اوایل شروع درد) گاستروانتریت انسداد روده آنوریسم آئورت پاره شده	گاستروانتریت ایسکمی مزانتر انسداد روده سندرم روده تحریک پذیر پریتونیت دیابت مالاریا تب فامیلی مدیترانه ای بیماری متابولیک بیماری روانپزشکی (psychotic)	درد منتشر غیرلوکالیزه

سایر نکات با اهمیت تاریخیچه در رویکرد به بیمار

زمان شروع وقایع

ترتیب و زمان وقوع علائم باید پرسیده شود. به عنوان مثال، در آپاندیسیت درد در ابتدا دور ناف است و بعد ممکن است به علت التهاب پریتون در یک چهارم تحتانی راست شکم (RUQ) منتقل شود.

شروع حاد درد یا افزایش تدریجی درد

☑ شروع ناگهانی دردی که بیمار را از خواب بیدار کرده است، باید جدی تلقی شود. بعضی از علل مهم عبارتند از: کولیک حالب، زخم پپتیک پاره شده، حاملگی نابجای پاره شده، کورپوس لوتئوم پاره شده، آنوریسم دیسکان آئورت شکمی پاره شده و انسداد شریان مزانتر.

☑ درد آپاندیسیت، پانکراتیت و دیورتیکولیت حاد ممکن است به آهستگی شروع شود.

محل درد

محل درد در ارزیابی بیمار مبتلا به درد شکم کمک کننده است. جدول زیر تشخیص افتراقی‌های درد شکم براساس محل است.

موارد همراه با درد شکمی [۵]

- ☑ **تب:** علامتی غیراختصاصی است ولی در صورت تب بالای ۳۹/۵ درجه باید به پارگی احشا، پریتونیت، گانگرن روده، کلانژیت، آبسه، سالپنژیت حاد یا پنومونی شک کرد.
- ☑ **زردی:** هپاتیت حاد، کلانژیت حاد
- ☑ **پلی اوری، پلی دیپسی، تنفس کوسمال (Kussmaul):** کتواسیدوز دیابتی (DKA)
- ☑ **تشدید درد با غذا خوردن:** بیماری زخم پپتیک (PUD)، کولهسیستیت
- ☑ **مصرف الکلی یا آسپیرین اخیر:** گاستریت حاد یا پانکراتیت
- ☑ **اسهال، تهوع، استفراغ:** گاستروانتریت
- ☑ **استفراغ شدید، یبوست، عدم دفع گاز:** انسداد
- ☑ **کاهش اشتها:** آپاندیسیت
- ☑ **درد هنگام مقاربت و ترشحات واژینال:** سالپنژیت حاد
- ☑ **قاعدگی نامنظم، لکه‌بینی، به تأخیر افتادن قاعدگی:** حاملگی نابجا
- ☑ **درد حاد در وسط سیکل قاعدگی (روزهای ۱۶-۱۲):** mittelschmerz
- ☑ **درد بیضه یا تخمدان:** پیچیده شدن (torsion) یا کولیک حالب

معاینه فیزیکی

- ☑ **شنیدن صداهای روده** باید قبل از لمس انجام شود. البته شنیدن صداهای شکمی کمک بسیار کمتری به تشخیص می‌کند. در پریتونیت شیمیایی شدید که ناگهانی ایجاد شده است صداهای شکمی بسیار کاهش می‌یابند. در انسداد اختناقی (strangulating) روده کوچک و آپاندیسیت پرفوره، ممکن است صداهای پرستالتیک روده‌ای طبیعی باشد و بر عکس وقتی پروگزیمال محل انسداد متسع و ادماتو شود، صداهای پرستالتیسم روده‌ای کاهش می‌یابد [۱] [۲]. (در مراحل اولیه انسداد افزایش پرستالتیسم را داریم).
- ☑ **لمس** از جهت بررسی تندرns و گاردینگ اهمیت دارد. به جای گرفتن ریباند تندرns، با کشیدن ناگهانی دست از روی شکم که ممکن است ناراحت کننده و دردناک باشد می‌توان از دق مناطق مورد نظر استفاده کرد که معادل ریباند تندرns است. همچنین در صورتی که سرفه باعث ایجاد درد شود معادل ریباند تندرns محسوب می‌شود [۲].
- ☑ **در هر بیمار با درد شکمی معاینه بیضه‌ها** ضروری است. زیرا بیمار مبتلا به پیچیده شدن (torsion) بیضه ممکن است تنها با درد شکمی مراجعه کند.
- ☑ **در بیمار با درد شکمی، معاینه دقیق رکتوم و لگن** ممکن است تنها راه تشخیص بعضی بیماری‌ها مثل آپاندیسیت پرفوره، دیورتیکولیت و کیست تخمدانی چرخیده باشد [۲].
- ☑ **در معاینات کلی** باید به معاینه گلو، سینه (سمع قلب و ریه)، تندرns زاویه دنده‌ای مهره‌ای (CVA تندرns) توجه داشت.

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ **شمارش سلول‌های خون (CBC):** لکوسیتوز (گلبول‌های سفید بیش از ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر) در پارگی احشا، پانکراتیت، کوله سیستیت حاد، بیماری التهابی لگن (PID) و انفارکت روده محتمل است، اگرچه گلبول سفید (WBC) نرمال در پارگی احشا شکمی نادر نیست [۲]. گلبول‌های سفید (WBC) پایین همراه لنفوسیتوز و اسهال و درد شکمی می‌تواند مطرح کننده گاستروانتریت ویروسی باشد. سالمونلوز نیز ممکن است همراه تب و گلبول سفید (WBC) نامتناسب با تب و لنفوسیتوز باشد.

تشخیص آنمی در کنار تاریخچه ممکن است کمک کننده‌تر از تعداد گلبول سفید باشد [۲]. آنمی با MCV پایین می‌تواند به نفع از دست رفتن مزمن یا حاد خون باشد و در گاستریت، دیورتیکولیت، کانسر معده یا کولون روی دهد [۵].

☑ **آزمایش کامل ادرار (U/A)** وضعیت هیدراتاسیون، بیماری کلیوی شدید، گلوکوزوری، عفونت ادراری، همچوری را مشخص می‌کند. کتونوری در کتواسیدوز دیابتی (DKA) و بیلی‌روبینوری در بیماری‌های صفراوی دیده می‌شود.

☑ **اوره، کراتینین، قندخون و بیلی‌روبین (Bill,BS,BUN,Cr)** در رد یا تأیید علل متابولیک کمک می‌کنند.

☑ **آمیلاز سرم** در پانکراتیت، زخم پرفوره، روده‌ای انسداد یافته و کوله سیستیت حاد بالا می‌رود [۱، ۵].

☑ **لیپاز سرم** برای تشخیص پانکراتیت نسبت به آمیلاز دقت بیشتری دارد.

☑ **تست حاملگی (HCG)** در شک به حاملگی نابجا انجام می‌شود.

☑ **نوار قلب** در بیمارانی که درد قسمت فوقانی شکم دارند برای رد انفارکتوس میوکارد ضروری است.

☑ **عکس ساده شکم** در حالت ایستاده یا خوابیده به پهلوی (Lateral decubitus) در موارد انسداد روده، زخم پرفوره و ایلئوس پارالیتیک مفید است [۱].

☑ **رادیوگرافی سینه (CXR)** به رد پنومونی کمک می‌کند و به کمک آن می‌توان هوای زیر دیافراگم را در موارد پارگی احشای توخالی دید.

☑ **عکس بلع باریم (Barium meal)** گاه برای بررسی انسدادهای فوقانی و باریم انما برای بررسی انسداد کولون استفاده می‌شود. در صورت شک به انسداد کولون از انجام بلع باریم باید اجتناب نمود [۲].

☑ **اولتراسوند** برای بررسی کیسه صفرا (کوله سیستیت)، مجاری صفراوی (سنگ و اتساع)، پانکراس، بزرگ شدن تخمدان و کیست تخمدان، حاملگی نابجا، حالب‌های دبلاته و حاوی سنگ، هیدرونفروز، آپاندیسیت و هماتوم رکتوس کمک کننده است [۲].

☑ **اسکن هیدا (HIDA)** می‌تواند در تشخیص کوله سیستیت حاد کمک کننده باشد [۲].

☑ **سی تی اسکن (CT Scan)** می‌تواند پانکراس بزرگ شده، طحال پاره شده، دیواره ضخیم شده کولون یا آپاندیس و خط خط شدن (streaking) مزوکولون یا مزوآپاندیس که برای آپاندیسیت یا دیورتیکولیت تشخیصی است را نشان دهد [۲].

☑ **لاپاراسکوپی** در تشخیص اختلالات لگنی از جمله کیست تخمدانی، حاملگی‌های نابجا به‌عنوان مثال

لوله‌ای (tubal)، سالپنژیت و آپاندیسیت حاد کمک کننده است [۲].

☑ در بسیاری از موارد با وجود شرح حال دقیق و آزمایشات متعدد تشخیص مسجل نمی‌شود. در این موارد پزشک مجبور است تا برای تشخیص، روند بیماری را بررسی کند و سیر بیماری را در نظر بگیرد [۲].

☀ **نکته:** داروهای خواب آور یا ضد درد نباید تا تشخیص مناسب یا تعیین برنامه دقیق تشخیصی درمانی برای بیمار تجویز شوند.

☀ **نکته:** در رویکرد به کودکان، افراد پیر و کسانی که به طور مزمّن ناتوان و ضعیف شده‌اند و کسانی که استروئید طولانی مدت مصرف کرده‌اند باید با دقت و احتیاط بیشتری برخورد کرد.

تهوع و استفراغ Nausea and Vomiting

تهوع به معنی احساس خود فرد برای نیاز به استفراغ است. استفراغ یعنی خارج کردن محتویات دستگاه گوارش توسط انقباض عضلات. رگورژیتاسیون به معنی برگشت محتویات معده به دهان بدون انقباض و تلاش است. نشخوار (ruminantion) به معنی برگشت مکرر بقایای غذا است که ممکن است دوباره جویده شود و بلعیده شود [۲].

عوارض استفراغ شامل دهیدراتاسیون، اختلالات مایع و الکترولیت (آلکالوز متابولیک، هیپوکالمی و هیپوناترمی)، آسپیراسیون، زخم شدن مخاط گوارشی (مالوری ویس) و پارگی مری پس از استفراغ (boerhaave syndrome) هستند.

نکات مهم در شرح حال بالینی

- ☑ استفراغ ۱ ساعت پس از خوردن غذا: انسداد پیلور یا گاستروپارزی
- ☑ استفراغ مدت زیادی پس از خوردن غذا: انسداد روده
- ☑ استفراغ چند دقیقه پس از غذا خوردن: احتمال سندرم نشخوارگان (rumination syndrome)
- ☑ خون در استفراغ: شک به زخم یا بدخیمی یا گاستریت
- ☑ استفراغ شدید غیرخونی که بعد خونی شود: مالوری ویس
- ☑ استفراغ صفراوی: رد کننده انسداد پیلور
- ☑ استفراغ حاوی مدفوع: انسداد دیستال روده یا کولون
- ☑ استفراغ مواد هضم نشده: دیورتیکول زنکر (Zenker) یا آشالازی
- ☑ کاهش درد شکمی با استفراغ: انسداد روده
- ☑ کاهش وزن شدید همراه استفراغ: بدخیمی یا انسداد
- ☑ تب همراه استفراغ: التهاب یا عفونت
- ☑ سردرد، تغییر در میدان بینایی همراه استفراغ: منشأ داخل مغزی (مثل خونریزی، آبسه، تومور)

جدول ۳-۵. علل استفراغ [۲]

داخل پریتون	
- اختلالات انسدادی (همراه درد شکم) انسداد پیلوریک انسداد روده کوچک انسداد کولون سندرم شریان مزانتریک فوقانی - عفونت روده‌ای (همراه درد شکم) گاستروانتریت ویروسی گاستروانتریت باکتریایی مسمومیت غذایی (سم استفیلوکوک طلایی یا باسیلوس سرئوس) [۶] - بیماری التهابی (معمولا همراه درد شکم) کوله سیستیت پانکراتیت آپاندیسیت هیپاتیت	- اختلال عملکرد حرکتی گاستروپارزی (دیابت، اسکرودرما، آمیلوئیدوز) انسداد کاذب روده‌ای (اختلال حرکتی کولون) پس از واگتومی رفلاکس معده به مری سندرم تهوع استفراغ مزمن سندرم استفراغ دوره‌ای سندرم نشخوارگی - کولیک صفراوی - پرتوتابی به شکم - کولیک کلیوی و پیلونفریت [۵]
خارج پریتون	
- بیماری قلبی ریوی انفارکتوس میوکارد کاردیومیوپاتی پنومونی [۵] - بیماری لایبرنت بیماری حرکت لایبرنتیت بدخیمی - بیماری‌های داخل جمجمه بدخیمی خونریزی (CVA) آبسه هیدروسفالی سردرد میگرنی [۶] - بیماری روانپزشکی آنورکسی نروزا، بولیمیا نروزا افسردگی استفراغ سایکوتیک - استفراغ پس از جراحی (بیشتر لاپاروتومی و ارتوپدی)	- سندرم استفراغ دوره‌ای (بیشتر در بچه‌ها همراه میگرن) - داروها شیمی‌درمانی سرطان (به‌خصوص سیس پلاتین) آنتی‌بیوتیک‌ها مثل اریترومایسین ضداریتمی‌های قلبی دیگوکسین داروهای کاهنده قند خون خوراکی داروهای ضدبارداری داروهای ضد بارداری خوراکی (OCP) - بیماری اندوکراین و متابولیک حاملگی اورمی کتواسیدوز بیماری تیروئید و پاراتیروئید نارسایی آدرنال (کریزادیسون) - سموم نارسایی کبدی اتانول

- ✓ سرگیجه و وزوز گوش همراه استفراغ: بیماری لایبرنت
- ✓ استفراغ همراه درد انتشاری به سینه: احتمال پنومونی یا انفارکتوس میوکارد
- ✓ استفراغ همراه با درد پشت: پیلونفریت، کولیک کلیوی، پانکراتیت، دیسکسیون آئورت
- ✓ استفراغ در ساعات اولیه صبح: اورمی، حاملگی
- ✓ استفراغ در زن حامله در سه ماهه اول: استفراغ حاملگی (hyper emesis gravidarum)
- ✓ استفراغ در زن حامله در سه ماهه سوم همراه هیپرتانسیون: پره‌اکلامپسی
- ✓ استفراغ در بیمار دیابتی مصرف کننده انسولین: احتمال کتواسیدوز دیابتی
- ✓ استفراغ در بیماری که بیماری عروق محیطی دارد: احتمال ایسکمی مزانترا
- ✓ استفراغ در بیماری که قبلاً جراحی داشته: احتمال انسداد
- ✓ استفراغ همراه اسهال به همراه تب خفیف، میالژی، درد کرامپی شکم که با دفع مدفوع بهبود می‌یابد: گاستروانتریت ویروسی
- ✓ استفراغ و اسهال ۶-۲ ساعت پس از خوردن غذای آلوده و علائم مشابه در افراد خانواده: مسمومیت غذایی با سم استافیلوکوک اورئوس یا باسیلوس سرئوس

معاینه فیزیکی

- در معاینه فرد مبتلا به استفراغ باید به وضعیت هیدراتاسیون بیمار توجه شود. همچنین علائم حیاتی برای تشخیص وضعیت شوک ارزیابی شود. معاینه گوارش، لگن، دستگاه ادراری و گاه معاینه دستگاه اعصاب مرکزی برای یافتن علت، کمک کننده است. نکات مهم در معاینه بالینی که به تشخیص کمک می‌کنند به قرار زیرند:
- ✓ فقدان صداهای شکمی: ایلئوس
 - ✓ صداهای با فرکانس بالا (high pitched): انسداد روده
 - ✓ صدای شلپ شلپ (succussion splash) در حرکت ناگهانی بیمار به لترال: گاستروپارزی یا انسداد پیلور
 - ✓ تندرنس یا گاردینگ غیرارادی: التهاب اعضا مثل کوله‌سیستیت
 - ✓ وجود خون در مدفوع: آسیب مخاط توسط زخم، ایسکمی، یا تومور
 - ✓ ادم پای، از دست رفتن میدان بینایی، اختلالات نوروپاتی موضعی: علل نورولوژیک
 - ✓ توده قابل لمس یا آدنوپاتی: نئوپلاسم
 - ✓ هیپ ریپگمانتاسیون: آدیسون
 - ✓ زردی و درد قسمت فوقانی راست شکم (RUQ): بیماری دستگاه صفراوی

یافته‌های آزمایشگاهی

- ✓ شمارش سلول‌های خون (CBC) به‌خصوص در موارد همراهی استفراغ با درد شکم باید انجام شود.
- ✓ افزایش گلبول‌های سفید (WBC) در گاستروانتریت، بیماری صفراوی، کولیک کلیوی، پیلونفریت و پانکراتیت دیده می‌شود [۵].
- ✓ کراتینین و اوره (BUN, Cr) برای تشخیص اورمی انجام می‌شود.
- ✓ گلوکز خون (BS) برای تشخیص دیابت و رد کتواسیدوز دیابتی انجام می‌شود.
- ✓ سدیم و پتاسیم (Na, K) برای بررسی اختلالات الکترولیتی ناشی از استفراغ (هیپوناترمی، هیپوکالمی)

- انجام می‌شود. در صورت هیپرکالمی باید به آدیسون شک کرد.
- ☑ **گازهای خون شریانی یا وریدی (ABG یا VBG)** برای تشخیص آلکالوز متابولیک کمک کننده است.
- ☑ **آزمایش کامل ادرار (U/A)** برای تشخیص عفونت ادراری و تشخیص کتون بادی‌ها در موارد مشکوک به کتواسیدوز دیابتی (DKA) انجام می‌شود.
- ☑ **آزمایش‌های عملکرد کبدی (AST, ALT, ALP, Bill)** برای رد علل کبدی و انسداد صفراوی انجام می‌شود.
- ☑ **عکس ساده شکم در حالت خوابیده و ایستاده** در موارد مشکوک به انسداد کمک کننده است.
- ☑ **نوار قلب** برای رد انفارکتوس میوکارد انجام می‌شود.
- ☑ **تست حاملگی** بهتر است در تمامی خانم‌هایی که در سن باروری قرار دارند و با استفراغ مراجعه کرده‌اند انجام شود.
- ☑ **آمیلاز سرم** در موارد مشکوک به پانکراتیت حاد یا پارگی احشا انجام می‌شود.
- ☑ **آزمایشات تکمیلی:** در صورتی که با آزمون‌های فوق به تشخیص نرسیم، بستگی به شرایط بیمار ممکن است اندوسکوپی برای رد زخم معده یا بدخیمی، رادیوگرافی روده کوچک با باریم (برای انسداد نسبی روده کوچک)، کولونوسکوپی با باریم انما (برای رد انسداد کولون)، سی تی اسکن و سونوگرافی شکم (برای رد علل التهابی و تومورال داخل شکم)، ام آر آی و سی تی اسکن مغز (برای رد علل مغزی) و سیتی گرافی معده (برای رد گاستروپارزی) انجام شود. آنژیوگرافی مزانتریک در موارد شک به ایسکمی در نظر گرفته می‌شود.
- مانومتري روده باریک در تایید تشخیص انسداد کاذب و شناسایی اختلالات حرکتی (میوپاتی یا نوروپاتی) کاربرد دارد و نیاز به بیوپسی را رفع می‌کند. از روش ترکیبی PH/impedance مری به‌طور سرپایی و مانومتري با دقت بالا (high-resolution) برای تشخیص سندرم نشخوارگان استفاده می‌شود [۲].

🩺 درمان تهوع و استفراغ

اقدامات کلی

- ☑ در موارد دهیدراتاسیون شدید به‌خصوص در مواردی که جایگزینی خوراکی مایعات مقدور نیست، باید بیمار بستری شود و جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها از طریق وریدی انجام شود [۲].
- ☑ در مواردی که تشخیص نامشخص باشد ولی شواهد دهیدراتاسیون موجود نباشد و معاینه طبیعی باشد می‌توان بیمار را با داروهای ضد استفراغ مرخص کرد و بعد بررسی لازم را به عمل آورد [۶].
- ☑ در صورت عدم تحمل خوراکی باید بیمار NPO شود. وقتی تحمل خوراکی برگشت، تغذیه با مایعات کم چرب و بعد غذاهای کم تفاله انجام گیرد [۲].

دارو درمانی

- ☑ **آنتی هیستامین‌ها:** مثل **دیمن‌هیدرینات** و **مکلیزین (Meclizine)** و آنتی کولینرژیک‌هایی مثل **اسکوپولامین (هیوسین)** بر گیرنده‌های لایبرنتی اثر می‌کنند و به‌خصوص در بیماری حرکت و بیماری‌های گوش داخلی مفید هستند [۲]. **دیمن‌هیدرینات** در حاملگی نیز داروی اصلی ضد استفراغ است (گروه B) [۶].

R_x Dimenhydrinate (Tab 50mg) 50-100mg q4-6h [7] max 400mg/day

R_x Promethazine (Tab 25mg, Injection 50mg/2ml Syrup 5mg/5ml) 25mg IM or PO q6h [6].

☑ **آنتی کولینرژیک‌ها:** مثل هیوسین در درمان بیماری حرکت مفید هستند [۲]. از سایر داروهای این گروه می‌توان به دی‌سیکلومین (dicyclomine) و کلیدینیوم (clidinium) استفاده کرد که کلیدینیوم اغلب در ترکیب با کلردیازپوکساید ارائه می‌شود.

R_x Hyoscyne (Scopolamine butylbromide Tab 10mg, Supp 7.5, 10mg) 10 to 20mg/day PO; prolonged therapy: 10mg PO 3 to 5 times/day; max: 60mg/day PO; Injection 20mg/ml: 10 to 20mg IM, IV, SC; max: 100mg/day [7]

☑ عوامل پروکینیتیک: **متوکلوپرامید** هم آگونیست سروتونین (5HT₄)، هم آنتی‌دوپامینرژیک است و می‌توان آن را پس از گاستروپارازی و سوء هضم عملکردی تجویز کرد [۱]. همچنین می‌توان این دارو را برای استفراغ حاملگی تجویز کرد (گروه B) [۶]. **سیزاپراید** آگونیست سروتونین (5HT₄) است که در گاستروپارازی عملکردی، سوء هضم، رفلاکس معده به مری (GERD) و انسداد کاذب روده استفاده می‌شود. در صورت استفاده همزمان با بعضی آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضد قارچ، ممکن است این دارو منجر به استعداد به آریتمی کشنده شود.

R_x Metoclopramide (Tab 10mg Drop 60mg/5cc) 10mg PO; may repeat after 4 to 6 hours if needed [7]. (Injection 5mg/ml): 5-10mg IV or IM q6-8h [6]

☑ داروهای ضد‌دوپامینرژیک محیطی مثل **دومپریدون (domperidone)** در گاستروپارازی، سوء هضم عملکردی استفاده می‌شوند ولی عارضه هیپرپرولاکتینمی دارند [۲].

R_x Domperidone (Tab 10mg, Susp 1mg/ml) 10mg PO tid; max: 30mg/day [7]

☑ **اندانسترون و گرانسترون** آنتاگونیست سروتونین (5HT₃) هستند. اندانسترون وریدی در تهوع و استفراغ شیمی‌درمانی توصیه شده است [۲] ولی در تهوع استفراغ شدید یا مقاوم تهوع و استفراغ پس از جراحی و در حاملگی به صورت off-label استفاده می‌شود [۷].

R_x Ondansetron (Tab 4, 8mg, Injection 32mg/50ml) For acute, severe nausea and/or vomiting: Oral, IV, IM: 4 mg as a single dose. For parenteral therapy, IV administration is preferred over IM when possible [7].

Or: Granisetron (Tab 1mg, Injection 1mg/ml) IV: 1 mg or 10 mcg/kg on the day(s) chemotherapy is administered. Oral: 2mg on the day(s) chemotherapy is administered [7]

☑ در بیمارانی که تهوع غیرقابل توجه با ماهیت عملکردی دارند داروهای ضد اسهال‌سردگی سه‌حلقه‌ای موجب بهبود علامتی می‌شوند [۱].

☑ آگونیست‌های موتیلین مثل **اریترومایسین** را می‌توان در گاستروپارازی و انسداد کاذب روده استفاده کرد، زیرا منجر به افزایش حرکات روده می‌شوند [۱].

☑ آنالوگ‌های سوماتواستاتین مثل **اکترتوتید** را می‌توان در انسداد کاذب روده استفاده کرد [۱].

☑ آنتاگونیست دوپامین از دسته فنوتیازین‌ها و بوتیروفنون‌ها مثل **پروکلرپرومازین و هالوپریدول** در استفراغ ناشی از دارو، سم و استفراغ متابولیک مفید هستند [۱].

☑ بنزودیازپین‌ها مثل لورازپام، **گلوکوکورتیکوئیدها** مثل دگزامتازون و متیل پردنیزولون و گاه **کانابینوئیدها** مثل تتراهیدروکانابینول برای پیشگیری از استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی استفاده شده‌اند [۱].

اسهال Diarrhea

اسهال یعنی دفع مدفوع آبکی یا بدون شکل با دفعات زیاد. وزن مدفوع بیش از ۲۰۰ گرم در روز به عنوان اسهال در نظر گرفته می‌شود. اسهال کاذب: دفع مدفوع با دفعات زیاد و مقدار کم که اغلب همراه با بی‌اختیاری مدفوع، تنسوس و یا احساس تخلیه ناکامل است که این وضعیت در سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) و پروکتیت دیده می‌شود. بی‌اختیاری مدفوع به معنی دفع غیرارادی محتویات رکتوم است و اغلب با بیماری‌های عصبی-عضلانی یا مشکلات ساختمانی آنورکتال همراه است [۲].

تقسیم بندی اسهال بر اساس مدت زمان علایم به صورت زیر است [۲]:

- اسهال حاد: کمتر از ۲ هفته
- اسهال پایدار: ۲-۴ هفته
- اسهال مزمن: بیش از ۴ هفته

جدول ۴-۵. علل اسهال حاد

علل عفونی (۹۰ درصد) [۲]

۱- سازنده‌های سم

- سم از پیش ساخته: باسیلوس سرئوس (*Bacillus cereus*)، استافیلوکوک اورئوس، کلستریدیوم پرفرینژنس (*Clostridium perfringens*)

- انتروتوکسین: ویبریوکلرا، اشریشیاکولی (*E. coli*) انتروتوکسیژنیک، کلبسیلا پنومونیه، آنرومونا

۲- متصل شونده به سلول‌های روده‌ای (*Enteroadherent*): اشریشیاکولی انتروپاتوژنیک و انتروادهرانت، ژیا ردیا، کریتوسپوریدیوزیس، کرم‌ها

۳- سازنده سیتوتوکسین: کلستریدیوم دیفیل، اشریشیاکولی انتروهموراژیک

۴- ارگانایسم‌های مهاجم

- التهاب ناچیز: روتا ویروس، ویروس نورواک

- التهاب با درجات متفاوت: سالمونلا، کامپیلو باکتر، اثرمونا و ویبریو پاراهمولیتیکوس، یرسینیا

- التهاب شدید: شیگلا، اشریشیا کولی مهاجم (*Entero invasive E. coli*)، انتاموبا هیستولیتیکا

علل غیر عفونی (۱۰ درصد) [۲]

- مصرف مواد سمی: ارگانیسم‌های فاسفات‌ها، قارچ‌های سمی، آرسنیک

- ایسکمی

- بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)

- دیورتیکولیت

- داروها (شایع‌ترین علل اسهال غیر عفونی): مسهل‌ها، ضدآریتمی‌ها، ضد فشارخون، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی

(NSAID)، ضدافسردگی‌ها، داروهای شیمی درمانی، برونکودیلاتورها، آنتی‌اسیدها

- اسهال ناشی از آنتی بیوتیک (کولیت سودوممبرانو)

- اسهال مزمن در شروع بیماری مثل بیماری التهابی روده (IBD)، سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)

☀ **نکته:** در اسهال شدید، مهم‌ترین اقدام جایگزینی آب و الکترولیت‌ها و درمان دهیدراتاسیون بیمار، بدون در

نظر گرفتن علت اسهال است زیرا علت مرگ و میر اسهال از دست رفتن مایعات و الکترولیت‌ها است.

نکات مهم در شرح حال و معاینه بالینی

اسهال ناشی از مسمومیت با سم از قبل ساخته شده

- در اثر استفیلوکوک طلایی، باسیلوس سرئوس و کلستریدیوم پرفرینژانس ایجاد می‌شوند
- زمان نهفته کوتاه و دوره بیماری کوتاه است.
- تهوع و استفراغ بارز است.
- تاریخچه اسهال در سایر افرادی که غذا را مصرف کرده‌اند وجود دارد (۷۵ درصد افرادی که غذای آلوده را خورده‌اند).

✓ زمان نهفته مسمومیت با سم استفیلوکوک طلایی ۶-۱ ساعت [۸] و طول بیماری اغلب کمتر از ۱۲ ساعت است و تهوع و استفراغ و کرامپ عضلانی نیز شایع است درحالی که تب شایع نیست.

✓ استفیلوکوک طلایی در غذاهای قبلاً پخته شده و سرد شده و شیرینی خامه‌ای و مایونز و باسیلوس سرئوس بیشتر در برنج، سم تولید می‌کند [۸].

✓ باسیلوس سرئوس دو نوع بیماری ایجاد می‌کند. سندرمی با یک دوره کمون کوتاه که بیشتر استفراغ ایجاد می‌کند و سندرمی با دوره کمون طولانی‌تر (۱۶-۸ ساعت) که در نوع اخیر اسهال و کرامپ شکمی مشخص کننده هستند و استفراغ شایع نیست [۸].

اسهال‌های ویروسی

✓ ممکن است همراه علائم عفونت دستگاه تنفس فوقانی باشند. کرامپ، سردرد، خستگی ژنرالیزه، ممکن است وجود داشته باشد. درد شکم به‌طور تیبیک پس از اسهال بهبود می‌یابد [۵].

✓ بیشترین عوامل ویروس روتاویروس‌ها و ویروس نورواک هستند. تب معمولاً خفیف است و اسهال آبی و غیرالتهابی است.

اسهال ناشی از عوامل عفونی غیرمهاجم

✓ ویبریوکلا، اشریشیاکولی (Ecoli)، کلبسیلا، ائرومونا و پاتوژن‌های entroadherent، اسهال شدید بدون تب با بدون استفراغ شدید ایجاد می‌کنند.

✓ در عفونت با عوامل entroadherent (مثل ژیاودیایا، کریپتوسپورییدیوز و کرم‌ها) دردشکمی یا نفخ بیشتر شایع است و تب کمی بالاتر است.

اسهال ناشی از عوامل مهاجم و سازنده سیتوتوکسین

✓ اغلب تب بالا، دردشکمی، ضعف و سردرد وجود دارد.

✓ عوامل مهاجم و انتامیوا هیسیتولیتیکا اسهال خونی ایجاد می‌کنند یا در مدفوع گلبول سفید (WBC) و گلبول قرمز (RBC) دیده می‌شود [۸]. دهیدراتاسیون ندرتاً در اسهال خونی روی می‌دهد چون حجم اسهال ندرتاً به ۷۵۰ cc در روز می‌رسد.

✓ برخی عوامل شایع مهاجم شامل سالمونلا، Ecoli Entroinvasive می‌باشند.

✓ در زمینه مصرف آنتی‌بیوتیک **کلستریدیوم دیفسیل** باعث کولیت سودوممبرانو می‌شود. اسهال اغلب خفیف

است ولی در صورت ایجاد کولیت سودوممبرانو کشنده است.

- ☑ **شیگلا** بسیار مسری است و تنها ۱۰-۱۰۰ میکروب برای انتقال بیماری کافی است. در ابتدا ممکن است اسهال آبکی و غیرالتهابی باشد و در ادامه حاوی موکوس و خون شود [۹].
- ☑ **سالمونلا** اسهال ۲-۳ روزه همراه تب و استفراغ ایجاد می‌کند (برخلاف سالمونلا تیفی که ۳-۴ هفته تب ایجاد می‌کند). سالمونلا بیشتر از طریق تخم‌مرغ و مایونز منتقل می‌شود [۲].
- ☑ **یرسینیا** به ایلئوم ترمینال و کولون پروگزیمال حمله می‌کند و باعث درد شدید شکمی می‌شود که مشابه آپاندیسیت حاد است [۲].

اسهال پایدار

- ☑ بیشتر به علت **ژیاردیا** ایجاد می‌شود ولی عوامل دیگر مثل کلستریدیوم دیفسیل، انتاموبا هیستولیتیکا، کریپتوسپوریدیوم و کامپیلوباکتر را نیز باید در نظر داشت [۲].
- ☑ علایم اسهال ژیا ردیا ممکن است از بیماری حاد تب‌دار تا اسهال مزمن همراه کاهش وزن و سوء جذب متغیر باشد. علائم غالب اولیه دردشکم، نفخ، آروغ، دفع گاز، تهوع و استفراغ هستند. تب و اسهال خونی نادر است [۱۰].
- ☑ اسهال‌های **آمیبی**: در قسمت‌های تحتانی شکم، اسهال خفیف همراه با ضعف و کاهش وزن در ابتدای بیماری ایجاد می‌شود. اسهال خونی با دفع ۱۰-۱۲ بار مدفوع در روز همراه است و بیشتر حاوی خون و موکوس است. کمتر از ۴۰ درصد این بیماران تب دارند [۸].

یافته‌های آزمایشگاهی

- بیشتر موارد اسهال حاد، خفیف هستند و خود به خود محدود می‌شوند و ارزش ارزیابی و دارو درمانی ندارند. در موارد زیر ارزیابی اسهال اندیکاسیون دارد [۲]:
۱. اسهال شدید با دهیدراتاسیون
 ۲. اسهال با خون واضح
 ۳. تب بیش از ۳۸/۵
 ۴. اسهال برای مدت بیش از ۴۸ ساعت بدون بهبود
 ۵. حملات جدید در جامعه
 ۶. در افراد مسن (بالای ۷۰ سال)
 ۷. افراد دچار نقص ایمنی
 ۸. همراهی اسهال با درد شکم در افراد بالای ۵۰ سال
 ۹. مصرف آنتی‌بیوتیک اخیر

آزمایش مدفوع (S/E)

- ☑ در اسهال شدید و حاد عفونی باید آزمایش مدفوع انجام شود. مدفوع باید از نظر گلبول‌های سفید (WBC)، گلبول قرمز (RBC)، تخم انگل (ova) و پارازیت بررسی شود.
- ☑ اسمیر با رنگ آمیزی متیلن بلو برای دیدن گلبول سفید (WBC) و گلبول قرمز (RBC) انجام می‌شود.
- ☑ گلبول سفید (WBC) در اسهال ناشی از ارگانیسم‌های مهاجم یا سازنده سیتوتوکسین‌ها دیده می‌شود مثل شیگلا، کامپیلوباکتر و سالمونلا.
- ☑ گلبول قرمز (RBC) در اسهال‌های خونی دیده می‌شود (شیگلا و کامپیلوباکتر).
- ☑ در اسهال آمیبی تروفوزوئیت هماتوفاز در مدفوع دیده می‌شود.

✓ ژیا ردیا را نیز می‌توان با اسمیر مدفوع تشخیص داد.

✓ تخم انگل‌ها در آزمایش مدفوع دیده می‌شوند.

سایر آزمایشات :

اوره و کراتینین (BUN و Cr): برای ارزیابی هیدراتاسیون بیمار انجام می‌شود. نسبت BUN به کراتینین بیش از ۲۰ به نفع دهیدراتاسیون و ازتیمی پره‌رنال است.

سدیم و پتاسیم (Na⁺, K⁺) سرم برای بررسی اختلالات الکترولیتی انجام می‌شود.

گازهای خون شریانی یا وریدی (ABG) برای اختلالات اسید و باز انجام می‌شود.

سدیم ادرار کمتر از ۲۰ meq/lit (۲) [به مبحث دهیدراتاسیون مراجعه کنید]

در شمارش سلول‌های خونی (CBC) در موارد اسهال ویروسی ممکن است لنفوسیتوز در خون محیطی دیده شود.

ردیابی توکسین کلستریدوم دیفیسیل برای کولیت سودوممبرانو تشخیصی است.

در اسهال پایدار ممکن است بررسی بیشتر با **سیگموئیدوسکوپی** یا **کولونوسکوپی** لازم باشد. در آمیبیاز، رکتوسکوپی، رکتوم شکننده مشابه بیماری التهابی روده (IBD) را نشان می‌دهد. در کولیت سودوممبرانو کولونوسکوپی تشخیصی است.

درمان اسهال حاد

الف) درمان دهیدراتاسیون

✓ جایگزین کردن مایع و الکترولیت‌های بدن مهمترین اقدام در تمامی موارد اسهال حاد است و بدون توجه به علت بیماری، باید این امر در تمامی موارد اسهال انجام شود.

✓ کفایت درمان و شدت دهیدراتاسیون را می‌توان از روی علائمی مثل هیپوتانسیون، تورگور پوست، ضربان قلب و رگ‌های گردنی بررسی کرد [۵].

✓ یک روش ارزیابی شدت دهیدراتاسیون به‌خصوص در کودکان استفاده از جدول WHO است [۱۱].

جدول ۵-۵. ارزیابی شدت دهیدراتاسیون در کودکان با استفاده از جدول WHO

A بدون دهیدراتاسیون	B دهیدراتاسیون نسبی	C دهیدراتاسیون شدید	
خوب - هوشیار	بی‌قرار، تحریک‌پذیر	بی‌حال یا بی‌هوش	حال عمومی
طبیعی	فرو رفته	بسیار فرو رفته	چشم
وجود دارد	وجود ندارد	وجود ندارد	اشک
به‌طور طبیعی می‌نوشد، تشنه نیست.	تشنه، با اشتیاق می‌نوشد.	به‌سختی می‌نوشد یا قادر به نوشیدن نیست.	تشنگی
به‌سرعت برمی‌گردد.	به آهستگی بر می‌گردد.	بسیار آهسته برمی‌گردد.	تورگور پوست
کمتر از ۵۰ ml/kg	۵۰ - ۱۰۰ ml/kg	بیشتر از ۱۰۰ ml/kg	تخمین کمبود مایع

دو علامت یا بیشتر در هر ستون که حداقل یکی از آن‌ها جزء علائم کلیدی هستند، نشانه این است که دهیدراتاسیون در این گروه قرار گرفته است.

☑ در اکثر موارد و در صورتی که بیمار قادر به تحمل خوراکی باشد می‌توان دهیدراتاسیون را به روش خوراکی درمان کرد. باید به بیمار توصیه شود که مایعات بیشتری بنوشد.

☑ برای رفع دهیدراتاسیون می‌توان از محلول هیدراتاسیون خوراکی (oral rehydration solution = ORS) استفاده کرد. محلول که در گذشته توسط WHO توصیه شده بود حاوی ۳/۵ گرم کلرید سدیم (NaCl)، ۲/۵ گرم بیکربنات سدیم (NaHCO₃) و ۱/۵ گرم کلرید پتاسیم (KCl) و ۲۰ گرم گلوکز یا ۴۰ گرم سوکروز است که در یک لیتر آب حل می‌شود. این محلول هنوز هم برای درمان وبای شدید قابل استفاده است. از سال ۲۰۰۲ مایع پیشنهادی اسمولالیت و نمک کمتری دارد، بهتر تحمل می‌شود و موثرتر از ORS کلاسیک است و محتوی ۲/۶ گرم کلرید سدیم، ۲/۹ گرم تری‌سدیم سیترات، ۱/۵ گرم کلرید پتاسیم و ۱۳/۵ گرم گلوکز (۲۷ گرم سوکروز) برای هر لیتر از آب است [۸].

☑ در صورت موجه نبودن پودر ORS ترکیب پیشنهادی WHO، مخلوط ۱ فنجان آب پرتقال، ۴ قاشق چای‌خوری شکر، ۱ قاشق چای‌خوری جوش شیرین و ۳-۴ قاشق چای‌خوری نمک در ۱ لیتر آب جوشیده است [۶].

☑ در درمان اسهال در اطفال در صورتی که دهیدراتاسیون گروه A باشد در اطفال کمتر از ۲۴ ماه ۵۰-۱۰۰ سی‌سی و در اطفال ۱۰-۲ سال ۲۰۰-۱۰۰ سی‌سی به ازای هر بار دفع مدفوع ORS داده می‌شود. بالای این سن هر چقدر که میل داشته باشد ORS می‌نوشد. همه کودکان بالای ۶ ماه باید روی (Zn) دریافت کنند [۱۱].

☑ در اطفالی که دهیدراتاسیون نسبی دارند (گروه B) در ۴ ساعت اول ۷۵cc/kg ORS برای رفع دهیدراتاسیون بیمار توصیه می‌شود [یونیسف ۱۳۷۶].

☑ در افراد پیر، کودکانی که دهیدراتاسیون شدید دارند، (گروه C)، کسانی که در وضعیت شوک می‌باشند و کسانی که قادر به تحمل خوراکی نیستند، باید هیدراتاسیون وریدی انجام شود مثلاً می‌توان در بزرگسالان ۵۰۰ میلی‌لیتر یا در اطفال ۲۰-۱۰۰ ml/kg سرم سالین ایزوتونیک تجویز کرد [۶]. (برای درمان شوک و دهیدراتاسیون به مباحث مربوطه مراجعه کنید).

☑ در کودکان مقدار مایع وریدی براساس توصیه WHO در دهیدراتاسیون شدید (گروه C) به صورت زیر است

جدول ۵-۶. میزان مایع وریدی توصیه شده توسط WHO در دهیدراتاسیون شدید در کودکان [۱۱].

افراد کمتر از یک سال	۱ ساعت اول	۵ ساعت بعدی
افراد بزرگتر	۳۰ دقیقه اول	۲ ساعت و نیم بعدی
حجم سرم ایزوتونیک	۳ kg/ml	۷۰ ml/Kg

☑ در صورت عدم امکان، گرفتن راه وریدی در دهیدراتاسیون شدید می‌توان ۲۰cc/kg ORS را از طریق لوله نازوگاستریک (NG tube) در عرض ۶ ساعت گاواژ کرد [۱۱].

ب) درمان‌های اختصاصی بیماران مبتلا به اسهال

☑ در اکثر موارد اسهال در عرض ۳-۵ روز بهبود می‌یابد و نیازی به درمان ندارد [۵].

☑ در اسهال‌های متوسط بدون تب و غیرخونی می‌توان عوامل ضدترشعی و ضدحرکتی تجویز کرد [۲].

Rx Diphenoxylate (Tab 2.5mg + 0.025 mg Atropine) 4mg qid for 2 days [3]

Or: Loperamide (Tab, Cap 2mg, Syrup 1mg/5ml) 4mg PO initially, then 2mg after each unformed stool for no more than 2 days; max: 16mg/day [3]

☑ از **کلستیرامین** که یک رزین باند شونده به اسیدهای صفراوی است که در درمان اسهال استفاده شده است.

R_x Cholestyramine (Powder 4g) 4 g once daily; increase by 4 g at weekly intervals in 1 to 4 divided doses if needed; max 36 g/day [7]

☑ در **اسهال مسافران** که همراه با دفع مدفوع خونی نباشد می‌توان بیسموت ساب سالیلات تجویز کرد. همچنین از لوپرامید نیز با دوز ۴ میلی‌گرم در ابتدا و بعد ۲ میلی‌گرم بعد از هر بار دفع مدفوع می‌توان تجویز کرد [۳]. در افراد مبتلا به نقص ایمنی و نارسای کلیه نباید بیسموت ساب سیترات تجویز کرد چون ممکن است موجب انسفالوپاتی شود [۲]. استفاده از کوتریموکسازول، سیپروفلوکساسین یا ریفاکسیمین به میزان ۹۰ درصد از اسهال باکتریال به‌خصوص اسهال نوع مسافران را کاهش می‌دهد. اگرچه ریفاکسیمین برای بیماری مهاجم مفید نیست. در افراد مبتلا به نقص ایمنی، هموکرماتوز، بیماری التهابی روده (IBD) و آکلریدری معده کوتریموکسازول یا سیپروفلوکساسین تا ۹۰ درصد موارد اسهال مسافران را می‌کاهد [۲].

R_x Bismuth subsalicylate (Tab 120 mg as subcitrate) 2 tablets every 30 min for 8 doses; repeat on day 2 [3]

R_x Ciprofloxacin (Tab 250, 500, 750mg) 500mg once or 500mg bid, 3 days [3]

Or: Azithromycin (Cap 250, 500mg, Susp 100, 200mg/5ml) 1000mg single dose [3]

Or: Cotrimoxazol (Trimethoprim/sulfamethoxazole Tab 80/400, 20/100, Susp 400/200/5cc) 160/800mg bid for 3 days or 160/800mg for single dose [3]
10mg/kg/day Trimethoprim (TMP) in children or nursing mothers max 2 tab

☑ در موارد **تب و اسهال خونی** در بیمارانی که به‌طور متوسط یا شدید بدحال هستند می‌توان بدون تشخیص، آنتی بیوتیک را شروع کرد [۲]. رژیم توصیه شده در این موارد **سیپروفلوکزاسین** است که شیبلا، کامپیلوباکتر و یرسینیا را پوشش می‌دهد.

R_x Ciprofloxacin (Tab 250, 500mg) 500mg PO twice a day for 5 days [2, 3]

☑ در موارد مشکوک به وبا، آنتی‌بیوتیک حجم اسهال و دوره بیماری را می‌کاهد. داکسی‌سیکلین، تتراسیکلین و سیپروفلوکزاسین در اطفال توصیه نمی‌شوند. برای وبا در اطفال اریترومیسین تجویز می‌شود.

R_x Ciprofloxacin (Tab 250, 500mg) 30mg/kg upto 1gr PO stat

Or: Doxycycline (Cap 100mg) 300mg PO stat

Or: Tetracycline (Cap 250mg) 2gr PO stat

Or: Erythromycin (Tab 200, 400mg, Susp 200mg/5cc, Drop 100mg/2.5cc) 40mg/kg/day in 3divided dose 3days

☑ در موارد شک به **کولیت سودوممبرانو** درمان ارجح **وانکومايسين** خوراکی یا **مترونیدازول** خوراکی یا وریدی است. [۸]. دوز وانکومايسين خوراکی ۱۲۵ می‌لی‌گرم ۴ بار در روز برای ۱۴ روز است [۳].

R_x Metronidazole (Tab 250, 500mg, Susp 125mg/5cc) 500mg PO tid [3]

می‌توان از کلستیرامین ۴ گرم، ۴ بار در روز برای ۵ روز به عنوان درمان خوراکی استفاده کرد.

☑ در اسهال ناشی از **ژیاوردیا** درمان تجربی (empirical) با **مترونیدازول** برای ۷ روز است [۲].

R_x Metronidazole (Tab 250, 500mg, Susp 125mg/5cc) 250mg PO qid for

☑ در **آمیبیاز** برای ریشه کنی تروفوزوئیت‌های نزدیک موکوس یا کیست‌ها باید تجویز داروهای لومینال شوند.

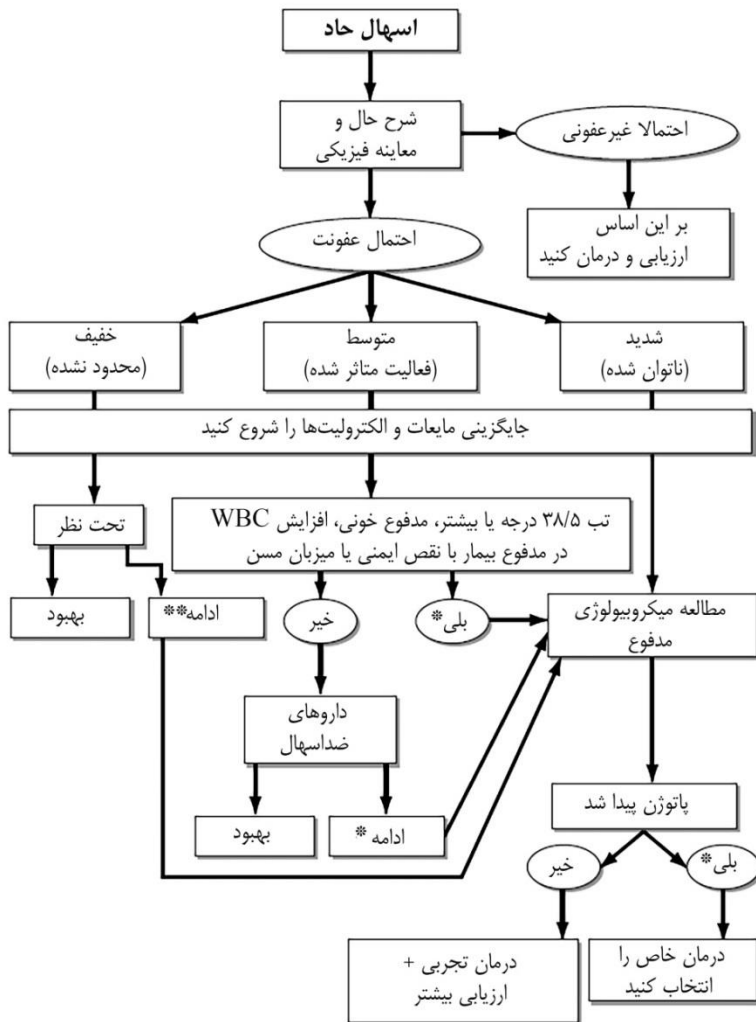
۱- در حامل بدون علامت عوامل لومینال مثل **پارومومايسين** تجویز می‌شوند [۳]. یدوکتینول در ایالات متحده از لیست داروها خارج شده است [۷]. این دارو در گذشته با دوز ۶۵۰ میلی‌گرم روزی ۳ بار استفاده می‌شد.

R_x Paromomycin (Cap 250mg, Syrup 125mg/5cc) 10mg/Kg PO tid for 10 days [3] (500mg).

Or: Iodoquinol (Tab 210mg) 650mg tid for 20 days

۲- در کولیت حاد آمیبی و آبسه آمیبی کبد علاوه بر عوامل لومینال باید مترونیدازول نیز تجویز شود:

R_x Metronidazole (Tab 250, 500mg, Susp 125mg/5cc) 750mg PO tid for 10 days [3] + luminal agent.



شکل ۱-۵. الگوریتم درمانی بیماران مبتلا به اسهال حاد [۲].

اسهال مزمن

اسهالی که بیش از ۴ هفته طول بکشد مزمن تلقی می‌شود. بیشتر علل اسهال مزمن غیر عفونی هستند [۲].

جدول ۷-۵. علل اسهال مزمن بر اساس پاتولوژی [۲]

علل ترشچی	
مسهل‌های تحریک‌کننده با منشا خارجی	برداشت روده، بیماری یا فیستول روده (کاهش جذب)
مصرف مزمن اتانل	انسداد ناکامل روده یا گیر کردن مدفوع
سایر داروها و سموم	تومورهای سازنده هورمون (کارسینوئید، VIPoma، کانسر مدولاری تیروئید، ماستوسیتوز، گاسترینوما، آدنوم ویلوس کولورکتال
مسهل‌های درون‌زاد (اسیدهای صفاوی دی‌هیدروکسی)	بیماری آدیسون
اسهال ایدیوپاتیک ترشچی	اختلالات مادرزادی جذب الکترولیت
بعضی عفونت‌های باکتریایی	
علل اسموتیک	
مسهل‌های اسموتیک (منیزیم، فسفات، سولفات)	کربوهیدرات غیرقابل جذب (سوربیتول، لاکتولوز، پلی‌اتیلن گلیکول، لاکتاز و سایر دی‌ساکاریدازها
کمبود لاکتاز	عدم تحمل به FODMAP
علل اسهال چرب (استئاتوره)	
اختلال جذب داخل جداری (نارسایی اگزوکرین پانکراسی، رشد بیش از حد باکتریایی، جراحی باریاتریک، بیماری کبدی)	سوء جذب مخاطی (سلیاک اسپرو، بیماری ویپل، آبتالیوپروتئینمای عفونی، ایسکمی، انتروپاتی ناشی از دارو)
انسداد پس مخاطی (انسداد لنفاوی درجه ض با درجه ۲)	
علل التهابی	
بیماری التهابی روده ایدیوپاتیک	عفونت‌ها (باکتری‌های مهاجم، ویروس و انگل، اسهال شناگران)
کولیت لنفوسیتیک و کلاژنی	پروتوتابی
بیماری مخاطی ناشی از مخاط (نقص ایمنی درجه ۱ یا درجه ۲، آلرژی به غذا، گاستریت اتوزینوفیلی، بیماری پیوند علیه بدخیمی‌های گوارشی	
میزبان	
علل اختلال حرکتی	
سندرم روده تحریک‌پذیر (شامل IBS پس از عفونت)	داروها (عوامل پروکینتیک)
نورومیوپاتی احشایی	بعد از واگوتومی
هیپرتیروئیدی	
علل کاذب (factitial)	
تصنعی (munchhausen)	اختلالات غذا خوردن
علل ایاتروژنیک	
کوله‌سیستکتومی	جراحی باریتریک (bariatric)
برداشتن ایلئوم	واگوتومی، فوندوپلیکاسیون (fundoplication)

FODMAP, fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols.

درمان اسهال مزمن

- ☑ درمان اسهال مزمن به عامل خاص آن بستگی دارد و ممکن است درمانی، حمایت کننده یا درمان تجربی باشد. برقراری مایعات و الکترولیت کافی مهم است [۲].
- ☑ وقتی علت خاص هنوز کشف نشده باشد درمان تجربی ممکن است سودمند باشد. اویپات‌های ملایم مثل دیفنوکسیلات یا لوپرامید در اسهال آبکی خفیف تا متوسط سودمند هستند. در اسهال شدیدتر کدئین یا محلول اویوم در الکل (tincture) ممکن است مفید باشد. باید مراقب بود که در بیماری التهابی روده شدید این داروها ممکن است منجر به مگاکولون توکسیک شوند [۲].

یبوست Constipation

یبوست به دفع مدفوع مشکل، دیر به دیر یا به‌نظر فرد ناکامل، اطلاق می‌شود. اغلب افراد بیش از ۳ بار دفع مدفوع در هفته دارند. با این حال تنها دفعات دفع منجر به تعریف یبوست نمی‌شود. برخلاف اسهال، یبوست به‌ندرت با مرگ و میر همراه است. یبوست در خانم‌ها ۲ برابر آقایان شیوع دارد؛ در کشورهای پیشرفته شایع‌تر است و منجر به مصرف خودسرانه دارو می‌شود [۲].

جدول ۸-۵. علل یبوست در بالغین [۲]

شروع جدید	مثال‌ها
انسداد کولون اسپاسم اسفنکتر آنال داروها	تئوپلاسم، تنگی روده (ایسکمیک، دیورتیکولی، التهابی) فیروز آنال، هموروئید دردناک داروهای ضددرد (مثل کدئین، اکسی‌کدون)، آنتی‌هیستامین‌ها، ضداسپاسم‌ها (مثل هیوسین، کلیدینوم، دی‌سیکلومین)، ضدافسردگی‌ها، ضدسایکوزها، مکمل‌های آهن، داروهای حاوی آلومینیوم (ضداسیدها و سوکرالفات)، داروهای ضدهیپرتانسیون، کلسیم بلوکرها [۱۲]
یبوست مزمن	مثال‌ها
سندرم روده تحریک‌پذیر داروها انسداد کاذب مزمن اختلالات تخلیه رکتوم اندوکرینوپاتی بیماری‌های روان‌پزشکی بیماری نورولوژیک بیماری منتشر عضلانی	یبوست اغلب با اسهال تغییر می‌کند بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم، ضدافسردگی‌ها یبوست با حرکت آهسته، مگاکولون (به‌ندرت هیرشپرونگ، بیماری شاگاس) اختلال عملکرد کف رکتوم، شل نشدن کف لگن در زمان دفع (anismus)، سندرم پرینه نزول کننده، پرولاپس مخاط رکتوم، رکتوسل هیپوتیروئیدی، هیپرکلسمی، حاملگی افسردگی، اختلالات غذاخوردن، داروها پارکینسون، مولتیپل اسکلروز، آسیب طناب نخاعی اسکلروز سیستمیک پیش‌رونده

درمان یبوست

☑ بیماران مبتلا به یبوست را می‌توان با مسهل‌های افزایش دهنده حجم، اسموتیک، افزایش دهنده حرکت (prokinetic)، ترش‌خی و محرک درمان کرد. مثال‌هایی برای این مسهل‌ها عبارتند از: فیبر (مثل سبوس)، پسلیوم (psyllium)، شیر منیزی (هیدروکسید منیزیم)، لاکتولوز، سوربیتول، پلی‌اتیلن گلیکول (مایع لاواژ کولون)، بیزاکودیل (bisacodyl)، لوبیپروستون که یک فعال کننده کانال کلرید است (lubiprostone)، لیناکلوتید که آگونیست گوانیلات سیکلاز است (linaclotide)، [۲].

☑ مسهل‌های افزایش دهنده حرکت مثل **بیزاکودیل** برای رفع یبوست حاد بسیار موثرند. اشکال این داروها این است که در استفاده طولانی مدت از آن‌ها نسبت به اثرات درمانی، تحمل ایجاد می‌شود و بنابراین نباید در طولانی مدت استفاده شوند [۱۳].

☑ بعضی ترکیبات گیاهی مثل گیاه **سنا** (senna) که در سی‌لاکس (C-lax) موجود است افزایش دهنده حرکت روده هستند و برای رفع یبوست حاد مفیدند ولی نباید به صورت طولانی مدت استفاده شوند زیرا منجر به عادت می‌شوند [۱۳].

☑ **روغن کرچک** (caster oil) نیز یک داروی محرک و افزایش دهنده حرکت روده است [۱۳].

☑ افزایش مصرف **غذاهای فیبردار** (سبزیجات و میوه‌جات) اولین اقدام درمانی در یبوست مزمن است زیرا ارزان، در دسترس و بی‌خطر هستند. مقدار فیبر توصیه شده ۲۰ تا ۳۵ گرم در روز است. علاوه بر فیبر جزء قندی میوه‌ها (سوربیتول و فروکتوز) نیز اثرات مفیدی دارند [۱۲]. برای سلامتی قلبی عروقی توصیه می‌شود در شبانه روز ۵ وعده سبزی یا میوه مصرف شود. همچنین افزایش مصرف غذاهای فیبردار باعث کاهش احتمال کانسر کولون می‌شود.

☑ **ملین‌های افزایش دهنده حجم** (bulk) مثل پسلیوم (psyllium) و متیل سلولوز (methylcellulose) فیزیولوژیک‌ترین و موثرترین درمان یبوست مزمن هستند. آلو (prune) نیز در یک مطالعه به اندازه پسلیوم موثر بوده است [۱۲]. سبوس (bran) نیز اثرات مناسب و مشابه پسلیوم دارد، هر چند در بعضی مطالعات در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر، پسلیوم نسبت به سبوس مختصری برتری داشته است [۱].

☑ **مسهل‌های اسموتیک** مثل پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)، قندهای غیرقابل جذب (مثل سوربیتول و لاکتولوز) و ملین‌های نمکی (مثل هیدروکسید منیزیم) با ترشح آب در روده عمل می‌کنند [۱۳]. استفاده بیش از حد از این داروها ممکن است منجر به اضافه بار الکترولیت و مایعات در اختلال عملکرد کلیوی و قلبی شود [۱۲].

☑ **تخلیه با انما یا شیاف** بیزاکودیل یا گلیسرین در صورت نیاز قابل انجام است [۲]. در موارد یبوست بسیار دید از این روش برای تخلیه روده استفاده می‌شود [۱۲].

☑ در بیمارانی که دچار توقف مدفوع (fecal impaction) شده‌اند و یک توده سفت برون حرکت در رکتوم دارند، خرد کردن مدفوع با انگشت و خارج کردن آن انجام می‌شود و سپس انمای روغن معدنی انجام می‌شود. در بیمارانی که این اقدام با شکست مواجه شود، در مواردی که مدفوع در دسترس نباشد انما انجام می‌شود و گاه از سیگموییدوسکوپ برای تخلیه استفاده می‌شود. سپس باید تخلیه کامل روده با انمای آب گرم یا انمای سالین یا خوردن پلی‌اتیلن گلیکول انجام شود [۱۲].

☑ باید بیماران را تشویق کرد که پس از صبحانه ۱۵ تا ۲۰ دقیقه بدون زور زدن روی توالت بنشینند [۲] تا شاید دفع مدفوع انجام شود. خوردن یک لیوان آب یا شیر در ابتدای صبح می‌تواند با تحریک رفلکس گاستروکولیک،

زمینه را برای دفع صبحگاهی محیا کند [۱۳].

- ☑ در بیمارانی که مشکل همزمان تخلیه با حرکت دارند، باید تمرینات تقویت عضلات کف لگن، (بیوفیدبک و شل کردن عضلات)، مشاوره روانپزشکی، و مشاوره تغذیه انجام شود [۲].
- ☑ گاه جراحی کولکتومی یا ایلئوکولوستومی ممکن است در موارد خاص در نظر گرفته شود [۲].

خونریزی حاد گوارشی Acute GI Bleeding

خونریزی گوارشی برحسب این که از بالای لیگامان تریتز یا پایین آن منشأ گرفته باشد به خونریزی گوارشی فوقانی (UGIB) و خونریزی گوارشی تحتانی (LGIB) تقسیم می‌شود.

خونریزی گوارشی می‌تواند به یکی از ۵ شکل زیر وجود داشته باشد [۲].

- ☑ **هماتمز (hematemesis):** استفراغ خون قرمز یا قهوه‌ای رنگ (coffee-ground) است. منشأ خونریزی پروگزیمال لیگامان تریتز است.

☑ **ملنا (melena):** مدفوع، سیاه، قیری و بد بو است. شایع‌ترین تظاهر خونریزی فوقانی گوارشی است ولی گاه در خونریزی روده کوچک و کولون نیز دیده می‌شود. برای ایجاد ملنا خون حداقل باید ۱۴ ساعت در دستگاه گوارش بماند [۲].

☑ **هماتوشزی (hematochezia):** دفع خون قرمز روشن از رکتوم است. اغلب نشانه خونریزی تحتانی گوارشی است ولی خونریزی فوقانی خیلی سریع نیز می‌تواند منجر به هِماتوشزی شود که در این صورت ناپایداری همودینامیک و کاهش شدید هموگلوبین وجود دارد [۲].

☑ **خونریزی گوارشی مخفی:** که دارای تظاهرات زیر است:

- علائم آنمی یا از دست رفتن خون: به صورت سبک‌سری، سنکوپ، آنژین، تنگی نفس، تغییرات وضعیتی و آنمی فقر آهن
- آنمی فقر آهن در آزمایشات روتین
- تست گایاک (guaiac) یا تست خون مخفی مثبت

ارزیابی اولیه

☑ بهترین و مهمترین اقدام برای ارزیابی بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی اندازه‌گیری **ضربان قلب (PR)**، **فشار خون (BP)** و **ارزیابی وضعیت ذهنی** بیمار است که باید هر ۳۰-۱۵ دقیقه و یا بیشتر بسته به شرایط بیمار انجام شود.

☑ تاکی‌کاردی در حال استراحت، نشان دهنده از دست رفتن کمتر از ۱۵ درصد حجم خون است. هیپوتانسیون ارتواستاتیک (کاهش بیش از ۲۰ میلی‌متر جیوه در فشارخون سیستولیک و یا ۲۰ ضربان در دقیقه با تغییر وضعیت از حالت خوابیده به ایستاده) از دست رفتن بیشتر از ۱۵ درصد حجم خون را نشان می‌دهد و هیپوتانسیون در حالت خوابیده به پشت، از دست رفتن بیشتر از ۴۰ درصد حجم خون را نشان می‌دهد [۱۴].

☑ در بیماران غیرهوشیار، برون ده ادراری بیمار باید با گذاشتن کاتتر فولی و در بیماران هوشیار با اندازه‌گیری ادرار

تعیین شود. (chart Intake output)

اقدامات درمانی اولیه در بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی

- ☑ باید از باز بودن راه هوایی اطمینان حاصل شود و در صورت لزوم اکسیژن تجویز شود [۶]. در بیماران ناپایدار گاه لازم است انتوباسیون انجام شود [۳].
- ☑ برای بیماران باید راه وریدی با قطر 16G یا 18G گرفته شود و نمونه جهت شمارش سلول‌های خون (CBC) و مطابقت خون (crossmatch) گرفته شود.
- ☑ در مواردی که منشا فوقانی یا تحتانی بودن خونریزی گوارشی نامشخص باشد، قرار دادن لوله نازوگاستریک ممکن است کمک کننده باشد [۳].
- ☑ مایع درمانی با مایعات کریستالوئید (نرمال سالین یا رینگر) باید سریع شروع شود. در افراد جوان و بدون بیماری قلبی می‌توان ۱-۲ لیتر نرمال سالین و در کودکان ۲۰ cc/kg را در عرض ۲۰-۱۵ دقیقه برای پایدار کردن همودینامیک بیمار تجویز کرد. این مقدار را می‌توان در بزرگسالان تا حدود ۳ لیتر و در کودکان تا ۳ بار تکرار کرد. در صورتی که بیمار با این مقدار سرم هنوز هم ناپایداری همودینامیک داشته باشد احتمالاً خونریزی هنوز هم فعال است.
- در بیمارانی که با تجویز کافی مایع فشار خون پایین می‌ماند فشار ورید مرکزی (CVP) اندازه‌گیری می‌شود [۸]. فشار ورید مرکزی باید حدود ۱۲-۸ سانتی‌متر آب حفظ شود.
- ☑ وقتی هموگلوبین به زیر ۷ برسد، تزریق خون یا گلبول قرمز توصیه می‌شود. در بیماران مسن با بیماری زمینه‌ای که نمی‌توانند آنمی حاد را تحمل کند تزریق خون در هموگلوبین زیر ۹ توصیه می‌شود [۳].
- ☑ بررسی کفایت درمان با بررسی وضعیت همودینامیک بیمار (فشار خون و ضربان قلب) برون ده اداری، وضعیت هوشیاری و در بیماران ناپایدار، در صورت امکان با فشار ورید مرکزی و فشار wedge انجام می‌شود.
- ☑ درمان با مهارکننده‌های پمپ پروتون خوراکی در خونریزی گوارشی توصیه می‌شود:
- R_x** Pantoprazole (Injection 40mg) 80mg IV bolus and then 40-80mg bid [1].
- Or:** Omeprazole (Injection 40mg) 80mg IV bolus; then infusion of 8mg/h [3]
- ☑ در بیمارانی که واریس مری دارند اکترئوتید در نظر گرفته می‌شود [۳].
- R_x** Octerotide (Injection 20, 30mg, 50, 100, 200mcg/ml) 50mcg IV bolus then infusion of 25-50mcg /h [3]
- ☑ در موارد خونریزی قابل توجه دستگاه گوارش فوقانی در صورت در دسترس بودن، اندوسکوپي درمانی زود هنگام باید در نظر گرفته شود. همچنین اندوسکوپي درمانی در موارد خونریزی از واریس جهت بستن واریس (ligation) و اسکلروتراپی انجام می‌شود [۳].
- ☑ تامپوناد با بالون یک روش موقت در جلوگیری از خونریزی در واریس‌های مری است [۳].
- ☑ بیمارانی که به درمان دارویی و اندوسکوپي پاسخ نمی‌دهند، ممکن است برای جراحی در نظر گرفته شوند [۳].
- ☑ در بیماران مبتلا به همتوشری و ناپایداری همودینامیک قبل از بررسی خونریزی تحتانی باید اندوسکوپي فوقانی گوارش انجام شود [۲].

جدول ۹-۵. بعضی علل شایع خونریزی حاد گوارشی [۲]

دستگاه گوارش	عوامل بالینی همراه
بیماری زخم پپتیک	درد مبهم اپیگاستر که با غذا خوردن و آنتی‌اسید بهبود می‌یابد و دوباره عود می‌کند. شایع‌ترین علت خونریزی گوارش فوقانی است.
گاستریت	استفاده از NSAIDs، استروئیدها، الکل، وجود استرس (خونریزی گوارشی خفیف است)
ازوفاجیت	سوزش سردل، رگورژیتاسیون، دیسفاژی
پارگی مالوری ویس	سابقه استفراغ، اوغ زدن یا سرفه قبل از همامتز
واریس مری	زردی، اریتم پالمار، نیکوماستی، اختلالات انعقادی و سایر علائم بیماری کبدی مزمن
فیستول آنورتوانتریک	اغلب تاریخچه پیوند آنورت وجود دارد و در صورت عدم تشخیص کشنده است.
بدخیمی	کاهش وزن، کاشکسی، یبوست، اسهال متناوب
دستگاه گوارش	عوامل بالینی همراه
تحتانی	
دیورتیکولوز	هماتوئیزی بدون درد و ناگهانی در صورت التهاب (دیورتیکولیت) درد RLQ و LLQ وجود دارد.
اكتازی عروقی	هماتوئیزی بدون درد اغلب در کولون صعودی
سرطان کولون	تغییر در عادات روده‌ای (اسهال و یبوست متناوب) کاهش وزن، باریک شدن مدفوع
دیورتیکول مکل	بیمار جوان است. هماتوئیزی بدون درد است.
خونریزی از هموروئید	در معاینه رکتوم هموروئید خارجی قابل مشاهده است. معمولاً بی‌ثباتی همودینامیک ندارد.
بیماری التهابی روده	اسهال خونی وجود دارد در کودکان از علل مهم GIB بارز کولون است.
اسهال عفونی	اسهال خونی وجود دارد.
اسلر-ویر-راندو	سابقه فامیلی
ایسکمی کولون	با درد شکم همراه است. بیمار مسن است.
پولیپ‌ها	در بالغین جوان و کودکان از علل GIB هستند.

پیش‌آگهی خونریزی گوارشی

پیش‌بینی کننده‌های خونریزی مجدد و مرگ شامل ناپایداری همودینامیک (تاکی‌کاردی، کاهش فشار خون)، افزایش سن و بیماری‌های همراه هستند استفاده از معیار گلاسگو- بلچفورد (Glasgow – Blatchford) برای ارزیابی خطر مناسب است. در نمرات صفر تا ۱ یا ۲ ترخیص از اورژانس و درمان سرپایی توصیه می‌شود [۲].

ارزیابی آزمایشگاهی

☑ **هموگلوبین:** برای بررسی کاهش هموگلوبین، هموگلوبین سریال (Hb) هر ۶-۸ ساعت انجام می‌شود. توجه داشته باشید که در خونریزی حاد گوارشی هموگلوبین بلافاصله کاهش نمی‌یابد زیرا گلبول‌های قرمز (RBC) و پلاسما متعادل از دست می‌رود. کاهش هموگلوبین ممکن است ۷۲-۸ ساعت طول بکشد. در صورتی که در آزمایش اولیه هموگلوبین پایین، MCV پایین و RDW (گسترش انتشار گویچه‌های قرمز) بالا باشد، نشانه خونریزی مزمن و آهسته است.

☑ **تست‌های انعقادی:** زمان پروترومبین (PT) زمان پروترومبین (PTT) و پلاکت (PLT) باید برای

بررسی وضعیت انعقادی بیمار انجام شوند.

جدول ۱۰-۵. معیار گلاسگو - بلچفورد (Glasgow - Blatchford) [۲]

مارکر	مارکر	مارکر	مارکر
اوره نیتروژن خون (mg/dl)	هموگلوبین (g/L)	ضربان قلب ۱۰۰ یا بیشتر	فشار خون سیستولی (mmHg)
۱۸/۲ تا کمتر از ۲۲/۴	۱۲ تا کمتر از ۱۳ (مردان)	۱	۱۰۰ تا ۱۰۹
۲۲/۴ تا کمتر از ۲۸	۱۰ تا کمتر از ۱۲ (زنان)	۱	۹۰ تا ۹۹
۲۸ تا کمتر از ۷۰	۱۰ تا کمتر از ۱۲ (مردان)	۲	کمتر از ۹۰
۷۰ یا بیشتر	کمتر از ۱۰	۲	
		۳	
		۴	
		۶	
		۱	
		۲	
		۳	
		۲	

☑ **اوره و کراتینین (Cr, BUN):** برای ارزیابی دهیدراتاسیون و منشأ خونریزی کمک کننده است. نسبت اوره خون (BUN) به کراتینین (Cr) بیش از ۲۰ به نفع دهیدراتاسیون و ازتیمی پره‌رنال است. در خونریزی گوارشی فوقانی به علت کاهش حجم و جذب پروتئین‌ها (مثل هموگلوبین)، BUN افزایش می‌یابد.

☑ **تست‌های کبدی:** (PT, ALT, AST, ALP, Alb, Bil) برای بررسی وضعیت کبد و رد احتمال سیروز انجام می‌شوند.

☑ در صورت شک به خونریزی مخفی گوارشی، تست خون مخفی در مدفوع Guaiac انجام می‌شود.

☑ **اندوسکوپی فوقانی** آزمون انتخابی برای تشخیص و درمان خونریزی گوارشی فوقانی است. زیرا معمولاً تاریخچه و شرح حال کمک زیادی به تشخیص محل خونریزی نمی‌کنند و برای تشخیص محل دقیق خونریزی باید در تمامی موارد اندوسکوپی انجام شود [۲].

☑ در خونریزی‌های تحتانی حجیم با اختلال همودینامیک، باید **اندوسکوپی فوقانی** و در صورت نرمال بودن **کولونوسکوپی** انجام شود.

☑ در تمامی بیماران با خونریزی حاد تحتانی گوارش با منشاء ناشناخته باید بررسی اندوسکوپی کولون در بستری اول انجام شود [۲].

☑ در موارد خونریزی شدید تحتانی که سیگموئیدوسکوپی و کولونوسکوپی امکان‌پذیر نیست، **آنژیوگرافی** به تشخیص کمک می‌کند [۲].

☑ در خونریزی‌های تحتانی با همودینامیک پایدار در سن کمتر از ۴۰ سال **سیگموئیدوسکوپی** و در سن بیش از ۴۰ سال **کولونوسکوپی** اقدام اولیه است. در سن زیر ۴۰ سال در صورت آنمی فقر آهن، کانسرکولون خانوادگی یا سیگموئیدوسکوپی منفی، کولونوسکوپی انجام می‌شود [۲].

- ☑ **اسکن با گلوبول‌های قرمز** نشاندار برای لوکالیزه کردن منشأ خونریزی و خونریزی‌های خفیف تحتانی یا با منشأ نامشخص استفاده می‌شود [۲].
- گاه در مواردی برای یافتن منشأ خونریزی **انتروسکوپی** یا **انتروکلیر** (بررسی روده کوچک) انجام می‌شود [۲].
- ☑ برای تشخیص دیورتیکول مکل (Meckel's diverticulum) از **سنتی گرافی** با تکنسیوم پرتکتات استفاده می‌شود [۲].
- ☑ بالاخره آن که در زمانی که همه آزمون‌ها منفی باشند گاه باید برای تشخیص بیمارانی که خونریزی مکرر یا پایدار دارند و نیاز به انتقال خون مکرر پیدا می‌کند **اندوسکوپی حین عمل** انجام شود [۲].

درمان خونریزی گوارشی براساس علت

ازوفازیت رفلاکسی

مراجعه کنید به مبحث ازوفازیت رفلاکسی از همین فصل.

پارگی مالوری ویس (Mallory-Weiss)

استفراغ، اوج زدن و سرفه ممکن است منجر به پارگی غیرتمام‌جداره‌ای در محل اتصال معده به مری شوند که علت شایعی برای خونریزی گوارشی است. خونریزی مالوری ویس اغلب خود به خود متوقف می‌شود. در موارد مقاوم، تزریق موضعی اپی‌نفرین، درمان با کاتر، کلیپ کردن با اندوسکوپ یا امبولیزاسیون آنژیوگرافیک ممکن است در نظر گرفته شوند. به‌ندرت جراحی مورد نیاز است [۱].

واریس مری

پیش‌آگهی خونریزی از واریس مری در بین خونریزی‌های گوارشی بدترین می‌باشد. **درمان اندوسکوپی** با بستن باند (ligation band) اقدام انتخابی برای درمان واریس مری است که طی ۱۲ ساعت در بیماران سیروتیک مراجعه کننده با خونریزی گوارشی توصیه می‌شود [۱].

☑ در واریس‌های مری نباید ترانسفوزیون بیش از حد خون انجام شود زیرا باعث افزایش فشار پورت و خونریزی بیشتر می‌شود.

☑ در بیماران سیروتیک که دچار خونریزی از واریس مری می‌شوند باید اقدامات لازم برای **پیشگیری از انسفالوپاتی کبدی** انجام شود. بهترین درمان **لاکتوز** است.

R_x Lactulose (Syrup 10gr/15cc) 20 to 30g (30 to 45 ml) 3 to 4 times daily; adjust dose every 1 to 2 days to produce 2 to 3 soft stools/day [7]

☑ درمان طبی با **اکترئوتید** که منقبض کننده مستقیم عروق احشایی است، امروزه به علت عوارض، به وازوپرسینترجیح داده می‌شود. دوز وازوپرسین ۰/۲ تا ۰/۴ واحد در دقیقه است [۷].

R_x Octerotide (Injection 20, 30mg, 50, 100, 200mcg/ml) 50mcg IV bolus then infusion of 25–50mcg /h [3]

☑ برخی پزشکان اسکروتراپی را بصورت درمان ابتدایی به‌خصوص هنگام خونریزی شدید انجام می‌دهند [۱].

☑ **تامپوناد با بالون** امروزه استفاده بسیار محدودی دارد و تنها در صورت خونریزی شدید با وجود درمان آندوسکوپیک و اکتروئتید یا در دسترس نبودن آندوسکوپی انجام می‌شود. لوله Sengstaken-Blackmore و Minnesota بالون‌های مری و معده‌ای دارند. عوارض آن آسپیراسیون، پارگی مری یا معده و زخم شدن مخاط مری هستند [۳، ۱].

☑ در صورت وجود خونریزی ادامه‌دار یا مکرر با درمان آندوسکوپیک یا طبی و در افرادی که جراحی ریسک بالایی دارد، **شانت داخل کبدی ترانس ژوگولار (TIPS)** انجام می‌شود. در این روش از طریق رادیولوژیک بین ورید پورت و ورید کبدی استنت فلزی قرار داده می‌شود. در ۲۰ درصد بیماران انسفالوپاتی کبدی روی می‌دهد. بنابراین TIPS معمولاً برای کسانی در نظر گرفته می‌شود که کاندید پیوند کبد باشند [۱].

☑ **جراحی** و برقراری شانت پورتوسیتستیک اورژانس گاه باعث کنترل خونریزی می‌شود ولی مرگ و میر بالایی دارد.

☑ **بتابلاکرها** در بیمارانی که بستن با باند مکرر انجام دادند به عنوان یک درمان کمکی به کار می‌رود. اگرچه وقتی واریس‌ها تخریب شدند نیاز به بتابلاک کاهش می‌یابد [۱].

گاستروپاتی اروزیو

گاستروپاتی اروزیو یا هموراژیک که اغلب به عنوان گاستریت شناخته می‌شود به اروزیون‌ها و خونریزی‌های ساب اپیتلیالی گفته می‌شود که در آندوسکوپی دیده می‌شود. این اروزیون‌ها باعث خونریزی عمده نمی‌شوند. علل اصلی آن‌ها استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، مصرف الکل، عفونت با هلیکوباکتر پیلوری (H.pylori) و استرس است. نیمی از بیمارانی که به طور مزمن داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مصرف می‌کنند و ۲۰ درصد افرادی که الکل می‌خورند وقتی با خونریزی گوارشی فوقانی مراجعه می‌کنند، شواهد اروزیون یا خونریزی ساب اپیتلیال دارند [۲].

☑ **مهارکننده‌های پمپ پروتون** نسبت به آنتاگونیست‌های هیستامینی H2 در کاهش اسید معده موثرترند. به نظر می‌رسد دوز توصیه شده برای زخم پپتیک در گاستروپاتی اروزیو نیز موثر باشد.

R_x Omeprazole (Cap 20mg) 20 daily [1]
Or: Pantoprazole (Tab 20, 40mg) 40mg daily [1]
Or: Esomeprazole (Cap 20, 40mg) 20 mg daily [1]
Or: Lanzoprazole (Cap 30mg) 30 mg daily [1]
Or: Rabeprazole (Tab 10, 20mg) 20mg daily [1]

☑ **آنتاگونیست‌های هیستامینی H2** تزریقی نیز مانند مهارکننده‌های پمپ پروتون در درمان گاستروپاتی اروزیو مؤثرند و هر دو به دارونما برتری دارند. (دوزهای دارو از مبحث درمان زخم پپتیک برگرفته شده‌اند).

R_x Ranitidine (Tab 150, 300mg Injection 50mg/2ml) 50mg IV q6-8h max 400mg/day.

R_x Cimetidine (Tab 200mg) 400mg bid [1]
Or: Ranitidine (Tab 150mg) 300mg at night [1]
Or: Famotidine (Tab 20, 40 mg) 40mg at night [1]

Or: Nizatidine (Tab 300mg) 300mg at night [1]

☑ **سوکرالفات** نیز کمک کننده است. سایر داروهای محافظ مخاط معده میزوپروستول با دوز ۲۰۰ میلی گرم روزی ۴ بار و بیسموت ساب سالیسیلات ۲ قرص روزی ۴ بار هستند [۱].

R_x Sucralfate (Tab 500mg, 1gr) 1-4gr PO qid

☑ داروهای ضداسید در گذشته بیشتر استفاده می شدند و هنوز هم طرفدارانی دارد. برای مطالعه بیشتر به مبحث زخم پپتیک مراجعه کنید.

☑ در صورت لزوم مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) باید اقدامات پیشگیرانه جهت جلوگیری از گاستریت و زخم پپتیک انجام شود [۱]. این توصیه‌ها هم در مورد زخم پپتیک و هم گاستریت اروزو هستند. (مراجعه کنید به مبحث زخم پپتیک)

☑ در صورت مصرف همزمان مهار کننده‌های COX-2 با آسپرین، تجویز پروفیلاکسی ضروری است [۱].

خونریزی ناشی از زخم پپتیک

☑ در خونریزی گوارشی ناشی از زخم پپتیک پرخطر (خونریزی فعال، رگ قابل مشاهده که خونریزی نمی کند و لخته چسبیده)، **مهارکننده‌های پمپ پروتون** تزریقی برای رساندن PH معده به بالای ۶ باعث کاهش خونریزی و مرگ و میر و افزایش پایداری لخته می شوند. البته مطالعات اخیر نشان دادند که درمان با دوز بالا و منقطع مهارکننده‌های پمپ پروتون نیز به اندازه انفوزیون مداوم آن‌ها موثر است [۲].

R_x Pantoprazole (Injection 40mg) 80mg IV bolus and then 40-80mg bid [1].

Or: Omeprazole (Injection 40mg) 80mg IV bolus; then 8 mg/h IV infusion [3]

☑ در صورت خونریزی گوارشی، درمان اندوسکوپي برای تمامی بیماران در ۲۴ ساعت اول در نظر گرفته می شود. قبل از اندوسکوپي باید بیمار بیدار شود و احیا توسط مایعات انجام شود [۱].

☑ در صورت عدم توقف خونریزی با اندوسکوپي و خونریزی تهدید کننده حیات و خونریزی مکرر، گاه نیاز به جراحی می باشد. در عوارض مربوط به زخم پپتیک مثل پارگی احشا و انسداد مجرای خروجی معده نیز گاه جراحی مورد نیاز است [۱]. در موارد زیر باید جراحی یا مداخله با اندوسکوپ را در نظر گرفت.

- از دست رفتن ۱۵۰۰CC تا ۲۰۰۰CC خون
- از دست رفتن خون به طور ی که هماتوکریت به زیر ۲۵ افت کند.
- ایجاد سنکوپ
- بعد از تثبیت علائم بیمار، نیاز به تزریق بیش از ۱۰۰۰CC خون در ۲۴ ساعت باشد تا هماتوکریت و فشارخون تثبیت شود.

- خونریزی مجدد

برای درمان طولانی مدت زخم پپتیک مراجعه کنید به مبحث زخم پپتیک.

زخم استرسی

آسیب مخاطی مرتبط با استرس تنها در افراد بسیار بدحال روی می دهد که عبارتند از ترومای جدی، جراحی ماژور، سوختگی بیش از یک سوم سطح بدن، بیماری داخل جمجمه‌ای قابل توجه و بیماری طبی شدید (مثل وابستگی به

ونتیلاتور، کواگولوپاتی). معمولاً خونریزی قابل توجه دیده نمی‌شود مگر آن که زخم ایجاد شده باشد. در این وضعیت مرگ و میر بالاست زیرا بیماری زمینه‌ای جدی وجود دارد. درمان پیشگیرانه از خونریزی باید در بیماران با خطر بالا که ذکر شدند انجام شود. مطالعات متعدد نشان دادند که مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) موثرتر از آنتاگونیست‌های H₂ هستند [۲].

خونریزی‌های با منشأ روده کوچک

☑️ اکتازی عروقی در صورت امکان با اندوسکوپی درمان می‌شود. ترکیبات **استروژن و پروژسترون** توصیه نمی‌شود زیرا در پیشگیری از خونریزی مجدد موثر نیست [۱].

☑️ ضایعات منفرد مثل تومورها، دیورتیکول‌ها و دیورتیکول مکل، دپلیکاسیون اغلب با برداشتن **جراحی** درمان می‌شوند [۱].

دیورتیکولوز

خونریزی دیورتیکولی اغلب در کولون راست روی می‌دهد. در ۸۰ درصد موارد خونریزی به‌طور خود به خود متوقف می‌شود. در صورتی که کولونوسکوپی دیورتیکول را به‌عنوان عامل خونریزی مشخص کند، درمان با اندوسکوپ احتمال عود خونریزی را کاهش می‌دهد. در حین خونریزی، آمبولیزاسیون شریانی از طریق شریان مزانتتریک، بهترین درمان است [۱].

در بیماران ناپایدار یا بیمارانی که در ۲۴ ساعت نیاز به ۶ واحد خون داشته‌اند، جراحی توصیه می‌شود. در صورت مشخص شدن محل خونریزی، برداشت قطعه‌ای از کولون انجام می‌شود. در صورت نامشخص بودن محل خونریزی، ممکن است کولکتومی ساب‌توتال لازم باشد. در بیمارانی که بیماری همراه قابل توجهی ندارند، می‌توان برداشت روده را آناستوموز اولیه انجام داد [۱].

هموروئید (hemorrhoid)

هموروئیدها بالشتک‌های عروقی هستند که بزرگ می‌شوند و از کانال آنال به بیرون جا به جا می‌شوند. یبوست، اسهال و نشستن طولانی می‌توانند منجر به هموروئید شوند. شایع‌ترین علت خون روشن روی مدفوع هموروئید است ولی باید حتماً کانسر رد شود. هموروئیدها ممکن است با مانور والسالوا برجسته‌تر شوند. اغلب موارد، هموروئیدها دردناک نیستند ولی هموروئیدهای ترومبوزه خارجی دردناک هستند. گاه ممکن است هموروئیدهای بزرگ نیاز به جراحی داشته باشند [۳].

☑️ هموروئید شایع‌ترین علت خونریزی تحتانی گوارش است [۱]. خونریزی به‌طور خود به خودی متوقف می‌شود. درمان حمایتی شامل اجتناب از یبوست و افزایش مصرف **فیبرها** (مثل سیوس، پسیلیوم و مصرف میوه‌جات و سبزیجات) و افزایش مصرف آب است [۱۵].

Rx Psyllium (powder 3.5gr) 2.5 to 30gr/day in divided doses (1 table spoon) once per day; may increase to 1 table spoon tid [15] in 200 cc water

Or: Bran (Powder 250 gr) 1-2 tee spone in 200 water daily or bid

R_x Lactulose (Syrup 10gr/15ml) 10-15cc tid [15]

✓ بی‌حس کننده‌های موضعی شامل بنزوکائین، کورتیکواستروئیدهای موضعی، عوامل وازواکتیو موضعی کمک کننده هستند [۱۵]. در بعضی از داروهای بدون نسخه از جمله کرم آنتی‌هموروئید از هیدروکورتیزون، لیدوکائین، ترکیبات آلومینیوم و زینک اوکساید استفاده شده است که در بهبود خارش و علائم کمک کننده است.

R_x Benzocaine (Oint 5%) 5 to 20% up to six times per day [15]

R_x Hydrocortisone (Cream 1%) rectal cream 1 to 2.5 up to two times daily [15]

R_x Nitroglycerine (Oint 2%) 0.2 to 0.5% ointment pea-sized amount bid [15]

✓ نشستن در لگن آب (sitz bath) ۱۵ دقیقه، روزی ۳ بار نیز التهاب و ادم را کاهش می‌دهد [۳] و طبق مطالعات مانومتري تون و فشار و اسپاسم اسفنکتر داخلی کانال آنال را کاهش می‌دهد و به‌خوبی خارش و سوزش را می‌کاهد [۱۵].

✓ در موارد هموروئیدهای درجه I و II و III می‌توان از تزریق عوامل اسکلوژان، انعقاد با مادون قرمز، بستن با باند و... استفاده کرد [۱۵].

✓ در موارد هموروئید درجه ۴، شکست درمان محافظه‌کارانه، هموروئید داخلی و خارجی با هم و پرولاپس واضح، هموروئید ترومبوزه خارجی وسیع و خونریزی جراحی اندیکاسیون دارد [۱۵].

✓ در بیماران جوان بدون سابقه خانوادگی سرطان کولورکتال در صورت ادامه خونریزی می‌توان درمان با کولونوسکوپی انجام داد. در بیماران مسنی که غربال‌گری سرطان کولورکتال نشده‌اند، درمان با کولونوسکوپی یا سیگموئیدوسکوپی انعطاف‌پذیر انجام می‌شود.

فیسور آنال (Anal Fissurr)

✓ فیسور آنال ناشی از پارگی طولی سطحی در کانال آنال است. علامت عمده، درد و خونریزی به‌خصوص با دفع مدفوع است [۳]. خونریزی کم مقدار و به رنگ قرمز روشن است. معاینه مقعد بسیار دردناک است. در اغلب موارد تکه نگهبان (sentinel pile) قابل دیدن است.

✓ درمان طبی فیسور شامل نیفیدپین موضعی یا نیتروگلیسرین موضعی، کاهنده‌های درد موضعی، شل‌کننده‌های مدفوع، نشستن در آب ولرم و فیبر است [۱۶]. نشستن در آب ولرم روزی ۳ تا ۴ بار و پس از دفع مدفوع کمک کننده است. لیدوکائین و هیدروکورتیزون موضعی هم ممکن است کمک کننده باشد [۳].

✓ در صورتی که بعد از ۴ هفته از درمان طبی علائم ادامه یابند باید بیمار ی کرون را با اندوسکوپی رد کرد [۱۶].

بلع اجسام خارجی و مواد سوزاننده

✓ در صورت بلع اجسام خارجی ممکن است این اجسام در محل‌های تنگی آناتومیک گیر کنند و منجر به انسداد راه‌هوایی، تنگی، پرفوراسیون، عفونت، آبسه و فیستول شوند. در معاینه باید راه‌های هوایی را معاینه کرد و لارنگوسکوپی مستقیم و غیرمستقیم به عمل آورد [۳].

✓ اجسام رادیو اوپاک ممکن است با عکس‌های گردن، سینه و شکم قابل دیدن شوند. سایر اجسام با لارنگوسکوپی یا اندوسکوپی قابل دیدن هستند. برای تشخیص پریتونیت و پرفوراسیون باید عکس‌های سریال شکمی انجام شود.

✓ در صورتی که جسم بلعیده شده **سکه** باشد رادیوگرافی به تشخیص کمک می‌کند [۱]. سکه در مری اغلب به صورت فرونتال و در نای به صورت ساژیتال باقی می‌ماند.

✓ شایع‌ترین محل گیر کردن **باتری** در قسمت میانی مری نزدیک عبور آئورت یا کارینا است. علائم تبییک شروع درد سینه ناگهانی یا بلع دردناک (odynophagia) است که بعد از چند ساعت ممکن است ایجاد شود. در اندوسکوپی زخمی شدن و التهاب موضعی دیده می‌شود [۱].

✓ **بلع مواد سوزاننده** (caustic material): مواد قلیایی مثل هیدروکسید سدیم و پتاسیم که در بسیاری از مواد پاک کننده، براق کننده‌های دستشویی و باز کننده لوله فاضلاب استفاده می‌شوند، باعث آسیب مری به صورت عمیق می‌شوند. مواد اسیدی مثل آب ژاول، وایتکس و آب باتری به علت این که با پروتئین‌های مخاط یک لایه مقاوم سطحی تشکیل می‌دهند باعث آسیب سطحی‌تری می‌شوند.

درمان بلع اجسام خارجی و مواد سوزاننده

✓ در صورتی که جسم خارجی از پیلور عبور نماید، اغلب بدون مشکل دفع خواهد شد. اجسامی که قطر بیشتر از ۲ سانتی‌متر و طول کمتر از ۵ سانتی‌متر دارند معمولاً بدون مشکل از مری و دستگاه گوارش عبور می‌کنند و دفع می‌شوند.

✓ در صورتی که جسم بلعیده شده **غذا** باشد درمان محافظه‌کارانه است. و در صورتی که بیمار پس از ۱۲ ساعت قادر به بلع مایعات نباشد باید مداخله کرد. می‌توان با تجویز **گلوکاگن** و **نیتروگلیسرین** یا **نیفدپین** اسفنکتر تحتانی مری را شل کرد تا عبور غذا تسهیل شود. بیمار باید از جهت کاهش فشارخون پایش شود [۳].

R_x Glucagon (Injection 1mg/cc) 1mg IV stat [3]
± Nitroglycerine (Sublingual tab 0.4mg) 0.3-0.4mg sublingual stat or
nifedipine (Cap Adalat 10mg) 10mg sublingual stat

✓ در صورت عدم موفقیت روش محافظه‌کارانه و در صورت وجود اختلال بلع اقدام ترجیحی اندوسکوپی است. باید از عوامل آزریمی پروتئولیتیک به علت خطر پرفوراسیون و اسپیراسیون اجتناب کرد. بیشتر بیمارانی که دچار گیر کردن غذا در مری می‌شوند، یک ضایعه در مری دارند (مثل تنگی، کارسینوم و حلقه شاتزکی و...) که برای جلوگیری از عود نیاز به بررسی بیشتر دارد [۱].

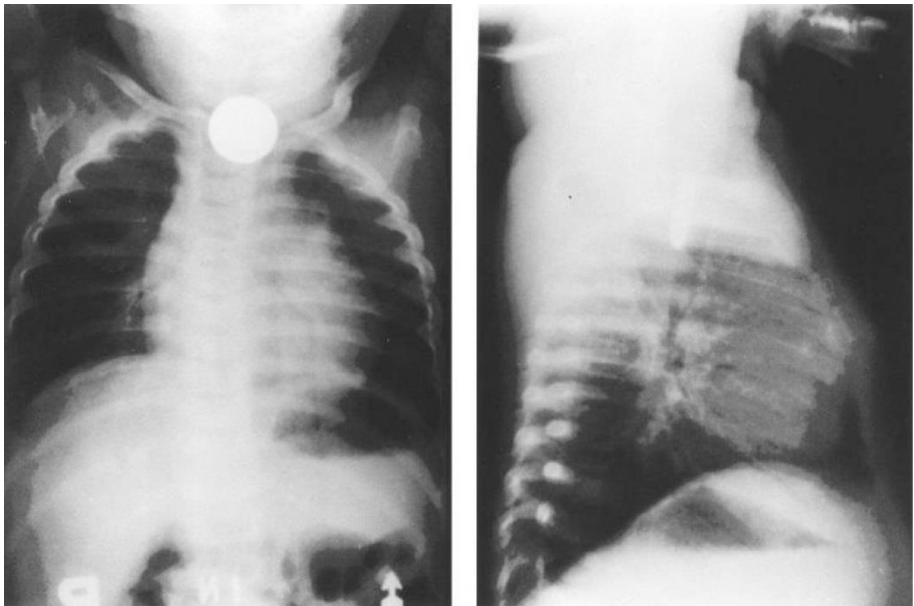
✓ اکثر سکه‌ها به‌طور خود به خود عبور می‌کنند ولی در صورتی که در مری گیر کنند می‌توان آن‌ها را توسط اندوسکوپ برداشت. اگر سکه وارد معده شود در اکثر موارد دفع می‌شود [۶]. ولی اگر بیش از ۳ تا ۴ هفته در معده بماند بهتر است با اندوسکوپ خارج شود.

✓ در صورتی که جسم خورده شده **باتری** باشد به علت احتمال تخریب سریع در عرض ۴ ساعت باعث سوختگی مری و پارگی در عرض ۶ ساعت می‌شود [۳]. در این موارد باید سریع مداخله کرد. محل باتری با رادیولوژی مشخص می‌شود و در صورتی که باتری در مری باشد، به‌طور اورژانس باید باتری را توسط اندوسکوپی

خارج کرد. اگر باتری از مری رد شود و بیماری بی‌علامت باشد می‌توان درمان محافظه‌کارانه انجام داد (مثلاً توصیه به خوردن غذاهای پر حجم مثل سیب‌زمینی کنیم)؛ مگر آن که پس از ۴۸ ساعت باتری از پیلور عبور نکند. در صورتی که بیمار علامت‌دار باشد باید مشاوره جراحی فوری درخواست شود زیرا خطر آسیب مخاطی و پرفوراسیون وجود دارد.

در مواردی که باتری وارد روده شود در اکثر موارد عبور می‌کند مگر آن که محل آن تا ۳ روز ثابت بماند [۶]. ۲۴ تا ۳۶ ساعت پس از خارج کردن باتری و ۱۴-۱۰ روز بعد، رادیوگرافی با بلع ماده حاجب جهت رد فیستول انجام می‌شود.

ازوفاژیت ایجاد شده در اثر بلع باتری درمان به‌خصوصی ندارد ولی داروهای ضد اسید برای کاهش آسیب احتمالی ناشی از رفلاکس تجویز می‌شوند [۱].



شکل ۲-۵. سکه که در مری یک بچه واقع شده است [۳].

☑ در بلع اجسام تیز: درمان مورد بحث است. معمولاً اجسام درازتر از ۵ سانتی‌متر و پهن‌تر از ۲ سانتی‌متر از معده عبور نمی‌کنند. اجسامی که نوک خیلی تیز دارند (مثل تیغ و سنجاق قفلی) ممکن است منجر به پرفوراسیون روده در دریچه ایلئوسکال شوند و بهتر است بیرون آوردن با اندوسکوپی انجام شود [۶]. در صورتی که این اجسام وارد روده کوچک شوند باید به بیمار غذای پر حجم و تفاله دار مثل سیب‌زمینی پخته، نان، سبزیجات و غیره خوراند. و روزانه عکس شکم گرفته شود. در صورتی که احتمال پرفوراسیون وجود داشته باشد یا آنک ه محل جسم نوک تیز تا ۳ روز تغییر نکند باید عمل جراحی را در نظر گرفت [۶]. هنگام انتقال بیماری که جسم

نوک تیز خورده است، بیمار باید به پهلوی چپ بخوابد تا جسم نوک تیز از پیلور عبور نکند. در صورت خروج جسم نوک تیز و تداوم درد سینه باید عکس با ماده حاجب مایع گرفته شود.

☑ **بلع کوکائین:** در این مورد بیرون آوردن با اندوسکوپ ممکن است خطرناک باشد و در صورتی که درمان کانسرواتیو و شستشوی روده‌ها موفق نباشد باید جراحی انجام شود [۶].

☑ در بیمارانی که ماده سوزاننده بلعیده‌اند اول باید از باز بودن راه هوایی اطمینان حاصل کرد. باقی‌مانده مواد سوزاننده باید برداشته شوند. تهوع بیمار را در معرض دوباره مواد سوزاننده قرار می‌دهد و شربت اپیکاک (ipecac) ممنوع است. در صورتی که فقط ماده سوزاننده بلعیده شده باشد، نباید شارکول تجویز شود زیرا به اغلب مواد سوزاننده نمی‌چسبد و دید را در اندوسکوپی محدود می‌کند. قبل از اندوسکوپی تعبیه لوله نازوگاستریک توصیه نمی‌شود. استفاده روتین از استروئید یا آنتی‌بیوتیک توصیه نمی‌شود [۳]. در مواردی که امکان عفونت زیاد باشد استفاده از آنتی‌بیوتیک ممکن است مفید باشد. خوردن آب، شیر، آنتی اسید و سفیده تخم مرغ (در موارد مصرف اسید) و آب میوه (در موارد مصرف قلیا) برای ۲-۳ بار و هر بار ۱۲۰-۲۴۰ CC (یک استکان تا یک لیوان) ممکن است مفید باشد.

در بیماران علامت‌داری که میزان قابل توجهی از ماده سوزاننده خورده‌اند، اگر پارگی رخ نداده باشد اندوسکوپی باید زود (۳ الی ۴۸ ساعت) و ترجیحاً طی ۲۴ ساعت اول بعد از بلع ماده مذکور، برای ارزیابی وسعت آسیب و تصمیم‌گیری انجام گیرد [۱]. در پر فوراسیون یا سوختگی درجه سه و شدید، ممکن است جراحی انجام شود.

بیماری رفلاکس معده به مری Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

طیف آسیب‌های مری که به علت رفلاکس ایجاد می‌شوند عبارتند از ازوفازیت، تنگی، مری بارت (Barrett's esophagus) و آدنوکارسینوم. سوزش سر دل و پس زدن محتویات معده به مری (regurgitation) علائم تیپیک رفلاکس هستند. اغلب از نظر بالینی درمان تجربی با داروهای ضد اسید شروع می‌شود و بررسی تنها در افرادی انجام می‌شود که به درمان پاسخ نمی‌دهند. در بیماران مبتلا به درد سینه یا دیسفاژی پایدار، که ممکن است نشان دهنده وضعیت‌های نامناسبی باشند، بررسی بیشتر مورد نیاز است. رفلاکس مزمن می‌تواند منجر به تنگی پپتیک و آدنوکارسینوم شود. علائم خارج مری عبارتند از سرفه، لارنژیت، آسم و خراب شدگی دندان [۱].

درمان رفلاکس معده به مری

☑ در موارد خفیف، **تغییر شیوه زندگی** توصیه می‌شود. اجتناب از غذاهای چرب، الکل، نعناع، قهوه و چای که باعث رفلاکس می‌شوند، اجتناب از غذاهای اسیدی مثل غذاهای حاوی لیمو یا گوجه فرنگی توصیه می‌شود [۱]. بالا آوردن سر هنگام خواب (شیب‌دار کردن تخت خواب به اندازه ۳۰ درجه و نه گذاشتن بالش)، اجتناب از غذا خوردن ۳ ساعت قبل از خواب [۳]، قطع سیگار و الکل و در صورت اضافه وزن، کاهش آن توصیه می‌شود. بعضی داروها مثل شل کننده‌های عضلات صاف و بلوک کننده‌های کانال کلسیم (در صورت امکان) بهتر است مصرف نشوند. اجتناب از خوردن مقادیر زیاد مایعات با غذا توصیه می‌شود.

✓ در موارد خفیف تا متوسط، می‌توان به همراه تغییر شیوه زندگی، از **مهارکننده‌های هیستامینی H1** برای ۶-۱۲ هفته استفاده کرد [۱]. داروهای آنتی‌اسید ممکن است کمک‌کننده باشد.

R_x Ranitidine (Tab 150, 300mg) 150 bid (withdrawn from US market) [7].

Or: Famotidine (Tab 20, 40mg) 10 mg bid as needed; if symptoms persist after 2 to 4 weeks, increase to 20 mg bid for 2 weeks [7]

Or: Cimetidine (Tab 200mg) 400mg qid or 800mg bid for 12 weeks [7]

✓ مهارکننده‌های پمپ پروتون اثربخشی بهتری از **مهارکننده‌های هیستامینی H1** دارند [۱]. بعضی متخصصین درمان با مهارکننده‌های پمپ پروتون را تنها در موارد شدید و یا مکرر (۲ یا بیش از ۲ بار در هفته) و یا شکست درمان‌های ضدهیستامینی در موارد خفیف توصیه می‌کنند. درمان باید پس از بهبود علائم تا ۸ هفته ادامه یابد. در ارفوآزیت اروزوید شدید یا مری بارت (Barrett) درمان طولانی مدت با دوز بالا توصیه می‌شود [۷]. در موارد شدید از **مهارکننده‌های پمپ پروتون** استفاده می‌شود.

R_x Omeprazole (Cap 20mg) 20mg daily; upto 40mg daily [7]

Or: Pantoprazole (Tab 20, 40mg) Mild /Intermittent disease: 20mg daily, can increase to 40mg daily after 4 to 8 weeks. Severe disease: 40mg daily [7]

Or: Esomeprazole (Cap 20, 40mg) 20 to 40 mg daily [7]

Or: Lanzoprazole (Cap 30mg) Mild and intermittent symptoms: 15mg daily; Severe or frequent symptoms 30 mg daily [7].

✓ در بیمارانی که نیاز به درمان طولانی مدت با دوزهای بالای داروهای مهارکننده پمپ پروتون پیدا می‌کنند جراحی **فوندوپلیکاسیون** به عنوان روش جایگزین در نظر گرفته می‌شود.

اسپاسم منتشر مری Diffuse Esophageal Spasm (DES)

اسپاسم منتشر مری با انقباضات غیره ایستاتیک، اغلب با دامنه قوی و مدت طولانی مشخص می‌شود. این اختلال باعث درد سینه، دیسفاژی (به مایع یا جامد) یا هر دو می‌شود. درد سینه اغلب در حال استراحت است ولی ممکن است هنگام بلع یا استرس روانی نیز روی دهد. درد زیر استرنوم است. ممکن است به پشت یا دو طرف سینه، دو دست یا فک منتشر شود و چند ثانیه تا چند دقیقه طول بکشد. این درد از درد ایسکمی میوکارد تقلید می‌کند [۱].

✓ نکته مهم این است که در این بیماران، بررسی کامل قلبی باید انجام شود. چون این بیماری‌ها علل شایع و جدی‌تری برای درد سینه هستند. بلع باریم به تشخیص کمک می‌کند و تشخیص اصلی با مانومتري است [۱].

✓ در مطالعات رادیولوژیک با باریوم نمای «تسبیح مانند» یا نمای «چوب پنبه بازکن» و گاهی دیورتیکول کاذب در مری دیده می‌شود [۱].

درمان اسپاسم منتشر مری

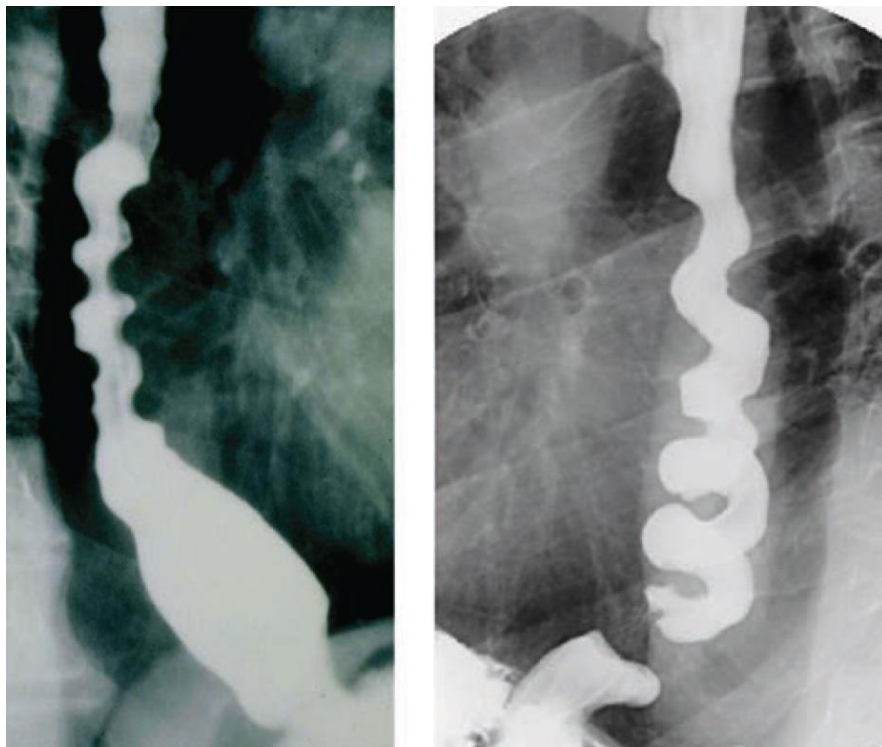
✓ آنتی‌کولینرژیک‌ها ارزش محدودی دارند. **نیترات‌ها** و **نیفدیبین** کمک‌کننده‌اند:

R_x Nitroglycerin (Tab 0.4mg Spray 0.4mg/puff) 0.3-0.6mg sublingual [1]

Or: Isosorbide dinitrate (Tab 10,40mg) 10-30mg PO before meals [1]

Or: Nifedipine (Cap Adalat 10mg) 10-20mg PO before meals [1]

☑ در موارد شدید از دیلاتاسیون مری، تزریق سم بوتولیسم و حتی میوتومی استفاده می‌شود [۱].



شکل ۳-۵. اسپاسم منتشر مری. مری چوب پنبه باز کن (crkscrew) به علت انقباض اسپاستیک عضلات حلقوی در جدار مری ایجاد می‌شوند. این یافته‌ها در آشالازی اسپاستیک هم دیده می‌شوند [۱].

اختلالات التهابی مری

اودینوفاژی (درد هنگام بلع) مشخصه ازوفازیت عفونی است؛ اما دیسفاژی (احساس گیر کردن غذا)، درد قفسه سینه و خونریزی نیز از تظاهرات شایع هستند و اغلب در افراد دچار نقص ایمنی مثل ایدز (AIDS)، بدخیمی و دیابت دیده می‌شوند. پاتوژن‌های عمده شامل کاندیدیا، ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و سایتومگالوویروس (CMV) هستند. اندوسکوپی با بیوپسی تشخیص را مسجل می‌کند [۱].

ازوفازیت کاندیدیایی

ازوفازیت کاندیدیایی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی، اختلالات حرکتی مری و دیورتیکول دیده می‌شود. قارچ

دهانی یا شواهد کاندیدیاز پوستی مخاطی ممکن است وجود نداشته باشد. در صورت وجود قارچ در دهان، درمان تجربی مناسب خواهد بود ولی عفونت همزمان شایع است و در صورت علائم ادامه‌دار باید اندوسکوپی و بیوپسی انجام شود. در اندوسکوپی پلاک‌های سفید تا زرد برجسته با اریتم اطراف دیده می‌شود. به ندرت ازوفازیت کاندیدیایی منجر به خونریزی، پرفوراسیون، تنگی یا تهاجم سیستمیک می‌شود. درمان ترجیحی فلوکونازول خوراکی است. بیماران مقاوم به فلوکونازول ممکن است به وریکونازول (voriconazole) یا پوساکونازول (posaconazole) یا اکینوکاندین (echinocandin) وریدی پاسخ دهند [۱]. در موارد کاندیدیاز دهانی نیستاتین ممکن است کمک کننده باشد.

R_x Fluconazole (Cap 100, 200mg) 200-400mg on the first day followed by 100-200mg daily for 14-21 days [1].

ازوفازیت ویروسی با ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)

در بیماران مبتلا به نقص ایمنی و در افراد سالم روی می‌دهد. این بیماری باعث بروز ناگهانی درد سینه، اودینوفاژی (درد هنگام بلع) و دیسفاژی می‌شود. در موارد شدید ممکن است خونریزی روی دهد. تب، لرز، استفراغ، تهوع و لکوستیوز محتمل است. اندوسکوپی و بیوپسی از ضایعات در تشخیص کمک کننده است. درمان با **آسیکلوویر** است [۱]. در افراد سالم، بعد از ۱-۲ هفته، بیماری اغلب خود محدود شونده است و درمان حمایتی است. می‌توان از آسیکلوویر یا فامسیکلوویر برای درمان استفاده کرد. در صورتی که مقاومت در برابر آسیکلوویر دیده شود فوسکارنت (۹۰mg/kg وریدی هر ۱۲ ساعت) برای ۴-۲ هفته ممکن است مفید باشد [۱].

R_x Acyclovir (Cap 200, 400mg) 200mg PO, 5 times per day for 7-10 days; for immunocompromised patients: 400mg PO 5 times per day for 14-21 days. In patients with odynophagia: Acyclovir (Injection 250, 500mg) 5mg/kg IV q8h, for 7-14 days [1].

Or: Valacyclovir (Tab 500, 1000mg) 1 g PO tid [1]

Or: Famcyclovir (Tab 125, 250, 500mg) 500mg PO tid [1].

ازوفازیت سایتومگالوویروس (CMV)

ازوفازیت سایتومگالوویروس تنها در نقص ایمنی روی می‌دهد درمان با **گان سیکلوویر** یا **والاسیکلوویر** است.

R_x Gancyclovir (Injection 500mg) 5mg/kg every 12h [1].

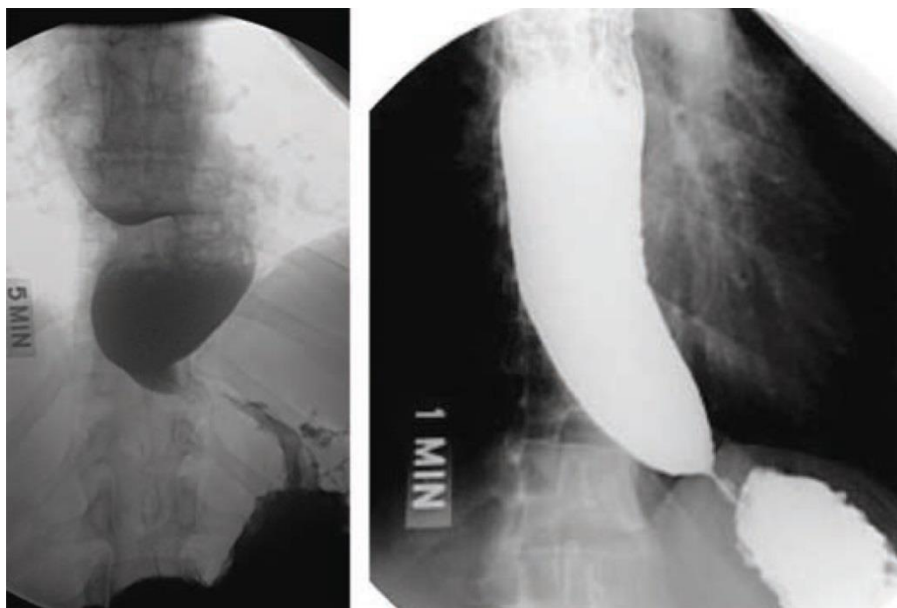
R_x Valgancyclovir (Tab 450mg) 900mg po every 12h [1].

آشالازی Achalasia

یک نقص حرکتی مری است که در آن دریچه تحتانی مری هنگام بلع به‌طور طبیعی شل نمی‌شود و تنه مری دچار انقباضات غیرطبیعی می‌شود. علائم اصلی عبارتند از دیسفاژی (مایع و جامد)، درد سینه، رگورژیتاسیون و کاهش وزن. بیماران با آشالازی پیشرفته در خطر برونشیت، پنومونی یا آبسه ریوی در نتیجه رگورژیتاسیون و

آسپیراسیون هستند [۱].

تشخیص آشالازی با گرافی بلع باریوم و یا مانومتری مری است و اندوسکوپی جهت رد آشالازی کاذب کاربرد دارد. در رادیوگرافی سینه (CXR) فقدان هوای معده دیده می‌شود. گاه سطح مایع هوا در مדיاستن در عکس ایستاده دیده می‌شود. بلع باریوم نشان دهنده دیلاتاسیون مری و سیگموئید شدن آن است. در رادیوگرافی بیمار مبتلا به آشالازی با بلع باریوم، قسمت انتهایی مری نشان دهنده یک باریک شدگی پابرجای منقار مانند است که نمایان گر این است که اسفنکتر تحتانی مری شل نشده است [۱].



شکل ۴-۵. آشالازی با اتساع مری، باریک شدگی محل اتصال گاستروازوفازیا و سطح مایع - هوا در مری. مثال سمت چپ نشان دهنده دفورمیتة سیگموئید با بیماری پیشرفته است [۱].

درمان آشالازی

- ☑ به بیمار توصیه می‌شود غذاهای نرم مصرف کند.
- ☑ درمان‌های دارویی به‌طور موقت استفاده می‌شوند و درکل چندان مؤثر نیستند. نیترات‌ها و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم قبل از مصرف غذا تجویز می‌شوند و ممکن است فشار خون را کاهش دهند [۱].
- ☑ سیلدنافیل و سایر مهارکننده‌های فسفودی‌استراز در کاهش فشار اسفنکتر تحتانی مری (LES) مفید هستند اما به علت عوارض کاربرد بالینی محدودی دارند [۱].
- ☑ تزریق آندوسکوپی سم بوتولینوم حداقل به مدت ۶ ماه سبب بهبود دیسفاژی می‌شود [۱].

☑ دیلاتاسیون با فشار هوا (pneumatic dilation) و میوتومی هِلر (Heller) تنها درمان درازمدت هستند. پرفوراسیون عارضه اصلی اتساع با فشار هواست [۱].

پاره شدن مری Esophageal Rupture

پاره شدگی مری در ۷۵ درصد موارد ایاتروژنیک است و به دنبال اندوسکوپی، دیلاتاسیون تنگی، لوله Sengstaken-Blackmore و درمان علامتی کانسر با لیزر ممکن است روی دهد. پاره شدگی پس از استفراغ (سندرم Boerhaave) مسئول ۱۵-۱۰ درصد موارد است. اجسام خارجی، تروما و بدخیمی علل دیگر هستند [۶].

☑ علائم بالینی شامل درد شدید و منتشر در سینه، گردن و شکم است که به پشت و شانه‌ها منتشر می‌شود. بلع باعث تشدید درد می‌شود. سفتی شکم همراه با تب و کاهش فشارخون روی می‌دهد. تاکی پنه و تاکی کاردی شایع است. در پارگی مری گردنی آفیزم زیرجلدی محتمل است [۶]. پنومومدیاستن محتمل است [۱].

☑ در صورت نشت محتویات مری به مدیاستن، مدیاستنیت نکروزان برق‌آسا با عفونت چند میکروبی ایجاد می‌شود که می‌تواند به سرعت منجر به شوک و مرگ شود. پرفوراسیون به پلور و پریتونئ نیز می‌تواند روند مشابهی داشته باشد. تشخیص افتراقی شامل انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریه، حوادث آنورت، بیماری زخم پپتیک و علل شکم حاد است.

☑ در صورت پرفوراسیون داخل توراکس، در ۵۰ درصد موارد **رادیوگرافی سینه (CXR)**، افوزیون پلور دیده می‌شود.

☑ **ازوفاگوگرافی** با مواد حاجب اشعه محلول مایع (گاستروگرافین)، اغلب منجر به تشخیص می‌شود [۶] در صورت عدم وجود نشت گاستروگرافین میزان کمی باریوم رقیق شده برای تأیید تشخیصی به کار می‌رود [۱].

☑ **اندوسکوپی، سی‌تی‌اسکن، توراستنز** در صورتی مفید هستند که ازوفاگوگرافی منفی باشد (۲۵-۱۰ درصد منفی کاذب دارد) [۶].

درمان پارگی مری

☑ بیماران مبتلا به شوک باید به سرعت احیا شوند.

☑ درمان شامل ساکشن از طریق لوله نازوگاستریک، آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف وریدی است [۱]. مثلاً می‌توان **پپراسیلین تازوباکتام** ۳/۳۷۵ گرم وریدی یا ترکیبی از **سفوتاکسیم** یا **سفترایکسون** همراه با **کلیندامایسین** یا **مترونیدازول** تجویز کرد [۶].

☑ مشاوری جراحی باید به محض مسجل شدن تشخیص انجام شود تا درناژ جراحی و ترمیم محل نشت به سرعت انجام شود [۱].

☑ در موارد غیرقابل جراحی مثل تومور پرفوره و پرفوراسیون‌های ایاتروژنیک غیرقابل جراحی مگنه کردن اندوسکوپی و استنت گذاری ممکن است کمک کننده باشد [۱].

بیماری زخم پپتیک (Peptic Ulcer Disease (PUD)

بیماری زخم پپتیک (PUD) شامل زخم معده و دئودنوم است که به صورت شکستگی در سطح مخاطی با اندازه بیش از ۵ میلی‌متر و محدود به عمق زیر مخاط مشخص می‌شود. هلیکوباکتر پیلوری و داروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی (NSAIDs) مهم‌ترین عوامل خطر برای زخم پپتیک هستند. برخلاف زخم دئودنوم که در آن‌ها بدخیمی نادر است، ممکن است زخم معده ناشی از بدخیمی باشد [۱].

علائم بالینی، معاینه فیزیکی و یافته‌های آزمایشگاهی

✓ درد شکم در زخم پپتیک شایع است ولی در هر دو، ارزش پیش‌بینی کننده کمی دارد. با این حال ممکن است زخم پپتیک به‌خصوص در افراد مسن و در بیماری مخاطی ناشی از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی بدون علامت باشد. در زخم پپتیک، درد اپیگاستر به صورت سوزش یا ناراحتی زجر آور توصیف می‌شود. درد تپیک در زخم دئودنوم ۹۰ دقیقه تا ۳ ساعت بعد از مصرف غذا ایجاد می‌شود و اغلب با غذا یا آنتی‌اسید بهبود می‌یابد. دردی که بیمار را از خواب بیدار می‌کند، مهم‌ترین علامت مشخص کننده است که در دو سوم موارد زخم دئودنوم وجود دارد. درد زخم معده ممکن است با غذا تشدید شود. تهوع و کاهش وزن در بیماران مبتلا به زخم معده شیوع بیشتری دارند. وقوع درد شدید و منتشر شکم ممکن است نشان دهنده پرفوراسیون باشد. دردی که با غذا، تهوع و استفراغ موارد هضم نشده همراه است، پیشنهاد کننده انسداد خروجی معده است. مدفوع قیری یا استفراغ قهوه‌ای رنگ (coffee-ground) نشان دهنده خونریزی است. در بیماری که علائم سوء هضم (dyspepsia) دارند، تنها در کمتر از ۳۰ درصد زخم دیده می‌شود [۱].

✓ در معاینه، شایع‌ترین یافته تندرns اپیگاستر است که ارزش تشخیصی مستقل کمی دارد. تاکی‌کاردی و اورتواساز پیشنهاد کننده دهیدراتاسیون ناشی از استفراغ یا خونریزی فعال گوارشی هستند. تندرns شدید شکم می‌تواند نشانه پرفوراسیون باشد [۱].

✓ اثبات وجود زخم نیاز به تشخیص رادیوگرافیک (با باریم) یا اندوسکوپی دارد. با این حال، در بیماران کمتر از ۴۵ سال علامت‌دار، انجام تست هلیکوباکتر پیلوری و درمان ریشه شکنی آن بدون انجام اندوسکوپی نیز مناسب خواهد بود. روش‌هایی که برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری استفاده می‌شوند عبارتند از اوره‌آز بیوپسی با اندوسکوپ و روش‌های غیرتهاجمی مثل تست اوره‌آز تنفسی و تست آنتی‌ژن مدفوعی و ادراری [۱].

درمان زخم پپتیک

برای درمان خونریزی گوارشی به قسمت خونریزی گوارشی از همین فصل مراجعه کنید.

✓ برای جلوگیری از عود مجدد در صورت وجود هلیکوباکتر پیلوری باید آن را ریشه کن کرد؛ درمان ضداسید انجام شود و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) مصرف نشوند [۱].

✓ درمان‌های ضداسید در زخم دئودنوم ۴-۶ هفته و در زخم معده حدود ۳ ماه توصیه می‌شود. مهارکننده‌های پمپ پروتون بهترین انتخاب هستند و بهتر است صبح قبل از غذا خوردن مصرف شوند. این داروها از داروهای

ضدهیستامینی H2 موثرترند.

- R_x** Omeprazole (Cap 20mg) 20 daily [1]
Or: Pantoprazole (Tab 20, 40mg) 40mg daily [1]
Or: Esomeprazole (Cap 20, 40mg) 20 mg daily [1]
Or: Lanzoprazole (Cap 30mg) 30 mg daily [1]
Or: Rabeprazole (Tab 10, 20mg) 20mg daily [1]

☑ داروهای ضدهیستامینی H2 نیز در کاهش اسید موثرترند و از دارونما موثرترند.

- R_x** Cimetidine (Tab 200mg) 400mg bid [1]
Or: Ranitidine (Tab 150mg) 300mg at night [1]
Or: Famitidine (Tab 20, 40 mg) 40mg at night [1]
Or: Nizatidine (Tab 300mg) 300mg at night [1]

☑ داروهای ضداسید امروزه به‌ندرت به عنوان درمان اول در نظر گرفته می‌شوند ولی هنوز توسط بیماران برای رفع علائم مورد استفاده قرار می‌گیرند. شایع‌ترین دارو مخلوط هیدروکسید آلومینیوم و هیدروکسید منیزیم است که اولی منجر به یبوست می‌شود و دومی مسهل است. ترکیبات حاوی منیزیم نباید در نارسایی کلیوی مزمن استفاده شوند زیرا احتمال هیپرمنیزمی وجود دارد. کرنات کلسیم و بیکربنات سدیم هم داروهای ضداسید قوی هستند که مشکلات مختلفی ایجاد می‌کنند. استفاده طولانی‌مدت از کرنات کلسیم می‌تواند منجر به سندرم شیر قلیا (هیپرکلسمی، هیپرفسفاتمی، سنگ کلیه و پیشرفت به نارسایی کلیه شود. بیکربنات سدیم منجر به آلكالوز متابولیک می‌شود [۱].

☑ **میزوپروستول** (Misoprostol) یک آنالوگ پروستاگلاندین است که از مخاط محافظت می‌کند و با دوز ۲۰۰ میکروگرم ۴ بار در روز تجویز می‌شود و در پیش‌گیری از زخم معده کمک کننده است. شایع‌ترین مسمومیت میزوپروستول اسهال است. سایر سمیت‌ها خونریزی و انقباضات رحمی هستند. میزوپروستول در خانم‌های حامله ممنوع است [۱] زیرا منجر به سقط می‌شود.

☑ سوکرالفات (Sucralfate) یک نمک پیچیده سوکروز است که در آب حل نمی‌شود و روی مخاط معده و دئودنوم قرار می‌گیرد و به محل‌های ایجاد زخم وصل می‌شود. مسمومیت با دارو نادر است و عارضه بیشتر شامل یبوست است. این دارو حاوی آلومینیوم است و در نارسایی کلیه برای اجتناب از مسمومیت با آلومینیوم نباید استفاده شود. دوز استاندارد سوکرالفات ۱ گرم روزی ۴ بار است [۱].

☑ بیشترین تاثیر هلیکوباکتر پیلوری (H. Pylori) در بیماری زخم پپتیک، توانایی آن در ایجاد عود است و ریشه‌کنی آن باعث کاهش خونریزی مکرر از زخم می‌شود. بنابراین همه موافق هستند که باید این میکروب در مبتلایان به زخم پپتیک ریشه‌کن (eradicate) شود. برای ریشه‌کنی این میکروب هیچ دارویی به تنهایی موثر نیست و اغلب درمان ترکیبی ۱۴ روزه بهترین تاثیر را دارد [۱]. از بین موارد مذکور در جدول، رژیم سه‌دارویی زیر ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری بسیار مناسبی دارد و مصرف آن توسط بیمار آسان است. در صورت در دسترس نبودن لانزوپرازول می‌توان امپرازول روزی ۲ بار را جایگزین کرد.

- R_x** Lansoprazole (Cap 30mg) 30mg bid
 + Clarithromycin (Tab 250, 500mg) 500mg bid
 + Amoxicillin (Cap 250, 500mg) 1gr bid

جدول ۱۱-۵. درمان‌های توصیه خط اول برای عفونت با هلیکوباکتر پیلوری [۸]

Clarithromycin triple	PPI (standard or double dose)	BID	14
	Clarithromycin (500mg)	BID	
	Amoxicillin (1 g) or Metronidazole (500 mg TID)	BID	
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	BID	10-14
	Bismuth subcitrate (120–300 mg) or Subsalicylate (300 mg)	QID	
	Tetracycline (500 mg)	QID	
	Metronidazole (250mg)	QID	
	Metronidazole (500 mg)	TID or QID	
Concomitant	PPI (standard dose)	BID	10-24
	Clarithromycin (500 mg)	BID	
	Amoxicillin (1 g)	BID	
	Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	
Sequential	PPI (standard dose)	BID	5-7
	PPI, Clarithromycin (500 mg) + Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	
Hybrid	PPI (standard dose) + Amox (1 g)	BID	7
	PPI, Amox, Clarithromycin (500mg), Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	7
Levofloxacin triple	PPI (standard or double dose) + Amox (1 g)	BID	5-7
	Levofloxacin (500 mg)	QD	
	Amox (1 g)	BID	
Levofloxacin sequential	PPI (standard or double dose) + Amox (1 g)	BID	5-7
	PPI, Amox, Levofloxacin (500 mg QD), Nitroimidazol (500 mg) ^c	BID	5-7
LOAD	Levofloxacin (250 mg)	QD	7-10
	PPI (double dose)	QD	
	Nitazoxanide (500 mg)	BID	
	Doxycycline (100 mg)	QD	

C, Metronidazole or tinidazole.

Abbreviations: BID, twice daily; PPI, proton pump inhibitor; TID, three times daily; QD, once daily; QID, four times daily.

☑ در صورت نیاز قطعی به ادامه درمان با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) در مبتلایان به زخم پپتیک، این داروها باید با مهارکننده پمپ پروتون مصرف شوند. برای پیش‌گیری از زخم پپتیک در افرادی که این داروها را مصرف می‌کنند توصیه‌های جدول پیش‌گیری کمک کننده است.

جدول ۱۲-۵. درمان پیش‌گیری از زخم پپتیک گاستریت اروزو [۱].

وضعیت بالینی	توصیه
زخم فعال قطع NSAID	آنتاگونیست H2 یا مهارکننده پمپ پروتون
زخم فعال ادامه NSAID	مهارکننده پمپ پروتون
درمان پیش‌گیرانه	میزوپروستول
	مهارکننده پمپ
	مصرف مهارکننده انتخابی COX-2
عفونت هلیکوباکتر پیلوری هم‌زمان	ریشه‌کنی در صورت وجود زخم فعال یا سابقه زخم پپتیک

بیماری التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease (IBD)

بیماری التهابی روده التهاب ایدیوپاتیک و مزمن روده‌هاست که در «کولیت اولسرو» و «کرون» دو نوع عمده آن هستند.

علامت اصلی کولیت اولسرو اسهال، خونریزی از مقعد، تنموس (زورپیچ)، دفع موکوس و درد کرامپی شکم است. شدت علائم با وسعت بیماری مرتبط است. تب، بی‌اشتهایی، استفراغ و کاهش وزن در موارد متوسط تا شدید وجود دارد [۱].

جدول ۱۳-۵. تظاهرات کولیت اولسرو [۱]

علامت	خفیف	متوسط	شدید
دفع مدفوع	کمتر از ۴ بار در روز	۴-۶ بار در روز	بیش از ۶ بار در روز
خون در مدفوع	کم	متوسط	شدید
تب	ندارد	کمتر از ۳۷/۵	بیش از ۳۷/۵
تاکی کاردی	ندارد	کمتر از ۹۰	بیش از ۹۰
آنمی	خفیف	بیش از ۷۵ درصد	کمتر از ۷۵ درصد
ESR	کمتر از ۳۰	-	بیش از ۳۰
اندوسکوپی	اریتم، کاهش الگوی عروقی، گرانولاریته ریز در سطح مخاط	اریتم قابل توجه، گرانولاریته خشن، عدم وجود علائم عروقی، خونریزی تماسی، بدون زخم، اریتم شدید	خونریزی خود به خود، وجود زخم

یافته‌های آزمایشگاهی کولیت اولسرو

☑ **شمارش سلول‌های خون (CBC):** در بیماری فعال، ممکن است کاهش هموگلوبین و افزایش پلاکت (به عنوان واکنش دهنده فاز حاد) دیده شود [۱]. لکوسیتوز ممکن است مشاهده شود اما شاخصی برای فعالیت بیماری نیست [۱].

- ☑ **مارکرهای التهاب CRP و ESR** در فاز فعال بیماری بالاست.
- ☑ **آلبومین سرم** در افراد بدحال کاهش سریع دارد [۱].
- ☑ **آزمایش مدفوع (S/E)** برای رد کولیت میکروبی انجام می‌شود.
- ☑ اندازه‌گیری سطح کالپروتکتین و لاکتوفرین مدفوع در موارد زیر کاربرد دارد: (۱) افتراق بیماری التهابی روده (IBD) از سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)؛ (۲) بررسی فعال بودن بیماری کرون؛ (۳) تعیین میزان عود بیماری کرون پس از جراحی [۱].
- ☑ **سیگموئیدوسکوپی** برای بررسی ظاهر روده و انجام بیوپسی اغلب قبل از شروع درمان انجام می‌شود [۱].
- ☑ **عکس ساده شکم** (خواهی به پشت) در موارد حملات شدید بیماری باید انجام شود تا بیمار از نظر مگاکولون توکسیک بررسی شود [۱].
- ☑ **آنزیم‌های کبدی (ALT, AST, ALP)** ممکن است بالا رفته باشند. به‌خصوص بالا رفتن آلکالن فسفاتاز (ALP) ممکن است مطرح کننده کلانژیت اسکروزان اولیه باشد.

عوارض کولیت اولسرو

- ۱- **خونریزی حجیم** در صورت نیاز ۸-۶ واحد خون در مدت ۴۸-۲۴ ساعت کولکتومی اندیکاسیون دارد [۱].
- ۲- **مگاکولون توکسیک**: دیامتر کولون عرضی بیش از ۶ سانتی‌متر می‌شود و هوستراسیون از دست می‌رود و بیمار از نظر بالینی توکسیک می‌شود [۱]. عوامل مستعدکننده مگاکولون توکسیک عبارتند از: اختلالات الکترولیتی، مصرف داروهای مخدر و آنتی‌کولینرژیک‌ها، باریوم انما و کولونوسکوپی.
- ۳- **پرفوراسیون** عارضه‌ای نادر ولی بسیار خطرناک است زیرا به‌خصوص در صورت مصرف گلوکوکورتیکوئید، علائم فیزیکی پرتونیت ممکن است واضح نباشند.
- ۴- **انسداد** در ۱۰ درصد موارد در کولیت اولسرو روی می‌دهد.

تظاهرات بالینی کرون

بیماری کرون به‌صورت التهاب حاد یا مزمن روده است که دو الگوی انسدادی ایجادکننده فیروز و تنگی یا الگوی نفوذی-فیستولی دارد. شایع‌ترین محل درگیری ایلئوم انتهایی است. گاهی علائم ممکن است از آپاندیسیت حاد تقلید کنند و به صورت درد قسمت تحتانی راست شکم، یک توده قابل لمس، تب و لوکوسیتوز ظاهر یابد. در این شرایط آپاندیسیت را می‌توان تنها با لاپاروتومی رد کرد [۱]. اغلب درد، بی‌اشتهایی، اسهال (غیرخونی) و کاهش وزن وجود دارد [۶].

تظاهرات خارج روده‌ای بیماری التهابی روده (IBD)

- ۱- **اریتم ندوزوم**: که به صورت ندول‌های گرم، قرمز، دردناک به اندازه ۵-۱ سانتی‌متر در سطح قدامی تحتانی ساق پا، مچ پا، ران و بازوها هستند. درمان آن درمان بیماری زمینه‌ای است [۱].
- ۲- **پیودرما گانگرنوزوم**:

که به صورت یک پوستول شروع می‌شود و به صورت هم‌مرکز (Concentric) منتشر می‌شود و پوست سالم را درگیر می‌کند. سپس زخمی می‌شود و لبه‌های بنفش آن با حاشیه‌ای از اریتم محصور می‌شود. در مرکز آن، بافت

نکروتیک همراه خون و اگرودا وجود دارد. برای درمان ممکن است نیاز به آنتی‌بیوتیک وریدی، گلوکوکورتیکوئید وریدی، داپسون، تالیدومید، سیکلوسپورین وریدی، آزاتیوپرین یا انفلکسیماب باشد. بیماری یک سیر مستقل از درگیری روده دارد و به کولکتومی پاسخ ضعیفی می‌دهد [۱].

جدول ۱۴-۵. تظاهرات متفاوت بالینی، اندوسکوپی و رادیوگرافیک کرون و کولیت اولسرو [۱].

بالینی	کولیت اولسرو	بیماری کرون	اندوسکوپی	کولیت اولسرو	بیماری کرون
خون قابل دیدن در مدفوع	دارد	گاهی	سالم ماندن رکتوم	نادر	شایع
موکوس	دارد	گاهی	بیماری ادامه‌دار	دارد	گاهی
علائم سیستمیک	گاهی	شایع	حالت سنگفرشی	ندارد	دارد
درد	گاهی	شایع	گرانولوم در بیوپسی	ندارد	گاهی
توده شکمی	نادر	دارد			
بیماری پری آنال مشخص	ندارد	شایع	رادیوگرافیک		
فیستول	ندارد	دارد	غیرطبیعی بودن روده کوچک	ندارد	دارد
انسداد روده کوچک	ندارد	دارد	ایلئوم ترمینال غیرطبیعی	ندارد	دارد
انسداد کولون	نادر	شایع	کولیت قطعه‌ای	ندارد	دارد
پاسخ به آنتی‌بیوتیک	ندارد	دارد	کولیت غیرقرینه	ندارد	دارد
عود پس از جراحی	ندارد	دارد	تنگی	گاهی	شایع

۳- آرتريت محيطی: به صورت غیرقرینه، پلی آرتیکولار و مهاجر است و اغلب مفاصل بزرگ را درگیر می‌کند و با تشدید بیماری بدتر می‌شود. درمان با کاهش التهاب روده است. کولکتومی در کولیت اولسرو شدید اغلب سبب بهبود آرتريت می‌شود [۱].

۴- اسپوندیلیت آنکیلوزان باعث درد لگن و مهره‌ها می‌شود. شدت آن با میزان فعالیت بیماری ارتباطی ندارد. در کرون شایع‌تر از کولیت اولسرو است. دو سوم از بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده که به اسپوندیلیت آنکیلوزان، مبتلا هستند HLA-B27 مثبت هستند [۱].

۵- عوارض چشمی: شایع‌ترین عوارض کنژکتیویت، یوئیت قدامی و اپی‌اسکلریت هستند. برای درمان یوئیت گاه نیاز به کورتیکواستروئید است. اپی‌اسکلریت با گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی درمان می‌شود [۱].

۶- عوارض کبدی - صفراوی: ممکن است کبد چرب، سنگ کیسه صفرا و مجاری صفراوی، کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) - که با ERCP تشخیص داده می‌شود- ایجاد شود. [۱].

۷- مشکلات اورولوژیک: شایع‌ترین عوارض سنگ‌ها، انسداد حالب و فیستول‌های ایلئوم - مثانه هستند [۱].

۸- خطر حوادث ترومبوآمبولیک مثل آمبولی ریه، ترومبوز ورید عمقی (DVT) و حوادث عروقی مغز و آمبولی شریانی در بیماری التهابی روده (IBD) افزایش می‌یابد [۱].

درمان کولیت اولسرو و بیماری کرون (IBD)

☑ در موارد بیماری متوسط تا شدید، بیماران باید بستری شوند. مایعات داخل وریدی برای اصلاح اختلالات الکترولیتی و دهیدراتاسیون تجویز می‌شوند [۶].

☑ **آمینوسالسیلیک اسید (5-ASA):** این ترکیبات در درمان برای فروکش کردن بیماری و درمان نگهدارنده در کولیت اولسرو مفید است؛ ولی در فروکش کردن علائم بیماری کرون نقش محدودی دارند و نقش واضحی در درمان نگهدارنده بیماری کرون ندارند.

☑ **سولفاسالازین** در کولون به 5-ASA و سولفاپیریدین تبدیل می‌شود و در موارد خفیف تا متوسط کولیت اولسرو درمان مفیدی است و گاه در درمان کولیت کرون هم به کار می‌رود؛ البته عوارض جانبی زیاد سبب محدودیت در مصرف آن شده است. اگرچه سولفاسالازین در دوزهای بالا (۶ تا ۸ گرم در روز) اثر بیشتری دارد، واکنش‌های آلرژیک یا عوارض مثل سردرد، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ زیاد هستند. عوارض شایع 5-ASA شامل سردرد، تهوع، ریزش مو و درد شکمی هستند. عوارض نادر، اختلال عملکرد کلیوی، هم‌چوری، پانکراتیت و بدتر شدن معکوس کولیت هستند. بالسالازید (Balsalazide) ۹-۶/۷۵ گرم در روز از دیگر داروهای 5-ASA مورد استفاده است [۱]. در کرون تجویز ۳-۴ گرم سولفاسالازین در روز در موارد خفیف تا متوسط کافی است [۶].

☑ داروهای جدیدتر از جمله **مسالامین یا مسالازین** عوارض کمتری دارند. دلزیکول (Delzicol) و آساکول با دوز بالا (Asacol HD) شکل‌های پوشش‌دار روده‌ای مسالامین هستند. آساکول به دلیل ذی‌بوتیل فتالات (DBP) که با اثرات سوء در دستگاه تناسلی مردان همراه بوده است با دلزیکول جایگزین شده است. لیالدا (Lialda) یک فرمول یک بار در روز مسالامین است که برای آزاد شدن در کولون طراحی شده است. آپریسو (Apriso) حاوی گرانول‌های کپسول‌دار مسالامین است که دارو را به ایلئوم انتهایی و کولون می‌رساند. پنتاسا (Pentasa) نیز فرمول دیگری از مسالامین است که دارو را به روده کوچک تا کولون دیستال می‌رساند. سالوفاک (Salofalc) داروی آهسته رهش دیگری است که در اروپا تایید شده است. انمای رواسا (Rowasa) یکی از اشکال مسالامین، در کولیت اولسروی دیستال خفیف تا متوسط موثر است. درمان ترکیبی با داروی خوراکی و انما، هم در کولیت اولسروی دیستال و هم در کولیت اولسروی وسیع، از هر یک ارز این درمان‌ها به تنهایی موثرتر است. شیاف کاناسا (canasa) که از مسالامین ساخته شده‌اند، در درمان پروکتیت موثرند [۱]. سولفاسالازین و مسالازین در حاملگی نیز امن هستند ولی باید فولات تکمیلی تجویز شود.

جدول ۱۵-۵. داروهای 5-ASA خوراکی [۱]

Preparation	محل آزاد شدن	Dose
Sulfasalazine (500 mg) (Azulfidine)	کولون	3-6g (acute) 2-4 g (maintenance)
Balsalazide (750 mg) (Colazal)	کولون	6.75-9 g
Delayed-Release		
Mesalamine (400, 800 mg) (Delzicol, Asacol HD)	ایلئوم دیستال کولون	2.4-4.8mg (acute) 1.6-4.8 g (maintenance)
Mesalamine (1.2 g) (Lialda)	ایلئوم، کولون	2.4-4.8g
Controlled-Release		
Mesalamine (250, 500, 1000 mg) (Pentasa)	معده، کولون	2-4g (acute) 1.5-4g (maintenance)
Delayed- and Extended-Release		
Mesalamine (0.375 g) (Apriso)	ایلئوم، کولون	1.5g (maintenance)

☑ **گلوکوکورتیکوئید خوراکی یا تزریقی** در کولیت اولسروی فعال که به درمان با 5-ASA پاسخ نمی‌دهد شروع می‌شود. از آنجایی که گلوکوکورتیکوئید نقشی در درمان نگهدارنده کولیت اولسرو یا کرون ندارد پس از بهبود بالینی، گلوکوکورتیکوئید با سرعت ۵ میلی‌گرم در هفته (یا کمتر) قطع می‌شود. بودزوناید یک گلوکوکورتیکوئید جدید است که در درمان کولیت اولسرو کاربرد دارد و با رهش کنترل شده در ایلئوم در بیماری کرون ایلئوکولیک تقریباً معادل پردنیزولون بوده و عوارض کمتری داشته است و نیاز به قطع تدریجی (tapering) ندارد. گلوکوکورتیکوئیدها جهت استفاده در حاملگی امن می‌باشند و در موارد بیماری متوسط تا شدید استفاده می‌شوند [۱]. بیماری پوستی و ضایعات چشمی و آرتریت محیطی به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند.

R_x Prednisone (Tab 50mg) 40-60mg/day in the morning [1]

Or: Hydrocortisone (Injection 100mg) 300mg/day IV [1] (100mg IV tid) [1]

Or: Methylprednisolone (Injection 40, 250, 500, 1000mg), 40–60 mg/d [1]

Or: Budesonide (Cap 3, 9mg Tab 9mg) 9mg daily for 8 weeks

☑ **گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی** در موارد کولیت دیستال و نیز به‌عنوان درمان کمکی در بیماران با درگیری رکتوم همراه با بیماری پروگزیمال‌تر کاربرد دارند. انمای هیدروکورتیزون یا کف آن ممکن است بیماری فعال را کنترل کنند ولی در درمان نگهدارنده نقشی ندارد. انما توسط رکتوم جذب می‌شود و می‌تواند سبب ساپرس شدن آدرنال در درازمدت شود. درمان موضعی با 5-ASA نسبت به درمان موضعی استروئید در درمان کولیت اولسرو دیستال مفیدتر است [۱].

☑ **آنتی‌بیوتیک‌ها** نقشی در درمان موارد فعال یا خاموش ندارند اگرچه پروکنیت ناشی از کولکتومی و آناستوموز ایلئوم به آنوس اغلب به **مترونیدازول** یا **سیپروفلوکساسین** پاسخ می‌دهد [۱]. مترونیدازول در درمان فیستول‌ها و بیماری کرون پری‌آنال با دوز ۲۰-۱۵ mg/kg/day مؤثر است. همچنین سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز در درمان بیماری کرون التهابی، عوارض پری‌آنال و فیستول مؤثر است [۱]. از عوارض سیپروفلوکساسین تاندونیت و پارگی تاندون است و از مصرف آن در دوران بارداری باید اجتناب نمود [۱].

☑ **سیکلوسپورین** در کولیت اولسروی شدید مقاوم به درمان با گلوکوکورتیکوئید وریدی با دوز به‌صورت وریدی مفید است. سیکلوسپورین جایگزینی برای کولکتومی است. موفقیت درمان طولانی مدت با سیکلوسپورین خوراکی آن‌قدر دراماتیک نیست ولی در صورت شروع آزاتیوپرین یا ۶-مرکاپتوپورین هنگام ترخیص، پسریت بیماری ادامه خواهد یافت. مقدار خونی دارو، باید ۳۵۰-۱۵۰ ng/ml باشد. در تجویز سیکلوسپورین باید مراقب اختلال عملکرد کلیوی بود. هیپرتانسیون، هیپرپلازی لثه، پرمویی، پاراستزی، ترمور، سردرد و اختلالات الکترولیتی (و در نتیجه تشنج)، عفونت فرصت‌طلب (مثل پنوموسیستیس کارینی) شایعند [۱].

R_x Cyclosporine (Injection 50mg/ml) 2-4mg/kg/day IV [1]

☑ **آزاتیوپرین و ۶-مرکاپتوپورین** در درمان بیماری التهابی روده (IBD) وابسته به گلوکوکورتیکوئید، برای قطع و کاهش گلوکوکورتیکوئید استفاده می‌شوند. اثرات دارو ممکن است بعد از ۳-۴ هفته ظاهر شود. اغلب این داروها خوب تحمل می‌شوند ولی پانکراتیت در چند هفته اول محتمل است سایر عوارض، تهوع، تب، راش، سرکوب مغز استخوان و هپاتیت هستند [۱].

R_x Azathioprine (Tab 25,50mg) 2-3mg/kg/day [1]

R_x Mercaptopurine (Tab 50mg) 1-1.5mg/kg/day [1]

☑ **متوتروکسات** با کاهش تولید انترلوکین ۱، همزمان با درمان بیولوژیک، جهت کاهش تولید آنتی‌بادی و بهبود پاسخ به درمان تجویز می‌شود. توکسیسیته احتمالی شامل لوکوپنی و فیبروز کبدی نیاز به بررسی آنزیم‌های کبدی و CBC دارند [۱].

R_x Methotrexate (Injection 5,10,50,100,1000mg/10ml) 15- 25mg/week IM or SC [1]

☑ تاکرولیموس ۱۰۰ برابر قوی‌تر از سیکلوسپورین است و برای جذب به صفرا یا سلامت مخاطی وابسته نیست و در کرون علی‌رغم درگیری قسمت پروگزیمال روده کوچک، جذب خوراکی خوبی دارد و در کولیت اولسرو یا کرون مقاوم به استروئید نیز موثر است [۱].

☑ **اولین درمان ضد TNF** که برای درمان کرون و کولیت اولسروی متوسط تا شدید تایید شد، اینفلیکسیماب (infliximab) بود. بیماری کرون فعال که به گلوکوکورتیکوئید، ۶-مرکاپتوپورین یا 5-ASA مقاوم است، به اینفلیکسیماب (۵mg/Kg) پاسخ می‌دهد و اغلب نیاز به تجویز مجدد هر ۸ هفته دارد. این دارو همچنین در فیستول مقاوم پری‌آنال و روده‌ای پوستی موثر است. ادالیموماب (adalimumab)، سرتولیزوماب پگول (certolizumab pegol) و گلیوموماب (golimumab) از داروهای دیگر این خانواده برای درمان کرون و کولیت اولسروی متوسط تا شدید هستند [۱].

☑ بیماران مبتلا به بیماری کرون فعال، به استراحت روده و تغذیه کامل وریدی یا روده‌ای پاسخ می‌دهند که به اندازه گلوکوکورتیکوئید در برطرف کردن علائم حاد کرون مفید است ولی در درمان نگهدارنده اثر مشابه ندارد. برخلاف بیماری کرون در کولیت اولسرو مداخلات تغذیه‌ای باعث کاهش التهاب نمی‌شوند [۱].

☑ همه موارد **مگا‌کولون توکسیک** بدون توجه به علت آن باید در بخش مراقبت ویژه (ICU) بستری و تحت نظر باشند. احیا با مایعات، اصلاح اختلالات آزمایشگاهی، تجویز آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف، استراحت کامل روده‌ای، کاهش فشار بر روی روده روده با لوله نازوگاستریک (NG-Tube) و مشاوره جراحی باید انجام شود. گلوکوکورتیکوئیدهای وریدی برای همه بیماران مبتلا به مگا‌کولون توکسیک مرتبط با بیمار التهابی روده (IBD) توصیه می‌شود و حتی در مطالعات تجربی نشان داده شده که دگزامتازون قطر کولون را کاهش می‌دهد [۱۷].

R_x Hydrocortisone (Injection 100mg) 100mg IV tid or qid or continuous infusion [17]

☑ بیماران مبتلا به مگا‌کولون توکسیک که به درمان گلوکوکورتیکوئید تزریقی طی سه روز پاسخ ندهند به‌عنوان درمان خط دوم باید اینفلیکسیماب (infliximab) یا سیکلوسپورین (cyclosporine) دریافت کنند. پرفوراسیون، خونریزی حجیم، افزایش نیاز به ترانسفوزیون، بدتر شدن علائم توکسیک بیمار و پیشرفت اتساع کولونی اندیکاسیون‌های قطعی جراحی در هر زمانی هستند. به‌علاوه بیشتر جراحان در صورتی که اتساع کولون بعد از ۴۸ تا ۷۲ ساعت باقی بماند کولکتومی را پیشنهاد می‌کنند [۱۷].

☑ **داروهای ضداسهال** نباید در موارد شدید یا مگا‌کولون توکسیک استفاده شوند.

☑ **درمان جراحی** در در کولیت اولسرو و بیماری کرون ممکن است ضروری باشد.

جدول ۱۶-۵. اندیکاسیون‌های جراحی در کولیت اولسرو بیماری کرون [۱]

بیماری کرون	کولیت اولسرو
روده باریک تنگی و انسداد عدم پاسخ به درمان طبی خونریزی حجیم فیستول مقاوم آبسه بیماری کرون رکتوم و کولون بیماری سرکش بیماری (برق‌آسا) بیماری اطراف مقعد که به درمان دارویی جواب ندهد فیستول مقاوم انسداد کولون پروفیلاکسی کانسر دیسپلازی یا کانسر کولون	بیماری سرکش بیماری فولمینانت (برق‌آسا) مگا کولون توکسیک پرفوراسیون کولون خونریزی حجیم کولون بیماری خارج کولون انسداد کولون پروفیلاکسی برای کانسر کولون دیسپلازی یا کانسر کولون

کولیت سودوممبرانو (Pseudomembranous Colitis (PMC)

عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل (*Clostridium difficile*) یک بیماری منحصر به فرد روده‌ای است که با درمان ضد میکروبی که مکروب‌های طبیعی کولون را تغییر می‌دهند، مرتبط است. این میکروب و سم آن، منجر به اسهال و در شدیدترین شکل آن کولیت سودوممبرانو می‌شود [۱۸]. کولیت سودوممبرانو یک بیماری التهابی روده است که در آن پلاک‌های آگزوداتیو زرد مشابه ممبران، روده را می‌پوشاند.

تظاهرات بالینی به صورت مدفوع آبکی موکوئید بدبو با یک ظاهر توکسیک، درد شکمی کرامپی، تب، لوکوسیتوز و دهیدراتاسیون است. در آزمایش مدفوع ممکن است لوکوسیت دیده شود. عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل ممکن است بی‌علامت باشد یا تنها اسهال ایجاد کند. اسهال، کولیت بدون تشکیل سودوممبران ایجاد کند و یا آنکه سودوممبران نیز ایجاد کند. کلیندامایسین، آمپی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها اولین آنتی‌بیوتیک‌های همراه با عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل بودند. سفالوسپورین‌های نسل دوم و سوم غالباً مسئول این عارضه هستند و فلوروکینولون‌ها مسئول شیوع اخیر بیمارستانی آن هستند. ترکیب پنی‌سیلین و مهارکننده بتالاکتاماز (مثل تیکارسیلین / کلاولانات یا پیراسیلین / تازوباکتام) به‌طور چشمگیری خطر کمتری دارد [۱۸].

دیده شده است که همه آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله ونکومایسین و مترونیدازول که عمدتاً برای درمان عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل (CDI) به کار می‌روند می‌توانند خود، منجر به این عفونت شوند. عوامل خطر دیگر این عفونت عبارتند از سن بالا، استفاده از ترمومترهای رکتال الکترونیکی، تغذیه با لوله روده‌ای، درمان با آنتی‌اسید. مصرف مهار کننده پمپ پروتون (PPI) هم ممکن است یک عامل خطر باشند.

تشخیص با ترکیبی از این معیارهای بالینی است: (۱) اسهال (۳ یا بیش از ۳ مدفوع شل در ۲۴ ساعت برای ۲ یا

بیش از ۲ روز؛ (۲) شناسایی توکسین A یا B در مدفوع به روش تشدید نوکلئیک اسید (Nucleic acid amplification testing = NAAT) یا واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) یا کشت و یا دیدن غشای کاذب در کولون. اندوسکوپی یک وسیله تشخیصی سریع است که در بیماران بشدت بدحال مشکوک به کولیت سودوممبرانو و شکم حاد کمک می‌کند ولی نتیجه منفی تشخیص کولیت سودوممبرانو را رد نمی‌کند [۱۸]. کولیت سودوممبرانو خاص کلستریدیوم دیفیسیل نیست و ممکن است در شیگلوز، آمیبیاز و یرسینیوز نیز دیده شود.

درمان کولیت سودوممبرانو و عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل

☑ درمان عبارت است از قطع آنتی‌بیوتیک‌ها، جایگزینی الکترولیت‌ها و مایعات ممکن است در بعضی بیماران کافی باشد؛ با این حال، با توجه به بروز اپیدمی‌های این بیماری، درمان مناسب ضدکلستریدیوم توصیه می‌شود [۱۸].

☑ درمان با **وانکومایسین خوراکی**، فیداکسومیسین (fidaxomicin) با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم روزی ۲ بار یا **مترونیدازول** در درمان کلستریدیوم دیفیسیل توصیه شده است. وانکومایسین وریدی موثر نیست. در موارد برق‌آسای بیماری، مترونیدازول وریدی ۵۰۰ میلی‌گرم روزی ۳ بار به‌علاوه وانکومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم در روز خوراکی یا لوله نازوگاستریک توصیه می‌شود [۱۸].

R_x Metronidazole (Tab250,500mg) 500mg PO tid for 10-14 days or 500mg IV q8h

R_x Vancomycin (Cap 125, 250mg) 125mg PO qid for 10 days

☑ اجتناب از داروهای ضدپریستالتیسم توصیه شده ولی در موارد خفیف تا متوسط بیماری همراه با درمان مترونیدازول و وانکومایسین از این داروها استفاده شده است [۱۸].

دیورتیکولوز و دیورتیکولیت Diverticulitis & Diverticulosis

☑ دیورتیکول حقیقی بیرون‌زدگی کیسه مانند تمامی دیواره روده و دیورتیکول کاذب بیرون‌زدگی مخاط و زیرمخاط از لایه عضلانی کولون است. دیورتیکول در ناحیه‌ای ایجاد می‌شود که رگ (vasa recti) وارد جدار روده می‌شود. انقباضات با دامنه بالا در سیگموئید همراه با مدفوع سفت و مملو از چربی، التهاب خفیف و میکروب‌های روده‌ای در ایجاد دیورتیکول نقش دارند. پاره شدن رگ تغذیه کننده روده منجر به خونریزی یا پرفوراسیون می‌شود. شایع‌ترین علت هماتوژنوزی در سنین بالای ۶۰ سال خونریزی از دیورتیکول کولون است؛ با این حال تنها ۲۰ درصد موارد دیورتیکول‌ها خونریزی می‌کنند. بیماران مبتلا به هیپرتانسیون، بیماران مبتلا به اترواسکلروز که آسپرین مصرف می‌کنند و افرادی که داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSADs) مصرف می‌کنند در معرض خطر بیشتری برای خونریزی هستند. برای مشخص کردن محل خونریزی دیورتیکولی می‌توان از کولونوسکوپی، سی‌تی آنژیوگرافی، یا اسکن هسته‌ای با گلیول قرمز نشان‌دار استفاده کرد [۹].

درمان دیورتیکولوز روده رژیم غذایی غنی از فیبر (۳۰ گرم در روز) است. بسیاری از موارد خونریزی دیورتیکولی با استراحت روده خود به خود محدود می‌شوند. برای درمان خونریزی دیورتیکول مراجعه کنید به قسمت خونریزی گوارشی [۹].

✓ **دیورتیکولیت** التهاب دیورتیکول است. دیورتیکولیت حاد بدون عارضه با علائم تب، بی‌اشتهایی، درد ناحیه چپ و پایین شکم و عدم دفع گاز و مدفوع (obstipation) تظاهر می‌کند. گاهی به دلیل پرفوراسیون دیورتیکول علائم پریتونیت منتشر و گاهی به دلیل تشکیل آبسه اطراف کولون علائم پریتونیت موضعی ایجاد می‌شود [۱]. به علت تحریک پریتونن ممکن است ایلئوس پارالیتیک به همراه تهوع، استفراغ و اتساع شکم ایجاد شود [۵]. ممکن است آبسه یا فیستول ایجاد شود و خونریزی مقعدی دیده شود [۱]. تغییر حالات روده‌ای (اسهال، یبوست) ممکن است ایجاد شود. درد قسمت تحتانی راست شکم ممکن است از درد آپاندیسیت قابل افتراق نباشد.

✓ در معاینه بیمار مبتلا به دیورتیکولیت ممکن است تب خفیف، تاکی‌کاردی، تندرنس لوکالیزه و گاه ریباند تندرنس و گاردینگ داشته باشد و یک توده یا احساس پری در ناحیه کولون مبتلا داشته باشد. معاینه مقعد ممکن است یک توده دردناک را نشان دهد. در خانم‌ها برای رد منشأ ژنیکولوژیک باید معاینه لگنی انجام شود.

یافته‌های آزمایشگاهی در دیورتیکولیت

✓ **شمارش سلول‌های خون (CBC):** لوکوسیتوز در ۳۶ درصد بیماران وجود دارد [۶]
 ✓ **در آزمایش مدفوع (S/E):** در بعضی بیماران خونریزی مخفی در مدفوع وجود دارد [۶].
 ✓ **عکس ساده شکم:** نرمال است یا تنها ایلئوس را نشان می‌دهد. هوای آزاد زیر دیافراگم نشانه پرفوراسیون روده است.

✓ **سی‌تی‌اسکن شکم:** اقدام تشخیصی ارجح است و ممکن است وجود دیورتیکول، افزایش ضخامت دیواره کولون به بیش از ۴ میلی‌متر، التهاب چربی پری‌کولیک با یا بدون تجمع مایع یا ماده حاجب و آبسه پری دیورتیکولار را نشان دهد [۶].

✓ **باریم انما:** دیورتیکول را تشخیص می‌دهد ولی در تشخیص دیورتیکولیت حساسیت پایینی دارد. البته در فاز حاد در مورد به کار بردن مواد حاجب و سیمگوتیدوسکوپی اختلاف نظر وجود دارد زیرا احتمال پرفوراسیون کولون وجود دارد و خطرناک است [۶] ولی پس از درمان اولیه این اقدامات امن هستند [۱].
 ✓ **سونوگرافی:** چندان اختصاصی نیست و به مهارت سونوگرافست بستگی دارد.

درمان دیورتیکولیت

✓ بیمار مبتلا به دیورتیکولیت باید NPO شود و در صورت ایلئوس لوله نازوگاستریک (NG tube) گذاشته شود. جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها از طریق وریدها به‌خوبی انجام شود و شدت بیماری ارزیابی شود [۶].

✓ **درمان آنتی‌بیوتیکی** وریدی باید شروع شود. در حال حاضر، درمان با سفالوسپورین نسل سوم یا سیپروفلوکساسین همراه با مترونیدازول با هدف پوشش گرم منفی و باکتری بی‌هوازی توصیه می‌شود. پیمپراسیلین وریدی یا پنی‌سیلین-کلاوولانیک اسید نیز ممکن است موثر باشند. در صورت عدم پاسخ به درمان، اضافه کردن آمپی‌سیلین برای پوشش انتروکوک توصیه می‌شود. مدت درمان آنتی‌بیوتیکی ۷-۱۰ روز است [۱].
 درمان با ریفاکسیمین (rifaximin) که یک آنتی‌بیوتیک خوراکی وسیع‌الطیف با جذب ناچیز است، نسبت به درمان با فیبر با ۳۰ درصد کاهش در عود همراه بوده است [۱].

✓ حملات تکراری در محل مشابه اغلب نیاز به جراحی و برداشتن روده دارد که اغلب کولوستومی انجام می‌شود و در جراحی دوم آناستوموز صورت می‌گیرد [۱].

نارسایی عروق مزانتریک Insufficiency Mesenteric Vascular

ایسکمی روده وقتی روی می‌دهد که جریان خون احشایی قادر به نیازهای متابولیک روده نباشد. عوامل خطر برای ایسکمی شریانی مزانتر عبارتند از فیبریلاسیون دهلیزی، انفارکتوس میوکارد اخیر، بیماری دریچه‌ای قلب، کاتتریزاسیون قلبی یا عروقی اخیر که همگی منجر به امبولی لخته می‌شوند. ایسکمی غیرانسدادی مزانتر که به عنوان آنژین روده‌ای نیز شناخته می‌شود اغلب تدریجی است و در افراد مسن مبتلا به اترواسکلروز دیده می‌شود. همچنین این حالت در دریافت دوز بالای وازوپرسور، شوک سپتیک یا کاریوژنیک، و کوکائین محتمل است. ترومبوز وریدی مزانترشیوع کمتری دارد و با وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری مثل کمبود پروتئین C یا S، کمبود آنتی‌ترومبین III، پلی‌سیتمی ورا و کارسینوم دیده می‌شود [۱].

علائم، معاینه فیزیکی، یافته‌های آزمایشگاهی

✓ ایسکمی حاد مزانتر موجب درد شکمی شدید و حاد می‌شود که با یافته‌های فیزیکی همخوانی ندارد. علائم همراه عبارتند از تهوع، استفراغ، اسهال گذرا، بی‌اشتهایی و مدفوع خونی. در معاینه شکمی در ابتدا به جز اتساع جزئی شکم و کاهش صدای روده، یافته دیگری وجود ندارد. با گذشت زمان ممکن است پریتونیت و کولاپس قلبی عروقی دیده شود [۱].

✓ آزمایشات روتین از جمله CBC، بیوشیمی، پروفایل انعقادی، گازهای خون شریانی، آمیلاز، لیپاز، اسید لاکتیک، گروه خون و آنزیم‌های قلبی باید انجام شوند. [۱]. در ایسکمی مزانتر لاکتات خون افزایش می‌یابد [۳] که این موضوع منجر به کشف اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا خواهد شد.

✓ نوار قلب، اکوکاردیوگرافی، رادیوگرافی شکم، سونوگرافی داپلکس مزانتر، سی‌تی‌اسکن و آنژیوگرافی مزانتر، اقدامات دیگری هستند که به تشخیص کمک می‌کنند ولی در صورت نیاز به جراحی، نباید منجر به تاخیر در جراحی شوند. تظاهر زودرس ایسکمی روده در رادیوگرافی شکم ادم روده است که به عنوان اثر انگشت شصت (thumbprinting) نامیده می‌شود. در صورت پیشرفت ایسکمی ممکن است هوا در جدار روده و سیستم وریدی پورت شود ممکن است دیده شود (pneumatosis intestinalis) [۱]. بهترین روش برای تشخیص ایسکمی شریانی سی‌تی آنژیوگرافی مزانتر است. برای تشخیص ترومبوز ورید مزانتر، سی‌تی اسکن با کنتراست وریدی کمک کننده است [۳].

درمان ایسکمی مزانتر

✓ هیدراتاسیون، اکسیژناسیون، اصلاح اسیدوز متابولیک باید انجام شود. درمان ضدانعقادی شروع می‌شود، آنتی‌بیوتیک تجویز می‌شود و باید از منقبض کننده‌های عروقی اجتناب کرد [۱].

✓ مشاوره جراحی باید هر چه زودتر انجام شود [۱].

✓ استاندارد طلایی برای تشخیص لاپاروتومی است. هدف، برداشت قسمتهای ایسکمیک و برقراری خونرسانی است [۱]. علی‌رغم درمان تهاجمی، پیش‌آگهی بد است. در صورتی که درمان در عرض ۲۴ ساعت انجام شود، میزان زنده ماندن، ۵۰ درصد است [۳].

انسداد حاد روده Acute Intestinal Obstruction

وسعت انسداد روده ممکن است نسبی، درجه بالا یا کامل باشد. همچنین ممکن است انسداد ساده یا اختناق یافته (strangled) باشد که در این مورد ایسکمی روده نیز وجود دارد [۱].

جدول ۱۷-۵. شایع‌ترین علل انسداد روده [۱]

عوامل خارجی
چسبندگی (به‌خصوص به دنبال جراحی قبلی شکم)، هرنی داخلی یا خارجی، نئوپلاسم (شامل کارسینوماتوز و بدخیمی‌های خارج روده‌ای، از همه شایع‌تر مربوط به تخمدان)، اندومتریوز، آبسه داخل پریتون و اسکروز ایدیوپاتیک
بیماری داخلی
مادرزادی (پیچش نادرست، آترزی، تنگی، دوگانه شدن روده، ایجاد کیست و باند مادرزادی) التهاب (بیماری التهابی روده به‌خصوص بیماری کرون، دیورتیکولیت، پرتوتابی، توبرکلوز، لنفوگرانولوم ونروم و شیتوزومیاز) نئوپلازی (کanser روده باریک نادر است، در صورت نارسا بودن دریچه ایلئوسکال، کانسر انسدادی کولون ممکن است از انسداد روده کوچک تقلید کند تروماتیک (مثل هماتوم، تنگی آناستوموتیک) سایر موارد شامل تورفتگی (intussusception) که در بالغین نقطه شروع کننده پولیپ یا تومور است، ولولوس، انسداد دئودنوم با شریان مزانتریک فوقانی، پرتوتابی یا آسیب ایسکمیک و فقدان گانگلیون (بیماری هیرشپرونک)
اختلال داخل لومن
بزوار (bezoar)، مدفوع، جسم خارجی شامل باریم سفت شده، سنگ صفراوی (که با فیستول کیسه صفرا به روده وارد آن شده است)، انترولیتiaz
علل ایلئوس (انسداد عملکردی کولون)
اقدامات داخل شکمی، آسیب‌های نخاعی کمر یا جراحی روی ستون فقرات کمر و لگن ناهنجاری‌های متابولیک یا الکترولیت، به ویژه هیپوکالمی و هیپومینزمی، هیپوناترمی، اورمی و هیپرگلیسمی شدید داروهایی مانند اوبیات‌ها، آنتی‌هیستامین‌ها و برخی داروهای روانگردان (به عنوان مثال هالوپریدول، داروهای ضداسفردگی سه‌حلقه‌ای) و داروهای آنتی‌کولینرژیک ایسکمی روده التهاب یا خونریزی داخل شکمی یا بعد از عمل پنومونی لوب تحتانی پرتوتابی حین عمل (به دلیل آسیب احتمالی عضله) سپسیس سیستمیک هایپرپاراتیروئیدی انسداد کاذب (سندرم Ogilvie) ایلئوس ثانویه به میوپاتی احشایی ارثی یا اکتسابی و نوروپاتی هماهنگی عصبی عضلانی را مختل می‌کند برخی بیماری‌های کلاژن واسکولار مثل لوپوس اریتماتو یا اسکرودرما

علائم، معاینه فیزیکی، یافته‌های آزمایشگاهی

معمولاً تشخیص انسداد روده با معاینه و شرح حال آسان است به جز انسداد روده کوچک با اختناق. تشخیص به موقع و زودرس این امکان را می‌دهد که درمان زودتر انجام شود و خطر پیشرفت یا عوارض اضافی دیگر را کاهش دهد [۱].

☑️ علائم اصلی عبارتند از درد شکمی کولیکی، اتساع شکم، استفراغ (emesis) و عدم دفع مدفوع و گاز (obstipation). در بیمارانی که انسداد دیستال دارند، اتساع بیشتر است و استفراغ دیرتر روی می‌دهد. در بیمارانی که انسداد پروگزیمال دارند، اتساع شکم کمتر اما استفراغ بیشتر دیده می‌شود. اکثر بیماران، حتی مبتلایان به انسداد ساده، بدحال هستند. به دلیل کمبود شدید حجم داخل عروقی، بسیاری از بیماران ممکن است الیگوری، فشار خون پایین و تاکی کاردی داشته باشند. تب علامتی نگران کننده است که ممکن است ناشی از احتقان احشا باشد [۱].

☑️ از نظر کلاسیک، بسیاری از بیماران مبتلا به انسداد اولیه روده کوچک دارای صداهای بلند و موزون موزیکال و ریزش‌های پرریاستالتیک، معروف به قُرُقُر (borborygmi) هستند. با گذشت زمان، صداهای روده ممکن است وجود داشته نباشد و یا کم‌تحرك باشد زیرا فعالیت پرریستالتیک کاهش می‌یابد. در عوض در مبتلا به ایلئوس یا انسداد کاذب، صداهای روده از ابتدا به طور معمول وجود ندارد [۱].

در معاینه شکم تمام برش‌های جراحی باید مورد بررسی قرار گیرند و وجود توده شکمی یا کشاله ران (فتق) بررسی شود. وجود تندرنس باید نگرانی در مورد وجود عوارضی مانند ایسکمی، نکروز یا پریتونیت را افزایش دهد. درد شدید همراه با علائم موضعی یا تحریک صفاقی شک به اختناق را افزایش می‌دهند. ممکن است در انسداد روده نیز مانند ایسکمی مزانتر، یافته‌های بالینی با میزان ناراحتی بیمار مطابقت نداشته باشند [۱].

☑️ بیماران مبتلا به **ولولوس کولون** با تظاهرات کلاسیک انسداد حلقه بسته (closed loop) مراجعه می‌کنند که عبارتند از درد شدید شکم، استفراغ و عدم دفع مدفوع و گاز (obstipation). اتساع شکمی نامتقارن و توده تپان ممکن است مشهود باشد [۱].

☑️ بیماران مبتلا به **ایلئوس** یا انسداد کاذب ممکن است علائم و علائمی شبیه به انسداد روده داشته باشند. اگرچه اتساع شکم وجود دارد، اما درد شکمی کولیکی به طور معمول وجود ندارد و ممکن است بیماران دچار حالت تهوع یا استفراغ نشوند. ممکن است گاهی دفع گاز یا مدفوع در ایلئوس وجود داشته باشد [۱].

☑️ **بررسی آزمایشگاهی** باید شامل شمارش کامل خون، بررسی الکترولیت‌های سرم و کراتینین باشد. ارزیابی سریال اغلب مفید است. ممکن است افزایش جزئی گلبول‌های سفید به دنبال انسداد روده ساده اتفاق افتد. وجود خون مخفی در مدفوع (positive guaiac) و کم‌خونی فقر آهن به شدت نشان دهنده بدخیمی است [۱].

☑️ **رادیوگرافی شکمی**، که باید دارای نمای نیز باشد، می‌تواند به سرعت تکمیل شود و ممکن است نیاز به مداخله جراحی فوری را نشان دهد. الگوی راه پله (staircasing) یا نردبان (stepladder sign) از حلقه‌های روده کوچک که با هوا و مایع متسع شده‌اند (با قطر ۲/۵ سانتی‌متر)، و عدم مشاهده هوا در روده بزرگ، یافته‌های کلاسیک در بیماران مبتلا به انسداد روده کوچک هستند. رادیوگرافی ایستاده شکم در بیماران مبتلا به انسداد روده بزرگ اتساع کولون و سطوح مایع هوا را نشان می‌دهد. اگر در پیچه ایلئوسکال عملکرد مناسب نداشته باشد، سطح مایعات هوا با روده کوچک آشکار نخواهد بود. در بیماران مبتلا به ولولوس یک سایه پر از گاز گشاد شده به شکل دانه قهوه (coffee bean) ممکن است مشاهده شود [۱].

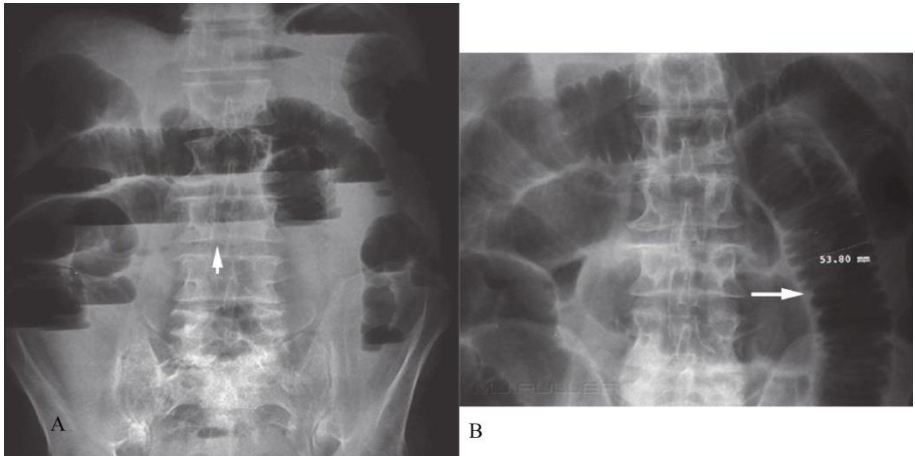
☑️ **سی تی اسکن** در تشخیص انسداد شدید حساسیت ۹۵ و ویژگی ۹۶ درصد دارد [۱] و سی تی با کنتراست

وریدی و خوراکی روش انتخابی برای تشخیص است [۳].

☑ رادیوگرافی با خوراندن باریم در بیماران مشکوک به انسداد ممنوع است [۱].

☑ در اغلب موارد برای یافتن علت انسداد کولون نیاز به **کولونوسکوپی** است [۱].

☑ در مبتلایان به انسداد روده انجام **سونوگرافی** بسیار مشکل است ولی ممکن است در ارزیابی خانم‌های حامله کمک کننده باشد [۱].



شکل ۵-۵ انسداد روده کوچک A، سطوح مایع - هوای متعدد. B، علامت فنر مارپیچی [۳]



شکل ۵-۶. سمت راست A، انسداد روده بزرگ به دلیل گیر کردن مدفوع. راست B، وولولوس سیگموئید [۳].

درمان انسداد روده

- ☑ جایگزینی مایعات و الکترولیت‌ها، کاهش اتساع روده (با لوله نازوگاستریک) و استفاده انتخابی از آنتی‌بیوتیک‌ها توصیه می‌شود. در بیماران مبتلا به ایلئوس، تنها درمان نگهدارنده انجام می‌شود [۱].
- ☑ وقتی علائم و نشانه‌های بیمار، به شدت مطرح کننده انسداد باشد، نباید جراحی به تاخیر انداخته شود [۱].
- بسیاری از بیماران مبتلا با انسداد روده کوچک را می‌توان بدون جراحی درمان کرد در حالی که اغلب موارد انسداد کولون نیاز به جراحی دارند [۳].
- ☑ در بعضی موارد بدخیمی ممکن است انسداد با استنت رفع شود [۱].
- ☑ ولولوس سیگموئید را می‌توان با سیگموئیدوسکوپی رفع کرد [۱].

آپاندیسیت Appendicitis

آپاندیسیت به معنی التهاب آپاندیس است که به علت انسداد لومن آپاندیس ایجاد می‌شود. این انسداد منجر به رشد میکروب‌ها و اتساع و اختناق آپاندیس می‌شود. مکان متفاوت آناتومیکی آپاندیس، ممکن است به طور مستقیم بر نحوه تظاهر بیماری تاثیر بگذارد [۱].

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

☑ ابتدا شکایات غیر مشخص رخ می‌دهد. بیماران ممکن است دچار تغییر در عادات روده یا ضعف و درد مبهم، متناوب، کرامپی شکم در اپیگاستریک یا دور ناف شوند. سپس در عرض ۱۲ تا ۲۴ ساعت، منطقه درد به پایین سمت یک چارم تحتانی راست منتقل می‌شود. در این محل، درد واضح‌تر است و می‌تواند به صورت التهاب موضعی حس شود زیرا پریتون را تحریک می‌کند. تحریک پریتون ممکن است با سفتی عضلات موضعی همراه باشد. در بیشتر بیماران مبتلا به آپاندیسیت حالت تهوع بعد از درد شروع می‌شود در حالی که در مبتلایان به گاستروانتریت، ابتدا حالت تهوع رخ می‌دهد. بی‌اشتهایی آن قدر شایع است که اگر بیمار بی‌اشتها نباشد، باید تشخیص آپاندیسیت مورد شک قرار گیرد [۱].

☑ بیماران مبتلا به آپاندیسیت لگنی به احتمال زیاد با سوزش ادرار، تکرر ادرار، اسهال یا زوریچ (tenesmus) تظاهر می‌یابند. این بیماران ممکن است فقط هنگام لمس یا معاینه روده یا لگن در ناحیه سوپراپوبیک درد داشته باشند. معاینه لگن در خانم‌ها برای رد بیماری التهابی لگن، حاملگی خارج رحمی و پیچ خوردگی تخمدان الزامی است [۱].

☑ بیماران مبتلا به آپاندیسیت ساده، کمی بیمار به نظر می‌رسند، و تعداد ضربان قلب و دما اغلب فقط کمی بالاتر از حد طبیعی است. در صورتی که تب بالای ۳۸/۵ باشد باید به پرفوراسیون، فلگمون یا آبسه فکر کرد [۱].

☑ بیماران مبتلا به آپاندیسیت برای جلوگیری از تحریک پریتون بدون حرکت می‌خوانند. درد ممکن است با تکان خوردن در خودرو یا سرفه تشدید شود. باید کل شکم معاینه شود و معاینه را از قسمت‌های بدون درد شروع می‌کنیم. به طور کلاسیک، حداکثر حساسیت در ربع پایین سمت راست در نزدیکی نقطه مک برنی (McBurney)، روی خطی که ناف را به خار فوقانی قدامی ایلیاک وصل می‌کند، قرار دارد. فشار ملایم بر ربع

تحتانی چپ شکم ممکن است باعث درد در ربع تحتانی راست شود که به آن نشانه روزینگ (Rovsing sign) می‌گویند. با دق آرام شکم می‌توان متوجه شواهد تحریک پریتون شد. در افراد مسن، علائم و نشانه‌های آپاندیسیت می‌توانند خفیف باشند [۱].

✓ علامت پسواس (psoas) یا اوبتراتور (obturator) مثبت نشانه روند التهابی پریتون هستند. علامت پسواس به این صورت است که وقتی بیمار سمت چپ خوابیده و پای راست را خم کرده، سعی می‌کند پای خود را صاف کند. در معاینه اوبتراتور فلکسیون و چرخش رو به خارج مفصل هیپ راست دردناک است [۳].

یافته‌های آزمایشگاهی

✓ در حدود ۷۰ درصد بیماران **سلول‌های سفید خون** افزایش خفیف دارند (۱۰ تا ۱۸ هزار در میکرولیتر) [۱].

✓ آزمایش ادرار برای رد مشکلات دستگاه ادراری تناسلی انجام می‌شود [۱].

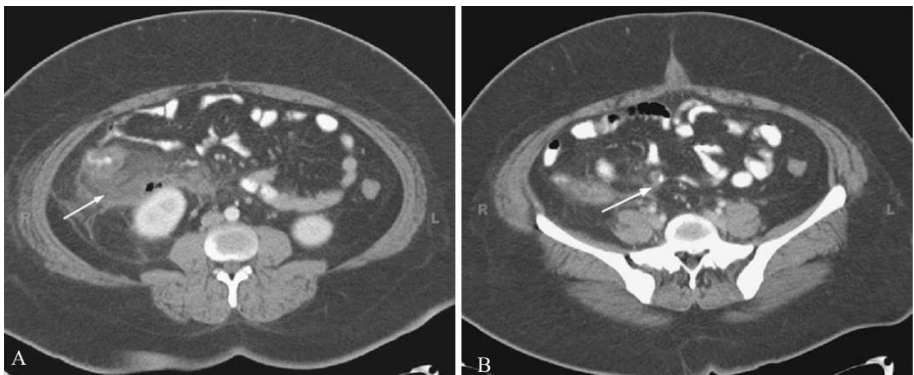
✓ هر خانم در سن باروری باید آزمایش بارداری انجام دهد. در صورت مشکوک بودن به بیماری التهابی لگن، کشت‌های لگن انجام می‌شود. کم‌خونی و خون مخفی در مدفوع بیماری‌های دیگر مثل کسرس یا عوارض باشد [۱].

✓ **گرافی ساده شکم** به ندرت مفید است و انجام نمی‌شود مگر آن که شک به انسداد روده، پارگی حشا یا سنگ ادراری وجود داشته باشد.

✓ **دقت سونوگرافی** بستگی به اپراتور دارد. یافته‌های سونوگرافی حاکی از وجود آپاندیسیت عبارتند از: ضخیم شدن دیواره، افزایش قطر آپاندیس و وجود مایع آزاد. سونوگرافی، به ویژه تکنیک‌های واژینال، برای شناسایی مشکلات لگنی در خانم‌ها بسیار مفید است. در حال حاضر در اغلب مراکز ابتدا سونوگرافی انجام می‌شود و در صورت تشخیصی نبودن از سایر روش‌ها استفاده می‌شود [۱].

✓ حساسیت و ویژگی **سی‌تی اسکن** در تشخیص آپاندیسیت به ترتیب حداقل ۰/۹۴ و ۰/۹۵ است. در بیمارانی که تشخیص قطعی نیست، تأخیر برای انجام سی‌تی اسکن، خطر سوراخ شدن را افزایش دهد [۱].

✓ در خانم‌های حامله ممکن است **ام‌آر‌آی** کمک کننده باشد [۳].



شکل ۵-۷. A، سی‌تی اسکن با ماده حاجب خوراکی و وریدی در آپاندیسیت حاد. ضخیم‌شدگی جداره آپاندیس و جداسدن از نواحی دوز آپاندیس. B، فکالیت آپاندیسی [۱].

درمان آپاندیسیت

✓ بیمار باید NPO شود [۳]؛ برای عمل جراحی آماده باشد و هرگونه ناهنجاری مایع و الکترولیت اصلاح شود [۱].

✓ آنتی‌بیوتیک قبل از عمل و در صورت وجود علائم پریتونیت شروع می‌شود. می‌توان به بیمار آمپی‌سیلین/سولباکتام (ampicillin/sulbactam) ۳ گرم وریدی (۷۵ mg/Kg) در کودکان، پپیراسیلین/تازوباکتام (piperacillin/tazobactam) ۴/۵ گرم وریدی (۱۰۰ mg/Kg)؛ سفوکسیتین (cefoxitin) ۲ گرم وریدی (۴۰ mg/Kg) یا مترونیدازول (metronidazole) ۵۰۰ میلی‌گرم به‌علاوه سیپروفلوکزاسین (ciprifloxacin) ۴۰۰ میلی‌گرم تجویز کرد هرچند همه این اقدام را قبول ندارند [۳].

✓ در صورت عدم وجود موارد ممنوعیت، بیشتر بیمارانی که دارای شرح حال قوی و معاینه یافته‌های آزمایشگاهی تایید کننده هستند، کاندیدای آپاندکتومی هستند. در بسیاری از موارد، ممکن است تصویربرداری مورد نیاز نباشد. در هر دو روش آپاندکتومی لاپاروسکوپی یا باز برای جراحی قابل قبول هستند [۱].

✓ درمان بیمارانی که توده نشان دهنده فلگمون یا آبسه دارند، مشکل‌تر است. این بیماران بهتر است با درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و در صورت آبسه با قطر بیشتر از ۳ سانتی‌متر، درناژ شوند و مایعات دریافت کنند و به روده استراحت داده شود. سپس آپاندیس با اطمینان بیشتری ۱۲-۶ هفته بعد از کاهش التهاب برداشته شود [۱].

سندرم روده تحریک‌پذیر Irritable Bowel Syndrome (IBS)

سندرم روده تحریک‌پذیر یک اختلال عملکردی روده است که با درد یا ناراحتی شکمی و تغییر در عادات روده‌ای در غیاب اختلال ساختمانی قابل کشف مشخص می‌شود. علائم در خانم‌ها شایع‌تر است. علائم این بیماری تمایل به ظهور و غایب شدن متناوب در طول زمان دارند و با بعضی اختلالات ساختمانی مثل فیبرومیالژی، سردرد، درد پشت و علائم ادراری تناسلی هم‌پوشانی دارند [۱].

درد علامت کلیدی برای تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) است. درد ممکن است خفیف باشد یا آن قدر آزار دهنده باشد که فعالیت‌های روزمره را مختل کند. درد اغلب حالت کرامپی دارد ولی ممکن است روی یک درد دائمی اضافه شود. درد اغلب با خوردن یا استرس روحی تشدید می‌شود و با دفع باد یا مدفوع بهبود می‌یابد. بیماران خانم در زمان قاعدگی ممکن است دچار تشدید علائم شوند. مطابق با معیارهای رم IV درد شکمی مکرر حداقل ۱ روز در هفته در ۳ ماه گذشته با ۲ یا بیش از ۲ معیار زیر برای تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) لازم است: (۱) درد با دفع مدفوع مرتبط باشد؛ (۲) درد با تغییر در دفعات مدفوع باشد؛ (۲) درد با تغییر در ظاهر مدفوع همراه باشد. علائم باید حداقل ۶ ماه قبل از تشخیص شروع شده باشند. بعضی علائم دیگر که از تشخیص حمایت می‌کنند ولی در معیارهای تشخیصی قرار نمی‌گیرند عبارتند از فشار در زمان دفع (defecation straining)، احساس اورژانس بودن دفع مدفوع (urgency) یا احساس دفع ناکامل مدفوع، دفع موکوس یا نفخ. سوء تغذیه و کاهش وزن در این بیماران نادر است. بی‌خواهی نیز نادر است زیرا علائم اغلب در زمان بیداری روی می‌دهند؛ هرچند درد شبانه علامت تشخیصی چندان ارزشمندی نیست [۱].

مدفوع اغلب سفت با قطر نازک است که ممکن است ناشی از باقی‌ماندن طولانی در روده و اسپاسم باشد. بیمارانی که اسهال دارند، اغلب حجم مدفوعشان کمتر از ۲۰۰ میلی‌لیتر است. اسهال شبانه در سندرم روده تحریک‌پذیر ایجاد نمی‌شود. در مدفوع ممکن است مقادیر زیادی موکوس موجود باشد و خونریزی وجود ندارد مگر در صورت وجود هموروئید. شکایت از نفخ در بین این بیماران زیاد است هرچند میزان تولید گاز بیشتر نیست که این موضوع نشانه احساس بیشتر نیاز به دفع گاز یا ناراحتی آن است. بین ۲۵ تا ۵۰ درصد از بیماران از سوء هضم، سوزش سر دل، تهوع و استفراغ شکایت دارند که نشانه درگیری سایر قسمت‌های دستگاه گوارش به جز کولون است. همچنین این بیماران شیوع بیشتری از درد سینه غیر قلبی دارند [۱].

بروز بیماری برای بار اول در سن بالا، روند پیش‌رونده، اسهال ادامه‌دار پس از ۴۸ ساعت، وجود اسهال شبانه یا مدفوع چرب به ضرر تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) هستند

درمان سندرم روده تحریک‌پذیر

☑ شرح حال دقیق تغذیه‌ای گاه بعضی مواد را که علائم را تشدید می‌کند مشخص می‌کنند مثل قهوه، دی‌ساکاریدها، سبزیجات و کلم. فروکتوز زیاد و شیرین‌کننده‌های مصنوعی مثل سوربیتول یا مانیتول ممکن است منجر به اسهال، نفخ و کرامپ شوند. به بیماران توصیه می‌شود که هر ماده غذایی را که علائم را تشدید می‌کند، حذف کنند. توصیه می‌شود که بیماران رژیم‌ی اتخاذ کنند که الیگوساکاریدهای تخمیرشونده، دی‌ساکارید، مونوساکارید و پلی‌اول (polyols) (FODMAPs) کمتری داشته باشند. این رژیم باعث کاهش علائم می‌شود [۸].

☑ عوامل افزایش دهنده حجم مدفوع مثل رژیم‌های پرفیبر، سبوس (bran)، کولوئید هیدروفیلیک در درمان استفاده می‌شوند. نشان داده شده است که تجویز تکمیلی پسیلیوم (psyllium) که حاوی فیبر است، منجر به کاهش احساس اتساع رکتوم می‌شود. در بعضی مطالعات پسیلیوم نسبت به سبوس برتری داشته و علاوه بر آن نفخ کمتری ایجاد می‌کند. در اغلب موارد فیبرها در درمان یبوست موثرند ولی اغلب مطالعات در موارد اسهال یا مواردی که علائم بیشتر ناشی از درد هستند پاسخ‌چندانی نشان نداده‌اند. دوز هدف فیبرها ۲۰ تا ۳۰ گرم در روز است [۱].

☑ داروهای آنتی‌کولینرژیک ضداسپاسم می‌توانند علائمی مثل کرامپ‌های ناشی از اسپاسم روده‌ای را به‌طور موقت بهبود دهند. این داروها وقتی برای درد تجویز می‌شوند موثر خواهند بود (۳۰ دقیقه قبل از غذا). این داروها ممکن است باعث خشکی چشم، احتباس ادرار، تاری دید و خواب‌آلودگی شوند و در افراد مسن باید با احتیاط مصرف شوند. به نوان نمونه می‌توان از دی‌سیکلومین (dicyclomine) برای این منظور استفاده کرد [۱].

R_x Dicyclomine (Tab 10mg, Syrup 10mg/5ml) 30 min before meal [1] 20mg up to 4 times daily [7]

Or: Clidinium C (Clidinium 2.5mg) 30 min before meal [1]; 1 to 2 capsules 3 to 4 times daily [7]

Or: Hyoscine-n-butyl (Tab 10mg) 30 min before meal

جدول ۱۸-۵. بعضی منابع شایع FODMAPs [۱]

پلی‌اول	گالاکتو- الیگوساکارید	فروکتان	لاکتات	فروکتوز آزاد	
سیب، زردآلو، گلابی، آواکادو، بلک‌بری، گیلاس، شلیل، آلو، آلوچه		هلو، خرمالو، هندوانه		سیب، گیلاس، عنبه، گلابی، هندوانه	میوه
گل کلم، قارچ، نخودسبز (snow pea)		تره‌فرنگی، چغندر، کلم مینیاتوری (brussels sprout)، کاسنی (chicory)، رازیانه (fennel)، سیر، تره‌فرنگی (leek)، پیاز، نخودفرنگی		آسپاراگوس، کنگر فرنگی (artichokes)، نخودفرنگی، نخودسبز (sugar snap)	سبزیجات
		گندم، جو، ری (rye)			غلات
		پسته			آجیل
			شیر، ماست، بستنی، فرنی (custard)، پنیر (d)، نرم		شیر و لبنیات
	حبوبات عدس، نخود	حبوبات (لوبیا، دانه سویا، ماش)، عدس، نخود			حبوبات
		نوشیدنی‌های حاوی کاسنی (chicory)		عسل، شربت ذرت با فروکتوز بالا	سایر موارد
سوربیتول، مانیتول، مالتیتول (maltitol)، گزلیتول (xylitol)، ایزومالت		اینولین (Inuline)، فروکتو- الیگوالیگوساکارید			افزودنی‌های خوراکی

FODMAPs, fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols; FOS, fructo-oligosaccharides.

☑ داروهای ضداسهال اوپیومی در اسهال این بیماران داروی انتخابی هستند. به طور کلی روده‌ها نسبت به آثار ضداسهال اوپیات‌ها دچار تحمل (tolerance) نمی‌شوند. کستیرامین که رزین متصل شونده به اسیدهای صفراوی است نیز در این بیماران کمک کننده است [۱]. (مراجعه کنید به مبحث اسهال)

R_x Loperamide (Tab, Cap 2mg, Susp 1mg/5ml) 2–4 mg every 4–6 h up to a max 12 g/day [1]

☑ ایمی‌پرامین که یک داروی ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای است ممکن است در بعضی مبتلایان به سندرم روده تحریک‌پذیر موثر باشد. فایده درمانی این داروها در علائم روده‌ای سریع‌تر و با دوزهای پایین‌تری ایجاد می‌شوند و در بیمارانی که اسهال دارند بهتر پاسخ می‌دهد. پاروکستین (paroxetine) که یک مهار کننده بازجذب سرتونین اختصاصی (SSRI) است در بیمارانی که بی‌خوابی علامت غالب است مفید است. سیتالوپرام (citalopram) احساس اتساع رکتوم را کاهش می‌دهد موثر بودن این گروه از داروها روی درد در این بیماران نیاز به مطالعات بیشتر دارد [۱].

☑ برای کاهش نفخ بیماران نباید آدامس بجوند؛ غذا را باید آهسته بخورند و نوشابه‌های گازدار نباید بنوشند. رژیم‌هایی که FODMAP کم دارند در کاهش گاز و نفخ مفیدند. استفاده از سایمتیکون (simethicone) نتایج متفاوتی داشته است. آنزیم‌های پانکراس باعث کاهش نفخ و گاز در زمان مصرف غذاهای پرکالری چرب می‌شوند [۱] (این آنزیم‌ها در قرص پانکراتین یا دایجستیو موجودند).

☑ آنتی‌بیوتیک ریفاکسیمین (rifaximin) نیز در کاهش علائم و نفخ به دارونما برتری داشته است. با این حال در حال حاضر شواهد کافی برای تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان سندرم روده تحریک‌پذیر وجود ندارد [۶].

هپاتیت ویروسی حاد Acute Viral Hepatitis

هپاتیت ویروسی حاد یک عفونت سیستمیک است که به‌خصوص کبد را درگیر می‌کند. هپاتیت ویروسی با یکی از ویروس‌های HAV, HBV, HCV و HDV ایجاد می‌شوند [۱].

علائم و نشانه‌های بالینی

☑ **زمان نهفته** بسته به نوع هپاتیت متغیر است (به جدول مراجعه کنید). علائم مقدماتی هپاتیت ویروسی حاد که یک تا دو هفته قبل از زردی ایجاد می‌شوند شامل علائم عمومی مثل بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، ضعف، خستگی، آرترارژی، میالژی، سردرد، فوتوفوبی، فارنژیت، سرفه و آبریزش بینی است. تب ۳۸–۳۹ درجه (اغلب در هپاتیت E و A) ممکن است وجود داشته باشد. ۱ تا ۵ روز قبل از بروز زردی بالینی ممکن است تیره شدن ادرار و مدفوع خاکستری رنگ مورد توجه قرار گیرد [۱].

☀ **نکته:** با ایجاد ایکتر، تب قطع می‌شود.

☑ در هپاتیت B بیماری مشابه بیماری سرم شامل تب ۴۰–۳۹/۵، آرتراژی یا آرتريت و راش، آنژیوادم و به‌ندرت پروتئینوری و همآچوری ممکن است روی دهد [۱].

☑ در **مرحله ایکتریک**، زردی ایجاد می‌شود و علائم مقدماتی از بین می‌روند ولی کاهش وزن خفیف (حدود

۲/۵ کیلوگرم)، شایع است و ممکن است در کل مرحله ایکتریک تداوم داشته باشد. کبد ممکن است بزرگ و حساس شود و منجر به درد و ناراحتی ربع فوقانی راست شکم شود. اسپلنومگالی و آدنوپاتی گردنی در ۲۰-۱۰ درصد موارد هپاتیت حاد روی می‌دهد. به ندرت آنژیوم عنکبوتی در مرحله ایکتریک ایجاد می‌شود و در مرحله نقاقت رفع می‌شود [۱]. در این مرحله، اسکلرا و پوست زرد می‌شوند. مدفوع ممکن است کم رنگ و ادرار تیره شود.

☀ **نکته:** ممکن است تعدا قابل توجهی از بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی ایکتریک نشوند. تشخیص هپاتیت غیرایکتریک با سایر علائم و بالا رفتن ترانس آمینازهای کبدی است [۱].

☑ **در مرحله نقاقت،** علائم عمومی از بین می‌روند ولی هنوز بزرگی کبد و اختلال در تست‌های کبدی ممکن است وجود داشته باشد. این مرحله ۲ تا ۱۲ هفته طول می‌کشد و در هپاتیت حاد B و C طولانی‌تر است. ۱ تا ۲ ماه پس از هپاتیت A و E و ۳ تا ۴ ماه پس از شروع زردی، در سه چهارم موارد هپاتیت B و C، بهبود کامل بالینی و بیومارکرها مورد انتظار خواهد بود [۱].

☑ ممکن است HBeAg به anti-HBe تبدیل شود ((فعال شدن خود به خودی) که این امر در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن که درمان سرکوب ایمنی دریافت کرده‌اند محتمل است. درمان سیتوتوکسیک می‌تواند هپاتیت C و درمان ضد TNF آلفا هم هپاتیت B و C را فعال کند [۱]. منظور از عود هپاتیت ظهور مجدد علائم، افزایش آمینوترانسفرازها و گاهی زردی است.

☑ **هپاتیت کلستاتیک** کم شیوع‌ترین شکل بالینی هپاتیت است که با خارش، تب، افزایش آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین تا حد ۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، افزایش زمان پروترومبین (PT)، کلاسترول، سدیمان گلبول‌های قرمز (ESR)، و دفع مدفوع خاکستری و ادرار تیره مشخص می‌شود. این بیماری پیش‌آگهی خوبی دارد ولی ممکن است زردی تا ۸ ماه طول بکشد [۱۹]. هپاتیت کلستاتیک ممکن است در هپاتیت A دیده شود.

☑ **هپاتیت برق‌آسا** به معنی آسیب کبدی شدید همراه با انسفالوپاتی و مختل شدن زمان پروترومبین است [۱۹]. هپاتیت B بیش از نیمی از موارد هپاتیت برق‌آسا را شامل می‌شود که اغلب همراه با HDV و مابقی هم با هپاتیت C دیده می‌شوند. موارد نادری از هپاتیت فولمینانت با هپاتیت A در افراد مسن یا بیماران با بیماری زمینه‌ای کبد (هپاتیت مزمن B و C) دیده شده است [۱]. (برای مطالعه انسفالوپاتی کبدی به مطالب بعدی در همین فصل مراجعه کنید).

☑ موارد زیر پیشنهاد دهنده پیشرفت هپاتیت حاد به سمت **هپاتیت مزمن** است: (۱) عدم بهبود کامل علائم بالینی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، خستگی و تداوم بزرگی کبد؛ (۲) وجود نکروز کبدی پل زنده یا چند لوبی در بیوپسی کبد در هپاتیت ویروسی حاد شدید طولانی؛ (۳) عدم بازگشت آمینوترانسفرازهای سرم، بیلی‌روبین، گاماگلوبولین به سطح عادی در عرض ۱۲-۶ ماه پس از بیماری حاد؛ (۴) پایدار بودن HBeAg تا ۳ ماه و HBeAg تا ۶ ماه پس از هپاتیت حاد [۱].

☑ سوار شدن HDV روی هپاتیت B (Super infection) می‌تواند منجر به تبدیل هپاتیت B مزمن بی‌علامت یا خفیف به بیماری شدید، پیش‌رونده و مزمن فعال و سیروز شود و ممکن است هپاتیت برق‌آسا روی دهد [۱].

جدول ۱۹-۵. ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک هیاتیت ویروسی [۱]

HEV	HDV	HCV	HBV	HAV	چهره
متوسط ۱۴-۶۰، ۴۰	متوسط ۳۰-۱۸۰، ۹۰ تا ۶۰	متوسط ۱۵-۱۶۰، ۵۰	متوسط ۳۰-۱۸۰، ۶۰-۹۰	متوسط ۱۵-۴۵، ۳۰	زمان نهفته (روز)
حاد	تدریجی یا حاد	تدریجی یا حاد	تدریجی یا حاد	حاد	شروع
بالغین جوان (۲۰ تا ۴۰ سال)؛ موارد تک‌گیر: بالغین مسن‌تر (بالای ۶۰)	هر سنی (مشابه HBV)	هر سنی ولی بیشتر در بالغین	بالغین جوان (جنسی و پوستی)، کودکان، نوپایان	کودکان، بالغین جوان	سن
+++ - - -	- +++ + ++	- +++ ^a ± ^a ±	- +++ +++ ++	+++ غیرمعمول - ±	انتقال مدفوعی دهانی پوستی پری ناتال جنسی
خفیف ۱-۲ درصد ^c ندارد ^f	گاهی شدید ۵ تا ۲۰ درصد ^b شایع ^d	متوسط ۰/۱ درصد شایع (۸۵ درصد)	گاهی شدید ۰/۱-۱ درصد گاهی (۱۰-۱ درصد)، نوزادان ۰/۱-۳۰ درصد + (عفونت نوزادی) با سن بدتر می‌شود، ناتوانی	خفیف ۰/۱ درصد ندارد	شدت برق‌آسا پیشرفت به مزمن شدن
ندارد ندارد خوب	متغیر ^g ± حاد: خوب، مزمن: بد	۱/۵-۳/۲ درصد + متوسط	ندارد ندارد عالی	ندارد ندارد عالی	حامل سرطان پیش‌آگهی
واکسن	واکسن HBV (برای حاملین آن پیشگیری ندارد)	ندارد	HBIG، واکسن نوترکیب	Ig، واکسن غیرفعال	پیشگیری
ندارد ^j	انترفرون پگیله	انترفرون پگیله، داروهای ضدویروس ⁱ	انترفرون، انترفرون پگیله (خط اول)، داروهای ضدویروس ^h	ندارد	درمان

a، با عفونت همزمان با HIV و ویرمی با میزان بالا، احتمال بیشتر در افرادی که شریک‌های جنسی متعدد، یا بیماری منتقل شونده از راه تماس جنسی (STD) دارند. b، تا ۵ درصد خطر در عفونت همزمان HBV/HDV ۲۰ درصد در اضافه‌شدن (superinfection) بر روی عفونت HBV c، تا حد زیادی در نقاط مختلف جهان متفاوت است. d، در عفونت همزمان حاد HBV/HDV شیوع مزمن شدن مانند HBV است. در اضافه شدن عفونت HDV احتمال مزمن شدن متغیر است. e، ۱۰ تا ۲۰ درصد در خانم‌های حامله. f، به جز گیرنده‌های پیوند کبد آلوگرافت با نقص ایمنی یا سایر میزبان‌های دچار نقص ایمنی. g، در کشورهای مدیترانه‌ای شایع است؛ در آمریکای شمالی و اروپا نادر است. h، داروهای ضدویروسی مورد استفاده در درمان هیاتیت B عبارتند از لامیوودین (lamivudine)، ادفوویر (Adefovir)، انتکاویر (entecavir)، تلبیوودین (telbivudine)، تنوفویر (داروی خط اول) (tenofovir)

...، ریباویرین (ribavirin)، سیمپرویر (simeprevir)، سوبوسویر (sobosbuvir)، لدیپاسویر (ledipasvir)، پاریتاپرویر (paritaprevir)، ریتوناویر (ritonavir)، امبیتاسویر (ombitasvir)، دسابویر (desabuvir)، دکلاتاسویر (declatasvir)، والپاتاسویر (valparasvir)، گرزوپرویر (grazoprevir)، الباسویر (elbasvir) [۱] گزارشات و مطالعات گذشته نگر پیشنهاد کننده آن هستند که انترفرون پگیده / و یا ریباویرین در درمان هپاتیت E مزمن موثر هستند. در افراد دچار نقص ایمنی، درمان تنها با ریباویرین با موفقیت برای درمان هپاتیت E شدید استفاده شده است.

hepatitis B immunoglobulin HBIG

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ **آلانین ترانسفراز و آسپاراتات ترانسفراز (AST, ALT):** افزایش آمینوترانسفرازهای سرم قبل از افزایش بیلی روبین روی می‌دهد و ممکن است به ۴۰۰ تا ۴۰۰۰ IU برسند. سطح آنزیم در هپاتیت ارتباطی با وسعت آسیب سلول ندارد [۱].

☑ **بیلی روبین (Bil):** در هپاتیت ایکتریک، علی‌رغم کاهش آمینوترانسفرازها ممکن است بیلی روبین بالا رود. در مقادیر بالاتر از ۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر، بیمار دچار زردی و ایکتر قابل تشخیص بالینی می‌شود. معمولاً مقادیر بیلی روبین کثروگه و غیرکثروگه در هپاتیت حاد ویروسی مساوی است. مقادیر بیلی روبین بالای ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر (بالای ۳۴۰ میکرومول در لیتر) با هپاتیت شدید همراه است؛ البته اگر این بیلی روبین بالا ناشی از همولیز همزمان باشد نشانه پیش‌آگهی بد نیست [۱]. بالا نبودن بیلی روبین رد کننده هپاتیت نیست.

☑ **شمارش سلول‌های خون (CBC):** نوتروپنی و لنفوپنی گذرا ممکن است دیده شوند و بعد لنفوسیتوز نسبی ایجاد شود. لنف آتپیک (۲۰-۲ درصد) در فاز حاد شایع است [۱].

☑ **زمان پروترومبین (PT):** در هپاتیت حاد بسیار با اهمیت است. PT طولانی نشان دهنده اختلال ساخت و ساز کبدی پروتئین، نکروز وسیع کبدی و پیش آگهی بد است [۱].

☑ **گلوکز خون (BS):** در هپاتیت شدید ویروسی ممکن است هیپوگلیسمی به علت تهوع و استفراغ طولانی، دریافت ناکافی کربوهیدرات و ذخایر ناکافی گلیکوژن کبدی روی دهد [۱].

☑ **آلکالن فسفاتاز (Alp):** ممکن است طبیعی باشد یا به‌طور خفیف افزایش یافته باشد [۱].

☑ **آلبومین سرم (Alb):** در هپاتیت حاد ویروسی بدون عارضه، کاهش آلبومین سرم نادر است [۱].

☑ در بعضی بیماران استئاتوره گذرا، هماچوری گذرا و پروتئینوری خفیف گذرا دیده می‌شود [۱].

☑ در هپاتیت حاد ویروسی CRP اغلب افزایش ندارد [۱۹].

☑ سونوگرافی در هپاتیت حاد ویروسی برای رد سایر علل زردی انجام می‌شود. در هپاتیت ویروسی ضخیم شدن کیسه صفرا، کاهش اکوی نسج کبد و بزرگی کبد شایع است که ممکن است به اشتباه تشخیص کوله‌سیستیت را مطرح کند که با توجه به سایر یافته‌های سرمی از جمله آمینوترانسفرازهای کبدی این تشخیص رد می‌شود [۲۰].

☑ مارکرهای سرولوژیک

تشخیص هپاتیت A در فاز حاد، با نشان دادن IgM-anti-HAV است بعد از فاز حاد نیز IgG-anti-HAV بالا می‌ماند که منجر به مقاومت در برابر عفونت مجدد می‌شود [۱].

تشخیص عفونت با HBV، اغلب با کشف HBsAg است. تیتراژ HBsAg ارتباط بسیار ناچیزی با شدت بیماری دارد. در واقع ممکن است نسبت معکوسی بین غلظت سرمی HBsAg و میزان آسیب سلول‌های کبدی وجود داشته باشد و ممکن است در هپاتیت برق‌آسا خیلی پایین باشد. در موارد نادری که تیتراژ HBsAg خیلی پایین

است IgM-anti-HBC نشانه هپاتیت B حاد است. در بیمارانی که عیار بالای فاکتور روماتوئید (RF) دارند، ممکن است IgM-anti-HBC به طور کاذب، مثبت شود [۱].

HBeAg به‌طور همزمان یا کمی پس از HBsAg ایجاد می‌شود و نشان دهنده وجود تکثیر ویروسی شدید است. وقتی anti-HBe ظاهر شود عفونت‌زایی ویروس کاهش زیادی یافته است. HBV-DNA نیز یک مارکر تکثیر ویروسی است. HBV-DNA شاخص کمی فاز تکثیری است [۱]. با پاک شدن HBsAg، anti-HBs ایجاد می‌شود (در موارد بیماری مزمن این اتفاق نمی‌افتد). بین از بین رفتن HBsAg و ظهور anti-HBs مدت زمان پنجره‌ای (gap) وجود دارد که در این زمان HBsAg و anti-HBC هر دو منفی هستند و در این زمان تنها IgM-anti-HBC نشان دهنده بیماری است.

هپاتیت C توسط anti-HCV یا HCV-RNA اثبات می‌شود. HCV-RNA حساسترین تست تشخیصی و استاندارد طلایی برای عفونت HCV است که چند روز پس از تماس با HCV و خیلی زودتر از anti-HCV ایجاد می‌شود و در تمام مدت عفونت HCV قابل شناسایی است [۱].

هپاتیت D توسط anti-HDV اثبات می‌شود و هپاتیت E توسط anti-HEV اثبات می‌شود [۱].

🩺 درمان هپاتیت حاد ویروسی

- ☑ بیشتر بیماران با محدود کردن فعالیت فیزیکی احساس بهتری دارند ولی استراحت طولانی و شدید برای بهبود کامل، لازم نیست [۱].
- ☑ رژیم پرکالری ارزشمند است و بهتر است در صبح مصرف شود چون اکثر بیماران ممکن است ساعات پایانی روز تهوع داشته باشند [۱].
- ☑ اگر استفراغ شدید و طولانی وجود داشته باشد، باید با تجویز سرم‌های کریستالوئید مناسب مایعات و الکترولیت‌های بیمار را تنظیم کرد.
- ☑ در صورت وجود هیپوگلیسمی باید یک **ویال قندی** ۵۰ درصد تزریق شود [۶].
- ☑ اغلب مبتلایان به هپاتیت A، E و B خود به خود خوب می‌شوند و نیاز به درمان ضدویروسی ندارند. در مورد هپاتیت حاد B در ۹۹ درصد موارد بهبود خود به خود روی می‌دهد. بنابراین درمان ضدویروس احتمالاً سرعت بهبود را افزایش نمی‌دهد [۱].
- ☑ بسیاری از منابع درمان ضدویروسی با آنالوگ نوکلئوزیدی را در هپاتیت B حاد شدید (نه خفیف یا متوسط) تایید می‌کنند که درمان باید ۳ ماه پس از تغییر سرمی HBSAg یا ۶ ماه پس از تغییر سرمی HBeAg ادامه یابد. انتکاویر (entacavir) یا تنوفویر (tenofovir) موثرترین با کمترین مقاومت هستند [۱].
- ☑ طبق توصیه انجمن اروپایی مطالعه کبد (EASL) در هپاتیت حاد C، ۸ هفته درمان با رژیم‌های درمان ضدویروسی مناسب با ژنوتیپ شامل Sofosbuvir همراه با یکی از ۳ داروی مهارکننده NS5A بدون ریبوویرین باید انجام شود. از آن جایی که اغلب موارد هپاتیت C شدید نیستند و ممکن است بهبود خود به خود روی دهد، اغلب توصیه می‌شود در مان ضدویروس هپاتیت C برای ۱۲ تا ۱۶ هفته و حتی تا ۶ ماه به تأخیر بیفتد. در گذشته که درمان با اینترفرون آلفا مرسوم بود، درمان ضد ویروسی دوره‌ای (۲۴ هفته‌ای) به صورت تک درمانی با اینترفرون آلفای استاندارد یا پگیله (pegylated) با کاهش مزمن شدن بیماری با ایجاد پاسخی پایدار همراه بوده است [۱].
- ☑ باید از داروهای با متابولیسم کبدی و داروهای با عوارض جانبی مانند کلستاز پرهیز شود [۱].

- ✓ در صورت وجود خارش شدید **کلستیرامین** مفید است [۱] (۴ گرم دو تا سه بار در روز حداکثر ۳۲ گرم در روز).
- ✓ درمان با کورتیکواستروئید هیچ جایگاهی در درمان هپاتیت حاد ویروسی ندارد. حتی در موارد شدید که همراه با نکرروز پل زنده باشد ممکن است خطر ساز باشد و احتمال مزمین شدن را بالا ببرد [۱].
- ✓ در موارد بی‌اختیاری مدفوع در هپاتیت A یا E و خونریزی شدید و کنترل نشده در هپاتیت B (با یا بدون هپاتیت D همزمان) یا C باید بیمار ایزوله شود. در سایر موارد نیازی به ایزولاسیون بیمار نیست [۱].
- ✓ جراحی الکتیو نباید در حین هپاتیت حاد انجام شود چون عوارض شدیدی در مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی ایجاد می‌کند.

درمان هپاتیت برق‌آسا

- ✓ در هپاتیت فولمینانت هدف از درمان عبارت است از حمایت از بیمار با برقراری تعادل مایعات، حمایت از جریان خون و تنفس، کنترل خونریزی، اصلاح هیپوگلیسمی و درمان سایر عوارض و وضعیت اغما [۱].
- ✓ بهتر است بیمار در ICU و در بیمارستان دارای امکان پیوند کبد بستری شود و وضعیت گردش خون و تنفسی بیمار به دقت پایش شود [۶].
- ✓ پروتئین دریافتی باید کاهش یابد و **لاکتولوز** تجویز شود [۱].
- R_x** Lactolose (Syrup 10gr/15cc) 20 to 30g (30 to 45mL) 3 to 4 times daily; adjust dose every 1 to 2 days to produce 2 to 3 soft stools/day [7]
- ✓ در صورت وجود هیپوگلیسمی یا اختلالات انعقادی باید آن‌ها را اصلاح کرد [۶].
- ✓ در هپاتیت B برق‌آسا درمان ضدویروسی خوراکی نتایج خوبی داشته است. در هپاتیت E شدید (زردی و اختلال انعقادی) نتایج خوبی با درمان با ریباویرین (ribavirin) ۶۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز (۱۵ mg/kg) گزارش شده است. این دارو در خانم‌های حامله ممنوع است [۱].
- ✓ پیوند کبد ارتوتوپیک نتایج بسیار خوبی در هپاتیت فولمینانت داشته است [۱].
- ✓ کورتیکواستروئید، تعویض خون، پلاسمافرز، هموفیوژن، وسایل کمکی کبد در خارج بدن و گردش خون متقاطع با خون انسانی هیچ تأثیری در میزان بقا نداشته‌اند [۱].
- ✓ گلوکوکورتیکوئیدها هیچ ارزشی در هپاتیت حاد ویروسی و هپاتیت برق‌آسا ندارند و نباید تجویز شوند [۱].

درمان هپاتیت مزمن B و C

- ✓ درمان هپاتیت مزمن B با انترفرون آلفا ۵ میلیون واحد روزانه (زیرجلدی) یا ۱۰ میلیون واحد ۳ بار در هفته (زیرجلدی) برای یک دوره ۱۶ هفته‌ای است. لامیودین (lamivudin) ۱۰۰ میلی‌گرم در روز روزانه نیز مؤثر می‌باشد. **آدفویر** (Adefovir) ۱۰ میلی‌گرم خوراکی روزانه بی‌خطر و مؤثر است و به خوبی تحمل می‌شود [۱].
- ✓ درمان هپاتیت مزمن C در ابتدا با انترفرون آلفا شروع شد و سپس با انترفرون پگیله (PEG IFN) و ریباویرین گسترش یافت و با معرفی اولین مهارکننده‌های پروتئاز (تلاپرویر و بوسپرویر) در بیماران با ژنوتیپ ۱ در ترکیب با انترفرون پگیله و ریباویرین استفاده شد. اولین آنالوگ نوکلئوزیدی مورد تایید سوفوسبوویر (sofosbuvir) است. از سال ۲۰۱۶، شش داروی خوراکی بسیار مؤثر با مقاومت کم، تحمل‌پذیری خوب و طول دوره درمان کوتاه (معمولاً ۱۲ هفته) به‌صورت رژیم‌های ترکیبی در دسترس هستند [۱].

اقدامات عمومی در پیش‌گیری از هپاتیت

الف - هپاتیت A و E

- ☑ بهداشت فردی شامل شستن دست و توجه به نحوه درست کردن غذا باید رعایت شود. باید از نوشیدن آب یا یخ‌هایی که از نظر بهداشتی وضعیت نامشخص دارند خودداری کرد [۱۹].
- ☑ برای بیمار باید از لگن خاص خودش استفاده شود و ادرار و مدفوع مستقیم به توالت تخلیه شود [۱۹].
- ☑ تماس با بیمار باید مخصوص خودش باشد [۱۹].
- ☑ ملاقات با بیمار بلامانع است. به علت احتمال کم عفونت بیمارستانی در هپاتیت A بستری در اتاق ایزوله و استفاده از توالت جداگانه الزامی نیست [۱۹].

ب - هپاتیت B و C و D

- ☑ در مورد اندیکاسیون تزریق خون باید دقت بیشتری انجام داد و از تزریق بیهوده خون خودداری کرد. همچنین باید اهداکنندگان خون غربال‌گری شوند و از افراد HBsAg مثبت خون دریافت نشود [۱۹]. حذف اهداکنندگان خون حرفه‌ای و استفاده از داوطلبان در کاهش هپاتیت‌ها موثر بوده است [۱].
- ☑ در پرسنل بیمارستان باید شستشوی دست انجام شود. سوزن‌ها و وسایل نوک تیز درون ظرف‌های فلزی انداخته شوند؛ هنگام خون‌گیری دستکش و در صورت امکان ماسک و گان پوشیده شود و درپوش سوزن‌ها نباید با دست گذاشته شود [۱۹].
- ☑ تجهیزات مورد استفاده بیماران HBsAg مثبت باید حتی‌الامکان یک بار مصرف انتخاب شوند یا آن که با آب و صابون شستشو شوند و سپس ضدعفونی و استریل شوند (در اتوکلاو یا با هیپوکلریت سدیم، فرمالین، گلو تار آلدئید، الکل) [۱۹].
- ☑ وسایل اختصاصی افراد، مثل مسواک، تیغ، تمیز کننده بستر ناخن، نباید توسط افراد دیگر مصرف شوند [۱۹].
- ☑ از تماس‌های جنسی مشکوک باید اجتناب شود (به‌خصوص در فاز حاد نباید با فرد HBsAg مثبت تماس داشت) و همسران افراد مبتلا باید واکسینه شوند [۱۹].
- ☑ در صورت آلوده شدن لباس به خون HBsAg+ می‌توان آن را جوشاند یا با آب ژاول ۵٪ + درصد به مدت نیم ساعت ضدعفونی کرد [۱۹].
- ☑ بهترین راه پیشگیری از هپاتیت C، رعایت نکات ایمنی است. شناسایی و درمان مبتلایان به هپاتیت C نیز در این امر موثر است. در افرادی که شریک جنسی منفرد دارند، انتقال جنسی هپاتیت C نامحتمل است و نیازی به روش‌های پیش‌گیرانه barrier نیست در کسانی که شریک‌های جنسی متعدد دارند کاندوم توصیه می‌شود. بیمار باید از اشتراک تیغ، مسواک و تمیز کننده ناخن اجتناب کند. شیردهی منعی ندارد و در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به HCV نیاز به اقدام خاصی نیست [۱].

پیش‌گیری بعد از تماس و واکسیناسیون

پیشگیری از هپاتیت A

- ☑ پیشگیری از هپاتیت A هم به صورت فعال با واکسن و هم به صورت غیرفعال با ایمونوگلوبولین امکان‌پذیر

است. در صورتی که پیش از تماس یا در اوایل دوره نهفتگی، ایمونوگلوبولین تجویز شود، در پیشگیری از بروز هپاتیت A علامت‌دار موثر است. پس از تماس نزدیک (افراد خانواده، تماس جنسی یا مراکز نگهداری) تزریق 0.02 mg/kg ایمونوگلوبولین بلافاصله موثر است.

☑ در موارد زیر پیشگیری پس از تماس لازم نیست: (۱) افرادی که واکسن هپاتیت A دریافت کرده‌اند؛ (۲) تماس‌های اتفاقی (اداره، مدرسه،...؛) (۳) افراد مسن (معمولاً ایمن هستند)؛ (۴) افرادی که می‌دانیم anti-HAV در سرم دارند [۸].

پیشگیری از هپاتیت B

☑ واکسن هپاتیت B در روزهای صفر، ۱ ماه و ۶ ماه در محل عضله دلتوئید (نه گلوئال) جهت پیشگیری تزریق می‌شود و در حاملگی نیز ممنوعیت ندارد [۱].

☑ در نوزاد متولد شده از مادران HBsAg مثبت، دوز واحدی از HBIG (0.5 میلی‌لیتر) باید بلافاصله پس از تولد به صورت عضلانی تزریق شود و سپس دوره سه دوزی واکسن کامل شود. اولین دوز واکسن هپاتیت B باید ظرف ۱۲ ساعت تزریق گردد [۸].

☑ در صورت تماس مستقیم پوستی یا مخاطی با خون یا مایعات فرد HBsAg مثبت (مثل برخورد با سوزن آلوده و تماس‌های جنسی مشکوک) علاوه بر یک دوره کامل واکسیناسیون (اولین دوز در هفته اول)، هر چه سریع‌تر بلافاصله پس از تماس باید HBIG با دوز 0.06 ml/kg تزریق شود. در موارد تماس جنسی می‌توان پرفیلاکسی را تا ۱۴ روز پس از تماس تزریق کرد. HBIG و واکسن می‌توانند به‌طور همزمان ولی در دو محل متفاوت تزریق شوند [۸].

☑ در افراد همودیالیزی که قبلاً واکسیناسیون کامل شده‌اند باید سالیانه تیترا anti-HBs اندازه‌گیری شود که اگر منفی یا کمتر از 10 mlu/ml باشد، دوز یادآور واکسن تزریق شود.

پیشگیری از هپاتیت D

برای پیشگیری از هپاتیت D، باید واکسیناسیون علیه هپاتیت B انجام شود. محصولی برای ایمونوپروپیلاکسی HDV بر روی عفونت HBV مزمن وجود ندارد. اجتناب از تماس پوستی و تماس جنسی با فرد مبتلا به HDV توصیه می‌شود [۸].

پیشگیری از هپاتیت C

در HCV ایمونوگلوبولین موثر نیست. اگرچه واکسن پروتوتیپ، حاوی آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های پوششی HCV ساخته شده است، واکسیناسیون علیه هپاتیت C هنوز عملیاتی نیست [۸].

پیشگیری از هپاتیت E

معلوم نیست که ایمونوگلوبولین از هپاتیت E پیشگیری کند. واکسن هپاتیت E ساخته شده و در بسیاری کشورها موجود است. محافظت با واکسن چینی طولانی مدت است (حدود ۴/۵ سال) [۸].

سیروز Cirrhosis

سیروز عبارت است از فیروز گسترده، همراه تشکیل ندول‌های رژنراتیو در کبد. در گذشته تصور می‌شد که سیروز برگشت ناپذیر است ولی با رفع علت، برگشت فیروز محتمل است که این موضوع در درمان موفق هپاتیت C و قطع الکل در سیروز الکلی از همه مشخص‌تر است [۱].

جدول ۲۰-۵. علل سیروز [۱]

الکلیسم

هپاتیت مزمن ویروسی (B و C)

هپاتیت اتوایمون

استئاتوهپاتیت غیرالکلی

سیروز صفراوی (کلانژیت صفراوی اولیه، کلانژیت اسکروزان اولیه، کلانژوپاتی اتوایمون)

سیروز قلبی

بیماری‌های کبدی متابولیک ارثی (هموکروماتوز، بیماری ویلسون، کمبود آلفا-۱ آنتی‌تریپسین، فیروز سیستیک)

سیروز کریپتوزئیک

علائم، معاینه فیزیکی و یافته‌های آزمایشگاهی

☑ در سیروز، افزایش فشار پورت (portal hypertension) منجر به آسیت و واریس‌های مری خونریزی دهنده می‌شود. از بین رفتن توده سلول‌های کبدی ممکن است منجر به زردی، اختلال انعقادی، هیپوآلبومینمی می‌شود و می‌تواند انسفالوپاتی پورتوسستمیک ایجاد کند [۱].

☑ در **سیروز الکلی** ممکن است بیماری با علائم مبهم مثل درد مبهم ربع فوقانی راست شکم، تب، تهوع، استفراغ، اسهال، بی‌اشتهایی و بی‌حالی ظاهر کند. همچنین ممکن است با عوارض مشخص‌تر بیماری کبدی مزمن مثل آسیت، ادم، خونریزی فوقانی گوارشی، زردی یا انسفالوپاتی کبدی مراجعه کنند. در معاینه بالینی، بزرگی کبد و طحال با سفتی و ندول‌دار بودن لبه کبد، زرد شدن اسکلرا، اریتم پالمار (کف دست)، آنژیوم‌های عنکبوتی، بزرگ شدن غدد پاروتید، کلاینگ، تحلیل رفتن عضلانی و محتمل است در آقایان گاه ژنیکوماستی، آتروفی بیضه و کاهش موهای بدن و در خانم‌ها اختلال قاعدگی و آمنوره ممکن است روی دهد [۱].

☑ در **سیروز الکلی** ممکن است آزمایشات در ابتدا کامل طبیعی باشند. **آنمی** ممکن است به علت خونریزی مزمن گوارشی، کمبود تغذیه‌ای، هیپراسپلنیزم به علت هیپرتانسیون پورت، ساپرس شدن مستقیم مغز استخوان توسط الکل باشد. شکل خاصی از آنمی همولیتیک با سلول‌های خاردار و آکانتوسیت (acanthocytes) ممکن است در سیروز الکلی شدید دیده شود که و سندرم زیو (Zieve's syndrome) نام دارد. **پلاکت‌ها** از اوایل بیماری کاهش می‌یابند که این موضوع به دلیل هیپراسپلنیزم است. **بیلی‌روبین** توتال ممکن است طبیعی یا در بیماری پیشرفته افزایش یافته باشد. در بیمارانی با بیلی‌روبین نرمال، ممکن است بیلی‌روبین مستقیم به‌طور خفیف بالا باشد ولی با پیشرفت بیماری اختلال بدتر می‌شود. **آنزیم‌های کبدی** (ALT, AST) اغلب بالا هستند (به‌خصوص در بیمارانی که به مصرف الکل ادامه می‌دهد). در کبد الکلی اغلب نسبت AST به ALT از ۲ بیشتر است. **زمان پروترومبین** (PT) اغلب طولانی می‌شود و با ویتامین K بهبود نمی‌یابد [۱] که علت آن، کاهش

ساخت پروتئین‌های انعقادی بویژه عوامل وابسته به Vitk است. **آلبومین سرم** به علت اختلال در ساخت معمولاً کاهش می‌یابد. به علت هیپروتیناسیون ممکن است آلكالوز تنفسی روی دهد. ممکن است برای رد سایر علل، آزمایش مارکرهای ویروسی بعضی آزمایشات دیگر انجام شود.

بیوپسی کبد برای اثبات تشخیص مفید است ولی به طور کلی وقتی بیمار با هپاتیت الکلی مراجعه می‌کند و هنوز الکل مصرف می‌کند، بیوپسی تا قطع کامل الکل به مدت ۶ ماه انجام نمی‌شود تا بیماری غیر قابل برگشت یا باقی‌مانده شناسایی شود [۱].

☑ بیماران مبتلا به **هپاتیت B و C** با علائم معمول بیماری کبدی مزمن مثل خستگی، بی‌حالی، درد مبهم ربع فوقانی راست شکم و اختلالات آزمایشگاهی مراجعه می‌کنند. برای تشخیص باید ارزیابی آزمایشگاهی شامل anti-HBe, HBeAg, anti-HBs, HBsAg و مقادیر کمی HBV DNA, HCV RNA و آزمایش ژنوتیپ‌های HCV باشد [۱].

☑ تشخیص سیروز ناشی از **هپاتیت اتوایمون** نیازمند یافتن آنتی‌بادی ضد هسته (ANA) یا آنتی‌بادی ضد عضله صاف (ASMA) است [۱].

☑ با اپیدمی چاقی در کشورهای غربی بیماران زیادی با بیماری کبد چرب غیرالکلی تشخیص داده می‌شوند. از این بین تعداد زیادی **استئاتوهپاتیت غیرالکلی** دارند که ممکن است به سمت فیبروز و سیروز پیشرفت کند. بسیاری از بیمارانی که تصور می‌شد سیروز کریپتوژنیک دارند، به این شکل از بیماری مبتلا بوده‌اند [۱]. سونوگرافی در مرحله استئاتوهپاتیت غیرالکلی کمک کننده است.

☑ در **سیروز صفراوی اولیه** (Primary biliary cirrhosis = PBC) خستگی بسیار شدید که با وسعت بیماری کبدی هم‌خوانی ندارد دیده می‌شود. در حدود ۵۰ درصد خارش وجود دارد که ممکن است ناتوان کننده باشد و بیشتر در عصرها آزاردهنده شود. در معاینه زردی و سایر عوارض بیماری کبدی مزمن شامل هپاتومگالی، اسپلنومگالی، آست و ادم ممکن است مشخص شود. سایر تظاهرات مختص سیروز صفراوی اولیه (PBC) شامل هیپرپیگمانتاسیون (بیشتر در تنه و بازوها)، گزاتوم، گزانتولاسما به دلیل تغییر در متابولیسم کلسترول است. درد استخوانی و استئوپروز گاه در زمان تشخیص وجود دارد. **آنتی بادی ضد متیوکندری (AMA)** در ۹۰ درصد موارد سیروز صفراوی اولیه (PBC) مثبت است [۱].

☑ در **کلانژیت اسکروزان اولیه** علائم شامل علائم انسداد صفراوی مثل خستگی، خارش، اسهال چرب، کمبود ویتامین‌های محلول در چربی بیماری متابولیک استخوان محتمل است. در ۶۵ درصد موارد ANCA مثبت است و نیمی از موارد بیماری با کولیت اولسرو همراهی دارند [۱].

☑ در سیروز قلبی علائم نارسایی قلبی همراه بزرگی کبد و جود دارد و نکروز سلول‌های کبدی مرکزی (pericentral) است. آلكالین فسفاتاز (ALP) به‌طور قابل توجهی بالاست ولی آمینوترانسفرازها ممکن است نرمال یا مختصری افزایش یافته باشند [۱].

📌 درمان سیروز

- ☑ اختلالات الکترولیتی باید درمان شوند و در صورت وجود آنمی علامت‌دار، تزریق خون انجام شود.
- ☑ داروهایی که متابولیسم صفراوی دارند یا از طریق صفرا دفع می‌شوند باید با احتیاط مصرف شوند.
- ☑ درمان شدید آسیب با دیورتیک‌ها نباید انجام شود چون ممکن است منجر به اختلالات الکترولیتی یا هیپوولمی

و مرگ شود.

☑ در مصرف داروهای آرامبخش باید احتیاط کرد چون ممکن است منجر به اگما شود.

☑ آسپییرین به علت اختلال انعقادی و احتمال آسیب به مخاط معده نباید تجویز شود.

☑ اغلب توصیه می‌شود که از استامینوفن استفاده نشود؛ با این حال، اگر مقدار مصرف کمتر از ۲ گرم در روز باشد اغلب مشکلی ایجاد نمی‌شود.

☑ دریافت پروتئین باید محدود شود تا از بروز اگمای کبدی پیشگیری شود.

☑ درمان سیروز الکلی: تغییرات ایجاد شده در هپاتیت الکلی ممکن است با قطع الکل به وضعیت طبیعی برگردند. همچنین باید بیمار تغذیه خوب داشته باشد و برای عوارض بعدی تحت نظر قرار گیرد. عوارض مثل آسیت، ادم، خونریزی از واریس و انسفالوپاتی پورتوسیسستمیک باید درمان شوند (به مطالب بعدی مراجعه کنید). گاه در هپاتیت الکلی شدید در غیاب عفونت گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌شوند. پنتوکسی‌فیلین هم استفاده شده که کم خطر و کم عارضه است. داروی اکامپروسات کلسیم (acamprostate calcium) در ترک الکل مفید بوده است [۱].

☑ درمان سیروز ناشی از هپاتیت‌های ویروسی: درمان عوارض باید انجام شود (به مطالب بعدی مراجعه کنید). درمان ضد هپاتیت B در کاهش آمینوترانسفرازها، کاهش سطوح HBV DNA، بهبود هیستولوژی، کاهش التهاب و فیروز موثر است و بسیاری از بیماران به حالت جبران شده برمی‌گردند. درمان هپاتیت C در حال حاضر بیشتر به سمت درمان مستقیم ضد ویروسی است که به خوبی تحمل می‌شود، دوره درمانی کوتاهی دارد (۸ تا ۱۲ هفته) و درمان هپاتیت C را متحول کرده است [۱]. (مراجعه کنید به قسمت هپاتیت حاد و ویروسی از همین فصل).

☑ درمان سیروز هپاتیت اتوایمون و استئاتوهپاتیت غیر الکلی: درمان عوارض مانند سایر انواع سیروز است. بسیاری از بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمون با سیروز تثبیت شده مراجعه می‌کنند که در بیوپسی التهابی ندارند و این بیماران از درمان سرکوب‌گر ایمنی فایده‌ای نمی‌برند. وقتی این بیماران با سیروز و التهاب فعال و بالا رفتن آنزیم‌های کبدی مراجعه کنند، از درمان سرکوب‌گر ایمنی با گلوکوکورتیکوئید و آزاتیوپرین سود می‌برند [۱].

☑ درمان سیروز صفراوی اولیه؛ درمان انتخابی در سیروز جبران نشده پیوند کبد است. اورسودوکسیکولیک اسید (ursodeoxycholic acid = UDCA) درمان تایید شده در این بیماری است که با درجاتی از کاهش سرعت پیشرفت بیماری همراه بوده است. از سال ۲۰۱۶ نیز ایتیکولیک اسید (obeticholic acid) برای استفاده در سیروز اولیه صفراوی که پاسخ مناسب به اورسوداکسیکولیک اسید نمی‌دهند تایید شده است [۱].

R_x Ursodeoxycholic Acid (Cap 250, 300, 500mg) 13 to 15 mg/kg/day in 2 to 4 divided doses (with food). May be given once daily (at bedtime) to improve compliance [7]

کلستیرامین، آنتی‌هیستامین‌ها، نالتروکسان و ریفامپیسین در کاهش خارش مؤثر بوده‌اند. در بیماران با بیماری کبدی کلستاتیک بروز استئوپنی و استئوپروزیس بالا می‌رود و باید بررسی دانسیته استخوانی انجام شود. در صورت شناسایی بیماری استخوانی درمان با بیس‌فسفونات‌ها باید شروع شود [۱].

☑ درمان علامتی کلانژیت اسکروزان اولیه مشابه سیروز اولیه صفراوی است. احتمال کلانژئوکارسینوم بالاست و در این صورت پیوند کبد توصیه نمی‌شود [۱].

☑ در سیروز قلبی، درمان نارسایی قلبی انجام می‌شود [۱].

عوارض سیروز Complications of Cirrhosis

عوارض اصلی سیروز عبارتند از هیپرتانسیون پورت و نتایج آن (واریس مری، معده و اسپلنومگالی)، آسیت، انسفالوپاتی کبدی، پرتیونیت باکتریایی خود به خودی (SBP)، سندرم هپاتورنال و کارسینوم هپاتوسلولار [۱]. برای مطالعه درمان واریس مری به مبحث خونریزی گوارشی مراجعه کنید.

آسیت

آسیت عبارت است از تجمع مایع در حفره پریتون. شایع‌ترین علت آسیت افزایش فشار ورید پورت در نتیجه سیروز است. در سیروز اغلب گرادیان مایع آسیت (آلبومین مایع آسیت - آلبومین سرم = SAAG) بالاست (بیش از ۱/۱ گرم در دسی‌لیتر) و مایع آسیت با گرادیان پایین (کمتر از ۱/۱ گرم در دسی‌لیتر) اغلب رد کننده سیروز و هیپرتانسیون پورت است. علل دیگر مایع آسیت با گرادیان بالا به دو دسته تقسیم می‌شود: (۱) با پروتئین مایع آسیت بیشتر مساوی ۲/۵: نارسایی قلبی، پریکاردیت فشارنده، مراحل اولیه سندرم بودکیاری، انسداد ورید اجوف تحتانی (IVC)، سندرم انسداد سینوزوئیدال. (۲) با پروتئین مایع آسیت کمتر از ۲/۵: سیروز، مراحل آخر سندرم بودکیاری، متاستاز وسیع کبدی. مایع آسیت با گرادیان پایین در سندرم نفروتیک، کارسینوماتوز پریتون، توبرکلوز، پانکراتیت یا لیک صفراوی دیده می‌شود [۱].

وقتی که آسیت ایجاد شود اندازه شکم افزایش می‌یابد. در مراحل پیشرفته به علت بالا رفتن دیافراگم ممکن است تنگی نفس ایجاد شود. حداقل ۱۵۰۰ میلی‌لیتر مایع آسیت باید وجود داشته باشد تا در معاینه فیزیکی تشخیص داده شود [۲].

در تمامی موارد آسیت جدید و مواردی که حال بیمار بدتر شده است آسیت باید از جهت بررسی اسمیر (RBC, WBC) رنگ‌آمیزی گرم، کشت، سیتولوژی و بیوشیمی (پروتئین، آلبومین، گلوکز و LDH) فرستاده شود و آلبومین همزمان سرم نیز اندازه‌گیری شود.

درمان آسیت سیروز

- ☑ میزان نمک در رژیم غذایی باید به کمتر از ۲ گرم در روز محدود شود [۱].
- ☑ در صورت وجود هیپوناترمی (سدیم کمتر از ۱۳۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر) باید مصرف مایعات محدود شود [۱].
- ☑ در صورتی که محدودیت نمک به تنهایی قادر به ایجاد دیورز کافی نباشد دیورتیک‌ها تجویز می‌شوند. به علت نقش محوری هیپرالڈوسترونیسم در احتباس نمک، داروهای مؤثر بر توپول دیستال اسپیرنولاکتون داروی انتخابی است. در صورت بروز ژنیکوماستی، آمیلوراید ۵ تا ۴۰ میلی‌گرم در روز را می‌توان جانشین اسپیرنولاکتون کرد [۲]. در صورت افزایش کراتینین (Cr) دیورتیک‌ها باید قطع شوند.

R_x Spironolactone (Tab 25, 100mg) 100-200mg/day, can be increased to 400-600mg/day [1].

R_x Furosemide (Tab 40mg, Injection 20mg) 40-80mg/day, can be increased to 120-160 mg/day [1] in ≥ 2 divided doses

- ☑ در موارد آسیت بسیار شدید که منجر به ناراحتی یا تنگی نفس شده باشد، می‌توان از پاراسنتز درمانی مایع آسیت برای کاهش حجم آن استفاده کرد. در صورتی که پاراسنتز کمتر از ۵-۴ لیتر در روز باشد نیاز به اقدام

خاصی ندارد. ولی در حجم‌های بیشتر، به ازای هر لیتر، ۸-۶ گرم **آلبومین** باید به بیمار تزریق شود [۲] چون ممکن است منجر به اختلال عملکرد گردش خون پس از پاراستنتر و مرگ شود [۱].

☑ در موارد آسیب مقاوم به درمان طبی، با پاراستنتر با حجم وسیع و مکرر (Large-volume paracentesis = LVP) یا شانت پریتونئال داخل کبدی ترانس ژوگولار (Transjugular intrahepatic = TIPS) peritoneal shunt می‌توان بیمار را درمان کرد [۱].

پریتونیت باکتریایی خود به خودی Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

پریتونیت باکتریایی خود به خودی شایع و کشنده است و در آسیب به علل زیر رخ می‌دهد: (۱) آسیب سیروزی؛ (۲) سندرم نفروتیک؛ (۳) نارسایی قلبی؛ (۴) هپاتیت حاد؛ (۵) نارسایی کبدی حاد؛ (۶) آسیب بدخیم (نادر است) [۱]. تب، تغییر سطح هوشیاری، افزایش تعداد گلبول‌های سفید خونی، درد شکم از تظاهرات آن است [۱]. شایع‌ترین میکروارگانسیم‌ها ایشیریشیا کولی و بقیه باکتری‌های روده‌ای هستند؛ اگرچه استرپتوکوک ویریدانس، استافیلوکوک اورئوس و انتروکوک را هم می‌توان یافت [۱].

تشخیص پریتونیت باکتریایی خود به خودی (SBP) با بیش از ۲۵۰ پلی‌مورفونوکلوئر (PMN) در هر میکرولیتر در مایع آسیب است [۱]. در پریتونیت باکتریایی خود به خودی (SBP) در کشت مایع آسیب اغلب یک پاتوژن باکتریال رشد می‌کند.

وجود چندین پاتوژن بدون افزایش پلی‌مورفونوکلوئر (PMN) مطرح کننده پرفوراسیون روده ناشی از سوزن پاراستنتر است [۱]. پریتونیت ثانویه با گلوکوز مایع آسیب کمتر از ۵۰ میلی گرم در دسی‌لیتر، LDH آسیب بیشتر از LDH سرم و یافتن چند پاتوژن در کشت مایع آسیب مطرح می‌شود. در آسیب پانکراتیک آمیلاز آسیب بیشتر از ۱۰۰۰ میلی گرم در دسی‌لیتر است. تشخیص پریتونیت توبرکلوز سخت است ولی در موارد سیروز آدنوزین د آمیناز مایع آسیب حساسیت بالای ۹۰ درصد دارد [۲].

☑ درمان پریتونیت باکتریایی خود به خود (SBP)

☑ درمان به‌طور شایع با یک سفالوسپورین نسل ۳ مثل **سفتوتاکسیم** است که در صورت پاسخ بالینی درمان ۵ روزه کافی است [۲]. به نظر می‌رسد سفتوتاکسیم از سفتریاکسون (ceftriaxone) در درمان پریتونیت باکتریایی خود به خود (SBP) موثرتر است؛ به هر حال در صورت تجویز سفتراکسون، دوز آن ۲ گرم در روز است. در بیمارانی که نمی‌توانند سفالوسپورین دریافت کنند، می‌توان سیپروفلوکساسین ۴۰۰ میلی گرم وریدی روزی ۲ بار تجویز کرد [۲۱].

R_x Cefotaxime (Injection 500mg, 1g) 2gr IV q8h [7, 21]

☑ در بیماران با کراتینین بالای ۱ میلی گرم در دسی‌لیتر (۸۸ میکرومول در لیتر)، اوره نیتروژن بالای ۳۰ میلی گرم در دسی‌لیتر (۱۰/۷ میلی مول در لیتر)، یا بیلی روبین توتال بالای ۴ میلی گرم در دسی‌لیتر (۶۸ میکرومول در لیتر) تجویز **آلبومین** ۱/۵ g/Kg در زمان تشخیص و ۱ g/Kg، سه روز بعد، توصیه می‌شود [۲۱].

☑ در صورت بروز پریتونیت باکتریایی خود به خودی (SBP) توصیه می‌شود در صورتی که بیمار بتابلوکرهای غیراختصاصی مصرف می‌کرده، قطع شود زیرا این مصرف این دارو در این بیماران با پیش‌آگهی بد همراه بوده

است [۲۱].

☑ در بیماران زیر درمان **پیش‌گیری از پریتنیت باکتریال** خود به خودی توصیه می‌شود (۱) با خونریزی از واریس دفعات پریتنیت باکتریال ثانویه افزایش می‌یابد. بنابراین در بیماران با خونریزی دستگاه گوارشی فوقانی پیش‌گیری علیه SBP پیشنهاد می‌شود. (۲) در بیماران با یک یا بیش از یک بار سابقه پریتنیت باکتریال خود به خود درمان شده [۱، ۲۱]؛ (۳) در بیماران مبتلا به سیروز و آسیت، در صورتی که پروتئین مایع آسیت کمتر از ۱/۵ گرم در دسی‌لیتر همراه با اختلال عملکرد کلیوی یا کبدی باشد؛ که در مورد اخیر، نارسایی کلیوی با با کراتینین ۱/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیش از آن، اوره نیتروژن ۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیش از آن، سدیم ۱۳۰ میلی‌اکیوالان در لیتر یا کمتر از آن و نارسایی کبدی با نمره Child-Pugh ۹ یا بیشتر یا بیلی‌روبین ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیشتر مشخص می‌شود [۲۱]. همچنین علاوه بر موارد فوق، در مواردی که پروتئین توتال مایع آسیت کمتر از ۱ gr/dl باشد نیز آنتی بیوتیک پیش‌گیرانه تجویز می‌شود [۲، ۷، ۲۱]. آنتی‌بیوتیک پیش‌گیری جهت جلوگیری از SBP **نورفلوکساسین** (norfloxacin) خوراکی ۴۰۰ میلی‌گرم به صورت روزانه [۷، ۲۱]، سیپروفلوکساسین یا کوتریموکسازول هستند [۲۱].

Rx Ciprofloxacin (Tab 250, 500, 750, 1000mg) 500 mg per day [21]

Or: Co-trimoxazole (Tab Trimethoprim-sulfamethoxazole 80/400, 160/800mg) 1 double-strength tab daily [21]

انسفالوپاتی کبدی Hepatic Encephalopathy

انسفالوپاتی کبدی (پورت - سیستمیک) یک عارضه جدی بیماری کبدی مزمن است که با تغییر در سطح هوشیاری و عملکرد شناختی در حضور نارسایی کبدی مشخص می‌شود. نورو توکسین‌های گوارشی که از طریق کبد دفع نمی‌شوند سبب علایم انسفالوپاتی می‌شوند. سطح آمونیاک در انسفالوپاتی کبدی افزایش می‌یابد ولی ارتباط ضعفی با شدت بیماری کبدی دارد. عوامل تسریع‌کننده انسفالوپاتی کبدی در فرد مبتلا به سیروز شامل هیپوکالمی، عفونت، افزایش میزان پروتئین غذایی و اختلالات الکترولیتی است [۱].

زودرس‌ترین علامت انسفالوپاتی، اختلال در چرخه‌های خواب و بیداری است. آستریکسی (asterixis) بهتر از همه با باز کردن دست بیمار و دورسی فلکسیون مچ دست مشخص می‌شود و تنها در افراد هوشیار دیده می‌شود (به علت لزوم انقباض ارادی برای ایجاد آستریکسی). بوی بد کبدی (Fetor hepaticus) در انسفالوپاتی کبدی استشمام می‌شود [۱].

بررسی سلول‌های خونی (CBC/diff)، آزمایش ادرار (U/A)، کشت ادرار (U/C)، سدیم و پتاسیم (Na, K) و اوره- نیتروژن و کراتینین (Cr و BUN)، قند خون (BS) و گازهای خون شریانی (ABG) برای ارزیابی علل زمینه‌ساز کمک کننده است. انسفالوپاتی کبدی ممکن است به‌طور حاد و در شرایطی غیر از سیروز مثل هپاتیت حاد ویروسی (هپاتیت برق‌آسا)، کبد چرب حاملگی، سندرم ری و مصرف هپاتوتوکسین‌هایی مثل استامینوفن، ایزونیازید، هالوتان، اسید والپروئیک و سموم قارچی روی دهد. برخی بیماری‌ها به ویژه اختلالات مرتبط با الکلیسم حاد و مزمن، می‌توانند ویژگی‌های بالینی انسفالوپاتی کبدی را تقلید نمایند. این وضعیت‌ها عبارتند از: مسمومیت

حاد با الکل، مصرف بیش از حد داروهای آرام‌بخش، دلیریوم ترمنس (محرومیت از الکل)، انسفالوپاتی ورنیکه سندرم کورساکف، همتوم ساب‌دورال، مننژیت و هیپوگلیسمی. در بیماران جوان با بیماری کبدی و ناهنجاری عصبی باید به فکر بیماری ویلسون بود.

درمان انسفالوپاتی کبدی

- ☑ درمان بر روی چندین عامل متمرکز می‌شود و باید عوامل مستعدکننده برطرف شوند [۱].
- ☑ هیدراتاسیون و اصلاح الکترولیت باید صورت گیرد. و بعضی اوقات همین رویکرد کافی خواهد بود [۱].
- ☑ محدودیت پروتئین به علت اثر منفی بر روی وضعیت کلی تغذیه تجویز نمی‌شود. جایگزینی پروتئین‌های حیوانی با گیاهی ممکن است در برخی بیماران که درمان دشوار است، مفید باشد [۱].
- ☑ **لاکتولوز** (دی‌ساکارید غیر قابل جذب) سبب اسیدی شدن کولون می‌شود که محصولات نیتروژنی را از روده پاک‌سازی می‌کند. هدف از تجویز آن ۲ یا ۳ بار مدفوع نرم در روز است [۱]. لاکتولوز و لاکتیتول (lactitol) در درمان انسفالوپاتی کبدی به کار برده می‌شوند. لاکتولوز همچنین با دوز ۳۰ تا ۶۰ میلی‌لیتر در دو تا سه دوز برای ایجاد دو تا سه مدفوع نرم در روز در پیش‌گیری از انسفالوپاتی موثر بوده است. در صورتی که بیمار قادر به خوردن نباشد و گاواژ نیز امکان‌پذیر نباشد انما کمک کننده است که برای این منظور می‌توان از ۱ تا ۳ لیتر لاکتولوز رقیق شده تا رقت ۲۰ درصد استفاده کرد [۲۲]. برای این منظور، می‌توان ۳۰۰ میلی‌لیتر لاکتولوز را در ۷۰۰ میلی‌لیتر آب یا سرم رقیق کرد و انما انجام داد.

R_x Lactulose (Syrup 10gr/15cc) 20 to 30g (30 to 45ml) PO 3 to 4 times daily; adjust dose every 1 to 2 days to produce 2 to 3 soft stools/day [7].

- ☑ آنتی‌بیوتیک با جذب ضعیف به عنوان درمان کمکی در بیمارانی که با لاکتولوز مشکل دارند، تجویز می‌شود. تجویز متناوب نئومایسین و مترونیدازول جهت کاهش عوارض جانبی در گذشته استفاده می‌شد. عارضه نئومایسین نارسایی کلیه و اتوتوکسیسیته و عارضه مترونیدازول نوروپاتی محیطی است. به تازگی، استفاده از ریفاکسیمین (rifaximin) ۵۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز در درمان انسفالوپاتی بسیار مفید بوده است بدون آن‌که عارضه جانبی مترونیدازول و نئومایسین را داشته باشد [۱].

R_x Rifaximin (250, 550mg) 550mg PO bid [1, 22]

R_x Neomycin (Tab 500mg syrup 125mg/5ml) 1g bid or 500mg tid [22]

Or: Metronidazole (Tab 250,500mg, Susp 125mg/5cc) 250mg tid.

- ☑ در صورت نیاز به آرامبخش هالوپریدول از بنزودیازپین‌ها امن‌تر است [۲۲].
- ☑ مکمل روی برای جلوگیری از انسفالوپاتی بی‌ضرر است [۱] هرچند شواهد اندکی به نفع استفاده از آن وجود دارد [۲۲].

- ☑ تغییر فلور روده با پره‌بیوتیک‌ها یا پروبیوتیک‌ها در کاهش انسفالوپاتی کبدی موثر بوده است [۲۲]. پلی‌اتیلن گلیکول (polyethylene glycol)، آکاربوز (acarbose)، بنزوات سدیم (sodium benzoate) بعضی درمان‌هایی هستند که نتایج امیدوار کننده داشته‌اند ولی نیاز به بررسی بیشتری دارند [۲۲].

- ☑ انسفالوپاتی در بیماری مزمن کبد نشانه پیش‌آگهی ضعیف است ولی در اغلب موارد، قابل درمان است [۱].

سندرم هپاتورنال Hepatorenal Syndrome

سندرم هپاتورنال اختلال عملکرد کلیوی بدون پاتولوژی کلیه است که در ۱۰ درصد سیروز پیشرفته یا نارسایی حاد کبد رخ می‌دهد [۱] و با مشخصات زیر توصیف می‌شود [۲۳]:

- افزایش پیشرونده در کراتینین سرم
- سدیم ادراری که اغلب نرمال است
- پروتئینوری ندارد یا بسیار خفیف (کمتر از ۵۰۰ میلی گرم در روز)
- دفع سدیم بسیار کم (غلظت سدیم ادراری کمتر از ۱۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر)
- با یا بدون الیگوری بسته به شدت

✓ براساس سرعت کاهش عملکرد کلیوی دو نوع سندرم هپاتورنال توصیف شده است [۱، ۲۳]:

سندرم هپاتورنال نوع یک: افزایش حداقل دو برابر در کراتینین سرم به سطح بالاتر از ۲/۵ میلی گرم در دسی‌لیتر طی حداقل دو هفته. در زمان تشخیص برخی بیماران برون‌ده ادراری کمتر از ۴۰۰ تا ۵۰۰ میلی لیتر در روز دارند.

سندرم هپاتورنال نوع دو: با کاهش فیلتراسیون گلومرولی و افزایش کراتینین همراه است ولی آسیب با شدت کمتر از تیپ یک است. ویژگی بالینی نوع ۲ آسیب مقاوم به دیورتیک است و پیش‌آگهی بهتری از نوع یک دارد.

درمان سندرم هپاتورنال

✓ درمان دشوار است. مطالعات نشان دادند که تجویز دوپامین یا آنالوگ پروستاگلاندین مفید نیست. در حال حاضر بیماران با **میدودرین** (midodrine) که یک آگونیست آلفا است، همراه با **اکترئوتاید** و **آلبومین وریدی** درمان می‌شوند [۱].

R_x Midodrine (Tab 2.5, 5mg) 7.5mg PO tid and increasing up to a max 15mg tid [23] (off-label use for hepatorenal syndrome); Goal is to increase mean arterial pressure by at least 15mmHg from baseline [7].

+ Octreotide (Injection 20, 30mg) 50 mcg/hr IV or subcutaneously 100 to 200mcg SC tid [23] (off-label use for hepatorenal syndrome); Goal is to increase mean arterial pressure by at least 15mmHg [7].

+ Albumin (5, 20, 25%) 1g/kg/day (max 100g) IV for two days, followed by 25 to 50g/day until midodrine and octreotide therapy is discontinued [23].

✓ در بیماران بسیار بدحال مبتلا به سندرم هپاتورنال، درمان با نوراپیفرین (۰/۵ تا ۳ میلی گرم در ساعت) با هدف افزایش ۱۰ میلی‌متر جیوه در فشارخون همراه با آلبومین (۱g/kg) حداکثر ۱۰۰ گرم در روز) توصیه شده است. وازوپرسین وریدی با دوز ۰/۰۱ واحد در دقیقه نیز ممکن است مفید باشد [۲۳].

✓ وقتی درمان‌های مذکور بی‌فایده باشند، گاهی شانت پورتوسیستمیک ترانس‌ژوگولار داخل کبدی (TIPS) موفق است ولی این مداخله با عوارض متعددی همراه است و از آن جایی که نیاز به ماده حاجب دارد ممکن است خود منجر به آسیب حاد کبد شود. به همین دلیل بعضی متخصصین دیالیز را ترجیح می‌دهند [۲۳].

✓ **پیوند کبد** بهترین درمان سندرم هپاتورنال است که سبب بهبود عملکرد کلیه می‌شود. پیش‌آگهی در هر دو نوع سندرم هپاتورنال بد است مگر این که پیوند کبد در مدت کوتاه انجام شود [۱].

سنگ کیسه صفرا و کولیک صفراوی

سنگ صفراوی به دو گروه کلی تقسیم می‌شوند: **سنگ‌های کلسترولی** که بیش از ۹۰ درصد سنگ‌ها را تشکیل می‌دهد و **سنگ‌های پیگمانی** (بیشتر بیلی‌روبینات کلسیم) [۱]. **سنگ کیسه صفرا** یک مشکل شایع است و علائم بیشتر در خانم‌های چاق ۴۰ ساله ایجاد می‌شوند: (Fat Fertile Female of Forthy) اختصاصی‌ترین و شاخص‌ترین علامت بیماری سنگ صفراوی، کولیک صفراوی است. انسداد مجاری سیستیک یا مجرای صفراوی مشترک با سنگ منجر به افزایش فشار داخل مجرا و دیستانسیون این احشا و درد ثابت شدید احشایی یا احساس پری در ناحیه اپیگاستر یا ربع فوقانی راست شکم (RUQ) با انتشار به کتف راست، ناحیه بین دو کتف یا شانه می‌شود. کیفیت درد ممکن است ثابت، متناوب و گهگاهی باشد. کولیک صفراوی ممکن است به سرعت شروع شود و ممکن است از ۳۰ دقیقه تا ۵ ساعت شدید باشد و به سرعت یا به تدریج درد کاهش یابد. تهوع و استفراغ اغلب ایجاد می‌شود. خوردن غذای چرب ممکن است کولیک صفراوی را برانگیزد. در بیمارانی که سنگ صفراوی علامت‌دار داشته‌اند، احتمال وقوع عوارضی که منجر به کوله سیستکتومی می‌شوند بیشتر است [۱]. عوارض سنگ صفراوی عبارتند از: کوله سیستیت حاد، پانکراتیت حاد، کلانژیت و سرطان کیسه صفرا. سونوگرافی در تشخیص سنگ صفراوی بسیار دقیق است و ممکن است حتی سنگ‌های ۱/۵ میلی‌متری را هم کشف کند. در صورتی که سنگ صفراوی مقدار کافی از کلسیم داشته باشد، ممکن است با رادیوگرافی ساده شکم هم کشف شود. بالا رفتن بیلی‌روبین و آلکالین فسفاتاز نشان دهنده وجد سنگ در مجرای صفراوی مشترک است [۱].

اگر حمله درد صفراوی بیش از ۵ ساعت طول بکشد باید به کوله سیستیت حاد مشکوک شد. وجود تب و لرز همراه کولیک صفراوی نشان دهنده وقوع عوارضی مثل کوله سیستیت، پانکراتیت یا کلانژیت است و کولیک صفراوی منفرد تب و لرز و لوکوسیتوز ندارد. ممکن است به دنبال مصرف غذا به خصوص غذاهای چرب سوء هضم، آروغ زدن، نفخ و احساس پری مبهم در اپیگاستر وجود داشته باشد که نباید با درد صفراوی اشتباه شود و این علائم در سنگ صفراوی اختصاصی نیستند [۱].

درمان سنگ کیسه صفرا و کولیک صفراوی

☑ درمان کولیک صفراوی به صورت نگهدارنده و درمان علائم است. درمان انتخابی برای درد داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) هستند. ممکن است برای کنترل درد اپویپتاها لازم باشند. همه اپویپتاها به درجاتی باعث اسپاسم اسفنکتر اودی می‌شوند که اهمیت آن نامشخص است [۳]. برای درد می‌توان استامینوفن کدئین نیز تجویز کرد. پی‌گیری بیماری برای مشاوره جراحی الکتیو باید انجام شود و به بیمار باید متذکر شد تا در صورت ایجاد تب، تشدید درد شکمی و استفراغ مقاوم مجدداً مراجعه کند.

☑ در بعضی بیماران با کیسه صفرا دارای عملکرد با سنگ رادیولوسنت کمتر از ۱۰ میلی‌متر، حل کردن کامل سنگ با اورسوداکسی کولیک اسید (UDCA) با دوز ۱۵-۱۰ mg/Kg با ۶ تا ۲۴ ماه در نیمی از بیماران قابل انجام بوده است. این دارو بر روی سنگ‌های پیگمانی تأثیری ندارد. بیماران بی‌علامت کاندید احتمالی چنین درمانی هستند ولی به علت مؤثر و آسان بودن کوله سیستکتومی و طول زیاد درمان و گران بودن آن این درمان

به‌ندرت انجام می‌شود. همچنین بیماران مبتلا به سنگ‌های کلسترولی که بعد از کوله سیستکتومی دچار سنگ‌های مکرر صفراوی می‌شوند نیز باید این درمان را دریافت کنند [۱].

☑ تصمیم به کوله سیستکتومی به موارد زیر بستگی دارد: (۱) وجود علائم مکرر یا شدیدی که با فعالیت‌های روتین بیمار تداخل ایجاد می‌کند؛ (۲) وجود عوارض قبلی بیماری سنگ صفراوی مثل سابقه کوله‌سیستیت، پانکراتیت، فیستول سنگ صفراوی؛ (۳) وجود وضعیت‌های زمینه‌ای که بیمار را برای عوارض پرخطر می‌کند (مثل کیسه صفراوی کلسیفیه یا شکننده (porcelain) و یا حمله قبلی کوله‌سیستیت. (۴) سنگ‌های بالای ۳ سانتی‌متر؛ (۵) آنومالی مادرزادی کیسه صفرا همراه با سنگ. در حال حاضر اقدام انتخابی جراحی لاپاروسکوپی است [۱].

کوله سیستیت حاد Acute Cholecystitis

التهاب حاد کیسه صفرا اغلب به دنبال انسداد مجرای سیستیک با یک سنگ ایجاد می‌شود. این التهاب به علت اتساع مکانیکی، التهاب شیمیایی یا التهاب میکروبی ایجاد می‌شود [۱].

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

کوله‌سیستیت حاد اغلب به صورت یک حمله کولیک صفراوی شروع می‌شود که به‌طور پیشرونده بدتر می‌شود. با پیشرفت بیماری، این درد در قسمت فوقانی راست شکم لوکالیزه می‌شود و به ناحیه بین کتفی و کتف راست یا شانه منتشر می‌شود. ممکن است علائم تحریک پریتون به صورت افزایش درد با خمیازه کشیدن و تنفس عمیق وجود داشته باشد. دم عمیق یا سرفه در خلال لمس زیر دنده‌ای ربع فوقانی راست شکم (RUQ)، معمولاً باعث افزایش درد و وقفه دمی می‌شود که به آن علامت مورفی (Murphy's sign) می‌گویند. بیمار بی‌اشتهاست و تهوع دارد. استفراغ تا حد زیادی شایع است. بروز زردی در اوایل سیر کوله‌سیستیت حاد نامعمول است و در تغییرات ادماتو التهابی با درگیری مجاری صفراوی و گره‌های لنفی اطراف رخ می‌دهد. تب خفیف وجود دارد ولی لرز ناشایع نیست به‌طوری که تریاد تب، شروع ناگهانی تندرns ربع فوقانی راست (RUQ) و لکوسیتوز (حدود ۱۵۰۰۰-۱۰۰۰۰ همراه با شیفت به چپ) به‌طور قوی مطرح کننده کوله سیستیت حاد است [۱].

در معاینه ممکن است تندرns ربع فوقانی راست شکم (RUQ)، کیسه صفراوی بزرگ شده قابل لمس و علامت مورفی وجود داشته باشد [۱]. علامت مورفی به این صورت است که اگر نوک انگشتان روی محل کیسه صفرا (محل کیسه صفرا و محل تلاقی رکتوس با دنده‌ها در سمت راست) قرار داده شود در هنگام دم عمیق درد شدید منجر به قطع تنفس می‌شود.

ریباند تندرns (Rebound tenderness) در لمس فوقانی راست شکم (RUQ) شایع است. همچنین اتساع شکم و کاهش صداهای روده‌ای نیز به دلیل ایلئوس یافته‌های شایعی هستند ولی علایم پریتونئال ژنرالیزه و سفتی شکم در غیاب پرفوراسیون وجود ندارد [۱].

کوله‌سیستیت مزمن: تقریباً همیشه با وجود سنگ‌های کیسه صفرا همراه است و تصور می‌شود که حملات مکرر کوله‌سیستیت حاد باعث این حالت شوند. کوله‌سیستیت مزمن ممکن است سال‌ها بدون علامت باشد یا به سمت بیماری علامت‌دار کیسه صفرا یا کوله‌سیستیت حاد پیشرفت کند یا عوارض ایجاد کند [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ **شمارش سلول‌های خون (CBC):** لوکوسیتوز ($15000-10000/\text{mcL}$) با شیفت به چپ ممکن است وجود داشته باشد [۱]. اگر لوکوسیتوز بیش از ۲۰۰۰۰ باشد باید به فکر عوارض مثل آمیب، گانگرن، آبسه و پرفوراسیون کیسه صفرا باشیم.

☑ **بیلی روبین (Bil):** ممکن است کمی افزایش یابد. ولی حداکثر به ۵ میلی گرم در دسی لیتر می‌رسد [۱].

☑ **آنزیم‌های کبدی (ALT,AST):** ممکن است افزایش متوسطی (کمتر از ۵ برابر) یافته باشند (۲۵ درصد بیماران) [۱].

☑ **قند خون BS:** جهت رد (DKA) باید انجام شود.

☑ **اوره و کراتینین (BUN,Cr):** به ارزیابی وضعیت هیدراتاسیون بیمار کمک می‌کند.

☑ **آزمایش کامل ادرار (U/A):** برای رد عفونت ادراری و سنگ ادراری انجام می‌گیرد.

☑ **اسکن HIDA:** در رویت مجرای صفراوی بدون کیسه صفرا تشخیصی است [۱].

☑ **رادیوگرافی سینه (CXR):** برای رد پنومونی و پرفوراسیون انجام می‌شود.

☑ **عکس ساده شکم:** به رد سایر علل درد شکم کمک می‌کند.

☑ **نوار قلب:** برای رد انفارکتوس میوکارد انجام می‌شود.

☑ **سونوگرافی:** در ۹۵-۹۰ درصد موارد سنگ را نشان می‌دهد و یافته‌های زیر در آن دیده می‌شود: (۱) ضخیم شدن دیواره کیسه صفرا؛ (۲) مایع اطراف کیسه صفرا (۳) اتساع مجرا صفراوی [۱]. علامت مورفی سونوگرافیک تا حد زیادی مطرح کننده کوله سیستیت است.

کوله سیستیت بدون سنگ در ۱۰-۵ درصد موارد کوله سیستیت وجود دارد و در موارد گرسنگی به مدت طولانی، ترومای جدی، سوختگی، دوره پس از زایمان بدنبال زایمان طول کشیده، اعمال جراحی ارتوپدی و سایر جراحی‌های مازور و غیرصفراوی، به‌ندرت در واسکولیت‌ها، آدنوکارسینوم مسدود کننده کیسه صفرا، دیابت، تورشن کیسه صفرا، عفونت‌های باکتریال غیرمعمول (لپتوسپیرو، استرپتوکوک، سالمونلا یا ویبریوکلرا) و عفونت‌های انگلی و بعضی بیماری‌های طبی مانند سارکوئیدوز، بیماری قلبی عروقی، توبرکلوز، سیفلیس و اکتینومایکوز ایجاد می‌شوند [۱].

☑ **عکس ساده شکم در یافتن سنگ‌های کلسیفیه کیسه صفرا، کیسه صفرا کلسیفیه (porcelain)، صفرا شیری (limey bile)، کوله سیستیت آمفیژماتو و ایلئوس سنگ صفراوی کمک کننده است.**

☑ **کوله سیستوگرافی خوراکی:** در شناسایی باز بودن مجرای سیستیک و کارکرد تخلیه کیسه صفرا و تعداد و سایز سنگ‌ها و این که آیا کلسیفیه هستند یا خیر کاربرد دارد [۱]. امروزه با پیشرفت سونوگرافی خیلی کمتر انجام می‌شود. این روش در بیلی روبین بالای ۴-۲ میلی گرم در دسی لیتر ممنوع است.

🔪 درمان کوله سیستیت حاد

اگرچه درمان انتخابی کوله سیستیت حاد جراحی است در اغلب موارد نیاز به پایدارسازی بیمار قبل از جراحی است.

☑ بیمار باید NPO شود [۱].

☑ لوله نازوگاستریک (NG tube) باید گذاشته شود (به‌خصوص در موارد استفراغ) [۱].

☑ کاهش حجم و اختلالات الکترولیتی باید با سرم ایزوتونیک اصلاح شود [۱].

✓ درد بیمار باید با **مپریدین (پتیدین)** یا داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی NSAIDS مثل کتورولاک یا اوپیات‌ها مثل مورفین تسکین داده شود [۱].

✓ در موارد کوله‌سیستیت حاد شدید، اغلب آنتی‌بیوتیک درمانی اندیکاسیون دارد و باید براساس جرم‌های شایع گرم منفی و بی‌هوازی (اشریشیا کولی، کلبسیلا، استرپتوکوک) تجویز شود. آنتی‌بیوتیک‌های موثر عبارتند از (۱) پیراسیلین همراه با تازویاکتام؛ (۲) سفتریاکسون همراه با مترونیدازول؛ (۳) لووفلوکساسین همراه با مترونیدازول [۱]. شروع درمان با آنتی‌بیوتیک در تمام بیماران و ادامه درمان تا انجام کوله‌سیستکتومی توصیه می‌شود [۲۴].

R_x Piperacillin-tazobactam (Injection) 3.375 g IV q6h [24]

R_x Ceftriaxone (Injection 250, 500mg, 1, 2g) 2 g IV once daily [24]

Or: Levofloxacin (Injection 5, 25mg/ml) 750 mg IV or PO once daily [24]

+ Metronidazole (5mg/ml) 500mg IV or PO every 8 hours [24]

✓ مترونیدازول برای پوشش بی‌هوازی در شک به کوله‌سیستیت آمفیزماتو یا گانگرن تجویز می‌شود [۱].

✓ در عفونت‌های شدید و تهدیدکننده حیات و پس از شکست رژیم‌های درمانی دیگر، ایمپن/مروپنم تجویز می‌شود [۱].

✓ **جراحی** در موارد ایجاد عوارض مثل آمپیم، کوله‌سیستیت آمفیزماتو و پرفوراسیون به صورت اورژانس و سریع انجام می‌شود [۱].

✓ در کوله‌سیستیت حاد بدون عارضه در مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از تشخیص، باید کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک الکتیو انجام شود [۱].

✓ **جراحی تأخیری** در بیمارانی انجام می‌شود که شرایط طبی آن‌ها برای جراحی زود هنگام نامناسب است و یا آن که تشخیص کوله‌سیستیت حاد در آن‌ها مورد شک باشد [۱].

✓ در بیماران بسیار بدحال یا دارای بیماری همزمان باید ابتدا **کوله‌سیستوستومی** و درناژ کیسه صفرا با لوله انجام شود و سپس کوله‌سیستکتومی الکتیو در زمان دیگر انجام شود [۱].

✓ در صورت درمان طبی در ۷۵ درصد بیماران مبتلا به کوله‌سیستیت حاد در عرض ۲ تا ۷ روز پسرفت خواهد کرد ولی در ۲۵ درصد موارد ممکن است عوارض ایجاد شود و نیاز به جراحی باشد. در یک چهارم موارد در عرض ۱ سال عود دیده می‌شود. بنابراین بهترین درمان با توجه به سیر بیماری، جراحی در هر زمان ممکن است [۱].

عوارض کوله‌سیستیت

آمپیم کیسه صفرا: از عوارض کوله‌سیستیت حاد است که به علت تجمع و چرک در کیسه صفرا ایجاد می‌شود. تابلوی بالینی مشابه کلانژیت و به صورت تب، درد شدید ناحیه فوقانی راست شکم (RUQ) و لوکوسیتوز شدید است و اغلب با خستگی مفرط (prostration) همراه است. خطر پارگی و سپسیس گرم منفی وجود دارد. درمان به صورت مداخله جراحی اورژانسی و درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب است [۱].

هیدروپس یا موکوسل کیسه صفرا: به علت انسداد طولانی‌مدت در مجرای سیستمیک و پر شدن کیسه صفرا با یک سنگ بزرگ لومن مجرا کیسه‌صفرا به تدریج با موکوس (موکوسل) یا با ترانسودا شفاف (هیدروپس) پر می‌شود. توده بزرگ غیردرناک قابل مشاهده و قابل لمس در ربع فوقانی راست (RUQ) که حتی تا حفره ایلپاک راست کشیده می‌شود به وجود می‌آید. اغلب موارد هیدروپس یا موکوسل بدون علامت هستند ولی درد مزمن ربع فوقانی راست (RUQ) می‌تواند رخ دهد. برای درمان بید کوله‌سیستکتومی انجام شود زیرا می‌تواند سبب گانگرن،

آمپیم و پرفوراسیون شود [۱].

گانگرن و پرفوراسیون: مواردی که سبب ایجاد گانگرن می‌شود عبارتند از: اتساع بارز کیسه صفرا، واسکولیت، دیابت، آمپیم، تورشن که سبب انسداد شریان می‌شود [۱]. علل پرفوراسیون عبارتند از: گانگرن، در زمینه کوله‌سیستیت مزمن بدون علایم هشداردهنده.

پرفوراسیون به دو صورت ایجاد می‌شود: (۱) **پرفوراسیون لوکالیزه** توسط امتنوم یا با چسبندگی‌ها احاطه می‌شود که افزوده شدن عفونت باکتریال به آن سبب ایجاد آبسه می‌شود. در اکثر موارد، کوله‌سیستکتومی انجام می‌شود ولی در بیماران بسیار بدحال ممکن است کوله‌سیستوستومی و درناژ آبسه در نظر گرفته شود. (۲) **پرفوراسیون آزاد** کمتر شایع است ولی مرگ و میر در حدود ۳۰ درصد دارد. به‌طور ناگهانی ممکن است درد ناحیه فوقانی راست شکم (RUQ) بهبود یابد (فشار از کیسه صفرا برداشته می‌شود) که سپس علائم پریتونیت ژنرالیزه ایجاد می‌شود [۱].

ایجاد فیستول و ایلئوس سنگ صفراوی: فیستول ممکن است بی‌علامت باشد و یا در عکس ساده شکم موارد زیر دیده شود: (۱) انسداد روده باریک (۲) وجود گاز در درخت صفراوی (پنوموبیلی) (۳) سنگ کلسیفیه و اکتوپیک کیسه صفرا. مطالعه با باریم یا ERCP فیستول را نشان خواهد داد. درمان در بیماری علامت‌دار شامل جراحی کوله‌سیستکتومی‌باز کردن مجرای صفراوی مشترک و بستن مجرای فیستولی است.

ایلئوس سنگ صفراوی با انسداد مکانیکی روده در اثر عبور سنگ بزرگ کیسه صفرا به داخل مجرای روده ایجاد می‌شود. معمولاً سنگ وارد دودنوم می‌شود و در سطح دریچه ایلئوسکال گیر می‌کند. اغلب بیماران سابقه‌ای از علایم یا تظاهرات مجرای صفراوی که نشانه کوله‌سیستیت حاد یا فیستول باشد، ندارند. لاپاراتومی و رفع انسداد با هل دادن سنگ به کولون یا خارج کردن سنگ اقدام انتخابی است. سنگ‌های بزرگ کیسه صفرا باید خارج شوند ولی در کل کیسه صفرا و اتصالات آن به روده باید به حال خود رها شود [۱].

کیسه صفرای شکنده (Porcelain): رسوب نمک‌های کلسیم داخل جدار کیسه صفرا بی که مدت‌ها ملتهب بوده است در گرافی ساده شکم دیده می‌شود. احتمال بالایی برای ایجاد کارسینوم دارد و باید کوله‌سیستکتومی انجام شود.

صفرای حاوی کلسیم (Limey): اغلب از نظر بالینی بی‌خطر است ولی وقتی همراه هیدروپس است، کوله‌سیستکتومی توصیه می‌شود [۱].

سنگ کلدوک Choldocholithiasis

عبور سنگ از مجاری کلدوک در ۱۵-۱۰ درصد موارد سنگ کیسه صفرا روی می‌دهد. در موارد زیر ممکن است سنگ به‌طور اولیه در کلدوک تشکیل شود: (۱) بیماری همولیتیک مزمن؛ (۲) انگل‌های کبدی صفراوی یا کلانژیست راجعه؛ (۳) اختلالات مادرزادی مجاری صفراوی (بیماری کارولی)؛ (۴) مجاری متسع، اسکروز شده یا تنگ؛ (۵) نقص در ژن MDR3 که منجر به اختلال ترشح فسفولیپید در صفرا می‌شود [۱]. بیمار ممکن است سابقه کولیک صفراوی مکرر، زردی و تب قبلی را داشته باشد. انتشار درد به زیر کتف بیشتر در سنگ کلدوک ایجاد می‌شود تا در کوله‌سیستیت و ممکن است در تشخیص کمک کننده باشد [۶]. عوارض سنگ کلدوک

عبارتند از: زردی انسدادی، کلانژیت، پانکراتیت، سیروز صفراوی ثانویه [۱].

کلانژیت (Cholangitis)

کلانژیت به علت التهاب به علت انسداد نسبی یا کامل مجرای صفراوی ایجاد می‌شود. علائم کلانژیت شامل کولیک صفراوی، زردی، تب‌های spiking و لرز (تریاد شارکو) هستند که به آن تریاد شارکو می‌گویند (Charcot's triad). کشت خون به‌طور شایعی مثبت است و لوکوسیتوز با شیفت به چپ روی می‌دهد. در شکل کلانژیت حاد چرکی، بیمار بسیار بدحال است. کاهش سطح هوشیاری، باکتری می و شوک سپتیک ممکن است روی دهد. در صورت عدم درمان، مرگ و میر کلانژیت چرکی به حدود ۱۰۰ درصد می‌رسد [۱].

درمان کلانژیت چرکی

- ☑ کلانژیت غیرچرکی ممکن است به درمان حمایتی و آنتی‌بیوتیک پاسخ دهد [۱]. رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی مورد استفاده در کوله‌سیستیت در کلانژیت نیز قابل استفاده هستند.
- ☑ در کلانژیت چرکی آنتی‌بیوتیک به‌تنهایی کافی نیست و باید درمان آندوسکوپیک و درناژ و رفع انسداد انجام شود. کلانژیوپانکراتیکوگرافی اندوسکوپیک رو به عقب (ERCP) و اسفنکترتومی به اندازه جراحی مؤثر است و اقدامی ایمن می‌باشد و اولین اقدام هم برای تشخیص و هم برای درمان است [۱]. در مواردی که این اقدام قابل انجام نباشد یا موفق نباشد می‌توان درناژ پوستی یا جراحی را در نظر گرفت [۳].

زردی انسدادی (Obstructive Jaundice)

- ☑ انسداد تدریجی مجرای صفراوی مشترک در عرض چند هفته تا چند ماه منجر به تظاهرات زردی و خارش، پر رنگ شدن ادرار و کم رنگ شدن مدفوع بدون علائم کولیک صفراوی یا کلانژیت می‌شود. زردی انسدادی بدون درد در بدخیمی‌های سر پانکراس، مجاری صفراوی و آمپول واتر نیز روی می‌دهد ولی در این موارد به علت انسداد ناگهانی مجاری، اتساع کیسه صفرا ایجاد می‌شود که منجر به ایجاد کیسه صفرا قابل لمس می‌شود که به آن علامت کوروازیه (Courvoisier) می‌گویند. در حالی که در موارد وجود سنگ به علت مزمن بودن روند بیماری، کیسه صفرا قابل لمس نیست [۱].

- ☑ **بیلی‌روبین سرمی (Bil):** در مواردی که انسداد ناشی از سنگ باشد، در حدود ۵ میلی گرم در دسی‌لیتر است و حداکثر به ۱۵ میلی گرم در دسی‌لیتر می‌رسد (چون صفرا به هر حال به درجاتی از کنار سنگ عبور می‌کند). بیلی‌روبین سرمی در حد ۲۰ میلی گرم در دسی‌لیتر یا بالاتر بیشتر مطرح کننده انسداد نئوپلاستیک است. پس از رفع انسداد، بیلی‌روبین ۲-۱ هفته بعد به حد طبیعی برمی‌گردد. زیرا بیلی‌روبین در خون به آلبومین می‌چسبد و دفع آن مدتی طول می‌کشد. سطح آلکالن فسفاتاز (ALP) کندتر از بیلی‌روبین کاهش می‌یابد [۱].

- ☑ **آلکالن فسفاتاز سرمی (ALP):** تقریباً همیشه بالاست و ممکن است قبل از زردی بالا برود و تنها اختلال قابل کشف باشد [۱].

- ☑ **آنزیم‌های کبدی (ALT و AST):** ممکن است ۱۰-۲ برابر افزایش یابند که پس از رفع انسداد به سرعت به حد طبیعی باز می‌گردند [۱].

- ☑ سونوگرافی به تشخیص کمک نمی‌کند. تشخیص نهایی با ERCP، MRCP، کلانژیوگرافی حین عمل

یا کلاتژیوگرافی از راه پوست (PTC) است.

درمان زردی انسدادی هپاتیت حاد و بروسه

درمان ترجیحی زردی انسدادی ناشی از سنگ، ERCP، پاپیلوتومی آندوسکوپیک و خارج سازی سنگ است [۱]. حتی در مواردی که تشخیص سنگ در هنگام جراحی کوله سیستکتومی داده شود نیز بهتر است، درمان با آندوسکوپ انجام شود. درمان زردی انسداد ناشی از تومورها با جراحی است. در مواردی که درمان علامتی مورد نیاز باشد، درناژ صفراوی از طریق جراحی یا رادیولوژیک انجام می‌شود.

Pancreatitis پانکراتیت

پانکراتیت حاد به علت التهاب پانکراس ایجاد می‌شود. پانکراتیت حاد ممکن است به صورت طیفی از پانکراتیت ادماتو تا پانکراتیت نکروزان باشد. شایع‌ترین علل پانکراتیت حاد سنگ‌های صفراوی و مصرف حاد یا مزمن الکل می‌باشند ولی با این حال علل زیادی وجود دارند مثل وضعیت‌های پس از جراحی، ERCP، تروما، هیپرتری گلیسریدی، هیپرکلسمی، اوریون. از داروهای ایجاد کننده پانکراتیت حاد می‌توان به: آزاتیوپرین، ۶-مرکاپتوپورین، سولفونامیدها، استروژن، تتراسایکلین، اسید والپروئیک، ۵-آمینوسالیسیلیک اسید و داروهای ضد HIV اشاره کرد [۱].

الکل عامل اصلی پانکراتیت مزمن است ولی همه مصرف‌کنندگان بیش از حد الکل مبتلا نمی‌شوند و وجود فاکتورهای دیگر نیز لازم است. تظاهرات اصلی ناشی از پانکراتیت مزمن عبارت است از: درد شکم، استئاتوره، دیابت و کاهش وزن. کلسیفیکاسیون منتشر شکم در گرافی ساده پاتوگنومیک پانکراتیت مزمن است.

علائم بالینی، معاینه فیزیکی

علامت اصلی پانکراتیت حاد درد شکمی است که می‌تواند خفیف و قابل تحمل یا همراه با دیسترس شدید، پایدار و غیرقابل تحمل باشد. درد معمولاً ادامه‌دار و ناراحت کننده است و در ناحیه اپیگاستر و دور ناف حس می‌شود و به پشت، قفسه سینه، پهلوها و قسمت‌های تحتانی شکم منتشر می‌شود. درد در حالت خوابیده شدیدتر است و در حالت نشسته، خم شده به جلو، با زانوهای خم شده، خفیف‌تر است. به‌طور کلی هر درد حاد و شدید شکم و پشت باید مطرح کننده پانکراتیت حاد باشد. تهوع، استفراغ و اتساع شکمی به علت کاهش حرکات معده و روده‌ای و پریتونیت شیمیایی نیز شایع هستند [۱].

در معاینه، بیمار اغلب مضطرب و دچار دیسترس است. تب خفیف، تاکی‌کاردی و هیپوتانسیون شایع هستند. شوک ممکن است به علت هیپوولمی، افزایش ساخت پپتیدهای متسع کننده عروق و عملکرد پروتئولیتیک و لیپولیتیک آنزیم‌ها ایجاد شود. زردی گاهی به علت ادم سر پانکراس با فشار به قسمت مجاری مشترک صفراوی داخل پانکراس یا عبور سنگ و sludge روی می‌دهد [۱].

در معاینه صداهاى روده اغلب کاهش یافته‌اند یا وجود ندارند. تندرئس شکم و سفتی (rigidity) عضلات شکم وجود دارد. ندول‌های پوستی قرمز به علت نکروز چربی زیرجلدی ممکن است به ندرت روی دهد. ممکن است

بعدها در سیر دیررس بیماری (حدود ۴ تا ۵ هفته بعد) پانکراس بزرگ شده در قسمت فوقانی شکم قابل لمس باشد که ناشی از تجمع حاد مایع، نکروز جدا کننده (walled off) یا وجود سودوکسیست احتمالی است. در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد علائم ریوی به صورت رال قاعده ریه، آتلکتازی و افوزیون پلور (بیشتر در سمت چپ) ممکن است روی دهد.

در صورت وجود هموپریتونئوم، ممکن است دور ناف تغییر رنگ آبی یا بنفش پیدا کند که با آن علامت کالن (cullen) می‌گویند. در صورت کاتابولیسم بافتی هموگلوبین تغییر رنگ آبی - قرمز - بنفش یا قهوه‌ای در پهلوها دیده می‌شود که به آن علامت ترنر (turner) می‌گویند. این دو علامت به نفع پانکراتیت نکروزان شدید با خونریزی هستند [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ **آمیلاز سرمی:** تشخیص پانکراتیت حاد اغلب با افزایش آمیلاز سرمی است. مقادیر سه برابر یا بیشتر از حد پایه در صورت عدم وجود ایسکمی، پارگی احشا و انفارکتوس تشخیص پانکراتیت را مطرح می‌کند. میزان بالا رفتن آمیلاز و لیپاز ارتباطی با شدت پانکراتیت ندارد. حتی اگر روند پانکراتیت ادامه داشته باشد، ۳ تا ۷ روز بعد از بیماری، آمیلاز توتال سرم نرمال می‌شود در اسیدمی ممکن است آمیلاز افزایش یابد. بنابراین در کنواسیدوز دیابتی افزایش آمیلاز شایع است [۱].

☑ **لیپاز سرمی:** همراه آمیلاز سرمی افزایش می‌یابد و از آمیلاز اختصاصی‌تر است. اندازه‌گیری هر دوی این آنزیم‌ها تشخیص پانکراتیت حاد را دقیق‌تر می‌کند. لیپاز ممکن است ۷ تا ۱۴ روز بالا بماند [۱].

☑ **شمارش سلول‌های خون (CBC):** لکوسیتوز ($15000-20000/\text{mCL}$) شایع است. در موارد شدید ممکن است هماتوکریت به بالای ۴۴ درصد برسد [۱].

☑ **گلوکز خون (BS):** هیپرگلیسمی شایع است و ممکن است به علت کاهش آزادسازی انسولین، افزایش ترشح گلوکاگون، افزایش کاتکولامین‌های آدرنال و گلوکوکورتیکوئیدها روی دهد [۱].

☑ **اوره و کراتینین (BUN, Cr):** افزایش BUN و Cr به علت ورود آب به فضای سوم و دهیدراتاسیون ممکن است وجود داشته باشد. BUN بیشتر از ۲۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در بیماری شدیدتر ممکن است دیده است [۱].

☑ **سدیم و پتاسیم (Na, k):** باید در حین درمان و قبل از آن / اختلالات الکترولیتی پایش شوند.

☑ **کلسیم (Ca):** هیپوکلسمی در ۲۵ درصد بیماران روی می‌دهد. ایجاد صابون کلسیم با اسیدهای چرب داخل پریتون در محل نکروز چربی گاهی دیده می‌شود [۱].

☑ **بیلی روبین (Bill):** در ۱۰ درصد بیماران هیپربیلی‌روبینی دیده می‌شود که موقت است و در مدت ۴ تا ۷ روز به حالت طبیعی باز می‌گردد [۱].

☑ **آنزیم‌های کبدی (AST, ALP):** به صورت موقت افزایش دارند و سیر موازی با مقادیر سرمی بیلی‌روبین دارد [۱].

☑ **لاکتات دهیدروژناز (LDH):** افزایش LDH به بیش از ۵۰۰ واحد در دسی‌لیتر نشانه پیش‌آگهی بد است.

☑ **آلبومین سرم (Alb):** در حدود ۱۰ درصد بیماران به کمتر از ۳ گرم در دسی‌لیتر کاهش می‌یابد و با پانکراتیت شدید و مرگ و میر بالاتر همراه است.

- ☑ **تری گلیسرید (TG):** هیپرتری گلیسریدمی در ۱۰-۵ درصد بیماران روی می‌دهد. در این بیماران اغلب آمیلاز به طور کاذب نرمال است [۱].
- ☑ **گازهای خون شریانی (ABG):** هیپوکسمی (PO_2 شریانی کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه) ممکن است نشان دهنده سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) باشد [۱].
- ☑ **نوار قلب:** در پانکراتیت اغلب غیرطبیعی است و ممکن است تغییرات ST و T مشابه ایسکمی میوکارد را نشان دهد [۱].
- ☑ **عکس شکم:** بیشتر برای رد سایر تشخیص‌ها انجام می‌شوند. کلسیفیکاسیون در عکس ساده مطرح کننده پانکراتیت مزمن است. ممکن است ایلئوس نسبی یا دیستانسیون گازی کولون دیده شود.
- ☑ **رادیوگرافی سینه (CXR):** برای رد سایر علل مثل پرفوراسیون احشا انجام می‌شود. ممکن است سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) و افوزیون پلور در سمت چپ دیده شود.
- ☑ **سونوگرافی:** در اورژانس اولین اقدام تشخیصی است و برای رد سایر تشخیص‌ها انجام می‌شود و می‌توان با سونوگرافی بیماری سنگ کیسه صفرا و سر پانکراس را بررسی کرد [۱].
- ☑ **سی تی اسکن (CT Scan):** در تشخیص پانکراتیت حاد و در ارزیابی شدت پانکراتیت حاد مفید است [۱] زیرا در صورت وجود نکروز به‌خصوص نکروز عفونی، مرگ و میر پانکراتیت حاد بالاست. بنابراین سی تی اسکن در پانکراتیت حاد شدید انجام می‌شود.

تشخیص‌های افتراقی عبارتند از [۱]: (۱) پارگی احشا به‌خصوص زخم پپتیک؛ (۲) کوله سیستیت حاد و کولیک صفراوی؛ (۳) انسداد حاد روده (درد افزایش‌یابنده-کاهش‌یابنده دارد و با معاینه و سی تی اسکن شکم قابل افتراق است)؛ (۴) انسداد عروق مزانترو (در افراد مسن و ناتوان با لکوسیتوز شدید، اتساع شکم و اسهال خونی تظاهر می‌کند که با سی تی و ام‌آر آنژیوگرافی قابل تشخیص است)؛ (۵) کولیک کلیوی؛ (۶) انفارکتوس میوکارد تحتانی؛ (۷) دایسکشن آنوریسم آئورت (۸) واسکولیت و اختلالات بافت همبند (مثل SLE و PAN) از طرفی پانکراتیت عارضه این بیماری‌هاست؛ (۹) پنومونی؛ (۱۰) کتواسیدوز دیابتی [۱]؛ (۱۱) پارگی احشا (هوای زیر دیافراگم در عکس قفسه سینه دیده می‌شود)؛ (۱۲) درد با منشأ صفراوی (در سمت راست و تدریجی است و اغلب ایلئوس وجود ندارد. سونوگرافی و اسکن رادیونوکلئید در افتراق کمک کننده هستند).

درمان پانکراتیت حاد

- ☑ در بیشتر موارد (۹۰-۸۵ درصد) پانکراتیت حاد بیماری خود محدود شونده است و ۳ تا ۷ روز پس از شروع درمان و بدون نارسایی اعضا یا عوارض موضعی بهبود می‌یابد. شدت بیماری و عوامل اتیولوژیک تعیین می‌شود. مایع‌درمانی شدید و تجویز ضددردهای وریدی در اورژانس شروع می‌شود و در صورت عدم پاسخ به مایع‌درمانی شدید در اورژانس بیمار جهت پایش همودینامیک و ادامه مایع‌درمانی شدید و درمان نکروز یا نارسایی اعضا به مراکز تخصصی‌تر یا بخش مراقبت ویژه (ICU) ارجاع می‌شود [۱].
- ☑ بیمار باید NPO شود تا پانکراس استراحت کند [۱]. معمولاً توصیه می‌شود که تا زمانی که بیمار درد و استفراغ داشته باشد، چیزی نخورد.

جدول ۲۱-۵ پانکراتیت حاد شدید [۱]

عوامل خطر برای شدید بودن
سن بیشتر از ۶۰ سال چاقی (اندکس توده بدنی بالای ۳۰) بیماری‌های همراه (معیار بیماری‌های همراه چارلسون (Charlson)
مارکرهای شدت داشتن پانکراتیت در بستری یا طی ۲۴ ساعت اول
سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) که با وجود ۲ یا بیشتر از موارد زیر مشخص می‌شود: (۱) دمای مرکزی کمتر از ۳۶ یا بیشتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد؛ (۲) ضربان قلب بیشتر از ۹۰ در دقیقه؛ (۳) تعداد تنفسی بیشتر از ۲۰ در دقیقه یا PCO_2 کمتر از ۳۲ میلی‌متر جیوه؛ (۴) تعداد گلبول‌های سفید بیشتر از ۱۲۰۰۰ در میکرولیتر و کمتر از ۴۰۰۰ در میکرولیتر یا ۱۰ درصد باند
نمره آپاچی II (APACHI II) می‌توان به صورت آنلاین محاسبه کرد: https://www.mdcalc.com/apache-ii-score
غلظت شدن خون (هماتوکریت بیشتر از ۴۴ درصد)
BUN بیشتر از ۲۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
نمره BISAP (B): BUN بیشتر از ۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، (I): اختلال در وضعیت ذهنی (Impaired mental status) (S): سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) بیشتر مساوی ۲ از ۴ مورد (A): سن (Age) بالای ۶۰ سال (P): افوزیون پلور (Pleural effusion)
نارسایی اعضا با نمره تعدیل شده مارشال (Modified Marshall Score) که شامل قلبی عروقی، تنفسی و کلیوی است به صورت آنلاین نیز قابل محاسبه است به عنوان مثال: https://qxmd.com/calculate/calculator_376/modified-marshall-score قلبی عروقی: فشار خون سیستولی کمتر از ۹۰ میلی‌ترجیوه، ضربان قلب بیشتر از ۱۳۰ در دقیقه ریوی: PaO_2 کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه کلیوی: کراتینین بیشتر از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
نشانه‌ها شدت در طول بستری
نارسایی ادامه‌دار اعضا
نکروز پانکراس

☑ درمان ضد درد با اپیوات‌ها و اکسیژن ۲ لیتر در دقیقه با کاتولای بینی انجام می‌شود [۱].

☑ مایع درمانی با رینگر لاکتات یا نرمال سالین با بولوس اولیه ۱۵-۲۰ ml/Kg (۱۰۵۰ تا ۱۴۰۰ میلی‌لیتر) شروع می‌شود و با ۲-۳ ml/kg در ساعت (۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌لیتر در ساعت) ادامه می‌یابد تا برون‌ده ادراری بیش از ۰/۵ ml/kg در ساعت حفظ شود. کاهش هماتوکریت و BUN در ۱۲ تا ۲۴ ساعت نشانه کفایت مایع‌درمانی است. اگر در بررسی‌های سریال افزایش هماتوکریت یا BUN رخ دهد باید با تکرار حجم بولوس ۲ لیتر کریستالوئید درمان شود و سرعت مایع‌درمانی به میزان ۱/۵ mg/kg در ساعت افزایش یابد [۱].

☑ درمان تهوع و استفراغ با داروهای ضدتهوع و قرار دادن لوله نازوگاستریک کمک کننده است [۳] (مراجعه کنید

به مبحث تهوع و استفراغ).

☑ هیچ فایده‌ای از مصرف روتین آنتی‌بیوتیک‌ها در پانکراتیت حاد خفیف تا متوسط نشان داده نشده است، گرچه شواهد تجربی استفاده پیشگیرانه از آنتی‌بیوتیک را در موارد پانکراتیت حاد و شدید توصیه می‌کنند.

☑ اگر شواهد پایدار احتمالی عفونت پانکراس (لکوسیتوز مداوم، تب و نارسایی اعضا) وجود داشته باشد باید آسپیراسیون پوستی با رنگ‌آمیزی گرم و کشت انجام شود. آنتی‌بیوتیک پیش‌گیرانه نقشی در جلوگیری از پانکراتیت نکروزان ندارد. بیماری که به‌نظر سپتیک است باید تا آماده شدن جواب رنگ‌آمیزی گرم و کشت تحت درمان با آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف قرار گیرد و در صورت منفی بودن جواب کشت، آنتی‌بیوتیک قطع شود تا خطر ارگانیسم‌های فرصت‌طلب و عفونت‌های قارچی به حداقل برسد. در صورت تداوم تب باید تکرار FNA و رنگ‌آمیزی گرم و کشت در پانکراتیت نکروزان هر ۵ تا ۷ روز انجام شود [۱].

☑ درمان نکروز استریل علامتی است مگر عوارض رخ دهد. با تایید تشخیص نکروز عفونی و تشخیص ارگانیسم، آنتی‌بیوتیک هدفمند باید شروع شود [۱].

☑ دبریدمان پانکراس (نکروسکتومی) باید به‌عنوان درمان قطعی نکروز عفونی مدنظر باشد ولی تصمیمات بالینی با توجه به پاسخ به آنتی‌بیوتیک و شرایط کلی بالینی بیمار است [۱].

☑ در موارد پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی در صورت شدت بسیار بالای بیماری باید ERCP اورژانس را در نظر داشت [۱] و اقدام به اسفنکترتومی کرد.

☑ پانکراتیت ناشی از هیپرتری‌گلیسریدمی در تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر رخ می‌دهد. درمان اولیه شامل انسولین، هپارین و پلاسمافرز است. درمان سرپایی کنترل دیابت، تجویز داروهای کاهنده چربی، کاهش وزن و پرهیز از داروهای افزایش‌دهنده سطح لیپید است [۱].

☑ بروز کیست‌های کاذب پانکراس پایین است و تجمعات حاد در طول زمان از بین می‌روند. تجمع مایع پایدار پس از ۶ هفته منجر به کیست کاذب می‌شود که در کمتر از ۱۰ درصد بیماران رخ می‌دهد. در صورت علامت‌دار بودن یا عارضه‌دار شدن کیست‌های کاذب باید با روش‌های اندوسکوپی، جراحی یا درناژ پوستی آن‌ها را تخلیه کرد [۱].

درمان پانکراتیت مزمن

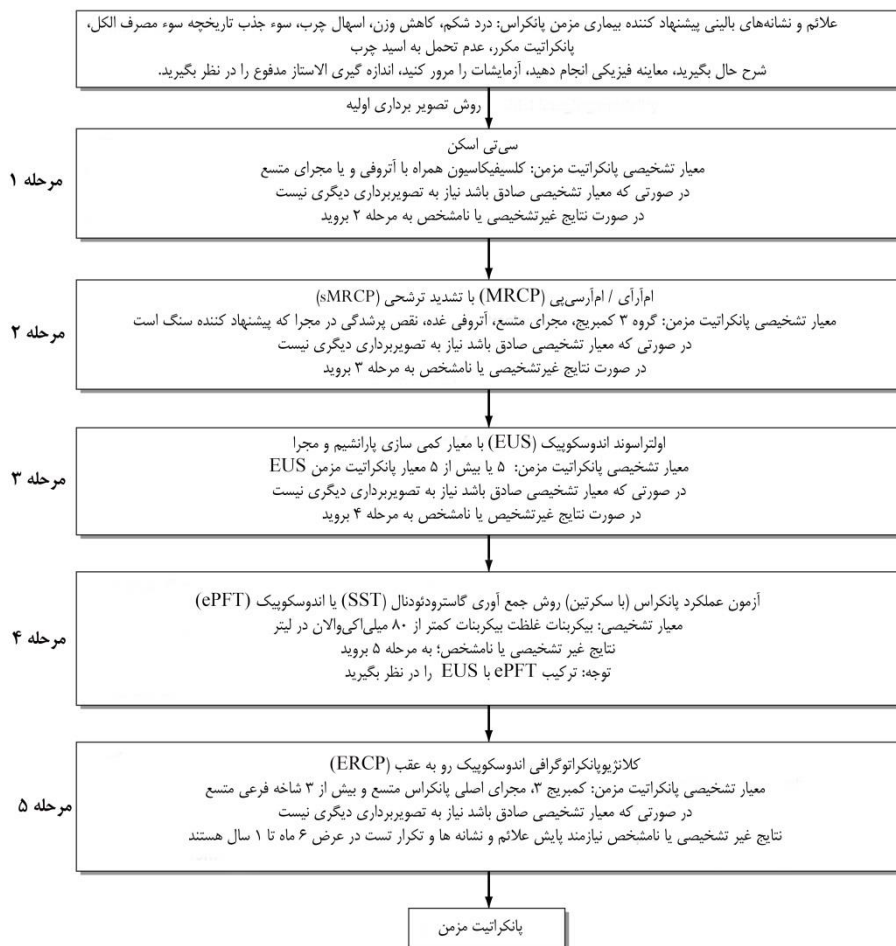
☑ درمان ضددرد باید انجام شود. ممکن است اعتیاد به مخدر ایجاد شود [۱].

☑ درمان با آنزیم‌های پانکراسی سبب اصلاح استئاتوره، کنترل اسهال، جذب چربی و افزایش وزن می‌شود. از این رو اساس درمان است [۱].

☑ در صورت تنگی و انسداد مجرای پانکراتیک یا پاپیلا، ERCP و اسفنکترتومی انجام می‌شود [۱].

☑ درمان اندوسکوپی پانکراتیت مزمن شامل اسفنکترتومی، استنت‌گذاری، خارج کردن سنگ و درناژ کیست کاذب پانکراس است [۱].

☑ در موارد مقاوم به درمان‌های معمول، پانکراتکتومی کامل (ویپل) و پیوند اتولوگ سلول جزیره‌ای انجام می‌شود [۱].



شکل ۸-۵. یک روش تشخیصی مرحله به مرحله به بیمار مشکوک به پانکراتیت مزمن (CP). سونوگرافی آندوسکوپی (EUS) و کلانژیوپانکراتوگرافی رزونانس مغناطیسی (sMRCP / MRCP) جایگزین‌های تشخیصی مناسبی برای کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگرااد آندوسکوپی (ERCP) هستند [۷].

منابع:

مطالبی که در این فصل بدون رفرنس آورده شده‌اند از ویرایش‌های قبلی آورده شده‌اند که در اغلب موارد مربوط به چاپ‌های قبلی کتاب هاریسون هستند.

1. Disorders of the Gastrointestinal System. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 2177- 449.
2. Cardinal Manifestations and Presentation of Diseases. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 65-417.
3. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline D. Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide, Eighth Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2016.//
4. Kendall JL, Moreira ME. Evaluation of the adult with abdominal pain in the emergency department. In: Uptodate 2019.
5. Jenkins JL, Braen GR. Manual of Emergency Medicine, 4th edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2000.
- 6.. Ma OJ, Cline DM, Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency medicine manual 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2004.
7. Drug information in: Uptodate 2020.
8. Charles RC, Calderwood SB, C LR. Acute infectious diarrheal diseases and bacterial food poisoning. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 959- 64.
9. Agha R, Marcia BG. Shigella infection: Clinical manifestations and diagnosis. In: Uptodate 2019.
10. Leder K, Weller PF. Giardiasis: Epidemiology, clinical manifestation, and diagnosis. In: Uptodate 2019.
11. Harris JB, Pietroni M. Approach to the child with acute diarrhea in resource-limited countries. In: Uptodate 2019 2019.
12. Wald A. Management of constipation in adults In: Uptodate 2020.
13. Ebrahimi Daryani N, Mousavi M. Constipation and bloating (In Farsi). Tehran, Iran: Bahar Novin; 2001.
14. Saltzman JR. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults In: Uptodate 2019.
15. Bleday R, Breen E. Home and office treatment of symptomatic hemorrhoids. In: Uptodate 2019.
16. Bleday R. Anal fissure: Medical management. In: Uptodate 2020.
17. Sheth SG, Lamont T. Toxic megacolon. In: Uptodate 2019.
18. Gerding DN, Johnson S. Clostridium difficile infection, including pseudomembranous colitis. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 959- 64.

19. Ebrahimi Daryani N, Mousavi M, Farshad A, et al. Viral and autoimmune hepatitis (in Farsi). Tehran, Iran: Teimourzadeh-Tabib; 1999.
20. Ebrahimi Daryani N ,Ghanaati M, Mousavi M. Sonographic changes of liver and gall bladder in acute viral hepatitis. (Article in Farsi). Tehran Univ Med J. 2000;58(2):45-8.
21. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis in adults: Treatment and prophylaxis. In: Uptodate 202. •
22. Ferenci P. Hepatic encephalopathy in adults: Treatment. In: Uptodate 2020.
23. Runyon BA. Hepatorenal syndrome In: Uptodate 2020.
24. Vollmer CM, Zakko SF, Afdhal NH. Treatment of acute calculous cholecystitis In: Uptodate 2020.

فصل ششم

اورژانس‌های خون و انکولوژی

ویرایش سوم (۱۴۰۰) دکتر فرزانه کیانی، دکتر فرهاد شاهی، دکتر مهدی موسوی

ویرایش دوم (۱۳۸۷) دکتر مهدی موسوی

ویرایش اول (۱۳۸۴) دکتر مهدی موسوی

انتقال خون Transfusion

فرآورده‌های خونی که برای انتقال خون در نظر گرفته می‌شوند به طور معمول به عنوان خون کامل (۴۵۰ میلی‌لیتر) در ضدانعقادهای مختلف جمع آوری می‌شوند. خون اهدا شده بیشتر به فرآورده‌ها پردازش می‌شود: گلبول قرمز فشرده، پلاکت‌ها و پلاسمای منجمد تازه (FFP) یا کرایوپرسپیته. ابتدا با سانتریفیوژ آهسته می‌توان سلول‌های قرمز فشرده و پلاسمای غنی از پلاکت را از خون کامل جدا کرد. همچنین ممکن است خون کامل با سانتریفیوژ با سرعت آهسته به گلبول قرمز فشرده و پلاسمای غنی از پلاکت تبدیل شود و پلاسمای غنی از پلاکت با سرعت بالا سانتریفیوژ می‌شود تا یک واحد پلاکت از اهدا کننده تصادفی (Random donor = RD)، و یک واحد پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) به دست آید [۱].

از طرف دیگر، خون کامل را می‌توان با سرعت بالا سانتریفیوژ کرد و گلبول قرمز فشرده، پلاسمای منجمد تازه و یک روکش کف‌آلود حاوی لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها به دست آورد. سپس روکش کف‌آلود برای تولید پلاکت‌های مخلوط با سرعت پایین سانتریفیوژ می‌شود. سطح لکوسیت فرآورده‌های خونی را می‌توان با یک مرحله فیلتراسیون اضافی کاهش داد که پس از آن به آن‌ها فرآورده‌های کم‌لکوسیت گفته می‌شود. برای تولید کرایوپرسپیته (cryoprecipitate) ابتدا پلاسمای فشرده منجمد شده (FFP) ذوب می‌شود تا پروتئین‌های پلاسما رسوب کنند و سپس با سانتریفیوژ جدا شوند [۱].

آزمایش قبل از ترانسفوزیون

آزمایش قبل از ترانسفوزیون گیرنده بالقوه شامل تعیین گروه خون و غربال‌گری است. **تعیین گروه خون رو به جلو** با استفاده از آنتی سرم‌های ضدآنتی‌ژن A، B و D، فنوتیپ ABO و Rh را از RBC گیرنده تعیین می‌کند. **تعیین گروه خون معکوس** ایزوگلوتینین‌ها را در سرم بیمار تشخیص می‌دهد و باید با فنوتیپ ABO یا نوع رو به جلو ارتباط داشته باشد. انواع دیگر آنتی‌ژن‌های اصلی Rh شامل CcEe، آنتی ژن K و به ندرت آنتی‌ژن‌های دافی (Duffy)، کید (Kidd) و Ss بستگی به شرایط بالینی تعیین می‌شوند. از تایپ مولکولی برای پیش‌بینی فنوتیپ RBC و تسهیل انتخاب یک جزء خون سازگار استفاده می‌شود [۱].

غربال‌گری آلوانتی‌بادی با مخلوط کردن سرم بیمار با گلبول‌های قرمز نوع O که حاوی آنتی‌ژن‌های مشخص سایر سیستم‌های خونی می‌باشد انجام می‌شود. دریافت آنتی‌بادی مونوکلونال نظیر درمان با anti-CD 38 در میلوم با غربال‌گری آلوانتی‌بادی تداخل ایجاد می‌کند [۱].

آزمایش سازگاری (Cross match) زمانی انجام می‌شود که احتمال زیادی برای تزریق گلبول قرمز (Packed RBC) به بیمار وجود داشته باشد. خون انتخاب شده باید از نظر ABO و نیز آلوانتی‌بادی‌ها با خون بیمار هماهنگی داشته باشد [۱].

☀ **نکته:** با توجه به عوارض متعدد، قبل از هر ترانسفوزیون باید منافع و مضرات آن سنجیده شود [۲].

☀ **نکته:** خانم‌های Rh منفی که در سنین باروری هستند و خون Rh مثبت دریافت کرده اند باید جهت حساسیت زدایی آمپول روگام (anti-D) دریافت کنند [۱].

جدول ۶-۱. مشخصات بعضی محصولات خونی [۱]

ترکیب	حجم بر حسب cc	محتوی	پاسخ بالینی
گلبول قرمز فشرده	۳۰۰ - ۲۵۰ (شامل محلول‌های اضافه شده)	گلبول قرمز با مقادیر متغیری از گلبول سفید و مقدار کمی پلاسما	افزایش هموگلوبین ۱۰ گرم در لیتر و هماتوکریت ۳ درصد
پلاکت حاصل از خون کامل	۷۰ - ۵۰ از اهداکننده تصادفی هر واحد از ۴ تا ۶ اهداکننده تصادفی تشکیل می‌شود.	RD unit $5/5 \times 10^{11}$	افزایش پلاکت ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ میکرولیتر در واحد RD
پلاکت حاصل از آفرز	۴۰۰ - ۲۰۰	بیشتر یا مساوی 2×10^{11} در محصول پلاکت حاصل از آفرز یک اهدا کننده منفرد	هر سی‌سی حداقل $10^9 \times 10^9$ در لیتر در یک ساعت و حداقل $7/5 \times 10^9$ در لیتر طی ۲۴ ساعت پس از تزریق فرآورده
پلاسمای منجمد تازه (FFP)	۲۰۵ - ۲۰۰	پروتئین‌های پلاسما، شامل فاکتورهای انعقادی، پروتئین‌های C و S، آنتی‌ترومبین	افزایش فاکتورهای انعقادی حدود ۲ درصد
کرایوپرسیپیتیت (همچنین ممکن است به عنوان چسب فیبرین موضعی استفاده شود)	۱۰ تا ۱۵ در هر واحد، مجموع ۴ تا ۵ واحد	پروتئین‌های پلاسمایی غیرمحلول در سرما، فیبرینوژن فاکتور ۸، فاکتور ۱۳، فون ویلبراند و فیبرونکتین	افزایش فیبرینوژن پلاسما ۰/۳ تا ۱ گرم در لیتر، افزایش فاکتور VIII

محصولات خونی

خون کامل (Whole Blood)

حجم خون یک فرد بالغ ۲/۵ لیتر به ازای هر متر مربع، ۱۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن یا حدود ۵ لیتر در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی است [۳]. خون کامل ظرفیت حمل اکسیژن و گسترش حجم را فراهم می‌کند و برای بیمارانی ایده‌آل است که خونریزی حاد پایدار دارند و ۲۵ درصد یا بیشتر از حجم خون خود را از دست داده‌اند. خون کامل در دمای ۴ درجه سانتیگراد برای حفظ زنده ماندن گلبول قرمز ذخیره می‌شود، اما عملکرد پلاکت و تخریب برخی از عوامل انعقادی رخ می‌دهد. علاوه بر این، سطح ۳،۲- بیس فسفوگلیسیرات به مرور زمان سقوط می‌کند، که منجر به افزایش میل هموگلوبین به اکسیژن و کاهش ظرفیت انتقال اکسیژن به بافت‌ها می‌شود [۱]. اشکال دیگر آن کم بودن فاکتورهای انعقادی و احتمال اضافه بار حجم (Volume over load) است [۴]. خون تازه به‌طور معمول فقط در موارد اضطراری (به عنوان مثال در مصارف نظامی) استفاده می‌شود. خون کامل به راحتی در دسترس نیست، زیرا به طور معمول به اجزای آن پردازش می‌شود [۱].

گلبول‌های قرمز فشرده (Packed RBCs)

این محصول ظرفیت حمل اکسیژن را در بیمار مبتلا به کم خونی افزایش می‌دهد و در محلول افزودنی تا ۳۵-۴۲ روز در دمای ۴ درجه سانتیگراد ذخیره می‌شود [۱].

اکسیژن کافی با میزان هموگلوبین ۷۰ گرم در لیتر در بیمار با حجم طبیعی بدون بیماری قلبی قابل حفظ است. در بیشتر بیمارانی که به انتقال خون نیاز دارند، سطح هموگلوبین ۸۰ گرم در لیتر برای جلوگیری از کمبود اکسیژن در حد کافی است [۱].

در بزرگسالانی که قبلاً سالم بوده‌اند، انتقال خون باید در غلظت هموگلوبین کمتر از ۷ گرم در دسی لیتر (۷۰ گرم در لیتر) در نظر گرفته شود. در بیماران مبتلا به سپسیس یا بیماری ایسکمیک قلب یا آسیب مغزی، انتقال خون باید در غلظت هموگلوبین کمتر از ۸ تا ۹ گرم در دسی لیتر (۸۰ تا ۹۰ گرم در لیتر) در نظر گرفته شود. مقادیر آستانه انتقال خون برای کودکان ممکن است بیشتر باشد و به علت کم خونی آن‌ها بستگی دارد.

بعضی از بیماران مبتلا به سپسیس شدید با اشباع اکسیژن وریدی مرکزی کمتر از ۷۰ درصد ممکن است از انتقال خون زودتر بهره‌مند شوند (هموگلوبین ۱۰ گرم در دسی لیتر یا ۱۰۰ گرم در لیتر). در بیمار ناپایدار مبتلا به تروما که به ۲ لیتر تجویز مایعات کریستالوئید (۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن در کودکان) پاسخ نمی‌دهد، باید تزریق اورژانس گلبول فشرده در نظر گرفته شود [۳]. خونریزی بیش از ۳۰-۲۵ درصد خون (۱۵۰۰ میلی‌لیتر) و خونریزی بیش از ۲ لیتر حین جراحی و در موارد آنمی مزمن نیز در بیماران علامت‌دار از اندیکاسیون‌های تزریق گلبول قرمز فشرده هستند [۴].

تزریق گلبول قرمز فشرده نباید برای افزایش حجم خون انجام شود. در تمام بیمارانی که گلبول قرمز فشرده دریافت می‌کنند تجویز پیشگیرانه **استامینوفن** مفید است. تزریق گلبول قرمز فشرده در افراد دچار بیماری قلبی باید به آهستگی در عرض ۴ ساعت انجام شود [۲]. خون باید از کاتتر با سوراخ بزرگ تزریق گردد (کاتتر ۱۸) و در صورت استفاده از کاتتر کوچک نباید سرعت تزریق بیشتر از ۱۰۰ میلی‌لیتر در ساعت باشد.

هر واحد گلبول قرمز فشرده در بزرگسالان هموگلوبین را حدود ۱۰ گرم در لیتر و هماتوکریت را حدود ۳ درصد افزایش دهد [۱]. در اطفال ۱۰ تا ۱۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن، گلبول قرمز فشرده می‌تواند هموگلوبین را ۲ تا ۳ گرم در دسی لیتر و هماتوکریت را ۶ تا ۹ درصد افزایش دهد [۳].

- ✓ هر واحد گلبول فشرده که حدود ۲۵۰ میلی‌لیتر است، معمولاً در عرض ۱ تا ۲ ساعت و حداکثر ظرف ۴ ساعت تزریق می‌شود و زمان طولانی‌تر ممکن است باعث آلوده شدن خون شود. در زمان تزریق در ۳۰ دقیقه اول، تزریق آهسته‌تر است تا در صورت بروز واکنش شناسایی شود [۳].
- ✓ در حال حاضر، در اکثر فرآورده‌های خونی سلولی لکوسیت‌ها کاهش یافته هستند و کاهش لکوسیت‌ها قبل از نگه داشتن توصیه می‌شود. به نظر می‌رسد که فیلتراسیون قبل از ذخیره، نسبت به فیلتراسیون کنار تخت‌خواب به دلیل مقادیر کمتری سیتوکین‌ها در محصول ذخیره شده برتری دارد. این واحدهای گلبول قرمز فشرده حاوی کمتر از $10^6 \times 1-5$ لکوسیت اهدا کننده هستند و استفاده از آن‌ها باعث کاهش بروز تب و لرز پس از ترانسفوزیون، عفونت‌های سیتومگالوویروس (CMV) و آلوایمونیزاسیون می‌شود. از دیگر مزایا نظیر می‌توان به سرکوب سیستم ایمنی کمتر در گیرنده و خطر کمتر عفونت با پاتوژن درون سلولی (علاوه بر CMV) اشاره کرد [۱].
- ✓ پلاسما ممکن است باعث واکنش‌های آلرژیک شود و می‌تواند با شستشو از ترکیبات خون سلولی خارج شود [۱]. در افرادی که کاندید پیوند هستند (جهت کاهش عفونت با CMV) و یا کسانی که سابقه واکنش‌های تب‌دار دارند بهتر است گلبول‌های قرمز شسته شده تزریق شود [۴].
- ✓ بیماران مبتلا به هموگلوبینوپاتی مانند بیماری سلول داسی ممکن است تحت تبادل RBC قرار بگیرند که در آن، سلول‌های قرمز داسی شکل با سلول‌های قرمز اهداکننده جایگزین می‌شوند [۱].

پلاکت (Platelets)

- ✓ این فرآورده در دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد ۵ تا ۷ روز باقی می‌ماند [۱]. آستانه تزریق پیش‌گیرانه پلاکت در کسانی که ترومبوسیتوپنی دارند پلاکت ۱۰۰۰۰ در میکرولیتر است. در بیمارانی که تب یا عفونت ندارند، حتی ۵۰۰۰ در میکرولیتر پلاکت ممکن است برای جلوگیری از خونریزی خود به خودی کافی باشد. برای اقدامات تهاجمی هدف اصلاح پلاکت تا ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر است [۱].
- ✓ اندیکاسیون‌های کلی تزریق پلاکت عبارتند از
- تعداد پلاکت‌ها کمتر از ۵۰۰۰ میکرولیتر یا $10^9 \times 5$ در لیتر [۳]
 - شمارش پلاکت‌ها کمتر از ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر یا $10^9 \times 20$ در لیتر با اختلال انعقادی، اقدام کم‌خطر یا در طی درمان‌های سرپایی [۳]
 - تعداد پلاکت‌ها کمتر از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر یا $10^9 \times 50$ در لیتر با خونریزی فعال یا اقدام تهاجمی در مدت ۴ ساعت [۳]
 - تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر یا $10^9 \times 100$ در لیتر در زمان جراحی مغز و اعصاب یا قلب [۳]
 - به عنوان بخشی از پروتکل انتقال خون گسترده [۳]
 - شمارش پلاکت کمتر از ۱۰۰/۰۰۰ در بیماران دارای خونریزی رتین، خونریزی مغزی، خونریزی پس از جراحی و در افرادی که تحت عمل جراحی بای‌پس دچار خونریزی شده‌اند.
 - زمان خونریزی بیش از ۵/۷ دقیقه با شمارش پلاکت طبیعی
- ✓ موارد منع مصرف نسبی در انتقال پلاکت‌ها عبارتند از اختلالات مرتبط با فعال شدن پلاکت مانند پورپورای ترومبوسیتیک ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین؛ که در آن‌ها انتقال خون ممکن است ترومبوز را بدتر کند [۳].
- ✓ میزان تزریق پلاکت در بیماران حساس نشده بدون افزایش مصرفی پلاکت (اسپلنومگالی، تب و DIC) پیش

بینی می‌شود. تزریق دو واحد پلاکت اهدا کننده تصادفی (RD) به ازای هر مترمربع از سطح بدن شمارش پلاکتی را تا حدود ۱۰۰۰۰ در میکرولیتر افزایش می‌دهد [۱]. هر واحد پلاکت آفرز شده شمارش پلاکت را ۳۰۰۰۰ در میکرولیتر افزایش می‌دهد [۲] که در اغلب موارد خونریزی‌های خود به خودی یا ناشی از ترومای ناچیز کافی است. ۱ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق باید سطوح پلاکتی چک شود زیرا پاسخ متغیر است [۳].

☑ بیمارانی که به‌طور مکرر پلاکت گرفته‌اند، به دلیل آلوایمونیزاسیون پس از تزریق، شمار پلاکشان چندان افزایش نمی‌یابد و جهت پیش‌گیری از این وضعیت بیماران باید فراورده فاقد لکوسیت دریافت کنند و Corrected CCI count increment (CCI) حساب شود. تب، خونریزی، اسپلنومگالی، DIC یا داروهای دریافتی در فرد گیرنده، از علل دیگر عدم افزایش مناسب پلاکت است [۱].

$$CCI = \frac{\text{پلاکت قبل از تزریق } (\mu\text{L}) - \text{پلاکت پس از تزریق } (\mu\text{L})}{10 \times \text{تعداد پلاکت تزریقی}} \times BSA(m^2)$$

☑ انتقال پلاکت‌ها در بیشتر موارد با رعایت هم‌خوانی ABO است ولی سازگاری (crossmatch) سرولوژیک اغلب انجام نمی‌شود. بسته به در دسترس بودن، پلاکت‌های غیر هم‌گروه ممکن است گاهی تجویز شوند. البته از این روش در کودکان یا بیمارانی که تزریق چندگانه انجام می‌شود، اجتناب می‌شود؛ زیرا در معرض خطر بیشتری برای عوارض هستند. انتقال پلاکت‌های غیر هم‌گروه ممکن است نیمه عمر پلاکت‌های تجویز شده را کوتاه کند [۳].

☑ مانند گلبول‌های قرمز فشرده، می‌توان لکوسیت‌ها را در فراورده پلاکت‌ها کاهش داد. بیمارانی که تزریق مکرر داشته‌اند ممکن است نسبت به پلاکت آلوایمونیزه شوند، که منجر به عدم افزایش تعداد پلاکت‌ها علی‌رغم انتقال پلاکت می‌شود. چنین بیمارانی به پلاکت‌های با آنتی‌ژن مطابقت داده شده یا سازگار شده (cross-matched) احتیاج دارند [۳].

پلاسمای تازه منجمد شده (Fresh Frozen Plasma = FFP)

☑ پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) محتوی پروتئین‌های پلاسما و فاکتورهای انعقادی شامل فیبرینوژن، آنتی‌ترومبین، آلبومین، پروتئین‌های C و S است [۱]. در تجویز پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) سازگاری ABO انجام می‌شود ولی نیازی به سازگاری Rh نیست. FFP گروه AB را می‌توان به همه افراد تزریق کرد زیرا فاقد آنتی‌بادی است. ۲۰ تا ۴۰ دقیقه طول می‌کشد که پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) ذوب شود و این زمان را نباید با حرارت مصنوعی کوتاه کرد. پس از ذوب شدن تا ۵ روز می‌توان این فراورده را تجویز کرد [۳].

☑ اندیکاسیون تجویز پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) شامل اصلاح کواگولوپاتی‌ها مثل اختلالات انعقادی ناشی از وارفارین، برقراری کمبود پروتئین‌های پلاسمایی و درمان پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) با حذف اتوآنتی‌بادی‌ها و تامین ADAMTS13 و درمان گیلن‌باره و میاستنی گراو با حذف اتوآنتی‌بادی‌ها است. از پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) نباید به‌طور روتین برای افزایش حجم خون استفاده کرد [۱]. همچنین به نظر نمی‌رسد که پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) قادر به خشی کردن اثر داروهای ضدانعقادی خوراکی جدید مثل دابیگاتران و ریواروکسابان باشد [۳].

- ☑ پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) فاقد سلول است و عفونت‌های داخل سلولی مثل سایتومگالوویروس (CMV) را منتقل نمی‌کند. در صورتی که فرد گیرنده فاقد IgA باشد باید FFP را از افرادی که فاقد IgA هستند دریافت کند تا دچار آنافیلاکسی نشود [۱].
- ☑ در اغلب موارد اختلالات انعقادی، اصلاح INR تا حدود ۱/۷ منجر به هموستاز کافی خواهد شد. تجویز پیش‌گیرانه پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) به بیماران دچار اختلال انعقادی توصیه نمی‌شود. هر واحد پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) ۲۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌لیتر حجم دارد و در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی اغلب فاکتورهای انعقادی را ۳ تا ۵ درصد افزایش می‌دهد. تجویز ۲ واحد FFP (حدود ۷ تا ۸ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن می‌تواند فاکتورهای انعقادی را ۱۰ درصد افزایش دهد که در اغلب موارد از نظر بالینی کافی خواهد بود. ولی برای اصلاح کامل اختلالات انعقادی ممکن است ۱۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن (۴ واحد برای یک فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی) لازم باشد [۳].

کرایوپرسیپیتیت (Cryoprecipitate)

- ☑ کرایوپرسیپیتیت یا رسوب منجمد جزء پروتئینی غیر قابل حل در سرما از پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) است [۳]. این فراورده منبع فیبرینوژن، فاکتور VIII و فاکتور فون ویلبراند (vWF) است [۸]. با ارائه فاکتور VIII نوترکیب، از این فراورده امروزه بیشتر برای جایگزینی فیبرینوژن استفاده می‌شود [۳]. بهتر است این فراورده از نظر ABO هماهنگی داشته باشد.
- ☑ کرایوپرسیپیتیت در موارد زیر تزریق می‌شود: (۱) خونریزی همراه با سطح فیبرینوژن کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (کمتر از ۱ گرم در لیتر)؛ (۲) دیس‌فیبرینوژمی؛ (۳) خونریزی در بعضی انواع بیماری فون ویلبراند که DDAVP بر آن اثر ندارد و فاکتور VIII در دسترس نیست [۳].
- ☑ هر واحد کرایوپرسیپیتیت حدود ۸۰ واحد فاکتور ۸ دارد [۱] و مقدار تزریق در هموفیلی A ۲-۴ کیسه به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن است (۲۰-۱۰ کیسه).

فیبرینوژن تغلیظ شده

- ☑ کنسانتره فیبرینوژن از پلاسمای انسانی تهیه می‌شود و برای درمان حملات خونریزی در بیماران مبتلا به کمبود مادرزادی فیبرینوژن استفاده می‌شود. مزایای استفاده از این فراورده نسبت به کرایوپرسیپیتیت، حداقل خطر انتقال بیماری به دلیل غیرفعال شدن ویروسی، دوز دقیق، حجم کمتر برای تزریق، عدم نیاز به ذوب شدن، عدم نیاز به آزمایش سازگاری ABO و بازسازی سریع برای تزریق است [۳].
- ☑ دوز فیبرینوژن بر اساس سطح اولیه فیبرینوژن بیمار، سطح هدف (در اکثر شرایط بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، حجم توزیع و وزن بدن تعیین می‌شود. اگر سطح فیبرینوژن پایه ناشناخته باشد، مقدار اولیه آن ۷۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن است [۳].
- ☑ شایع‌ترین واکنش‌های جانبی شامل واکنش‌های آلرژیک، تب، لرز، حالت تهوع و استفراغ است [۳].

کنسانتره کمپلکس پروترومبین (Prothrombin complex concentrate = PCC)

این محصول شامل فراورده‌های خونی غلیظ شده از ۳ یا ۴ فاکتور انعقادی وابسته به ویتامین K شامل پروترومبین و فاکتورهای VII، IX و X است. برخی از فرمول‌های کنسانتره کمپلکس پروترومبین ممکن است حاوی

پروتئین‌های ضد انعقادی C، S و آنتی ترومبین نیز باشند. PCC سه فاکتوری برای درمان هموفیلی B (کمبود فاکتور IX) تأیید شده است. PCC چهار عاملی برای برگشت فوری رقیق شدن بیش از حد خون توسط آنتاگونیست‌های ویتامین K (مانند وارفارین) تأیید شده است. همچنین از PCC سه یا چهار عاملی گاه در خونریزی بیماران مبتلا به کمبود مادرزادی فاکتور II، IX یا X استفاده می‌شود. در خونریزی تهدید کننده حیات ناشی از ریواریکسابان و دابیگاتران از PCC استفاده می‌شود؛ هرچند، موثر بودن آن ثابت نشده است. این محصول نیازی به سازگاری ABO ندارد [۳].

مشقات پلاسما

پلاسمای هزاران اهدا کننده ممکن است برای تهیه فراورده‌هایی نظیر آلبومین (albumin)، ایمونوگلوبولین‌های داخل وریدی (Intravenous immunoglobulin = IVIg)، آنتی‌ترومبین و فاکتورهای انعقادی پلاسما استفاده شود. علاوه بر این، اهداکنندگانی که دارای تیتراهای آنتی‌بادی به مواد خاص یا آنتی‌ژن‌های خاص هستند، برای تهیه هاپرایمون گلوبولین‌ها مانند ضدروگام (RhoGam) و (WinRho) و آنتی‌بادی ضدویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس واریسلا-زوستر، CMV و سایر عوامل عفونی استفاده می‌شوند [۱].

واکنش‌های نامطلوب انتقال خون: واکنش‌های ایمونولوژیک

واکنش‌های حاد همولیتیک انتقال خون

(Acute Hemolytic Transfusion Reactions = AHTR)

این واکنش‌ها در ۲۴ ساعت اول انتقال خون رخ می‌دهد [۵]. همولیز با واسطه ایمنی بیشتر به علت ایزوآگلوتینین‌های ABO ایجاد می‌شوند؛ هر چند آنتی‌ژن‌های Rh، کل (Kell) و دافی (Duffy) هم ممکن است منجر به همولیز شوند [۱].

علائم ممکن است به صورت هیپوتانسیون، تاکی‌پنه، تاکی‌کاردی، تب، لرز، هموگلوبینمی، هموگلوبینوری، درد سینه و پهلو و پشت، تهوع و استفراغ و احساس ناراحتی در محل انفوزیون [۱]، برونکواسپاسم، ادم ریه، خونریزی به علت کواگولوپاتی و شواهد نارسایی کلیوی جدید یا بدتر شده باشند [۳]. در بیمار غیرهوشیار علائم ممکن است فقط به صورت هیپوتانسیون و هموگلوبینوری باشند [۲].

در صورت شک به همولیز حاد باید بلافاصله ترانسفوزیون قطع شود. از بیمار رگ‌گیری شود؛ واکنش به بانک خون اطلاع داده شود. یک نمونه خون مناسب پس از ترانسفوزیون و باقیمانده خون‌های ترانسفوزیون نشده باید برای آنالیز به بانک خون فرستاده شود و ارزیابی‌های آزمایشگاهی شامل هاپتوگلوبولین سرم، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و بیلی‌روبین غیرمستقیم انجام شود. در صورت شک به انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، PT، PTT، فیبرینوژن و تعداد پلاکت‌ها باید ارزیابی شوند تا در صورت وجود، FFP تزریق شود. بانک خون نمونه‌های قبل و پس از ترانسفوزیون را از نظر همولیز بررسی می‌کند و نمونه خون پس از ترانسفوزیون را از نظر تست آنتی‌گلوبولین مستقیم (Direct Antiglobulin Test = DAT) یا کومبس مستقیم بررسی می‌کند و به طور مجدد ایزوگروپ و ایزو Rh و سازگاری را در نظر می‌گیرد. تست آنتی‌گلوبولین مستقیم حضور آنتی‌بادی یا کمپلمان باند شده به گلبول‌های قرمز را در محیط *invivo* شناسایی می‌کند. تست کومبس غیرمستقیم (آنتی‌گلوبولین) آنتی‌بادی‌های سرم گیرنده را که ممکن است به گلبول‌های قرمز دهنده باند شوند شناسایی می‌کند و در مواردی که کومبس مستقیم میسر نیست کاربرد دارد [۱]. در واکنش‌های انتقال خون همولیتیک داخل

عروقی، هاپتوگلوبین سرم کاهش می‌یابد، لاکتات دهیدروژناز سرم بالا می‌رود و آزمایش آنتی‌ژن مستقیم (Coombs) مثبت خواهد بود [۳].

☑ دیورز باید با مایعات **وریدی**، **فروزماید** یا **مانیتول** انجام شود تا نارسایی کلیوی در اثر هموگلوبینوری ایجاد نشود [۱]. برون‌ده ادراری باید در حد ۱۰۰ میلی‌لیتر در ساعت حفظ شود. برای کمک به دفع هموگلوبین می‌توان ادرار را قلیایی کرد تا PH به بالای ۷/۵ برسد. برای این کار می‌توان بیکربنات را به مایعات وریدی اضافه کرد [۲]. پلاکت یا پلاسماهای منجمد تازه (FFP) جهت انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) تجویز می‌شوند.

واکنش‌های تأخیری همولیتیک و سرولوژیک انتقال خون

(Delayed Hemolytic and Serologic Transfusion Reactions = DHTR)

☑ این واکنش‌ها ۳ تا ۱۰ روز پس از انتقال خون اتفاق می‌افتند و کاملاً قابل پیشگیری نیستند و به علت حساس شدن قبلی بیماران به آلوآنتی‌ژن‌های گلبول قرمز (RBC) ایجاد می‌شود که به علت سطوح پایین آنتی‌بادی غربال‌گری آلوآنتی‌بادی در آنان نتیجه منفی داشته است. پس از انتقال خون به علت پوشیده شدن گلبول‌های قرمز اهدا کننده با آنتی‌بادی یا کمپلمان میزبان تست کومبس مستقیم مثبت است. آلوآنتی‌بادی‌ها یک تا دو هفته پس از انتقال خون قابل شناسایی هستند. درنهایت اریتروسیت‌های پوشیده شده با آلوآنتی‌بادی توسط سیستم رتیکولاندوتلیال پاک‌سازی می‌شوند [۱]. ممکن است بیماری خود را با تب خفیف یا زردی نشان دهد [۵].

☑ واکنش همولیتیک تأخیری خارج از عروق بیشتر در طحال و گاهی در کبد و مغز استخوان رخ می‌دهد. این نوع واکنش کمتر جدی و به‌ندرت کشنده است. این واکنش‌ها با آزمایش کومبس (Coombs) مثبت، سطح بیلی‌روبین غیرمستقیم بالا و افزایش کمتر از حد انتظار هموگلوبین در انتقال خون شناسایی می‌شود [۳]. در واکنش‌های تأخیری سرولوژیک نیز، تست آنتی‌گلوبولین مستقیم (DAT) مثبت می‌شود و آلوآنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند [۱].

☑ درمان به‌خصوصی نیاز نیست اگرچه ممکن است نیاز به تزریق مجدد گلبول قرمز فشرده باشد [۱]. پایش CBC، کراتینین و الکترولیت‌ها، هیدراتاسیون و تجویز استامینوفن نیز لازم است [۵].

واکنش‌های تب‌دار غیرهمولیتیک انتقال خون

(Febrile Nonhemolytic Transfusion Reaction = FNHTR)

☑ شایع‌ترین واکنش در انتقال فراورده‌های حاوی سلول است و با تب، لرز و افزایش ۱ درجه سلسیوس یا بیشتر در دمای بدن مشخص می‌شود. سایر علل تب باید رد شوند. علت این پدیده احتمالاً آنتی‌بادی علیه لوکوسیت و آنتی‌ژن‌های HLA اهدا کننده است. پس در بیمارانی که خون زیاد دریافت کرده‌اند و نیز در خانم‌های باردار بیشتر دیده می‌شود و نیاز به تست تشخیصی ندارد [۱].

☑ تظاهرات بالینی می‌تواند از افزایش درجه حرارت خفیف تا تب بالا همراه با سفتی، سردرد، میالژی، تاکی‌کاردی، تنگی نفس و درد قفسه سینه باشد. ممکن است در ابتدا تمایز واکنش تب‌دار با واکنش جدی‌تر همولیتیک ترانسفوزیون یا سپسیس دشوار باشد [۳].

☑ استفاده از محصولات کم لوکوسیت باعث جلوگیری یا با تأخیر حساس شدن نسبت به آنتی‌ژن‌های لوکوسیت می‌شود و شیوع این حملات تب‌دار را می‌کاهد. سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های آزاد شده در فراورده‌های پلاکتی نیز می‌توانند باعث این واکنش‌ها شوند [۱].

☑ در بیمارانی که حملات مکرر دارند تجویز **استامینوفن** یا سایر داروهای ضدتب قبل از انتقال خون ممکن است شیوع و شدت این واکنش‌ها را کاهش دهد [۱].

واکنش‌های آلرژیک (Allergic Reactions)

☑ واکنش‌های کپیری به علت پروتئین‌های پلاسمای ترکیبات تزریق شده ایجاد می‌شوند. اغلب این واکنش‌ها ناشی از آنتی‌بادی نیستند و ناشی از هیستامین یا سروتونین آزاد شده از پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها هستند [۱].

☑ واکنش‌های خفیف با توقف موقت ترانسفوزیون (۳۰-۱۵ دقیقه) و تجویز **آنتی‌هیستامین** درمان می‌شوند [۱]. (مراجعه کنید به مبحث کپیر از فصل یازدهم اورژانس‌های محیطی).

R_x Diphenhydramine (Tab 25, 50mg, Syrup 12.5mg/ 5ml, Injection 50mg/ml)
50mg PO or IM stat [1]

☑ در بیمارانی که شرح حال واکنش‌های آلرژیک ترانسفوزیون دارند می‌توان قبل از ترانسفوزیون آنتی‌هیستامین تجویز کرد [۱].

☑ در بیماران بسیار حساس می‌توان با شستشو ترکیبات سلولی را از باقیمانده پلاسما جدا کرد [۱].

واکنش‌های آنافیلاکتیک (Anaphylactic Reaction)

علائم به صورت تنگی نفس، سرفه، تهوع و استفراغ، هیپوتانسیون، برونکواسپاسم، کاهش سطح هوشیاری، ایست تنفسی و شوک هستند و ممکن است به دنبال تزریق چند میلی‌لیتر از فرآورده‌های خونی نیز ایجاد شوند [۱].

☑ درمان شامل توقف ترانسفوزیون، گرفتن خط وریدی، هیدراسیون، تجویز **اپی‌نفرین** یک هزارم و گاه در موارد شدید گلوکوکورتیکوئیدها است [۱]. همچنین آنتی‌هیستامین‌ها و برونکودیلاتورها کمک کننده هستند [۳]. (مراجعه کنید به مبحث آنافیلاکسی از فصل یازدهم اورژانس‌های محیطی).

R_x Epinephrine (Injection 1mg/ml) 0.5–1ml of 1:1000 dilution SC [1]
± Hydrocortisone (Injection 100mg) 100mg IV stat

☑ بیمارانی که واکنش آنافیلاکتیک یا واکنش‌های آلرژیک مکرر در انتقال خون داشته‌اند باید از جهت کمبود IgA آزمایش شوند و در صورت کمبود شدید IgA تنها از افراد مبتلا به کمبود IgA محصولات خونی دریافت کنند [۱]. شستشوی پلاسما و ترکیبات خونی از گلبول‌های قرمز این واکنش‌ها را کاهش می‌دهد [۳].

بیماری پیوند علیه میزبان (Graft-Versus-Host Disease = GVHD)

☑ بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) عارضه شایع پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی است که در آن لنفوسیت‌های T اهدا کننده به آنتی‌ژن‌های HLA میزبان حمله می‌کنند و این لنفوسیت‌ها توسط میزبانی که ایمنی‌اش سرکوب شده قادر به پاک‌سازی نیستند. این بیماری با تب، بثورات پوستی، اسهال و اختلالات عملکرد کبدی و پان‌سیتوپنی شدید مشخص می‌شود. علائم ۱۰-۸ روز و مرگ ۴-۳ هفته پس از ترانسفوزیون روی می‌دهند [۱]. مرگ و میر این عارضه بیشتر از ۸۰ درصد است [۲].

☑ بیماری پیوند علیه میزبان ناشی از ترانسفوزیون، به شدت به درمان‌های سرکوبگر ایمنی، شامل گلوکوکورتیکوئیدها، سیکلوسپورین، گلوبولین ضدتیموسیت و درمان ablative و سپس پیوند مغز استخوان

آلوزنیک مقاوم است [۱].

☑ با اشعه دادن به محصولات خونی می‌توان از این حالت جلوگیری کرد. تکنولوژی‌های غیرفعال‌سازی پاتوژن‌ها که به‌تازگی استفاده می‌شوند نیز می‌توانند باعث پیشگیری از بیماری پیوند علیه میزبان مرتبط با ترانسفوزیون شوند.

☑ بیمارانی که در معرض بیماری پیوند علیه میزبان وابسته به ترانسفوزیون هستند شامل موارد زیر هستند: (۱) جنین‌هایی که ترانسفوزیون‌های داخل رحمی دریافت کرده‌اند؛ (۲) بیماران مبتلا به لنفوم؛ (۳) دریافت کنندگان خونی که نقص ایمنی دارند؛ (۴) دریافت کنندگان خونی که از فرد آشنا خون دریافت می‌کنند. (بنابراین محصولات خونی که از اعضای خانواده دریافت می‌شوند باید اشعه دیده باشند)؛ (۵) دریافت کنندگان خونی که تحت پیوند مغزاستخوان قرار می‌گیرند [۱].

آسیب حاد ریه مرتبط با ترانسفوزیون

(Transfusion-Related Acute Lung Injury = TRALI)

☑ این وضعیت بیشتر با ترانسفوزیون FFP و پلاکت دیده می‌شود و در ترانسفوزیون گلبول قرمز فشرده نادر است [۳] و در وضعیت‌هایی دیده می‌شود که پلاسمای اهداکننده حاوی تیتراهای بالاتری از آنتی‌بادی‌های ضد HLA یا ضدنوتروفیل باشند که به لوکوسیت‌های گیرنده متصل می‌شوند. لکوسیت‌ها در عروق ریه به هم می‌پیوندند و مدیاتورهایی را آزاد می‌کنند که باعث افزایش نفوذپذیری مویرگی می‌شوند. اهداکنندگان اغلب زنان مولتی‌پار هستند. آسیب حاد ریه (TRALI) شایع‌ترین علت مرگ و میر پس از ترانسفوزیون است [۱].

☑ عوامل خطر آسیب حاد ریه مرتبط با ترانسفوزیون شامل سیگار، مصرف مزمن الکل، شوک، جراحی کبد (پیوند)، ونتیلاسیون مکانیکی با فشار بیش از ۳۰ سانتی‌متر آب و بالانس مثبت مایعات هستند [۱].

☑ آسیب حاد ریه ۶ ساعت پس از ترانسفوزیون به صورت هیپوکسی (نسبت PaO_2 به FiO_2 کمتر از ۳۰۰ میلی‌متر جیوه)، انفیلتراسیون دوطرفه ریه و ادم ریه غیر قلبی ایجاد می‌شود [۱] و منجر به تنگی نفس، هیپوتانسیون، تب و لرز می‌شود [۲].

☑ این وضعیت از سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) غیرقابل افتراق است [۲] و تشخیص افتراقی آن آمبولی ریه، سپسیس و انفارکتوس میوکارد است [۵].

☑ بعضی بیماران نیاز به تهویه مکانیکی خواهند داشت. با وجودی که شواهد بالینی رادیوگرافیک به نفع ادم ریه است (انفیلتراسیون بینابینی) اگروداتیو دوطرفه ظرف ۶ ساعت پس از تزریق ولی دیورتیک‌ها هیچ نقشی در درمان ندارند و درمان علامتی است [۲]. ترانسفوزیون پلاسمای مردان و زنانی که زایمان نکرده‌اند احتمال این مشکل را کاهش می‌دهد [۱].

پورپورا پس از انتقال خون (Posttransfusion Purpura)

☑ ۷ تا ۱۰ روز پس از ترانسفوزیون پلاکت و اغلب در خانم‌ها دیده می‌شود و علت آن آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن HPA-1a واقع در گیرنده گلیکوپروتئین IIIa پلاکت‌های میزبان و اهدا کننده است [۱].

☑ باید از تزریق پلاکت بیشتر خودداری کرد زیرا منجر به تشدید ترومبوسیتونی می‌شود [۱].

☑ می‌توان از ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) و یا پلاسمافرز برای برداشت آنتی‌بادی استفاده کرد [۱].

آلوایمونیزاسیون (Alloimmunization)

☑ ممکن است علیه گلبول قرمز (RBC)، پلاکت و گلبول سفید (WBC) آلوایمونیزاسیون صورت گیرد. تطابق دادن برای آنتی‌ژن گلبول قرمز تنها آزمون قبل از ترانسفوزیون است که از آلوایمونیزاسیون گلبول‌های قرمز جلوگیری می‌کند [۱].

☑ خانم‌های در سنین باروری که حساس به آنتی‌ژن‌های خاصی از گلبول قرمز هستند (D, c, E, کل یا دافی) ممکن است نوزاد مبتلا به بیماری همولیتیک به دنیا آورند [۱].

☑ در صورت بروز آلوایمونیزاسیون نسبت به تجویز پلاکت، مقاومت ایجاد می‌شود و باید پلاکت‌هایی که از نظر HLA با دهنده هم‌خوانی دارند به بیمار تزریق شود. در این افراد ترانسفوزیون حتی‌الامکان باید محدود شود و فرآورده‌هایی که لوکوسیت کمی دارند و SDAPs استفاده شوند [۱].

واکنش‌های نامطلوب انتقال خون: واکنش‌های غیرایمونولوژیک

عوارض عفونی

☑ عفونت با ویروس‌های نقص ایمنی (HIV-1، HIV-2، HTLV-1 و HTLV-2)، هپاتیت (HBV، HCV، HEV و به ندرت HAV)، سیتومگالوویروس (CMV)، پارو ویروس B19 از طریق ترانسفوزیون محتمل است [۱]. تصور می‌شود بیشتر موارد انتقال در طول پنجره زمانی بین عفونت و تولید آنتی‌بادی در اهدا کننده اتفاق می‌افتد زیرا در اغلب موارد آزمایش خون اهدا کنندگان قادر به کشف ویروس‌های فوق است. این پنجره را می‌توان با آزمایش خون اهدا شده برای آنتی‌ژن‌های ویروسی شناخته شده، کاهش داد. شیوع آنتی‌بادی‌های سیتومگالوویروس در جمعیت عمومی بین ۵۰ تا ۸۰ درصد است. بنابراین، به‌طور معمول فرآورده‌های خونی برای سیتومگالوویروس مورد آزمایش قرار نمی‌گیرند، مگر این که گیرنده سرونگاتیو باشد و باردار باشد، یا یک کاندید پیوند، دچار نقص ایمنی یا نوزاد نارس باشد. فرآورده‌های خونی با لوکوسیت کاهش یافته باعث کاهش خطر انتقال سیتومگالوویروس به جمعیت مستعد می‌شود زیرا این ویروس بیشتر در لوکوسیت‌ها ساکن است [۳].

☑ باکتری‌های یرسینیا، سودومونا، سراتیا، آسینتوباکتر، بعضی گونه‌های اشریشیاکولی ممکن است از تزریق گلبول قرمز فشرده منتقل شوند. کنسانتره پلاکت‌ها، که در دمای اتاق ذخیره می‌شوند، ممکن است حاوی آلاینده‌های پوستی مانند ارگاناسم‌های گرم مثبت، از جمله استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی باشند [۱].

☑ گیرندگان محصولات خونی آلوده به باکتری‌ها ممکن است دچار تب و لرز شوند که می‌تواند به شوک سپتیک و DIC پیشرفت کند. این واکنش‌ها ممکن است ناگهانی، در عرض چند دقیقه از شروع انتقال خون یا بعد از چند ساعت رخ دهند. بروز علائم و نشانه‌ها اغلب ناگهانی و برق‌آسا است که آلودگی باکتریایی را از واکنش‌های تباردار غیرهمولیتیک (FNHTR) متمایز می‌کند. واکنش‌ها، به ویژه آن‌هایی که مربوط به آلاینده‌های گرم منفی هستند، نتیجه اندوتوکسین‌ها هستند [۱].

هنگامی که این واکنش‌ها مورد شک باشند، ترانسفوزیون باید بلافاصله متوقف شود. درمان جهت رفع علائم شوک انجام می‌شود و باید آنتی‌بیوتیک‌های با طیف گسترده تجویز شوند. کیسه فرآورده خونی باید برای کشت و اسمیر گرم فرستاده شود [۱].

☑ انگل‌های مختلفی از جمله عوامل بیماری مالاریا، بابزیوز و بیماری شاگاس می‌توانند با انتقال خون منتقل شوند [۱].

☑ سایر بیماری‌هایی که ممکن است با ترانسفوزیون منتقل شوند عبارتند از: ویروس دانگ (dengue)، ویروس زیکا (zika)، بیماری کروتزفالد-ژاکوب (Creutzfeldt-Jakob)، آناپلازما فاگوسیتوفیلیم (Anaplasma phagocytophilum)، ویروس واکسن تب زرد [۱] و ویروس نیل غربی [۳].

اضافه بار مایع (Transfusion-associated circulatory overload = TACO)

☑ در این عارضه، تنگی نفس با اشباع اکسیژن کمتر از ۹۰ درصد در هوای اتاق، انفیلتراسیون دو طرفه در گرافی قفسه سینه (مثل نمای ادم ریه ترنسوداتیو) و افزایش فشار خون سیستمی می‌شود. سطح Pro-BNP اغلب به بالای ۱/۵ برابر نسبت به سطح قبل از ترانسفوزیون می‌رسد [۱] (بالای ۱۲۰۰ پیکوگرم در میکرولیتر).
☑ بیمارانی که رزرو قلبی عروقی محدود دارند مثل کودکان، مبتلایان به آنمی مزمن جبران‌شده، و افراد پیر در معرض خطر بیشتری هستند [۳] و ممکن است این حالت به‌خصوص در مبتلایان به نارسایی قلبی و یا بیماری کلیوی (ESRD) روی دهد. تشخیص افتراقی آن شامل سپسیس، آمبولی ریه، انفارکتوس میوکارد، برونکواسپاسم، پنوموتوراکس و پنومونی ناشی از آسپیراسیون است.

☑ برای جلوگیری از این عارضه، باید سرعت و حجم ترانسفوزیون پایش شود و در صورت نیاز دیورتیک برای کاهش حجم تجویز شود [۱]. [۳] گلبول قرمز فشرده (PRBC) یا FFP به‌طور معمول با سرعت ۲ تا ۴ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم در ساعت تجویز می‌شوند، اما در بیماران مستعد می‌توان آن را تا ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم در ساعت کاهش داد.

هیپوترمی (Hypothermia)

☑ محصولات خونی که داخل یخچال نگهداری می‌شوند (دمای ۴ درجه سانتی‌گراد) یا منجمد می‌شوند (دمای ۱۸- درجه سانتی‌گراد یا پایین‌تر)، در صورت انفوزیون سریع می‌توانند منجر به هیپوترمی شوند. ممکن است به دلیل در معرض مایعات سرد قرار گرفتن، گره سینوسی دچار اختلال ریتم قلبی شود [۱].
☑ ترانسفوزیون از طریق یک گرم کننده این مشکل را برطرف می‌سازد [۱].

اختلالات الکترولیتی

هیپوکالمی، هیپوکلسمی (به علت وجود سیتрат) به دنبال ترانسفوزیون محتمل است. نوزادان و بیماران مبتلا به نارسایی کلیه در معرض خطر هیپوکالمی هستند. به همین دلیل در نوزادان اقدامات پیش‌گیرانه نظیر استفاده از گلبول‌های قرمز تازه یا شسته شده توصیه می‌شود چرا که این عارضه در آن‌ها می‌تواند کشنده باشد. هیپوکلسمی نیز به علت وجود سیترات محتمل است و علامت آن احساس بی‌حسی یا سوزن سوزن شدن انگشتان است. در صورت نیاز به کلسیم و یا هر انفوزیون وریدی دیگر، باید از یک رگ دیگر تجویز شود [۱].

اضافه بار آهن

هر واحد گلبول قرمز فشرده حاوی ۲۵۰-۲۰۰ میلی‌گرم آهن است. بعد از تزریق ۱۰۰ واحد گلبول قرمز (بار کلی ۲۰ گرم آهن)، ممکن است اختلالات اندوکراین و قلبی و کبدی به علت افزایش بار آهن ایجاد شود. برای پیش‌گیری بهتر است از درمان‌های جایگزین مثل اریتروپویتین استفاده کرد. شلاتورهایی نظیر دفروکسامین

(deferoxamine) و دفرازیروکس (deferasirox) در کاهش بار آهن مؤثر هستند اما اغلب پاسخ بیماران مطلوب نیست [۱].

واکنش هیپوتانسیو

در دقایق اول ترانسفوزیون، فشارخون سیستولی یا دیاستولی یا هر دو ۳۰ میلی‌متر جیوه یا بیشتر افت می‌کند. واکنش همولیتیک حاد (AHTR)، آسیب حاد ریه (TRALI)، سپسیس و واکنش آنافیلاکسی باید رد شود. در کسانی که مهارکننده ACE دریافت می‌کنند به علت عدم تجزیه برادی‌کینین خون دریافتی، ممکن است کاهش فشار خون روی دهد که موقت است و بدون اقدامی خود به خود برگشت می‌کند [۱].

ایمونومودولاسیون

ترانسفوزیون خون آلوژنیک موجب سرکوب ایمنی می‌شود. گیرندگان پیوند کلیه که فراورده‌های خونی مکرر دریافت کرده باشند به میزان کمتری پیوند را پس می‌زنند و ترانسفوزیون مکرر در بیمارانی سرطانی با پیش‌آگهی بدتری همراه است و خطر عفونت را افزایش می‌دهد. به نظری می‌رسد ایمونومودولاسیون مرتبط با ترانسفوزیون با واسطه لکوسیت‌های منتقل شده ایجاد می‌شود. در نتیجه فراورده‌های خونی که فاقد لکوسیت هستند ممکن است کمتر سرکوب ایمنی ایجاد کنند. با این حال نتایج اطلاعات فعلی، خیلی موافق استفاده از فراورده‌های خونی که به‌طور کلی فاقد لکوسیت باشند، نیستند [۱].

عوارض ناشی از ترانسفوزیون با حجم زیاد

ترانسفوزیون با حجم زیاد و سریع ممکن است منجر به هیپوترمی، مسمومیت با سیترات (در مبتلایان به بیماری کبدی)، هیپوکسمی، هیپرکالمی (بیشتر در مبتلایان به نارسایی کلیوی)، هیپوکالمی (به علت آلكالوز ناشی از سیترات) [۳] و خونریزی (به علت کمبود پلازما و پلاکت در گلبول قرمز فشرده) شود [۲].

شکل ۱-۶. (صفحه بعد) رویکرد به واکنش حاد ترانسفوزیون: این نمودار شامل برخی از واکنش‌های رایج و خطرناک برای زندگی است. واکنش‌های دیگر نیز ممکن است روی دهد و اگر به نظر می‌رسد تصویر بالینی متناقض با یکی از این موارد باشد، باید پیگیری شود. در موارد مشکوک به AHTR، باید فوری با خدمات انتقال خون تماس گرفته شود زیرا ممکن است بیمار دیگری در معرض دریافت محصول خونی نادرست باشد [۵].

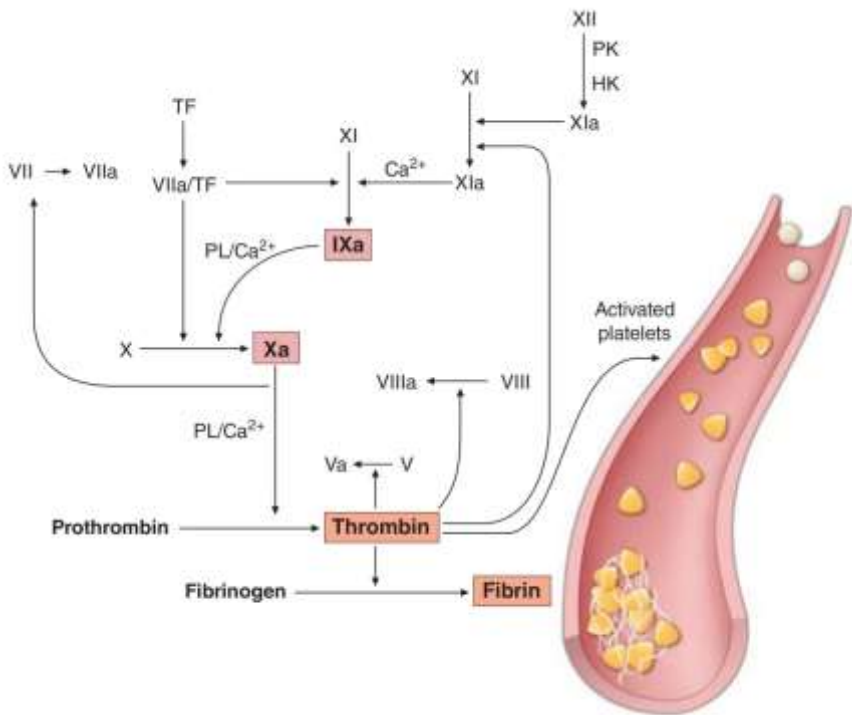
AHTR: acute hemolytic transfusion reaction; CBC: complete blood count; DAT: direct antiglobulin test (Coombs test); DIC: disseminated intravascular coagulation; FNHTR: febrile nonhemolytic transfusion reaction; LDH: lactate dehydrogenase; TACO: transfusion-associated circulatory overload; TRALI: transfusion-related acute lung injury.



رویکرد به اختلالات خونریزی دهنده و ترومبوز

پروتئین‌های انعقادی پلازما (فاکتورهای لخته شدن) به‌طور معمول در اشکال غیرفعال خود در پلازما گردش می‌کنند. واکنش‌های پروتئین‌های انعقادی که در نهایت منجر به ایجاد فیبرین می‌شوند، روی سطوح فسفولیپید، سطح پلاکت فعال شده، صورت می‌گیرد [۱].

انعقاد با قرار گرفتن در معرض فاکتور بافتی (TF) آغاز می‌شود، که با فاکتور VIIa، فاکتور IX و فاکتور X را فعال می‌کند، که به نوبه خود، با فاکتور VIII و فاکتور V به عنوان کوفاکتور، به ترتیب، منجر به تشکیل ترومبین و تبدیل بعدی آن از فیبرینوژن به فیبرین می‌شود. ترومبین فاکتور XI، VIII و V را فعال می‌کند و سیگنال انعقادی را تقویت می‌کند. پس از تشکیل کمپلکس فاکتور بافتی / VIIa / Xa، مهار کننده مسیر فاکتور بافت (Tissue factor pathway inhibitor = TFPI) مسیر TF / VIIa را مهار می‌کند و باعث انعقاد وابسته به حلقه تقویت از طریق فاکتور VIII / IX می‌شود. انعقاد خون نیاز به کلسیم دارد (نشان داده نشده است) و روی سطوح فسفولیپید، معمولاً غشای پلاکت فعال می‌شود [۶].



شکل ۲-۶ خلاصه مسیرهای انعقادی. فاکتورهای انعقادی خاص ("الف" نشانگر شکل فعال) وظیفه تبدیل فیبرینوژن پلاسما محلول به فیبرین نامحلول است. این فرایند از طریق یک سری از واکنشهای مرتبط اتفاق می افتد که در نتیجه محصول فعال آنزیمی از طریق پروتئین غیرفعال پایین دست به پروتئاز فعال سرین تبدیل می شود. علاوه بر این ، فعال شدن ترومبین منجر به تحریک پلاکت ها می شود. HK ، کینینوژن با وزن مولکولی بالا ؛ PK ، prekallikrein ؛ TF ، فاکتور بافتی [۶].

اختلالات هموستاز ممکن است ارثی یا اکتسابی باشند. سابقه خونریزی مهم ترین پیش بینی کننده خطر خونریزی است [۶].

☑ کبودی آسان و خونریزی سنگین قاعدگی (HMB) در بیماران با و بدون اختلالات خونریزی دهنده محتمل است. کبودی آسان همچنین می تواند نشانه ای از شرایط پزشکی مثل ناهنجاری عروق خون یا بافت های پشتیبان آنها باشد. در سندرم اهلرز - دانلوس ، ممکن است خونریزی پس از تروما وجود داشته باشد. سندرم کوشینگ ، استفاده از استروئید مزمن و پیری منجر به تغییر در پوست و بافت زیر جلدی و خونریزی زیر جلدی در پاسخ به آسیب های جزئی می شود که به حالت دوم پورپورای سالخوردگی گفته می شود [۶].

☑ ایپستاکسی یک علامت شایع به ویژه در کودکان و در آب و هوای خشک است و ممکن است بیانگر یک اختلال خونریزی اساسی باشد. با این حال ، ایپستاکسی شایع ترین علامت در تالنژکتازی خونریزی دهنده ارثی و در پسران مبتلا به بیماری فون ویلبراند است [۶].

☑ علائم خونریزی مخاطی بیشتر نشانگر اختلالات اساسی پلاکت یا بیماری فون ویلبراند (VonWillebrand disease=VWD) هستند که بیماری های هموستاز اولیه یا اختلال ایجاد لخته نامیده می شوند [۶]. این

- خونریزی‌ها بلافاصله پس از تروما یا جراحی ایجاد می‌شوند و به وسیله اقدامات موضعی کنترل می‌شوند.
- ☑ بیماران مبتلا به اختلالات هموستاز اولیه (چسبندگی پلاکت) ممکن است بعد از تمیز کردن دندان‌ها و سایر روش‌هایی که شامل دستکاری لثه هستند، خونریزی داشته باشند [۶].
- ☑ هنگامی که تعداد پلاکت‌ها به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد، در بیمار سرپا پتشی (petechiae) برای اولین بار در مناطقی با افزایش فشار وریدی، مچ پا و پا مشاهده می‌شود [۱]. پتشی ضایعات کمتر از ۲ میلی‌متر و پورپورا ضایعات کمتر از ۱ سانتی‌متر هستند که در اختلالات پلاکتی دیده می‌شود.
- ☑ هماتوم و اکیموز (بیش از ۱ سانتی‌متر) نیز ممکن است در اختلالات پلاکتی با ترومای کوچک دیده می‌شوند. منورازی بیشتر به علت اختلال پلاکتی روی می‌دهد.
- ☑ هماتروز خود به خودی از ویژگی‌های بارز ضعف متوسط و شدید کمبود فاکتور VIII و IX و در موارد نادر سایر نقایص فاکتور انعقادی است [۶]. خونریزی به علت اختلال ثانویه هموستاز یا نقایص انعقادی پلاسما چند ساعت تا چند روز پس از جراحی روی می‌دهد و به درمان موضعی پاسخی نمی‌دهد. این خونریزی‌ها اغلب در بافت‌های زیرجلدی، عضلات، مفاصل و حفرات بدن روی می‌دهند. در کمبود فاکتور ۸ و ۹ ممکن است به علت التهاب مزمن ناشی از خونریزی مفصل، دفورمیتة مفصل ایجاد شود.
- ☑ خونریزی شدید قاعدگی از نظر کمی به عنوان از دست دادن بیشتر از ۸۰ میلی‌لیتر خون در هر چرخه تعریف می‌شود و یک علامت شایع در زنان مبتلا به اختلالات اساسی خونریزی است و در اکثر زنان مبتلا به بیماری فون ویلبراند، زنان با کمبود فاکتور XI و ناقلان علامت‌دار هموفیلی گزارش شده است [۶].
- ☑ تالانژکتازی یا مویرگ‌های دیلاته منجر به خونریزی بدون اختلال انعقادی می‌شوند.
- ☑ در معاینه فیزیکی بیماران مبتلا به اختلالات خونریزی دهنده ممکن است اسپلنومگالی، شواهد بیماری مزمن کبد و سایر اختلالات زمینه ساز را نشان دهد. تشخیص اسپلنومگالی خفیف تا متوسط در بسیاری از افراد به دلیل وضعیت بدن و / یا چاقی ممکن است دشوار باشد اما با سونوگرافی شکمی به راحتی قابل ارزیابی است [۱].

جدول ۲-۶. بیماری‌های اولیه هموستاتیک (اشکال در ایجاد توده plug پلاکتی) [۶]

نقص چسبندگی (adhesion) پلاکت	
بیماری فون ویلبراند (Von Willebrand disease = VWD) سندرم برنارد-سولیر (Bernard-Soulier) (عدم وجود یا اختلال در عملکرد Gp Ib-IX-V)	
نقص تجمع (aggregation) پلاکتی	
ترومبواسستی گلانزمن (Glanzmann) (عدم وجود یا عدم عملکرد گلیکوپروتئین Gp IIb / IIIa) آفیبیرینوژنمی (Afibrinogenemia)	
نقص ترشح پلاکت‌ها	
فعالیت سیکلواکسیژناز کاهش یافته است	اورمی
- ناشی از دارو (آسپرین، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، تینوپیریدین‌ها)	نقص ذخیره گرانول
- ارثی	- ارثی
اثرات دارویی غیراختصاصی	- اکتسابی نقص‌های ترشحاتی ارثی غیراختصاصی
	پوشش پلاکت (به عنوان مثال پارپروتئین، پنی سیلین)
نقص فعالیت انعقادی پلاکت	
سندرم اسکات (Scott)	

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ زمان خونریزی (Bleeding time=BT): عملکرد پلاکتی را ارزیابی می‌کند و با ایجاد زخم کوچک پوستی و اندازه‌گیری زمان بند آمدن خون انجام می‌شود.

زمان خونریزی (BT) برای ارزیابی خطر خونریزی استفاده شده است. با این حال، خطر خونریزی با جراحی را پیش بینی نمی‌کند و برای این منظور توصیه نمی‌شود [۶]. این تست پس از مصرف آسپرین که با فعالیت پلاکتی تداخل می‌نماید [۲]، در ترومبوسیتوپنی، اورمی، بیماری فون ویلبراند، پورپورای عروقی و نقص شدید فیبرینوژن افزایش می‌یابد [۷]. در صورتی که زمان خونریزی بیش از ۱۰ دقیقه باشد خطر خونریزی وجود دارد ولی تا ۲۰-۱۵ دقیقه این خطر زیاد نیست

☑ به دلیل تهاجمی، غیرحساس بودن، زمان‌بر بودن و وابسته به تکنیک بودن زمان خونریزی (BT) به‌تازگی جهت تخمین عملکرد پلاکت از PFA-100 به جای BT استفاده می‌شود [۷]. PFA-100، ابزاری که انعقاد وابسته به پلاکت را تحت شرایط جریان اندازه‌گیری می‌کند، برای تشخیص بیماری فون ویلبراند از زمان خونریزی حساس‌تر و اختصاصی‌تر است [۶].

☑ **تعداد پلاکت:** تعداد طبیعی پلاکت ۴۵۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰ در میکرولیتر است [۷]. تا پلاکت ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر، زمان خونریزی (BT) نرمال است، اگر پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ و بیش از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر باشد، زمان خونریزی (BT) به‌طور خفیف طولانی می‌شود. اگر پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر باشد پورپورای پوستی پس از ترومای ناچیز و خونریزی پس از جراحی مخاطات روی می‌دهد. اگر تعداد پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر باشد ممکن است خونریزی خود به خودی که اغلب به صورت پتشی و خونریزی داخل مغزی و سایر خونریزی‌های داخلی است روی می‌دهد. در اختلالات عملکرد پلاکتی تعداد پلاکت طبیعی است ولی زمان خونریزی (BT) افزایش یافته است.

☑ زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده

(activated partial thromboplastin time = aPTT) راه داخلی انعقاد خون و کفایت فاکتورهای پره‌کالیکرین (prekallikrein)، فیبرینوژن، II، V، VIII، IX، X و XI را بررسی می‌کند. سودمندی aPTT در ارزیابی‌های قبل از عمل در بیماران فاقد سابقه خونریزی تایید نشده است [۶].

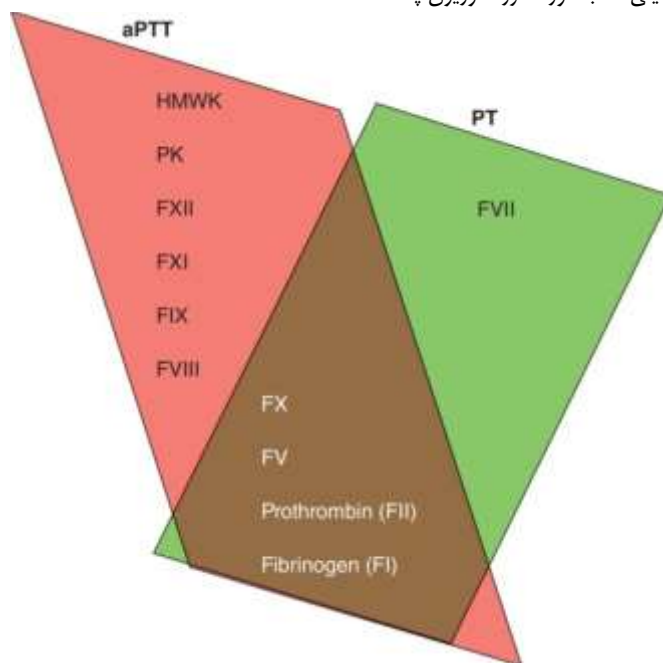
☑ **زمان پروترومبین** (Prothrombin time = PT) زمان لخته شدن خون است که پس از افزودن ترومبوپلاستین که مخلوطی از فسفولیپیدها و عامل بافتی (Tissue factoe= TF) است، اندازه‌گیری می‌شود و فاکتور I (فیبرینوژن)، II (پروترومبین)، V، VII، X را ارزیابی می‌کند [۶] و در ارزیابی راه خارجی انعقاد خون مفید است.

نسبت نرمال شده بین‌المللی (INR) که حاصل PT بیمار تقسیم بر PT فرد سالم است [۶]، معیار قابل اعتمادتری است [۲]. INR برای ارزیابی بیمارانی که آنتاگونیست ویتامین K مصرف می‌کنند و بررسی عملکرد کبد به کار می‌شود. در بیمارانی که اپیکسیبان که مهارکننده فاکتور Xa است مصرف می‌کنند، PT نرمال است [۶].

☑ در صورت اختلال PT و PTT زمان ترومبین (TT) و یا سطح فیبرینوژن قابل لخته شدن یا زمان رپتیلاز (Reptilase time) اندازه‌گیری می‌شود [۷]. در **کمبود فاکتور X** هم PT و هم PTT مختل هستند.

☑ در صورتی که اختلال PT و PTT با افزودن پلازما اصلاح نشود باید به فکر **مهارکننده انعقادی** باشیم. این آنتی‌بادی‌ها بیشتر در بیماران زیر ایجاد می‌شوند: (۱) زنان پس از زایمان؛ (۲) مبتلایان به بیماری‌های

خودایمنی مثل لوپوس (SLE)؛ (۳) کسانی که پنی‌سیلین و استریتومایسین می‌گیرند؛ (۴) افراد سالم پیر؛ (۵) مبتلایان به هموفیلی که به‌طور مکرر انفوزیون پلاسما داشته‌اند.



شکل ۳-۶. فعالیت فاکتور انعقادی در زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال (aPTT) و زمان پروترومبین (PT)، یا هر دو. F، فاکتور؛ HMWK، high-molecular-weight kininogen؛ PK، prekallikrein [۶]

☑ در کمبود فاکتور XIII، کمبود آلفا ۲-آنتی‌پلاسمین (α -2PI)، کمبود مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-1) و سندرم اسکات (SCOT) تمامی تست‌های مذکور طبیعی هستند ولی اختلال انعقادی وجود دارد. در کمبود فاکتور XIII از تست حلالیت لخته اوره استفاده می‌شود. قابلیت اوره درحل کردن لخته کمبود فاکتور XIII را نشان می‌دهد [۷].

☑ زمان ترومبین (Thrombin time = TT) برای ارزیابی کمبود فیبرینوژن مفید است [۲].

☑ مطالعات مخلوط سازی: در صورتی که مخلوط سازی با پلاسمای طبیعی منجر به اصلاح اختلال انعقادی نشود باید به مهارکننده‌های فاکتور یا آنتی‌کواگولان لوپوسی شک کرد [۲]. آنتی‌فسفولیپیدها (APS) باعث افزایش احتمال ترومبوز می‌شوند. با این حال ممکن است در این حالت PTT افزایش یافته باشد که برای اصلاح آن می‌توان از فسفولیپید پلاکتی (Diluted Russell's Viper VenomTime) استفاده کرد [۷].

☑ در انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، فیبرینوژن، فراورده‌های تخریب فیبرینوژن (FDP) برای بررسی فیبرینولیز و دی‌دایمر (D-Dimer) برای بررسی ترومبوز اندازه‌گیری می‌شود. در انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، سطح فاکتور هشت نیز کاهش می‌یابد [۷].

☑ در آمبولی‌دوز اولیه اتصال فاکتور X به فیبریل‌های آمبولی، موجب نقص اکتسابی فاکتور X می‌شود [۷].

جدول ۳-۶. اختلالات هموستاز و آزمایش‌های انعقادی مختل [۶]

زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (aPTT) طولانی
بدون خونریزی بالینی؛ کاهش فاکتور XII، کینیژن با وزن مولکولی بالا، پرکالیکرین خونریزی متغیر ولی اغلب خفیف؛ کاهش فاکتور XI، کاهش خفیف فاکتور VIII و فاکتور IX خونریزی مکرر و شدید؛ نقص شدید فاکتور VIII و IX
هپارین و مهارکننده‌های مستقیم ترومبین
زمان پروترومبین (PT) طولانی
کمبود فاکتور VII کمبود ویتامین K (زودهنگام) درمان ضدانعقادی با وارفارین مهارکننده‌های مستقیم Xa مثل rivaroxaban, edoxaban, apixiban (PT ممکن است طبیعی باشد)
aPTT و PT طولانی
کمبود فاکتور II (ترومبین)، V، X، یا فیبرینوژن کمبود ویتامین K (دیررس) مهارکننده‌های مستقیم ترومبین
زمان ترومبین (TT) طولانی
مهارکننده‌های هپارین یا شبه‌هپارین مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (مثل dabigatran, argatroban, bivalirudin) خونریزی خفیف یا فاقد خونریزی؛ دیس‌فیبرینوژنمی خونریزی مکرر و شدید؛ آفیبیرینوژنمی
PT یا aPTT طولانی مدت که با مخلوط کردن با پلاسمای نرمال اصلاح نشده است
خونریزی؛ مهارکننده فاکتور خاص بدون علائم یا لخته شدن و یا از سقط؛ لوپوس آنتی‌کواگولان انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) هپارین یا مهارکننده مستقیم ترومبین
انحلال غیرطبیعی لخته
کمبود فاکتور XIII مهارکننده‌ها یا نقص اتصال متقابل
لیز سریع لخته
کمبود آلفا-۲-آنتی‌پلاسمین (α_2 -antiplasmin) مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن ۱ (PAI-1) درمان با فیبرینولیتیک

ترومبوز (Thrombosis)

خطر ترومبوز، مانند خونریزی، تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی است. مهمترین عامل خطر ترومبوز شریانی، آترواسکلروز است. در حالی که برای ترومبوز وریدی، عوامل خطرپذیری، عدم تحرک، جراحی، بیماری‌های زمینه‌ای از جمله بدخیمی، داروهایی مانند هورمون درمانی، چاقی و عوامل مستعد کننده ژنتیک است [۶].

ترومبوفیلی ژنتیکی که منجر به افزایش خطر به‌نسبت ناچیزی می‌شود، مانند داشتن هتروزیگوت برای پروترومبین

G20210A یا جهش فاکتور V لیدن، یک تعیین کننده جزئی خطر در فرد مسن است که تحت عمل جراحی پرخطر قرار دارد. آزمایش ترومبوفیلی‌های ارثی در بزرگسالان باید محدود به مواردی باشد که نتایج باعث تغییر مراقبت‌های بالینی می‌شود [۶].

جدول ۴-۶. عوامل خطر ترومبوز [۶]

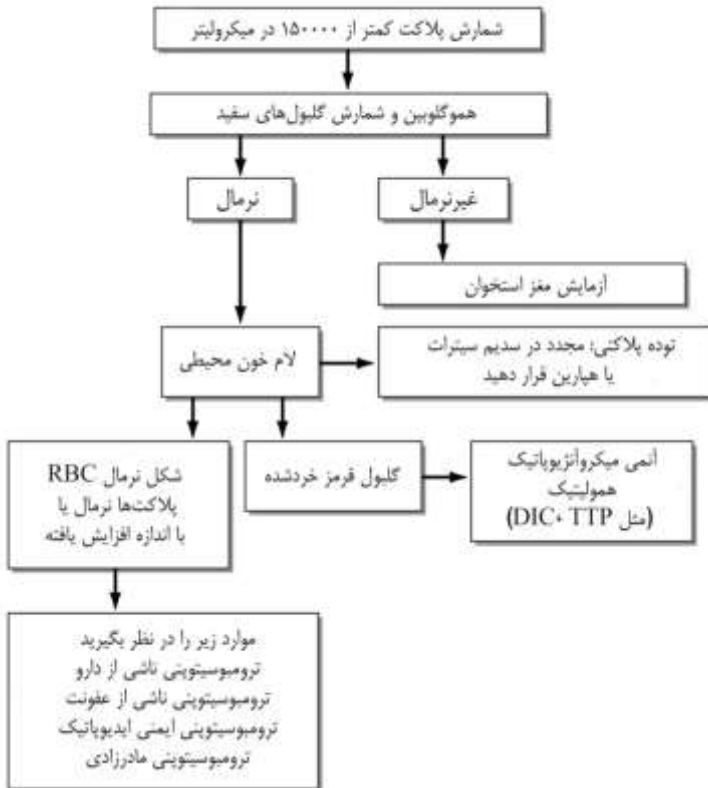
وریدی و شریانی	وریدی
<u>ارثی</u>	<u>ارثی</u>
هموسیتینوری	فاکتور V لیدن
دیس فیبرینوژمی	پروترومبین G20210A
<u>اكتسابی</u>	کمبود آنتی ترومبین
بدخیمی	کمبود پروتئین C
سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی	کمبود پروتئین S
درمان هورمونی	فاکتور VIII افزایش یافته
پلی سیتی ورا	<u>اكتسابی</u>
ترومبوسیتی اسانسیل	سن
هموگلوبینوری شبانه حمله‌ای	ترومبوز قبلی
پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک	بی حرکتی
ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین	جراحی بزرگ
انعقاد داخل عروقی منتشر	بارداری و پورپوریوم
<u>ناشناخته</u>	بستری شدن
فاکتور II, IX, XI افزایش یافته	چاقی
سطح TAFI بالا رفته است	عفونت
سطح پایین TFPI	مقاومت APC، غیر ژنتیکی
	سیگار کشیدن

APC, activated protein C; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor;
TFPI, tissue factor pathway inhibitor.

ترومبوسیتوپنی Thrombocytopenia

تعداد طبیعی پلاکت خون ۴۵۰۰۰-۱۵۰۰۰۰ در میکرولیتر است. ترومبوسیتوپنی به شمارش پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰ در میکرولیتر اطلاق می‌شود و ممکن است به علت کاهش ساخت پلاکت یا افزایش تخریب پلاکت توسط طحال یا تسریع در تخریب پلاکت‌ها مثل پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP)، سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)، انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) یا پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (ITP) ایجاد شوند [۱]. خطر خونریزی خود به خود در پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر افزایش می‌یابد [۲]. علل ویروسی ترومبوسیتوپنی شامل مونونوکلئوز عفونی و (HIV) است. پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک

ITP ناشی از عفونت ویروسی در بچه‌ها در اغلب موارد خود به خود بهبود می‌یابد. عفونت با باکتری‌های گرم منفی باعث انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) می‌شود [۱].



شکل ۴-۶. الگوریتم ارزیابی ترومبوسیتونی [۱].

DIC, disseminated intravascular coagulation; RBC, red blood cell; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

درمان ترومبوسیتونی

- ☑ در موارد شدید ترومبوسیتونی ممکن است تزریق پلاکت مورد نیاز باشد. تزریق یک واحد پلاکت از اهدا کننده منفرد آفرز شده یا ۶ واحد از پلاکت اهدا کننده‌های تصادفی (RD)، حدود ۳۰۰۰ در میکرولیتر پلاکت را افزایش می‌دهد [۲]. (مراجعه کنید به قسمت انتقال خون)
- ☑ در تعداد پلاکت‌ها کمتر از ۵۰۰۰ میکرولیتر یا 5×10^9 در لیتر تزریق پلاکت اندیکاسیون دارد [۳].
- ☑ در صورت شمارش پلاکت‌ها کمتر از ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر یا 20×10^9 در لیتر با اختلال انعقادی، اقدام کم‌خطر یا در طی درمان‌های سرپایی تزریق پلاکت اندیکاسیون دارد [۳].

- ☑ اگر قرار است اقدام تهاجمی عمده‌ای صورت گیرد پلاکت باید تا ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر اصلاح شود [۲].
- ☑ در جراحی‌های پرخطر مثل جراحی اعصاب، چشم یا بای‌پس عروق کرونر (CABG)، باید پلاکت تا ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر اصلاح شود [۲، ۳].
- ☑ در خونریزی کوچک مخاطی (مثل اپیستاکسی خفیف یا خونریزی گوارشی مخفی یا پتشی) پلاکت باید تا ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر اصلاح شود [۲].
- ☑ در خونریزی عمده (پس از جراحی یا خونریزی دستگاه اعصاب مرکزی) باید پلاکت تا بالای ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر اصلاح شود [۲].
- ☑ در صورتی که به علت تب، سپسیس، آلوایمونیزاسیون و انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) نیمه عمر پلاکت کاهش نیافته باشد نیازی به تکرار تزریق قبل از ۲۴ ساعت نیست [۲] و تزریق پلاکت ممکن است باعث بدتر شدن انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) و پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) شود [۴].
- برای توضیح بیشتر به بحث ترانسفوزیون از همین فصل مراجعه کنید.

ترومبوسیتوپنی ناشی از دارو

- ☑ داروهایی که باعث ترومبوسیتوپنی می‌شوند [۱]:
- داروهای شیمی درمانی (باعث کاهش ساخت پلاکت می‌شوند) [۱]:
- دیورتیک‌های تیازیدی، اتانل و استروژن [۱]:
- داروهایی که باعث ایجاد واکنش ایمنی به پلاکت‌ها می‌گردند مانند آسپیرین، کلرپروپامید، کلروکین، نمک‌های طلا، حشره‌کش‌ها، داروهای حاوی سولفا (شروع تقریبی: ۲۱ روز پس از مصرف دارو) [۱] و هپارین
- ابسیکسی‌ماب (abciximab) که مهارکننده گلیکوپروتئین IIb/IIIa است و ترومبوسیتوپنی ناشی از این دارو در ۲۴ ساعت اول مصرف دارو رخ می‌دهد [۱].

جدول ۵-۶. داروهای مرتبط با ترومبوسیتوپنی [۱]

Abciximab	Gold	Quinine
Acetaminophen	Haloperidol	Quinidine
Amiodarone	Heparin	Ranitidine
Amlodipine	Ibuprofen	Rosiglitazone
Ampicillin	Lorazepam	Roxifiban
Carbamazepine	Mirtazapine	Sulfisoxazole
Ceftriaxone	Naproxen	Suramin
Cephmandole	Oxaliplatin	Tirofiban
Ciprofloxacin	Penicillin	Tranilast
Diazepam	Phenytoin	Trimethoprim/
Eptifibatide	Piperacillin	sulfamethoxazole
Furosemide		Vancomycin

درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از دارو



در اغلب موارد پس از ۷-۱۰ روز از قطع دارو، تعداد پلاکت طبیعی می‌شود ولی پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰-۱۰۰۰۰ در میکرولیتر و خونریزی شدید ممکن است به درمان موقت با گلوکوکورتیکوئیدها، پلاسمافرز و یا تزریق پلاکت یا ایمونوگلوبولین داخل وریدی نیاز داشته باشد [۲].

برای مطالعه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین به مبحث درمان ضدانعقادی با هپارین مراجعه کنید.

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)

✓ پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (ITP) با ترومبوسیتوپنی منفرد در غیاب علت مشخص تشخیص داده می‌شود. آزمایش مغز استخوان را می‌توان برای افراد پیر (معمولاً بالای ۶۰ سال) و یا آن‌هایی که نشانه‌های دیگر و یا یافته‌های آزمایشگاهی غیرطبیعی دارند که با ITP قابل توجه نیست و یا در بیمارانی که به درمان اولیه پاسخ نمی‌دهند انجام داد [۱].

✓ تست‌های آزمایشگاهی برای ارزیابی علل ثانویه ITP انجام می‌شوند و باید شامل آزمایش برای HIV، HCV، تست‌های سرولوژیک برای لوپوس (SLE)، الکتروفورز پروتئین‌های سرم و تعیین سطح ایمونوگلوبولین برای تشخیص هایپوگلوبونمی، کمبود IgA و در صورت وجود آنمی تست کومیس برای رد آنمی همولیتیک اتوایمن به همراه ITP (سندرم ایوان) باشد. همراهی ITP با هلیکوباکتر پیلوری به نظر وابسته به توزیع جغرافیایی آن است و مشخص نیست [۱]. HIV، ویروس اِشتاین‌بار (EBV)، سائتومگالوویروس (CMV)، توکسوپلاسموز حاد و هپاتیت‌ها از علل شایع پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (ITP) هستند و باید بررسی شوند.

یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی

انواع ITP عبارتند از حاد (تا سه ماه)، تحت حاد (۱۲-۳ ماه)، مزمن (بیش از ۱۲ ماه) [۸]. اغلب در اطفال، خونریزی از سطوح مختلف، پورپورا در سطوح مختلف، هماچوری، هماتمز یا هماتوزی یا ملنا در این بیماری به صورت حاد دیده می‌شود که به دنبال بهبود از عفونت‌های تنفسی فوقانی ایجاد می‌شود ولی در موارد مزمن در خانم‌های با سن ۴۰-۲۰ سال نیز دیده می‌شود و ناشی از اختلالات اتوایمیون است. منوراژی درخانم‌ها وجود دارد. خونریزی از دستگاه اعصاب مرکزی به‌ندرت دیده می‌شود. پورپورای مرطوب (تاول‌های خونی در دهان) و خونریزی از رتین ممکن است نشانه‌ای از نزدیک بودن خونریزی تهدیدکننده حیات باشد [۱]. فاکتورهای پیش‌بینی کننده خونریزی شامل پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰ در میکرولیتر، خونریزی قبلی، جنس مونث، مصرف قبلی NSAID و ITP مزمن است. معاینه از نظر لنفادنوپاتی و هپاتواسپلنومگالی لازم است. جهت رد سایر علل، در موارد خاص، آزمایش B12، فولات، آزمایشات عملکرد تیروئید و PT انجام می‌شود [۸].

در اسمیر لام خون محیطی شکل گلبول‌های قرمز (RBC) و سفید (WBC) نرمال است. تعداد پلاکت‌ها کم است، اندازه پلاکت‌ها ممکن است بزرگ باشد ولی شکل آن‌ها نرمال است. بسته به مقدار خونریزی ممکن است آنمی فقر آهن وجود داشته باشد [۱].

آزمایش آنتی‌بادی‌ها (سرولوژیک) اغلب به دلیل حساسیت و ویژگی کم آن مفید نیست. آسپیراسیون مغز استخوان لازم نیست مگر در کسانی که علائم یا ناهنجاری‌های آزمایشگاهی توضیح داده نشده دیگر دارند یا در بیمارانی که به درمان اولیه پاسخ نمی‌دهند [۱]. در اطفال با تداوم ترومبوسیتوپنی بیش از ۱۲-۶ ماه، اطفال با عدم پاسخ به ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG)، بالغین با سن بیشتر از ۶۰ سال و بالغینی که کاندیدای اسپلنکتومی هستند نیز ممکن است آسپیراسیون مغز استخوان انجام شود.

درمان پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی

اصول درمان اولیه در اورژانس بر پایه چند عامل است: شدت ترومبوسیتوپنی، شدت بیماری، حاد یا مزمن بودن بیماری، سن و عوامل خطر خونریزی.

☑ در بچه‌ها با بیماری حاد و ترومبوسیتوپنی شدید (کمتر از ۳۰۰۰۰) بدون خونریزی، تحت نظر گرفتن بیمار اغلب کافی است [۱].

☑ در بیماران فاقد سمپتوم خونریزی قابل توجه، ترومبوسیتوپنی شدید (کمتر از ۵۰۰۰ در میکرولیتر) یا علائم خونریزی قریب الوقوع (مانند خونریزی شبکیه یا خونریزی مخاطی - دهانی بزرگ) می‌توان درمان را به صورت سرپایی با استفاده از یک داروی منفرد انجام داد. برای این منظور اغلب از **پردنیزون** استفاده می‌شود [۱].

R_x Prednisolone (Tab 50mg) 1mg/kg/day [1] for 4-6weeks then taper

Or: Dexamethasone 40mg IV daily D1-D4 /Methyl prednisolone 1gx3 [8]

☑ درمان دیگر مورد استفاده **ایمونوگلوبولین Rh0(D)** یا WinRho SDF، با دوز ۷۵-۵۰ میکروگرم با ازی هر کیلوگرم وزن است. این دارو فقط در بیماران دارای Rh مثبت مورد استفاده قرار می‌گیرد. به دلیل عارضه نادر همولیز شدید داخل عروقی، نظارت بر بیماران به مدت ۸ ساعت پس از تزریق این دارو توصیه می‌شود [۱].

☑ در بیمارانی که اسپلنکتومی شده‌اند، **گاماگلوبولین داخل وریدی (IVIgG)** نسبت به **anti-Rh0(D)** تأثیر بیشتری دارد [۱]. همچنین در موارد بسیار شدید (پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰ در میکرولیتر و خونریزی بالینی که به سایر درمان‌ها مقاومت ایمونوگلوبولین داخل وریدی مفید است [۲]. عوارض جانبی اغلب مربوط به حجم تزریق است و به‌ندرت شامل مننژیت آسپتیک و نارسایی کلیوی است. پایش بیمار تا هشت ساعت الزامی است [۱].

R_x Intravenous immunoglobulin (IVIG) 1-2g/kg IV for 1-5 days [1]

☑ در صورت ITP شدید و نشانه‌های خونریزی، بستری در بیمارستان و دریافت کورتیکواستروئید با دوز بالا و IVIG الزامی است [۱].

☑ در صورت عدم پاسخ به درمان طبی در بیماران بسیار بدحال، ممکن است **اسپلنکتومی اورژانس** لازم باشد.

اندیکاسیون‌های اسپلنکتومی عبارتند از :

- عدم موفقیت در درمان با کورتون [۱]

- اطفال با ITP به مدت یک سال، علائم خونریزی، تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰

- بالغین با ITP برای ۶ هفته، تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰

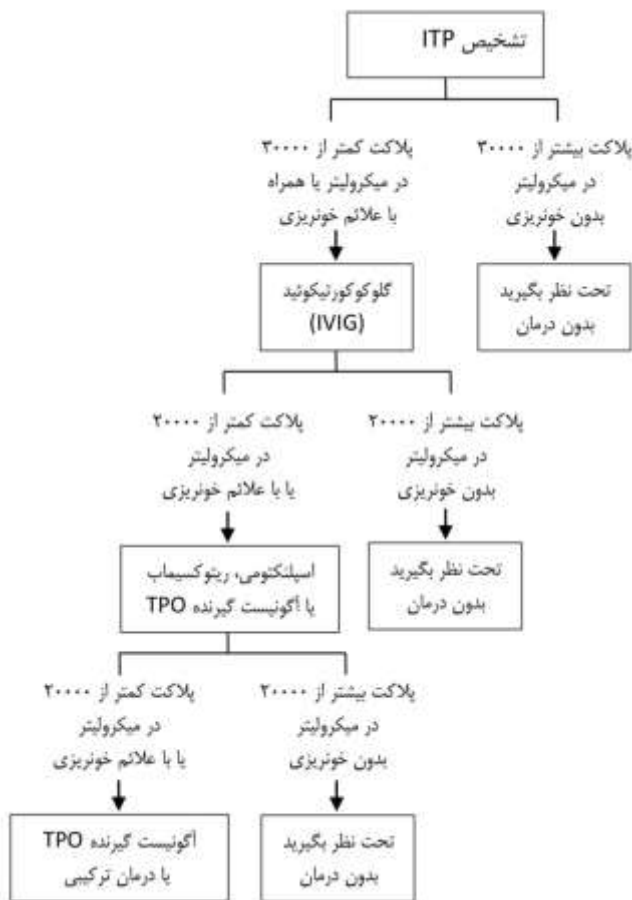
- بالغین با ITP برای سه ماه، پلاکت کمتر از ۳۰۰۰۰

☑ در صورتی که پاسخ به پردنیزولون مناسب باشد ولی پس از قطع آن دوباره ترومبوسیتوپنی ایجاد شود می‌توان اسپلنکتومی الکتیو انجام داد. باید دو هفته قبل از اسپلنکتومی، واکسن هموفیلوس، پنوموکوک و مننگوکوک تزریق

☒ در موارد عود پس از طحال برداری آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید، وین کریستین، وین بلاستین، سیکلوسپورین و دانا؛^{۱۰} استفاده شده است.

☑ **ریتوکسی ماب (rituximab)** یک آنتی‌بادی ضد CD20 است که علاوه بر نفوم در درمان ITP مقاوم نیز مؤثر شناخته شده است [۶]. این دارو سلول‌های B طبیعی که آنتی‌بادی ضدپلاکت نیز تولید می‌کنند را از بین می‌برد. مصرف این دارو در کمال تعجب با عوارض کمی همراه است و در درمان طولانی مدت به گلوکوکورتیکوئیدها ارجح است. بهبود طولانی مدت در ۳۰ درصد بیماران دریافت‌کننده آن دیده می‌شود.

☑ در ITP بهتر است تزریق پلاکت انجام نشود چون بی‌فایده است؛ ولی در موارد خونریزی تهدید کننده حیات با پلاکت بسیار پایین، در موارد نادر ممکن است تزریق پلاکت جان بیمار را نجات دهد [۲].



شکل ۵-۶. رویکرد به بیماران مبتلا به ITP تنها بعضی از درمان‌ها در اینجا آورده شده است [۸].
IVIg: intravenous immune globulin; TPO: thrombopoietin

☑ داروهای جدید در درمان ITP شامل آگونیست‌های گیرنده ترومبوپوئیتین (Thrombopoietin = TPO) مثل رومی‌پلاستین (romiplostim) زیرجلدی یا الترومبوپگ (eltrombopag) خوراکی در بیماران در معرض خونریزی که پس از اسپلنکتومی بیماریشان عود کرده یا حداقل به یک درمان دیگر پاسخ نداده‌اند یا در بیمارانی که اسپلنکتومی در آن‌ها ممنوع است کاربرد دارند. همچنین با توجه به احتمال بهبود ITP در بالغین گاه قبل از اسپلنکتومی این درمان آزمایش می‌شود [۱].

☑ معیار پاسخ به درمان شمار پلاکت بالای ۳۰۰۰ در میکرولیتر و حداقل دو برابر شدن شمارش پلاکت و معیار پاسخ کامل به درمان پلاکت بزرگتر یا مساوی ۱۰۰/۰۰۰ در میکرولیتر است. درمان خونریزی شدید ترانگزامیک اسید (tranexamic acid) ۱ تا ۱/۵ گرم روزی ۳ بار، آمینوکاپروئیک اسید (aminocaproic acid) ۱۲-۴ گرم در روز و فاکتور VIIa نو ترکیب است [۸].

☑ در حاملگی تشخیص ITP از ترومبوسیتوپنی حاملگی، پره اکلامپسی و سندرم HELLP مشکل است. درمان مشابه افراد غیرحامله است و در مواردی انجام می‌شود که تعداد پلاکت کمتر از ۳۰۰۰۰ در میکرولیتر باشد و یا بیمار دچار عوارض خونریزی شده باشد. ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) در درمان توصیه شده است و در صورت عدم پاسخ به آن گلوکوکورتیکوئیدها هم مؤثرند. بیماران حامله مبتلا به ITP در صورت پلاکت بیش از ۵۰۰۰ در میکرولیتر می‌توانند زایمان واژینال یا سزارین را انجام دهند [۲].

اختلالات عملکردی پلاکت

شرایط بالینی همراه با ناهنجاری‌های کیفی پلاکت‌ها عبارتند از [۳]:

- بیماری فون ویلبراند (مادرزادی یا اکتسابی)
- اختلالات میلوپرولیفراتیو (ترومبوسیتوز، پلی سیتی ورا، لوکمی میلوئید مزمن، لوکمی حاد لنفوسیتیک یا میلوژن)
- دیس پروتئینی (مولتیپل میلوما، ماکروگلوبولینمی والدنشترم)
- انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)
- اورمی
- بیماری کبد
- آنتی‌بادی ضدپلاکت (ترومبوسیتوپنی ایمنی، لوپوس اریتماتوی سیستمیک)
- بای پس قلبی ریوی

بیماری فون ویلبراند (Von Willebrand disease = VWD)

فاکتور فون ویلبراند در سطح ساب اندوتلیال بروز می‌کند و به پلاکت و فاکتور هشت متصل می‌شود و با اتصال به فاکتور هشت نیمه عمر آن را افزایش می‌دهد. بیماری فون ویلبراند شایع‌ترین اختلال ارثی خونریزی دهنده است [۱]. فون ویلبراند نوع ۱ شایع‌ترین نوع است که ۷۵ درصد موارد را شامل می‌شود [۹]. نوع I خونریزی خفیف است و علائم شامل ایپستاکسی، خراشیده شدن آسان، منوراژی، خونریزی به دنبال کشیدن دندان و خونریزی گوارشی

است (۸۰ درصد). در نوع II اختلال خونریزی دهنده شدید مثل هماتوم خود به خودی و همارتروز (مثل هموفیلی) وجود دارد. بیماری نوع III حالت بسیار شدیدی است که فنوتیپ مغلوب دارد. این بیماران معمولاً فرزندان والدین دچار بیماری خفیف و یا بدون علامت هستند. این بیماران خونریزی شدید مخاطی دارند و فاکتور فون ویلبراند (VWF) در حد قابل شناسایی نیست و ممکن است میزان فاکتور VIII طوری کم باشد که منجر به همارتروز شود [۱].

در بیماری فون ویلبراند (VWD) زمان خونریزی (BT) طولانی می‌شود و کاهش غلظت پلاسمایی فاکتور فون ویلبراند (VWF) و کاهش همزمان فعالیت کوفاکتور ریسستوسیتین (ristocetin) و عملکرد فاکتور VIII کاهش می‌یابد.

در نوع 2B ترومبوسیتوپنی (۴۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر) داریم. در موارد آنمی فقر آهن همزمان آنمی میکروسیتیک وجود دارد. PTT در اشکال متوسط تا خفیف طولانی است ولی PT طبیعی است [۴]. میزان فاکتور فون ویلبراند (VWF) در افراد با گروه خونی O مثبت نصف AB مثبت است [۱]. با افزایش سن و بارداری فاکتور فون ویلبراند (VWF) افزایش می‌یابد. در افرادی که بیماری حاد یا افزایش استروژن داشته‌اند (مثل داروهای ضد بارداری خوراکی یا حاملگی) باید این آزمایش تکرار شود [۹].

جدول ۶-۶. تشخیص آزمایشگاهی بیماری فون ویلبراند [۱].

نوع	aPTT	آنتی ژن VWF	فعالیت VWF	فعالیت فاکتور VIII	مولتی مر
1	نرمال یا ↑	↓	↓	↓	توزیع نرمال، کاهش مقدار
2a	نرمال یا ↑	↓	↓↓	↓	از دست رفتن مولتی مرهای با وزن مولکولی بالا و متوسط
2B	نرمال یا ↑	↓	↓↓	↓	از دست رفتن مولتی مرهای با وزن مولکولی بالا
2M	نرمال یا ↑	↓	↓↓	↓	توزیع نرمال، کاهش کیفیت
2N	↑↑	نرمال یا ↓	نرمال یا ↓	↓↓	توزیع نرمال
3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	غایب

نوع 2B با کاهش شمارش پلاکت همراه است. در نوع 2N در وضعیت هموزیگوت فاکتور VIII خیلی پایین است در وضعیت هتروزیگوت، تنها همراه با بیماری فون ویلبراند نوع ۱ دیده می‌شود. aPTT، زمان ترومبوبلاستین نسبی فعال شده؛ VWF، فاکتور فون ویلبراند

فون ویلبراند اکتسابی نادر است و در اثر آنتی بادی مهارکننده عملکرد فاکتور فون ویلبراند (VWF) یا تومورهای لنفوئیدی که مولتی مرهای فاکتور فون ویلبراند (VWF) را به طور اختصاصی به سطح خود جذب می‌کنند ایجاد می‌شود. در مولتیل میلوما (MGUS) و ماکروگلوبینمی والدن اشتروم نیز فون ویلبراند اکتسابی دیده می‌شود. تظاهرات آزمایشگاهی بیماری فون ویلبراند در برخی بیماران مبتلا به بیماری دریچه‌ای آئورت نیز دیده می‌شود. در سندرم Heyde (خونریزی گوارشی به دلیل آنژیودیسیلازی و تنگی آئورت) به دلیل استرس فشاری خون عبوری از دریچه تنگ آئورت فاکتور فون ویلبراند مستعد پروتئولیز است و در نتیجه بیماری فون ویلبراند اکتسابی نوع ۲ رخ می‌دهد که با تعویض دریچه اصلاح می‌شود [۱].

درمان بیماری فون ویلبراند



☑ **فاکتور فون ویلبراند (VWF)** در موارد خونریزی‌های بزرگ با کاهش ۲ واحد هموگلوبین، تزریق بیش از ۲ واحد سلول فشرده، خونریزی دستگاه اعصاب مرکزی و مفاصل، خانم‌های باردار با فعالیت فاکتور فون ویلبراند کمتر از ۵۰ واحد در دسی‌لیتر حین یا مدت زمان کوتاهی پس از زایمان و بیماری فون ویلبراند نوع ۳ کاربرد دارد [۹]. در بیشتر خونریزی‌های کوچک بالا بردن فعالیت فاکتور فون ویلبراند (VWF) به بالای ۵۰ درصد برای ۳ روز کافی است [۲]. دوز فاکتور فون ویلبراند نوترکیب در خونریزی‌های کوچک، ۴۰ تا ۵۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن هر ۸ ساعت است. در خونریزی عمده دوز فاکتور فون ویلبراند ۵۰ تا ۸۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن و ادامه با ۴۰ تا ۶۰ واحد به ازای هر کیلوگرم هر ۸ ساعت است [۹]. در خونریزهای شدید باید فاکتور فون ویلبراند (VWF) به حدود ۵۰-۱۰۰ درصد برسد [۲] و ۲ تا ۳ روز و در صورت نیاز بیشتر، بالا بماند [۹].

☑ **کنسانتره فاکتور VIII** حاوی مولتی مرهای فاکتور فون ویلبراند (VWF) با وزن بالا است و درمان مناسبی برای درمان کمبود فاکتور فون ویلبراند نوع ۳ و NII است که نیازمند دوره‌های طولانی هموستاز نرمال برای اقدامات بزرگ هستند [۱]. حین جراحی و ترومای عمده باید روزی ۲ بار فاکتور ۸ برای ۳-۲ روز تجویز شود. خونریزی مختصر مثل اپیستاکسی و منوراژی شدید به یک تزریق منفردهم پاسخ می‌دهد.

☑ **کرایوپرسیپیتیت** مقادیر کافی از فاکتور VIII (۱۰۰ واحد در هر کیسه) و فاکتور فون ویلبراند (۱۰۰ واحد در هر کیسه) و خطر کمی برای عفونت و بروسه دارد. تزریق ۱۰ کیسه هر ۲۴-۱۲ ساعت، اغلب می‌تواند خونریزی را کنترل کند [۳]. فاکتورهای نوترکیب از کرایو بی‌خطرتر هستند [۱].

☑ **دسموپرسین** در فاکتور فون ویلبراند (VWD) نوع ۱ درمان مناسبی است ولی در نوع ۳ (شدید) بی‌اثر است [۱] و در نوع IIB به علت خطر ترومبوسیتوپنی پس از ترانسفوزیون ممنوع است [۲]. پیک اثر نوع استنشاقی آن ۲ ساعت و حداکثر اثر وریدی آن نیم ساعت است. عارضه مهم آن هاپیوناترمی به‌خصوص در کودکان و سالمندان است و در این مورد محدودیت مایعات تا ۲۴ ساعت توصیه می‌شود [۱]. بعد از تجویز دسموپرسین باید مایعات را محدود کرد تا از هیپوناترمی اجتناب شود. دوز دارو در عرض ۲۴ ساعت قابل تکرار است [۳].

Rx Desmopressin (Nasal DDAVP 0.1 mg/cc, Injection 4mcg/ml) 150 mcg in one nostril or 0.3 mcg/kg IV over 30min if <50Kg; One spray 150mcg in each nostril (total dose, 300 mcg) or 0.3mcg/Kg IV over 30min; max 20mcg if >50Kg [3]

☑ درمان آنتی فیبرینولیتیک با استفاده از آمینوکاپروئیک اسید یا ترانکسامیک اسید درمان مهمی به ویژه برای پیشگیری یا درمان خونریزی‌های مخاطی است. این عوامل به همراه دسموپرسین در پیشگیری از خونریزی در اعمال دندانپزشکی و کشیدن دندان، تونسیلکتومی، منوراژی و جراحی‌های پروستات سودمند هستند ولی در موارد خونریزی‌های قسمت فوقانی دستگاه ادراری ممنوع هستند زیرا منجر به انسداد ادراری می‌شوند [۱]. در آسیب‌های دندانی یا اقدامات دندان پزشکی **آمینوکاپروئیک اسید** خوراکی یا دهان‌شویه **ترانگزامیک اسید** را می‌توان ۵ تا ۱۰ روز بعد از اقدام تجویز شود [۳].

Rx Tranexamic acid (Cap 250mg, Tab 500mg, Injection 50, 100mg/ml) 25mg/Kg PO tid or qid or 10mg/Kg IV tid [9]

Or: Aminocaproic Acid (Injection 250, 400mg/ml) 25-50mg/Kg/dose PO qid (Max 5g/day) [9]

☑ منوراژی مکرر که یک مشکل عمده در زنان است که با تجویز داروهای ضدبارداری خوراکی (OCP) به‌خوبی قابل کنترل است. داروهای ضدبارداری خوراکی فاکتور فون ویلبراند را می‌افزایند [۲].

- ☑ بیماری فون‌ویلبراند با خونریزی گوارشی و آنژیودیسیپلازی همراهی دارد. در این مورد علاوه بر مهار کننده پمپ پروتون (PPI) درمان با لنوئیدوماید (lenalidomide) و پیش‌گیری با کنسانتره فاکتور فون‌ویلبراند توصیه می‌شود [۹].
- ☑ درمان بیماری فون‌ویلبراند (VWD) اکتسابی براساس درمان بیماری زمینه‌ای است. مشتقات پلازما و DDAVP اغلب بی‌اثرند و ممکن است حتی کشنده باشند.
- ☑ ترانسفوزیون پلاکت در بیماران تیپ ۳ و IIB که به فاکتور VIII پاسخ نمی‌دهد ممکن است سودمند باشد [۴].
- ☑ در صورت عدم پاسخ به دریافت فاکتور فون‌ویلبراند و فاکتور هشت بررسی از نظر وجود آلوانتی‌بادی علیه آن‌ها توصیه می‌شود [۹].

اختلالات ارثی عملکرد پلاکتی

بیماری **برنارد سولیر** (نبود گیرنده گلیکوپروتئین Ib-IX-V) و **ترومبواستنی گلانزمن** (نبود گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa) دو بیماری نادر اتوزوم مغلوب هستند که با علائم خونریزی در دوران کودکی مشخص می‌شوند. اختلال ذخیره‌ای پلاکت (Platelet Storage Pool Disorder= SPD) بخشی از سندرم ژنتیکی Hermansky-Pudlak یک بیماری اتوزوم غالب است که در نتیجه نقص در تشکیل گرانول رخ می‌دهد و باعث خونریزی خفیف می‌شود [۱].

درمان اختلالات ارثی عملکرد پلاکتی

در صورت خونریزی یا برای جلوگیری از اختلالات شدید پلاکتی ترانسفوزیون پلاکت سالم با سازگاری HLA و فاقد لکوسیت توصیه می‌شود. آلوایمونیزاسیون باعث محدود شدن در ترانسفوزیون پلاکت می‌شود. خونریزی‌های خفیف به DDAVP که باعث افزایش فاکتور فون‌ویلبراند (VWF) و فاکتور هشت می‌شود پاسخ می‌دهد. در خونریزی مخاطی، دریافت آنتی‌فیبرینولیتیک (اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید و ترانگزامیک اسید) به تنهایی یا همراه با DDAVP یا پلاکت مؤثر است [۱].

اختلال عملکرد پلاکتی ناشی از داروها

- ☑ شایع‌ترین خونریزی‌های خفیف به علت مصرف **آسپیرین** [۱] و سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) ایجاد می‌شود.

درمان اختلال عملکرد پلاکتی ناشی از داروها

- ☑ معمولاً خطر خونریزی با آسپیرین به قدری کم است که به‌جز جراحی‌های چشمی و جراحی اعصاب نیازی به تأخیر انداختن جراحی اورژانس نیست. اثر آسپیرین به طور آهسته طی ۷ روز کاهش می‌یابد و معمولاً قطع آسپیرین ۷-۵ روز قبل از عمل جراحی کافی است [۲].
- ☑ اتانول و بعضی آنتی‌بیوتیک‌ها مثل **پنی‌سیلین** نیز اختلال عملکرد پلاکتی ایجاد می‌کنند.
- ☑ ۱۰ روز قبل از اقدامات تهاجمی باید کلوییدوگرل قطع شود زیرا نیمه عمر طولانی دارند [۲]. **تیکلوپیدین** باعث ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی می‌شود و امروزه با ارائه داروهای ضدپلاکتی موثرتر و کم‌عارضه‌تر به ندرت

استفاده می‌شود.

اختلال عملکرد پلاکتی ناشی از اورمی

اورمی باعث اختلال عملکرد پلاکتی می‌شود. درمان باید در افرادی انجام شود که دچار خونریزی شده‌اند. در افراد مبتلا به اورمی تست‌های روتین انعقادی شامل تعد پلاکت‌ها، PT و PTT نرمال است [۳]. **دیالیز** بهترین درمان است.

درمان اختلال عملکرد پلاکتی ناشی از اورمی

دسموپرسین (DDAVP) با دوز ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن برای ۴ ساعت مؤثر است و **استروژن کنژوگه** (۰/۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، وریدی) [۳] تا ۲ هفته عملکرد پلاکتی را بهبود می‌بخشد (مراجعه کنید به فصل ۴ مبحث اختلالات خونریزی دهنده از مبحث بیماری مزمن کلیوی). در صورت تزریق پلاکت در بیماران مبتلا به اورمی، به سرعت پلاکت‌های تزریق شده دچار اختلال عملکرد می‌شوند و اغلب تزریق پلاکت بی‌فایده است [۳] ولی در بیمارانی که خونریزی فعال دارند ممکن است اثر موقت داشته باشد [۲]. تزریق ۶ واحد کرایوپرسیپیتیت نیز ممکن است کمک کننده باشد [۴]. خونریزی تهدید کننده حیات با ترکیبی از کرایوپرسیپیتیت، ترانسفوزیون پلاکت، ترانسفوزیون گلوبول قرمز فشرده، دسموپرسین و استروژن کنژوگه درمان می‌شود [۳].

ترومبوسیتوز اساسی (Essencial thrombocytosis)

در ترومبوسیتوز باید علل ثانویه (آنمی فقر آهن، التهاب، عفونت، سرطان، سندرم‌های میلودیپلاستیک) رد شود، زیرا این حالات منجر به ترومبوسیتوز می‌شوند. ترومبوسیتوز اساسی یک اختلال کلونال سلول خون‌ساز (از بیماری‌های میلوپرولیفراتیو) است که با پلاکت بیش از ۴۵۰۰۰۰ در میکرولیتر بدون علت مشخص می‌شود [۲]. در بیوپسی مغز استخوان بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی افزایش رده مگاکاریوسیت بدون افزایش یا شیفت به چپ گرانولوپوئز نوتروفیلی یا اریتروپوئز دیده می‌شود؛ موتاسیون‌های JAK2، CARL، MPL وجود دارد؛ و معیارهای BCR-ABL1، لوکمی میلوئید مزمن (CML)، پلی‌سیتمی ورا (PV)، میلو فیبروز اولیه (PMF) سندرم‌های میلودیپلاستیک یا سایر نئوپلاسم‌های میلوئید وجود ندارد [۱۰]. این بیماری باعث افزایش تمایل به خونریزی و ترومبوز (انسداد عروق ریز) می‌شود و ممکن است منجر به میگرن چشمی، حملات گذرای ایسکمیک مغزی (TIA)، هیپرتانسیون پولمور، درد سینه آتیپیک، لیودورتیکولاریس (Livedo reticularis) و اریترومالاتزی شود. هیپرکالمی کاذب می‌تواند وجود داشته باشد. مصرف سیگار، هیپرتانسیون، دیابت، سن بالای ۶۰ سال، WBC بالای ۱۱۰۰۰، موتاسیون JAK2 v617F مثبت خطر ترومبوز را افزایش می‌دهد [۱۰]. مقادیر بسیار زیاد پلاکت (بالای یک میلیون) به دلیل فون ویلبراند اکتسابی باعث خونریزی می‌شود که با کاهش فعالیت کوفاکتور ریستوستین مشخص می‌شود و آسپرین در این مواقع خونریزی را تشدید می‌کند و بنابراین درمان با هیدروکسی اوره خواهد بود [۱].

درمان ترومبوسیتوز اساسی

✓ افزایش پلاکت در بیمار جوان بدون علامت نیاز به درمان ندارد [۱]. بیماران مسن‌تر به‌خصوص کسانی که سابقه ترومبوز دارند، نیاز به درمان دارند. اغلب، هدف رساندن پلاکت به کمتر از ۴۰۰۰۰ در میکرولیتر است [۲].

✓ بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی به چهار گروه خطر بالا (ترومبوز در هر سنی، سن بالای ۶۰ سال، موتاسیون JAK2 v617F مثبت)، متوسط (سن بالای ۶۰ سال بدون ترومبوز یا موتاسیون)، کم (سن زیر ۶۰ سال بدون ترومبوز باموتاسیون JAK2 v617F مثبت) و خیلی کم (سن زیر ۶۰ سال بدون موتاسیون و بدون ترومبوز) تقسیم می‌شوند [۱۰].

درمان گروه با خطر بالا داروی کاهنده سلول مثل **هیدروکسی اوره** (hydroxyurea) و آسپرین و آنتی‌کواگولان سیستمیک (در ترومبوز وریدی) است. درمان گروه با خطر متوسط هیدروکسی اوره و آسپرین است. درمان گروه با خطر کم و خیلی کم آسپرین (۴۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه یا روزی دو بار) و تحت نظر گرفتن است [۱۰]. مصرف روزانه آسپرین بی‌خطر است ولی مزیت آن بر درمان کاهنده پلاکت مشخص نشده است. دوز هیدروکسی اوره ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و عارضه جانبی آن عارضه کبدی، جلدی مخاطی و سرکوب مغزاستخوان است [۲].

✓ در صورتی که به علت بروز اختلال نورولوژیک و مقاومت به سالیسیلات‌ها نیاز به کاهش پلاکت باشد می‌توان علاوه بر هیدروکسی اوره با **انترفرون آلفا** (۴۵ میکروگرم زیرجلدی هفتگی برای دو هفته و سپس ۱۸۰ میکروگرم در هفته) یا **آناگریلید** (anagrelide) ۵ میلی‌گرم روزی ۲ تا ۴ بار (عارضه کاردیومیوپاتی) **پیپوبرومان** (pipobroman) با دوز ۱-۰/۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن (عارضه پوستی و گوارشی) یا **کینازولین** (quinazoline) پلاکت را به کمتر از ۴۰۰۰۰ در میکرولیتر کاهش داد [۱]. انترفرون آلفا در افراد حامله یا زنانی که در سن بچه‌دار شدن هستند در نظر گرفته می‌شود [۲]. درمان بامواد آلیکله کننده خطر لوکمی حاد را بدون هیچ سودی افزایش می‌دهد. پلاکتوفرز اثر گذرا دارد و در صورتی که ترومبوز و خونریزی زیاد باشد به ندرت انجام می‌شود [۸].

✓ ترکیب هیدروکسی اوره و آسپرین نسبت به آناگریلید و آسپرین در حمله حاد ایسکمیک (TIA) مؤثرتر است و خطر خونریزی گوارشی کمتری دارد ولی در ترومبوز وریدی اثری ندارد [۸].

✓ خونریزی اغلب به درمان با **اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید** (EACA) پاسخ می‌دهد و قبل و بعد از جراحی می‌توان آن را به صورت پیش‌گیرانه تجویز کرد [۸].

✓ در خونریزی تهدید کننده حیات باید ترانسفوزیون پلاکت را در نظر داشت چون پلاکت‌های بیمار عملکرد مناسبی ندارند [۲].

✓ مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ترومبوسیتوز اساسی نسبت به تصورات گذشته خوش‌خیم‌تر است و تبدیل آن به لوسمی حاد و میلوپیلوز به احتمال زیاد ناشی از درمان‌های قبلی (32p و بوسولفان) است نه خود بیماری [۸].

اختلالات دیواره عروقی

پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک

(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura = TTP)

یک بیماری برقی‌آسا و کشنده است که با آسیب اندوتلیوم به دلیل کمبود آنتی‌بادی علیه ADAMTS13 و افزایش فاکتور فون ویلبراند (VWF) و تجمع پلاکتی به دنبال آن مشخص می‌شود. مشخصات بیماری عبارتند از ترومبوسیتوپنی، آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، تب، نارسایی کلیه، نوسان سطح هوشیاری و گاه نقایص نورولوژیک موضعی. وجود ترومبوسیتوپنی آنمی همولیتیک شدید با کومبس منفی و شیسیت در خون محیطی در تشخیص بسیار با اهمیت است. پلی‌کرومازی و گلبول‌های قرمز هسته‌دار هم دیده می‌شود [۱]. نشانه‌های همولیز عبارتند از یکی یا بیش از موارد زیر: شمارش رتیکولوسیت بیش از ۲/۵ درصد، هاپتوگلوبولین پایین، بیلی‌روبین مستقیم بیش از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر [۱۱].

افتراق پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) با انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) با آزمون‌های انعقادی نرمال است [۳]؛ آزمایشات PT و PTT، غلظت فیبرینوژن و فراورده‌های حاصل از شکسته شدن فیبرین (FDP) طبیعی هستند.

پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) در بیماران مبتلا به ایدز، لوپوس، خانم‌های باردار، مصرف کنندگان تیکلوپیدین و احتمالاً کلودیگرل، سیکلوسپورین، میتومايسين C، تاکرولیموس و کینین (توکسیسته مستقیم اندوتلیال) دیده می‌شود [۱].

درمان پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP)

پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) یک اورژانس پزشکی است که ممکن است نیاز به بستری در بخش مراقبت ویژه (ICU) داشته باشد.

☑ **درمان تعویض خون یا پلاسمافرز شدید** همراه با تزریق FFP است. بعضی بیماران ممکن است به پلاسمافرزهای مکرر نیاز داشته باشند [۱]. تعویض پلاسما ۴۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حداکثر تا ۱ تا ۱/۵ برابر حجم پلاسما در روز تا ۲ تا ۳ روز پس از طبیعی شدن تعداد پلاکت انجام می‌شود [۳]. در صورت عدم پاسخ، تعویض پلاسما با جایگزینی کرایوپرسیپیته به جای FFP آزمایش می‌شود. جهت تعویض پلاسما باید رگ مرکزی (CVL) تعبیه شود که خود می‌تواند باعث عوارضی مثل خونریزی، ترومبوز، عفونت ناشی از کاتتر و پنوموتوراکس شود.

☑ در موارد اورژانس و عدم دسترسی به تعویض پلاسما باید به بیمار FFP تزریق شود تا زمانی که امکان دسترسی به پلاسمافرز فراهم شود [۳].

☑ تعداد بسیار کمی از بیماران توسط **گلوکوکورتیکوئیدها** کنترل می‌شوند [۱]. بهتر است در مواردی که تعویض پلاسما مؤثر نباشد از کورتون استفاده نمود که دوز آن پردنیزون ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن تا ۱ گرم متیل پردنیزولون متغیر است [۲].

☑ بیماران پرخطر عبارتند از اختلالات نورولوژیک، کاهش سطح هوشیاری، افزایش مقادیر ترپونین، سایر علائم بیماری بحرانی. در بیماران پرخطر دوز بالای گلوکوکورتیکوئید (۱ گرم متیل پردنیزولون در روز برای ۳ روز یا از

- ابتدا درمان با کاپلاسیزوماب (caplacizumab) در نظر گرفته می‌شود [۱۱].
- ☑ در بعضی بیماران، بیماری عود کننده است که در صورتی که تعویض مکرر پلاسما ناموفق باشد باید **اسپلنکتومی** [۲] و داروهای دیگر نظیر ریتوکسی‌ماب (۳۷۵ میلی‌گرم هفتگی تا ۴ هفته)، وین کریستین، اندوکسان، سیکلوسپورین و سلسپت (cellcept) یا مایکوفنیلات موفتیل [۱]، کاپلاسیزوماب (caplacizumab) [۱۱] را در نظر داشت.
- ☑ پلاکت نباید تزریق شود زیرا ممکن است منجر به تجمع پلاکتی شود و روند ترومبوتیک را بدتر کند [۲]. (مگر در مواردی که خطر جانی داشته باشد یا خونریزی داخل جمجمه ایجاد شده باشد).
- ☑ مرحله نقاهت Remission به صورت ذیل تعریف می‌شود: نرمال شدن تعداد پلاکت و لاکتات دهیدروژناز (LDH) همراه با بهبود بالینی ایسکمی بافتی و ترومبوز.

سندرم همولیتیک اورمیک (Hemolytic-Uremic Syndrome = HUS)

- سندرم همولیتیک اورمیک بیشتر در کودکی و شیرخوارگی روی می‌دهد و بسیار شبیه پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) است. تب، ترومبوسیتوپنی (با پلاکت حدود ۴۰۰۰۰ است)، آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (هموگلوبین کمتر از ۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، هیپرتانسیون و درجات مختلفی از نارسایی کلیه (هماچوری، پروتئینوری و گاه نارسایی کلیه شدید که در ۵۰ درصد موارد بدون ارتباط با شدت آنمی است) ایجاد می‌شود. درگیری کبد و پانکراس به‌ندرت وجود دارد. علائم نورولوژیک غیر از موارد مربوط به اورمی معمولاً وجود ندارند. در بسیاری موارد یک بیماری تب‌دار، ویروسی یا اسهال خونی (E. coli 0157:H7) وجود دارد [۱].
- HUS معمولاً ۲ تا ۱۴ روز پس از بروز اسهال بروز می‌کند. بنابراین بیماران ممکن است در مرحله اسهال، کرامپ شکم، یا بدون اسهال خونی و اغلب بدون تب مراجعه کنند. برای بیمار مبتلا به اسهال غیرخونی، آزمایش مدفوع از جهت لوکوسیت‌های مدفوع، می‌تواند کولیت التهابی مخفی را آشکار کند و نیاز به کشت مدفوع به‌خصوص برای E. coli O157:H7 را مطرح کند [۳].
- در سندرم همولیتیک اورمیک با اسهال مرگ و میر کمتر است (حدود ۵ درصد). در موارد بدون اسهال مرگ و میر به حدود ۲۶ درصد می‌رسد [۱].
- سطح ADAMTS13 معمولاً نرمال است و گاهی کاهش می‌یابد [۱].
- سندرم همولیتیک اورمیک آنتی‌بک به دلیل نقایص ژنتیکی رخ می‌دهد و سبب فعال شدن مزمن کمپلمان و آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان می‌شود [۱].

درمان سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)

- ☑ درمان موثری برای درمان سندرم همولیتیک اورمیک (HUS) وجود ندارد و درمان علامتی برای اصلاح اختلالات آب و الکترولیت انجام می‌شود. در موارد نارسایی کلیه دیالیز مرگ و میر را به شکل قابل توجهی کاهش داده است [۱].
- ☑ در سندرم همولیتیک اورمیک آنتی‌بک اکولی‌زوماب (eculizumab) که یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی علیه C5 است و کمپلمان انتهایی را مسدود می‌کند در برطرف کردن بیماری و حفظ عملکرد کلیه مؤثر است [۱].
- ☑ همچنین تا زمانی که سطح ADAMTS13 مشخص شود و تشخیص مسجل شود، این بیماران ممکن است

- پلاسمافرز شوند؛ چرا که تشخیص سندرم همولیتیک اورمیک آتیبیک آتیبیک با رد کردن سایر علل است. گرچه پلاسمافرز در سندرم همولیتیک اورمیک آتیبیک چندان مؤثر نیست و بر عواقب بالینی اثری ندارد [۱].
- ☑ داروی انتخابی ضد فشارخون در بیماران مبتلا به سندرم همولیتیک اورمیک، نیکاردیپین (بلوک‌کننده کانال کلسیم) و در موارد ضایعه کلیوی مهارکننده ACE است [۱].
- ☑ در هموگلوبین کمتر از ۶ تزریق گلبول فشرده توصیه می‌شود [۱].

پورپورای هנוخ شون لاین (Henoch-Schönlein purpura = HSP)

پورپورای هנוخ شون لاین یک واسکولیت خود به خود محدود شونده IgA در کودکان و بالغین جوان است و ممکن است با یک عفونت دستگاه تنفس فوقانی یا فارنژیت استرپتوکوکی یا آلرژی دارویی و غذایی قبل از آن همراه باشد. علائم به صورت پورپورای قابل لمس بدون ترومبوسیتوپنی و کواگولوپاتی یا راش کهیری در سطوح اکستاتور دست‌ها، پاها و باسن، پلی‌آرتراژی یا آرتریت، درد کولیکی شکم و همآچوری به علت گلومرولونفریت کانونی هستند [۱]. تست‌های انعقادی طبیعی هستند.

ارزیابی سطح سرمی کراتینین در بالغین یا کودکانی که هیپرتانسیون یا اختلال در آزمایش ادرار دارند الزامی است. در کودکانی که درد شدید شکم دارند سونوگرافی ضروری است و ممکن است افزایش ضخامت جدار روده، هماتوم، مایع پریتونن و اینتوساسپشن (intussusception) را نشان دهد [۱۲].

درمان پورپورای هנוخ شون لاین (HSP)

- ☑ در صورت عدم تحمل خوراکی، خونریزی گوارشی، درد شدید شکم یا مفاصل، نارسایی کلیه و کاهش سطح هوشیاری بیمار در بیمارستان بستری می‌شود [۱۲].
- ☑ **گلوکوکورتیکوئیدها** مثل پردنیزولون ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در هر روز (حداکثر ۶۰ تا ۸۰ میلی گرم یا متیل پردنیزولون ۰/۸ تا ۱/۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز باعث درمان علامتی و از بین رفتن درد شدید مفاصل و شکم می‌شوند ولی روند بیماری را تغییر نمی‌دهند و باید به‌طور آهسته حداکثر ۲۵ درصد در هفته کاهش یابند [۱].
- ☑ اصلاح اختلالات آب و الکترولیت نیز باید به‌طور همزمان باید صورت گیرد [۱].
- ☑ در صورت درد خفیف شکم و مفاصل می‌توان از داروهای ضالتهایی غیراستروئیدی (NSAID) مثل ناپروکسن ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن منقسم به دو دوز استفاده کرد [۱۲].

سایر موارد اختلال دیواره عروق

- ☑ بعضی عفونت‌ها مثل **ریکتزیا** عامل تب دانه‌دار کوه‌های راکی (RMSF)، بعضی داروها (مثل پنی‌سیلین، سولفونامیدها، آلوپورینول، ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم، مولتیپل میلوم و کرایوگلوبولینمی منجر به اختلالات جداره رگ‌ها و پتشی و پورپورا می‌شوند.
- ☑ **اسکوروی** (Scurvy) ناشی از کمبود ویتامین C می‌تواند منجر به حملات خونریزی پوستی، عضلانی و گاه گوارشی و ادراری تناسلی شود PIO. تشخیص با ملاحظه هیپرکراتوز پوستی، تورم لثه و میزان پایین ویتامین C در گلبول‌های سفید است.
- ☑ در **کوشینگ** ممکن است خونریزی پوستی دیده شود. **افزایش سن** نیز با مکانیسم مشابه باعث پورپورای

پیری (senile) می‌شود.

☑ بیماران مارفان (marfan) و اهلر - دانلوس (Ehlers-Danlos) و سودوگزانتوما الاستیکوم (Pseudoxanthoma elasticum) ممکن است به آسانی دچار کبودی در پوست شوند و افزایش خونریزی شوند [۱]. ممکن است دچار آنوریسم عروق شکمی و پارگی و خونریزی در آن‌ها شوند.

☑ بیماری اوسلر ویر راندو (Osler-Weber-Rendu) یا تلانژکتازی خونریزی دهنده ارثی (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia = HHT) منجر به خونریزی بینی، گوارشی می‌شود. این بیماران همچنین ممکن است دچار فیستول شریانی - وریدی در مغز یا کبد شوند. تلانژکتازی‌ها بیشتر در مخاط دهان و بینی قابل دیدن هستند [۱].

☑ در سندرم کازاباخ مریٹ (Kasabach-Merritt) مالفورماسیون‌های عروقی بزرگ شونده وجود دارد که اندام‌ها را درگیر می‌کند و خونریزی به علت انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) روی می‌دهد.

انعقاد داخل عروقی منتشر

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) یک سندرم اکتسابی است که با فعال سازی نامناسب و گسترده سیستم انعقادی منجر به تولید ترومبین داخل عروقی، ترومبوز رگ‌های کوچک و مصرف فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها می‌شود. فعال شدن سیستم فیبرینولیتیک منجر به تجزیه لخته‌های فیبرین و خونریزی متعاقب آن می‌شود [۳]. در انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) در ابتدا انعقادپذیری افزایش می‌یابد که منجر به مصرف مواد انعقادی و فیبرینولیز ثانویه می‌شود و در نتیجه باعث خونریزی و کاهش فاکتورهای انعقادی و پلاکت می‌شود [۱].

علائم بالینی

شایع‌ترین یافته‌های بالینی شامل خونریزی از محل خون‌گیری، پتشی و اکیموز، پورپورای برق‌آسا به دنبال عفونت یا نقص پروتئین C تا هموراژی شدید از دستگاه گوارش، ریه یا دستگاه عصبی مرکزی است. در انعقاد منتشر داخل عروقی مزمن علائم خونریزی محدود به پوست و سطوح مخاطی است. افزایش انعقادپذیری ناشی از انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) به صورت انسداد عروقی است و منجر به نارسایی اعضا می‌شود. ترومبوز عروق بزرگ و آمبولی‌های مغزی می‌تواند رخ دهد. عوارض همودینامیک و شوک بین بیماران با انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) شایع است [۱].

گاهی ممکن است بیماران دچار آکروسیانوز، ترومبوز و تغییرات قبل از گانگرن در انگشتان، اندام تناسلی، بینی و نواحی کاهش جریان خون توسط وازواسپاسم یا ترومبوز کوچک شوند. بعضی بیماران به‌خصوص کسانی که انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) مزمن به علت بدخیمی دارند، اختلالات آزمایشگاهی بدون شواهد ترومبوز یا خونریزی دارند.

انعقاد داخل عروقی منتشر مزمن در همانژیوم بزرگ، کارسینوم متاستاتیک و سندرم جنین مرده دیده می‌شود. PT، PTT و فیبرینوژن می‌تواند نرمال باشد ولی سطح پلاسمایی FDP یا دی- دایمر افزایش می‌یابد. ترومبوسیتوپنی خفیف یا پلاکت نرمال وجود دارد و شیسیتوسیت کمتری نسبت به DIC معمول دیده می‌شود [۱].

جدول ۷-۶. علل انعقاد منتشر داخل عروقی [۱]

آزادسازی فاکتوربافتی

سندرم‌های زایمان (کنده شدن جفت، آمبولی مایع آمنیوتیک، باقی ماندن جنین مرده، سقط عفونی) همولیز، رد پیوند، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) تئوپلاسم (به‌خصوص آدنوکارسینوم‌های موسینی، پروستات، پانکراس و لوکمی پرومیلوسیتیک حاد) همولیز داخل عروقی

آمبولی چربی

آسیب بافتی (سوختگی، یخ‌زدگی، آسیب سر، زخم‌های ناشی از گلوله و رابدومیولیز)

آسیب اندوتلیال

آنوریسم آنورت

سندرم همولیتیک اورمیک

گلومرولونفریت حاد

تب دانه‌دار کوه‌های راکی

اختلالات عروقی و کاهش جریان خون

سندرم کازاباخ مریت

عفونت‌ها

باکتریایی (استافیلوکوک، استرپتوکوک، پنوموکوک، مننگوکوک، باسیل گرم منفی)

ویروسی (آرئوویروس، واریسلا، سرخک، واریولا)

انگلی (مالاریا - کالازار)

ریکتزایی (تب دانه‌دار کوه‌های راکی)

قارچی (هیستوپلاسموز حاد)

بیماری کبدی

هپاتیت برق‌آسا، سیروز، کبدچرب بارداری

داروها

فیبرینولیتیک، آپروتینین، وارفارین (به خصوص در کمبود پروتئین C)، کنسانتره کمپلکس پروترومبین (PCC)، آمفتامین‌ها و سم مار و حشرات

متفرقه: شوک، RDS و ترانسفوزیون حجیم

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از ترومبوسیتونی، وجود شیتوسیت یا گلبول قرمز (RBC) قطعه قطعه شده در لام خون محیطی، PT و PTT و زمان ترومبین طولانی، کاهش سطوح فیبرینوژن، افزایش محصولات تجزیه فیبرین (FDP) و افزایش دی-دایمر (D-Dimer). تکرار تست‌های آزمایشگاهی گاه هر ۸-۶ ساعت ضروری است [۱].

☑ حساس‌ترین تست تشخیصی انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، محصولات تجزیه فیبرین (FDP) است ولی دی-دایمر (D-Dimer) برای تعیین محصولات ناشی از تجزیه فیبرین اختصاصی‌تر است [۱].

☑ از آن‌جایی که فیبرینوژن نیمه عمر طولانی دارد سطح پلاسمایی آن فقط در موارد شدید DIC به‌صورت حاد کاهش می‌یابد [۱].

☑ در DIC با شدت بالا فعالیت آن‌تی‌ترومبین III یا پلاسمینوژن کمتر از ۶۰ درصد نرمال است [۱].

جدول ۸-۶. سیستم نمره‌دهی انجمن بین‌المللی ترومبوز و خونریزی برای انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) در شرایطی که بیماری مرتبط DIC شناخته شده باشد [۳].

نمره	آزمایش
شمارش پلاکت	
بیشتر از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر	صفر
۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر	۱
کمتر از ۵۰۰۰ در میکرولیتر	۲
نشانه‌های مرتبط با فیبرین: دی-دایمر (D-dimer)، محصولات تجزیه فیبرین (FDP)	
نرمال	صفر
افزایش خفیف (کمتر از ۵ برابر حد بالای نرمال)	۲
افزایش قابل توجه (بیش از ۵ برابر حد بالای نرمال)	۳
طولانی شدن زمان پروترومبین (PT)	
کمتر از ۳ ثانیه	صفر
۳ تا ۶ ثانیه	۱
بیش از ۶ ثانیه	۲
مقادیر فیبرینوژن	
بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱ گرم در لیتر)	صفر
کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱ گرم در لیتر)	۱

نمره ۵ یا بیشتر از ۵ با انعقاد داخل عروقی (DIC) واضح مطابقت دارد و نمره کمتر از ۵ پیشنهاد کننده آن است.

تشخیص‌های افتراقی انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)

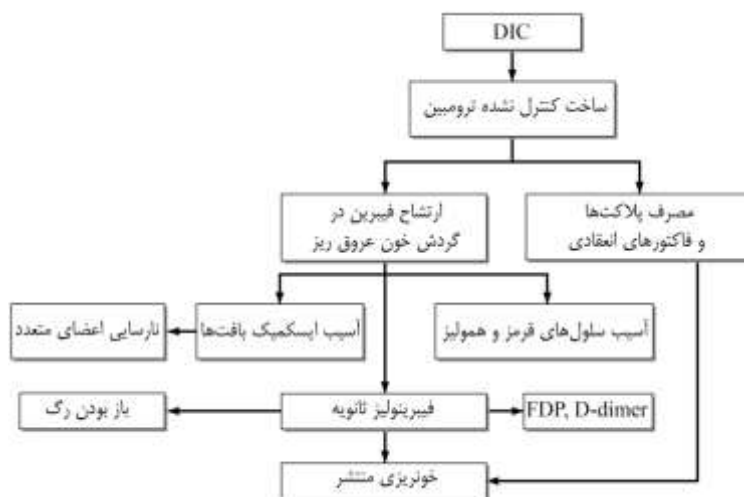
عبارتند از: (۱) بیماری کبدی؛ پارامترهای آزمایشگاهی در بیماری کبدی برخلاف DIC به سرعت تغییر نمی‌کند. در بیماری کبدی هیپرتانسیون پولمونر وجود دارد. سطح فاکتور هشت در بیماری کبدی نرمال یا بالاست. (۲) پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP): در TTP مصرف فاکتورهای انعقادی یا هیپرفیبرینولیز وجود ندارد. (۳) ایمنوتراپی (دریافت آنتی‌بادی مونوکلونال) نیز با پاسخ التهابی، افزایش دی-دایمر، کاهش فیبرینوژن، سیتوپنی و اختلال عملکرد کبدی همراهی دارد و افتراق از DIC ضروری است [۱].

درمان انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)

درمان شامل موارد زیر است: (۱) اصلاح عامل زمینه‌ای؛ (۲) کنترل علامت غالب (خونریزی یا ترومبوز)؛ (۳) حمایت تنفسی؛ (۴) گاه اعمال جراحی تهاجمی [۱] (۵) رژیم پیشگیرانه از عود در DIC مزمن

☑ **تزریق پلاکت** در بیماران خونریزی فعال که شمارش پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر دارند توصیه می‌شود و ممکن است در افرادی که در معرض خطر خونریزی بالا هستند (مانند DIC ناشی از شیمی درمانی) وقتی تعداد پلاکت‌ها به کمتر از ۲۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ در میکرولیتر می‌رسد، در نظر گرفته شود [۳]. ممکن است تزریق روزانه پلاکت (در صورت ترومبوسیتوپنی شدید به میزان ۱-۲ واحد به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن) لازم باشد (رجوع کنید به قسمت انتقال خون).

- ✓ **پلاسمای تازه منجمد (FFP)** در بیماران دچار خونریزی PT / aPTT بیش از ۱/۵ برابر نرمال یا وقتی سطح فیبرینوژن زیر ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر (۱ گرم در لیتر) قرار می گیرد، تجویز شود. دوز توصیه شده اولیه ۱۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن است؛ اگرچه شواهدی وجود دارد که نشان می دهد تجویز ۳۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن در افرادی که در آن‌ها نگران اضافه بار حجم نیستیم، برتری دارد [۳].
- ✓ کنسانتره فیبرینوژن وقتی در نظر گرفته می شود که با وجود تجویز پلاسمای هیپوفیبرینوژنمی همچنان ادامه دارد [۳]. در صورت فیبرینوژن کمتر از ۱۰۰، همچنین می توان ۱۰ کیسه **کرایوپرسیپیٹیت** (شامل فاکتور ۱، ۸، ۱۳ و فاکتور فون ویلبراند) تزریق کرد [۱].
- ✓ بیمارانی که PT طولانی دارند باید **ویتامین K** تزریقی دریافت کنند [۳].



شکل ۶-۶. پاتوفیزیولوژی انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC). تعامل بین مسیرهای انعقاد و فیبرینولیتیک منجر به خونریزی و ترومبوز در گردش خون می شود [۱]. FDP، محصول تخریب فیبرین.

- ✓ در DIC، هیچ مزیت اثبات شده‌ای در درمان با دیگر محصولات انعقادی، مانند کنسانتره کمپلکس پروترومبین انسانی (PCC) یا فاکتور انعقادی VIIa (نو ترکیب) وجود ندارد [۳].
- ✓ به دلیل خطر بالای ترومبوز، در بیماران مبتلا به DIC که خونریزی وجود نداشته باشد و تعداد پلاکت‌ها از ۳۰۰۰۰ در میکرولیتر بیشتر باشد **هپارین با وزن کم مولکولی پایین (LMWH)** توصیه می شود [۳]. همچنین در کسانی که آکروسیانوز، گانگرن یا سایر مشکلات ترومبوتیک دارند درمان ضدانعقادی با هپارین وریدی یا مشتقات آنتی ترومبین III در نظ گرفته می شود. سایر اندیکاسیون های تجویز هپارین، درمان پورپورای برق آسا، جراحی همانژیوم های بزرگ و تخلیه جنین مرده است. هپارین در DIC شدید اثری در بقا ندارد.
- ✓ به طور کلی در بیماران مبتلا به DIC باید از **داروهای ضد فیبرینولیز** (مثل ترانگزامیک اسید) اجتناب شود [۳] زیرا خطر ترومبوز را افزایش می دهد و استفاده همزمان از هپارین توصیه می شود. بیماران مبتلا به لوکمی پرمیلوسیتیک یا مبتلایان به DIC مزمن مرتبط با همانژیوم بسیار بزرگ ممکن است از این درمان سود ببرند

[۸]. همچنین در تروما، استفاده از داروهای ضد فیبرینولیز میزان مرگ و میر را کاهش می‌دهد [۳].
☒ کنسانتره پروتئین C در درمان پورپورای برق‌آسا مرتبط با نقص اکتسابی پروتئین C یا منگوکوکسمی مؤثر است [۱].

اختلالات انعقادی

هموفیلی (Hemophilia)

هموفیلی A یا کمبود فاکتور VIII ۸۰ درصد موارد هموفیلی را تشکیل می‌دهد و مردان را مبتلا می‌کند؛ در حالی که زنان ناقل بی‌علامتند. از نظر بالینی هموفیلی A از هموفیلی B (کمبود فاکتور IX) قابل افتراق نیست.
☒ هموفیلی A و B به سه نوع خفیف (سطح فاکتور ۳۰-۶ درصد)، متوسط (سطح فاکتور ۵-۱ درصد) و شدید (سطح فاکتور کمتر از یک درصد) تقسیم می‌شوند [۱]. در نوع خفیف خونریزی بعد از تروما محتمل است. در نوع متوسط، خونریزی اغلب ناشی از تروما است ولی خونریزی خود به خودی نیز محتمل است. در نوع شدید، خونریزی خود به خودی شدید روی می‌دهد که اگر تروماتیک باشد کنترل آن دشوار است [۳]. در انواع متوسط تا شدید، هموفیلی منجر به خونریزی در بافت‌های نرم، عضلات (سندرم کمپارتمان)، استخوان‌ها (سودوتومور و آسیب به عصب فمورال)، مفاصل تحمل‌کننده وزن، خونریزی پس از ختنه در نوزادی یا به‌ندرت خونریزی داخل جمجمه‌ای (ICH) می‌شود و به علت وابسته به X بودن در مردان بسیار شایع‌تر است. خونریزی دستگاه اعصاب مرکزی و رتروپریوتون تهدید کننده حیات است. هم‌اچوری در بیماران هموفیلی در غیاب پاتولوژی ادراری تناسلی شایع و خود محدود شونده است [۱].

جدول ۹-۶. تظاهرات خونریزی در هموفیلی [۳]

محل	توضیح
همارتروز بافت نرم	شایع‌ترین محل در مفاصل لولایی (آرنج، زانو، مچ پا) است و از مفاصل چند محوره بیشتر است. خونریزی به بافت‌های نرم یا عضله؛ خونریزی می‌تواند سطوح فاسیا را جدا کند؛ بیشترین خطر در گردن (اختلال در راه‌های هوایی)، اندام‌ها (سندرم‌های کمپارتمان)، چشم (هماتوم زیراوربیت)، ستون فقرات (هماتوم اپیدورال) و رتروپریوتون (شوک گردش خون) وجود دارد.
خونریزی عضلانی مخاطی	خونریزی تاخیری بعد از برداشتن دندان؛ خونریزی خود به خود از بینی، حلق، دستگاه گوارش یا ریه‌ها نادر است.
دستگاه اعصاب	خونریزی داخل جمجمه شایع‌ترین علت مرگ به‌واسطه هموفیلی در همه گروه‌های سنی است.
مرکزی	هماتوم ساب‌دورال به صورت خود به خود یا با حداقل تروما رخ می‌دهد.
هماچوری	اغلب جدی نیست و معمولاً محل خونریزی خاصی یافت نمی‌شود.
سودوتومور	هماتوم‌های حل نشده یا درمان نشده به استخوان‌های مجاور نفوذ می‌کنند و شبیه کیست استخوان یا بدخیمی می‌شوند. ممکن است اعصاب و عروق مجاور را تحت فشار قرار دهد.
هموفیلی	

☑ در بیماران مشکوک به اختلال خونریزی، زمان پروترومبین (PT)، که آبشار انعقادی بیرونی را اندازه گیری می‌کند، طبیعی است؛ اما زمان ترومبوپلاستین جزئی فعال شده (aPTT)، که آبشار انعقادی داخلی را بررسی می‌کند، طولانی می‌شود. با این حال، بیماران با سطح فاکتور بالاتر از ۰/۳ تا ۰/۴ واحد در میلی‌لیتر (۳۰ تا ۴۰ درصد نرمال) ممکن است مدت زمان aPTT نرمال داشته باشند. زمان خونریزی (BT) در هر دو شکل هموفیلی طبیعی است و بنابراین مفید نخواهد بود. تشخیص با اندازه‌گیری کمی سطح فاکتور VIII یا IX کمتر از ۰/۵ واحد در میلی‌لیتر یا ۵۰ درصد نرمال) تایید می‌شود [۳]. از آنجا که یافته‌های بالینی کمبود فاکتور VIII شبیه فاکتور IX هستند، در برخورد با فرد مذکر که سابقه خونریزی مطرح کننده هموفیلی و PTT طولانی دارد، باید آزمون‌های اختصاصی برای سنجش میزان فاکتور VIII و IX انجام شود.

☑ پسران با دریافت سه بار در هفته فاکتور VIII یا دو بار در هفته فاکتور IX بدون اختلال مفصلی به سن بلوغ می‌رسند [۱].

درمان هموفیلی

☑ ملاحظات عمومی در مورد درمان خونریزی در هموفیلی شامل موارد زیر است: (۱) درمان باید در اسرع وقت شروع شود زیرا علائم اغلب قبل از شواهد عینی خونریزی ایجاد می‌شوند. (۲) از داروهایی که عملکرد پلاکت را مختل می‌کنند، مانند آسپرین یا داروهای حاوی آسپرین، باید خودداری شود [۱]. همچنین بهتر است از NSAIDs و تزریق عضلانی نیز اجتناب شود [۳]. برای کنترل درد، پروپوکسیفن (propoxyphene) ترجیح داده می‌شود [۱] که یک داروی مخدری است.

☑ یک واحد از فاکتور VIII، مقدار ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر از فاکتور VIII دارد که در ۱ میلی‌لیتر از پلاسمای نرمال وجود دارد. هر واحد به ازای وزن بدن بیمار (۱u/kg) از فاکتور VIII باعث ۲ درصد (۰/۰۲ واحد در میلی‌لیتر [۳]) افزایش در فاکتور VIII در فرد دریافت کننده می‌شود. نیمه عمر فاکتور VIII ۸ تا ۱۲ ساعت است و بنابراین برای حفظ سطوح پایدار روزی ۲ بار تزریق شود. با استفاده از فرمول زیر می‌توان دوز مورد نیاز برای افزایش سطح فاکتور VIII را به ۱۰۰ درصد در بیمار ۷۰ کیلوگرمی مبتلا به هموفیلی شدید (فاکتور کمتر از ۱ درصد) محاسبه کرد [۱].

$$\text{FVIII dose (IU)} = \text{Target FVIII levels} - \text{FVIII baseline levels} \\ \times \text{body weight (kg)} \times 0.5 \text{ unit/kg [1]}$$

☑ یک واحد از فاکتور IX، ۵ میکروگرم در لیتر فاکتور IX دارد که در ۱ میلی‌لیتر از پلاسمای نرمال وجود دارد [۱]. در مورد فاکتور IX، یک واحد به ازای هر کیلوگرم وزن از این فاکتور، مقادیر پلاسمایی آن را ۰/۰۱ واحد در میلی‌لیتر یا ۱ درصد می‌افزاید [۳]. نیمه عمر فاکتور IX حدود ۲۴ ساعت است و تجویز روزانه آن کفایت می‌کند. از آنجا که بهبودی IX پس از تزریق اغلب فقط ۵۰ درصد است فرمول جایگزینی آن متفاوت است [۱].

$$\text{FIX dose (IU)} = \text{Target FIX levels} - \text{FIX baseline levels} \\ \times \text{body weight (kg)} \times 1 \text{ unit/kg [1]}$$

☑ در همارتروز شدید رسیدن به سطح سرمی ثابتی از فاکتور به مقدار ۲۵-۱۵ درصد به مدت ۳-۲ روز اندیکاسیون دارد. بی‌حرکت‌سازی و فیزیوتراپی باید انجام شود [۱].

- ☑ هماتوم‌های بزرگ و یا خونریزی داخل عضلات عمقی نیازمند سطح فاکتور ۵۰ درصد و یا حتی بیشتر هستند. اگر علائم بهبود نیابند جایگزینی فاکتور ممکن است برای یک دوره یک هفته‌ای یا بیشتر مورد نیاز باشد [۱].
- ☑ کنترل خونریزی‌های جدی که بر روی فضاها، دهانی - حلقی، سیستم عصبی مرکزی و رتروپریتون اثر می‌گذارند نیازمند سطح پروتئین ثابت ۱۰۰-۵۰ درصد برای ۱۰-۷ روز است (معادل ۵۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن فاکتور ۸ در هموفیلی A و ۱۰۰ تا ۱۲۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن فاکتور ۹ در هموفیلی B) [۱].
- ☑ قبل از جراحی مبتلایان به هموفیلی، باید از جهت مهارکننده فاکتور VIII بررسی شوند و در صورت عدم وجود مهارکننده باید درست قبل از جراحی فاکتور VIII بگیرند [۱] و فاکتور برای ۱۰-۷ روز پس از جراحی بالای ۱۰۰ درصد نگاه داشته شود. در صورت تعویض مفصل یا سایر جراحی‌های عمده ارتوپدی باید درمان برای ۳ هفته ادامه یابد.
- ☑ در طول بارداری سطح فاکتور هشت بیش از ۲-۳ برابر نرمال است و تا زمان زایمان افزایش می‌یابد و در زمان زایمان و بعد از آن کاهش می‌یابد که موجب افزایش خطر خونریزی قریب الوقوع می‌شود. پس رساندن سطح فاکتور به ۷۰-۵۰ درصد برای سه روز در زایمان طبیعی واژینال و برای پنج روز در سزارین لازم است [۱].
- ☑ جراحی‌های داخل حفره دهان آسیب‌های بافتی وسیعی به همراه دارند که معمولاً نیازمند جایگزینی فاکتور به مدت ۳-۱ روز به همراه داروهای ضد فیبرینولیز هستند (آمینوکاپروئیک اسید یا ترانگزامیک اسید) [۱]. این داروها به صورت دهان شویه نیز مؤثرند ولی به دلیل انسداد مجاری ادراری در هماچوری ممنوع هستند.
- Rx** Tranexamic acid (Cap 250mg, Tab 500mg, Injection 50, 100mg/ml) 25mg/Kg PO tid or qid [1]
- Or:** Aminocaproic Acid (Injection 250, 400mg/ml) 200mg/kg (max 10g) loading, followed by 100mg/kg q6h (max 30g/d) [1]
- ☑ هر کیسه کرایوپرسیپیتیت حاوی حدود ۸۰ واحد فاکتور VIII است و در گذشته برای درمان استفاده می‌شد؛ ولی به علت خطرات بیماری ناشی از خون، وقتی کنسانتره فاکتور در دسترس باشد نباید از آن استفاده کرد [۱]. همچنین هر واحد FFP حاوی ۱ واحد فاکتور است.
- ☑ وازوپرسین (DDAVP) می‌تواند به‌طور موقت فاکتور هشت و فون ویلبراند را افزایش دهد [۱] و بیماران مبتلا به هموفیلی خفیف تا متوسط را می‌توان با DDAVP درمان کرد. نیمه عمر DDAVP ۸-۱۲ ساعت است. نوع تزریقی آن پس از ۶۰-۳۰ دقیقه سطح فاکتور را به ۲-۳ برابر نرمال می‌افزاید [۲]. در صورت عدم پاسخ، استفاده از فاکتور VIII نوترکیب توصیه می‌شود [۱].
- Rx** Desmopressin (Injection 4mcg/ml) 0.3mcg/kg IV or SC over 20min [1]
- Or:** Nasal (DDAVP 0.1 mg/cc) <50 kg: 150 mcg (1 spray in a single nostril); ≥50 kg: 300 mcg (1 spray each nostril); If using preoperatively, administer 2 hours before surgery [13].
- ☑ استفاده از اینترلوکین نوترکیب ۱۱ در بیماران مبتلا به هموفیلی A متوسط یا خفیف که جوابگوی درمان با DDAVP نیست، در کارآزمایی‌های بالینی فاز اولیه آزمایش شده است و ممکن است یک روش درمانی جایگزین برای موقعیت‌های بالینی باشد که نیاز به افزایش گذرا در سطح فاکتور VIII وجود دارد. آزمایشات ژن درمانی برای هموفیلی A و B با استفاده از ادنوویروس‌ها ادامه دارد [۱].

جدول ۱۰-۶. راهنمای جایگزینی فاکتور در هموفیلی متوسط تا شدید [۳]

شدت و محل	مقدار فاکتور مورد نظر برای کنترل خونریزی	دوز شروع در هموفیلی A (IU/Kg)	دوز شروع در هموفیلی B (IU/Kg)	ملاحظات
جزئی: پوست، سایدگی عمیق	-	-	-	سایدگی و لک شدن پوست اغلب نیازی به جایگزینی فاکتور ندارد. با فشار و ترومبین موضعی درمان کنید.
جزئی: هماتروز زودرس، خونریزی عضلانی خفیف، خونریزی خفیف دهان	۰/۲ تا ۰/۴ واحد در میلی لیتر (۲۰ تا ۴۰ درصد)	۱۰ تا ۲۰	۲۰ تا ۳۰	دوز را هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت به مدت ۱-۳ روز تکرار کنید تا حمله خونریزی برطرف شود. مدت معمول تجویز ۱-۳ روز است.
متوسط: هماتروز قطعی، خونریزی عضلانی متوسط، خونریزی دهانی متوسط	۰/۳ تا ۰/۶ واحد در میلی لیتر (۳۰ تا ۶۰ درصد)	۱۵ تا ۳۰	۲۵ تا ۵۰	هر بار ۸ تا ۲۴ ساعت تا زمان قطع شدن قسمت خونریزی دوز را تکرار کنید. مشاوره ارتوپدی برای هماتروز. مدت زمان معمول تجویز ۳-۵ د است.
عمده: جراحی مغزی، دستگاه گوارش، داخل شکمی، داخل توراکس، رتروپریوتون	۰/۶ تا ۱ واحد در میلی لیتر (۶۰ تا ۱۰۰ درصد)	۳۰ تا ۵۰	۳۰ تا ۵۰	هر ۸ تا ۲۴ ساعت تا زمان قطع شدن حمله خونریزی دوز را تکرار کنید. ممکن است تا ۱۰ روز نیاز به تجویز داشته باشد.
دستگاه اعصاب مرکزی	۱ واحد در میلی لیتر (۱۰۰ درصد)	۵۰	۵۰ تا ۱۰۰	قبل از سی تی درمان را شروع کنید. مشاوره زود هنگام جراحی اعصاب

مهارکننده‌های فاکتورهای انعقادی در هموفیلی

☑ آزمایش سالانه از نظر مهارکننده‌ها باید انجام شود. در صورت وجود مهارکننده فاکتور هشت (به خصوص در موارد نقص شدید فاکتور یا تزریقات مکرر فاکتور در خونریزی شدید)، اگر پلاسمای فرد مبتلا با پلاسمای فرد عادی مخلوط شود، PTT طولانی باقی می‌ماند [۴]. واحد بتسودا (Bethesda unit) میزان آنتی‌بادی است که ۵۰ درصد فاکتور هشت یا نه پلاسمای را پس از دو ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد خنثی می‌کند [۱].

☑ در نوع I از مهارکننده‌های فاکتور VIII (واحد بتسودا بیشتر از ۵) در پاسخ به تزریق فاکتور، مهارکننده افزایش می‌یابد و در نتیجه نباید فاکتور تزریق شود. درمان خونریزی در این موارد فاکتور VIII، IX و X خونی تغلیظ شده است که با مهارکننده‌ها واکنش متقاطع ندارد. همچنین از فرآورده‌های کمپلکس پروترومبین (PCC) یا PCC فعال شده می‌توان استفاده کرد. روش دیگر انفوزیون فاکتور VIIa نوترکیب است که به‌طور مستقیم فاکتور X را فعال می‌کند و مسیر مسدود شده توسط عامل مهارکننده را دور می‌زند [۱].

☑ در نوع II تیتراآنتی‌بادی کم است (واحد بتسودا کمتر از ۵) و با تزریق فاکتور، ساخت آن تحریک نمی‌شود. در این بیماران می‌توان فاکتور با مقادیر بیشتر از حد طبیعی (۵۰ تا ۱۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن) تزریق کرد [۱].

✓ برای بیماران مهارکننده فاکتور IX (واحد بتسودا کمتر از ۵)، از دوزهای بالای این فاکتور استفاده می‌شود. با این حال، واکنش‌های آلرژیک یا آنافیلاکسیک در مهارکننده‌های فاکتور IX متداول است. بنابراین باید از محصولات بای‌پس برای درمان یا جلوگیری از خونریزی و همچنین برای مواردی از مهارکننده‌های با تیترا بالا استفاده شود [۱].

✓ در روش القای تولرانس ایمنی (Immune Tolerance Induction = ITI)، فاکتوری که وجود ندارد به‌طور روزانه تا ۱ سال تزریق می‌شود که تا ۶۰ درصد موارد موفقیت آمیز است [۱]. در صورت عدم پاسخ به رویکرد فوق، استفاده همزمان از ریتوکسیماب (rituximab) که آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD20 همراه با ITI ممکن است مفید باشد [۱].

کمبود سایر فاکتورهای انعقادی

✓ **کمبود فاکتور XI:** معمولاً خونریزی به دنبال جراحی یا تروما روی می‌دهد. درمان با تزریق روزانه FFP است (نیمه عمر فاکتور XI، ۷۰-۴۰ ساعت است [۱]).

✓ **کمبود فاکتور V، VII، X، II (پروترومبین)** نادر است. درمان با FFP است. در کمبود شدید پروترومبین ممکن است پروترومبین غلیظ شده تجویز شود [۱].

✓ **در کمبود فاکتور XII، PTT** طولانی است (بیش از ۱۰۰ دقیقه) ولی هموستاز طبیعی است و نیازی به تزریق FFP قبل از جراحی نیست [۱].

✓ **در کمبود فاکتور XIII** تست‌های انعقادی PTT و PT طبیعی است [۱] ولی خونریزی در دوره نوزادی از بندناف یا محل ختنه روی می‌دهد. بهبود زخم نامناسب است. در مردها عقیمی و در زنان سقط شایع است. درمان با انفوزیون FFP یا فیبروگامین است (نیمه عمر فاکتور XIII ۱۱ تا ۱۴ روز است).

کمبود ویتامین K

سه علت مهم کمبود ویتامین K مصرف ناکافی، سوء جذب روده‌ای و کمبود ذخیره‌ای به علت بیماری کبدی است. در نوزادان اگر ویتامین K تکمیلی تجویز نشود کمبود ویتامین K محتمل است. در کمبود ویتامین K کلیه پروتئین‌های کمپلکس پروترومبین (فاکتور II، VII، IX، X، پروتئین C و S) کاهش می‌یابند. در کمبود خفیف ویتامین K به علت نیمه عمر کم فاکتور VII، PTT طبیعی ولی PT افزایش یافته است ولی در موارد پیشرفته هر دو طولانی می‌شوند [۱].

درمان کمبود ویتامین K

جذب ویتامین K عضلانی نامنظم است و جذب از طریق تجویز زیرجلدی نسبتاً ناچیز است، در حالی که جذب خوراکی قابل اعتماد و موثر است. بنابراین، ویتامین K باید در صورت امکان خوراکی تجویز شود مگر در خونریزی تهدید کننده زندگی یا در مواردی که جذب از دستگاه گوارش مورد شک باشد [۳].

✓ درمان با ویتامین K تزریقی است که در عرض ۱۰-۸ ساعت اشکال انعقادی را برطرف می‌کند [۱].
R_x Phytonadione (Injection Vitk 1, 10mg) 10mg IV or SC daily for 3 days.
 ✓ در صورت خونریزی شدید باید پلاسمای منجمد تازه (FFP) یا کنسانتره کمپلکس پروترومبین (PCC)

تزریق شود. PCC در بیماری کبدی زمینه‌ای به دلیل خطر ترومبوز ممنوع است. قبل از اقدامات تهاجمی یا در خونریزی فعال معمولاً ۲ تا ۳ واحد (۴۰۰-۶۰۰ میلی‌لیتر) پلاسما منجمد تازه کافی است. پس از انفوزیون باید میزان PT و aPTT اندازه‌گیری شود تا در صورت لزوم درمان اضافی انجام شود [۲].

☑ در خونریزی شدید و اختلال شدید PT، باید FFP ۱۵-۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم تزریق شود [۲].
 ☑ در بیماران غیرهموفیل تحت درمان ضدانعقادی، در خونریزی‌های شدید تهدیدکننده حیات، فاکتور VIIa نو ترکیب به سرعت هموستاز را برقرار می‌کند و اجازه مداخله جراحی را می‌دهد. هرچند در بیماری عروقی زمینه‌ای و ترومای عروقی که خطر آمبولی شریانی وریدی بالاست تجویز باید با احتیاط و با دوز کم صورت گیرد [۱].

اختلالات انعقادی ناشی از بیماری کبدی

☑ به دلیل کاهش ساخت فاکتورهای انعقادی (II, V, VII, IX, X و XI) و تشدید فیبرینولیز (مقادیر پایین آلفا-۲ آنتی‌پلاسمین، فاکتور XIII و مهارکننده فیبرینولیتیک فعال شونده با ترومبین = TAFI، افزایش tPA) نارسایی کبد با خطر خونریزی بالا همراه است. ترومبوسیتوپنی در بیماران مبتلا به بیماری کبد شایع است و ممکن است به دلیل اسپلنومگالی احتقانی (هیپراسپلنسم) یا کاهش طول عمر پلاکت با واسطه ایمنی باشد (سیروز صفراوی اولیه) [۱].

☑ به‌طور معمول در این بیماران PT، PTT و زمان ترومبین (TT) افزایش می‌یابد، سطح FDP نرمال یا افزایش یافته و شمارش پلاکت پایین است. سطح فیبرینوژن تنها در هپاتیت برق‌آسا، سیروز جبران نشده، بیماری پیشرفته کبدی یا DIC کاهش می‌یابد. سطح فاکتور VIII در بیماران کبدی اغلب نرمال یا بالا است و اگر پایین باشد نشانه انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) است. از آنجایی که فاکتور V در هپاتوسیت‌ها ساخته می‌شود و وابسته به ویتامین K نیست کاهش سطح آن نشانگر نارسایی کبدی است. سطح فاکتور V نرمال و فاکتور VII کاهش یافته نمایان‌گر نقص ویتامین K است [۱].

☑ علیرغم طولانی شدن قابل توجه PT و aPTT در بیماری پیشرفته کبدی و سیروز، این آزمایشات شروع و شدت خونریزی، از جمله خونریزی از واریس مری یا اقدامات تهاجمی یا جراحی را پیش‌بینی نمی‌کنند [۳].

☑ ممکن است میزان ویتامین K در بیماران مبتلا به نارسایی کبد به دلیل اختلال در ذخیره سازی، تغییر در اسیدهای صفراوی یا کلستاز کاهش یابد [۱].

☑ اگرچه ممکن است در بیماری‌های کبدی کاهش قابل توجه در پروتئین‌های انعقادی وجود داشته باشد، به‌طور معمول کاهش موازی در پروتئین‌های ضدانعقادی درون‌زا مانند پروتئین C و آنتی‌ترومبین وجود دارد. بنابراین، ممکن است هموستاز اولیه به‌طور نسبی حفظ شود. در حقیقت، بیماران مبتلا به بیماری کبد ممکن است مستعد ابتلا به ترومبوز باشند و در بیماران مبتلا به بیماری کبدی و سیروز، دو برابر بیشتر احتمال ابتلا به ترومبوز وریدی عمقی (DVT) غیرمترقبه دارند و شیوع به‌نسبت بالایی از ترومبوز وریدی پورت دارند [۳].

☑ با پیشرفت بیماری کبدی، تعادل هموستاتیک پایداری کمتری خواهد داشت و نسبت به افراد سالم راحت‌تر مختل می‌شود. علاوه بر این، تعادل هموستاتیک با عوارض همراه مانند عفونت و نارسایی کلیوی مختل می‌شود.

بیماران مبتلا به سیروز در معرض خطر ترومبوز هستند (از جمله ترومبوز پورت و رگ‌های مزانتز) با توجه به این موضوع، در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته کبد، حتی در صورت طولانی شدن زمان لخته باید در اصلاح کامل اختلالات آزمایشگاهی احتیاط کرد [۱].

جدول ۱۱-۶. اختلالات انعقادی و هموستاز در بیماری کبدی [۱]

خونریزی	
هیپرتانسیون پورت (واریس مری)	فیبرینولیز سیستمیک
ترومبوسیتوپنی (اسپلنومگالی، انعقاد داخل عروقی منتشر)	انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)
مزمن یا حاد)	دیسفیبرینوژنمی
کاهش ساخت فاکتورهای لخته شدن (نارسایی کبدی، کمبود ویتامین K)	
ترومبوز	
کاهش ساخت مهارکننده‌های انعقادی: پروتئین C، پروتئین S، آنتی ترومبین	
- نارسایی سلول کبدی	
- کمبود ویتامین K (پروتئین C، پروتئین S)	
ناتوانی در پاکسازی پروتئین های انعقادی فعال (DIC)	
دیسفیبرینوژنمی	
ایاتروژنیک: ترانسفوزیون کنسانتره پروترومبین، عوامل ضد فیبرینولیتیک (اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید، ترانگزامیک اسید)	

درمان اختلالات انعقادی و خونریزی ناشی از بیماری کبدی

- ☑ در بیمار مبتلا به بیماری کبد با خونریزی فعال، توجه به حجم و وضعیت گردش خون بسیار مهم است. انتقال خون گلبول‌های قرمز فشرده باید برای حفظ هموگلوبین کافی و پایداری همودینامیک مورد استفاده قرار گیرد [۳].
- ☑ در صورتی که خونریزی قابل توجه (به عنوان مثال از واریس مری) همراه با انعقاد خون باشد، تزریق **پلاسمای منجمد تازه (FFP)** در نظر گرفته می‌شود [۳]. انفوزیون FFP (۱۰-۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن) برای ایجاد ۲۰-۱۰ درصد سطح نرمال فاکتورهای انعقادی کافی است (هر کیسه FFP حاوی حدود ۲۰۰ میلی‌لیتر است)، اما این میزان FFP، PT یا PTT را اصلاح نمی‌کند. حتی تجویز دوز بالای FFP (۲۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن) نیز در همه بیماران زمان انعقاد خون (CT) را اصلاح نمی‌کند [۱].
- در صورت نیاز به تکرار FFP پایش علائم بالینی و زمان انعقاد خون هشت تا دوازده ساعت پس از اولین انفوزیون لازم است [۱]. تزریق پلازما باید با احتیاط باشد زیرا ممکن است موجب تحریک ترومبوز و افزایش حجم داخل عروق و افزایش فشار ورید پورت شود و شدت خونریزی از واریس را افزایش می‌دهند [۳]. علاوه بر این، باید مراقب بود که تجویز FFP منجر به انسفالوپاتی کبدی نشود.
- ☑ اگر خونریزی قابل توجه با پلاکت کمتر از ۶۰۰۰۰ در میکرولیتر همراه باشد، **تزریق پلاکت** در نظر گرفته می‌شود [۳]. همچنین زمانی که پلاکت ۲۰۰۰۰-۱۰۰۰۰ در میکرولیتر باشد برای جلوگیری از خونریزی، یا قبل از اعمال جراحی تهاجمی اگر پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر باشد، تجویز پلاکت اندیکاسیون دارد [۱].
- ☑ در بیمارانی که خونریزی فعال دارند و سطح فیبرینوژن خون کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر دارند **کرایوپرسیپیتیت** سودمند است. دوز آن ۶ کیسه در هر روز برای یک فرد ۷۰ کیلوگرمی است [۱].
- ☑ جایگزینی **ویتامین K** برای بهبود هموستاز ممکن است مطلوب باشد (۱۰ میلی گرم توسط تزریق داخل وریدی آهسته) [۱]. فایده تجویز روتین ویتامین K در بیماران کبدی مورد سوال قرار گرفته است [۳]. در صورت

شک به کمبود ویتامین به عنوان علت اختلال انعقادی می‌توان حداقل یک دوز ویتامین K تزریق کرد (رجوع کنید به کمبود ویتامین K).

☑ هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد فاکتور انعقادی VIIa (نوترکیب) در بیماران مبتلا به اختلال انعقادی ناشی از بیماری کبدی فایده‌ای داشته باشد [۳]. انفوزیون PCC ممکن است عوارض ترومبوتیک را افزایش دهد و بنابراین باید از آن اجتناب شود. استفاده از داروهای آنتی‌فیبریولیتیک نیز در کنترل خونریزی بیماران کبدی مشخص نیست و بنابراین نباید استفاده شوند [۱].

نقائص فیبرینولیز

ناهنجاری‌های خاص در سیستم فیبریولیتیک با افزایش ترومبوز همراه هستند. افزایش سطح فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA) و مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع ۱ (PAI-1) با کاهش فعالیت فیبریولیتیک و افزایش خطر ابتلا به بیماری ترومبوتیک شریانی همراه هستند. مهارکننده فیبرینولیز فعال‌شونده با ترومبین (TAFI) فیبرینولیز را تنظیم می‌کند و افزایش سطح TAFI پلازما با افزایش خطر ابتلا به ترومبوز ورید عمقی (DVT) و بیماری قلبی عروقی همراه بوده است [۱]. در این اختلالات PT و PTT و تعداد پلاکت نرمال ولی فیبرینوژن پایین است.

درمان نقائص فیبرینولیز

این بیماران را می‌توان با مهارکننده‌های فیبرینولیز مثل اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید (EACA) و ترانگزامیک اسید درمان کرد. اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید (EACA) نباید در بیماران به انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) استفاده شود چون منجر به ترومبوز کشنده و حجیم می‌شود؛ مگر آن که این بیماران هپارین نیز دریافت کنند.

درمان ضدانعقادی با هپارین Heparin

هپارین یا هپارین قطعه قطعه نشده (Unfractionated Heparin, UFH) با فعال کردن آنتی‌ترومبین (که قبلاً آنتی ترومبین III شناخته می‌شد) به عنوان ضدانعقاد عمل می‌کند و سرعت مهار آنزیم‌های لخته‌کننده، به ویژه ترومبین و فاکتور Xa را توسط آنتی‌ترومبین افزایش می‌دهد [۱].

☑ هپارین باید بصورت تزریقی داده شود. به طور معمول هپارین برای موارد درمانی به صورت تزریق مداوم وریدی تجویز می‌شود. برای پیش‌گیری از ترومبومبولی وریدی هپارین به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود [۱] ولی تجویز با دوز بولوس وریدی مکرر روش مناسبی نیست.

☑ از آنجا که سطح پروتئین‌های متصل‌شده به هپارین در پلازما از فردی به فرد دیگر متفاوت است، پاسخ ضدانعقادی به دوزهای ثابت یا تنظیم‌شده با وزن هپارین غیرقابل پیش‌بینی است. در نتیجه، برای اطمینان از به دست آوردن پاسخ درمانی، پایش وضعیت انعقادی ضروری است [۱]. پایش ضدانعقادی معمولاً با زمان ترومبوپلاستین نسبی (PTT) است. مقدار درمانی مناسب PTT باید توسط آزمایشگاه با کنترل میزان فعالیت ضدفاکتور Xa تعیین شود که در اغلب موارد برای این هدف PTT باید به ۲ تا ۳ برابر نرمال رسانده شود.

همچنین می‌توان برای پایش از فعالیت ضدفاکتور Xa استفاده کرد که باید به ۰/۳ تا ۰/۷ واحد در میلی‌لیتر رسانده شود [۱].

☑ برای پیشگیری، هپارین در دوزهای ثابت ۵۰۰۰ واحد زیرجلدی (SC) دو یا سه بار در روز تجویز می‌شود که در این مورد نیاز به پایش ضدانعقادی نیست [۱].

جدول ۱۲-۶. نئوموگرام برای تنظیم هپارین در بزرگسالان [۱۴]

بر اساس aPTT (ثانیه)	بر اساس فعالیت ضد Xa (IU/ml)	پاسخ
کمتر از ۴۰	۰ تا ۰/۰۹	بولوس ۲۵ واحد / کیلوگرم تزریق را ۳ واحد در کیلوگرم در ساعت افزایش دهید. آزمایش را در ۶ ساعت تکرار کنید.
۴۰ تا ۴۹	۰/۱ تا ۰/۱۹	تزریق را ۲ واحد در کیلوگرم در ساعت افزایش دهید. آزمایش را در ۶ ساعت تکرار کنید.
۵۰ تا ۶۹	۰/۲ تا ۰/۲۹	تزریق را ۱ واحد در کیلوگرم در ساعت افزایش دهید. آزمایش را در ۶ ساعت تکرار کنید.
۷۰ تا ۱۱۰	۰/۳ تا ۰/۷	بدون تغییر (در محدوده درمانی) آزمایش را در ۶ ساعت تکرار کنید. پس از آن که ۲ آزمایش در سطح درمانی باشد، ممکن است آزمایش به یک بار در روز تغییر کند.
۱۱۱ تا ۱۲۰	۰/۷۱ تا ۰/۷۹	تزریق را به میزان ۱ واحد در کیلوگرم در ساعت کاهش دهید. آزمایش را در ۶ ساعت تکرار کنید.
۱۲۱ تا ۱۳۰	۰/۸ تا ۰/۸۹	تزریق را برای ۱ ساعت متوقف کنید. تزریق را به میزان ۲ واحد در کیلوگرم در ساعت کاهش دهید. آزمایش را در ۶ ساعت تکرار کنید.
۱۳۱ تا ۱۴۰	۰/۹ تا ۰/۹۹	تزریق را برای ۱ ساعت متوقف کنید. تزریق را به میزان ۳ واحد در کیلوگرم در ساعت کاهش دهید. آزمایش را در ۶ ساعت تکرار کنید.
۱۴۱ تا ۱۵۰	۱ تا ۱/۰۹	تزریق را برای ۲ ساعت متوقف کنید. تزریق را به میزان ۴ واحد در کیلوگرم در ساعت کاهش دهید. آزمایش را در ۶ ساعت تکرار کنید.
بالای ۱۵۰	بالای ۱/۱	تزریق را برای ۲ ساعت متوقف کنید. تزریق را به میزان ۵ واحد در کیلوگرم در ساعت کاهش دهید. آزمایش را در ۶ ساعت تکرار کنید.

☑ در بیماران مبتلا به سندرم‌های حاد عروق کرونر، پس از یک بولوس وریدی هپارین با دوز ۵۰۰۰ واحد یا ۷۰ واحد در کیلوگرم، هپارین با دوز ۱۲ تا ۱۵ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت تجویز می‌شود. در بیماران مبتلا

به ترومبوآمبولی وریدی، پس از یک بولوس اولیه ۵۰۰ واحد یا ۸۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن، ۱۸ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت تزریق ادامه می‌یابد. بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی برای دستیابی به PTT درمانی، نسبت به بیماران مبتلا به سندرم‌های حاد عروق کرونر، به دوز بالاتری از هپارین نیاز دارند. که این موضوع به خاطر تفاوت در میزان لخته است. هپارین به فیبرین متصل می‌شود و میزان فیبرین در بیمارانی که دارای ترومبوز وریدی عمقی گسترده هستند بیشتر از کسانی است که ترومبوز عروق کرونر دارند [۱].

نکته: از آنجا که هپارین در اکثر بررسی‌های آزمایشگاهی برای بیماری‌های افزایش انعقاد پذیری اخلاص ایجاد می‌کند، این آزمایشات باید قبل از شروع درمان ضدانعقاد بررسی شوند [۳].

عوارض درمان با هپارین و درمان آن‌ها

خونریزی ناشی از هپارین

☑ مهم‌ترین عارضه درمان‌های ضدانعقادی خونریزی است. هر علامت تازه و دردناک در بیماری که درمان ضدانعقادی دریافت می‌کند به عنوان عارضه خونریزی دهنده بالقوه تلقی می‌شود مگر این که خلاف آن ثابت شود. در زمان ترخیص بیماران با داروی ضدانعقاد لازم است علائم هشدار در مورد عوارض این داروها و تداخلات دارویی و غذایی آن‌ها به بیمار توضیح داده شود [۱۵].

☑ با افزایش دوز هپارین، خطر خونریزی افزایش می‌یابد. مصرف همزمان داروهای مؤثر بر هموستاز، مانند داروهای ضد پلاکت یا فیبرینولیتیک، جراحی‌های اخیر یا تروما خطر خونریزی را افزایش می‌دهند [۱]. خونریزی نیازمند تزریق خون در ۲-۱ درصد مصرف کنندگان هپارین روی می‌دهد.

☑ در اغلب موارد خونریزی ناشی از هپارین، **قطع هپارین** کافی است [۱۴]. اثر هپارین ۳ ساعت پس از قطع آن از بین می‌رود [۳] و PTT در عرض ۶ ساعت به حد طبیعی برمی‌گردد [۱۴]. در بیمارانی که هپارین دریافت می‌کنند، به محض مشاهده خونریزی مشخص باید تزریق هپارین قطع شود.

☑ به بیماران تحت درمان با هپارین که خونریزی جدی (مثل خونریزی داخل مجسمه‌ای) دارند می‌توان **سولفات پروتامین** تجویز کرد تا هپارین را خنثی کند. پروتامین سولفات ترکیبی از پلی‌پپتیدهای جدا شده از اسپرم سالمون است که با میل زیاد به هپارین متصل می‌شود و سپس کمپلکس‌های پروتامین-هپارین حاصل از آن، پاک‌سازی می‌شوند. به طور معمول، ۱ میلی‌گرم سولفات پروتامین ۱۰۰ واحد هپارین را جذب می‌کند. ممکن است واکنش‌های آنافیلاکتوئیدی نسبت به پروتامین سولفات رخ دهد و تجویز دارو با تزریق آهسته وریدی برای کاهش خطر توصیه می‌شود [۱]. پروتامین سولفات می‌تواند به خصوص در افرادی که انسولین NPH مصرف می‌کنند منجر به واکنش آلرژیک شود.

Rx Protamine sulfate (Injection 50mg) 1mg IV per 100u of heparin slowly [1]

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) Heparin Induced Thrombocytopenia

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) یک فرایند با واسطه با آنتی‌بادی است که توسط آنتی‌بادی‌هایی که علیه ثروآنتی‌ژن‌ها بر روی PF4 ایجاد می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها که اغلب از ایزوتیپ IgG هستند، به‌طور همزمان به کمپلکس هپارین-PF4 و گیرنده‌های پلاکت Fc متصل می‌شوند. این اتصال پلاکت‌ها را فعال می‌کند و ذرات ریز پلاکتی تولید می‌کند که پروترومبوتیک هستند و می‌توانند به فاکتورهای انعقادی متصل شوند و ساخت

ترومبین را تسهیل کنند [۱]. ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین به دوز بستگی ندارد و حتی مقدار مختصری هپارین مثلاً در سرنگ‌های آغشته به هپارین می‌تواند باعث این حالت شود.

☑ تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر یا کاهش ۵۰ درصد در شمارش پلاکتی نسبت به مقدار پیش از درمان باید شک به این عارضه را افزایش دهد [۱]. همچنین کاهش ۳۰ درصدی در تعداد پلاکت همراه با حوادث ترومبوتیک نیز می‌تواند نشانه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین باشد [۱۴]. به‌ندرت شمارش پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰ در میکرولیتر می‌شود و با وجود ترومبوسیتوپنی، افزایش ترومبوز شریانی و وریدی و نکروز پوستی دیده می‌شود [۲]. ترومبوز مکرر، قرمزی پوست، واکنش آنافیلاکتوئید و خونریزی آدرنال محتمل است [۱۶].

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) در بیماران جراحی بیشتر است و مانند بسیاری از اختلالات خودایمنی در زنان بیشتر از مردان در زنان بیشتر اتفاق می‌افتد. این عارضه می‌تواند با ترومبوز شریانی یا وریدی همراه باشد. ترومبوز وریدی، که به عنوان ترومبوز ورید عمقی (DVT) یا امبولی ریه (PE) تظاهر می‌یابد، شایع‌تر از ترومبوز شریانی است. ترومبوز شریانی می‌تواند به صورت سکنه مغزی ایسکمیک یا انفارکتوس حاد میوکارد ظاهر شود. به‌ندرت، یک لخته غنی از پلاکت در آئورت دیستال یا شریان‌های ایلیاک می‌تواند باعث ایسکمی بحرانی اندام شود [۱].

☑ ترومبوسیتوپنی اغلب ۱۴-۵ روز بعد از شروع هپارین روی می‌دهد و به‌ندرت پس از ۱۴ روز روی می‌دهد. (Delayed-onset HIT). در افرادی که در ۱۰۰ روز گذشته با هپارین تماس داشته‌اند و antiHep/PF4 جریان خون دارند در کمتر از ۵ روز ترومبوسیتوپنی رخ می‌دهد [۱]. شیوع ترومبوسیتوپنی با هپارین‌های با وزن مولکولی پایین (LMWH) یک دهم هپارین است.

☑ تشخیص ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) با تشخیص آنتی‌بادی‌های ضدکمپلکس‌های هپارین-PF4 یا با سنجش فعال‌سازی پلاکت است. سنجش‌های مرتبط با آنتی‌بادی‌ها حساس هستند اما در صورت عدم وجود شواهد بالینی ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) نیز می‌توانند مثبت باشند. با این حال، آزمایش منفی تشخیص ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) را رد می‌کند. خاص‌ترین آزمایش تشخیصی برای این عارضه، آزمایش ترشح سروتونین است [۱].

☑ باید قبل از شروع درمان با هپارین و در روزهای ۳-۵ درمان، پلاکت چک شود [۱۴] و در صورت بروز ترومبوسیتوپنی شدید، تجویز هپارین متوقف شود [۱، ۱۴]. هر چند هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) با احتمال کمتری ترومبوسیتوپنی ایجاد می‌کند اما در صورت بروز ترومبوسیتوپنی تغییر هپارین به انوکسپارین، کمک کننده نیست [۱۴].

☑ در صورت بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT)، تجویز هر نوع هپارین و هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) باید قطع شود. به بیمار باید مهارکننده‌های مستقیم ترومبین مثل لپیرودین یا بیوالیرودین (bivalirudin) (۰/۱۵mg/kg/h) [۱]، یا آگاتروبان (argatroban) (۱-۲mcg/kg/min) یا مهارکننده فاکتور Xa تزریقی داناپاروئید (danaparoid) ابتدا ۲۲۵۰ واحد بولوس سپس ۴۰۰ واحد در ساعت برای ۴ ساعت سپس ۳۰۰ واحد در ساعت برای ۴ ساعت سپس ۲۰۰ واحد در ساعت [۲]، یا فونداپارینوکس (۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در روز) تجویز کرد؛ زیرا حتی در غیاب ترومبوز، بیمار تا ۳۰ روز مستعد به ترومبوز خواهد بود [۱]. همچنین می‌توان از داروهای ضدانعقاد خوراکی با اثر مستقیم مثل اپیکسیبان (apixiban) ریواروکسیبان (rivaroxaban)، ادوکسابان (edoxaban) یا دابیگاتران (dabigatran) برای درمان این بیماران استفاده کرد [۱۶].

☑ بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT)، به ویژه آن‌هایی که ترومبوز دارند، اغلب شواهدی از افزایش تولید ترومبین دارند که می‌تواند منجر به مصرف پروتئین C شود. اگر به این بیماران وارفارین بدون داروی ضدانعقاد تزریقی همزمان برای مهار ترومبین یا تولید ترومبین، داده شود، کاهش بیشتر پروتئین C می‌تواند باعث نکروز پوستی شود. برای جلوگیری از این مشکل، این بیماران ابتدا باید با یک مهارکننده مستقیم ترومبین یا با فونداپارینوکس یا ریواروکسابان تحت درمان قرار بگیرند تا زمانی که تعداد پلاکت‌ها به سطح طبیعی برگردد. در این مرحله، وارفارین با دوز کم می‌تواند شروع شود و هنگامی که پاسخ ضدانعقادی به وارفارین حداقل ۲ روز درمانی بوده است، می‌توان مهارکننده ترومبین را قطع کرد. از طرف دیگر، می‌توان به بیمار به جای وارفارین، از ابتدا ریواروکسابان تجویز کرد [۱].

☑ پس از نرمال شدن پلاکت‌ها در صورت ترومبوز، ۳-۶ ماه درمان با داروی ضدانعقادی الزامی است. در صورت عدم ترومبوز طول درمان ضدانعقادی مشخص نیست. می‌توان تا چند روز پس از نرمال شدن پلاکت‌ها تا یک ماه بعد درمان ضدانعقادی را ادامه داد [۱].

استئوپوروز ناشی از هپارین

درمان با دوزهای درمانی هپارین به مدت بیش از ۱ ماه می‌تواند باعث کاهش تراکم استخوان شود. این عارضه در ۳۰ درصد از بیماران تحت درمان طولانی مدت هپارین گزارش شده است و شکستگی‌های علامتی مهره در ۲ تا ۳ درصد از این افراد رخ می‌دهد [۱].

هپارین با کاهش تشکیل استخوان و همچنین با افزایش جذب استخوان باعث کاهش استخوان می‌شود. بنابراین، هپارین بر فعالیت استئوبلاست و استئوکلاست تأثیر می‌گذارد [۱].

افزایش ترانس آمینازها ناشی از هپارین

دوزهای درمانی هپارین اغلب با افزایش متوسط در سطح سرمی ترانس آمینازهای کبدی بدون افزایش همزمان سطح بیلی‌روبین همراه است. هنگامی که دارو متوقف شود، سطح ترانس آمینازها به سرعت به حالت عادی برمی‌گردد. مکانیسم مسئول این پدیده ناشناخته است [۱].

درمان ضدانعقادی با هپارین با وزن مولکولی کم Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH)

با استفاده از قطعات کوچکتر هپارین، هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) تهیه می‌شود که نسبت به هپارین مزایایی دارد و در اکثر موارد جایگزین هپارین شده است. اگرچه اغلب هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود، در صورت نیاز به پاسخ ضدانعقادی سریع، می‌توان دارو را وریدی نیز تجویز کرد. بر اساس اندازه‌گیری سطح ضدفاکتور Xa، هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) دارای نیمه عمر پلاسمایی

۴ ساعت است. هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) تقریباً به‌طور انحصاری توسط کلیه‌ها پاک‌سازی می‌شود و دارو می‌تواند در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی تجمع یابد [۱]؛ بنابراین این داروها در فیلتراسیون گلومرولی زیر ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه توصیه نمی‌شوند [۱۴].

انوکسپارین (enoxaparin)، دالتپارین (dalteparin)، تینزپارین (tinzaparin) و نادرپارین (nadroparin) از این گروه دارویی هستند [۱۴].

☑ در اکثر بیماران، هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) نیاز به پایش انعقادی ندارد. در صورت لزوم پایش با میزان فعالیت ضد Xa است زیرا این داروها تأثیر کمی بر aPTT دارند. سطح ضدفاکتور Xa درمانی با هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) محدوده ۰/۵ تا ۱/۲ واحد در میلی‌لیتر در هنگام اندازه‌گیری ۳-۴ ساعت پس از تجویز دارو است. هنگامی که LMWH در دوزهای پیشگیری‌کننده تجویز می‌شود، سطح اوج ضدفاکتور Xa، ۰/۲ تا ۰/۵ واحد در میلی‌لیتر مطلوب است. اندیکاسیون‌های پایش شامل نارسایی کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰ میلی‌لیتر)، چاقی، حاملگی، در نوزادان و کودکان است [۱].

جدول ۱۳-۶. مزایای هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) نسبت به هپارین [۱].

مزیت	نتیجه
فراهمی زیستی بهتر و نیمه عمر طولانی‌تر بعد از تزریق زیرجلدی	برای هر دو روش پیش‌گیری و درمان می‌توان یک یا دو بار در روز به صورت زیرجلدی تجویز کرد
کلیرانس مستقل از دوز	تجویز آسان دوز
پاسخ ضدانعقادی پیش‌بینی شده	نظارت انعقادی در بیشتر بیماران ضروری نیست
خطر پایین ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین	برای تجویز کوتاه مدت یا بلند مدت از هپارین ایمن‌تر است
خطر کمتر استئوپروز	برای تجویز بلند مدت از هپارین ایمن‌تر است

☑ دوز هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) که برای پیشگیری یا درمان توصیه می‌شود بسته به فراورده متفاوت است. برای پیشگیری، اغلب از ۴۰۰۰-۵۰۰۰ واحد زیرجلدی یک بار در روز استفاده می‌شود، در حالی که دوز ۲۵۰۰-۳۰۰۰ واحد زمانی که دارو دو بار در روز تجویز می‌شود، داده می‌شود. برای درمان ترومبومبولی وریدی، در صورت تجویز دارو یک بار در روز، دوز آن ۱۵۰-۲۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن است. در صورت استفاده از رژیم دو بار در روز، دوز ۱۰۰ واحد در کیلوگرم داده می‌شود. در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار، به صورت دو بار در روز با دوز ۱۰۰-۱۲۰ واحد به ازای هر کیلوگرم کیلوگرم به زیرجلدی تجویز می‌شود [۱]. به عنوان مثال دوز دالتپارین (dalteparin) در درمان ترومبومبولی وریدی ۲۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن یک بار در روز یا ۱۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن دو بار در روز است [۳].

یک میلی‌گرم انوکسپارین (enoxaparin) برابر با ۱۰۰ واحد فعالیت ضد Xa دارد. دوز انوکسپارین در سندرم‌های حاد عروق کرونر بدون بالا رفتن قطعه ST (NSTEACS) ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم هر ۱۲ ساعت است که برای مدت بستری یا تا زمان مداخله عروق کرونر (PCI) ادامه می‌یابد. همچنین، برای بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد با بالا رفتن قطعه ST (STEMI) در بیماران کمتر ۷۵ سال سن، ۳۰ میلی‌گرم بولوس منفرد وریدی و بعد ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن (حداکثر ۱۰۰ میلی‌گرم فقط برای دو دوز اول)

زیرجلدی هر ۱۲ ساعت توصیه می‌شود. اولین دوز زیرجلدی باید با بولوس وریدی تجویز شود. در ۷۵ سال سن یا بیشتر بولوس وریدی تزریق نمی‌شود و دوز دارو ۰/۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن (حداکثر ۷۵ میلی‌گرم فقط برای دو دوز اول) هر ۱۲ ساعت زیر جلدی است [۱۳].

☀ **نکته:** اگرچه، انوکسپارین از نظر کارایی با هپارین قطعه قطعه نشده (UFH) قابل مقایسه است، اما در بیماران مبتلا به سندرم‌های حاد کرونر (ACS) که مورد اقدام تهاجمی قرار می‌گیرند برخی از متخصصان پیشنهاد می‌کنند که به دلیل افزایش خطر خونریزی، نقشی ندارد و در بیماری که کاندید آنژیوگرافی یا آنژیوپلاستی اورژانس است استفاده از هپارین قطعه قطعه نشده (UFH) یا بیوالیرودین (bivalirudin) ارجح است [۱۳].

در درمان ترومبوز ورید عمیق و / یا امبولی ریوی (آمبولی ریوی استفاده غیر برچسب است)، دوز انوکسپارین ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم زیرجلدی هر ۱۲ ساعت (ترجیح) یا ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم یک بار در ۲۴ ساعت است که در بیماران کم خطر به صورت سرپایی نیز امکان‌پذیر است. برای پیش‌گیری از ترومبوامبولی وریدی در اغلب موارد دوز انوکسپارین ۴۰ میلی‌گرم زیرجلدی ۱ بار در روز است [۱۳].

عوارض هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH)

خونریزی

☑ مانند هپارین، خونریزی با LMWH در بیمارانی که همزمان با داروهای ضد پلاکت یا فیبرینولیتیک مصرف می‌کنند، شایع‌تر است. جراحی‌های اخیر، تروما یا نقایص خونریزی زمینه‌ای نیز خطر خونریزی با هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) را افزایش می‌دهند [۱].

☑ اگرچه سولفات پروتامین را می‌توان به عنوان پادزهر هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) استفاده کرد، این دارو به طور ناقص فعالیت ضدانعقادی هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) را خنثی می‌کند زیرا این ماده فقط زنجیره‌های طولانی‌تر را به هم متصل می‌کند. از آنجا که زنجیره‌های طولانی مسئولیت کاتالیز مهار ترومبین توسط آنتی‌ترومبین را دارند، سولفات پروتامین به طور کامل فعالیت آنتی فاکتور IIa را توسط هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) معکوس می‌کند. در مقابل، سولفات پروتامین تنها تا حدی فعالیت آنتی‌اکسیدان Xa را معکوس می‌کند [۱].

☑ انوکسپارین که در هشت ساعت گذشته تجویز شده است با ۱ میلی‌گرم پروتامین در هر میلی‌گرم انوکسپارین خنثی می‌شود. اگر انوکسپارین بیش از هشت ساعت قبل تجویز شده یا اگر تصور شده است که دوز دوم پروتامین ضروری است ۰/۵ میلی‌گرم پروتامین برای هر میلی‌گرم انوکسپارین تجویز می‌شود. برای دالتپارین، تینزپارین و نادروپارین ۱ میلی‌گرم پروتامین برای ۱۰۰ واحد ضد فاکتور Xa تجویز می‌شود [۱۴].

ترومبوسیتوپنی

خطر ابتلا به ترومبوسیتوپتی ناشی از هپارین (HIT) با هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) در حدود پنج برابر کمتر از هپارین است. نباید برای معالجه بیمارانی ترومبوسیتوپتی ناشی از هپارین (HIT) از هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) استفاده شود زیرا آنتی‌بادی‌ها واکنش متقاطع با هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) نشان می‌دهد [۱].

درمان ضدانعقادی با وارفارین Warfarin

وارفارین یک مشتق کومادین و آنتاگونیست ویتامین K محلول در آب است که در ابتدا به‌عنوان کشنده جوندگان ساخته شد. وارفارین مانند سایر آنتاگونیست‌های ویتامین K در ساخت پروتئین‌های انعقادی وابسته به ویتامین K دخالت دارد که شامل پروترومبین (فاکتور II) و فاکتورهای VII، IX و X است. همچنین ساخت پروتئین‌های ضدانعقادی وابسته به ویتامین K، پروتئین‌های C و S، توسط آنتاگونیست‌های ویتامین K کاهش می‌یابد [۱].

❑ اثر ضدانعقادی وارفارین تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، رژیم غذایی، داروها و حالات مختلف بیماری است. به‌دلیل تنوع در پاسخ ضدانعقادی به وارفارین، پایش عملکرد ضدانعقادی برای اطمینان از به دست آوردن پاسخ درمانی ضروری است. درمان با وارفارین اغلب با استفاده از زمان پروترومبین (PT) کنترل می‌شود. نسبت نرمال شده بین المللی (INR) از تقسیم زمان پروترومبین بیمار بر میانگین زمان پروترومبین طبیعی ضرب در شاخص حساسیت بین المللی (ISI) حاصل می‌شود. اگرچه INR به استاندارد سازی درمان ضدانعقادی کمک کرده است، اما مشکلات همچنان ادامه دارند [۱].

❑ در اغلب موارد هدف از تجویز وارفارین رسیدن به INR هدف ۲ تا ۳ است. یک استثناء بیماران دارای دریچه‌های مکانیکی قلب هستند (به‌ویژه در موقعیت میترال یا دریچه‌های تپ و قفس قدیمی در موقعیت آئورت)، که در آن INR هدف بین ۲/۵ تا ۳/۵ است. مطالعات در مورد فیبریلاسیون دهلیزی نشان می‌دهد که خطر ابتلا به سکتة مغزی ناشی از امبولی با منشا قلبی در هنگام سقوط INR به کمتر از ۱/۷ افزایش می‌یابد و با مقادیر بیش از ۴/۵ خطر خونریزی داخل جمجمه افزایش می‌یابد. حتی بیمارانی که نیاز به دوز ثابتی از وارفارین داشته‌اند، باید INR خود را هر ۳ تا ۴ هفته یک بار آزمایش کنند [۱].

❑ در بیشتر موارد، وارفارین با دوز ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم شروع می‌شود. دوزهای پایین برای بیماران مبتلا به پلی‌مورفیسم CYP2C9 یا VKORC1 استفاده می‌شود. به دلیل تأخیر در شروع عملکرد وارفارین، بیماران مبتلا به ترومبوز یا بیمارانی که در معرض خطر زیادی برای ترومبوز قرار دارند، درمان با وارفارین همزمان با یک داروی ضدانعقاد تزریقی مانند هپارین، هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) یا فونداپارینوکس شروع می‌شود. طولانی شدن اولیه INR نشان دهنده کاهش سطح عملکردی فاکتور VII است. با این حال، با توجه به آن که اثر ضدلخته وارفارین به کاهش سطح عملکردی فاکتور X و پروترومبین بستگی دارد که به ترتیب نیمه عمر ۲۴ و ۷۲ ساعت دارند، درمان همزمان با ضدانعقاد تزریقی باید تا زمانی که INR حداقل ۲ روز متوالی در سطح درمانی باشد ادامه یابد. برای اطمینان از این که سطح فاکتور Xa و پروترومبین توسط وارفارین کاهش یافته است، حداقل یک دوره ۵ روزه ضدانعقاد تزریقی توصیه می‌شود [۱].

❑ داروهایی که به دلیل افزایش خطر خونریزی باید در بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند، اجتناب شوند شامل داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، داروهای حاوی سولفا (به عنوان مثال، سولفا-متوکسازول)، ماکرولیدها و فلوروکینولون‌ها هستند. داروهایی که فعالیت سیتوکروم P450 کبدی را القا می‌کنند ممکن است متابولیسم را افزایش دهند و اثر وارفارین را کاهش دهند. باربیتورات‌ها، ضدتشنج‌ها (به عنوان مثال فنی‌توئین، کاربامازپین، پریمیدون)، آنتی‌بیوتیک‌ها (به عنوان مثال دی‌کلوگزاسیلین، نفسیلین، ریفامپین) و ضدسایکوزها یا آرامبخش‌ها (به عنوان مثال، هالوپریدول، ترازدون) هستند [۳].

وارفارین در افراد کاندید جراحی

قبل از اقدامات مرتبط با خطر کم خونریزی، نیازی به متوقف کردن وارفارین نیست. این موارد شامل تمیز کردن دندان، کشیدن ساده دندان، جراحی کاتاراکت یا بیوپسی پوست است. برای اقدامات مرتبط با خطر متوسط یا زیاد خونریزی، وارفارین باید ۵ روز قبل از عمل متوقف شود تا INR به سطح طبیعی برگردد. در بیماران در معرض خطر بالای ترومبوز، مانند بیمارانی که دارای دریچه‌های مکانیکی قلب هستند، وقتی INR به کمتر از ۲ کاهش می‌یابد، می‌توان از هپارین استفاده کرد. آخرین دوز هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) باید تا ۱۲ تا ۲۴ ساعت قبل از عمل، (بسته به تجویز دو بار یا یک بار در روز) ادامه یابد. پس از انجام عمل، درمان با وارفارین می‌تواند مجدد آغاز شود [۱].

عوارض وارفارین و درمان آن‌ها

خونریزی

حداقل نیمی از موارد خونریزی با وارفارین هنگامی رخ می‌دهد که INR از محدوده درمانی بیشتر شود. عوارض خونریزی ممکن است خفیف مانند ایپیتاکسی یا همافوری باشد، یا شدیدتر مانند خونریزی رتروپریتونئ، دستگاه گوارش یا خونریزی داخل جمجمه‌ای تهدید کننده زندگی [۱].

☑ در بیماران تحت درمان با وارفارین بی‌علامت با مقادیر INR بالای سطح درمانی و کمتر از ۴/۵ دوز وارفارین کاهش داده می‌شود یا در بیمارانی که در معرض خطر بالای خونریزی هستند یک دوز داده نمی‌شود و پایش با دفعات زودتر انجام می‌شود [۳].

☑ در مصرف کنندگان وارفارین با INR بیش از ۴/۵ و کمتر از ۱۰، بدون علامت، قطع وارفارین توصیه می‌شود [۱۷] تا زمانی که INR به محدوده درمانی، باز گردد [۱].

☑ در بیماران **بدون علامت** اگر INR بالای ۱۰ باشد، ویتامین K خوراکی باید با دوز ۵/۵ میلی گرم تجویز شود؛ اگرچه هیچ مدرکی وجود ندارد که این اقدام خطر خونریزی را کاهش می‌دهد. دوزهای بیشتر ویتامین K خوراکی (۵-۱۰ میلی گرم) باعث برگشت سریع‌تری از INR می‌شود اما ممکن است بیماران را در زمان شروع مجدد وارفارین، نسبت به اثر آن مقاوم کند [۱].

☑ بیماران مبتلا به خونریزی جدی نیاز به درمان تهاجمی دارند. به این بیماران ۵ تا ۱۰ میلی گرم ویتامین K با تزریق آهسته وریدی تجویز می‌شود. ویتامین K اضافی باید تا زمانی که INR در حد طبیعی قرار گیرد تجویز شود [۱].

علاوه بر درمان با ویتامین K، برای درمان خونریزی‌های شدید و تهدید کننده حیات ناشی از مصرف وارفارین، ۴ واحد کنسانتره کمپلکس پروترومبین (PCC) که شامل هر چهار پروتئین انعقادی وابسته به ویتامین K است، تجویز می‌شود [۱، ۱۷]. در صورت عدم دسترسی به کنسانتره کمپلکس پروترومبین (PCC)، ۱۰ میلی لیتر پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) به ازای هر کیلو وزن بدن (و بسته به INR در صورت نیاز مقادیر بیشتر) تجویز می‌شود [۱۷]. کنسانتره کمپلکس پروترومبین (PCC)، INR را سریع‌تر از ترانسفوزیون پلاسمای منجمد تازه (FFP) اصلاح می‌کند [۱].

☑ بیماران تحت درمان با وارفارین که با INR در محدوده درمانی خونریزی دارند، نیاز به بررسی علت خونریزی دارند. کسانی که خونریزی دستگاه گوارش یا دستگاه تناسلی دارند اغلب دارای ضایعه هستند [۱].

نکروز پوستی

☑ نکروز پوستی عارضه نادر وارفارین است که اغلب ۲-۳ روز پس از شروع درمان مشاهده می‌شود. ضایعات اریتماتو با حدود مشخص بر روی ران، باسن، سینه‌ها یا انگشتان پا شکل می‌گیرند. به‌طور معمول، مرکز ضایعه به تدریج نکروز می‌شود. بررسی بیوپسی‌های پوستی گرفته شده از مرز این ضایعات، لخته در عروق ریز را نشان می‌دهد [۱].

☑ نکروز پوستی ناشی از وارفارین در بیماران مبتلا به نقص مادرزادی یا اکتسابی پروتئین C یا پروتئین S مشاهده می‌شود. شروع وارفارین درمانی در این بیماران باعث کاهش شدید سطح پلاسمایی پروتئین‌های C یا S می‌شود و مهار این مسیر ضدانعقادی مهم قبل از شروع اثرات ضدانعقادی وارفارین اعمال می‌شود [۱].

☑ درمان شامل قطع وارفارین و در صورت لزوم، برگرداندن اثر آن با ویتامین K است. یک ضدانعقاد جایگزین، مانند هپارین یا LMWH، باید در بیماران مبتلا به ترومبوز تجویز شود. در بیماران مبتلا به کمبود پروتئین C می‌توان کنساتره پروتئین C را برای تسریع در بهبود ضایعات پوستی تجویز کرد. اگر کنساتره پروتئین C در دسترس نباشد و برای کسانی که کمبود پروتئین S حساسیت دارند، ممکن است از پلازما تازه منجمد استفاده شود. گاهی اوقات، در صورت از دست رفتن گسترده پوست، پیوند پوست ضروری است [۱].

در بیماران مبتلا به کمبود پروتئین C یا پروتئین S شناخته شده، هنگام شروع درمان با وارفارین، وارفارین باید با دوزهای پایین شروع شود و ضدانعقاد تزریقی باید ادامه یابد تا این که INR حداقل برای ۲-۳ روز متوالی درمانی باشد. از طرف دیگر، درمان با ریواوروکسابان یا ایپیکسابان می‌تواند انجام شود، اگرچه اطلاعات کمی در مورد کارایی و ایمنی آن‌ها در بیماران مبتلا به کمبود شدید پروتئین C یا S وجود دارد [۱].

مصرف وارفارین در بارداری

وارفارین از جفت عبور می‌کند و می‌تواند باعث ناهنجاری جنین یا خونریزی شود. ناهنجاری‌های جنین شامل هیپوپلازی بینی و اِپیفیزها است. اگر وارفارین در سه ماهه اول بارداری تجویز شود، خطر امبریوپاتی بیشترین است. همچنین با قرار گرفتن در معرض وارفارین، ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی می‌توانند در هر زمان در دوران بارداری رخ دهند. سرانجام، تجویز وارفارین در مادر، اثر ضدانعقادی در جنین ایجاد می‌کند که می‌تواند باعث خونریزی شود. این نگرانی ویژه در هنگام زایمان است که تروما به سر در طی عبور از کانال تولد می‌تواند منجر به خونریزی داخل جمجمه شود. به دلیل این مشکلات احتمالی، وارفارین در بارداری، به ویژه در سه ماهه اول و سوم، منع مصرف دارد. درعوض، می‌توان در دوران بارداری برای پیشگیری یا درمان ترومبوز، هپارین، LMWH یا فونداپارینوکس تجویز کرد [۱].

وارفارین به شیر مادر منتقل نمی‌شود. در نتیجه، وارفارین با اطمینان می‌تواند به مادران شیرده تجویز شود [۱].

داروهای ضدانعقادی خوراکی با عملکرد مستقیم

Direct Oral Anticoagulants (DOACs)

داروهای ضدانعقادی با عملکرد مستقیم (DOACs) که در گذشته داروهای ضدانعقادی جدید (NOACs) نامیده می‌شوند، به عنوان گزینه‌های جایگزین وارفارین در دسترس هستند. این داروها شامل دابیگاتران (dabigatran) است که ترومبین را مهار می‌کند و ریووروکسابان (rivaroxaban)، اپیکسبان (apixaban) و ادوکسبان (edoxaban) که فاکتور Xa را مهار می‌کنند. همه این داروها شروع و خاتمه اثر سریع دارند و یک یا دو بار در روز تجویز می‌شوند. این داروها سطح ضدانعقادی قابل پیش‌بینی‌تری نسبت به وارفارین ایجاد می‌کنند و تجویز آسان‌تری دارند زیرا در دوزهای ثابت و بدون پایش روتین انعقادی تجویز می‌شوند [۱].

☑ برای پیشگیری از سکنه مغزی امبولیک در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیرعروقی، داروهای ضدانعقادی خوراکی با اثر مستقیم (DOACs) در مقایسه با وارفارین، به‌طور معنی‌داری موثرتر بوده‌اند و با کاهش سکنه مغزی همورژیک و مرگ و میر همراه بوده‌اند اما خونریزی دستگاه گوارش را افزایش می‌دهند. براساس این یافته‌ها، دابیگاتران، ریووروکسابان، اپیکسبان و ادوکسبان به عنوان گزینه‌های جایگزین وارفارین برای پیشگیری از سکنه مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای تأیید شده‌اند [۱]. این داروها هنوز در جلوگیری از امبولی در دریچه‌های مکانیکی قلب یا بیماری شدید روماتیسمی دریچه‌ای، به‌خصوص تنگی میترال تأیید نشده‌اند [۱].

☑ در درمان ترومبوآمبولی وریدی داروهای ضدانعقادی خوراکی با اثر مستقیم (DOACs) نسبت به درمان مناسب با آنتاگونیست ویتامین K پایین‌تر نیستند و با خونریزی قابل توجهی کمتری همراه هستند. دابیگاتران و ادوکسبان حداقل ۵ روز به‌طور همزمان با درمان ضدانعقادی تزریقی تجویز می‌شوند، در حالی که ریووروکسابان و اپیکسبان را می‌توان به صورت درمان منفرد خوراکی تجویز کرد. بنابراین، ریووروکسابان و اپیکسبان درمان ترومبوآمبولی وریدی را آسان‌تر می‌کنند و و با امکان درمان خارج از بیمارستان، هزینه‌ها را کاهش می‌دهند. با این مزایا، دستورالعمل‌های بالینی در حال حاضر داروهای ضدانعقادی خوراکی با اثر مستقیم (DOACs) را برای درمان خط اول درمان ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بدون سرطان فعال تأیید می‌کنند. برای مبتلایان به سرطان فعال، LMWH درمان ارجح است [۱].

☑ برای پیشگیری از سکنه مغزی در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای، ریووروکسابان (rivaroxaban) با دوز ۲۰ میلی گرم یک بار در روز تجویز می‌شود که در کلیرانس کراتینین ۱۵ تا ۴۵ میلی‌لیتر در دقیقه دوز دارو به ۱۵ میلی‌گرم در روز کاهش داده می‌شود. دوز دابیگاتران (dabigatran) ۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز است که در کلیرانس کراتینین ۱۵-۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه دوز دارو به ۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز کاهش داده می‌شود. اپیکسبان (apixaban) با دوز ۵ میلی گرم دو بار در روز تجویز می‌شود و در موارد زیر دوز آن به ۲/۵ میلی‌گرم دو بار در روز کاهش می‌یابد: سن ۸۰ سال یا بیشتر، وزن بدن ۶۰ کیلوگرم یا کمتر و کراتینین سرم بیشتر از ۱/۵ گرم در دسی‌لیتر. ادوکسبان (edoxaban) با دوز ۶۰ میلی‌گرم یک بار در روز تجویز می‌شود و در بیماران با کلیرانس کراتینین ۱۵ تا ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه، وزن بدن ۶۰ کیلوگرم یا کمتر و یا بیمارانی که مهارکننده‌های قوی P-glycoprotein مانند وراپامیل یا دروندرون دریافت می‌کنند با دوز ۳۰ میلی‌گرم یک بار در روز تجویز می‌شود [۱].

☑ برای درمان **ترومبومبولی وریدی**، ریواروکسابان با دوز ۱۵ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۲۱ روز شروع می شود و بعد از آن، دوز به ۲۰ میلی گرم یک بار در روز کاهش می یابد. دابیگاتران با دوز ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز پس از حداقل یک دوره ۵ روزه هپارین یا LMWH تجویز می شود. اپیکسابان با دوز ۱۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۷ روز شروع می شود و سپس دوز ۵ میلی گرم دو بار در روز برای ۶ ماه بعد کاهش می یابد و پس از آن دوز دارو می تواند به ۲/۵ میلی گرم دو بار در روز کاهش یابد. ادوکسابان با دوز ۶۰ میلی گرم یک بار در روز پس از حداقل یک دوره ۵ روزه هپارین یا LMWH تجویز می شود و در بیماران با کلیانس کراتینین ۱۵-۵۰ میلی لیتر در دقیقه، وزن بدن کمتر از ۶۰ کیلوگرم یا دریافت مهارکننده های قوی P-glycoprotein دوز دارو به ۳۰ میلی گرم یک بار در روز کاهش می یابد [۱].

☑ برای ترومبوپروفیلاکسی بعد از عمل جراحی الکتیو جایگزینی لگن یا زانو، ریواروکسابان با دوز ۱۰ میلی گرم یک بار در روز و اپیکسابان با دوز ۲/۵ میلی گرم دو بار در روز تجویز می شود. این داروها به طور معمول به مدت ۱۴ روز پس از آرتروپلاستی زانو و ۳۵ روز پس از آرتروپلاستی مفصل لگن تجویز می شوند [۱].

☼ **نکته:** در بیمارانی که کراتینین بالا دارند، از بین داروهای ضدانعقادی خوراکی با عملکرد مستقیم، اپیکسیبان با دوز ۲/۵ میلی گرم ۲ بار در روز، انتخاب مناسب تری است.

☑ اگرچه به گونه ای طراحی شده اند که بدون پایش روتین تجویز شوند، اما در مواردی که ارزیابی مصرف صحیح دارو، تشخیص مصرف بیش از حد، شناسایی مکانیسم خونریزی و تعیین فعالیت قبل از جراحی یا اقدام تهاجمی مورد نظر باشد، پایش عملکرد دارو مفید است. برای ارزیابی کیفی فعالیت ضدانعقادی، می توان از زمان پروترومبین (PT) برای مهارکننده های فاکتور Xa و aPTT برای دابیگاتران استفاده کرد. ریواروکسان و ادوکسابان مدت زمان پروترومبین را بیش از اپیکسابان طولانی می کنند. در حقیقت، به دلیل این که اپیکسابان تأثیر محدودی در زمان پروترومبین دارد، برای ارزیابی فعالیت آن نیاز به سنجش های ضدفاکتور Xa است [۱].

عوارض داروهای ضدانعقادی خوراکی با عملکرد مستقیم

☑ مانند سایر ضدانعقادها، خونریزی شایع ترین عارضه داروهای ضدانعقادی خوراکی با اثر مستقیم است. این داروها با خونریزی داخل جمجمه ای کمتری از وارفارین همراه بوده اند. از آنجا که داروهای ضدانعقادی خوراکی با اثر مستقیم آنزیم های انعقادی پایین دست را هدف قرار می دهند، باعث اختلال کمتری در شکل گیری توده هموستاتیک در مکان های آسیب عروقی می شوند. نکته منفی این داروها افزایش خطر خونریزی دستگاه گوارش است. این امر به احتمال زیاد به این دلیل رخ می دهد که داروی فعال نشده در روده باعث تشدید خونریزی از ضایعات می شود [۱].

☑ در خونریزی جزئی، اغلب عدم مصرف یک یا دو دوز دارو کافی است. رویکرد به خونریزی جدی مشابه با وارفارین است به جز این که ویتامین K هیچ فایده ای ندارد. بنابراین باید تجویز داروهای ضدانعقادی و ضدپلاکت متوقف شود؛ بیمار باید در صورت لزوم با مایعات و فرآورده های خون احیا شود و در صورت امکان محل خونریزی، مشخص و مدیریت شود. آزمایش انعقادی میزان فعالیت ضدانعقاد را تعیین می کند و عملکرد کلیه باید مورد ارزیابی قرار گیرد تا نیمه عمر دارو محاسبه شود. زمان آخرین دوز ضدانعقاد مهم است. استفاده از ذغال فعال خوراکی ممکن است به جلوگیری از جذب داروی تجویز شده در طی ۲ تا ۴ ساعت گذشته کمک کند [۱].

اگر خونریزی با وجود اقدامات حمایتی ادامه داشته باشد یا در صورت نیاز به جراحی فوری، در بیماران با خونریزی

تهدید کننده زندگی مانند خونریزی داخل جمجمه، باید خنثی کردن اثر ضدانعقادی در نظر گرفته شود. ایدروسیزوماب (idarucizumab) یک داروی خنثی کننده خاص برای دابیگاتران است که به صورت یک بولوس داخل وریدی ۵ گرم تجویز می شود. آدکسانت آلفا (andexanet alfa) و سیراپاراتاگ (ciraparantag) برای معکوس کردن اثر ریووروکسان، اپیکسابان و ادوکسابان در حال بررسی هستند، اما هیچ کدام هنوز تأیید نشده‌اند [۱].

تا زمانی که داروهای معکوس کننده در دسترس قرار گیرند، باید **کنسانتره کمپلکس پروترومبین (PCC)** برای معکوس سازی اثر مهارکننده‌های فاکتور Xa خوراکی در بیماران مبتلا به خونریزی تهدید کننده حیات یا مداوم در نظر گرفته می‌شود [۱] که دوز آن ۵۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن است [۳]. همچنین استفاده از داروهای ضد فیبرینولیتیک (مثل تراگزامیک اسید) و گاه دسموپرسین ممکن است مفید باشد.

☑ دابیگاتران یک پیش دارو است که تنها ۷ درصد جذب می‌شود و باقیمانده از روده عبور می‌کند. به همین دلیل سوء هاضمه در ۱۰ درصد از بیماران تحت درمان با دابیگاتران رخ می‌دهد. این مشکل با گذشت زمان بهبود می‌یابد و با تجویز دارو با غذا می‌توان آن را به حداقل رسانید. سوء هاضمه با ریووروکسابان، اپیکسابان و ادوکسابان نادر است [۱].

☑ مانند وارفارین، داروهای ضدانعقادی خوراکی جدید باید قبل از انجام اقدامات مرتبط با خطر متوسط یا زیاد خونریزی متوقف شوند. داروها باید به مدت ۱-۲ روز یا در صورت اختلال در عملکرد کلیه، مدت طولانی‌تری تجویز نشوند. ارزیابی فعالیت ضدانعقادی باقیمانده قبل از اقدامات مرتبط با خطر خونریزی زیاد، عاقلانه است [۱].

☑ داروهای ضد انعقاد خوراکی با اثر مستقیم مولکول‌های کوچک هستند که همگی می‌توانند از جفت عبور کنند. در نتیجه، این داروها در دوران بارداری ممنوع هستند و هنگامی که توسط زنان در سن باروری مورد استفاده قرار می‌گیرند، پیشگیری مناسب از بارداری مهم است. همچنین باید از مصرف این داروها در مادران شیرده پرهیز شود زیرا بی‌خطر بودن آن‌ها در کودکان هنوز مشخص نیست [۱].

سایر درمان‌های ضدانعقادی

فونداپارینوکس (Fondaparinux)

یک آنالوگ مصنوعی از دنباله پنتاساکارید متصل به آنتی ترومبین است. فونداپارینوکس برای ترومبوپروفیلاکسی در بیماران طبی یا جراحی و در بیماران ارتوپدی پرخطر و در درمان اولیه بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی تأیید شده است. اگرچه این دارو در اروپا به عنوان جایگزینی برای هپارین یا LMWH در سندرم‌های حاد کرونر استفاده می‌شود ولی برای این منظور در آمریکا تأیید نشده است [۱].

فونداپارینوکس باعث ترومبوسیتوپنی نمی‌شود زیرا به PF4 متصل نمی‌شود. در نتیجه، به نظر می‌رسد که این دارو برای درمان بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) مؤثر است هرچند، کارآزمایی بالینی بزرگی در این مرد وجود ندارد [۱].

مهمترین عارضه جانبی فونداپارینوکس خونریزی است. هیچ پادزهری برای این دارو وجود ندارد. سولفات پروتامین هیچ تاثیری در فعالیت ضدانعقادی فونداپارینوکس ندارد زیرا در اتصال به دارو ناتوان است. فاکتور فعال شده

نوترکیب VII اثرات ضد انعقادی فونداپارینوکس را در داوطلبان معکوس می‌کند، اما مشخص نیست که خونریزی ناشی از فونداپارینوکس را کنترل می‌کند یا خیر [۶].

داناپاروئید (Danaparoid)

یک هپارینوئید با وزن مولکولی کم (مشتق هپارین) است که از مخلوطی از سولفات هپاران (۸۳ درصد)، سولفات درماتان و کندرواتین سولفات تشکیل شده است. اثر ضد انعقادی آن با مهار ترومبین از طریق ترکیبی از آنتی ترومبین (آنتی ترومبین؛ هپارین کوفاکتور I) و هپارین کوفاکتور II، به علاوه مکانیسم‌های سلولی اندوتلیال مشخص نشده اعمال می‌شود [۱۴].

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین تزریقی

این داروها مستقیم به ترومبین متصل می‌شوند و تعامل آن با مواد اولیه را مسدود می‌کنند. مهارکننده‌های ترومبین مستقیم تزریقی تأیید شده شامل هیرودین‌های نوترکیب (شامل لپرودین lepirudin و دسیرودین desirudin)، آرگاتروبان (argatroban) و بیوالیرودین (bivalirudin) است. لپرودین و آرگاتروبان برای معالجه بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) مجوز دارند. دسیرودین پس از آرتروپلاستی الکتیو لگن، برای پیش‌گیری از ترومبوز مجوز دارد و بیوالیرودین به عنوان جایگزینی برای هپارین در بیماران تحت مداخله پوستی کرونر (PCI) از جمله بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) تأیید شده است [۱].

آنمی (کم‌خونی) Anemia

آنمی یا کاهش هموگلوبین به کمتر از ۱۲ گرم در دسی‌لیتر در خانم‌ها (یا هماتوکریت کمتر از ۳۵ درصد) و ۱۳ گرم در دسی‌لیتر در آقایان (یا هماتوکریت کمتر از ۳۹ درصد) مشخص می‌شود [۱].

جدول ۱۴-۶. علل کمبود آهن [۱].

افزایش تقاضا برای آهن	کاهش مصرف یا جذب آهن
رشد سریع در دوران نوزادی یا بزرگسالی	رژیم نامناسب
بارداری	سوء جذب ناشی از بیماری (اسپرو sprue، بیماری کرون)
درمان با اریتروپویتین	سوء جذب ناشی از عمل جراحی (کاسترکتومی و برخی از انواع جراحی چاقی)
افزایش از دست رفتن آهن	التهاب حاد یا مزمن
از دست رفتن مزمن خون	
قاعدگی	
از دست رفتن حاد خون	
اهدای خون	
فلبوتومی به عنوان درمان پلی‌سیتمی ورا	

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

☑ **آمی‌های حاد** اغلب به علت اتلاف خون یا همولیز ایجاد می‌شوند [۱۸].

☑ در صورت **اتلاف حاد خون**، هیپوولمی، کاهش فشارخون و کاهش خورسانی بافتی وجود دارد و ممکن است هموگلوبین و هماتوکریت تا مدتی طبیعی باشند. وقتی ۱۵-۱۰ درصد از خون از دست رود علائم ناپایداری عروقی ظاهر می‌شود. وقتی ۳۰ درصد از خون از دست برود، هیپوتانسیون وضعیتی و تاکی‌کاردی ایجاد می‌شود. با از دست رفتن ۴۰ درصد خون (بیش از ۲ لیتر در فرد بالغ با جثه متوسط) علائم شوک هیپوولمیک شامل کفوزیون، تنگی نفس، تعریق، کاهش فشارخون و تاکی‌کاردی روی می‌دهد. چنین بیماری نقص قابل توجه در پرفوزیون اعضای حیاتی دارد و نیازمند درمان جایگزینی حجم است [۱۸].

☑ در اغلب بالغین تا وقتی هموگلوبین به کمتر از ۷ گرم در دسی‌لیتر نرسد بیمار علامتی ندارد. بیماران مبتلا به **کم‌خونی مزمن** ممکن است ضعف، خستگی، سرگیجه، تنگی نفس با فعالیت، تپش قلب و علائم ارتوستاتیک را ذکر کنند [۳]. رنگ پریدگی، اختلال دید، سنکوپ و تاکی‌کاردی، علائم هیپوولمی آمیک هستند که نیازمند توجه فوری هستند [۲].

تظاهرات ممکن است گاه ناشی از بیماری‌های همراه باشد، مانند تشدید ناراحتی قفسه سینه در بیمارانی که از قبل به آنژین مبتلا بوده‌اند [۳].

☑ ویژگی‌های خاص در شرح حال می‌توانند در شناسایی و تشخیص علت کم‌خونی کمک کنند از جمله سابقه ترومای اخیر، خونریزی، ملنا، هموپتزی، هماتمز، هماچوری یا منوراژی. بعضی موارد خاص مهم در شرح حال عبارتند از: بیماری‌های مرتبط مانند بیماری زخم معده، بیماری مزمن کبد و بیماری مزمن کلیه است [۳]. همچنین باید در مورد علائم همراه نظیر خونریزی، خستگی، تب، احساس کسالت، کاهش وزن، تعریق شبانه و سایر علائم سیستمیک سوال شود [۱۸].

☑ در بررسی بیمار مبتلا به آمی باید در مورد استفاده از داروهای ضدپلاکت، ضدانعقاد، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) [۳]، مصرف الکل، تاریخچه تغذیه‌ای، سابقه خانوادگی، نژاد، تماس با مواد سمی سوال شود [۱۸].

☑ یافته‌های **معاینه فیزیکی** شامل تاکی‌کاردی، رنگ پریدگی پوست، بستر ناخن و مخاط، سوفل جهشی سیستمی، نبض جهشی و فشار نبض پهن است [۳]. علائم عفونت، وجود خون در مدفوع، لنفادنوپاتی، هموگلوبین ۱۰-۸ گرم بر دسی‌لیتر سبب رنگ پریدگی پوست و غشاهای مخاطی، بستر ناخن‌ها و خطوط کف دست می‌شود و هموگلوبین کمتر از ۸ گرم بر دسی‌لیتر با بارز شدن خطوط کف دست و رنگ پریدگی همراه است [۱۸]. علائم خونریزی آسان، کبودی نشان از اختلال انعقادی دارد [۳]. پتشی ممکن است اختلال عملکرد پلاکت را نشان دهد [۱۸]. شواهد زردی و هپاتوسپلنومگالی نشان دهنده همولیز است [۳]. هپاتواسپلنومگالی همچنین ممکن است ناشی از بیماری لنفوپرولیفراتیو زمینه‌ای باشد [۱۸].

زخم‌های غیرمعمول پوستی، نوروپاتی محیطی یا علائم عصبی مانند آتاکسی یا وضعیت روحی تغییر یافته، ممکن است نشان‌گر کمبودهای تغذیه‌ای باشند [۳].

☑ علائم مربوط به **کمبود آهن** علاوه بر علائم معمول کم‌خونی - خستگی، رنگ پریدگی و کاهش ظرفیت ورزش به شدت و مزمن بودن آمی بستگی دارد. ترک خوردن گوشه لب (Cheilosis) و قاشقی شدن ناخن‌ها (Koilonychia) علائم کمبود آهن بافتی پیشرفته هستند. برخی شرایط بالینی مثل بارداری، نوجوانی و دوره‌های رشد سریع، احتمال آمی فقر آهن را افزایش می‌دهند. یک قاعده مهم این است که بروز کمبود آهن در

یک مرد بالغ یا خانم پس از یائسگی به معنای از دست دادن خون دستگاه گوارش است مگر آن که خلاف آن اثبات شود [۱].

☑ مهم‌ترین ویژگی بالینی در **کمبود فولات یا کوبالامین** آنمی است. بی‌اشتهایی اغلب قابل توجه است و ممکن است کاهش وزن، اسهال یا یبوست وجود داشته باشد. همچنین ممکن است التهاب زبان (glossitis)، ترک خوردن گوشه لب (Cheilosis)، تب خفیف (در بیماران با کم خونی شدید)، زردی (غیرکونژوگه) و هیپرپیگمانتاسیون قابل برگشت پوست با ملانین نیز بروز کند. ترومبوسیتوپنی گاهی منجر به کبودی می‌شود که این وضعیت ممکن است با کمبود ویتامین C یا الکل در بیماران دچار سوء تغذیه تشدید شود. آنمی با تعداد کم لکوسیت‌ها ممکن است بیمار را مستعد ابتلا به عفونت‌ها، به ویژه در دستگاه‌های تنفسی و مجاری ادراری کند. کمبود کوبالامین در برخی مطالعات با اختلال در عملکرد باکتری‌سید فاگوسیت‌ها و استئوپروز همراه بوده است [۱].

☑ **تظاهرات عصبی کمبود ویتامین B12** ممکن است به صورت ایجاد نوروپاتی محیطی دو طرفه یا دژنراسیون (دمیلیناسیون) راه‌های خلفی و لترال (پیرامیدال) نخاع توراسیک و گردنی و با شیوع کمتر اعصاب کرانیال و ماده سفید مغز باشد. آنروفی اپتیک و علائم مغزی از جمله دمانس، افسردگی، علائم روانی و اختلال شناختی ممکن است برجسته باشد. همچنین ممکن است حس بویایی و چشایی از دست برود [۱].

بیماری در مردها بیشتر اتفاق می‌افتد و به‌طور معمول منجر به پاراستزی، ضعف عضلانی یا مشکل در راه رفتن می‌شود؛ اما گاهی با دمانس، اختلالات روانی یا اختلال بینایی همراه است. اغلب حس لرزش و لمس دقیق (proprioception) از بین می‌رود که با علائم مثبت رومبرگ (Romberg) و لرمیت (Lhermitte) همراه است. راه رفتن ممکن است آتاکسیک و با اسپاستیسیته (هیپررفلکسی) باشد. اختلال عملکرد عصبی اتونوم می‌تواند منجر به کاهش فشارخون وضعیتی، ناتوانی جنسی و بی‌اختیاری شود [۱].

در نوزادی ممکن است مشکلات تغذیه، بی‌حالی و اغما وجود داشته باشد. تشنج و میوکلونوس شرح داده شده است. یک مشکل بالینی مهم بیماری است که آنمی ندارد و ناهنجاری‌های عصبی یا روانشناختی و سطح کوبالامین سرم کم یا مرزی است. در این بیماران، آزمایش کوبالامین درمانی حداقل به مدت ۳ ماه انجام می‌شود تا تعیین شود که آیا علائم بهبود می‌یابند یا خیر [۱].

☑ **آنمی همولیتیک اتوایمون** (Autoimmune hemolytic anemia = AIHA) در بزرگسالان معمولاً توسط IgG (آنتی‌بادی گرم در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد) و IgM (آنتی‌بادی سرد در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد) که برای آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز اختصاصی هستند، ایجاد می‌شود [۱].

آنمی ایمنوهمولیتیک آنتی‌بادی گرم (IgG) در زنان شایع‌تر است. بعضی بیماران بدون علامت هستند. اغلب بیماران علامت‌دار کم خونی متوسط تا شدید، و، ضعف و زردی دارند. در انواع شدید ممکن است همولیز کشنده همراه با هموگلوبینوری و شوک، تب، سکوپ، درد شدید سینه، علائم نارسایی قلبی بروز کند و در صورت عدم درمان ممکن است کشنده باشد.

در آنمی همولیتیک اتوایمون همولیز ممکن است **همولیز داخل عروقی** (به‌واسطه کمپلکس آنتی ژن-آنتی‌بادی و کمپلمان) باشد [۱]. در همولیز حاد داخل عروقی ممکن است رها شدن هموگلوبین آزاد به خون، هموگلوبینوری و نارسایی کلیه، درد پشت [۱۸]، تب و لرز و تاکی‌کاردی ایجاد کند [۲]. در آنمی همولیتیک اتوایمون با همولیز خارج عروقی، همولیز به‌واسطه طحال و اریتروفاگوسیتوز روی می‌دهد [۱] و ممکن است زردی و اسپلنومگالی وجود داشته باشد.

☑ در بیماری **آگلوتینین سرد**، در اثر مواجهه با سرما ممکن است علاوه بر همولیز، آکروسیانوز ناشی از

آگلوتیناسیون داخل عروقی (ارغوانی شدن شدید انتهاها، گوش و بینی که با گرم شدن از بین می‌رود)، لیودورتیکولاریس (livedo reticularis) به صورت الگوی عروقی لکه‌ای و شبیک بنفش رنگ روی پوست، رینود (تغییر رنگ سفید، سیاه و قرمز پوست انگشتان در مواجهه با سرما) یا همولیز یا بلع دردناک غذاها یا مایعات سرد ایجاد شود [۱۹]. در بیماری آگلوتینین سرد، همولیز به ندرت داخل عروقی است. بیماری اولیه در خانم‌های مسن و بیماری ثانویه در اختلالات لنفوپرولیفراتیو، پس از عفونت به صورت گذرا محتمل است [۳].

جدول ۱۵-۶. علل آنمی مگالوبلاستیک [۱].

کمبود فولات یا اختلالات متابولیسم فولات	کمبود کوبالامین
رژیمی	- سوء جذب (آنمی پرنسیپوز)
- به خصوص در سن بالا، کودکی، فقر، الکلیسم، معلولین مزمن، بیماران با اختلال سایکولوژیک؛ ممکن است با اسکوروژی و کواشیورکور همراه باشد	- عملکردی، گاسترکتومی کامل یا نسبی
سوء هضم	- سندرم لوپ روده‌ای بی‌حرک (دیورتیکولوز ژوژنال، فیستول ایلئوکولیک، لوپ کور آناتومی، تنگی روده)
- علل عمده کمبود (اسپروی تروپیکال، انتروپاتی ناشی از گلوتن در بالغین و اطفال، مرتبط با درماتیت هرپتی فرم، سوء جذب خاص فولات، مگالوبلاستوز روده‌ای ناشی از کمبود شدید کوبالامین یا فولات)	- برداشت ایلئوم و بیماری کرون
- علل جزئی کمبود (برداشت وسیع ژژنوم، بیماری کرون، گاسترکتومی جزئی، نارسایی احتقانی قلب، بیماری ویپل، اسکرودرما، آمیلوئید، انتروپاتی دیابتی، عفونت باکتریایی سیستمیک، نفوم، سولفاسالازین (salazopyrin))	- سوء جذب انتخابی با پروتئینوری
استفاده بیش از حد یا از دست رفتن	- اسپروی تروپیکال
- فیزیولوژیک (بارداری و شیردهی، نارس بودن)	- کمبود ترانس کوبالامین ۲
- پاتولوژیک (بیماری‌های هماتولوژیک شامل: آنمی همولیتیک مزمن، کم خونی سلول داسی، تالاسمی ماژور، میلو فیبروز؛ بیماری‌های بدخیم شامل: کارسینوم، لنفوم، لوکمی، میلوما؛ بیماری‌های التهابی شامل: سل، بیماری کرون، پسوریازیس، درماتیت اکسفولیاتیو، مالاریا؛ بیماری متابولیک شامل: هموسیتینوری؛ از دست رفتن بیش از حد در ادرار شامل: نارسایی احتقانی قلب، بیماری فعال کبدی؛ همودیالیز، دیالیز صفاقی)	- درمان با داروهای ضد فولات (مثل متوترکسات)
داروهای ضد فولات	مستقل از کمبود کوبالامین یا فولات و مقاوم به درمان با کوبالامین یا فولات
- داروهای ضد تشنج (فی‌توئین، پریمیدون، باربیتورات‌ها)، سولفاسالازین، نیترو فورانتوئین، تتراسایکلین، ضدتوبرکلوز (کمتر مستند)	- بعضی موارد لوکمی میلوئید، میلودیسپلازی
دلایل مختلط	- درمان با داروهایی که با ساخت DNA تداخل می‌کنند مثل سیتوزین آرابینوزید cytosine arabinoside.
- بیماری‌های کبدی، الکلیسم، بخش مراقبت‌های ویژه	هیدروکسی‌اوره، ۶-مرکاپتوپورین، آزانتیوپرین
	- اسیدوری اوروتیک (orotic) که به اوریدین (uridine) جواب می‌دهد.
	- پاسخ دهنده به تیامین

☑ در هموگلوبینوری حمله‌ای ناشی از سرما (Paroxysmal cold hemoglobinuria = PCH) اتوانتی بادی IgG در برابر آنتی ژن P وجود دارد که منجر به همولیز داخل عروقی در هوای سرد می‌شود [۳]. این بیماری بیشتر در اطفال دیده می‌شود. [۱]. بیماری اولیه در بزرگسالان نادر است و بیماری ثانویه اغلب در کودکان پس از عفونت تنفسی فوقانی روی می‌دهد [۳]. آنتی‌بادی دونات لنداشتاینر (Donath-Landsteiner) در سیفلیس مرحله سوم می‌تواند منجر به این وضعیت شود. اتصال به گلبول قرمز در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد و تخریب در حضور کمپلمان در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد رخ می‌دهد. در اثر مواجهه با سرما هموگلوبینمی و هموگلوبینوری، تب و لرز، درد پشت، پهلوی، شکم، سردرد و بی‌حالی روی می‌دهد.

جدول ۱۶- ۶. علل همولیز ناشی از آنتی‌بادی

آنتی ایمونوهمولیتیک آنتی‌بادی گرم

۱. ایدیوپاتیک
۲. لنفوما، (هوچکینی و غیرهوچکینی)، لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL)
۳. لوپوس اریتماتو (SLE) و سایر بیماری‌های کلاژن واسکولار و التهابی مزمن مثل بیماری التهابی روده
۴. داروها
 - a. آلفا متیل دوبا (آنتی‌بادی ضد RH)
 - b. پنی‌سیلین (هپتین‌یادار)، پیراسیلین، سفتریاکسون و سفوتتان
 - c. کینیدین (هپتین‌ناپایدار)
 - d. عارضه داروی نیولوماب (nivolumab) در بیماران مبتلا به کانسر
۵. متعاقب عفونت‌های ویروسی و HIV
۶. سایر تومورها
۷. متعاقب پیوند آلونژیک مغز استخوان

کم خونی ایمونو همولیتیک آنتی‌بادی سرد

۱. بیماری آگلوتینین سرد
 - a. حاد: عفونت مایکوپلاسما، مونوکلئوز عفونی، سیتومگالوویروس
 - b. مزمن: ایدیوپاتیک، لنفوم، بیماری والدن اشتروم
۲. هموگلوبینوری حمله‌ای ناشی از سرما (IgG دونات - لنداشتاینر)
۳. علت دارویی: لنالیدوماید

☑ در آنمی سلول داسی شکل علاوه بر آنمی همولیتیک، تظاهرات ایسکمیک دردناک به صورت درد حاد و حساسیت به لمس، تب، تاکی‌کاردی و اضطراب روی می‌دهند (بحران دردناک) [۱۸]. عوامل ایجاد کننده بحران دردناک عبارتند از: تب، ورزش بیش از حد، اضطراب، تغییرات ناگهانی درجه حرارت، هیپوکسی، استفاده از رنگ‌های هیپرتونیک، عفونت [۱۸]، سرما، دهیدراتاسیون، ارتفاع زیاد [۴]. به علت انفارکتوس طحال بیمار مستعد عفونت به‌خصوص پنوموکوک می‌شود [۱۸].

تخریب خون در طحال و یا سرکوب مغز استخوان (کریز آپلاستیک) دو علت کریز هماتولوژیک هستند [۴]. انسداد عروقی ممکن است منجر به درگیری اعضای متعدد مثل چشم (خونریزی، نئوسکولاریزاسیون، جداشدگی رتین)، کلیه (ایزواستوری و نارسایی کلیه)، استخوان (نکروز آپتیک سر فمور و هومروس، آرتروپاتی مزمن و استئومیلیت سالمونلایی)، اندام تناسلی (پریاپیسم)، زخم‌های مزمن اندام تحتانی ناشی از ایسکمی، ریه (سندرم سینه حاد)، مغز (انفارکت مغزی در اطفال و خونریزی در بزرگسالان) شود. یک علامت ناشایع ولی کاملاً متمایز کننده در آنمی سیکل سل، وقوع هم‌چوری بدون درد است که اغلب در مردان بالغ رخ می‌دهد و احتمالاً به دلیل نکروز پاپیلری است [۱۸].

ارزیابی آزمایشگاهی

☑ سن، جنس، حاملگی (کاهش هموگلوبین)، سیگار و ارتفاع محل سکونت (افزایش جبرانی هموگلوبین) بر CBC تاثیر دارند [۱۸].

جدول ۱۷-۶. تغییرات در مقادیر هموگلوبین / هماتوکریت عادی با سن، جنس و بارداری [۱۸].

سن / جنس	هموگلوبین (g/dl)	هماتوکریت (%)
زمان تولد	۱۷	۵۲
کودکی	۱۲	۳۶
نوجوانی	۱۳	۴۰
مرد بالغ	16 ± 2	40 ± 6
خانم بالغ (در حال قاعدگی)	13 ± 2	40 ± 6
خانم بالغ (پس از یائسگی)	14 ± 2	42 ± 6
در حاملگی	12 ± 2	37 ± 6

☑ **حجم متوسط سلولی** (Mean cell volume = MCV) اندازه متوسط گلبول‌های قرمز را اندازه‌گیری می‌کند [۳]. در صورت پایین بودن حجم متوسط سلولی (Mean cell volume = MCV) (کمتر از ۸۰ fL) میکروسیتوز و در صورت بالا بودن آن (بیشتر از ۱۰۰ fL) ماکروسیتوز وجود دارد. در صورت وجود همزمان گلبول‌های قرمز بزرگ و کوچک ممکن است MCV طبیعی باشد [۱۸]. کاهش MCV (میکروسیتوز) در کمبود مزمن آهن، تالاسمی، کم خونی بیماری مزمن و مسمومیت با سرب دیده می‌شود. افزایش MCV (ماکروسیتوز) می‌تواند به دلیل کمبود ویتامین B12 یا فولات، سوء مصرف الکل، بیماری کبد، رتیکولوسیتوز و برخی داروها باشد [۳] (رجوع کنید به جدول علل آنمی مگالوبلاستیک).

☑ **هموگلوبین متوسط سلولی** (Mean cell hemoglobin = MCH) میزان متوسط هموگلوبین در گلبول‌های قرمز را اندازه‌گیری می‌کند [۳] و مقدار نرمال آن 3 ± 3 پیکوگرم در هر سلول است. MCH پایین، هیپوکرومی را نشان می‌دهد [۱۸].

☑ **گستره حجم سلولهای قرمز** (red cell volume distribution width = RDW) میزان تنوع

حجم گلبول‌های قرمز را اندازه‌گیری می‌کند. مقدار طبیعی RDW ۱۴/۵-۱۱/۵ درصد است که در مراحل اولیه کم‌خونی ناشی از کمبود آهن، ویتامین B12 یا فولات ممکن است قبل از این که MCV غیرطبیعی شود، RDW افزایش می‌یابد [۳].

☀ **نکته:** هم در کمبود مزمن آهن و هم در تالاسمی (مینور یا ماژور) آنمی میکروسیتیک وجود دارد. برای افتراق این دو در CBC مقادیر RDW و تعداد گلبول‌های قرمز کمک‌کننده است. در آنمی فقر آهن، RDW افزایش یافته و در تالاسمی مینور نرمال است. همچنین تعداد سلول‌های قرمز در تالاسمی مینور افزایش می‌یابد [۳].

☀ **نکته: معیار منتزر** (Mentzer index) که MCV تقسیم بر تعداد گلبول‌های قرمز است نیز به افتراق این دو کمک می‌کند. در صورتی که این معیار کمتر از ۱۳ باشد به نفع تالاسمی مینور است.

☑ **متوسط غلظت هموگلوبین سلولی** (Mean corpuscular hemoglobin concentration = MCHC) غلظت هموگلوبین را در میانگین گلبول‌های قرمز اندازه‌گیری می‌کند. مقدار نرمال MCHC ۳۶-۳۲ گرم در دسی‌لیتر است. MCHC پایین در کم‌خونی فقر آهن، نقص در سنتز پورفیرین و کم‌خونی همولیتیک مشاهده می‌شود [۳].

☑ **رتیکولوسیت‌ها** (reticulocyte) سلول‌های قرمز با بلوغ متوسط و یک نشان‌گر تولید توسط مغز استخوان هستند. شمارش نرمال رتیکولوسیت‌ها ۲/۵-۰/۵ درصد است [۳]. تعداد رتیکولوسیت‌ها طبق فرمول زیر اصلاح می‌شوند [۱۸]:

$$\text{Retic} \times \frac{\text{Hct patient}}{\text{Hct normal}} \times \frac{1}{\text{shift factor}}$$

$$\text{Hct} = 45 \rightarrow \text{Shift factor} = 1$$

$$\text{Hct} = 35 \rightarrow \text{Shift factor} = 1.5$$

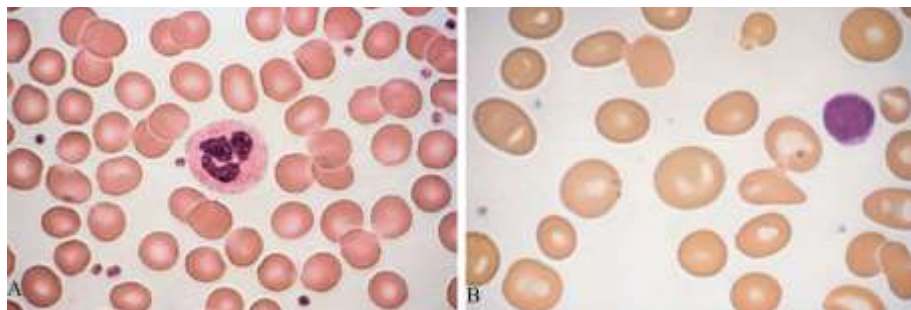
$$\text{Hct} = 25 \rightarrow \text{Shift factor} = 2$$

$$\text{Hct} = 15 \rightarrow \text{Shift factor} = 2.5$$

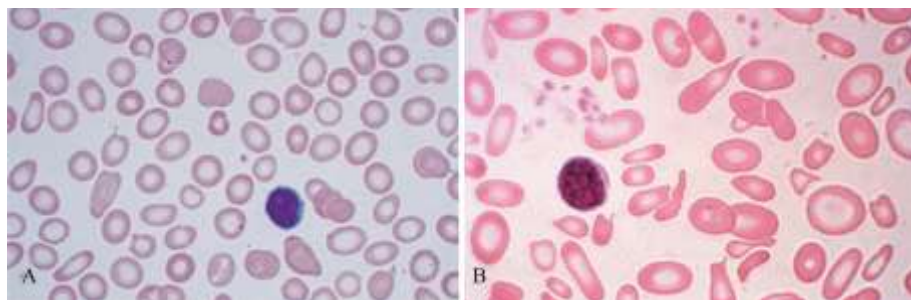
از آنجایی که اکثر بیماران در مقادیر هماتوکریت بین ۲۰ و ۳۰ مراجعه می‌کنند فاکتور شیفت اغلب ۲ در نظر گرفته می‌شود.

کاهش تعداد رتیکولوسیت‌ها نشان‌دهنده اختلال در تولید سلول‌های قرمز و افزایش تعداد آن‌ها نشانگر افزایش سرعت تولید سلول‌های قرمز است [۳].

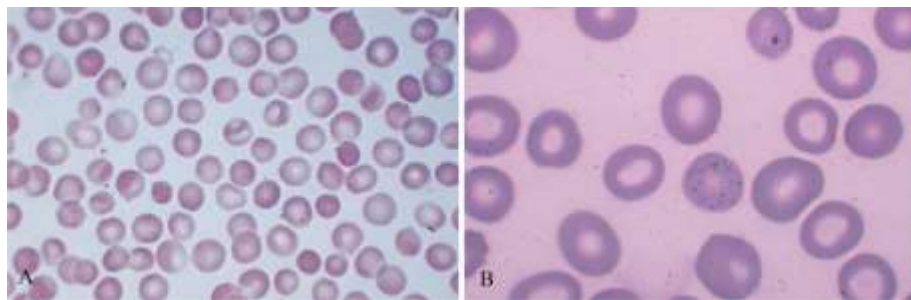
☑ **اسمیرخون محیطی:** برای بررسی آنیزوسیتوز (تفاوت در اندازه گلبول‌های قرمز در آنمی فقر آهن)، پوئی کیلوسیتوز (تفاوت در شکل گلبول‌های قرمز در آنمی فقر آهن)، RBC هسته‌دار و پلی‌کرومازی (RBC آبی خاکستری و RBC با RNA ریبوزومی)، RBC استاله‌دار (آکانتوسیت در بیماری کبدی و اکینوسیت در بیماری کلیوی)، سلول‌های داسی شکل در آنمی سیکل سل و سلول‌های تارگت در تالاسمی و اشکال خاص منجر به تشخیص مثل شیتوسیت (در TTP، HU و DIC)، اسفروسیت (در اسفروسیتوز و آنمی همولیتیک) و مشاهده اشکال گلبول‌های سفید (پلی‌مورفونوکلوثر قطعه قطعه شده در آنمی مگالوبلاستیک) و بلاست و اجسام هاول جولی (Howell Jolly body) در اسپلنکتومی و رؤیت پلاکت‌ها کمک‌کننده است.



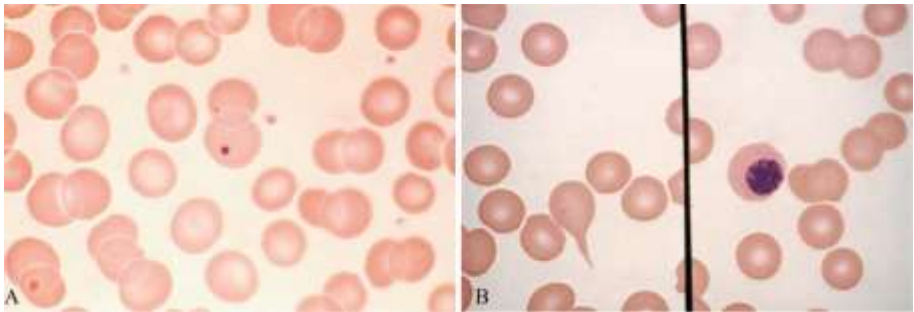
شکل ۶-۷. A، اسمیر خون طبیعی (رنگ‌آمیزی رایت). دید پر قدرت که گلبول‌های قرمز طبیعی، یک نوتروفیل و چند پلاکت عادی را نشان می‌دهد. B، ماکروسیتوز. سلول‌های قرمز بزرگتر از یک لنفوسیت کوچک هستند و دارای هموگلوبین خوبی هستند. گاه ماکروسیت‌ها به شکل بیضی هستند (ماکروالوسیت) [۱۸].



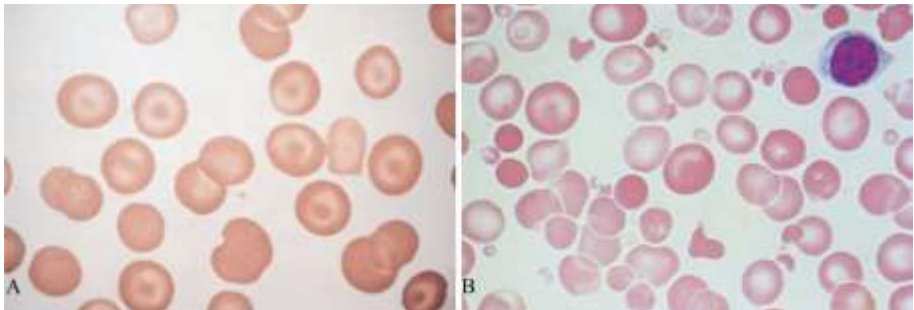
شکل ۶-۸. A، کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک ناشی از کمبود آهن. لنفوسیت‌های کوچک در فیلد به ارزیابی اندازه گلبول‌های قرمز کمک می‌کند. B، کم‌خونی فقر آهن شدید. گلبول‌های قرمز میکروسیت هیپوکرومیک کوچکتر از هسته یک لنفوسیت مرتبط با تغییر قابل توجه در اندازه (anisocytosis) یا آنیزوسیتوز و تفاوت در شکل یا پوئی کیلوسیتوز (poikilocytosis) دیده می‌شوند [۱۸].



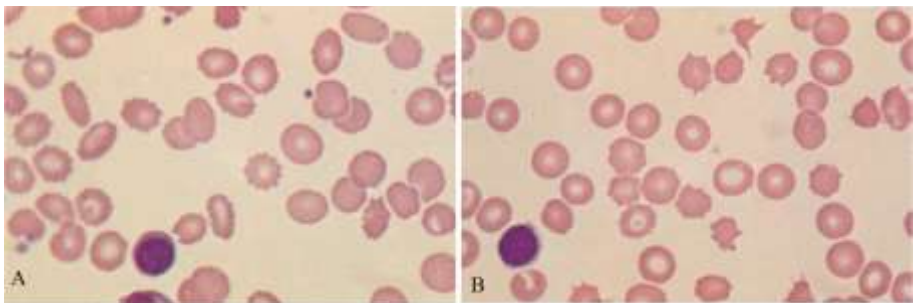
شکل ۶-۹. A، اسفروسیتوز (Spherocytosis)، به سلول‌های هیپروماتیک کوچک بدون ناحیه واضحی در مرکز، توجه کنید. B، سلول قرمز نقطه نقطه (Stippled red cell) و هیپوکرومی خفیف در مسمومیت با سرب [۱۸]



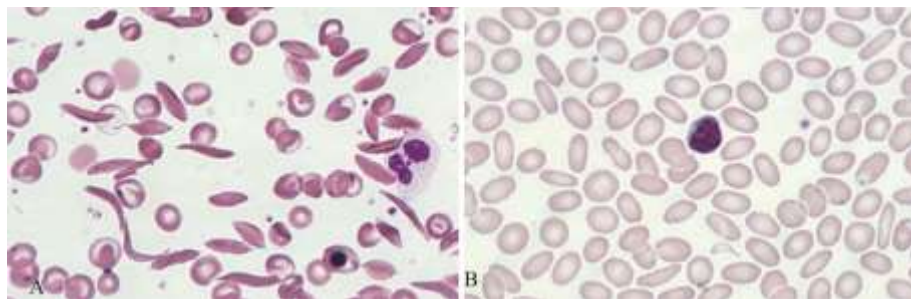
شکل ۶-۱۰. A، اجسام هاول-جولی (Howell-Jolly). در صورت عدم وجود طحال دارای عملکرد، بقایای هسته‌ای از گلبول‌های قرمز خارج نمی‌شوند و به صورت یک اجزاء آبی رنگ هوموژن کوچک در رنگ‌آمیزی رایت باقی می‌مانند. B، تغییرات سلول قرمز در میلو فیبروز. صفحه سمت چپ یک سلول اشکی شکل (tear drop) را نشان می‌دهد. صفحه سمت راست گلبول قرمز هسته‌دار را نشان می‌دهد. این اشکال می‌توانند در میلو فیبروز دیده می‌شوند [۱۸].



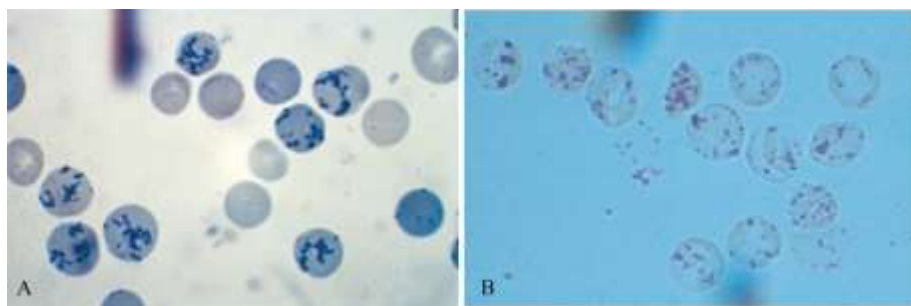
شکل ۶-۱۱. A، سلول‌های هدف (Target cell). سلول‌های هدف از نظر ظاهری شبیه چشم گاو (bull's eye) هستند و در تالاسمی و بیماری کبدی مشاهده می‌شوند. B، تکه‌تکه شدن (fragmentation) سلول‌های قرمز. سلول‌ها ممکن است در صورت وجود اجسام بیگانه در گردش مانند دریچه‌های مکانیکی قلب یا در تنظیم صدمات حرارتی قطعه قطعه شوند [۱۸].



شکل ۶-۱۲. A، اورمی. گلبول‌های قرمز موجود در اورمی ممکن است تعداد زیادی از زواید کوچک خاری با فواصل را نشان دهند. چنین سلول‌هایی، به نام سلول‌های پلیسه‌ای (Burr cell) یا اکتینوسیتها (echinocyte)، به راحتی از آکانتوسیت‌های دارای خار (spiculate) نامنظم که در شکل B نشان داده شده قابل تشخیص است. B، سلول خاری (spur cell) یا آکانتوسیت (acanthocyte) به صورت سلول‌های قرمز با زواید خاری متعدد نامنظم مشخص می‌شوند [۱۸].



شکل ۱۳-۶. A، سلول داسی شکل (Sickle cell) بیماری سلول داسی هموزیگوس. یک گلبول قرمز هسته دار و نوتروفیل نیز در زمینه هستند. B، الیپتوسیتوز (Elliptocytosis) لنفوسیت‌های کوچک در مرکز میدان دید. شکل بیضوی سلول‌های قرمز مربوط به ساختار غشای ضعیف است، که به‌طور معمول به دلیل جهش در اسپکترین (spectrin) ایجاد می‌شود [۱۸].



شکل ۱۴-۶. A، رتیکولوسیت‌ها (Reticulocytes). رنگ‌آمیزی متیلن بلو RNA باقیمانده را در سلول‌های قرمز که به‌تازگی ساخته شده‌اند، نشان می‌دهد. B، اجساد هاینز (Heinz bodies) خون مخلوط شده با محلول هیپوتونیک کریستال ویوله. ماده رنگی رسوبات هموگلوبین دناتوره شده در سلول‌ها است [۱۸].

☑ **بیلی‌روبین، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و هاپتوگلوبولین سرم:** بیلی‌روبین و لاکتات دهیدروژناز

در همولیز افزایش می‌یابند (به‌خصوص بیلی‌روبین غیرمستقیم) و هاپتوگلوبولین کاهش می‌یابد [۱۸].

☑ **آنتی همولیتیک اتوایمون (AIHA)** توسط آزمایش **یا کومبس مستقیم** تشخیص داده می‌شود [۱].

☑ از آزمایش **کومبس مستقیم** (Dorect Coombs) یا **آگلوتینین مستقیم** (DAT)، برای شناسایی آنتی‌بادی‌های روی گلبول‌های قرمز استفاده می‌شود. این آزمایش در آنتی همولیتیک اتوایمون (AIHA)، واکنش‌های انتقال خون و برخی از کم‌خونی‌های همولیتیک ناشی از دارو مثبت است.

آزمایش کومبس غیرمستقیم آنتی‌بادی‌های موجود در سرم را مشخص می‌کند و اغلب برای مطابقت فرآورده‌های خونی قبل از ترانسفوزیون به‌کار می‌رود [۳].

☑ **شروع آنتی همولیتیک اتوایمون (AIHA)** اغلب ناگهانی است و با افت سطح هموگلوبین در طول چند روز حتی تا ۴ گرم در دسی‌لیتر، زردی، افزایش رتیکولوسیت و لاکتات دهیدروژناز، کاهش هاپتوگلوبولین و اسفروسیتوز (افزایش MCHC) و اغلب اسپلنومگالی مشخص می‌شود. زمانی که همولیز داخل عروقی رخ دهد

هموگلوبینوری علامت هشدار دهنده خواهد بود [۱].

در صورت بروز ترومبوسیتونی ایمنی به‌طور همزمان سندرم ایوانز ایجاد می‌شود که در کودکان می‌تواند تظاهراتی از نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) باشد [۱].

جدول ۱۸-۶. تشخیص آنمی میکروسیتیک [۱]

آزمایش	فقر آهن	التهاب	تالاسمی	آنمی سیدروبلاستیک
اسمیر	میکرو / هیپو	نرمال میکرو / هیپو	میکرو / هیپو با سلول هدف	متغیر
آهن سرم (mcg/dL)	کمتر از ۳۰	کمتر از ۵۰	نرمال یا بالا	نرمال یا بالا
TIBC (mcg/dL)	بیشتر از ۳۶۰	کمتر از ۳۰۰	نرمال	نرمال
درصد اشباع	کمتر از ۱۰	۱۰ تا ۲۰	۳۰ تا ۸۰	۳۰ تا ۸۰
فریتین (mcg/dL)	کمتر از ۱۵	۳۰ تا ۲۰۰	۵۰ تا ۳۰۰	۳۰۰ تا ۵۰
الگوی هموگلوبین در الکتروفورز	نرمال	نرمال	در بتا تالاسمی غیرنرمال، در آلفا تالاسمی می‌تواند نرمال باشد	نرمال

جدول ۱۹-۶. تظاهرات مشترک در بیماران مبتلا به اختلالات همولیتیک [۱]

معاینه کلی سایر یافته‌های فیزیکی سطح هموگلوبین MCH، MCV رتیکولوسیت‌ها بیلی‌روبین لاکتات دهیدروژناز هپتوگلوبین	زردی رنگ پریدگی طحال ممکن است بزرگ شود. برجسته شدن استخوان جمجمه در موارد شدید مادرزادی از حالت نرمال تا به شدت کاهش یافته معمولاً افزایش یافته معمولاً افزایش یافته تقریباً همیشه افزایش یافته است (عمدتاً غیرکنزوجه) افزایش یافته (تا ۱۰ برابر نرمال با همولیز داخل عروقی) اگر همولیز حداقل تا قسمتی داخل عروقی باشد، کاهش یافته است یا وجود ندارد
--	---

☑ **آزمایش کامل ادرار (U/A)** می‌تواند به تشخیص هموگلوبینوری که در همولیز داخل عروقی ایجاد می‌شود کمک کند.

☑ **سطح آهن سرم (serum iron)** مقدار آهن در گردش را نشان می‌دهد که به انتقال دهنده (ترانسفرین) منتقل می‌شود. در آهن سرم یک تغییر روزانه وجود دارد. دامنه طبیعی آهن سرم ۵۰ تا ۱۵۰ میکروگرم در دسی لیتر است [۱].

☑ **ظرفیت کل اتصال آهن (Total Iron-Binding Capacity = TIBC)** یک ارزیابی غیرمستقیم از ترانسفرین در گردش است. و دامنه طبیعی برای TIBC، ۳۰۰ تا ۳۶۰ میکروگرم در دسی لیتر است [۱].

☑ **اشباع ترانسفرین،** که به طور معمول ۲۵ تا ۵۰ درصد است، با فرمول زیر بدست می‌آید [۱]:

$$\text{Transferrin saturation} = \text{Serum iron} \times 100 \div \text{TIBC}$$

حالت‌های کمبود آهن با سطح اشباع کمتر از ۲۰ درصد همراه هستند. اشباع ترانسفرین بیشتر از ۵۰ نشان می‌دهد که مقدار نامتناسب آهن متصل به ترانسفرین به بافت‌های غیراریتروئید تحویل داده می‌شود. اگر این کار برای مدت طولانی ادامه یابد، ممکن است اضافه بار آهن در بافت رخ دهد [۱].

☑ **فریتین:** آهن آزاد برای سلول‌ها سمی است و بدن مجموعه‌ای از مکانیسم‌های دقیق محافظ برای اتصال آهن در اجزای مختلف بافت را ایجاد کرده است. در درون سلول‌ها، آهن به عنوان فریتین (ferritin) یا هموسیدرین (hemosiderin) به پروتئین ذخیره می‌شود. در شرایط پایدار، سطح فریتین سرم با کل آهن موجود در بدن ارتباط دارد و سطح فریتین سرم مناسب ترین آزمایشگاه برای تخمین ذخیره آهن است. در مردان بالغ مقادیر فریتین سرم به طور متوسط ۱۰۰ میکروگرم در لیتر است؛ در حالی که زنان بالغ مقادیر متوسط ۳۰ میکروگرم در لیتر دارند. با کم شدن ذخایر آهن، فریتین سرم به کمتر از ۱۵ میکروگرم در لیتر کاهش می‌یابد. این سطوح، مشخص کننده آن هستند که آهن در بدن موجود نیست [۱].

☑ سطح فریتین سرم از **رنگ‌آمیزی مغز استخوان** برای اضافه بار آهن، نشان‌گر بهتری است. با این وجود، علاوه بر ذخیره سازی آهن، رنگ آمیزی مغز استخوان برای آهن اطلاعاتی را در مورد رساندن موثر آهن به گلبول‌های قرمز در حال توسعه ارائه می‌دهد. به طور معمول، هنگامی که اسمیر مغز استخوان برای آهن رنگ‌آمیزی می‌شود، ۲۰ تا ۴۰ درصد از گلبول‌های قرمز در حال رشد، به نام (sideroblasts)، به وجود می‌آیند که گرانول‌های فریتین قابل مشاهده در سیتوپلاسم خود دارند. این میزان آهن بیش از مقدار لازم برای سنتز هموگلوبین است. در حالت هایی که رها سازی آهن از محل‌های ذخیره سازی مسدود شده است، آهن رتیکولاندوتلیال قابل ردیابی است و سیدرو بلاست وجود ندارد یا تعداد آن‌ها کم است. در سندرم‌های میلودیسپلاستیک، اختلال عملکرد میتوکندری ایجاد می‌شود و تجمع آهن در میتوکندری به صورت گردنبند در اطراف هسته اریترو بلاست ظاهر می‌شود. به چنین سلول‌هایی به عنوان سیدرو بلاست حلقه‌ای گفته می‌شود [۱].

☑ سطح **پروتوپورفیرین** (protoporphyrin) گلبول‌های قرمز: پروتوپورفیرین یک واسطه در مسیر سنتز هم است. در شرایطی که سنتز هم مختل می‌شود، پروتوپورفیرین در سلول قرمز تجمع می‌یابد. مقادیر طبیعی آن کمتر از ۳۰ میکروگرم در دسی لیتر سلول‌های قرمز است. در فقر آهن، مقادیر ۱۰۰ میکروگرم بر دسی لیتر دیده می‌شود. شایع ترین علل افزایش سطح پروتوپورفیرین گلبول‌های قرمز، کمبود نسبی یا مطلق آهن یا مسمومیت با سرب است [۱].

☑ سطح سرمی **پروتئین گیرنده ترانسفرین** (Transferrin receptor protein = TRP): از آن‌جا که سلول‌های اریتروئید بیشترین تعداد گیرنده ترانسفرین را دارند و از آن‌جا که پروتئین گیرنده ترانسفرین (TRP) توسط سلول‌ها به گردش خون منتقل می‌شود، سطح سرمی TRP منعکس کننده کل توده اریتروئید مغز استخوان است. شرایط دیگری که سطح TRP در آن بالا می‌رود کمبود آهن مطلق است. مقادیر عادی ۴-۹ میکروگرم در لیتر است که توسط روش ایمنواسی تعیین می‌شود. این آزمایش به همراه فریتین سرم، جهت تمایز بین فقر آهن و کم خونی التهاب پیشنهاد شده است [۱].

☑ در موارد افزایش حجم متوسط سلولی (MCV) افزایش یافته، در صورت نرمال بودن RDW، تشخیص‌هایی از قبیل سوء مصرف الکل، بیماری کبدی، هیپوتیروئیدی، سندرم‌های میلودیسپلاستیک و علل دارویی مطرح می‌شود. در صورتی که RDW بالا باشد، کمبود ویتامین B12 یا فولات مطرح می‌شود و باید سطح کوبالامین و فولات یا هموسیستئین اندازه گیری شود [۳].

☑ در **کمبود کوبالامین یا فولات** در لام خون محیطی، ماکروسیت‌های بیضی شکل، معمولاً با آنیزوسیتوز

قابل توجه و پوئی کیلو سیتوز، ویژگی اصلی هستند. MCV معمولاً بیشتر از FL ۱۰۰ است مگر این که علت میکروسیتوز (به عنوان مثال فقر آهن یا صفت تالاسمی) نیز وجود داشته باشد. برخی از نوتروفیل‌ها به صورت هیپرسگمانته (بیش از پنج لوب هسته‌ای) هستند. به دلیل کاهش گرانولوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها، ممکن است لکوپنی وجود داشته باشد، (اما معمولاً بیش از ۱۵۰۰ در میکرولیتر). تعداد پلاکت‌ها ممکن است به میزان متوسط کاهش یابد (به ندرت به کمتر از ۴۰۰۰۰ در میکرولیتر). شدت همه این تغییرات به موازات درجه آنمی است. در یک بیمار غیر آنمیک، ممکن است تنها نشانه اختلال زمینه‌ای، وجود چند ماکروسیت و نوتروفیل‌های هیپرسگمانته در خون محیطی باشد. مغز استخوان اغلب هیپرسلولار است و کم خونی ناشی از اریتروپوئیز ناکارآمد است [۱].

☑ مقادیر سرمی طبیعی **کوبالامین سرم** از ۱۱۸-۱۴۸ پیکومول در لیتر (۱۶۰ تا ۲۰۰ نانوگرم در لیتر) است. به طور کلی، هرچه کمبود کوبالامین شدیدتر باشد، سطح کوبالامین سرم پایین‌تر است. در مواردی که علائم بالینی آنمی پرنیسپوز (Pernicious anemia = PA) وجود دارد، ویتامین B12 سرم طبیعی تشخیص این بیماری را رد نمی‌کند. سطح متیل‌مالونیک اسید (Methylmalonic acid = MMA) سرم در آنمی پرنیسپوز (PA) درمان نشده افزایش می‌یابد (به مطالب بعدی مراجعه کنید). ممکن است کمبود فولات و ترانس کوبالامین ۱، قرص‌های ضدبارداری خوراکی و میلوم مولتیپل با مقادیر پایین B12 سرم همراه باشند. از طرف دیگر، سطح بالای B12 سرم اغلب به دلیل افزایش سطح سرمی ترانس کوبالامین ۱ است و می‌تواند ناشی از وجود بیماری‌های کبدی، کلیوی یا میلوپروفیتراتیو یا سرطان پستان، روده بزرگ یا کبد باشد [۱].

☑ در بیمارانی که کمبود کوبالامین برای ایجاد آنمی یا نوروپاتی کافی باشد، سطح **متیل‌مالونیک اسید** (Methylmalonic acid = MMA) سرم افزایش می‌یابد. سطح متیل‌مالونیک اسید (MMA) سرم در بیماران دارای نارسایی کلیوی در نوسان است. افزایش خفیف سطح سرمی MMA و / یا هموسیستئین در ۳۰ درصد از داوطلبان ظاهراً سالم اتفاق می‌افتد که این یافته‌ها نقاط برش دقیق برای سطح MMA و هموسیستئین طبیعی را زیر سوال می‌برد [۱].

☑ **هموسیستئین (homocysteine)** سرم در کمبود کوبالامین و کمبود فولات اولیه افزایش می‌یابد اما ممکن است در سایر شرایط مثل بیماری مزمن کلیوی، اعتیاد به الکل، سیگار کشیدن، کمبود پیریدوکسین، هیپوتیروئیدی، درمان با استروئیدها، سیکلوسپورین و سایر داروها نیز افزایش یابد. بنابراین، برای تشخیص کمبود کوبالامین یا فولات، باید سطح هموسیستئین به دقت تعبیر شود [۱].

☑ **آسپیراسیون مغز استخوان** در موارد زیر انجام می‌شود: (۱) آنمی به علت کاهش تکثیر؛ (۲) بررسی ذخایر آهن (فریتین موجود در سیدروبلاست‌ها یا هموسیدرین)؛ (۳) میلو فیروز؛ (۴) نقص تکاملی گلبول قرمز؛ (۵) بیماری ارتشاحی [۱۸].

نسبت میلوئید به اریتروئید در آنمی هیپروپروفیتراتیو (رتیکولوسیت کمتر از ۲) ۳-۲ به ۱ و در آنمی همولیتیک (رتیکولوسیت بالای ۳) ۱ به ۱ است. در اختلالات تکامل گلبول قرمز بین نسبت میلوئید به اریتروئید و شاخص تولید رتیکولوسیت تناسبی وجود ندارد [۱۸].



شکل ۱۵-۶. تقسیم‌بندی فیزیولوژیک آنمی‌ها [۱۸]. مثال‌ها: همولیز داخل عروقی: هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)، نقائص متابولیک: نقص گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز (G6PD)؛ نقص غشا: اسفروسیتوز؛ هموگلوبینوپاتی: آنمی داسی شکل (SCA)؛ تخریب ایمنی: آنمی همولیتیک اتوایمون (AIHA)؛ همولیز قطعه قطعه شدن: انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP)

درمان آنمی

در آنمی‌های خفیف تا متوسط بهتر است پیش از رسیدن به تشخیص علت ویژه، درمان انجام نشود. درمان مناسب اغلب بستگی به علت آنمی دارد. به‌ندرت در موارد حاد ممکن است شدت آنمی به حدی باشد که پیش از رسیدن به تشخیص نیاز به ترانسفوزیون گلبول قرمز باشد [۱۸]. در اغلب موارد، بیماران مبتلا به کم خونی با هموگلوبین ۷ گرم در دسی‌لیتر یا کمتر از ترانسفوزیون سود می‌برند [۳] مگر آن که نارسایی قلبی یا بیماری ایسکمیک قلبی وجود داشته باشد (به مبحث انتقال خون از همین فصل مراجعه کنید).

درمان آنمی فقر آهن

☑ درمان آنمی فقر آهن به شدت آنمی بستگی دارد. موارد بسیار شدید و همراه نارسایی قلب و عروقی نیاز به تزریق گلوبول قرمز فشرده (RBC) دارند. افراد بدون علامت معمولاً با آهن خوراکی درمان می‌شوند که پس از اصلاح کم خونی باید درمان ۶-۱۲ ماه ادامه یابد تا ذخایر آهن (۵/۰ تا ۱ گرم) تکمیل شود [۱].

☑ در درمان با آهن خوراکی دوز ۲۰۰ میلی‌گرم آهن المنتال در روز لازم است تا جذب آهن حدود ۵۰ میلی‌گرم روزانه حاصل شود. عارضه قرص آهن مشکلات گوارشی شامل درد شکم، تهوع و استفراغ و یبوست در ۲۰-۱۵ درصد موارد است و راهکار مقابله با آن کاهش دوز و استفاده از فرآورده‌های آهسته رهش است. به دنبال تجویز آهن ابتدا علائم بهبود می‌یابند؛ رتیکولوسیت‌ها ظرف مدت ۷-۴ روز و حداکثر ۱ تا ۵/۱ هفته افزایش می‌یابند و هموگلوبین و در آخر ذخایر آهن اصلاح می‌شوند. عدم پاسخ به منزه عدم مصرف صحیح دارو، تشخیص غلط یا کاهش جذب است. جهت بررسی میزان جذب، دو قرص آهن با معده خالی به بیمار داده شده و دو ساعت بعد سطح سرمی آهن اندازه‌گیری می‌شود. سطح سرمی آهن ۱۰۰ میکروگرم در دسی‌لیتر نرمال است [۱]. قرص آهن اغلب با غذا تجویز می‌شود.

R_x Ferrous sulfate (Tab 325 mg, 65 mg elemental iron, ~20% elemental iron) 3-4 tab/day [1] or 65 to 200mg elemental iron/day PO in up to 3 divided doses [13]
Or: Ferrous-glycine-sulfate (Enteric coated cap 567.66 mg/100mg elemental iron) 1 tab PO tid

☑ آهن تزریقی در مواردی توصیه می‌شود که بیمار قادر به تحمل خوراکی نباشد؛ به علت اتلاف خون دائمی نیاز به آهن داشته باشد یا به صورت حاد نیاز به آهن داشته باشد [۱]. فروموکسیتول (ferumoxytol) یا فراهم (feraheme) حاوی ۵۱۰ میلی‌گرم آهن است؛ گلوکونات فریک سدیم (ferlecit) حاوی ۶۲/۵ میلی‌گرم آهن المنتال، سوکروز آهن (venofer) حاوی ۲۰۰ میلی‌گرم آهن و کربوکسی مالتوز فریک (injectafer) حاوی ۷۵۰ میلی‌گرم آهن هستند. در افراد دچار نارسایی کلیوی جذب خوراکی آهن کم است و در مراکز دیالیز، آهن تزریقی سوکروز آهن (venofer) ۱۰۰ میلی‌گرم هفتگی تا ده هفته جهت پاسخ به ارتروپویتین تجویز می‌شود [۱].

در فرآورده‌های تزریقی حاوی دکستران خطر آنافیلاکسی و آلرژی زیاد است. سایر عوارض شامل تب خفیف، بثورات پوستی و درد مفاصل است که وابسته به دوز هستند و منعی برای استفاده مجدد نیستند. میزان آهن مورد نیاز برای هر بیمار طبق فرمول زیر محاسبه می‌شود [۱]

میزان آهن = $\frac{2}{3} \times \text{وزن بدن (kg)} \times (15 - \text{هموگلوبین بیمار}) + 1000$ یا ۵۰۰ میلی‌گرم (ذخیره آهن)
 فرآورده‌های آهن (نوع دکستران با دوز بالای ۱۰۰ میلی‌گرم) را می‌توان در دکستروز ۵ درصد یا نرمال سالین ۰/۹ درصد رقیق کرد [۱] و پس از دوز آزمایشی (۲۵ میلی‌گرم) آن را در عرض ۹۰-۶۰ دقیقه تزریق کرد.

درمان کمبود کوبالامین (ویتامین B12)

☑ درمان کمبود کوبالامین جایگزین کردن آن است. هیدروکسی کوبالامین یا سیانو کوبالامین برای تزریق در دسترس هستند. رتیکولوسیتوز ۴-۵ روز پس از درمان شروع می‌شود و در روز هفتم به اوج می‌رسد.

R_x Hydroxy cobalamine (Injection 1mg/ml) 1000mcg IM every 3 to 7 day for 6 doses; then 1000mcg every 3 month [1].

☑ از آنجا که حتی در صورت عدم موفقیت کامل جذب فیزیولوژیکی وابسته به فاکتور داخلی (IF)، بخش کوچکی از کوبالامین به طور انفعالی از طریق غشاهای مخاطی جذب می‌شود، در آنمی پرنیسیوز (PA) از

دوزهای بالای خوراکی روزانه (۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ میکروگرم) سیانوکوبالامین (cyanocobalamin) برای جایگزینی استفاده می‌شود (به‌خصوص در کانادا و سوئد). همچنین برای کسانی که در آنها تزریقات به دلیل تمایل به خونریزی مشکل است و افرادی که ممکن است درمان خوراکی را تحمل نکنند، پیشنهاد شده است که درمان زیرزبانی انجام شود. درمان خوراکی با کوبالامین حتی با دوزهای پایین ۵۰ میکروگرم در روز ممکن است نقش بیشتری در درمان سوء جذب ویتامین B12 داشته باشد [۱].

☑ تزریق ویتامین B12 با وجود سطح سرمی B12 و فولات و شمارش خون طبیعی در مولتیپل اسکلروز و سندرم خستگی مزمن / آنسفالومیلیت میالژیک (myalgic encephalomyelitis = ME) انجام شده که شاید بیشتر اثرات آن به علت اثر دارونما باشد [۱].

درمان کمبود فولات

☑ درمان کمبود فولات جایگزینی به صورت خوراکی تا ۴ ماه است که در بیماران مبتلا به تالاسمی هم تجویز می‌شود. قبل از درمان کمبود فولات باید کمبود کوبالامین اصلاح شود. ۱ تا ۲ هفته پس از درمان، افزایش پلاکت ایجاد می‌شود. در صورتی که پلاکت بیش از ۸۰۰۰۰۰ در میکرولیتر شود، آسپیرین تجویز می‌شود [۱].

Rx Folic acid (Tab 1mg, 5mg) 5-15mg/day [1]

☑ موارد تجویز فولیک اسید پیش‌گیرانه (۱ میلی‌گرم روزانه) عبارتند از: (۱) بیماران دیالیزی مزمن؛ (۲) تغذیه کامل تزریقی (TPN)؛ (۳) کاهش هموسیستئین؛ (۴) همراه با داروی متوتروکسات؛ (۵) بهبود عملکرد شناختی در افراد مسن؛ (۶) بارداری (قبل از لقاح تا سه ماه بعد همراه با قرص آهن، در صورت سابقه تولد نوزاد با نقایص لوله عصبی مصرف در تمام طول بارداری به میزان ۵ میلی‌گرم در روز)؛ (۷) شیرخوارگی (نارس بودن همراه با تعویض خون، مشکلات تغذیه‌ای، عفونت، اسهال و استفراغ مکرر و وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم) [۱].

☑ فولینیک اسید (۱۰ میلی‌گرم وریدی ۴ بار در روز) در سمیت با داروهای مهارکننده دی‌هیدروفولات ردوکتاز مثل متوتروکسات و تری‌متوپریم سولفامتوکسازول کاربرد دارد [۱].

درمان آنمی داسی شکل (SCA)

☑ معاینه چشم از نظر رتینوپاتی، پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در اقدامات تهاجمی، در موارد اسپلنکتومی خود به خودی و واکسیناسیون علیه پنوموکوک، مننگوکوک و هموفیلوس آنفلوانزا در اوایل زندگی لازم است.

☑ در صورت نیاز بیمار در ICU بستری می‌شود.

☑ **اکسیژن** باید تجویز شود. تزریق خون بحرانیها را کوتاه نمی‌کند [۱].

☑ درمان آنمی سلول داسی شکل در **بحران‌های حاد دردناک** عبارت است از: هیدراتاسیون شدید، ارزیابی علت زمینه‌ای و مصرف ضددردهای مخدر مثل مورفین یا مه‌پریدین (پتیدین) یا کتورولاک (۶۰-۳۰ میلی‌گرم ابتدا و بعد ۳۰-۱۵ میلی‌گرم هر ۸-۶ ساعت). تجویز دارو توسط پزشک یا توسط پمپ تحت کنترل خود بیمار صورت می‌گیرد. استنشاق اکسید نیتریک می‌تواند به صورت کوتاه مدت موجب کاهش درد شود اما باید مراقب هیپوکسی و دپرسیون تنفسی بود [۱].

Rx Morphine sulfate (Injection 10mg) 0.1-0.15mg/kg q3-4h [1]

Or: Pethedine (Injection 100mg) 0.75-1.5mg/kg q2- 4h [1]

☑ در **سندرم سینه حاد** علاوه بر هیدراتاسیون با احتیاط و بستری در ICU، تجویز اکسیژن و مراقبت‌های

حمایتی، باید تزریق خون جهت حفظ هماتوکریت به بالای ۳۰ و در صورتی که اشباع اکسیژن شریانی به کمتر از ۹۰ درصد سقوط کند، **تعویض اورژانس خون** انجام شود [۱].

☑ **هیدروکسی اوره** باعث افزایش هموگلوبین جنینی می‌شود و در کسانی که حملات مکرر سندرم سینه حاد دارند یا بیش از ۳ حمله نیازمند بستری در سال دارند تجویز می‌شود. خطر دیسکرازی یا تئوپلاسم مغز استخوان با این دارو کم است. گلوبول سفید باید بین ۸۰۰۰-۵۰۰۰ در میکرولیتر حفظ شود [۱].

Rx Hydroxyurea (Cap 50mg) 10-30mg/kg/day [1]

☑ تعویض خون پیش‌گیرانه ممکن است باعث کاهش سکنه مغزی در اطفال شود و در صورت بروز سکنه مغزی باید هر ۳-۵ سال این اقدام صورت گیرد. درمان قطعی آنمی سیکل سل پیوند مغز استخوان است (به خصوص در موارد تکرار کریزها در اوایل زندگی، نوتروفیل بالا و سندرم دست و پا)، ولی در کودکان بی‌خطرتر است. نقش ژن درمانی مورد بررسی است [۱].

☑ عوارض آنمی داسی شکل نارسایی کلیه، افزایش فشارخون شریان ریوی، سیکل سل کاردیومیوپاتی و بیماری عروق کرونر زود هنگام است. پیوند کلیه در آنمی سیکل سل بلامانع است، ولی به دلیل افزایش خطر عفونت، تعداد و شدت کریزهای بیمار افزایش می‌یابد [۱].

درمان آنمی همولیتیک اتوایمون (AIHA)

☑ آنمی همولیتیک اتوایمون (AIHA) حاد شدید یک اورژانس پزشکی است. درمان فوری شامل ترانسفوزیون گلوبول‌های قرمز است که ممکن است با مشکل مواجه باشد زیرا ممکن است بسیاری از واحدهای خونی سازگار نباشند. در مواردی که خون cross match شده یافت نشود، ترانسفوزیون گلوبول‌هایی که از نظر ABO مطابقت شده‌اند انجام می‌شود که اگرچه ممکن است منجر به تخریب قسمتی از خون تزریقی شود، تخریب از سلول‌های خود بیمار بیشتر نیست و جان بیمار نجات می‌یابد [۱]. درمان با اسیدفولیک توصیه می‌شود.

☑ اگر کم‌خونی بلافاصله تهدیدکننده زندگی نباشد، باید از انتقال خون خودداری شود زیرا ممکن است مشکلات سازگاری با ترانسفوزیون هر واحد خون خون افزایش یابد. در عوض درمان با **پردنیزون** به سرعت آغاز می‌شود، که حداقل در یک نیمی از بیماران منجر به بهبود سریع می‌شود [۱]. اغلب در عرض ۳-۴ روز هموگلوبین افزایش می‌یابد. پردنیزون تا هنگامی که هموگلوبین به اندازه طبیعی برسد ادامه می‌یابد و سپس تا میزان ۲۰ میلی گرم در روز کاهش داده می‌شود و بعد از آن در یک دوره چند ماهه به تدریج قطع می‌شود.

Rx Prednisone (Tab 50mg) 1mg/kg/day [1]

☑ **ریتوکسیماب (rituximab)** که یک آنتی‌بادی ضد CD20 است با دوز کم ۱۰۰ میلی گرم در هفته برای ۴ هفته، همراه با پردنیزون به عنوان بخشی از درمان خط اول مورد استفاده قرار می‌گیرد. به نظر می‌رسد این رویکرد همچنین باعث کاهش میزان عود می‌شود که در آنمی همولیتیک اتوایمون یک اتفاق رایج است [۱].

☑ در بیمارانی که دچار عود شده‌اند و یا به درمان طبی مقاوم هستند، ممکن است اسپلنکتومی در نظر گرفته شود. این روش بیماری را درمان نمی‌کند، اما می‌تواند با از بین بردن محل اصلی همولیز، مزایای قابل توجهی ایجاد کند و باعث بهبود کم‌خونی یا کاهش نیاز به سایر درمان‌ها می‌شود. البته اسپلنکتومی دارای عوارضی مثل افزایش خطر ابتلا به سپسیس و ترومبوز است [۱].

☑ از زمان معرفی ریتوکسیماب، آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین و ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) به عوامل خط دوم یا سوم تبدیل شده‌اند [۱]. در کسانی که به درمان پاسخ ندهند و یا دچار عود شوند،

درمان طولانی مدت با دوز پایین پردنیزون، آزاتیوپرین (۱۵۰-۱۰۰ میلی گرم در روز) یا سیکلوسپورین (۵۰-۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در دو دوز منقسم) یا مایکوفنیلات موفتیل (سلسپت شروع با ۵۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم در روز و سپس ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم در روز) یا سیکلوفسفامید (۱۰۰ میلی گرم در روز خوراکی یا ۷۰۰-۵۰۰ میلی گرم وریدی هر ۳-۴ هفته) یا دانازول (۸۰۰-۶۰۰ میلی گرم در روز) انجام می‌شود. گزارشاتی مبنی بر پاسخ درمانی به دوز بالای IVIG (۱۰۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن وریدی در هر روز تا ۵ روز) وجود دارد [۲۰].

☑ در موارد مقاوم بسیار نادر، ممکن است لازم باشد شیمی درمانی تخریب کننده و به دنبال آن پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ یا آلوژنیک خون ساز انجام شود [۱].

☑ در **همولیز ناشی از آنتی‌بادی‌های سرد واکنشی** درمان در فاز حاد نگهدارنده است و در صورت لزوم تزریق خون باید خون تا ۳۷°C گرم شود [۲]. تعویض پلاسما دشوار ولی منطقی است و با فواصل کوتاه می‌تواند انجام شود [۱]. درمان به گلوکوکورتیکوئیدها مقاوم است [۳]. درمان عامل زمینه‌ای مثل نئوپلاسم منجر به کاهش تیتراژ آنتی‌بادی و همولیز می‌شود. کلرامبوسیل و سیکلوفسفامید در درمان گاموپاتی مونوکلونال به کار می‌روند ولی کارایی اندکی دارند. اسپلنکتومی نیز در درمان بی‌ارزش است. بهترین درمان تظاهرات پوستی این اختلال نگاه داشتن بیمار در محیط گرم است.

درمان خط اول در بیماری **آگلوتینین سرد** که در ماکروگلوبولینمی والدن اشتروم دیده می‌شود ریتوکسی‌ماب است و با بهبود در ۶۰ درصد بیماران همراه است. در صورت عود بیماری دوره مجدد ریتوکسی‌ماب یا ترکیب ریتوکسی‌ماب-فلودارابین مؤثر است [۱]. در موارد گاموپاتی مونوکلونال با اهمیت نامشخص (Monoclonal gammopathy of undetermined significance = MGUS) از بورتزومیب (bortezomib) استفاده می‌شود [۱۹].

☑ **هموگلوبینوری حمله‌ای ناشی از سرما** اغلب به گلوکوکورتیکوئید مقاوم است [۳]. در صورتی که هموگلوبینوری حمله‌ای ناشی از سرما به علت سیفلیس باشد به درمان سیفلیس پاسخ می‌دهد. نوع خودایمنی مزمن ممکن است به پردنیزولون، آزاتیوپرین یا سیکلوفسفامید پاسخ دهد ولی به اسپلنکتومی پاسخ نمی‌دهد.

درمان هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)

☑ تریاد تشخیصی آن همولیز با هماچوری، پان‌سیتوپنی و افزایش خطر ترومبوز وریدی است. تشخیص قطعی این وضعیت با پراکندگی بای‌مودال سلول‌ها با جمعیت مجزای CD55 و CD59 منفی در حداقل ۵ درصد از کل گلبول‌های قرمز و حداقل ۲۰ درصد از کل گرانولوسیت‌ها برای **هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)** است [۸].

☑ **تزریق خون** برای سرکوب تولید گلبول‌های قرمز و بالا بردن هموگلوبین الزامی است و تزریق گلبول قرمز شسته شده ارجح است [۱].

☑ درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی ممکن است به ویژه در بهبود ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی شدید اندیکاسیون داشته باشد. تجویز طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها اندیکاسیون ندارد و به دلیل عوارض جانبی ممنوع است [۱]. در صورت تشدید همولیز با روندهای التهابی به صورت کوتاه مدت درمان با **پردنیزون** یک روز در میان گاه مفید است.

- ☑ درمان ترومبولیتیک با فعال کننده پلاسمینوژن بافتی بعد از ترومبوز شدید ممکن است اندیکاسیون داشته باشد؛ در هر بیمار با ترومبوز وریدی عمقی (DVT) در هر مکان در شکم یا اندام‌ها پروفیلاکسی منظم با داروهای ضد انعقاد باید انجام شود [۱].
- ☑ تجویز مکمل‌های اسید فولیک (حداقل ۳ میلی‌گرم در روز) و آهن در صورت نیاز انجام می‌شود [۱].
- ☑ استفاده از **اکولیزوماب** (eculizumab) که یک آنتی‌بادی انسانی علیه پروتئین C5 کمپلمان است به‌صورت وریدی هر ۱۴ روز یک پیشرفت بزرگ در درمان این بیماری است. گلوبولین ضد تیموسیت (Anti-thymocyte globulin = ATG) و سیکلوسپورین را همزمان با اکولیزوماب می‌توان تجویز کرد [۱].
- ☑ **پیوند آلونژیک مغز استخوان** باعث بهبود می‌شود [۱].

درمان کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز (G6PD)

آنمی همولیتیک ناشی از کمبود G6PD، تا حد زیادی، با جلوگیری از قرار گرفتن در معرض عوامل محرک قابل پیشگیری است. در افراد مبتلا به کمبود G6PD، فاویسم با اجتناب از خوردن باقالی قابل پیشگیری است. در بیشتر موارد به درمان خاصی نیاز نیست، اما اگر کم خونی شدید باشد ممکن است یک اورژانس پزشکی به ویژه در کودکان باشد که نیاز به اقدام فوری از جمله انتقال خون دارد. اگر نارسایی حاد کلیوی وجود داشته باشد، ممکن است همودیالیز لازم باشد، اما اگر بیماری کلیوی قبلی وجود نداشته باشد، بهبودی یک قاعده است [۱]. هیدراتاسیون بیمار ممکن است برای پیش‌گیری از نارسایی کلیه مفید باشد [۲].

درمان اسفروسیتوز ارثی

درمان اسفروسیتوز ارثی **اسپلنکتومی** است. در موارد خفیف، از اسپلنکتومی اجتناب می‌شد. در موارد متوسط، اسپلنکتومی تا بلوغ به تاخیر انداخته می‌شود. در موارد شدید، اسپلنکتومی در سن ۴-۶ سالگی توصیه می‌شود. واکسیناسیون ضدپنوموکوک قبل از اسپلنکتومی ضروری است؛ در حالی که تجویز پنی‌سیلین پیش‌گیرانه مورد بحث است. کوله‌سیستکتومی نباید بدون اسپلنکتومی انجام شود چون منجر به سنگ صفراوی داخل کبدی می‌شود [۱].

برای مطالعه درمان پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP)، سندرم همولیتیک اورمیک (HUS) و انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) به مبحث اختلالات خونریزی دهنده از همین فصل مراجعه کنید.

اورژانس‌های انکولوژی

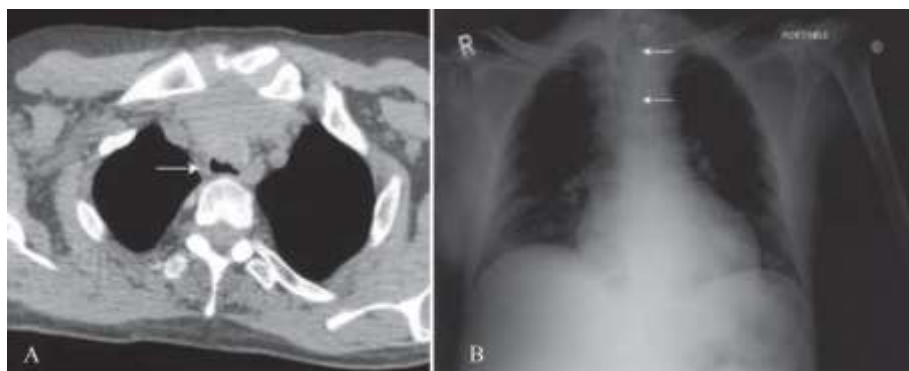
انسداد بدخیم مجاری هوایی (Malignant airway obstruction)

فشار بر مجاری هوایی ناشی از بدخیمی اغلب یک روند تدریجی و ناشی از توده‌هایی از منشاء دهان و حلق، گردن یا مدیاستین فوقانی است که به تدریج مانع جریان هوا می‌شود. ممکن است تشدید حاد این وضعیت به علت اضافه شدن عفونت، خونریزی یا از بین رفتن مکانیسم‌های محافظتی از قبیل تون عضلانی ایجاد شود. عوامل اتروژنیک

مانند پرتودرمانی، با ایجاد التهاب موضعی با شکستن بافت ممکن است مشکلات اضافی ایجاد کنند [۳].

☑ شایع‌ترین علت انسداد مجاری هوایی توسط کانسرها، سرطان ریه است. کانسر مری، تیروئید و بدخیمی‌های مدیاستن مثل لنفوم در رتبه‌های بعدی قرار دارند. تومورهای کلیه، کولون یا پستان نیز می‌توانند با متاستاز به لنف نودهای مدیاستن یا اندوبرونکیال باعث انسداد شوند [۱].

☑ بدون در نظر گرفتن علت، انسداد مجاری هوایی منجر به علائم تنگی نفس، تاکی پنه و استریدور می‌شود. معاینه فیزیکی ممکن است شواهدی از وجود توده در حلق، گردن یا ناحیه سوپراکلاویکولار را نشان دهد [۳]. هموپتزی، ویز، سرفه، پنومونی و خشونت صدا نیز محتمل است [۱].



شکل ۱۶-۶. A، انسداد راه هوایی. سی‌تی اسکن یک مرد ۶۲ ساله با انسداد تراشه ناشی از سرطان کلیوی که نشان دهنده توده پاراتراشه با تهاجم / انسداد تراشه (فلش) است. B، رادیوگرافی سینه در همان بیمار پس از قرارگیری استنت (فلش) [۱].

درمان انسداد مجاری هوایی توسط کانسر

☑ درمان اورژانس شامل استفاده از اکسیژن مرطوب تکمیلی و باز نگه داشتن راه هوایی از طریق وضعیت دادن به بیمار است. هلیوکس (heliox) - مخلوط ۵۰-۵۰ هلیوم و اکسیژن - ممکن است همراه با سایر درمان‌ها باعث بهبود علائم انسداد مجاری هوایی فوقانی به دلیل سرطان شود [۳].

☑ مداخله مکانیکی برای انسداد بحرانی راه هوایی ناشی از تومور به ندرت در اورژانس مورد نیاز است. در مورد بیمارانی که انسداد شدید راه هوایی فوقانی دارند، اگر انسداد بالای تارهای صوتی وجود داشته باشد، تهویه جت اورژانسی از طریق تراشه یا جراحی کریکوتیرئیدوستومی ممکن است نجات بخش باشد. با این وجود، وجود تومور پوشاننده یا تورم ممکن است چنین روش‌هایی را از نظر فنی دشوار کند. از طرف دیگر، عبور دادن لوله تراشه فراتر از ناحیه انسداد ممکن است در نظر گرفته شود. که با استفاده از لوله‌گذاری فیبراپتیک با لوله تراشه ۵-۶ یا ۶-۷ قابل انجام است. قرار دادن چنین لوله‌ای می‌تواند باعث تسکین علائم و فراهم کردن زمان شود تا روش‌هایی با سود پایدار انجام شوند [۳].

☑ در ضایعات انسدادی دیستال، برونکوسکوپی، لیزر درمانی، درمان فوتودینامیک یا استنت‌گذاری منجر به بهبود سریع در اکثر بیماران می‌شود [۱].

- ☑ اشعه درمانی به همراه گلوکوکورتیکوئیدها نیز می‌تواند راه هوایی را باز کند [۱].
- ☑ تومورهای اولیه راه هوایی مثل کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC)، کارسینوئید، کارسینوم آدنوسیستیک یا سرطان ریه از نوع غیر سلول کوچک (non-small cell) در صورت قابل برداشت بودن، باید جراحی شوند [۱].

سندرم ورید اجوف فوقانی (Superior vena cava syndrome = SVCS)

تومورهای بدخیم مثل کانسر ریه (نوع سلول کوچک در ۸۵ درصد موارد با ریسک بالای متاستاز مغزی)، لنفوم (به‌خصوص غیرهوچکین)، تومورهای اولیه مدیاستن جرم سل در افراد جوان و تومورهای متاستاتیک مسئول ۶۰ درصد موارد سندرم ورید اجوف فوقانی (SVCS) هستند. علل خوش خیم شامل کاتترهای وریدی و فیبریلاتورها، تومورهای خوش خیم و آنوریسم آئورت ۴۰ درصد موارد را شامل می‌شوند [۱].

شایع‌ترین علائم تورم صورت، تنگی نفس، سرفه و تورم بازو است. علائمی که شیوع کمتری دارند شامل صدای خشن، سنکوپ، سردرد و سرگیجه است. در موارد نادر اما شدید، انسداد وریدی می‌تواند منجر به افزایش فشار داخل مجمه‌ای شود که باعث ایجاد تغییرات بینایی، سرگیجه، سردرگمی (کنفوزیون)، تشنج و خواب‌آلودگی شود [۳]. تورم زبان، احتقان بینی، اپیستاکسی، هموپتزی، دیسفاژی ممکن است روی دهد [۴].

یافته‌های معاینه فیزیکی ممکن است تورم صورت و بازو را نشان دهد که گاهی اوقات با کبود رنگ شدن یا لکه‌دار شدن و رگ‌های متسع گردن و قفسه سینه همراه است [۳]. کولترال‌های قدام دیواره سینه افزایش یافته‌اند. سیانوز و ادم صورت، بازوها و سینه مشهود است. ادم به صورت غیر گوده‌گذار (non-pitting) است. عارضه بالقوه سندرم ورید اجوف فوقانی (SVCS) انسداد تراشه است.

در انسداد بالاتر از ورید آزیگوس علائم بالینی خفیف‌تر است. تشنج بیشتر مرتبط با متاستاز مغزی است تا ادم مغزی ناشی از انسداد وریدی. در سندرم ورید اجوف فوقانی (SVCS) ناشی از کاتترهای همودیالیز، واریس مری ایجاد می‌شود که برخلاف واریس ناشی از هیپرتانسیون پورت، جریان خون از بالا به پایین است. در انسداد پروگزیمال به آزیگوس، واریس در یک سوم فوقانی مری و در انسداد دیستال به آزیگوس، واریس در کل طول مری وجود دارد [۱].

گاه سندرم ورید اجوف فوقانی (SVCS) باعث ادم و بزرگی دوطرفه پستان می‌شود. در صورت ادم یک‌طرفه، انسداد وریدهای آگزیلری یا ساب‌کلاوین مطرح می‌شود [۱].

در رادیوگرافی قفسه‌سینه عریض شدن مدیاستن فوقانی به خصوص در سمت راست و افوزیون پلور که اغلب اگزوداتیو و گاه شیلوس است دیده می‌شود. رادیوگرافی نرمال رد کننده نیست [۱]. تشخیص سندرم ورید اجوف فوقانی (SVCS) نیازمند مشاهده کاهش یا عدم وجود جریان خون در ساختارهای وریدهای مرکزی و برجسته شدن جریان خون کولترال‌ها است [۱]. سی‌تی اسکن با کنتراست روش تشخیصی ارجح در ارزیابی باز بودن ورید اجوف فوقانی است [۳]. ام‌آر‌آی در تشخیص سندرم ورید اجوف فوقانی (SVCS) حساسیت و اختصاصیت بالایی دارد [۱].

از طریق کاتتر درمان کرد. به‌طور کلی بعد از فیبرینولیتیک، ضد انعقاد برای جلوگیری از عود توصیه می‌شود؛ اگرچه هیچ شواهد حمایتی محکمی وجود ندارد [۳].

☑ شست و شوی پورت حین شیمی‌درمانی یا شست و شوی کاتتر ورید مرکزی با هپارین لازم است. قبل از خروج کاتترهای طولانی مدت، باید بررسی وژتاسیون قلبی و سونوگرافی داپلر رنگی از نظر وجود ترومبوز صورت گیرد تا آمبولی ایجاد نشود. در صورتی که سندرم ورید اجوف فوقانی (SVCS) به علت کاتتر ورید مرکزی و ترومبوز ایجاد شده باشد، علاوه بر برداشتن کاتتر، باید ابتدا هپارین با دوز کامل تجویز شود. در مراحل اولیه و در صورت ترومبوز کمتر از ۲ سانتی‌متر می‌توان بدون خارج کردن کاتتر یا اقدام جراحی، از درمان ضد انعقادی استفاده کرد. در صورت ترومبوز بیش از ۲ سانتی‌متر و متحرک علاوه بر درمان ضد انعقادی، خروج کاتتر و ترومبکتومی با جراحی لازم است [۱].

☑ مرگ و میر مرتبط با سندرم ورید اجوف فوقانی (SVCS) بیشتر مرتبط با بیماری زمینه‌ای است تا انسداد ورید اجوف فوقانی [۱].

سندرم لیز تومور (Tumor lysis syndrome = TLS)

با هیپراوریسمی، هیپرکالمی در پلاسما، هیپر فسفاتمی، اسیدوز لاکتیک، هیپوکسمی به دنبال تخریب تعداد زیادی سلول‌های نئوپلاستیک ایجاد می‌شود و بیشتر به دنبال درمان لنفوم‌ها به‌خصوص بورکیت، لوکمی‌های مزمن، ALL و به‌ندرت تومورهای توپر دیده می‌شود. این سندرم در بیماران مبتلا به CLL که تحت درمان با آنالوگ‌های نوکلئوزید مثل فلودارابین یا ونتوکلاکس (venetoclax یک آنتاگونیست BCL2) قرار گرفته‌اند، نیز دیده می‌شود. درمان با کورتون، لتروزول، تاموکسیفن و ریتوکسی‌ماب نیز می‌تواند آن را ایجاد کند. این سندرم اغلب ۵-۱۵ روز و گاه در طی شیمی‌درمانی ایجاد می‌شود و به‌طور شایع این سندرم باعث بروز نارسایی حاد کلیوی می‌شود. سطح بالای لاکتات دهیدروژناز (بیش از ۱۵۰۰) و اسید اوریک هر دو با سطح بالای سلول‌های توموری و احتمال ایجاد سندرم لیز تومور ارتباط دارند [۱].

تظاهرات سندرم لیز تومور را می‌توان با اثرات بالینی (آسیب حاد کلیه، تشنج، آریتمی قلبی یا ایست قلبی) و ناهنجاری‌های آزمایشگاهی (هیپرووریسمی، هیپرکسمی، هیپر فسفاتمی یا هیپوکسمی) طبقه‌بندی کرد [۳].

درمان سندرم لیز تومور

روش استاندارد پیشگیری از وقوع این سندرم عبارت است از تجویز آلپورینول، تجویز مایعات فراوان [۱]. کنترل عوامل خطر، اصلاح اختلالات آب و الکترولیت و کنترل مایعات دریافتی و دفعی توصیه می‌شود.

☑ برای **هیدراتاسیون** بیمار ممکن است ۳۰۰۰ میلی‌لیتر به ازای هر متر مربع در روز مایع وریدی لازم باشد (با هدف ایجاد ۸۰ تا ۱۰۰ میلی‌لیتر بر متر مربع در ساعت ادرار) [۲۱]. افزایش جریان ادرار، با اثرات بلورهای اورات و فسفات کلسیم در توبول‌های کلیوی مقابله می‌کند [۳].

☑ قلیایی کردن ادرار با بیکربنات سدیم دیگر کاربرد ندارد مگر در اسیدوز متابولیک؛ اگرچه بیکربنات سدیم باعث افزایش حلالیت اسید اوریک می‌شود، اما در PH قلیایی حلالیت گزانتین، هیپوگزانتین، فسفات کلسیم کاهش می‌یابد و احتمال تشکیل کریستال‌های داخل توبولی آن‌ها افزایش می‌یابد [۱].

☑ برای درمان هیپراوریسمی به‌طور معمول از **آلوپورینول** استفاده می‌شود.

R_x Allopurinol (Tab 100, 300mg) 300mg/day before cytotoxic therapy [1]

فبوکسوستات (febuxostat) با دوز ۲۰ میلی‌گرم روزانه نیز در درمان هیپراوریسمی کاربرد دارد، زیرا نسبت به آلوپورینول واکنش افزایش حساسیتی کمتری دارد و در نارسایی کلیوی خفیف تا متوسط نیاز به تعدیل دوز ندارد و در بیماران با بدخیمی‌های هماتولوژیک از نظر سندرم لیز تومور به نسبت آلوپورینول بهتر اسیداوریک را کاهش می‌دهد [۸].

در مواقعی که با رویکردهای استاندارد سطح اسید اوریک کاهش نمی‌یابد (به‌ویژه در نارسایی کلیوی)، **راسبوریکاز** (rasburicase) که یک اورات اکسیداز نوترکیب است، با دوز ۰/۰۲ تا ۰/۰۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن روزانه و ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در بیماران پرخطر، کاربرد دارد و می‌تواند به سرعت در عرض چند ساعت سطح اسید اوریک را کاهش دهد. این دارو می‌تواند باعث واکنش‌های افزایش حساسیت شود و در بیماران با کمبود آنزیم G6PD ممنوع است [۸].

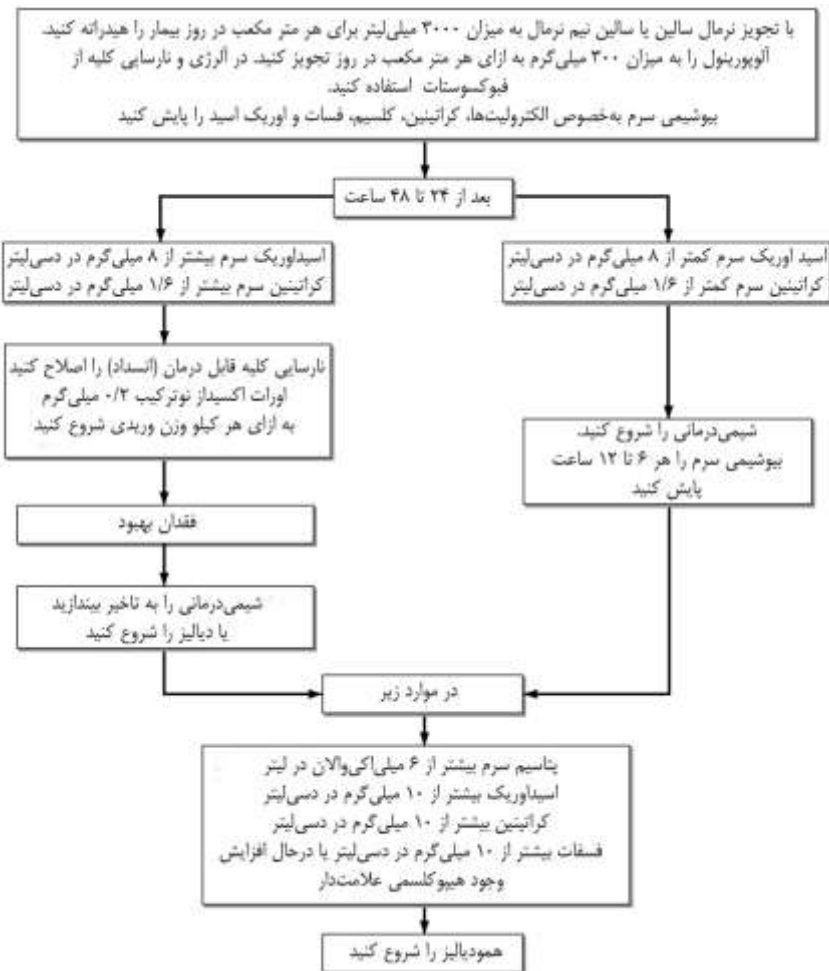
☑ به دلیل ایجاد آریتمی و ایست قلبی، **هیپرکالمی** فوری‌ترین عنصر تهدید کننده زندگی ناشی از سندرم لیز تومور است. درمان با سایر علل هیپرکالمی یکسان است. درمان با دکستروز- انسولین، آگونیست‌های بتا-آدرنرژیک، بیکربنات سدیم توصیه می‌شود. درمان با کلسیم تنها در در ناپایداری قلبی عروقی (آریتمی بطنی یا کمپلکس‌های QRS پهن) یا ناپایداری عصبی عضلانی (تشنج) تجویز می‌شود زیرا کلسیم ممکن است باعث رسوب متاستاتیک کلسیم فسفات شود. هیپرفسفاتی با متصل‌شونده‌ها به فسفات (اثر محدود) کنترل می‌شود [۳].

☑ پیش‌آگهی این اختلال عالی است و هنگامی که اسید اوریک به کمتر یا مساوی ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر کاهش یابد، عملکرد کلیه بهبود می‌یابد.

برای مطالعه بیشتر به مبحث آسیب حاد کلیه (AKI)، هیپرکالمی، هیپرفسفاتی و هیپوکلسمی از فصل ۴ مراجعه کنید.

☑ **همودیالیز** می‌تواند همه ناهنجاری‌های بیوشیمیایی سندرم لیز تومور را اصلاح کند، اگرچه بار فسفات زیادی ممکن است نیاز به تکرار جلسات دیالیز مکرر و طولانی و یا درمان مداوم جایگزینی کلیه داشته باشد [۳].

اندیکاسیون‌های دیالیز در این مورد عبارتند از پتاسیم بیش از ۶ میلی‌اکی‌والان در لیتر، اسید اوریک بیش از ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، فسفات بیش از ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کراتنین بیش از ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، هیپوکلسمی [۱] یا اضافه بار مایع علامت‌دار [۴]. استفاده از همودیالیز به‌نسبت ارجح است. هموفیلتراسیون منجر به برداشت تدریجی و مداوم محصولات سلولی و مایعات می‌شود [۱].



شکل ۱۸-۶. درمان بیماران پرخطر برای سندرم لیز تومور [۱].

ترومبوامبولی وریدی در بیمار مبتلا به بدخیمی

ترومبوامبولی وریدی با همه انواع تومورها رخ می‌دهد و دومین علت مرگ در بیماران سرطانی است. تومورها می‌توانند فاکتورهای پیش‌آگهی کننده یا سیتوکین‌های التهابی را آزاد کنند که به طور مستقیم سیستم انعقادی را فعال می‌کنند. تومورهای بزرگ ممکن است باعث انسداد وریدی و ترومبوز شوند. تولید اختلال در پروتئین‌های C و S و آنتی‌ترومبین می‌تواند یک حالت افزایش انعقاد پذیری ایجاد کند. جراحی با بی‌حرکتی بعد از عمل یا سونداز وریدی مرکزی طولانی مدت می‌تواند باعث ایجاد ترومبوز شود. شیمی‌درمانی یا هورمون‌درمانی برای سرطان پستان خطر ترومبوامبولی را افزایش می‌دهد. مهارکننده‌های آنژیوژن شامل تالیدومید (thalidomide)، سونیتینیب (sunitinib) و بواسیزوماب (bevacizumab) با خطرات قابل توجه ترومبوتیک همراه هستند [۳].

درمان ترومبومبولی وریدی در بیمار مبتلا به بدخیمی

☑ در بیماران سرطانی با ترومبومبولی وریدی (هم ترومبوز وریدی عمقی و هم آمبولی ریوی)، **هپارین با وزن کم مولکولی (LMWH)** به عنوان درمان اولیه توصیه می‌شود زیرا نسبت به آنتاگونیست‌های ویتامین K اثربخشی بهتری دارد [۲۲، ۳].

☑ برای بیمارانی است که مایل به تزریق نیستند، اپیکسابان (Apixaban) را می‌توان تجویز کرد. این انتخاب بر اساس یک آزمایش تصادفی منفرد انجام شده است که در مقایسه با هپارین با وزن مولکولی کم، اپیکسابان اثر بخشی و ایمنی مشابهی داشته است. ریواروکسابان (Rivaroxaban) نیز به عنوان یک گزینه درمانی مطرح است اما فقط در یک مطالعه آزمایشی با هپارین با وزن مولکولی کم مقایسه شده است. البته این دارو نباید در بیماران با بدخیمی‌های دستگاه گوارش فوقانی استفاده شود زیرا میزان خونریزی عمده در این جمعیت زیاد بوده است [۲۲] (مراجعه کنید به داروهای ضدانعقادی با اثر مستقیم از همین فصل)

☑ در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیه (به عنوان مثال، کلیانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) و یا کسانی که در آینده‌ای نزدیک نیاز به قطع یا معکوس سازی اثر داروی صانعقاد دارند، هپارین قطعه قطعه نشده ترجیح داده می‌شود [۲۲].

انسداد روده

انسداد روده اغلب متعدد است و با سرطان‌های کولورکتال، تخمدان، معده، پانکراس و بعضی موارد کانسر ریه، پستان و ملانوم مرتبط است. ملانوم اغلب منجر به انسداد منفرد روده باریک می‌شود و جراحی و برداشتن متاستاز با بقای طولانی مدت همراه است. علائم به صورت درد، دیستاسیون شکم، توده تومورال یا هپاتومگالی، استفراغ، یبوست، افزایش صداهای روده هستند. عکس ساده شکم به تشخیص کمک می‌کند (رجوع کنید به بحث انسداد روده از فصل پنجم گوارش).

☑ بیماری متاستاتیک کولورکتال، تخمدان، پانکراس، معده و گاهی پستان باعث کارسینوماتوز پریتون و ارتشاح امتوم و سطوح صفاقی روده‌ها و در نتیجه کاهش تحرک روده می‌شوند. در این حالت انسداد در چندین محل رخ می‌دهد. سرطان تخمدان با درگیری کل محیط روده می‌تواند انسداد کاذب دهد [۱].

☑ در رادیوگرافی ایستاده شکم ممکن است چندین سطح مایع - هوا و اتساع روده‌های بزرگ و باریک دیده شود. اتساع حاد ناحیه سکوم بیشتر از ۱۴-۱۲ سانتی‌متر به دلیل خطر بالای پرفوراسیون، یک اورژانس جراحی محسوب می‌شود.

☑ سی‌تی‌اسکن در ارزیابی ماهیت و گسترش انسداد و افتراق علل خوش‌خیم از بدخیم کاربرد دارد. وجود توده در محل انسداد یا جراحی قبلی، آدنوپاتی، ضخامت غیرمنظم دیواره روده در محل انسداد، به نفع انسداد بدخیم و تغییرات عروقی مزانتر و آسیت باحجم زیاد به نفع انسداد خوش‌خیم است [۱].

درمان انسداد روده ناشی از بدخیمی

لوله نازوگاستریک قرار داده می‌شود. ارزیابی برای جراحی انجام می‌شود. در مواردی که بیمار سرطان پیشرفته دارد و تصمیم به درمان نگهدارنده باشد می‌توان داروهای ضداستفراغ و مسکن، تجویز کرد [۱].

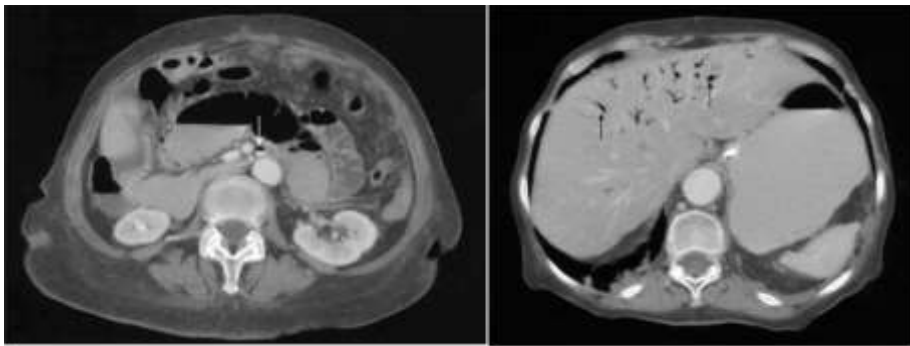
اکترئوتاید (octreotide) ممکن است با مهار ترشحات دستگاه گوارش باعث رفع انسداد شود.

گلوکوکورتیکوئیدها اثرات ضدالتهابی دارند و ممکن است به رفع انسداد روده کمک کنند. این داروها همچنین اثرات ضدتهوع دارند [۱].

انتروکولیت نوتروپنیک

در انتروکولیت نوتروپنیک التهاب و نکروز سکوم و بافت‌های اطراف آن روی می‌دهد. گرچه هرجای دیگری از دستگاه گوارشی مثل روده باریک، آپاندیس و کولون نیز ممکن است درگیر شود. این وضعیت بیشتر در لوکمی‌های حاد ایجاد می‌شود. البته در سایر کانسرهایی که با تکسان‌ها (taxanes)، ۵-فلوراوراسیل (5-FU) و ایرینوتکان (irinotecan)، وینورلین (vinorelbine)، سیس‌پلاتین (cisplatin) و کربوپلاتین (carboplatin) درمان شده‌اند نیز ممکن است دیده شود [۱].

علائم بالینی عبارتند از درد ربع تحتانی راست، که به‌طور معمول با ریباند تندرینس همراه است، شکم سفت و متسع در فردی که تب و نوتروپنی دارد. اسهال آبکی و گاهی خونی و باکتری می‌نیز شایع است. رادیوگرافی ساده شکم ارزش تشخیصی چندانی ندارد. سی‌تی اسکن افزایش ضخامت دیواره روده به ویژه در سکوم، ادم جدار روده، جدا شدن (stranding) مزانتر و آسیب را نشان می‌دهد. سی‌تی اسکن ممکن است بتواند این عارضه را از آپاندیسیت، دیورتیکولیت و کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل افتراق دهد. در بیمارانی که ضخامت جدار روده در سونوگرافی بیش از ۱۰ میلی‌متر باشد مرگ و میر بیشتر است. گرچه در کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل افزایش ضخامت روده شدیدتر است. وجود هوا در جدار روده (pneumatosis intestinalis) یک یافته اختصاصی‌تر است که فقط در موارد انتروکولیت نوتروپنیک و ایسکمی دیده می‌شود. درگیری همزمان روده باریک و بزرگ به نفع تشخیص انتروکولیت نوتروپنیک است [۱].



شکل ۱۹-۶. سی‌تی اسکن شکمی از یک زن ۷۲ ساله با انتروکولیت نوتروپنیک ثانویه به شیمی درمانی. A، هوا در ورید مزنتریک تحتانی (فلش) و دیواره روده با پنوموز روده (pneumatosis intestinalis). B، سی‌تی اسکن فوقانی شکم که هوا را در وریدهای پورت (فلش) نشان می‌دهد [۱].

درمان انتروکولیت نوتروپنیک

درمان با شروع سریع آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف، استراحت روده‌ای و ساکشن نازوگاستریک است. استفاده از فاکتورهای محرک رشد باعث بهبود آشکار پیامد بالینی می‌شود. در موارد شدید مثل سوراخ شدگی، پریتونیت، روده

گانگرن شده یا خونریزی گوارشی علی‌رغم اصلاح اختلال انعقادی، جراحی ضرورت پیدا می‌کند [۱].

سیستیت هموراژیک

این عارضه در اثر خونریزی منتشر مخاطی ثانویه به شیمی‌درمانی (اکثر موارد سیکلوفسفامید و ایفوسفامید)، رادیوتراپی، پیوند مغز استخوان یا عفونت‌های فرصت طلب ایجاد می‌شود. سیکلوفسفامید و ایفوسفامید هر دو به اکرولئین متابولیزه می‌شوند که غلظت بالای آن در ادرار باعث تحریک مثانه و خونریزی می‌شود. علائم بالینی شامل هماجوری قابل مشاهده، تکرر ادرار، سوزش ادرار، نیاز اورژانس به ادرار کردن، بی‌اختیاری و شب ادراری است [۱].

درمان سیستیت هموراژیک

☑ پیش‌گیری از سیستیت هموراژیک با تجویز داروی ۲- مرکاپتو اتان سولفانات (mercaptoethanesulfonate یا mesna) سه بار در روز در حین مصرف ایفوسفامید امکان‌پذیر است که هر بار به میزان ۲۰ درصد از کل دوز ایفوسفامید تزریق می‌شود [۱].

☑ برای درمان نگه‌دارنده توصیه می‌شود که جریان بالایی از برون‌ده ادراری برقرار شود. در صورت عدم کفایت درمان نگه‌دارنده شست و شوی مثانه با فرمالین برای ۱۰ دقیقه در اکثر بیماران باعث قطع خونریزی می‌شود. همچنین می‌توان از **ان استیل سیستئین** (N-Acetylcysteine) ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و پروستاگلاندین **کاربوپروست** (carboprost) ۲۵۰ میکروگرم و تکرار هر ۱۵ تا ۹۰ دقیقه تا سقف ۲ میلی‌گرم (۸ دوز) استفاده کرد. بستن شریان‌های هایپوگاستریک، سیستکتومی و تغییر مسیر ادرار در موارد بسیار شدید کاربرد دارد [۱].

☑ سیستیت هموراژیک در طی پیوند مغز استخوان دو نوع است: نوع زودرس ناشی از رژیم درمانی سیکلوفسفامید است و نوع دیررس ناشی از پولیوما ویروس BKV و آدنوویروس نوع ۱۱ است. میزان بالایی از ویروس BKV در ادرار به تنهایی یا در همراهی با بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) با ایجاد سیستیت هموراژیک منطبق است. علل ویروسی با PCR تشخیص داده می‌شوند. به‌طور عمده درمان حمایتی کفایت می‌کند و در صورت امکان، باید دوز داروی سرکوب‌گر ایمنی کاهش یابد. درمان ضدویروسی سیدوفوویر (cidofovir) در بعضی مطالعات مؤثر بوده است [۱]. ۵mg/kg/dose هفتگی تا دو نوبت و سپس هر دو هفته، پروبنسید ۲ گرم سه ساعت قبل از سیدوفوویر، سپس یک گرم به ترتیب ۲ و ۸ ساعت پس از انفوزیون همرا با انفوزیون ۱ لیتر نرمال سالین ۱-۲ ساعته قبل از سیدوفوویر و ۱ لیتر دیگر ۳-۱ ساعته در صورت لزوم ضروری است.

اکسیژن‌هایپراریک در سیستیت هموراژیک ناشی از ویروس BKV در بیماران پیوند مغز استخوان که سیکلوفسفامید یا رادیوتراپی گرفته‌اند مؤثر بوده است [۱].

متاستازهای استخوانی و شکستگی‌های پاتولوژیک

اختلال در آناتومی استخوان که توسط شرایط قبلی ضعیف شده باشد، شکستگی پاتولوژیک نامیده می‌شود. شکستگی‌های پاتولوژیک به دلیل بدخیمی، بیشتر بر اسکلت محوری (شامل کالواریم) و قسمت‌های پروگزیمال

اندام‌ها تأثیر می‌گذارد. بیشتر شکستگی‌های پاتولوژیک ناشی از متاستازهای تومورهای جامد (به عنوان مثال، پستان، ریه، پروستات) هستند که در مناطقی از استخوان‌ها با جریان خون بالا، که حاوی مغز قرمز است، قرار دارند. بیماران مبتلا به متاستاز استخوانی اغلب درد موضعی و برجستگی قابل مشاهده از بیرون دارند [۳].

بدخیمی ظاهر طبیعی رادیوگرافیک استخوان را تغییر می‌دهد و منجر به از بین رفتن تراکم‌ها با حاشیه‌های نامشخص (پوکی استخوان، یا ظاهر بید خورده)، مناطق با افزایش تراکم (استئوبلاستیک) یا واکنش پریوستال می‌شود. رادیوگرافی ساده ممکن است تنها نیمی از ضایعات استخوان متاستاتیک را شناسایی کند و اغلب برای تشخیص دقیق نیاز به تصویربرداری پیشرفته است. سی‌تی با کنتراست وریدی، می‌تواند سلامت سه‌بعدی استخوان و زوایب بافت نرم را مشخص کند؛ در حالی که ام‌آر‌آی تومورهای کوچک را به بهترین وجه تشخیص می‌دهد و درگیری بافت نرم و مغز استخوان را مشخص می‌کند. اسکن استخوان رادیونوکلید کل بدن می‌تواند به عنوان یک ابزار غربال‌گری برای شناسایی مناطق افزایش فعالیت استخوان مورد استفاده قرار گیرد که این مناطق افزایش جذب، می‌توانند نمایان‌گر گسترش متاستاتیک اضافی باشند. با این وجود، مناطق افزایش جذب رادیونوکلید در اسکن استخوان، در موارد دیگری به جز متاستاز و سرطان نیز ممکن است دیده شوند [۳].

درمان متاستازهای استخوانی و شکستگی‌های پاتولوژیک

اولویت‌های درمان، تسکین درد و برگرداندن یا نجات عملکرد هستند. برای درد حاد یا شکستگی، مسکن‌های تزریقی برای درمان سریع توصیه می‌شوند. بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی اغلب برای تسکین درد به مواد مخدر طولانی مدت و سایر داروهای کمکی نیاز دارند.

در حدود ۸۰ درصد از متاستازهای دردناک استخوان را می‌توان با پرتودرمانی تسکین دهنده بهبود بخشید، اگرچه پس از اتمام یک دوره ۵ روزه درمانی، ممکن است چندین هفته طول بکشد تا حداکثر مزیت حاصل شود. اکثر شکستگی‌های پاتولوژیک نیاز به ترمیم جراحی باز دارند [۳].

فشار بر طناب نخاعی

در ۱۰-۵ درصد بیماران سرطانی رخ می‌دهد. در اغلب موارد به علت سرطان ریه ایجاد می‌شود. تومورهای متاستاتیک دیگر نظیر سرطان پوست، پستان و پروستات (درگیری محل‌های مختلف)، ملانوم، لنفوم، کارسینوم سلول کلیوی، کانسره‌های ادراری تناسلی و میلوم مولتیپل سایر علل هستند. درگیری بیشتر در مهره‌های توراسیک (۷۵ درصد) و بعد لومبوساکرال (۲۰ درصد) و گردنی (۱۰ درصد) است.

☑ شایع‌ترین علامت درد و تندرینس به علت درگیری مهره‌ای است. درد برخلاف درد دیسک در حالت خوابیده به پشت بدتر می‌شود. علامت لرمیت (Lhermitte's sign) به معنی احساس مورمور شدن در پشت و اندام‌ها در حین فلکسیون و اکستنسور گردن است و ممکن است اولین علامت فشار بر طناب نخاعی باشد. در درگیری اسپاینوسربلار آناکسی بدون اختلال حسی حرکتی وجود دارد [۱].

☑ درد با حرکت، سرفه و عطسه تشدید می‌شود و در مراحل بعدی ممکن است رادیکولار شود. درد در محل سینه‌ای اغلب دو طرفه و در گردن و لومبوساکرال یک یا دو طرفه است. ممکن است کنترل ادرار و مدفوع مختل شود. در معاینه با بالا آمدن پا، خم کردن گردن و فشار بر مهره ممکن است درد ایجاد شود. بی‌حسی و کرختی، کاهش درد و حس موقعیت و لرزش، ضعف، اسپاستیسیته، علامت بابنسکی و سریع شدن رفلکس‌ها ممکن است قبل از علائم اسفنجی‌تری روی می‌دهند.

درگیری حرکتی بیشتر پروگزیمال پاها را درگیر می‌کند. تغییرات حسی در ابتدا به‌صورت رادیکولار و بعد بی‌حسی دیستال است [۳].

☑ سایر شرایط تقلید کننده فشار بر طناب نخاع عبارتند از کلاپس مهره‌های استئوپوریتیک، بیماری دیسک، آبسه‌های پیوژن، سل مهره، میلوپاتی ناشی از پرتودرمانی، لپتومنژیت نتوپلاستیک، تومورهای خوش‌خیم، هماتوم اپی‌دورال و لیپوماتوز نخاع است. اکثر تومورهای کودا اکوئینا از تومورهای اولیه گلیال یا غلاف عصبی سرچشمه می‌گیرند و متاستاز بسیار نادر است [۱].

☑ رادیوگرافی معمولی، سی‌تی‌اسکن و ام‌آرآی به تشخیص کمک می‌کنند. خوردگی پدیکول‌ها یا نشانه جغد چشمک زن (winking owl) اولین یافته رادیولوژیک تومور مهره‌ای با اثر فشاری بر دورا است. نرمال بودن گرافی ساده رد کننده این وضعیت نیست. سی‌تی‌اسکن استخوان به نسبت گرافی ساده حساس‌تر است اما اختصاصیت کمتری دارد. ام‌آرآی ستون مهره‌ها روش انتخابی ارزیابی بیماری به‌خصوص در ۲۴ ساعت اول است [۱]. در صورتی که ام‌آرآی با تزریق میسر نباشد از سی‌تی‌میلوگرافی با تزریق ماده حاجب از راه پونکسیون کم‌ری استفاده می‌شود.

تغییرات رادیولوژیک شامل افزایش فاصله اینترپدیکولار، تخریب مهره‌ها، ضایعات کیستیک یا اسکلروتیک، دالبری شدن جسم مهره‌ها و کلاپس جسم مهره‌ها (یک نشان دهنده قابل اطمینان از حضور تومور) است. تهاجم مستقیم توده پاراورتبرال از طریق سوراخ بین مهره‌ای مکانیسم عمل لنفوم و میلوم است. متاستاز به پارانشیم طناب نخاعی به‌ندرت با مکانیسم هماتوژن دیده می‌شود. در بیماران با فشار بر طناب نخاعی ولی بدون سابقه بدخیمی، عکس قفسه سینه، ماموگرافی در خانم‌ها، اندازه‌گیری PSA و سی‌تی‌اسکن شکم در تشخیص بدخیمی زمینه‌ای کمک کننده است [۸].

درمان فشار بر طناب نخاعی

☑ پرتو درمانی همراه با **تجویز گلوکوکورتیکوئیدها** معمولاً اولین درمان انتخابی برای موارد فشار بر طناب نخاعی است [۱].

R_x Dexamethasone (Injection 8mg) 10mg IV stat then 4mg PO or IV q6h [3]

☑ **پرتودرمانی** رویکرد استاندارد برای درمان فشار بر نخاع است که در حدود ۷۰ درصد موارد سودمند است. برتری هیچ رژیم رادیوتراپی خاصی اثبات نشده است. پیش‌آگهی به عملکرد عصبی پیش از درمان بستگی دارد [۳].

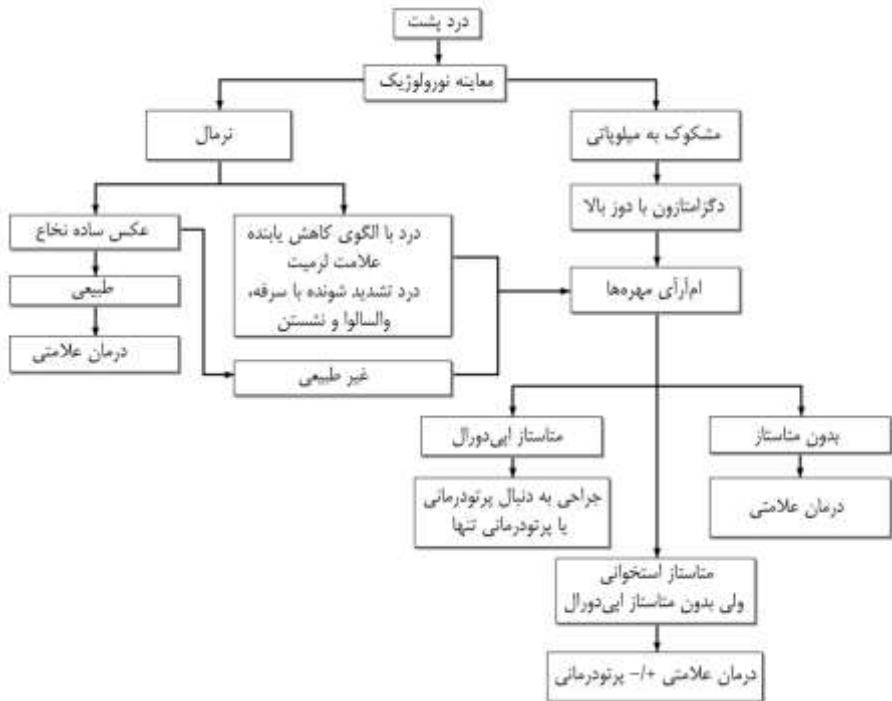
☑ طرح درمان باید بر اساس ارزیابی عصبی (N: شدت درگیری طناب نخاعی)، انکولوژیک (O: حساسیت تومور به پرتودرمانی)، مکانیکال (M: ناپایداری مکانیکی ستون فقرات) و فاکتورهای سیستمیک (S: میزان گسترش سرطان و بیماری‌های همراه) باشد [۱].

☑ اندیکاسیون **جراحی** شامل علل نامشخص، شکست در پرتوتابی، تومورهای مقاوم به پرتوتابی مثل ملانوم یا سرطان سلول کلیوی (RCC)، کانسر ریه غیر سلول کوچک، سارکوم، دررفتگی، شکستگی پاتولوژیک و علائم نورولوژیک به‌سرعت پیش‌رونده است [۱].

جراحی در موارد بسیار منتخب مانند موارد زیر در نظر گرفته می‌شود:

(۱) بیمار در شرایط عمومی خوب و قادر به تحمل جراحی گسترده باشد؛ (۲) امید به زندگی مناسب و پیش‌آگهی خوب داشته باشد؛ (۳) علائم در طول رادیوتراپی از نظر بالینی بدتر شدن شوند؛ (۴) ستون مهره ناپایدار باشد [۳].

☑ در بیمارانی که کاندید جراحی نیستند و از قبل در ناحیه درگیر پرتودرمانی دریافت کرده‌اند، شیمی‌درمانی ممکن است نقش داشته باشد. در بیماران سرطانی دارای درگیری استخوان، **بیس فسفونات** (۴ میلی گرم وریدی ماهانه) یا **دنوزوماب** (۶۰ میلی گرم زیرجلدی هر ۶ ماه) ممکن است در جلوگیری از فشار بر طناب نخاعی نقش داشته باشد [۱].



شکل ۲۰-۶. درمان بیماران مبتلا به کانسر و درد پشت [۱]

افزایش فشار داخل جمجمه (Intracranial pressure = ICP)

۲۵ درصد بیماران سرطانی با این تابلو از بین می‌روند. سرطان‌هایی که به‌طور شایع به مغز متاستاز می‌دهند عبارتند از سرطان ریه و پستان و ملانوم. افزایش فشار داخل جمجمه به دنبال مصرف ترتینوئین در لوکمی پرومیلوسیتیک حاد یکی دیگر از علل افزایش فشار داخل جمجمه است [۱]. گاهی تابلوی بیماری حاد به علت خونریزی داخل متاستاز به‌خصوص به علت ملانوم، تومورهای ژرم سل و سرطان سلول کلیوی ایجاد می‌شوند.

علائم شامل سردرد، تهوع، استفراغ، تغییرات رفتاری، تشنج، تغییرات پیشرونده نورولوژیک و ادم پایی، هیدروسفالی، سفتی گردن و هرنی بافت مغزی در مراحل پیشرفته هستند [۱].

سی‌تی اسکن یا ام‌آر آی با تزریق گادولینیم از قفسه سینه، شکم و لگن از نظر متاستاز مغز، برای تشخیص کمک کننده هستند.

درمان افزایش فشار داخل جمجمه

☑ در صورت وجود علائم هرنی مغزی (به‌ویژه سردرد، خواب‌آلودگی و ادم پایی) باید بیمار انتوبه شود و هیپرونتیله شود تا PCO_2 بین ۳۰-۲۵ میلی‌متر جیوه حفظ شود [۱].

☑ انفوزیون مانیتول باید شروع شود [۱].

R_x Mannitol (Injection 10,20%) 1-1.5g/kg q6h [1]

☑ **دگزامتازون** بهترین درمان اولیه برای کلیه بیماران علامت‌دار مبتلا به متاستاز مغزی است [۱].

R_x Dexamethasone (Injection 8mg, Tab 0.5, 4mg) 10mg IV or PO stat then 4-6mg PO q6h [2]

☑ بیمارانی که ضایعات متعدد دارند باید مورد **پروتوتابی** کامل مغز قرار گیرند [۱].

☑ افرادی که متاستاز منفرد مغزی با بیماری کنترل شده خارج مغزی دارند باید در صورت امکان، جراحی و پرتودرمانی شوند (به‌خصوص سن کمتر از ۶۰ سال) [۱].

☑ در برخی بیماران با افزایش فشار داخل جمجمه که منجر به هیدروسفالی شده است، اگر با درمان طبی افزایش وخامت وضعیت نورولوژیک بهبود نیابد، ممکن است ونتریکولوتومی برای تخلیه مایع مغزی نخاعی یا کرانیوتومی برای خروج تومور یا همتومورها ضروری باشد [۱].

مننژیت نئوپلاستیک

تومورهایی که لپتومنژ را درگیر می‌کنند شامل متاستاز ملانوم، سرطان پستان و ریه، لنفوم (شامل موارد مرتبط با ایدز)، لوکمی و تومورهای مغزی هستند [۱].

علائم شامل سردرد، اختلالات راه رفتن، تغییر وضعیت ذهنی، استفراغ، تهوع، تشنج، درد پشت یا درد رادیکولار و ضعف اندام‌ها و نشانه‌ها شامل فلج اعصاب کرانیال، کاهش قدرت اندام‌ها پاراستزی و کاهش رفلکس‌های عمقی هستند [۱].

تشخیص با نشان دادن سلول‌های بدخیم در مایع مغزی - نخاعی (CSF) است. ممکن است در ۴۰ درصد بیماران سیتولوژی مایع مغزی - نخاعی (CSF) منفی کاذب گزارش شود. اغلب پروتئین مایع مغزی - نخاعی بالاست (به‌جز لوکمی Tcell مربوط به HTLV1). ام‌آر‌آی ممکن است هیدروسفالی یا تشدید شدن ندولار مننژها و ضایعات قطعی مغزی را نشان دهد. در بدخیمی‌های خونی ارزش تشخیصی ام‌آر‌آی در شناسایی بیماری لپتومنژ محدود است. انجام ام‌آر‌آی ستون فقرات ضروری است؛ چرا که ۲۰ درصد بیماران با درگیری مننژ اختلالات نخاعی دارند [۱].

درمان مننژیت نئوپلاستیک

شیمی درمانی داخل تکا توسط **متوتروکسات** (methotrexate)، **سیتارابین** (cytarabine) یا **تیوتپا** (thiotepa) از طریق پونکسیون لومبار یا مخزن داخل بطنی، ۳ بار در هفته انجام می‌شود تا مایع مغزی - نخاعی (CSF) بدون سلول بدخیم شود. سپس تزریقات ۲ بار در هفته برای یک ماه و بعد از آن هر هفته برای ۱ ماه دیگر ادامه می‌یابند. از بین تومورهای جامد، کانسر پستان بهتر از بقیه به درمان پاسخ می‌دهد. در ضایعات حجیم و علامت‌دار یا انسدادی، پروتوتابی موضعی کاربرد دارد [۱].

تشنج (Seizure)

تشنج ممکن است به علت خود تومور، اختلالات متابولیک، آسیب ناشی از پرتوتابی، انفارکتوس مغزی، انسفالیت ناشی از شیمی‌درمانی یا عفونت دستگاه اعصاب مرکزی روی دهد. تشنج در بیماران مبتلا به متاستازهای CNS از ملانوما و تومورهای اولیه مغزی درجه پایین شایع است ولی در ضایعات سلا و فوسای خلفی شایع نیست [۱]. بیماری متاستاتیک به دستگاه اعصاب مرکزی شایع‌ترین علت تشنج در بیماران مبتلا به سرطان است. با این حال، تشنج در تومورهای اولیه مغز بیشتر از ضایعات متاستاتیک مغز اتفاق می‌افتد. تومورهایی که بر لوب‌های فرونتال، تمپورال و پاریتال تأثیر می‌گذارد بیشتر از ضایعات اکسیپیتال با تشنج همراه هستند. تشنج ممکن است به صورت کانونی آغاز شود اما به طور معمول ژنرالیزه می‌شود [۱].

درمان تشنج ناشی از نئوپلاسم‌ها

بیمارانی که تشنج ناشی از متاستازهای دستگاه اعصاب مرکزی دارند، باید داروی ضد تشنج فنی‌توئین (phenytoin) یا لووتیراستام (levetiracetam) دریافت کنند. اگر این درمان مؤثر نباشد، می‌توان والپروئیک اسید را اضافه کرد. درمان ضد تشنج پیش‌گیرانه توصیه نمی‌شود. در بیماران بعد از عمل جراحی، داروهای ضد صرع پیش‌گیری کننده باید طی هفته اول پس از عمل قطع شوند. برداشتن جراحی و سایر درمان‌های ضد توموری مانند رادیوتراپی و شیمی‌درمانی ممکن است کنترل تشنج را بهبود بخشند [۱].

دوز درمان با فنی‌توئین ۱۲۵ میلی‌گرم روزی ۳ بار، لووتیراستام ۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار و والپروئیک اسید ۱۵mg/kg - ۱۰ است.

هیپرکلسمی

سرطان پستان، سرطان ریه و میلوم مولتیپل بدخیمی‌هایی هستند که بیشتر با هیپرکلسمی همراه هستند. سه مکانیسم اصلی که بدخیمی باعث ایجاد هیپرکلسمی می‌شود عبارتند از: (۱) یک پروتئین وابسته به هورمون پاراتیروئید تولید می‌کند که از نظر ساختاری شبیه هورمون پاراتیروئید است؛ به طوری که کلسیم از استخوان‌ها حرکت می‌کند و جذب کلیوی آن افزایش می‌یابد. (۲) با عوامل فعال کننده استئوکلاست منجر به تخریب گسترده استخوان می‌شوند مثل سرطان ریه و پستان و میلوم مولتیپل (۳) با تولید آنالوگ‌های ویتامین D، معمولاً در لنفوماها [۳].

از آنجا که بیشتر بیماران مبتلا به هیپرکلسمی به سرطان پیشرفته مبتلا هستند، تشخیص علائم هیپرکلسمی از علائم بیماری ممکن است، دشوار باشد. علائم کلاسیک هیپرکلسمی شامل بی‌حالی، سردرگمی (کنفوزیون)، بی‌اشتهایی و حالت تهوع است (به بحث هیپرکلسمی از فصل ۷ مراجعه کنید). هیپرکلسمی یک دیورز اسموزی ایجاد می‌کند، بنابراین برخی از علائم غیراختصاصی می‌توانند به دلیل هیپوولمی نسبی باشند. هیپرکلسمی تحرک روده را کاهش می‌دهد، بنابراین یبوست شایع است. علائم بالینی هیپرکلسمی در اکثر موارد با سرعت افزایش سطح کلسیم سرم بر خلاف سطح واقعی کلسیم ارتباط دارد. بنابراین، افزایش آهسته کلسیم سرم تا رسیدن به سطح زیاد ممکن است بدون علامت باشد [۳].

درمان هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی‌ها

☑ درمان اولیه هیپرکلسمی علامت‌دار با **سالین ایزوتونیک** وریدی با توجه به وضعیت حجم اولیه بیمار است. این درمان باعث بهبود بالینی و کاهش اندک کلسیم پلاسما در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت می‌شود، اما به‌ندرت مقدار کلسیم را نرمال می‌کند. سرعت تجویز نرمال سالین باید با توجه به وضعیت قلبی عروقی تنظیم شود [۳].

R_x Normal saline (NaCl 0.9%) If hypovolemic: 1- to 2-L initial bolus in 1h. If euvolemic: 250–500mL/h IV for 1 L, followed by 100–150mL/h IV [3]

☑ در بیماران دارای نارسایی قلبی یا نارسایی کلیوی **فوروزماید** (furosemide) برای جلوگیری از اضافه بار حجم در اثر تزریق نرمال سالین مفید است، اما اثر افزودنی کمی نسبت به استفاده از سالین وریدی در درمان هیپرکلسمی در بیماران با عملکرد طبیعی قلبی و کلیوی دارد. بنابراین، فوروزماید به‌طور معمول در درمان هیپرکلسمی به دلیل بدخیمی توصیه نمی‌شود [۳].

R_x Furosemide (Injection 20mg) 20-40mg IV. Use only for patients with volume overload after volume expansion [3]

☑ **بیس فسفونات‌ها** مانند پامیدرونات (pamidronate) یا اسید زولدرونیک (zoledronic acid)، در درمان هیپرکلسمی همراه با بدخیمی هستند توصیه می‌شوند. این داروها مهارکننده‌های قوی جذب استخوان هستند و باعث کاهش مداوم کلسیم ۱۲ تا ۴۸ ساعت پس از تجویز می‌شوند که این اثر تقریباً ۲ تا ۴ هفته دوام می‌آورد. برای جلوگیری از رسوب کمپلکس‌های بیس فسفونات-کلسیم در کلیه و نارسایی کلیوی متعاقب آن، بیس فسفونات‌ها آهسته تجویز می‌شوند. در نارسایی کلیه، این دو دارو باید با احتیاط مصرف شوند [۳].

R_x Pamidronate (Injection 30, 90mg) 60-90mg IV over 2–4h [3]

Or: Zoledronic acid (Injection 4mg) 4mg IV over 15min [3]

☑ سایر عوامل نقش محدودی در درمان بیماری هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی دارند. **کلسیتونین** (calcitonin) در طی ۲ تا ۴ ساعت کلسیم پلاسما را کاهش می‌دهد، اما ممکن است باعث حساسیت و تاکیفیلاکسی در طی ۳ روز شود و بنابراین اثر مفید آن کوتاه مدت است. کلسیتونین تنها در صورت نیاز به کاهش سریع کلسیم مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳].

R_x Calcitonin (Injection 50, 100 IU/ml) 4-8 IU/kg SC or IV q12 h [3]

☑ ممکن است درمورد تومورهای حساس به استروئید، مانند لنفوم و میلوما مولتیپل، **گلوکوکورتیکوئیدها**، مفید باشند [۳].

R_x Prednisone (Tab 1, 50mg) 60mg PO daily [3]

Or: Hydrocortisone (Injection 100, 500mg) 100mg IV q6h [3]

☑ **دنوسوماب** (denosumab) یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی که مانع از فعالیت و عملکرد استئوکلاست می‌شود و برای هیپرکلسمی مقاوم در برابر درمان بیس فسفونات تأیید شده است. دوز این دارو ۱۲۰ میلی گرم یا ۰/۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن زیرجلدی هفته‌ای ۱ بار برای ۴ هفته و بعد هر ۴ هفته است [۳].

☑ از **همودیالیز** می‌توان برای درمان هیپرکلسمی استفاده کرد و برای کسانی که تغییراتی در وضعیت عمیق روانی یا نارسایی کلیوی دارند یا افرادی که تحمل بار سالین ندارند، اندیکاسیون دارد [۳].

هیپوگلیسمی

تومورهایی که هیپوگلیسمی ایجاد می‌کنند، در بیشتر موارد بزرگ و با منشاء مزانشیمی هستند و در خلف صفاق یا توراکس قرار دارند. هپاتوما و تومورهای آدرنوکورتیکال نیز هیپوگلیسمی ایجاد می‌کنند. علائم بالینی عبارتند از خواب آلودگی (obtundation)، گیجی و اختلالات رفتاری. این علائم ممکن است قبل از تشخیص تومور رخ دهد. مکانیسم عمل این تومورها، ترشح فاکتور رشد شبه انسولین (IGFII) است که باعث تحریک گیرنده‌های انسولینی می‌شود [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی افزایش نسبت IGFII/IGFI، ساپرس شدن سطح سرمی انسولین و پپتید C و پایین بودن نامتناسب سطح سرمی هورمون رشد و بتا هیدروکسی بوتیرات است. هیپوگلیسمی کاذب به معنی پایین بودن قند نمونه خون ناشی از مصرف قند در لوله نمونه آزمایش است. علل آن هیپرلوکوسیتوز ناشی از لوکمی و اختلالات میلوپرولیفراتیو، واکنش لوکموئید و درمان با فاکتورهای محرک رشد است [۱].

درمان هیپوگلیسمی ناشی از کانسر

در موارد نادری هیپوگلیسمی در اثر ترشح انسولین از تومورهای غیرپانکراس است. اختلال عملکرد کبد در اثر متاستازها و افزایش مصرف گلوکز توسط سلول‌های توموری در تشدید هیپوگلیسمی نقش دارند. درمان ارجح برداشتن تومور است. در صورت عدم امکان برداشت تومور، گلوکز، گلوکوکورتیکوئید، هورمون رشد نو ترکیب و گلوکاگون (۱ میلی گرم تزریقی و تکرار هر ۱۵ دقیقه) به کار می‌رود [۱].

اسیدوز لاکتیک

یک عارضه نادر ولی کشنده سرطان است و با سپسیس و نارسایی گردش خون همراه است. اسیدوز لاکتیک در غیاب هیپوگلیسمی ممکن است در لوکمی، لنفوم و تومورهای جامد ایجاد شود. در آسیب گسترده کبدی، ممکن است هیپوگلیسمی دیده شود. خطر اصلی این عارضه به‌خاطر اسیدوز است نه لاکتات. علائم شامل تاکی‌کاردی و تاکی‌پنه، تغییر در وضعیت ذهنی و هپاتومگالی است. سطوح سرمی اسید لاکتیک ممکن است به ۹۰ تا ۱۸۰ میلی گرم در دسی‌لیتر برسد [۱].

درمان اسیدوز لاکتیک

کنترل بیماری زمینه‌ای مهم ترین اقدام است. بیکربنات سدیم در صورت اسیدوز بسیار شدید استفاده می‌شود. جایگزینی تیامین و دیالیز مؤثر است. علی‌رغم درمان پیش‌آگهی بسیار بد است [۱].

برای مطالعه افوزیون پریکارد و تامپوناد به فصل ۱، هموپتری به فصل ۳، سندرم ترشح نامناسب هورمون آنتی‌دیورتیک (SIADH)، انسداد ادراری به فصل ۴، انسداد صفراوی به فصل ۵ و نارسایی آدرنال به فصل ۷ مراجعه فرمایید.

عوارض بدخیمی‌های خونی

لوکوستاز

هم لوکمی‌های حاد و هم لوکمی‌های مزمن می‌توانند منجر به افزایش توده گلبول‌های سفید شوند. در لوکمی‌های حاد تعداد بالای $100/000$ در میکرولیتر و در لوکمی‌های مزمن بالای 400000 در میکرولیتر می‌تواند منجر به لوکوستاز و اختلال در جریان خون، بروز علائمی مثل خونریزی، درد شکمی، کاهش هوشیاری، سردرد و تنگی نفس شود [۴]. ۸۰ درصد بیماران تب‌دار هستند ولی چون عفونت را نمی‌توان رد کرد، همزمان بررسی سپسیس و درمان عفونت هم صورت می‌گیرد. لوکمی‌های حاد به علت ایجاد گلبول‌های سفید نارس و درشت خطرناکتر هستند ولی در لوکمی‌های مزمن به علت آنکه اغلب سلول‌ها رسیده و کوچکتر هستند با مقادیر بسیار بالاتری علائم روی می‌دهند [۲۳].

☑ **لوکوستاز داخل مغزی** یک عارضه کشنده لوکمی حاد به خصوص لوکمی میلوژن حاد (AML) است که با بلاست‌های خون محیطی بیش از 100000 در میکرولیتر روی می‌دهد. این تعداد بالای سلول‌های بلاست، ویسکوزیته خون را افزایش می‌دهد، جریان خون توسط تجمعات سلول‌های تومور کاهش می‌یابد و سلول‌های لوکمی میلوئید بدوی قادر به حمله به درون اندوتلیوم هستند و باعث خونریزی می‌شوند [۱]. علائم ممکن است به صورت استوپور، گیجی، سردرد، وزوز گوش، اختلالات بینایی، آتاکسی، کما یا مرگ ناگهانی باشند. لوکوستاز مغزی در لوکمی‌های مزمن (CML, CLL) دیده نمی‌شود. در معاینه ادم پایی، اتساع وریدهای شبکه، خونریزی شبکه و علائم عصبی موضعی وجود دارد. سی‌تی اسکن یا ام‌آرآی مغز جهت رد سایر علل الزامی است [۱].

☑ علائم بالینی **لوکوستاز ریوی** شامل دیسترس تنفسی، هیپوکسمی و نارسایی قلبی است. رادیوگرافی قفسه سینه نرمال است یا ممکن است ارتشاح آئولار یا بینایی را نشان دهد [۱]. سایر عوارض لوکوستاز شامل ایسکمی اندام تحتانی، ترومبوز ورید کلیوی، انفارکتوس میوکارد، انفارکت روده و پریاپیسم است. بررسی از نظر پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) و انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) باید صورت گیرد [۱].

درمان لوکوستاز

درمان لوکوستاز با لوکوفرز و شیمی‌درمانی است. در لوکمی میلویتیک مزمن (CML) لوکوفرز در صورت بروز عوارض مثل نارسایی ریوی و سکنه مغزی و در زنان حامله که داروها خطرناک هستند انجام می‌شود. در لوکمی‌های حاد **لوکوفرز** به صورت پیش‌گیرانه نیز انجام می‌شود.

☑ در لوکمی میلویتیک حاد (AML) به‌ویژه نوع M3، M4، M5 و M3 تجویز **هیدروکسی اوره** برای کاهش حجم تومور و نجات جان بیمار الزامی است. البته باید مراقب سندرم لیز تومور بود و قبل از تجویز هیدروکسی اوره باید به بیمار **آلوپورینول** تجویز شود و بیمار هیدراته شود (به میحت سندرم لیز تومور و آسیب حاد کلیوی از فصل ۴ مراجعه کنید). هیدروکسی اوره ظرف ۲-۱ روز شمارش گلبول سفید را ۸۰-۵۰ درصد کاهش می‌دهد. عارضه آن تب و آزمایشات عملکرد کبدی مختل است. دارو را تا زمانی که شمار گلبول سفید به زیر 50000 در میکرولیتر

برسد ادامه می‌دهیم [۲۳].

R_x Hydroxyurea (Cap 500mg) 2-4g PO bid (50-100mg/kg/day) [23]

☑ در لوکمی میلوستیک حاد M3 لکوفرز می تواند باعث تشدید کوآگولوپاتی شود. بیماران جهت حفظ پلاکت به میزان بیش از ۳۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ در میکرولیتر باید پلاکت پروفیلاکتیک دریافت کنند.

☑ در لوکوستوستاز ناشی از لوکمی حاد لنفوسیتی (ALL) **دگزامتازون** با یا بدون **وین کریستین** تجویز می‌شود. جهت جلوگیری از سندرم لیز تومور باید بیمار هیدراته شود و آلپورینول تجویز شود (به مبحث سندرم لیز تومور و آسیب حاد کلیوی از فصل ۴ مراجعه کنید).

R_x Dexamethasone (Injection 8mg) 8mg IV tid

☑ در لوکوستاز مغزی رادیوتراپی با ۴۰۰ سانتی‌گری به کل مغز و پس از آن درمان ضدلوکمی (هیدروکسی اوره) از لوکوستاز مغزی جلوگیری می‌کند و سبب کاهش تعداد بلاست‌ها می‌شود. لکوفرز هم مؤثر است [۱].
یک هفته پس از درمان، ممکن است خونریزی مغزی رخ دهد. پس از درمان به دلیل لیز سلول‌ها هیپوکسی تشدید می‌شود (Acute lysis pneumopathy) [۲۳].

سندرم هیپرویسکوزیته

سندرم هیپرویسکوزیته یک بیماری پاتولوژیک است که در آن خون «غلظت‌تر» از حالت عادی است و جریان آن مختل می‌شود. محتویات غیرطبیعی پلاسما که بیشترین هیپرویسکوزیته را ایجاد می‌کنند، ماکروگلوبولینی و والدنستر (Waldenström) و میلوما تولید کننده ایمونوگلوبولین A هستند. پلی‌سیمی (با هماتوکریت بیش از ۶۰ درصد) و لوسمی (با تعداد سلول سفید بیش از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر یا لوکوکریت بیش از ۱۰ درصد) نیز اغلب با هیپرویسکوزیته بالینی قابل توجهی همراه هستند [۳].

علائم اولیه مبهم هستند و ممکن است شامل خستگی، درد شکم، سردرد، تاری دید یا به طور معمول وضعیت روانی تغییر یافته باشد. خونریزی پوستی یا مخاط شایع است. ترومبوز داخل عروقی ممکن است با ایجاد یافته‌های کانونی یا غیرمعمول رخ دهد [۳]. میکروترومبوز ممکن است منجر به اختلال بینایی، کری، تشنج یا اغما و نارسایی قلبی شود [۴]. بیماران مبتلا به هیپرلوکوسیتوز اغلب دچار تنگی نفس و تب هستند. در معاینه مهم‌ترین یافته‌ها در فوندوسکوپي هستند که شامل پرخونی وریدی شبکیه است که به عنوان عروق سوسپسی شناخته می‌شود و همراه با آگزودا، خونریزی و ادم پایی ظاهر می‌شود [۳].

یافته‌های آزمایشگاهی شامل تشکیل رولو (rouleaux) (گلبول‌های قرمز انباشته شده مانند سکه‌ها) در اسمیر خون محیطی و عدم امکان انجام آزمایش‌های شیمیایی به دلیل استاز سرم در آنالیزهای آزمایشگاهی است. در این بیماران، ویسکوزیته سرم افزایش می‌یابد. البته اندازه‌گیری آزمایشگاهی ویسکوزیته پلاسما یا سرم باعث افتراق هیپرویسکوزیته از پلی‌سیمی یا لوکمی نمی‌شود [۳]. الکتروفورز سرم تشخیص را مسجل می‌کند [۴].

درمان سندرم هیپرویسکوزیته

☑ درمان اولیه با جایگزینی حجم و بعد پلاسمافرز یا لوکوفورز است [۳]. می‌توان برای جایگزینی حجم ۱ تا ۲ لیتر نرمال سالین تجویز کرد.

☑ در صورتی که کما روی داده باشد و تشخیص مسجل باشد می‌توان از بیمار ۲ واحد (۱۰۰۰ میلی‌لیتر) خون گرفت و به جای آن ۳-۲ لیتر سرم کریستالوئید به بیمار انفوزیون کرد [۳] تا پلاسمافرز آماده شود [۴].

- ☑ ترانسفوزیون گلبول‌های قرمز باید با احتیاط انجام شود زیرا چنین درمانی ممکن است باعث افزایش ویسکوزیته خون شود [۳].
- ☑ مدیریت طولانی مدت، شیمی درمانی مناسب است [۳].

پلی‌سیتمی

اصطلاح اریتروسیتوز ممکن است به‌طور متناوب به جای پلی‌سیتمی مورد استفاده قرار گیرد، اما برخی بین این دو تمایز قائل می‌شوند. به این صورت که اریتروسیتوز مستلزم اثبات افزایش توده سلول‌های قرمز است، در حالی که پلی‌سیتمی به افزایش سلول‌های قرمز اشاره دارد. هموگلوبین بالای ۱۷ گرم در دسی‌لیتر یا هماتوکریت بالای ۶۰ درصد در آقایان و هموگلوبین بالای ۱۵ گرم در دسی‌لیتر یا هماتوکریت بالای ۵۵ درصد در خانم‌ها نشان‌گر پلی‌سیتمی هستند؛ البته هموگلوبین شاخص بهتری است [۱۸]. افزایش شدید اولیه هماتوکریت در پلی‌سیتمی ورا (Polycythemia vera) یا سایر بدخیمی‌های خونی ممکن است منجر به هیپروویسکوزیته علامت‌دار شود [۱].

جدول ۲۰-۶. علل اریتروسیتوز

اریتروسیتوز نسبی	
افزایش غلظت خون ثانویه به دهیدراتاسیون، دیورتیک‌ها، سوء استفاده از اتانول، آندروژن‌ها، یا سوء مصرف دخانیات	
اریتروسیتوز واقعی	
هیپوکسی	تومورها
مسمومیت با مونوکسید کربن	هایپرنفروما
هموگلوبین‌های با تمایل زیاد به اکسیژن	هپاتوما
ارتفاع بالا	همانژیوبلاستوما مخچه
بیماری ریوی	میومای رحمی
شنت‌های قلبی یا عروقی راست به چپ	تومورهای آدرنال
سندرم آپنه خواب	مننژیوما
سندرم کبدی ریوی	فتوکروموسیتوم
بیماری کلیوی	داروها
تنگی شریان کلیوی	آندروژن‌ها
گلوومرولونفریت اسکروزان کننده کانونی یا غشایی	اریتروپویتین نوترکیب
پس از پیوند کلیه	فامیلی (همراه با عملکرد هموگلوبین طبیعی)
کیست کلیه	جهش‌های گیرنده اریتروپویتین
سندرم بارتر (Bartter)	جهش VHL (پلی‌سیتمی چاووش Chuvash)
	جهش BPG-۳،۲
	جهش‌های PHD2 و HIF2 α
	پلی‌سیتمی ورا (Polycythemia vera)

- ☑ پلی‌سیتمی می‌تواند کاذب (مربوط به کاهش حجم پلاسما؛ سندرم گایزبوک، Gaisbock's syndrome)، اولیه یا ثانویه باشد. علل ثانویه همه به علت اریتروپویتین (EPO) ایجاد می‌شوند: یا یک سطح مناسب

فیزیولوژیکی مبتنی بر هیپوکسی بافت (بیماری ریه، ارتفاع زیاد، مسمومیت با CO، هموگلوبینوپاتی با میل بالا) وجود دارد یا تولید بیش از حد غیرطبیعی (کیست کلیه، تنگی عروق کلیوی، تومورهای با ساخت اکتنوپیک اریتروپویتین). یک فرم نادر خانوادگی از پلی‌سیتمی وجود دارد که همراه با سطح عادی اریتروپویتین است اما به دلیل جهش، گیرنده‌های اریتروپویتین بیش از حد حساس هستند [۱۸]. در برخی بدخیمی‌ها مثل سرطان سلول کلیوی و هیپاتوما افزایش پارانتوبلاستیک توده گلبول قرمز روی می‌دهد [۴]. در شرح حال بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی مصرف سیگار، زندگی فعلی در ارتفاعات یا سابقه مصرف دیورتیک، بیماری مادرزادی قلب، آپنه خواب یا بیماری مزمن ریه باید پرسیده شود.

☑ بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی ممکن است بدون علامت باشند یا علائم مربوط به افزایش توده گلبول قرمز یا روند بیماری زمینه‌ای که منجر به افزایش توده گلبول‌های قرمز می‌شود را نشان دهند. علائم بیشتر ناشی از افزایش توده گلبول‌های قرمز مربوط به افزایش ویسکوزیته و ترومبوز است (هم‌وریدی و هم‌شریانی)، زیرا ویسکوزیته خون به‌طور لگاریتمی در هماتوکریت بالای ۵۵ درصد افزایش می‌یابد. تظاهرات شامل علائم عصبی مانند سرگیجه، وزوز گوش، سردرد و اختلالات بینایی است. فشار خون بالا اغلب وجود دارد [۱۸].

☑ بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی ورا ممکن است دچار خارش، علائم مربوط به هپاتوسپلنومگالی، کبودی آسان، اپیستاکسی، خونریزی گوارشی، بیماری زخم پتیک [۱، ۱۸]، اریتروملالژی (اریتم، گرمی و درد به‌خصوص در اندام‌های تحتانی)، نقرس ثانویه، کبودی خود به خودی یا آسان، ترومبوز داخل عروقی در اعضای حیاتی مثل کبد، قلب، مغز یا ریه‌ها [۱]، سندرم بادکیاری، ترومبوز ورید کبدی، طحال یا مزانتر و ایسکمی انگشت باشند. مبتلایان به هیپوکسمی ممکن است دچار سیانوز با فعالیت مختصر، سردرد، کاهش دقت بینایی و خستگی شوند [۱۸].

☑ اریتروسیتوز میکروسیتیک در صفت بتاتالاسمی (RDW نرمال)، اریتروسیتوز هیپوکسیک و پلی‌سیتمی ورا (RDW بالا) دیده می‌شود [۱].

درمان پلی‌سیتمی ناشی از پلی‌سیتمی ورا

☑ ترومبوز ناشی از اریتروسیتوز مهمترین عارضه و اغلب تظاهر اول پلی‌سیتمی ورا است. در این موارد، هموگلوبین باید در مردان کمتر از ۱۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و هماتوکریت کمتر از ۴۵ درصد و در زنان کمتر از ۱۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و هماتوکریت کمتر از ۴۲ درصد حفظ شود. **فلبوتومی‌های مکرر** آنقدر انجام می‌شود تا آنمی فقر آهن ایجاد شود. در این زمان تنها نیاز به فلبوتومی در فواصل هر ۳ ماه است. فلبوتومی و آنمی فقر آهن هیچ کدام پلاکت را بیش از آنچه مربوط به خود بیماری است افزایش نمی‌دهند. ترومبوسیتوز با ترومبوز مرتبط نیست. در صورت وجود ترومبوز ضدانعقاد تجویزی می‌شود [۱]. بهتر است جهت جلوگیری از اختلالات همودینامیک و قابل توجه در هر مرتبه از بیمار ۵۰۰CC خون گرفته شود.

☑ اگر فلبوتومی بیش از ۵۰۰CC باشد باید برای جلوگیری از سنکوپ و علائم مربوط به کاهش حجم، مایع گرفته شده را با کریستالوئیدها جبران کرد. در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی باید فلبوتومی آهسته انجام شود و بهتر است که در هر مرتبه مقادیر کمتری خون گرفته شود و خون گرفته شده با سرم دکستروز جایگزین شود (نه با کریستالوئیدها).

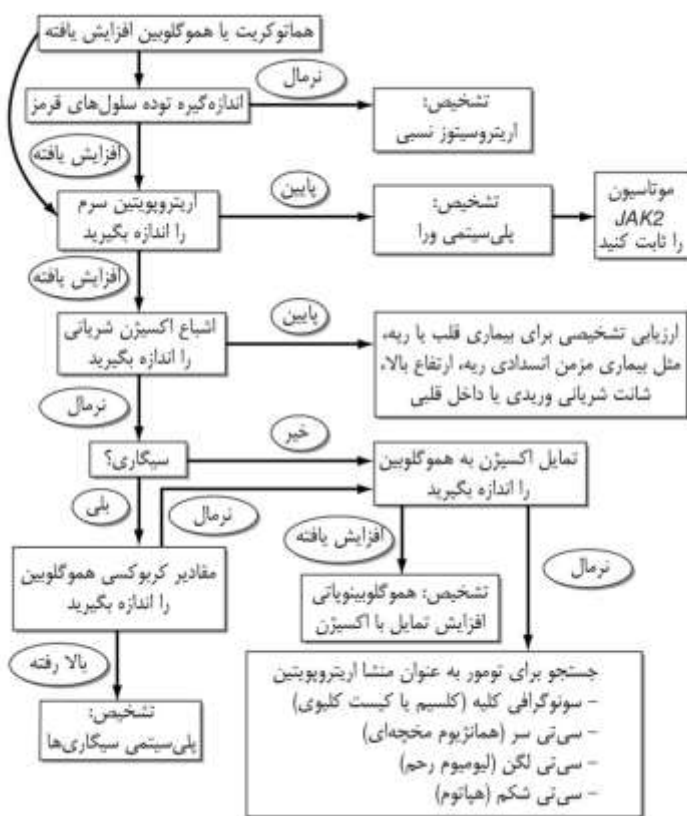
☑ **سالیسیلات‌ها** (آسپرین ۸۰ میلی‌گرم روزانه) در درمان اریتروملالژی و ترومبوز مغزی استفاده می‌شوند [۱].

☑ اگر شیمی درمانی برای کاهش شدت بزرگی طحال یا خارش ناشی از لکوسیتوز به کار رود، برای پیشگیری از

افزایش سطح اسیداوریک (رساندن به کمتر از ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، باید آلپورینول تجویز شود [۱] ولی هیپراوریسمی بی‌علامت نیاز به درمان ندارد [۱].

☑️ خارش عمومی مقاوم در مقابل آنتی‌هیستامین‌ها یا داروهای ضدافسردگی مانند دوکسپین (doxepin) یک مشکل اساسی در پلی‌سیتمی ورا است که در قدم بعدی می‌توان آن را با **هیدروکسی اوره** [۲۰-۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن تا سقف ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن]، **اینترفرون آلفای پگیله** [۴۵ میکروگرم زیرجلدی هفتگی تا دو هفته و سپس ۱۸۰ میکروگرم هفتگی/کاربرد در بارداری]، **پسورالن** (psoralen)، پرتوی فرابنفش در طیف A (درمان PUVA)، مهارکننده JAK1/2 یا روکسالوتینیب (ruxalotinib) [۲۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۱۲ ساعت] درمان کرد [۱].

☑️ اسپلنومگالی را می‌توان با **هیدروکسی اوره** یا **اینترفرون آلفای پگیله** (pegylated IFN-α) یا **روکسالوتینیب** (ruxalotinib) درمان کرد و در صورت مقاومت به درمان باید اسپلنکتومی انجام شود [۱].



شکل ۲۱-۶. رویکرد برای تشخیص افتراقی بیماران مبتلا به هموگلوبین بالا (پلی‌سیتمی احتمالی) [۱۸].

☑ شیمی درمانی هرگز برای کنترل تعداد گلبول‌های قرمز انجام نمی‌شود مگر آن‌که دسترسی به وریدها غیرممکن باشد. در برخی بیماران مرحله نهایی به دنبال فیبروز و خون‌سازی در خارج مغز استخوان افزایش فشارخون شریان ریوی رخ می‌دهد که در اینصورت **بوسولفان** [۴-۲ میلی گرم در روز] تجویز می‌شود. در صورت فلبوتومی پیش آگهی عالی است [۱].

☑ معیار پاسخ کامل به درمان بهبود علائم، شواهد آزمایشگاهی و مغزاستخوان تا سه ماه و معیار پاسخ نسبی به درمان صرف بهبود علائم تا سه ماه است. سن بالای ۶۰ سال، لکوسیتوز بالای ۱۰۰۰۰ در هر میکرولیتر و ترومبوز از موارد پرخطر هستند که نیازمند فلبوتومی و داروی کاهنده سلول دارند [۲۴].

خونریزی و آئمی در لوکمی‌های حاد

در لوکمی میلویتیک حاد (AML) باید پلاکت تجویز شود تا پلاکت بالای ۲۰۰۰۰-۱۰۰۰۰ در میکرولیتر حفظ شود. ولی در موارد وجود تب و خونریزی فعال در انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) باید پلاکت در سطوح بالاتری حفظ شود. برای حفظ هموگلوبین بیش از ۸ میلی گرم در دسی‌لیتر، باید گلبول قرمز فشرده تجویز شود [۱] (رجوع کنید به مبحث ترانسفوزیون از همین فصل).

در صورت وجود خونریزی فعال و انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) باید هموگلوبین بالاتر نگه داشته شود. بهتر است فراورده‌های خونی فیلتره شده باشند تا آلوایمونیزاسیون صورت نگیرد و اشعه داده شده باشد تا بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) ایجاد نشود [۱] (رجوع کنید به مبحث ترانسفوزیون از همین فصل).

عفونت در بدخیمی‌ها

عفونت‌ها از علل شایع مرگ و حتی یک علت شایع عوارض در بیماران با طیف گسترده‌ای از نئوپلاسم‌ها هستند. بیشتر مرگ و میر ناشی از لوسمی حاد و نیمی از مرگ و میرهای ناشی از لنفوم به‌طور مستقیم در اثر عفونت ایجاد می‌شوند [۱].

☑ رویکرد زیر در در پیش‌گیری و درمان عوارض عفونی سرطان، میزان مرگ و میر ناشی از عفونت را کاهش داده است [۱]:

- درمان زودهنگام: استفاده زودهنگام از آنتی‌بیوتیک‌های تجربی میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به لوسمی و باکتری می کاهش داده است.

- درمان تجربی: درمان ضدقارچ تجربی همچنین بروز عفونت قارچی منتشر و میزان مرگ و میر را کاهش داده است. در بیماران مبتلا به نوتروپنی که بعد از ۴ تا ۷ روز درمان آنتی‌بیوتیکی تباداری مانند، اما کشت مثبت ندارند، یک داروی ضدقارچ تجویز می‌شود.

- پیشگیری: استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها برای بیماران نوتروپنی بدون تب به عنوان پیش‌گیری از طیف گسترده‌ای از عفونت‌ها، باعث کاهش مرگ و میر و عوارض بیشتر شده است. روش فعلی برای درمان بیماران به شدت نوتروپنی (به عنوان مثال، کسانی که شیمی درمانی با دوز بالا برای لوسمی یا لنفوم با درجه بالا دریافت می‌کنند) مبتنی بر

درمان پیش‌گیری اولیه در شروع نوتروپنی است و سپس درمان ضدباکتری تجربی متعاقب آن، ارگاناسم‌هایی را که با توجه به یافته‌های فیزیکی محتمل هستند، هدف قرار می‌دهد. در آخر، درمان ضدقارچی تجربی بر اساس احتمال شناخته شده عفونت قارچی پس از ۴-۷ روز از درمان ضدباکتری در صورت عدم پاسخ درمان ضدقارچ در نظر گرفته می‌شود [۱].

☑ تب بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد طی یک ساعت یا بالای ۳۸/۳ درجه سانتی‌گراد در بیمار نوتروپنیک مهم است. در هنگام شروع تب در بیمار گرانولوسیتوپنیک (نوتروپنی خفیف: گلبول سفید ۱۵۰۰-۱۰۰۰، نوتروپنی متوسط: گلبول سفید ۵۰۰-۱۰۰۰، نوتروپنی شدید: گلبول سفید کمتر از ۵۰۰ و نوتروپنی خیلی شدید (deep) گلبول سفید کمتر از ۲۰۰ در هر میکرولیتر) پس از ارزیابی بیمار برای یافتن محل عفونت، باید آنتی‌بیوتیکی تجویز شود که میکروب‌های گرم منفی را پوشش دهد. بررسی سپسیس، رادیوگرافی قفسه سینه، ارزیابی عفونت کاتتر و بررسی از نظر آبسه پری‌رکتال لازم است [۱].

درمان عفونت ناشی از بدخیمی‌ها

☑ در رژیم اولیه، لازم است از آنتی‌بیوتیک‌های فعال در برابر هر دو باکتری گرم منفی و گرم مثبت استفاده شود [۱].

☑ تک‌درمانی با آمینوگلیکوزید یا آنتی‌بیوتیک فاقد فعالیت خوب در برابر ارگاناسم‌های گرم مثبت (به عنوان مثال، سیپروفلوکساسین یا آزترونام) در این وضعیت کافی نیست [۱].

☑ عوامل مورد استفاده باید هم بر اساس اپیدمیولوژی و هم الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بیمارستان باشند [۱]. اگر الگوی مقاومت، کاربرد آن را توجیه کند، یک سفالوسپورین نسل سوم تنها رژیم اولیه مناسب را در بسیاری از بیمارستان‌ها تشکیل می‌دهد [۱].

☑ بیشتر رژیم‌های استاندارد برای بیمارانی طراحی شده‌اند که از قبل آنتی‌بیوتیک‌های پیش‌گیری کننده دریافت نکرده‌اند. بنابراین باید درمان با آنتی‌بیوتیک ارگاناسم‌های مقاوم و ارگاناسم‌هایی را که به علت درمان با آنتی‌بیوتیک ایجاد می‌شوند، هدف قرار دهد [۱].

☑ چندین مطالعه در مقیاس بزرگ نشان داده‌اند که **پیشگیری** با فلوروکینولون (سیپروفلوکساسین یا لووفلوکساسین) باعث کاهش عوارض و میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به نوتروپنی که پیش‌بینی می‌شود نوتروپنی طولانی مدت داشته باشند دارد [۱]. در مواردی که تعداد نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ در میکرولیتر باشد درمان سودمند است. در نوتروفیل بین ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ باید شرایط دیگر بیمار برای تصمیم‌گیری در نظر گرفته شود. در نوتروفیل بالای ۱۰۰۰ در میکرولیتر نیازی به درمان نیست [۳].

☑ بی‌خطر بودن رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی خوراکی در درمان بیماران کم خطر با تب و نوتروپنی نشان داده است. بیماران سرپایی که انتظار می‌رود برای ۱۰ روز نوتروپنی باقی بمانند و هیچ مشکل پزشکی همزمان (مانند کاهش فشار خون، اشکال ریوی یا درد شکم) نداشته باشند، می‌توانند به عنوان کم خطر طبقه بندی شوند و با رژیم خوراکی با طیف اثر گسترده درمان شوند [۱]. درمان تب و نوتروپنی سرپایی در بیماران کم خطر تحت نظر گرفتن تا ۴ ساعت و **سیپروفلوکساسین** خوراکی یا **لووفلوکساسین** خوراکی یا کوآموکسی‌کلاو خوراکی ۶۲۵ میلی‌گرم روزی ۳ بار است [۲۵].

R_x Ciprofloxacin (Tab 250, 500mg) 750mg PO q12h [25]
Or: Clindamycin (Cap 150mg) 300mg PO q8h [3]
Or: Levofloxacin (Tab 250, 500, 750mg) 750mg PO daily
 + Amoxicillin/clavulanate (Tab 250/125, 500/125mg) 500/125mg PO q8h or 1000/62.5mg PO bid [3]

☑ رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی که به‌طور معمول برای درمان بیماران تب‌دار مبتلا به بدخیمی که در آن‌ها نوتروپنی طولانی مدت (بیشتر از ۷ روز) قابل پیش‌بینی است، استفاده می‌شود شامل (۱) سفتازیدیم یا سفپیم، (۲) پیراسیلین / تازوباکتام (piperacillin/ tazobactam) یا (۳) ایمپنم / سیلاستاتین (imipenem-cilastatin) یا مروپنم (meropenem) است. هر سه رژیم در مداخلات بالینی بزرگ اثربخشی برابر نشان داده‌اند [۱]. در صورتی که کلونیزاسیون شناخته شده با باکتری‌های مقاوم در برابر چند دارو و کلونیزاسیون با انتروکوک مقاوم به وانکومایسین (VRE)، از پیراسیلین / تازوباکتام، سفپیم یا سفتازیدیم استفاده شود. در صورت کلونیزاسیون با انتروباکتریاسه سازنده بتا-لاکتاماز وسیع‌الطیف (ESL-E) شناخته شده باشد، ایمپنم / سیلاستاتین یا مروپنم توصیه می‌شود [۳].

R_x Ceftazidime (Injection 500mg, 1, 2g) 2 g IV every 8 h [3]
Or: Cefepime (Injection 500mg, 1, 2g) 2 g IV every 8 h [3]
Or: Piperacillin/tazobactam (Injection 2.25, 4.5g) 4.5g IV q6 h [3]
Or: Imipenem/cilastatin (Injection 500mg, 1g) 1 g IV q8 h [3]
Or: Meropenem (Injection 500mg, 1g) 1 g IV q8 h [3]

☑ اگر ناپایداری همودینامیک، عفونت مربوط به کاتتر، سلولیت یا کلونیزاسیون شناخته شده با استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) وجود داشته باشد علاوه بر یکی از داروهای مذکور، افزودن وانکومایسین به رژیم درمانی توصیه می‌شود [۳].

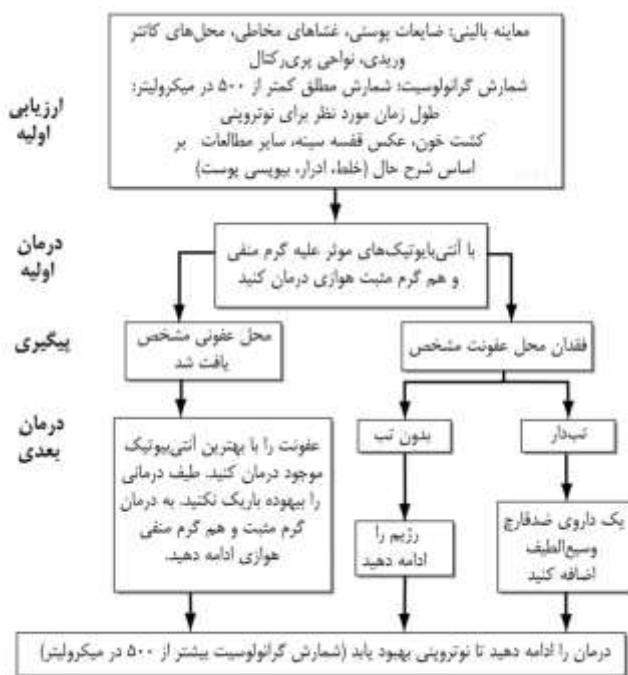
R_x Vancomycin (Injection 500mg) 1g IV q12 h [3]

☑ در صورت وجود علائم شکمی افزودن مترونیدازول به رژیم فوق توصیه می‌شود [۳].

R_x Metronidazole (Injection 500mg) 1g IV, then 500mg IV q6 h [3]

☑ درمان با آنتی‌بیوتیک باید تا ۵ روز پس از قطع تب در موارد پر خطر (نوتروپنی بیش از ۷ روز پس از شیمی‌درمانی، کانسر هماتولوژیک، عوامل خطر برای استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، مصرف المتوزوماب (alemtuzumab) در دو ماه گذشته، فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰ سی سی در دقیقه و سطح آمینوترنسفرز بالای ۵ برابر) و ۳ روز پس از قطع تب در موارد کم خطر (نوتروپنی کمتر از ۷ روز، افراد بدون بیماری زمینه‌ای و عوامل خطر و کانسرهای جامد) و تا زمانی که تعداد نوتروفیل‌ها کمتر از ۵۰۰ در میکرولیتر است ادامه یابد [۲۶].

☑ فاکتور تحریک کننده گرانولوسیت (GCSF) ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، را در کانسرهای جامد می‌توان تجویز کرد (۳۰۰ میکروگرم روزانه در نوتروپنی خفیف تا متوسط و ۳۰۰ میکروگرم هر ۱۲ ساعت در نوتروپنی شدید).



شکل ۲۲-۶. الگوریتم تشخیص و درمان تب و نوتروپنی [۱]

درمان تب و نوتروپنی ناشی از لوکمی میلوسیتیک حاد (AML)

☑ نوتروپنی (نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ در میکرولیتر یا کمتر از ۱۰۰۰ در میکرولیتر که پیش‌بینی می‌شود تا ۴۸ ساعت بعدی به کمتر از ۵۰۰ در میکرولیتر کاهش یابد) می‌تواند بخشی از تظاهر اولیه یا اثر جانبی ناشی از درمان شیمی‌درمانی در بیماران لوکمی حاد میلوسیتیک (AML) باشد. تب در بیشتر بیماران مبتلا به AML بروز می‌کند، اما عفونت فقط در نیمی از بیماران تب‌دار اثبات می‌شود [۱].

☑ پیشگیری از عفونت در لوکمی حاد میلوسیتیک (AML) مبتلا به نوتروپنی با موارد زیر انجام می‌شود:

- **درمان ضدباکتری** با کینولون [۱] مثل سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت.
- **درمان ضدقارچ** با پوساکونازول (posaconazole) به‌خصوص در رابطه با رژیم‌هایی که باعث ایجاد مخاط می‌شوند، مفید است [۱]. درمان ضدقارچ با فلوکونازول ۲۰۰ میلی گرم روزانه هم ممکن است استفاده شود. برای درمان کاندیدیاز می‌توان از نیستاتین دهانی هر ۶ ساعت یا کلوتریمازول روزانه استفاده کرد.
- **درمان ضدویروسی** برای بیمارانی که به ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) یا واریسلا زوستر (VZV) سروپوزتیو دارند، باید با آسیکلوویر (acyclovir) یا والاسیکلوویر (valacyclovir) شروع شود [۱]؛ مثل آسیکلوویر ۴۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت تا دو ماه پس از شیمی‌درمانی.
- **درمان ضدپنوموسیتیس کارینی** (کوتریموکسازول ۴۰۰/۸۰ روزانه یا هر ۱۲ ساعت) در رژیم

شیمی‌درمانی حاوی کورتون بالا تا سه ماه بعد از شیمی‌درمانی

☑ در بیماران مبتلا به لوکمی حاد میلوپاتییک (AML) مبتلا به تب و نوتروپنی رژیم‌های قابل قبول برای درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی عبارتند از: (برای دوز رجوع کنید به قسمت قبل)

– مونوتراپی با ای‌پی‌نم – سیلاستاتین (imipenem-cilastatin) [۱]؛

– مونوتراپی با مروپنم (meropenem) [۱]؛

– مونوتراپی با پیراسیلین / تازوباکتام (piperacillin/ tazobactam) [۱]؛

– درمان تک دارویی با سفالوسپورین نسل سوم با طیف گسترده مانند سفتازیدیم (ceftazidime) یا سفپیم (cefepime) [۱].

☑ در موارد عارضه‌دار یا مقاوم درمان ترکیبی با آمینوگلیکوزید با یک پنی‌سیلین ضد سودمونا مثل پیراسیلین (piperacillin) یا یک آمینوگلیکوزید در ترکیب با سفالوسپورین ضد سودمونا با طیف گسترده در نظر گرفته می‌شود [۱]. آمینوگلیکوزید مورد نظر می‌تواند آمیکاسین ۵۰۰ میلی‌گرم وریدی ۲ بار در روز باشد.

☑ در بیماران نوتروپنیک با عفونت‌های مرتبط با کاتتر، کشت خون مثبت برای باکتری‌های گرم مثبت قبل از شناسایی نهایی و آزمایش حساسیت، کاهش فشارخون یا شوک، یا کلونیزه شدن شناخته شده با پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین / سفالوسپورین یا استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین باید درمان **وانکومايسين** تجربی در نظر گرفته شود [۱].

در شرایط خاص که حساسیت به وانکومايسين وجود دارد؛ ارگانيسم‌های مقاوم به وانکومايسين یا سمیت وانکومايسين ثابت شده باشد، باید گزینه‌های دیگری از جمله لینزولید (linezolid)، داپتومایسن (daptomycin) و کوئینوپریستین (quinupristin) / دالفوپریستین (dalbapristin) ر نظر گرفته شود [۱]. دوز لینزولید ۶۰۰ میلی‌گرم خوراکی ۲ بار در روز است و باید مراقب خطر سرکوب مغز استخوان، دو هفته پس از تزریق بود. داپتومایسن وریدی ۴ تا ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در هر روز و کوئینوپریستین و دالفوپریستین وریدی ۷/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن روزی ۳ بار تجویز می‌شوند.

☑ اگر تب به مدت ۴-۷ روز پس از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی ادامه یابد، **کاسپوفونژین** (caspofungin) یا اکینوکاندین مشابه، **وریکونازول** (voriconazole)، **ایزووونازونیم** (isavuconazonium) یا آمفوتریسین B لیپوزومی (liposomal amphotericin B) باید برای درمان ضد قارچ در نظر گرفته شود. استفاده از آمفوتریسین B محدود به موقعیت‌هایی با خطر بالای عفونت یا مستند شده است زیرا حتی شکل لیپوزومی سمیت بالا دارد [۱]. آمفوتریسین B لیپوزومال وریدی ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن تجویز می‌شود. وریکونازول ۴ تا ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن دو بار در روز به خصوص در موارد کدورت دنولر ریه و شک به اسپریلوس به اندازه آن موثر بوده است و عوارض کمتری دارد. در موارد شک به کاندیدی و کدورت غیردنولر ریه می‌توان از کاسپوفانژین با دوز ۷۰ میلی‌گرم وریدی در شروع و سپس ۵۰۴ mg daily وریدی استفاده کرد.

☑ درمان آنتی‌بیوتیکی و ضدقارچ باید تا زمانی که بیمار دیگر نوتروپنیک نباشد بدون توجه به یافته شدن محل عفونت ادامه یابد. مراقبت از نظر کلستریدیوم دیفیسیل لازم است [۱].

☑ فاکتورهای رشد خون‌ساز نوترکیب نقش محدودی در AML دارند. فاکتورهای رشد میلوئیدی ممکن است در وضعیت پس از بهبود بیماری (postremission) مفید باشند اما در القاء (induction) یا مراقبت تسکین دهنده برای بیمارانی که بهبود نیافته‌اند توصیه نمی‌شوند [۱].

منابع

1. Oncology and Hematology. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 435 - 858.
2. Cooper DH, Krainik AK, Lubner SJ, Hilary E, EL RH. The Washington Manual of Medical Therapeutics, 32nd Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott williams & Wilkins; 2007.
3. Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Stapczynski JS, Cline DM, et al. Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide, 9th Ed. New York: Mc Graw Hill; 2020.
4. Ma OJ, Cline DM, Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency medicine manual 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2004.
5. Silvergleid AJ. Immunologic transfusion reaction. In: UpToDate 2020.
6. Konkle BA. Bleeding and Thrombosis. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 404-11.
7. Ma A. Approach to the adult with a suspected bleeding disorder. in: UpToDate 2019.
8. Arnold DM. ITP in adults: Clinical manifestations and diagnosis, Initial treatment and prognosis. In: UpToDate 2019.
9. Rick ME. Clinical presentation and diagnosis of von Willebrand disease/VWD: Treatment of major bleeding and major surgery In UpToDate 2019.
10. Tefferi A. Diagnosis and clinical manifestations of essential thrombocythemia, Prognosis and treatment of essential thrombocythemia. In: UpToDate 2019.
11. George JN. Acquired TTP: Treatment of refractory or relapsed disease. In UpToDate 2019.
12. Dedeoglu F. Clinical manifestations and diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis). In: UpToDate 2019.
13. Drug information in UpToDate 2020.
14. Hull RD, Garcia DA, Burnett AE. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. In UpToDate 2020.
15. Goldhaber SZ. Deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Editors, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed .NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 1910-6.
16. Coutre S. Management of Heparin-induced thrombocytopenia. in UpToDate 2019.
17. Hull RD, Garcia DA. Management of warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR. In: UpToDate 2019.
18. Hematologic Alterations (Cardinal Manifestations and Presentation of Diseases). In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 379-417.
16. Brugnara C, Berentsen S. Cold agglutinin disease. In: UpToDate 2019.
20. Brugnara C, Brodsky RA. Warm autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in adults. In: UpToDate 2020.
21. Larson RA, Pui CH. Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment. In: UpToDate. 2019.
22. Bauer KA .Anticoagulation therapy for venous thromboembolism (lower extremity venous thrombosis and pulmonary embolism) in adult patients with malignancy. In UpToDate. 2021.
23. Schiffer CA. Hyperleukocytosis and leukostasis in hematologic malignancies. In: UpToDate. 2019.
24. Tefferi A. Prognosis and treatment of polycythemia vera. In UpToDate 2019.
25. Bow E. Treatment and prevention of neutropenic fever syndromes in adult cancer patients at low risk for complications. In UpToDate 2019.
26. Eric Bow A, Wingard JR. Overview of neutropenic fever syndromes. In UpToDate 2019.

فصل هفتم

اورژانس‌های عدد درون‌ریز

ویرایش سوم (۱۴۰۰): دکتر مهدیه مظاهریان، دکتر منوچهر نخجوانی، دکتر مهدی موسوی
ویرایش دوم (۱۳۸۷) دکتر مهدی موسوی
ویرایش اول (۱۳۸۴) دکتر مهدی موسوی، دکتر منوچهر نخجوانی

دیابت Diabetes Mellitus

دیابت گروهی از اختلالات متابولیک را تشکیل می‌دهد که در همه آن‌ها هیپرگلیسمی وجود دارد [۱].
معیارهای تشخیص دیابت عبارتند از [۱] (در غیاب هیپرگلیسمی قطعی، باید این آزمایشات در روز دیگر نیز جهت تأیید تشخیص تکرار شوند):

- علائم دیابت همراه با غلظت راندن پلاسمای گلوکز 200 میلی‌گرم در دسی‌لیتر ($11/1$ میلی‌مول در لیتر)
 - گلوکز ناشتای پلاسما 126 میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیشتر (7 میلی‌مول در لیتر) (۸ ساعت عدم مصرف کالری)
 - هموگلوبین A_{1c} $6/5$ درصد یا بیشتر
 - گلوکز 2 ساعته پلاسما 200 میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیشتر ($11/1$ میلی‌مول در لیتر) در زمان تست تحمل گلوکز با 75 گرم گلوکز حل شده در آب
- در دیابت نوع ۱ تقریباً هیچ انسولینی در گردش خون وجود ندارد و سلول‌های بتا به محرک‌های ترشح انسولین پاسخ نمی‌دهند. در دیابت نوع ۲ کمبود نسبی انسولین و مقاومت بافت‌ها به انسولین وجود دارد [۲].
- ☞ **نکته:** برای تبدیل مقادیر گلوکز از میلی‌مول در لیتر به میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌توان آن را در ۱۸ ضرب کرد.

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

☑ وزن فعلی و همچنین تغییرات اخیر در وزن، سابقه خانوادگی دیابت و عوارض آن، تاریخچه خواب، عوامل خطر بیماری قلبی عروقی، ورزش، سیگار کشیدن، سابقه بیماری پانکراس و استفاده از اتانول باید در شرح حال سوال شود [۱].

☑ علائم قند خون بالا شامل پراذراری (polyuria)، پرنوشی (polydipsia)، کاهش وزن، خستگی، ضعف، تاری دید، عفونت‌های مکرر سطحی (واژینیت، عفونت‌های قارچی پوستی) و بهبود آهسته از ضایعات پوستی پس از ترومای جزئی است. اختلالات متابولیک بیشتر مربوط به هیپرگلیسمی (دیورز اسمزی) و وضعیت کاتابولیک بیمار (از دست دادن ادرار گلوکز و کالری، تجزیه عضلات به دلیل تخریب پروتئین و کاهش سنتز پروتئین) است. تاری دید ناشی از تغییر در محتوای آب عدسی چشم است و کنترل قند خون برطرف می‌شود [۱].

☑ شایع ترین علائم نوروپاتی دیابتی درد سوزشی، احساس الکتریکی یا احساس چاقو خوردن، پarestزی،

هیپرآستزی و درد عمیق است. نیمی از بیماران بدون علامت هستند و وجود نوروپاتی فقط در معاینه جسمی یا در مواردی که بیمار زخم پای بدون درد را نشان می‌دهد، کشف می‌شود. در معاینه فیزیکی اغلب حس لرزش، فشار، درد و درجه حرارت، به طور معمول در پاها با الگوی جوراب زنانه ساق بلند و متقارن، از بین می‌رود. مهم‌ترین عارضه مرتبط با این نوع نوروپاتی، زخم پا است [۲].

☑ باید به جنبه‌های مربوط به دیابت مانند وزن، اندکس توده بدنی (BMI)، معاینه شبکه، فشار خون ارتوستاتیک، معاینه پا، نبض محیطی و محل تزریق انسولین نیز توجه ویژه‌ای شود. فشار خون بیشتر از ۱۳۰/۸۰ میلی‌متر جیوه در افراد مبتلا به دیابت بالا در نظر گرفته می‌شود. از آنجا که بیماری پریدنتال در دیابت بیشتر است، دندان‌ها و لثه‌ها نیز باید مورد بررسی قرار گیرند [۱]. معاینه پوس از نظر آکانتوزیس نیگریکانس، زخم‌های بهبود نیافته، سلولیت و کچلی (تینا) انجام می‌شود. بررسی نبض‌های دیستال و سمع کاروتید از نظر برویی مهم است [۲].

☑ معاینه سالانه پا باید موارد زیر را ارزیابی کند: (۱) جریان خون (نبض پدال)، حس لرزش (چنگال تنظیم ۱۲۸ مگاهرتز در قاعده انگشت بزرگ)، توانایی احساس لمس با یک مونوفیلان ۵/۰۷ و ۱۰ گرمی، حس لمس سوزن (pinprick)، رفلکس‌های مچ پا و مراقبت از ناخن؛ (۲) باید به دنبال وجود ناهنجاری‌های پا از جمله انگشتان پای چکشی یا خرچنگی (claw toe) یا پای شارکو (Charcot foot) بود؛ و (۳) مکان‌های زخم بالقوه را شناسایی کرد [۱].

☑ موسسه دیابت آمریکا (ADA)، غربال‌گری سالانه را برای دیابت توصیه می‌کند. برای پلی‌نوروپاتی دیستال قرینه، بررسی اولیه در شروع تشخیص دیابت و غربال‌گری سالانه توصیه می‌شود. بررسی نوروپاتی اتونوم ۵ سال پس از تشخیص دیابت نوع ۱ و در زمان تشخیص دیابت نوع ۲ انجام می‌شود. این بررسی با هدف تشخیص از دست دادن حس محافظت (loss of protective sensation = LOPS) ناشی از نوروپاتی دیابتی انجام می‌شود [۱].

☑ عوارض حاد دیابت عبارتند از کتواسیدوز دیابتی، اغمای هیپراسمولار و هیپوگلیسمی (که در ادامه این فصل بحث شده‌اند). عوارض مزمن عبارتند از: عوارض ریز عروقی (رتینوپاتی، نوروپاتی، نفروپاتی)، عوارض ماکرووواسکولار (بیماری عروق کرونر، بیماری عروق مغزی، بیماری عروقی محیطی، پای دیابتی)، عفونت‌ها، تغییرات پوستی، درگیری مجاری ادراری، اختلال عملکرد جنسی، درگیری دستگاه گوارش (گاستروپارزی، اسهال)، آب مروارید / گلوکوم، آپنه انسدادی خواب، افسردگی، شکستگی، اختلال شنوایی، نقص شناختی، بیماری بیماری پریدنتال، کبد چرب غیرالکلی و سرطان کبد [۲]. (برای پای دیابتی به فصل بیماری‌های عفونی رجوع کنید).

ارزیابی آزمایشگاهی

☑ ارزیابی آزمایشگاهی ابتدا باید مشخص کند که آیا بیمار معیارهای تشخیصی دیابت را دارد یا خیر [۱]. برای این منظور گلوکز خون ناشتا (FBS)، قند خون ۲ ساعت پس از مصرف غذا (BS)، هموگلوبین A_{1c} و تست تحمل ۷۵ گرم گلوکز ۲ ساعته انجام می‌شود.

☑ بیمار همچنین باید برای شرایط مرتبط با دیابت مثل آلبومینوری (آنالیز ادرار، جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته برای پروتئین یا نسبت آلبومین به کراتینین)، دیس لیپیدمی (Chol, LDL, HDL, TG)، اختلال عملکرد تیروئید (TSH, T4) و وضعیت عملکرد کلیه (اوره نیترژن و کراتینین) بررسی شود.

☑ پیپتید C پایین در تنظیم سطح قند خون بالا، ممکن است نیاز بیمار به انسولین را تأیید کند. با این حال، سطح

پیتید C قادر به تشخیص کامل دیابت نوع ۱ از نوع ۲ نیست، زیرا بسیاری از افراد با دیابت نوع ۱ از تولید C-پیتید را تا اندازه‌ای، حفظ می‌کنند. اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های سلول‌های جزیره‌ای در زمان شروع دیابت ممکن است مفید باشد [۱].

درمان دیابت

اهداف درمان دیابت نوع ۱ یا نوع ۲ عبارتند از (۱) از بین بردن علائم مربوط به هیپرگلیسمی؛ (۲) کاهش یا از بین بردن عوارض طولانی مدت عروقی و (۳) فراهم کردن سبک زندگی طبیعی یا نزدیک به طبیعی برای بیمار. علائم دیابت اغلب وقتی گلوکز پلاسما کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۱/۱ میلی‌مول در لیتر) است، برطرف می‌شود. اهداف درمان دیابت عبارتند از هموگلوبین A_{1c} کمتر از ۷ درصد (در بعضی بیماران خاص کمتر از ۶/۵ درصد)، قند خون مویرگی پیش از غذای کمتر از ۱۳۰-۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۷/۲-۴/۴ میلی‌مول در لیتر)، قند خون مویرگی عد از غذای کمتر از ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۰ میلی‌مول در لیتر)، فشار خون کمتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه [۱].

☑ **اندیکاسیون‌های بستری در دیابت نوع ۲** در موارد زیر است [۲]: عدم جبران متابولیک تهدید کننده زندگی مانند کتواسیدوز دیابتی یا اغمای هیپرگلیسمیک هیپراسمولار، عوارض مزمن شدید دیابت، همراهی بیماری حاد یا وضعیت اجتماعی نامناسب، هیپرگلیسمی با بیش از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۲۲ میلی‌مول در لیتر) که با کاهش شدید حجم همراه است، هیپوگلیسمی همراه با نوروگلیسوپنی (تغییر سطح هوشیاری، تغییر رفتار، اغما، تشنج) که با اصلاح هیپوگلیسمی به سرعت برطرف نمی‌شود، هیپوگلیسمی ناشی از داروهای کاهنده قند خون خوراکی طولانی‌اثر، تب بدون منبع واضح در بیماران مبتلا به دیابت کنترل نشده

☑ از آنجا که افراد مبتلا به **دیابت نوع ۱** به طور جزئی یا کامل فاقد تولید انسولین درون‌زا هستند، تجویز انسولین پایه برای تنظیم تجزیه گلیکوژن، گلوکونوژنز، لیپولیز و کتوژنز ضروری است (یعنی تنظیم دقیق سوخت و سازهای کبدی و چربی). به همین ترتیب، جایگزینی انسولین برای وعده‌های غذایی باید برای مصرف کربوهیدرات مناسب باشد و باعث افزایش استفاده و ذخیره طبیعی گلوکز شود [۱].

☑ **در دیابت نوع ۲** نیز اهداف درمانی شبیه دیابت نوع ۱ است. مراقبت از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ همچنین باید با تمرکز بر درمان شرایط مرتبط مثل چاقی، فشار خون بالا، دیس‌لیپیدمی، بیماری قلبی عروقی و تشخیص و مدیریت عوارض باشد. کاهش خطر قلبی و عروقی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است زیرا این دلیل اصلی مرگ و میر در این افراد است [۱].

مدیریت دیابت نوع ۲ باید با توصیه‌های تغذیه‌ای آغاز شود. همچنین یک رژیم ورزشی برای افزایش حساسیت به انسولین و توصیه می‌شود. رویکردهای دارویی به مدیریت دیابت نوع ۲ عبارت است از: عوامل کاهش دهنده گلوکز خوراکی، انسولین، و عوامل دیگری که کنترل گلوکز را بهبود می‌بخشند. اکثر پزشکان و بیماران داروهای کاهش دهنده گلوکز خوراکی را به عنوان انتخاب اولیه ترجیح می‌دهند [۱].

آموزش و پشتیبانی از مدیریت دیابت وسط خود بیمار

مباحث آموزشی برای مراقبت از بهینه عبارتند از نظارت بر قند خون توسط خود بیمار (SMBG)؛ پایش کتون ادرار (در دیابت نوع ۱)؛ تزریق انسولین؛ دستورالعمل‌های مربوط به مدیریت دیابت در هنگام بیماری؛ پیش‌گیری و

مدیریت هیپوگلیسمی؛ مراقبت از پا و پوست؛ مدیریت دیابت قبل، حین و بعد از ورزش و فعالیت‌های تعدیل کننده خطر [۱].

توصیه‌های تغذیه‌ای برای بزرگسالان مبتلا به دیابت یا پیش‌دیابت [۱]

☑ **توصیه‌های کلی:** سبزیجات، میوه‌ها، غلات سبوس‌دار، حبوبات، لبنیات کم چربی در مواد غذایی دارای فیبر بالاتر و میزان قند کمتر

☑ **چربی در رژیم غذایی** (درصد مطلوب رژیم غذایی مشخص نیست؛ باید جداگانه باشد)

- رژیم غذایی به سبک مدیترانه ای سرشار از اسیدهای چرب اشباع نشده
- حداقل مصرف چربی ترانس

☑ **کربوهیدرات در رژیم غذایی** (درصد مطلوب رژیم غذایی مشخص نیست؛ باید جداگانه باشد).

- میزان مصرف کربوهیدرات را از نظر کالری پایش کنید.
- غذاهای حاوی سوکروز ممکن است با تنظیماتی در دوز انسولین مصرف شود، اما مصرف آن را به حداقل برسانید.

- تخمین مصرف کربوهیدرات در رژیم غذایی بر حسب گرم (نوع دیابت نوع ۱)
- با استفاده از شاخص گلیسمیک پیش بینی کنید که چگونه مصرف یک ماده غذایی خاص ممکن است بر قند خون اثر بگذارد.

- فروکتوز نسبت به ساکارز ترجیح داده است

☑ **پروتئین در رژیم غذایی** (درصد مطلوب رژیم غذایی مشخص نیست؛ باید جداگانه باشد).

☑ سایر مؤلفه‌ها

- شیرین کننده‌های کم کالری و غیرمغذی ممکن است مفید باشند.
- تجویز روتین مکمل‌های ویتامینی، آنتی‌اکسیدان‌ها یا عناصر کمیاب توسط شواهد پشتیبانی نمی‌شوند.
- مصرف سدیم مانند جمعیت عمومی خواهد بود.

ورزش و فعالیت بدنی

ورزش و فعالیت فیزیکی دارای چندین مثبت از جمله کاهش خطر قلبی عروقی، کاهش فشار خون، نگهداری توده عضلانی، کاهش چربی بدن و کاهش وزن است. همچنین ورزش برای پایین آوردن گلوکز پلاسما (حین و بعد از ورزش) و حساسیت به انسولین مفید است.

در بیماران مبتلا به دیابت، انجمن دیابت آمریکا توصیه می‌کند در هفته ۱۵۰ دقیقه (حداقل ۳ در روز) فعالیت بدنی هوازی متوسط بدون وقفه بیش از ۲ روز انجام شود. ورزش مقاومتی، تمرینات انعطاف پذیری و تعادل و کاهش رفتارهای بی تحرک در طول روز توصیه می‌شود [۱].

برای جلوگیری از هیپر یا هیپوگلیسمی ناشی از ورزش، افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ باید (۱) قند خون را قبل، حین و بعد از ورزش کنترل کنند. (۲) اگر قند خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۴ میلی‌مول در لیتر) و کتون وجود داشته باشد، ورزش را به تأخیر اندازند. (۳) اگر قند خون کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۶/۶ میلی‌مول در لیتر) باشد، قبل از ورزش کربوهیدرات مصرف کنند. (۴) بر گلوکز در حین ورزش نظارت کنند و برای جلوگیری

از هیپوگلیسمی کربوهیدرات مصرف کنند. (۵) دوز انسولین را (براساس تجربه قبلی) قبل و بعد از ورزش کاهش دهند و انسولین را به ناحیه‌ای که در ورزش شرکت ندارد، تزریق کنند و (۶) پاسخ گلوکز فردی به انواع مختلف ورزش را بیاموزند. در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، هیپوگلیسمی مربوط به ورزش کمتر متداول است اما می‌تواند در افرادی که انسولین یا محرک ترشح انسولین مصرف می‌کنند، اتفاق بیفتد. رتینوپاتی پرولیفراتیو درمان نشده منع نسبی برای ورزش شدید است، زیرا این ممکن است منجر به خونریزی زجاجیه یا جداسازی شبکیه شود [۱].

درمان دارویی

☑ درمان با انسولین اساس درمان در دیابت نوع ۱ است و در دیابت نوع ۲ هم استفاده می‌شود [۱]. انسولین را می‌توان با دوزهای مکرر و یا افزون‌وریدی یا زیرجلدی توسط پمپ انسولین تجویز کرد. تجویز انسولین با سرنگ ارزان‌تر است؛ درحالی که قلم‌های انسولین دوز دقیق‌تری از دارو را به بیمار می‌رساند [۲]. انسولین‌های طولانی‌اثر (NPH، گلازژین، دتمیر یا دگلودک) انسولین پایه را تأمین می‌کنند و انسولین آسپارت، گلولیزین یا لیسپرو انسولین لازم بعد از غذا را تأمین می‌کنند. آنالوگ‌های کوتاه‌اثر انسولین باید درست قبل از غذا (کمتر از ۱۰ دقیقه) و انسولین رگولار ۳۰ تا ۴۵ دقیقه قبل از غذا تزریق شوند. بعضی اوقات انسولین‌های کوتاه مدت درست بعد از غذا تزریق می‌شوند (گاستروپاریزی، مصرف غیرقابل پیش بینی غذا) [۱]. یکی از این رژیم‌ها، تجویز انسولین پایه شامل گلازژین، دتمیر، یا دگلودک و انسولین همراه با غذا شامل لیزپرو، گلولیزین یا آسپارت است. همچنین یک رژیم انسولین چندگانه مؤثر دیگر، شامل انسولین NPH در هنگام خواب، یک دوز کوچک انسولین NPH در وعده صبحانه (۳۰-۲۰ درصد دوز خواب) و انسولین کوتاه مدت با وعده‌های غذایی است [۱].

در گذشته، یک رژیم معمول شامل تزریق دو بار روزانه NPH مخلوط با انسولین با کوتاه‌اثر، قبل از وعده‌های غذایی صبح و عصر بود. چنین رژیم‌هایی اغلب دو سوم از کل انسولین روزانه را در صبح تجویز می‌کنند (حدود دو سوم به عنوان انسولین طولانی‌اثر و یک سوم کوتاه‌اثر) و یک سوم قبل از وعده عصرانه (نیمی از انسولین طولانی‌اثر و نیمی کوتاه‌اثر). اشکال چنین رژیمی این است که از نظر فعالیت روزانه و محتوا و زمان‌بندی وعده‌های غذایی یک برنامه سفت و سخت را بر روی بیمار تحمیل می‌کند. علاوه بر این، اگر الگوی غذایی یا محتوای غذایی بیمار متفاوت باشد یا فعالیت بدنی افزایش یابد، ممکن است منجر به هیپر یا هیپوگلیسمی شود. انتقال انسولین طولانی مدت از قبل از وعده عصرانه به زمان خواب، ممکن است از هیپوگلیسمی شبانه جلوگیری کند و انسولین بیشتری را فراهم کند زیرا سطح گلوکز در اوایل صبح با به قله رسیدن هورمون رشد و کورتیزول (به اصطلاح پدیده سپیده دم) افزایش می‌یابد [۱].

☑ علاوه بر انسولین، در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که کنترل گلوکز با استفاده از انسولین امکان‌پذیر نیست، ممکن است با تزریق‌های **پراملینتید** (pramlintide) همراه با غذا بتوان قند خون را کنترل کرد. این دارو یک فرم مصنوعی هورمون آمیلین است، که توسط سلول‌های بتا تولید می‌شود. آمیلین باعث سیری می‌شود، تخلیه معده را کند می‌کند، باعث سرکوب ترشح گلوکاگون، می‌شود و سطح هموگلوبین A_{1c} را کاهش می‌دهد. دوز انسولین را باید با شروع پراملینتید حدود ۲۵ درصد کاهش داد، تا خطر هیپوگلیسمی از بین برود [۲].

☑ درمان با **داروهای خوراکی** ضد دیابت بیشتر در دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود. براساس مکانیسم عمل، عوامل کاهش دهنده گلوکز به عواملی تقسیم می‌شوند که ترشح انسولین را کاهش می‌دهند، تولید گلوکز را

کاهش می‌دهند، حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند، عملکرد GLP-1 را تقویت می‌کنند و یا دفع ادرار گلوکز را تسریع می‌کنند. داروهای کاهنده گلوکز به غیر از انسولین (به استثنای آنالوگ آمیلین) در دیابت نوع ۱ بی‌اثر هستند و نباید برای مدیریت گلوکز افراد مبتلا به بیماری شدید با دیابت نوع ۲ استفاده شود [۱].

جدول ۱-۷. خواص فراورده‌های مختلف انسولین [۱]

فراورده	شروع اثر (ساعت)	حداکثر اثر (ساعت)	مدت موثر اثر (ساعت)
کوتاه اثر			
آسپاراتات (Aspart)	کمتر از ۰/۲۵	۰/۵-۱/۵	۲-۴
گلولیزین (Glulisine)	کمتر از ۰/۲۵	۰/۵-۱/۵	۲-۴
لیزپرو (Lispro)	کمتر از ۰/۲۵	۰/۵-۱/۵	۲-۴
رگولار (Regular)	۰/۵-۱	۲-۳	۳-۶
انسولین انسانی استنشاقی (Inhaled human insulin)	۰/۵-۱	۲-۳	۳
طولانی اثر			
دگلودک (Degludec)	۱-۹	ناچیز	۴۲ ^a
دتیمیر (Detemir)	۱-۴	ناچیز	۱۲-۲۴ ^a
گلارژین (Glargine) ^b	۲-۴	ناچیز	۲۰-۲۴
ان‌بی‌اچ (NPH)	۲-۴	۴-۱۰	۱۰-۱۶
مثال‌هایی برای انسولین‌های ترکیبی			
۷۵ درصد پروتامین لیسپرو، ۲۵ درصد لیسپرو	کمتر از ۰/۲۵	دوقله‌ای ^b	۱۰-۱۶
۷۰ درصد پروتامین آسپاراتات، ۳۰ درصد آسپاراتات	کمتر از ۰/۲۵	دوقله‌ای ^b	۱۵-۱۸
۵۰ درصد پروتامین لیسپرو، ۵۰ درصد لیسپرو	کمتر از ۰/۲۵	دوقله‌ای ^b	۱۰-۱۶
۷۰ درصد NPH، ۳۰ درصد رگولار	۰/۵-۱	دوقله‌ای ^b	۱۰-۱۶

a. طول اثر وابسته به دوز است. b. دو قله اثر دارد. یکی ۳ تا ۳ ساعت و دیگری چندین ساعت بعد

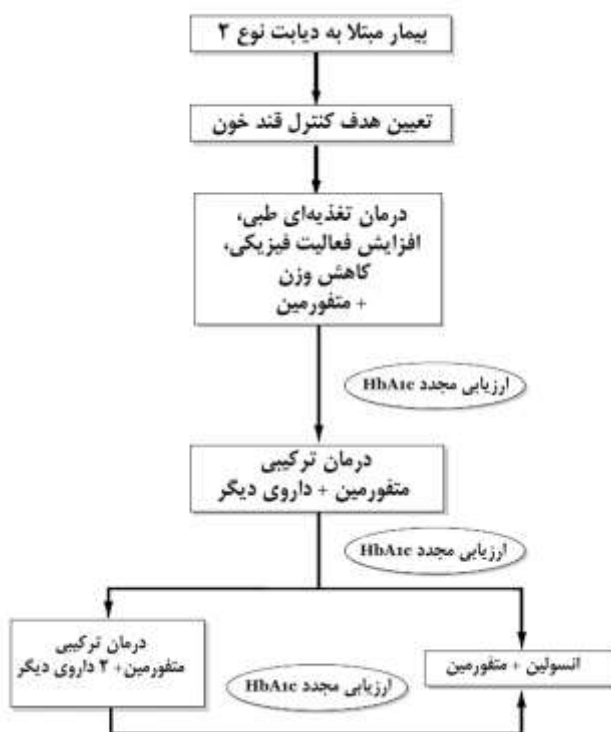
انتخاب دارو در درمان دیابت نوع ۲

☑ میزان قند خون و هدف از درمان قند خون بالا در انتخاب دارو تأثیر دارد. با فرض این که حداکثر مزیت درمان تغذیه و افزایش فعالیت بدنی محقق شده است، بیماران مبتلا به هیپرگلیسمی خفیف (قند خون ناشتای ۱۲۶ تا ۱۹۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا ۷ تا ۱۱ میلی‌مول در لیتر) اغلب به‌خوبی به عنوان یک عامل کاهش دهنده قند خون خوراکی پاسخ می‌دهند [۱]. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که به تازگی در اورژانس تشخیص داده می‌شوند، در صورت کراتینین کمتر از ۱/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، متفورمین را می‌توان با اطمینان با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در روز، شروع کرد. این مقدار می‌تواند در صورت نیاز در افزایش‌های ۵۰۰ میلی‌گرم در هر هفته به حداکثر ۲ گرم در روز افزایش یابد [۲].

کسانی که مبتلا به هیپرگلیسمی متوسط هستند (قند خون ناشتای ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا ۱۱/۱ تا ۱۳/۹ میلی‌مول در لیتر) در بیشتر موارد به بیش از یک عامل خوراکی یا انسولین نیاز دارند [۱].

جدول ۲-۷. درمان‌های خوراکی رایج در دیابت [۱]

گروه دارویی مکانیسم اثر	دارو	مزایا	معایب	ممنوعیت
بی‌گوانید: با کاهش ساخت گلوکز کبدی عمل می‌کند.	metformin	روی وزن اثر ندارد، باعث هیپوگلیسمی نمی‌شود، ارزان، تجربه فراوان، کاهش حوادث قلبی عروقی	اسهال، حالت تهوع، اسیدوز لاکتیک، کمبود ویتامین B12	GFR کمتر از ۴۵ میلی لیتر در دقیقه)، نارسایی قلبی، ماده حاجب رادیوگرافی، بیماران بستری، اسیدوز
مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز: با کاهش جذب گلوکز عمل می‌کنند.	acarbose, miglitol, voglibose	کاهش هیپرگلیسمی بعد از غذا خوردن	نفخ گوارشی، تست‌های عملکرد کبدی	بیماری کلیوی یا کبدی
مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴: طولانی کردن فعالیت GLP1 اندوژن، کاهش انسولین، افزایش گلوکاگن.	alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin	خوب تحمل می‌شوند و هیپوگلیسمی ایجاد نمی‌کنند.	آنژیوادم / کهیر و آثار پوستی به واسطه ایمنی	در نارسایی کلیه دوز را کاهش دهید
سولفونیل‌اوره‌ها: افزایش ترشح انسولین.	glyburide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone, glibornuride, glycypyramide	شروع اثر آهسته، گلوکز بعد از غذای پایین‌تر، ارزان قیمت	هیپوگلیسمی، افزایش وزن	بیماری کلیوی یا کبدی
محرک‌های ترشح انسولین غیر سولفونیل اوره: افزایش ترشح انسولین.	mitiglinide, nateglinide, repaglinide	شروع اثر آهسته، گلوکز بعد از غذای پایین‌تر	هیپوگلیسمی	بیماری کلیوی یا کبدی
مهارکننده‌های ناقل سدیم-گلوکز: افزایش دفع کلیوی گلوکز.	canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	هیپوگلیسمی ایجاد نمی‌کند، کاهش وزن و کاهش فشار خون	عفونت ادراری و تناسلی، پلی‌وری، دهیدراتاسیون، تمایل به تشدید هیپرکالمی و کتواسیدوز دیابتی	نارسایی کلیه متوسط، دیابت با کمبود انسولین
تيازولينديون‌ها: کاهش مقاومت به انسولین، افزایش مصرف گلوکز	Pioglitazone, rosiglitazone	کاهش نیاز به انسولین	ادم محیطی، نارسایی قلبی، افزایش وزن، شکستگی، ادم ماکولا	نارسایی قلبی، بیماری کبدی



شکل ۷-۱. درمان دیابت نوع ۲ [۱]

بیماران مبتلا به هیپرگلیسمی شدیدتر (گلوکز ناشتای بالای ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر یا ۱۳/۹ میلی مول در لیتر) ممکن است تا حدی به درمان خوراکی پاسخ دهند، اما بعید به نظر می رسد که با درمان خوراکی به نورموگلیسمی برسند. انسولین را می توان به عنوان درمان اولیه در افراد مبتلا به هیپرگلیسمی شدید) یا در افرادی که علائم هیپرگلیسمی دارند، استفاده کرد. این رویکرد بر این اساس استوار است که کنترل سریع تر قند خون باعث کاهش سمیت گلوکز به سلول های جزایر و بهبود ترشح انسولین درون زما می شود و اجازه می دهد تا عوامل کاهش دهنده گلوکز خوراکی موثرتر باشند. اگر این اتفاق بیفتد، ممکن است انسولین قطع شود [۱]. بنابراین در بیماران مبتلا به هیپرگلیسمی شدید (قند خون ناشتای ۲۵۰ تا ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر) علامت دار در اورژانس، بدون توجه به نوع دیابت، انسولین رگولار یا سریع اثر با دوز پایین تجویز می شود (۱ واحد به ازای هر ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر بالاتر بودن قند از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر). همچنین یک انسولین طولانی اثر نیز تجویز می شود تا از بروز کنواسیدوز دیابتی اجتناب شود (مثل ۰/۱ تا ۰/۲ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن از انسولین گلارژین).

کتواسیدوز دیابتی (Diabetic ketoacidosis (DKA)

کتواسیدوز دیابتی با موارد زیر مشخص می‌شود: (۱) گلوکز سرم بالای ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۳/۹ میلی‌مول در لیتر). (۲) کتوز؛ رقت کتون سرمی اغلب بیشتر یا مساوی یک به هشت است، بتا‌هیدروکسی بوتیرات ۳ برابر استواسات ساخته می‌شود [۱] (بیش از ۳ میلی‌مول در لیتر [۳]). (۳) اسیدوز که با بی‌کربنات سدیم کمتر از ۱۵ میلی‌گرم در لیتر [۱] و PH کمتر از ۷/۳ مشخص می‌شود. کتونمی و کتونوری متوسط نیز دیده می‌شود [۲].

کتواسیدوز دیابتی به علت کمبود نسبی انسولین و افزایش هورمون‌های مقابله‌کننده ایجاد می‌شود و هم در دیابت تیپ I و هم تیپ II دیده می‌شود [۱]. عوامل مستعدکننده بروز کتواسیدوز دیابتی عبارتند از: مصرف ناکافی انسولین، عفونت‌ها (پنومونی، عفونت ادراری، گاستروانتریت، سپسیس)، سکته (مغزی، قلبی، مزاتریک، محیطی)، مصرف بعضی داروها مثل کوکائین [۱]، حاملگی، تروما، جراحی، امبولی ریه، خونریزی گوارشی، پانکراتیت، هیپرتیروئیدی، فنوکروموسیتوم، سندرم کوشینگ، داروها شامل استروئید، تیازیدها، ضدسایکوزها و داروهای تقلیدکننده سمپاتیک [۲].

در بیمارانی که برای درمان دیابت از پمپ انسولین استفاده می‌کنند با قطع انسولین دریافتی از پمپ به هر دلیلی، کتواسیدوز دیابتی با سرعت بیشتری ایجاد می‌شود و بنابراین باید در صورت نیاز به قطع پمپ (به عنوان مثال در زمان تصویر برداری با ام‌آر‌آی)، انسولین زیرجلدی جایگزین تجویز شود [۲].

علائم و نشانه‌های بالینی

علائم و نشانه‌های بالینی به علت اختلالات متابولیک ایجاد می‌شوند (به جدول مراجعه کنید). هیپرگلیسمی موجب دیورز اسموتیک و دهیدراتاسیون، هیپوتانسیون و تاکی‌کاردی می‌شود. کتونمی باعث اسیدوز، تضعیف عملکرد میوکارد، وازودیلاتاسیون و تنفس کوسمول (kussmaul) می‌شود. حتی در غیاب تب، باید عفونت در نظر گرفته شود زیرا در این بیماران نورموترمی نامتناسب دیده می‌شود. سایر علائم عبارتند از: ضعف و بی‌حالی، هیپوتانسیون ارتوستاتیک یا هیپوتانسیون واضح، مخاطات خشک، کاهش تورگور پوست، پلی‌دیپسی، تاکی‌پنه، دیسترس تنفسی، تنفس کوسمول (عمیق و با مدت زیاد دردم و بازدم)، بوی استون در تنفس بیمار، تندررس شکمی (مشابه پانکراتیت یا شکم جراحی)

جدول ۳-۷. علائم و نشانه‌های بالینی و یافته‌های فیزیکی در کتواسیدوز دیابتی [۱]

علائم کتواسیدوز دیابتی	یافته‌های فیزیکی
تهوع، استفراغ	تاکی‌کاردی
تشنگی، پلی‌اوری	هیپوتانسیون
تنگی نفس	دهیدراتاسیون
درد شکمی	تاکی‌پنه، دیسترس تنفسی
	تنفس کوسمول (عمیق و با مدت زیاد دردم و بازدم)
	بوی استون در تنفس بیمار
	تب
	تندررس شکمی (مشابه پانکراتیت حاد یا پارگی احشاء شکمی)
	خواب‌آلودگی، گیجی، ادم مغزی، کما

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ **گلوکز خون** معمولاً ۶۰۰-۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر است [۱]. در بارداری، افراد الکلیک، سوء تغذیه شدید، مصرف کنندگان SGLT₂ inhibitor و بیمارانی که قبل از انجام ارزیابی‌های تشخیصی سرم نرمال سالین دریافت کرده باشند، ممکن است هیپرگلیسمی وجود نداشته باشد (کتواسیدوز دیابتی یوگلیسمیک) [۴، ۱].

☑ **اسمولالیتیه سرم** ۳۰۰ تا ۳۲۰ میلی اسمول در لیتر است [۱]. (مقدار طبیعی آن ۲۸۰ تا ۲۹۵ میلی اسمول در لیتر است).

$$\text{Serum osm} = 2 (\text{Na}^+ + \text{k}^+) + \text{Plasma Glc (mg/dl)/18} + \text{BUN/2.8 [1]}.$$

☑ **پتاسیم، کلسیم، فسفر، منیزیم و سدیم** تام بدن کاهش می‌یابد. سدیم پلاسما ممکن است ۱۳۵-۱۲۵ میلی مول در لیتر باشد. به ازای هر ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر افزایش گلوکز پلاسما، سدیم ۱/۶ میلی مول در لیتر کاهش می‌یابد (سودوهیپوناترمی) [۱] در مقادیر گلوکز بالای ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر برای اصلاح باید عدد ۲/۴ میلی مول در لیتر را در نظر گرفت [۲]. پتاسیم سرم ممکن است به علت دیورز اسموتیک و استفراغ پایین باشد و یا به علت اسیدوز نرمال یا بالا باشد. (هر ۰/۱ کاهش PH سرم از طریق شیفت پتاسیم به خارج سلول، ۰/۶ میلی مول در لیتر افزایش پتاسیم ایجاد می‌کند و برعکس) [۴].

با درمان کتواسیدوز ممکن است پتاسیم به سلول شیفت کند و هیپوکالمی خطرناک ایجاد شود. ممکن است منیزیم و فسفر با وجود کاهش تام، مقادیر سرمی نرمال داشته باشند. کلسیم پلاسما به‌خصوص پس از درمان ممکن است بالا برود [۱].

☑ **بالا رفتن اوره و کراتینین (Cr, BUN)** می‌تواند نشانه کمبود حجم باشد، همچنین استواسات کراتینین سرم را به‌طور کاذب بالا نشان می‌دهد [۱].

☑ **لوکوسیتوز، تری گلیسرید بالا، کلسترول بالا و آمیلاز بالا** (با منشأ بزاق) ممکن است دیده شوند. بالا بودن آمیلاز سرمی همراه با درد شکمی تشخیص پانکراتیت را مطرح می‌کند؛ در این موارد باید لیپاز سرم را اندازه‌گیری کرد [۱].

آزمایش کامل و کشت ادرار (U/A و U/C) برای بررسی عفونت ادراری و مشاهده کتون در ادرار کمک کننده‌اند.

☑ **کشت خون (B/C)** در تعیین علل موارد عفونی کمک می‌کند.

☑ **گازهای خون شریانی (ABG)** در تعیین PH و بی‌کربنات سرم کمک می‌کند.

☑ **آنیون گپ پلاسما** معمولاً در کتواسیدوز دیابتی بالای ۱۲ است (اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا) و به‌صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) = \text{Plasma AG}$$

☑ **رادیوگرافی سینه (CXR)** برای بررسی پنومونی انجام می‌شود.

☑ **نوار قلب** برای اثر اختلالات الکترولیتی (هیپوکالمی یا هیپرکالمی) هر یک ساعت یا با مونیتورینگ انجام می‌شود، همچنین برای یافتن ایسکمی میوکارد باید نوار قلب درخواست کرد [۴].

درمان کتواسیدوز دیابتی

سه اصل اساسی درمان کتواسیدوز دیابتی (DKA) شامل مایع درمانی، انسولین درمانی و جایگزینی پتاسیم هستند [۱].

اقدامات کلی

- ✓ از تشخیص مطمئن شوید (آزمایشات کتونمی، اسیدوز متابولیک و گلوکز بالا را بررسی کنید) [۱].
- ✓ بیمار باید بستری شود. در مواردی که PH کمتر از ۷ باشد یا بیمار هوشیار نباشد بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) ضروری است [۱].
- ✓ یک یا دو رگ مناسب از بیمار گرفته می‌شود.
- ✓ گلوکز مویرگی هر ۲-۱ ساعت کنترل می‌شود [۱].
- ✓ علائم حیاتی، وضعیت عصبی، جذب و دفع مایعات (Chart intake/out put) هر ۴-۱ ساعت کنترل شود [۱].
- ✓ گازهای خون شریانی (ABG) یا اشباع اکسیژن و درجه حرارت هر یک ساعت کنترل شود [۵].
- ✓ الکترولیت‌های سرم (به ویژه پتاسیم، بی‌کربنات و فسفات) و آنیون گپ، در ۲۴ ساعت اول هر ۴ ساعت کنترل می‌شود [۱]. اوره و کراتینین هر ۶ ساعت کنترل می‌شود و پس از اصلاح اختلالات متابولیک، دفعات آزمایش متناسب با وضعیت کاهش می‌یابد [۵].
- ✓ در صورت هیپوکسی، اکسیژن تجویز شود [۵].
- ✓ مایعات دریافتی و دفعی بیمار کنترل می‌شود (Chart Intake/Output) و در صورت لزوم سوندفولی گذاشته می‌شود.
- ✓ در صورت وجود استفراغ یا تغییر در سطح هوشیاری جهت جلوگیری از آسپیراسیون محتویات معده برای بیمار لوله نازوگاستریک (NG tube) گذاشته می‌شود [۱].
- ✓ پس از اصلاح اختلالات متابولیک، دفعات آزمایش متناسب با وضعیت بیمار کاهش می‌یابد [۵].

مایع درمانی

- ✓ یک فرد مبتلا به کتواسیدوز دیابتی به علت دیورز اسموتیک، دفع نامحسوس آب به دنبال تاکی‌پنه و حدود ۵-۳ لیتر کمبود مایع دارد [۱].
- ✓ برای اصلاح این کمبود مایع ابتدا ۲-۳ لیتر سرم نرمال سالین در عرض ۳-۱ ساعت اول با سرعت ۱۰-۲۰ cc/kg/h تجویز می‌شود [۱].

Rx Serum NaCl 0.9% 2-3 lit (10-20 ml/kg/h) IV in 1-3h [1].

- ✓ بعد از تجویز ۲ لیتر اول، ۲ لیتر بعدی در ۲ تا ۶ ساعت و سپس حدود ۲ لیتر دیگر در عرض ۶ تا ۱۲ ساعت تجویز می‌شود [۲]. پس از اصلاح همدینامیک بیمار و برقراری برون ده ادراری کافی ادامه درمان را می‌توان با سرم سالین نیم-نرمال (half saline) که حاوی کلرید سدیم ۰/۴۵ درصد است، ادامه داد. مزیت سرم مذکور آن است که در ادامه درمان کتواسیدوز دیابتی از هیپرکلرمی جلوگیری می‌کند [۱].

Rx Serum NaCl 0.45% 250-500 ml/h IV infusion [1].

- ✓ در صورتی که با ادامه روند درمان قند خون بیمار کمتر از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر شود مایع تجویزی باید

حاوی گلوکز باشد [۱]. (در این مورد توضیح بیشتری داده خواهد شد).

انسولین درمانی

- ☑ ابتدا یک دوز بولوس انسولین کوتاه اثر رگولار به میزان 0.1 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت وریدی و در صورت عدم امکان 0.3 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن عضلانی به بیمار تجویز می‌شود [۱].
- ☑ در صورتی که پتاسیم سرم در ابتدای درمان کمتر از $3/3$ میلی‌مول در لیتر باشد، تا هنگامی که سطح پتاسیم به بیش از $3/3$ میلی‌مول در لیتر برسد، نباید انسولین تجویز شود [۱].
- ☼ نکته: هر واحد انسولین می‌تواند حدود $40-30$ میلی گرم قندخون را خنثی کند.

Rx Insulin Regular $0.1 \text{ unit/kg IV stat}$ [1].

- ☑ در ادامه درمان باید انسولین کوتاه اثر رگولار با سرعت 0.1 u/kg/h تجویز شود [۱]. نیمه عمر انسولین وریدی ۱۵ دقیقه و نیمه عمر انسولین وقتی به روش عضلانی یا زیرجلدی تزریق می‌شود ۲ ساعت است.

Rx Insulin Regular $0.1 \text{ u/kg/h IV infusion}$ [1].

- انسولین رگولار وریدی تا زمانی که اسیدوز بر طرف شود و وضعیت متابولیک بیمار اصلاح شود ادامه می‌یابد. پس از اصلاح اسیدوز و مقاومت به انسولین (در زمینه DKA) می‌توان سرعت تجویز انسولین کوتاه اثر رگولار را به $0.1-0.2 \text{ u/kg/h}$ کاهش داد [۱].
- ☑ بهتر است انسولین را درون سرم نمکی در نظر گرفته شده برای هیدراتاسیون بیمار (سالین ایزوتونیک یا سالین نیم-نرمال) حل نکنیم و به‌طور جداگانه از طریق میکروست و با یک دو راهی، همزمان با سرم، به بیمار بدهیم تا بتوانیم دوز انسولین تجویز شده را بر اساس پاسخ قند بیمار تنظیم کنیم.
- ☑ در صورت عدم وجود رگ مناسب می‌توان انسولین را $10-5$ واحد عضلانی در هر ساعت تجویز کرد البته در این روش جذب انسولین در بیمارانی که دچار کاهش فشار خون شده‌اند غیرقابل اطمینان است [۴].
- ☑ در صورتی که در $2-4$ ساعت اول غلظت گلوکز کمتر از 10 درصد کاهش یافته باشد می‌توان سرعت انفوزیون انسولین را هر ساعت $2-3$ برابر کرد [۱]. در صورتی که گلوکز پلاسما به $200-150$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برسد (هدف درمانی) باید میزان انفوزیون انسولین وریدی کاهش یابد [۱].
- ☑ سرعت اصلاح گلوکز $100-50$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در هر ساعت است و اگر سرعت اصلاح بالاتر از این حد باشد خطرناک است و باعث ادم مغزی می‌شود [۱].

ادامه درمان وقتی گلوکز پلاسما به $250-200$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برسد

- ☑ پس از آن‌که گلوکز پلاسما به 250 میلی‌گرم در دسی‌لیتر رسید باید انسولین درمانی همچنان ادامه یابد. یک اشتباه شایع قطع درمان در این مرحله است [۱].
 - ☑ به علت خطر انسفالوپاتی و مسمومیت با آب، سرم مناسب در این زمان سرمی است که حاوی قند باشد، مقدار انسولین و قند تجویز شده به بیمار باید طوری تنظیم شود که همدیگر را خنثی کنند و گلوکز پلاسما در حدود $250-200$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر حفظ شود [۱]. توصیه می‌شود سرعت کاهش گلوکز 75 میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ساعت باشد [۲].
 - ☑ برای رسیدن به هدف مذکور، می‌توان از روش‌های زیر استفاده کرد:
- ۱) دکستروز ۵ درصد در سالین نیم – نرمال با سرعت $250-150$ میلی‌لیتر در ساعت انفوزیون می‌شود [۱]. معمولاً

در این مرحله مقدار انسولین مورد نیاز ۰/۵-۰/۲۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت [۲] یا ۱-۴ واحد در ساعت است [۱]؛ ولی به علت مقاومت به انسولین در بیماران کتواسیدوز دیابتی ممکن است مقادیر انسولین بالاتری برای ثابت ماندن گلوکز مورد نیاز باشد.

R_x Serum NaCl 0.45%, 500ml + Serum DW 5%, 500ml 150-250ml/h IV infusion [1].

(۲) یک راه دیگر استفاده از سرم یک سوم - دو سوم است (NaCl 0.3% , Glc 3.3%). این سرم در هرلیتر ۳۳ گرم قند دارد که می‌توان حدود ۶ واحد انسولین برای آن در نظر گرفت.

R_x Serum 1/3 2/3 (NaCl 0.3%, DW 3.3%) 1lit 150-250ml/h IV

درمان با پتاسیم

☑ در صورتی که پتاسیم سرم در ابتدای درمان کمتر از ۳/۳ میلی‌مول در لیتر باشد، تا هنگامی که سطح پتاسیم به بیش از ۳/۳ میلی‌مول در لیتر برسد، نباید انسولین تجویز شود [۱]. شرایط تجویز پتاسیم عبارتند از: (۱) نوار قلب طبیعی باشد؛ (۲) بیمار آدرار داشته باشد؛ (۳) کراتینین سرم طبیعی باشد [۳]. توصیه می‌شود پتاسیم بین ۳/۳ و ۵/۲ میلی‌مول در لیتر نگاه داشته شود [۲].

☑ ترکیب مورد استفاده برای جایگزینی معمول کلرید پتاسیم ۱۵ درصد است [۱] که هر میلی‌لیتر از آن ۲ میلی‌اکی‌والان پتاسیم دارد.

☑ جایگزینی پتاسیم براساس اندازه‌گیری پتاسیم سرم هر ۴ ساعت با توجه به مقادیر پتاسیم انجام می‌شود [۱]:

- در پتاسیم کمتر از ۳/۵ میلی‌مول در لیتر یا در صورت تجویز بیکربنات، ۸۰-۴۰ میلی‌اکی‌والان در ساعت پتاسیم تجویز می‌شود.
- در مقادیر پتاسیم کمتر از ۵/۲ تا ۵ میلی‌مول در لیتر، ۱۰ میلی‌اکی‌والان در ساعت یا ۲۰ تا ۳۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر کلرید پتاسیم تجویز می‌شود.
- در صورت پتاسیم بیشتر از ۵/۲ میلی‌مول در لیتر، کلرید پتاسیم تجویز نمی‌شود.

درمان پس از خروج از کتواسیدوز

☑ بیمار وقتی از کتواسیدوز دیابتی (DKA) خارج شده است که آنیون گپ طبیعی شده باشد، PH وریدی بیشتر یا مساوی ۷/۳ باشد، بیکربنات بیشتر از ۱۵ میلی‌مول در لیتر باشد، گلوکز کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۱ میلی‌مول در لیتر) شود [۲]. کتون در آدرار ممکن است تا مدت‌ها باقی بماند که علت آن تبدیل بتا‌هیدروکسی بوتیرات به استواسات در روند درمان کتواسیدوز دیابتی است. همچنین ممکن است در روند درمان کتواسیدوز دیابتی اسیدوز هیپرکلرمیک روی دهد (بیکربنات ۱۵ تا ۱۸ میلی‌مول در لیتر) که آنیون گپ طبیعی دارد [۱]؛ که این عارضه با تجویز سرم‌های هیپوتونیک به حداقل می‌رسد. غلظت بتا‌هیدروکسی بوتیرات سرم کمتر یا مساوی ۱ میلی‌مول در لیتر (۱۰/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) خواهد شد.

☑ توصیه می‌شود اصلاح کمبود مایعات تخمین زده شده در ۲۴-۳۶ ساعت اول ادامه یابد، گلوکز سرم ۱۸۰-۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۰-۱۱ میلی‌مول در لیتر) حفظ شود و انفوزیون انسولین به مدت حداقل ۱۲ ساعت یا تا زمان بهبود کتواسیدوز دیابتی (DKA) ادامه یابد. ۲۰ تا ۴۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر کلرید پتاسیم نیز تجویز می‌شود [۲].

☑ به محض این‌که بیمار قادر به خوردن باشد، انسولین طولانی اثر و کوتاه اثر به صورت زیر جلدی قبل از مصرف غذا تجویز می‌شود. باید انسولین تزریقی و زیرجلدی ۲ تا ۴ ساعت به‌طور هم زمان تجویز شوند تا انسولین زیرجلدی اثر خود را بروز دهد [۱].

☼ **نکته:** یک اشتباه بسیار خطرناک این است که در این زمان انسولین تزریقی قطع شود که این امر ممکن است باعث برگشت کتواسیدوز دیابتی شود.

☑ دوز انسولین زیر جلدی مورد استفاده در ۲۴ ساعت بعدی یک سوم تا دو سوم دوز کل انسولین تزریقی مورد استفاده در ۲۴ ساعت قبل است.

سایر درمان‌های مورد استفاده

☑ در صورت شک به عفونت به عنوان عامل سبب ساز باید درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب آغاز شود [۴].

☑ با وجود کاهش مشخص بی‌کربنات (HCO_3^-) در روند کتواسیدوز دیابتی، درمان روتین با **بی‌کربنات** توصیه نمی‌شود چون ممکن است منجر به اختلال عملکرد قلبی، اختلال اکسیژناسیون بافتی و افزایش خطر ادم مغزی به ویژه در کودکان شود و نیز هیپوکالمی ایجاد شده در روند درمان را تشدید کند [۱]. تنها در PH کمتر از ۷ [۱] یا کما، هیپرکالمی شدید و اختلال عملکرد قلبی-تنفسی به علت اسیدوز شدید [۴] بی‌کربنات تجویز می‌شود که دوز آن ۵۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر (درون سرم نرمال سالین یا نیم-نرمال) در عرض ۲ ساعت است [۱] و نباید به‌طور ناگهانی تجویز شود (به مبحث اسیدوز متابولیک مراجعه کنید).

Rx Sodium bicarbonate (7.5%) 50 meq/l in 200ml sterile water
+ Potassium chloride (KCL 20meq/10ml) 10meq/l IV in 2h [1].

☑ **تجویز فسفات** در کتواسیدوز دیابتی با وجود کمبود این یون، فایده چندانی ندارد ولی در مواردی که فسفات خون کمتر از ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۰/۳۲۳ میلی‌مول در لیتر) باشد تجویز مکمل فسفات توصیه می‌شود. در زمان تجویز فسفات پایش کلسیم سرم بیمار الزامی است [۱]. مقدار تجویزی ۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، از فسفات پتاسیم (K_2PO_4) است [۲].

☑ در افرادی که منیزیم سرمی کمتر از ۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر دارند تجویز ۲ گرم منیزیم سولفات وریدی در عرض ۱ ساعت توصیه می‌شود [۲].

عوارض کتواسیدوز دیابتی

بعضی از عوارض شامل اسیدوز لاکتیک، ترومبوزهای شریانی و وریدی، خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی، سندرم دیسترس تنفسی حاد و ادم مغزی (مهم‌ترین عارضه غیر متابولیک کتواسیدوز دیابتی) است [۱، ۳].

☑ اسیدوز لاکتیک: با درمان دهیدراتاسیون، سپسیس و گاه با تجویز بیکربنات برطرف می‌شود [۴].

☑ ترومبوز شریانی ممکن است منجر به انفارکتوس قلبی، ایسکمی مغزی و ایسکمی اندام شود. تجویز روتین داروهای ضدانعقادی توصیه نمی‌شود [۴].

☑ برای جلوگیری از ترومبوز وریدی می‌توان هپارین با دوز پیش‌گیرانه (مثلاً ۵۰۰۰ واحد زیرجلدی ۲ بار در روز) [۴] یا سایر داروهای ضدانعقادی تجویز کرد (رجوع کنید به مبحث ترومبوز وریدی عمقی).

☑ ادم مغزی بیشتر در کودکان روی می‌دهد و با هیدراتاسیون سریع‌تر از ۵۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن در ۴ ساعت اول مرتبط بوده است. این حالت اغلب ۴ تا ۱۲ ساعت پس از درمان روی می‌دهد و به صورت بدتر شدن

وضعیت ذهنی تظاهر می‌یابد. درمان با ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن مانیتول وریدی باید قبل از تایید تشخیص با سی‌تی اسکن شروع شود.

جدول ۴-۷ عوارض کتواسیدوز دیابتی [۲]

مربوط به بیماری حاد	مربوط به درمان	عوارض دیررس
از دست رفتن راه هوایی	هیپوکالمی	اسیدوز متابولیک مکرر با آنیون گپ
سپسیس	هیپوفسفاتمی	اسیدوز متابولیک بدون آنیون گپ
انفارکتوس میوکارد	سندرم دیسترس تنفسی حاد	ترومبوز عروقی
شوک هیپوولومیک	ادم مغزی	موکور مایکوز
	هیپوگلیسمی	

پیش‌گیری از کتواسیدوز دیابتی

بیمار مبتلا به کتواسیدوز دیابتی در صورت بروز بیماری‌های دیگر یا مختل شدن تغذیه باید موارد زیر را انجام دهد [۱]:

- ☑ مرتب گلوکز خون خود را اندازه‌گیری کند و در صورت قند خون بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کتون‌های ادرار اندازه‌گیری شود.
- ☑ برای حفظ هیدراتاسیون بدن مایعات کافی بنوشد.
- ☑ مصرف انسولین را ادامه یا افزایش دهد.
- ☑ در صورت بروز دهیدراتاسیون، استفراغ مداوم یا هیپرگلیسمی کنترل نشده به پزشک مراجعه کند.

سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار

Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS)

سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار (HHS) با دهیدراتاسیون شدید، هیپراسمولالیتی و مقادیر زیاد گلوکز پلاسما مشخص می‌شود. این حالت در افراد مسن و ناتوان و تقریباً همیشه در دیابت تیپ ۲ دیده می‌شود. سیر بیماری آهسته است و در عرض چند روز تا چند هفته ایجاد می‌شود [۱].

علائم و نشانه‌های بالینی

بیمار بدحال است و دهیدراتاسیون شدید وجود دارد. پرادراری، هیپوتانسیون، تاکی‌کاردی، نشانه‌های عصبی از قبیل تغییر وضعیت ذهنی، خواب‌آلودگی، گیجی، تشنج، و کما ممکن است روی دهند. باید توجه داشت که تهوع، استفراغ، درد شکم و تنفس کوسمول تظاهرات بالینی بارز مربوط به کتواسیدوز دیابتی هستند [۱].

عوامل مستعدکننده سکته قلبی و مغزی، سپسیس، پنومونی و سایر عفونت‌ها، وضعیت‌هایی که نوشیدن آب را مختل می‌کنند مانند دمانس یا سکته مغزی در گذشته هستند [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی

عمده‌ترین مشخصات پاراکلینیکی سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار، هیپرگلیسمی شدید (قند خون بیش از ۶۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است که ممکن است به بیش از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر هم برسد). هیپراسمولالیتیه شدید (اسمولالیتیه پلاسما بیش از ۳۵۰ میلی‌اسمول در لیتر) و ازوتمی پره‌رنال وجود دارد. سدیم سرم ممکن است طبیعی باشد یا کاهش مختصری داشته باشد (به علت هیپرگلیسمی شدید، در سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار، سودوهیپوناترمی شایع‌تر از کتواسیدوز دیابتی است). سدیم سرم پس از اصلاح براساس سطح گلوکز پلاسما غالباً افزایش یافته خواهد بود؛ زیرا به ازای هر ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش گلوکز پلاسما نسبت به محدوده طبیعی، سطح سدیم سرم ۱/۶ میلی‌مول در لیتر (meq/l) کاهش می‌یابد [۱]. در مقادیر گلوکز بالای ۴۰۰ میلی‌گرم دسی‌لیتر فاکتور اصلاح ۲/۴ است [۲]. در سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار، اسیدوز و کتونمی وجود ندارد یا خفیف است [۱] (PH بالای ۷/۳ و بی‌کربنات بالای ۱۵ میلی‌مول در لیتر است [۲]). ممکن است به دنبال تولید اسید لاکتیک در زمینه دهیدراتاسیون شدید، اسیدوز متابولیک با افزایش خفیف آنیون گپ ایجاد شود. ممکن است، کتونوری متوسط نیز وجود داشته باشد که می‌تواند ناشی از گرسنگی باشد دیورز اسموتیک باعث کاهش پتاسیم، کلرید، کلسیم، فسفر و منیزیم می‌شود [۱].

جدول ۵-۷. مقایسه سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار و کتواسیدوز دیابتی [۱].

متغیر	سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار (HHS)	کتواسیدوز دیابتی (DKA)
قند خون (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۶۰۰-۱۲۰۰	۲۵۰-۶۰۰
سدیم (میلی‌مول در لیتر)	۱۳۵-۱۴۵	۱۲۵-۱۳۵
پتاسیم (میلی‌مول در لیتر)	طبیعی	طبیعی تا بالا
اسمولالیتیه (میلی‌اسمول در لیتر)	۳۳۰-۳۸۰	۳۰۰-۳۲۰
کراتنین	افزایش متوسط	افزایش مختصر
کتون‌های پلاسما	+/-	++++
بی‌کربنات سرم (میلی‌مول در لیتر)	طبیعی یا کاهش مختصر	کمتر از ۱۵
PH شریانی	بیش از ۷/۳	۶/۸-۷/۳
آنیون گپ	طبیعی یا کمی افزایش یافته	افزایش یافته
PCO ₂ شریانی (میلی‌متر جیوه)	طبیعی	۲۰-۳۰

درمان سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار

درمان مشابه با کتواسیدوز دیابتی است و شامل همان اصول مایع درمانی، انسولین درمانی و جایگزینی الکترولیت‌ها است. با وجود درمان مناسب، سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار مرگ و میر قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با کتواسیدوز دیابتی دارد (بیش از ۱۵ درصد) [۱].

اقدامات کل

☒ بستری بیمار ترجیحاً در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU)

- ☑ گرفتن یک یا دو رگ مناسب از بیمار
- ☑ در صورت لزوم تجویز اکسیژن
- ☑ با توجه به احتمال وجود بیماری قلبی هم‌زمان در صورت لزوم برای پایش تجویز مایعات فشار ورید مرکزی (CVP) اندازه‌گیری شود.
- ☑ ثبت مایعات دریافتی و دفعی (chart intake/output)
- ☑ تهیه نمودار برای علائم حیاتی، وضعیت ذهنی بیمار، مایعات دریافتی و داروها (مثل انسولین)، برون‌ده ادراری هر ۱ ساعت، کنترل قند خون هر ۶۰-۳۰ دقیقه، سدیم و پتاسیم سرم هر ۲-۱ ساعت. دفعات پایش را می‌توان در سیر درمان کاهش داد. به طور مرتب باید وضعیت نورولوژیک بیمار ارزیابی شود [۴].

مایع درمانی

- ☑ در هیپرگلیسمی هیپراسمولار کمبود مایعات به طور متوسط ۱۰-۹ لیتر است و جبران باید در عرض ۴۸-۲۴ ساعت انجام شود [۱]. نیمی از کمبود مایع در ۱۲ ساعت اول و نیم دیگر در ۲۴ ساعت بعدی جبران می‌شود. به‌خصوص در کودکان، هیدراتاسیون در ۴ ساعت اول نباید سریع‌تر از ۵۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن باشد تا ادم مغزی ایجاد نشود.
- ☑ در صورت سدیم کمتر از ۱۵۰ میلی‌مول در لیتر، ۱ تا ۳ لیتر سرم نرمال سالین در عرض ۳-۲ ساعت اول برای تثبیت همودینامیک بیمار تجویز می‌شود [۱].

R_x Serum NaCl 9% 1-3 lit IV infusion in 2-3 hours [1].

- ☑ در صورت سدیم بیش از ۱۵۰ میلی‌مول در لیتر، به جای سالین ایزوتونیک از سالین نیم-نرمال استفاده می‌شود [۱].

R_x Serum NaCl 0.45% 1-3 lit IV stat in 2-3 hours [1].

- ☑ پس از اصلاح همودینامیک بیمار و هیدراتاسیون اولیه می‌توان درمان را با انفوزیون ۳۰۰-۲۰۰ میلی‌لیتر در ساعت مایعات هیپوتون ادامه داد [۱].

R_x Serum NaCl 0.45% 200-300 ml/h IV infusion [1].

- ☑ وقتی گلوکز به ۲۵۰-۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برسد باید گلوکز ۵ درصد + سالین نیم-نرمال (۰/۴۵ درصد) تجویز شود [۱].

- ☑ در صورت سدیم بیش از ۱۵۰ میلی‌مول در لیتر و قند خون کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌توان از دکستروز ۵ درصد (DW5%) به تنهایی استفاده کرد.

انسولین درمانی

- ☑ انسولین درمانی پس از شروع هیدراتاسیون انجام می‌شود. بیماران مبتلا به سندرم هیپرگلیسمی هیپراسمولار نسبت به کنواسیدوز دیابتی حساسیت بیشتری به انسولین دارند [۴]. این بیماران بیشتر دیابت تیپ ۲ دارند، مقداری ذخیره انسولین دارند و نیاز کمتری به دریافت انسولین خواهند داشت.
- ☑ ابتدا ۰/۱ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، **انسولین رگولار** به صورت بولوس وریدی به بیمار تجویز می‌شود و سپس انسولین را می‌توان با سرعت ۰/۱ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت به صورت انفوزیون وریدی ادامه داد [۱].

R_x Insulin Regular 0.1 U/Kg IV stat then 0.1 U/Kg/h IV infusion [1].

☑ مقدار انسولین تجویزی را براساس سطح گلوکز سرم بیمار پایش می‌کنیم. در صورت عدم کاهش سطح گلوکز سرم با دریافت این مقدار انسولین، میزان انفوزیون انسولین را در ساعت به دو برابر افزایش می‌دهیم [۱]. هنگامی که گلوکز سرم به ۲۵۰-۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر رسید علاوه بر افزودن گلوکز به محلول‌های تزریقی میزان تجویز انسولین به ۰/۱-۰/۲ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت کاهش می‌یابد [۱]. انفوزیون وریدی انسولین باید تا زمانی که بیمار تمایل به غذا خوردن داشته باشد و بتوانیم انسولین زیرجلدی را شروع نماییم، ادامه یابد [۱].

سایر درمان‌ها

- ☑ جایگزینی پتاسیم باید مانند کتواسیدوز دیابتی انجام شود؛ با این تفاوت که نیاز به پتاسیم کمتر ولی زودتر است.
- در پتاسیم کمتر از ۳/۳ میلی‌اکی‌والان در لیتر، ۴۰ میلی‌اکی‌والان پتاسیم تجویز می‌شود [۲].
- در پتاسیم ۳/۳ میلی‌اکی‌والان در لیتر و بیستر ولی کمتر از ۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر، باید پتاسیم تجویز شود تا مقادیر پتاسیم بین ۴ تا ۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر حفظ شود [۲].
- در پتاسیم بالای ۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر پتاسیم تجویز نمی‌شود ولی مقادیر آن هر ۱ تا ۲ ساعت پایش می‌شوند [۲].

☑ روش تجویز منیزیم، فسفر و کلسیم مثل کتواسیدوز دیابتی (DKA) است. (رجوع کنید به درمان کتواسیدوز دیابتی). کمبود منیزیم ممکن است همراه با کمبود پتاسیم به‌وجود آید که با مصرف فسفات پتاسیم و شروع تغذیه بهبود می‌یابد [۱].

- ☑ اسیدوز لاکتیک به عنوان عارضه درمان با مت‌فورمین، ممکن است نیازمند درمان با بی‌کربنات باشد [۴].
- ☑ به علت شیوع بالای ترومبوز در این بیماران درمان پیش‌گیرانه با هپارین ۵۰۰۰ واحد زیر جلدی ۲ بار در روز [۵] یا سایر داروهای ضدانعقادی توصیه می‌شود (رجوع کنید به درمان ترومبوز وریدی عمقی).
- ☑ در صورت شک به عفونت به عفونت به عنوان عامل زمینه ساز، درمان آنتی بیوتیکی ضرورت دارد [۴].

هیپوگلیسمی (Hypoglycemia)

هیپوگلیسمی با تریاد ویپل (Whipple's triad) تشخیص داده می‌شود این تریاد شامل موارد زیر است:

- وجود نشانه‌های هیپوگلیسمی به‌طور مداوم [۱].
 - کاهش غلظت گلوکز پلاسما به کمتر از ۵۵-۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (اندازه‌گیری شده با یک روش دقیق) در زمان بروز نشانه‌های هیپوگلیسمی [۱].
 - برطرف شدن علائم بیمار پس از افزایش غلظت گلوکز پلاسما [۱].
- ☀ **نکته:** کمترین میزان طبیعی گلوکز پلاسمای ناشتا (FPG) در بالغین حدود ۷۰ میلی‌گرم است [۱].
- هیپوگلیسمی را باید در هر بیماری که با کونفوزیون، تغییر هوشیاری یا تشنج مراجعه می‌کند در نظر داشت چون هیپوگلیسمی شدید، موجب مرگ می‌شود.

علائم و نشانه‌های بالینی

- ☑ تظاهرات نوروژنیک (اتونوم) هیپوگلیسمی شامل تپش قلب، ترمور، اضطراب (علائم آدرنژیک) و تعریق، گرسنگی، پarestزی (علائم کولینرژیک) هستند [۱].
- ☑ تظاهرات نوروگلیکوپنیک هیپوگلیسمی به علت محرومیت دستگاه اعصاب مرکزی از گلوکز ایجاد می‌شوند. این تظاهرات شامل تغییرات رفتاری، کنفوزیون، خستگی، تشنج، کاهش سطح هوشیاری، آریتمی‌های قلبی و در هیپوگلیسمی شدید مرگ هستند [۱].
- ☑ نشانه‌های شایع هیپوگلیسمی (Common Signs) شامل تعریق، رنگ پریدگی، تاکی‌کاردی و افزایش فشارخون سیستولی هستند [۱].
- ☑ بعضی افراد مثلاً کسانی که تحت درمان دقیق دیابت قرار دارند به علت چندین حمله هیپوگلیسمی آستانه پایین‌تری برای بروز علائم اتونوم هیپوگلیسمی پیدا می‌کنند. همچنین مصرف بتابلوکرها ممکن است منجر به مخفی شدن علائم نوروژنیک (اتونوم) شود. در این افراد ممکن است تشنج و کما بدون علائم هشداردهنده اولیه ایجاد شود [۱].

جدول ۶-۷. علل هیپوگلیسمی در بالغین [۱].

در بیماران یا مصرف کنندگان دارو	
۱- داروها	• انسولین یا داروهای محرک ترشح انسولین مانند سولفونیل اوره‌ها و مگلیتینیدها • الکل اتانول (با مهار گلوکونئوژنز) • سایر داروها (مهارکننده‌های ACE، بلوک‌کننده گیرنده آزیوتانسین، بتابلاکرها، کینولون‌ها، سولفونامیدها، ایندومتاسین، کینین)
۲- بیماری‌های شدید	• نارسایی کبدی، کلیوی یا قلبی • سپسیس • وضعیت‌های همراه با کاهش سطح هوشیاری
در افراد ظاهر سالم	
۴- هیپرانسولینسم اندوژن	• انسولینوما • اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس به دنبال هیپرتروفی یا هیپرپلازی این سلول‌ها (نزدیوبلاستوزیس) • هیپوگلیسمی پس از عمل جراحی بای پس معده • هیپوگلیسمی اتوایمونی شامل ۱) اتوانتی‌بادی‌های هورمون انسولین؛ ۲) اتوانتی‌بادی‌های گیرنده انسولین • ترشح اکتوپیک انسولین
۵- اختلالات گلوکونئوژنز و اختلال اکسیداسیون اسیدهای چرب	
۶- ورزش	هیپوگلیسمی ساختگی

درمان هیپوگلیسمی

اقدامات اولیه درمانی

- ☑ در صورت شک به هیپوگلیسمی باید سریع یک نمونه خون برای اندازه‌گیری گلوکز گرفته شود و بلافاصله درمان شروع شود [۱].
- ☑ در صورتی که بیمار قادر و مایل به خوردن باشد، درمان با مصرف ۲۰-۱۵ گرم گلوکز خوراکی به صورت قرص گلوکز، مایعات حاوی گلوکز، آب‌نبات یا غذاهای حاوی کربوهیدرات آغاز می‌شود [۱] که می‌توان در صورت نیاز در عرض ۱۵ دقیقه آن را تکرار کرد [۲].
- ☑ اگر بیمار به دلیل بروز علائم نوروگلیکوپنیک قادر به مصرف کربوهیدرات خوراکی نباشد، درمان تزریقی با ۲۵ گرم گلوکز وریدی انجام می‌شود [۱].

R_x Glocuse (Injection 50%) 50cc IV stat [1].

- ☑ درمان تزریقی باید با اندازه‌گیری سریال گلوکز پلاسما پیگیری شود و سپس انفوزیون مداوم **دکستروز ۱۰ درصد** طوری انجام شود که گلوکز خون در حد بالای ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر حفظ شود [۴].

R_x Serum DW 10% 100cc/h IV Injection [3].

- ☑ در صورت عدم امکان درمان وریدی درمان با گلوکاگن عضلانی یا زیر جلدی انجام می‌شود [۱]. تهوع و استفراغ هنگام استفاده از این دارو شایع است و باید مراقب آسپیراسیون در این بیماران بود [۴].

R_x Glucagon Hcl (Injection 1mg) 1mg IM or S/C stat [1].

☀ نکات تشخیصی درمانی

- ☑ شایع‌ترین علت هیپوگلیسمی، درمان دیابت است به‌طوری که در موارد کنترل دقیق قند خون، این بیماران ممکن است در هفته چندین حمله هیپوگلیسمی بدون علامت یا علامت‌دار را تجربه کنند [۱]. افراد دیابتی اغلب علائم هیپوگلیسمی را می‌شناسند و سریع اقدام به درمان خوراکی می‌کنند ولی توجه داشته باشید که گاه ممکن است به علت پایین آمدن آستانه احساس علائم اتونوم، این بیماران دچار هیپوگلیسمی بدون علائم هشدار دهنده شوند [۱].

- ☑ در مصرف **گلی‌بن‌کلامید (گلیبورید) و کلرپروپامید** که باعث آزادسازی انسولین می‌شوند، ممکن است هیپوگلیسمی تا ۳۶-۲۴ ساعت نیز طول بکشد [۱]. در این افراد و نیز افراد پیر و افرادی که در آن‌ها عملکرد هورمون‌های مقابله کننده دچار اشکال است، باید انفوزیون گلوکز وریدی طولانی و شدید باشد. در صورت عدم توجه ممکن است هیپوگلیسمی پس از چند ساعت تا چند روز عود کند.
- ☑ هیپوگلیسمی مقاوم که به‌وسیله سولفونیل‌اوره‌ها ایجاد شده باشد، ممکن است به اکثریت که آنالوگ سوماتواستاتین است پاسخ دهد [۱].

R_x Octreotide (Injection 50 mcg/ml) 50-100 mcg SC or IV stat [1].

- ☑ بی‌گوانیدها مانند متفورمین، تiazولیدین‌دیون‌ها مانند روسیگلیتازون، مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز مانند آکاربوز، آگونیست‌های گیرنده GLP-1 و مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز وریدی منجر به هیپوگلیسمی نمی‌شوند [۱].
- ☑ در صورت شک به سوء تغذیه، قبل از تجویز گلوکز باید برای جلوگیری از انسفالوپاتی ورنیکه ۱۰۰ میلی‌گرم **تیامین** وریدی تجویز می‌شود.

- ☑ در صورت عدم وجود پاسخ مناسب به انفوزیون گلوکز و یا شک به نارسایی آدرنال باید ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم

هیدروکورتیزون وریدی_ تجویز شود [۱].

☑ در افرادی که به دنبال مصرف مهارکننده‌های آلفا-گلوکوزیداز مانند آکاربوز (Acarbose) و میگلitol (Miglitol) دچار هیپوگلیسمی شده‌اند، جهت درمان حتما باید از گلوکز خالص استفاده شود چون این داروها آنزیم دی‌ساکاریداز را مهار می‌کنند و مصرف دی‌ساکاریدها مانند قند و شکر باعث بر طرف شدن علائم نمی‌شود (البته این داروها به ندرت منجر به هیپوگلیسمی می‌شوند) [۱].

☑ برای تشخیص افزایش انسولین اندوژن و انسولینوما، تست ناشتا (Fasting Test) انجام می‌شود و در زمان بروز علائم هیپوگلیسمی همراه با قند خون کمتر از ۵۵ میلی گرم در دسی لیتر، سطح انسولین پلاسما، پپتید C، پروانسولین و همچنین سطح سولفونیل اوره ادرار اندازه‌گیری می‌شود [۱].

موارد زیر مطرح کننده افزایش انسولین اندوژن است [۱]:

- غلظت انسولین پلاسما بیشتر یا مساوی ۳ میکرو واحد در میلی لیتر (بیشتر یا مساوی ۱۸ پیکومول در لیتر)
- غلظت پپتید C پلاسما بیشتر یا مساوی ۰/۶ نانوگرم در میلی لیتر (بیشتر یا مساوی ۰/۲ میلی مول در لیتر)
- غلظت انسولین پلاسما بیشتر یا مساوی ۵ پیکو مول در لیتر

☑ در مصرف عمدی انسولین اگزوزن، پپتید C پایین یا صفر است، ولی در صورت مصرف سولفونیل اوره انسولین و پپتید C بالا هستند [۱].

☑ پس از مشخص شدن بالا بودن انسولین اندوژن، از روش‌های تصویربرداری نظیر سی تی اسکن یا آم آر آی (حساسیت حدود ۸۰-۷۰ درصد)، سونوگرافی ترانس آبدومینال (حساسیت بالا)، سونوگرافی آندوسکوپیک (حساسیت حدود ۹۰ درصد)، اسکن اکتروئید (در نیمی از بیماران انسولینوما را تشخیص می‌دهد) و سونوگرافی حین عمل جهت مشخص کردن محل انسولینوما استفاده می‌شود. سونوگرافی پانکراس حین عمل اغلب منجر به لوکالیزاسیون انسولینوماهایی می‌شود که برای جراح به راحتی قابل لمس نیستند [۱].

☑ درمان انتخابی انسولینوما **جراحی** است اما در شرایطی که امکان عمل وجود نداشته باشد، محل دقیق تومور مشخص نشود یا در زمان انتظار عمل جراحی می‌توان از **اکتروئید** یا **دiazoxide** که باعث مهار ترشح انسولین می‌شود استفاده کرد [۱]. در هنگام مصرف Diazoxide باید مراقب هیپوتانسیون در بیماران بود.

R_x Diazoxide (Cap 100mg) 200-600mg (3-10g/kg) daily in 2-3 dose [1].

R_x Octreotide (Injection 50 mcg/ml) 50-100 mcg SC or IV [1].

☑ داروهایی نظیر اورولیموس (everolimus) و mTOR (mammalian Target of Rapamycin inhibitor) نیز در این موارد کمک کننده بوده‌اند.

☑ تومورهای مزانشیمی نیز با تولید IGF-II که ممکن است برگیرنده‌های انسولین و IGF-I اثر گذارد باعث هیپوگلیسمی مشابه انسولینوما می‌شوند [۱].

☑ در کسانی که جراحی معده انجام داده‌اند هیپوگلیسمی واکنشی ایجاد می‌شود. با مصرف مقادیر زیاد غذا، انسولین زیادی ترشح می‌شود و هیپوگلیسمی ایجاد می‌شود (سندرم دامپینگ دیررس). درمان در این موارد افزایش دفعات مصرف غذا و کاهش حجم آن است. همچنین می‌توان از مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز استفاده کرد [۱].

☑ در صورت عود مکرر هیپوگلیسمی و عدم موفقیت درمان‌های مذکور اجتناب از گرسنگی، افزایش دفعات مصرف غذا، مصرف نشاسته نپخته قبل از خواب یا انفوزیون شبانه گلوکز از طریق داخل معده ممکن است کمک کننده باشد [۱].

☑ بالاخره این که افزایش گلبول‌های سفید (WBC)، گلبول‌های قرمز (RBC) یا پلاکت‌های (PLT) خون و

یا تأخیر در جداسازی سرم از عناصر خونی ممکن است منجر به مصرف گلوکز توسط این عناصر و کاهش گلوکز سرم شود [۱]. بنابراین در بیماران بدون زمینه و بدون علائم، وجود تریاد ویپل برای تشخیص ضروری است و باید برای مسجل شدن تشخیص، آزمایشات تکرار شوند.

تیروتوکسیکوز و توفان تیروئیدی Thyrotoxicosis & Thyroid Storm

دو نوع اصلی هورمون‌های تیروئید عبارتند از تیروکسین (thyroxine) و تری‌یودوتیرونین (triiodothyronine). تیروکسین شکل اصلی هورمون تیروئید است. نسبت تیروکسین به تری‌یودوتیرونین که در خون آزاد می‌شود ۲۰ به ۱ است. در محیط، تیروکسین به تری‌یودوتیرونین تبدیل می‌شود، که سه تا چهار بار قوی‌تر از تیروکسین است [۲]. هیپرتیروئیدی به معنی اضافی بودن هورمون‌های تیروئید در گردش خون است که ناشی از عملکرد بیش از حد غده تیروئید است؛ در حالی که تیروتوکسیکوز به زیاد بودن هورمون تیروئید در گردش خون ناشی از هر علتی از جمله مصرف بیش از حد هورمون تیروئید اشاره دارد [۲]. بحران تیروتوکسیک یا توفان تیروئیدی یک تظاهر نادر به صورت تشدید هیپرتیروئیدی وخیم و تهدیدکننده حیات است [۱]. شایع‌ترین علت توفان تیروئیدی بیماری گریوز است [۲].

جدول ۷-۷. علائم و نشانه‌های تیروتوکسیکوز [۲]

علائم	نشانه‌ها	
عمومی	کاهش وزن همراه افزایش اشتها [۱]، خستگی و ضعف، عدم تحمل به گرما	تقریق، تب، کاهش وزن
عصبی روانی	تحریک پذیری، بی‌قراری، بیش‌فعالی [۱]، ناپایداری روانی، اضطراب، کنفوزیون، اغما، سایکوز	ضعف عضلانی، میوپاتی پروگزیمال [۱]، ترمور، کاهش عضلات، هیپرفلکسی، فلج دوره‌ای
چشمی	دوبینی، تحریک چشمی	به عقب کشیده شدن پلک‌ها (lid retraction)، چشم خشک، اگزوفتالمی، افتالموپلژی، عفونت ملتحمه تأخیر در پایین آمدن پلک‌ها (lid lag)
تیروئیدی	احساس پری در گردن، تندرس	بزرگی تیروئید (گواتر)، بروبی
قلبی عروقی	تنگی نفس، تپش قلب، درد سینه	فشار نبض پهن، هیپرتانسیون سیستولی، تاکی‌کاردی سینوسی، فیبریلاسیون یا فلوتر دهلیزی، نارسایی قلبی با برون‌ده بالا
گوارشی	اسهال، اسکلرای زرد	صداهای روده بیش‌فعال، زردی
تولید مثل	الیگومنوره، کاهش میل جنسی (libido)	ژنیکوماستی، تالانژکتازی
ادراری تناسلی	پلی‌اورى [۱]، منوراژی، نامنظمی قاعدگی	موی پوبیک کم پشت
هماتولوژیک	پوست رنگ پریده	آنمی، لوکوسیتوز
پوست و مو	کاهش مو	میگ‌گرم پره‌تیبیال، پوست مرطوب و گرم، اریتم پالمار، انیکولیز

☑ در توفان تیروئیدی علائم و نشانه‌های کلاسیک تیروتوکسیکوز نیز وجود خواهد داشت. تاکی‌کاردی سینوسی، فیبریلاسیون دهلیزی، ضربانات زودرس بطنی ممکن است روی دهند و بیمار ممکن است با علائم و نشانه‌های نارسایی قلبی مراجعه کند. علائم گوارشی مثل اسهال در بعضی بیماران روی می‌دهند. ممکن است گواتر، ضعف عضلات پروگزیمال و کاهش وزن وجود داشته باشد [۵]. میزان مرگ و میر به علت نارسایی قلبی، آریتمی‌ها و هیپرترمی، حتی در صورت درمان، بیش از ۳۰ درصد است [۱].

☑ عوامل مستعدکننده برای بروز توفان تیروئیدی عبارتند از:

- درمان با ید رادیواکتیو در بیماران مبتلا به هیپر تیروئیدی درمان نشده یا بد درمان شده [۱]؛
- لمس تیروئید [۲]؛
- مصرف نامنظم یا قطع داروهای ضد تیروئید [۶] و گاه خوردن هورمون‌های تیروئید [۲]؛
- بیماری حاد شامل امبولی ریه، سکته قلبی [۲]، سکته مغزی، عفونت، تروما [۱]؛
- کنواسیدوز دیابتی [۱]، کمای هیپراسمولار [۲]؛
- زایمان، اکلامپسی [۲]؛
- جراحی به‌ویژه جراحی تیروئید و سایر جراحی‌های غیر تیروئیدی [۱].

☑ چهار تشخیص افتراقی مهم توفان تیروئیدی که باید در نظر گرفته شوند عبارتند از فتوکروموسیتوما، هیپرترمی بدخیم، اضطراب و سندرم قطع دارو. فتوکروموسیتوما معمولاً حمله‌ای است و با افزایش فشار خون همراه است. در اضطراب، تعریق، لرزش و سردی اندام‌ها دیده می‌شود. (در حالی که در تیروتوکسیکوز اندام‌ها گرم هستند و بیمار تب‌دار است). در هیپرترمی بدخیم که می‌تواند در اثر داروهای بیهوشی ایجاد شود، سفتی عضلات، درد عضلانی، افزایش آنزیم‌های عضلانی و رابدومیولیز (میوگلوبینوری) وجود دارد.

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ **هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH):** در هیپر تیروئیدی اولیه، سطح هورمون TSH به دلیل مکانیسم بازخورد منفی ناشی از سطح بالای هورمون تیروئید، پایین است. با این وجود، سطح پایین هورمون TSH به خودی خود تشخیصی نیست، زیرا ممکن است هورمون تحریک کننده تیروئید سرم در نتیجه بیماری مزمن کبدی یا کلیوی یا اثر برخی داروهای خاص مانند گلوکوکورتیکوئیدها که باعث کاهش ترشح هورمون تحریک کننده تیروئید می‌شوند، کاهش یابد. در هیپر تیروئیدی ثانویه، هورمون تحریک کننده تیروئید به دلیل افزایش تولید در هیپوفیز افزایش می‌یابد [۲].

☑ سطح هورمون تیروئید آزاد (Free T3, Free T4): TSH پایین همراه با تیروکسین آزاد (Free T4) بالا، پرکاری تیروئید اولیه را تأیید می‌کند. TSH بالا یا تیروکسین آزاد (Free T4) بالا هیپر تیروئیدی ثانویه را نشان می‌دهد. از طرف دیگر، TSH کم با تیروکسین آزاد (Free T4) نرمال اما تری‌یدوتیرونین آزاد (Free T3) بالا نیز تشخیص دهنده تیروتوکسیکوز تری‌یدوتیرونین است [۲].

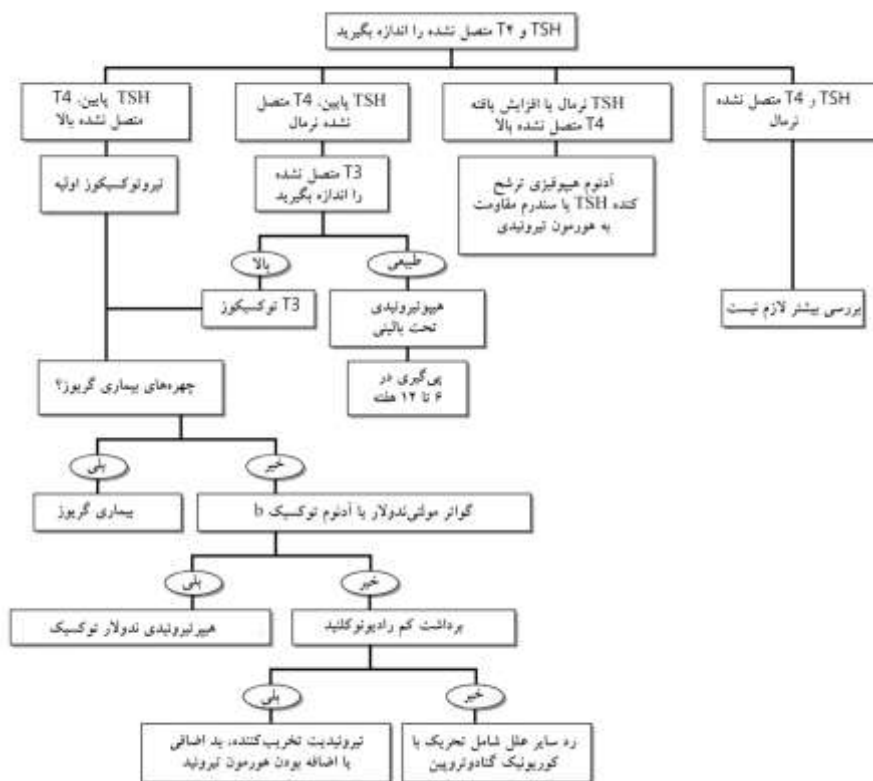
☑ جذب رزین تری‌یدوتیرونین (T3RU): میزان تیروکسین آزاد (Free T4) را تخمین می‌زند [۲].

☑ آنتی‌بادی‌های تیروئید شامل تیروئید پراکسیداز (thyroid peroxidase = TPO) یا تیروگلوبولین (thyroglobulin) در بیماری گریوز افزایش می‌یابند [۲].

☑ به محض شک به توفان تیروئیدی باید نمونه جهت TSH، T3 و Free T4 (و در صورت نبودن آن T3Ru، T3 و Total T4) گرفته شود و درمان شروع شود [۱]. در توفان تیروئیدی TSH کاهش می‌یابد و افزایش قابل

توجه T3 و freeT4 یا freeT3 به تنهایی دیده می‌شود [۶]. بدیهی است که در صورت شک به هر عامل مستعد کننده خاص، باید بررسی‌های لازم جهت رد آن به عمل آید.

☑ آزمایشات معمول مانند CBC، اوره نیتروژن و کراتنین، سدیم، پتاسیم، گلوکز آزمون‌های کبدی انجام می‌شود. در طوفان تیروئید، CBC به طور معمول لکوسیتوز را با شیفت به سمت چپ نشان می‌دهد. به دلیل مهار ناشی از کاتکول‌آمین در انتشار انسولین و افزایش گلیکوژنولیز و جذب سریع گلوکز روده، هیپرگلیسمی محتمل است. هیپرکلسمی خفیف و افزایش آلکالین فسفاتاز ممکن است به دلیل غلیظ شدن خون و افزایش جذب استخوان ناشی از تحریک با هورمون تیروئید، رخ دهد [۲].



شکل ۷-۲. رویکرد به تیروئیدیت گریوز [۱]

درمان هیپر تیروئیدی و طوفان تیروئیدی

اقدامات کلی و عمومی در درمان طوفان تیروئیدی

- ☑ اکسیژناسیون، مایعات وریدی، مونیتورینگ قلبی و برقراری راه هوایی مطمئن توصیه می‌شود [۱].
- ☑ در صورت هیپرترمی شدید می‌توان بیمار را با الکل، یخ و پتوهای خنک کننده سرد کرد.

✓ از استامینوفن ۳۲۵ تا ۶۵۰ میلی گرم هر ۴ تا ۶ ساعت می‌توان برای کاهش تب استفاده کرد. آسپرین ممنوع است زیرا ممکن است هورمون‌های آزاد تیروئید را افزایش دهد [۲].

R_x Acetaminophen (Tab 325, 500 mg) 650 mg PO q4h [4]

✓ تغذیه: گلوکز، مولتی ویتامین‌ها، تیامین و فولات را می‌توان در نظر گرفت (کمبود ثانویه به افزایش متابولیسم) [۲].

✓ عدم جبران قلبی (فیبریلاسیون دهلیزی، نارسایی احتقانی قلب) با کنترل ضربان قلب و تجویز اینوتروپیک، دیورتیک‌ها و در صورت نیاز سمپاتولیتیک‌ها انجام می‌شود [۲].

✓ خنک کردن بیمار، تجویز اکسیژن و مایعات توصیه می‌شود [۱].

✓ کاهش حجم بهتر است با سرم دکستروز سالین درمان شود.

✓ در صورت مقاومت هیپوتانسیون به درمان با مایعات، وازوپرسور تجویز می‌شود.

✓ در صورت وجود هیپرکلمسی، هیدراتاسیون باعث اصلاح آن خواهد شد.

✓ بیماری زمینه‌ای باید درمان شود. در صورت شک به عفونت تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب، الزامی است [۱].

داروهای ضد تیروئید برای کاهش ساخت و ترشح T₄, T₃

✓ برای کاهش ساخت هورمون‌های تیروئیدی از پروپیل تیواوراسیل (PTU) یا متی‌مازول (MMI) استفاده می‌شود. پروپیل تیواوراسیل به جهت مهار تبدیل محیطی T₄ به T₃ ارجحیت دارد [۱]. عوارض شایع داروهای ضد تیروئید عبارتند از تب، سمیت کبدی، ضایعات پوستی، خارش، کهیر، حس چشایی غیرطبیعی، آرتراژی، واسکولیت. پروپیل تیواوراسیل خطر سمیت کبدی بیشتری نسبت به متی‌مازول دارد [۲].

R_x Propylthiouracil (Tab 50mg) 500-1000 mg stat with NG Tube or PO or Rectal then 250 mg q4h [1].

✓ در صورت در دسترس نبودن پروپیل تیواوراسیل از متی‌مازول استفاده می‌شود [۴، ۱].

R_x Methimazole (Tab 5mg) 40mg PO stat, then 20mg q/6h [1].

✓ یک ساعت پس از تجویز داروهای ضد تیروئید، ید به بیمار تجویز می‌شود تا با پدیده **ولف چایکوف** از سنتز هورمون‌های تیروئیدی جلوگیری شود [۱]. در بیمارانی که هیپرتیروئیدی ناشی از ید یا اضافه بار ید دارند، محلول‌های حاوی ید نباید تجویز شود [۲]. اگر ید زودتر تجویز شود ممکن است منجر به افزایش ذخایر هورمون‌های تیروئیدی شود. باید هر ۳-۴ روز Free T₄ اندازه‌گیری شود و وقتی به حد طبیعی رسید، باید دوز پروپیل تیواوراسیل و ید کاهش داده شود.

R_x SSKI (Saturated Solution of Potassium Iodide-Drop) 5 drops q/6h [1].

Or: Lugol solution (8mg of iodide /drop) 8 to 10 drops initially, then 30 to 40 drops/d divided three to four times [2]

Or: Ipodate (Oragrafin) 0.5 to 3g/d PO or IV [2]

Or: Iopanoic acid (Telepaque) 1g q8h for 24h followed by 500mg bid [2]

✓ در بیمارانی که پاسخ توکسیک مثل هیپاتیت و آگرانولوسیتوز به پروپیل تیواوراسیل و یا متی‌مازول داشته‌اند (و نه راش) می‌توان از **لیتیوم** استفاده کرد تا غلظت دارو در سرم به ۱ میلی‌اکی‌والان در لیتر برسد:

R_x Lithium Carbonate (Tab 300mg) 800-1200mg PO daily.

کاستن اثرات هورمون‌های تیروئید بر بافت‌ها

☑ برای کاهش تاکی‌کاردی و تظاهرات آدرنژیک به‌خصوص در مواردی که آنژین قلبی و یا انفارکتوس ایجاد شده باشد، می‌توان از بتابلاکرها استفاده کرد. پروپرانولول در این مورد ارجح است زیرا دوزهای بالای پروپرانولول تبدیل محیطی T4 به T3 را مهار می‌کند [۱]. پروپیل تیواوراسیل و گلوکوکورتیکوئیدها نیز تبدیل T4 به T3 را مهار می‌کنند [۲].

☼ نکته: بهترین راه برای تعیین دوز مناسب بتابلاکرها پایش ضربان قلب است. توصیه نگارنده آن است که ضربان قلب بیماران از ۶۰ ضربان در دقیقه بیشتر کاهش نیابد. باید توجه داشت که به علت تفاوت در آنزیم‌های کبدی و تاثیر آن در عبور اول کبدی پاسخ افراد مختلف به دوزهای مختلف بتابلاکرهايي که توسط کبد متابولیزه می‌شوند، مانند پروپرانولول و متوپرولول متفاوت است و طبق تجربه نگارنده، اغلب بیماران ایرانی به دوزهای کمتری از دو داروی مذکور، پاسخ می‌دهند. معمولاً در بیماران ایرانی پروپرانولول ۴۰-۱۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و متوپرولول ۵۰-۲۵ بار در روز برای رسیدن به ضربان قلب هدف، کافی است.

R_x Propranolol (Tab 10, 20, 40 mg) 60-80 mg PO q4h [1]

Or: Propranolol (Injection 1mg) 2mg IV q4h [1]

☑ تجویز گلوکوکورتیکوئیدها باعث مهار تبدیل محیطی T4 به T3 می‌شود، همچنین ممکن است در این بیماران درجاتی از نارسایی آدرنال وجود داشته باشد [۱].

R_x Hydrocortisone (Injection 100mg) 300 mg IV stat, then 100mg IV q8h [1]

Or: Dexamethasone (Injection 8mg/2ml) 2 milligrams IV every 6h [2]

Hypothyroidism & Myxedema Coma کمای میگزدم هیپوتیروئیدی

اگرچه در اغلب موارد هیپوتیروئیدی به‌صورت اورژانس تظاهر نمی‌یابد، ممکن است درمان ناگهانی هیپوتیروئیدی به خصوص در بیماران مبتلا به نارسایی قلب، فیبریلاسیون دهلیزی و بیماری ایسکمیک قلبی منجر به وخامت وضع بیمار و وضعیت اورژانس شود.

کمای میگزدم

کمای میگزدم اختلالی بسیار خطرناک و کشنده است و علی‌رغم درمان مناسب و مراقبت‌های ویژه با مرگ و میر حدود ۴۰-۲۰ درصد همراه است. این اختلال با کاهش سطح هوشیاری، گاه تشنج، هیپوترمی و سایر تظاهرات هیپوتیروئیدی بروز می‌کند. دمای بدن ممکن است تا ۲۳ °C (۷۴ °F) کاهش یابد. ممکن است در شرح حال، سابقه درمان هیپوتیروئیدی با کمپلانس ضعیف بیمار وجود داشته باشد [۱].

کمای میگزدم تقریباً همیشه در افراد مسن رخ می‌دهد و معمولاً توسط عواملی که تنفس را مختل می‌کنند تشدید می‌شود (هیپونتیلیاسیون همراه با هیپوکسمی و هیپرکاپنه نقش مهمی در پاتوژنز کمای میگزدم دارند). این عوامل عبارتند از داروها به ویژه داروهای آرام‌بخش، داروهای بی‌هوشی و ضداسفردگی‌ها، پنومونی، نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد، خونریزی گوارشی، سکتة مغزی، عفونت، سپسیس، تماس با سرما، هیپوگلیسمی و هیپوناترمی [۱]. عدم مصرف داروهای تیروئید، هیپوکسمی، هیپرکاپنه، جراحی، سوختگی، داروهایی مثل بتابلاکرها، آرام‌بخش‌ها خواب‌آورها، فنوتیازین، آمیودارون [۲].

جدول ۸-۷. علائم و نشانه‌های هیپوتیروئیدی به ترتیب کاهش شیوع [۱].

علائم	نشانه‌ها
خستگی، ضعف	پوست خشن و خشک
خشکی پوست	سردی اندام‌های محیطی
احساس سرما	صورت، دست‌ها و پاهای پف آلود (میگ‌دم)
ریزش موها	آلوپسی منتشر
اختلال تمرکز و ضعف حافظه	برادی کاردی
یبوست	ادم محیطی
افزایش وزن همراه با کاهش اشتها	تاخیر در شل شدن رفلکس‌های تاندونی
تنگی نفس	سندرم تونل کارپ
خشونت صدا	افزویون حفرات سروزی
پارستزی	
اختلال شنوایی	
منوراژی (در مراحل بعدی الیگومنوره یا آمنوره)	



شکل ۳-۷. علائم و نشانه‌های هیپوتیروئیدی [۲]

یافته‌های آزمایشگاهی

- ☑ تشخیص هیپوتیروئیدی با TSH بالا و FreeT4 پایین است [۱]. TSH برای تشخیص کافی است مگر آن که شک به کم کاری هیپوفیز وجود داشته باشد.
- ☑ در صورت شک به کمای میگزدم باید نمونه سرمی جهت TSH و FreeT4 و آزمایشات روتین گرفته شود و بلافاصله درمان آغاز شود [۴].
- ☑ ممکن است هیپوتیروئیدی با آنمی پرنیسیوز و در نتیجه ماکروسیتیک همراه باشد. با این حال اگر خونریزی قاعدگی به دلیل هیپوتیروئیدی شدید باشد، آنمی فقر آهن ایجاد خواهد شد [۲].
- ☑ هیپوناترمی به دلیل افزایش هورمون آنتی‌دیورتیک و اختلال در ترشح آب آزاد شایع است [۲].
- ☑ هیپوگلیسمی به دلیل کاهش گلوکونوترن، کاهش ترشح انسولین و کمبود همزمان آدرنال یا کمبود هورمون رشد شایع است [۲].
- ☑ گازهای خون شریانی به طور معمول هیپوکسمی، هایپرکاپنی، اسیدوز متابولیک ناشی از هیپوکسی بافت و اسیدوز تنفسی از هیپوونتیلاسیون را به دلیل ضعف عضلات نشان می‌دهند [۲].
- ☑ برای شناسایی انفارکتوس میوکارد یا برادی آریتمی یا بلوک قلب، نوار قلب لازم است. رادیوگرافی قفسه سینه برای شناسایی پنومونی، افوزیون پلور یا کاردیومگالی لازم است [۲].

درمان کمای میگزدمی

- ☑ علائم حیاتی و ریتم قلبی بیمار باید پایش شوند (ترجیحاً در ICU) تا نشانه‌های زودرس بیماری قلبی تشخیص داده شود [۴].
- ☑ درمان‌های حمایتی برای راه هوایی، تنفس، اکسیژن درمانی و گرفتن راه وریدی حمایت گردش گردش خون انجام می‌شود. اصلاح هر گونه اختلال متابولیک همراه ضروری است. در صورت وجود هیپوگلیسمی گلوکز وریدی تجویز می‌شود [۲].
- ☑ وازوپرسورها در غیاب جایگزینی هورمون‌های تیروئید بی‌اثر هستند [۲].
- ☑ هیپوترمی به گرم کردن غیر فعال درمان می‌شود [۲].
- ☑ در کمای میگزدم به علت کاهش پرفوزیون کلیوی و ترشح نامتناسب هورمون آنتی‌دیورتیک (SIADH) ممکن است هیپوناترمی ایجاد شود که در موارد خفیف با محدودیت مصرف آب و در موارد شدید و علامت‌دار با سرم کلرید سدیم هیپرتونیک درمان می‌شود [۱]. از مصرف مایعات وریدی هیپوتونیک باید خودداری کرد زیرا این مایعات می‌توانند باعث احتباس آب بیشتری در بدن شوند و هیپوناترمی ترقیقی ایجاد کنند (رجوع کنید به مبحث هیپوناترمی از فصل ۳).
- ☑ معمولاً در ۴۸ ساعت اولیه تهویه کمکی همراه با پایش مکرر گازهای خون شریانی لازم است [۱].
- ☑ در صورت وجود هیپوتانسیون، سرم درمانی، اصلاح هیپوناترمی و اختلالات متابولیک انجام می‌شود.
- ☑ در صورتی که دمای بدن کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد باشد لازم است جهت جلوگیری از کلاپس قلبی عروقی بدن را با استفاده از پتوهای گرم کننده گرم کرد. استفاده از پتوهای فضاگیر برای جلوگیری از اتلاف حرارت بیشتر لازم است [۱].
- ☑ درمان اصلی کمای میگزدم تجویز ۴۰۰-۲۰۰ میکروگرم لووتیروکسین (T4) به صورت یک جا (loading dose) و وریدی است زیرا در میگزدم ممکن است جذب روده‌ای مختل شده باشد [۱].

☀ نکته: در صورت عدم امکان رگ گیری و یا موجود نبودن داروی تزریقی، می‌توانیم ۲-۴ عدد قرص لووتیروکسین را بکوبیم و از طریق لوله نازوگاستریک گاوژ کنیم. پاسخ به درمان با لووتیروکسین به صورت افزایش حرارت مرکزی بدن و افزایش ضربان قلب است و کما پس از مدتی از بین می‌رود.

R_x Levothyroxine Sodium (Tab 0.1mg) 2-4 Tab PO gavage through NG tube; then 1.6 mcg/kg/day [1].

☑ به دلیل اختلال در تبدیل محیطی T4 به T3 در کمای میگزدم، لیوتیرونین (T3) داخل وریدی یا از طریق لوله نازوگاستریک با دوز اولیه ۲۰-۵ میکروگرم دوز بارگیری و در ادامه ۱۰-۲/۵ میکروگرم هر ۸ ساعت به درمان با لووتیروکسین افزوده می‌شود [۱].

R_x Liothyronine Sodium (Tab 0.025mg) 5-20mcg stat [1]; then 2.5-10 mcg q/8hr, Gavage through NG tube [1].

لیوتیرونین پتانسیل برانگیختن آریتمی های قلبی را دارد به همین جهت درمان با کمترین دوز ممکن از جهت ریسک قلبی عروقی صورت می‌گیرد [۱].

☑ به علت آن که در کمای میگزدم اختلال ذخیره آدرنال وجود دارد و درمان با هورمون‌های تیروئیدی ممکن است باعث بروز نارسایی آدرنال شود باید درمان با **هیدروکورتیزون تزریقی** انجام شود:

R_x Hydrocortisone (Injection 100 mg) 50 mg IV q/6h [1].

☑ در صورت شک به عفونت باید درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف شروع شود مگر آنکه عفونت با آزمایشات کافی رد شده باشد [۱].

☑ در کمای میگزدم متابولیسم بسیاری از داروها از جمله داروهای آرام‌بخش مختل می‌شود به همین جهت باید از تجویز این داروها اجتناب کرد یا دوز مصرفی را کاهش داد، در این موارد لازم است سطح خونی داروها جهت تنظیم دوز مصرفی اندازه‌گیری شود [۱].

درمان هیپوتیروئیدی

☑ درمان معمولاً با قرص لووتیروکسین (T4) صبح‌ها (۳۰ دقیقه قبل از صبحانه) انجام می‌شود، زیرا لووتیروکسین نیمه‌عمر طولانی دارد (۷ روز) و مطابق فیزیولوژی بدن می‌تواند در بافت‌های محیطی به T3 تبدیل شود و سطح مناسبی از T3 که هورمون فعال‌تری است در بدن ایجاد نماید [۱].

R_x Levothyroxine (Tab 0.1mg) 1.6mcg/kg/day or 100-150 mcg/day [1].

☑ دارو را در افراد زیر ۶۰ سال بدون شواهد بیماری قلبی می‌توان با نیم الی یک قرص در روز (۱۰۰-۵۰ میکروگرم) شروع کرد [۱] (۱/۶ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن) [۲]

☑ در افراد مسن دوز شروع درمان با لووتیروکسین ۲۵-۱۲/۵ میکروگرم در روز است (یک چهارم تا یک هشتم قرص) که هر ۲-۳ ماه افزایش داده می‌شود (۲۵-۱۲/۵ میکروگرم در هر بار) تا TSH در محدوده درمانی قرار بگیرد [۱].

☑ بیماری کرونر قلب ممکن است با درمان هیپوتیروئیدی تشدید شود به همین جهت در این افراد نیز شروع درمان با دوز ۲۵-۱۲/۵ میکروگرم در روز است (یک چهارم تا یک هشتم قرص) و هر ۳-۲ ماه دوز دارو ۲۵-۱۲/۵ میکروگرم در روز افزایش می‌یابد [۱]. باید مراقب بدتر شدن آنژین، آریتمی و نارسایی قلب بود و در صورت تشدید علائم قلبی و عدم پاسخ به درمان طبی لازم است بازسازی عروقی انجام شود.

☑ در بارداری، هیپوتیروئیدی منجر به اثرات نامطلوبی در جنین می‌شود. بنابراین باید TSH و FreeT4 یک بار پس از اثبات بارداری و بار دیگر در شروع سه ماهه دوم و سوم چک شود و در صورت لزوم دوز لووتیروکسین مصرفی افزایش یابد. در طی بارداری معمولاً نیاز به لووتیروکسین تا ۵۰ درصد افزایش می‌یابد [۱].

☑ **لیوتیرونین** (Liothyronine) نیمه عمر کوتاه‌تری نسبت به لووتیروکسین دارد به همین دلیل لازم است ۳ تا ۴ بار در روز تجویز شود و این امر منجر به نوسانات سطح خونی T3 خواهد شد. این دارو همچنین عوارض جانبی بیشتری نسبت به لووتیروکسین دارد. بر همین اساس داروی ارجح جهت درمان هیپوتیروئیدسم لووتیروکسین است. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات آینده نگر درمان ترکیبی لووتیروکسین و لیوتیرونین نسبت به درمان با لووتیروکسین به تنهایی برتری نداشته است [۱].

☑ دوز دارو براساس سطح TSH تنظیم می‌شود و هدف، رساندن TSH به محدوده طبیعی و ترجیح نیمه تحتانی محدوده طبیعی است [۱]. در صورتی که کم کاری هیپوفیز به عنوان علت هیپوتیروئیدسم مطرح باشد دوز دارو با اندازه‌گیری free T4 تنظیم می‌شود و هدف رساندن Free T4 به میانه محدوده طبیعی است [۵].

☑ پاسخ TSH به درمان تدریجی است و لازم است ارزیابی TSH دو ماه پس از شروع درمان یا هرگونه تغییر در دوز لووتیروکسین صورت گیرد، همچنین اثرات بالینی کامل ممکن است تا ۳-۶ ماه پس از طبیعی شدن TSH ظاهر نشود [۱].

☑ در صورتی که پس از ۲ ماه TSH به محدوده طبیعی نرسیده باشد دوز دارو ۲۵-۱۲/۵ میکروگرم در روز افزایش می‌یابد تا TSH به حد مطلوب برسد. مهار بیش از حد TSH منجر به کاهش دانسیته استخوانی و فیبریلاسیون دهلیزی می‌شود؛ بنابراین از درمان بیش از حد باید اجتناب کرد [۱].

☑ در صورت تثبیت TSH در محدوده درمانی اندازه‌گیری TSH برای پایش کفایت درمان هر ۱ سال انجام می‌شود [۱].

☑ اگر بیمار مصرف یک دوز لووتیروکسین را فراموش کند می‌تواند تا ۲ دوز دارو را با هم مصرف نماید [۱].

☑ در بیمارانی با وزن طبیعی که بیشتر یا مساوی ۲۰۰ میکروگرم لووتیروکسین در روز مصرف می‌کنند اما سطح TSH سرم آن‌ها همچنان بالا است و یا نوسانات زیادی دارد، کمپلیانس ضعیف بیمار در مصرف دارو مطرح می‌شود. همچنین در بیماران تحت درمان با لووتیروکسین که با وجود TSH بالا سطح T4 طبیعی یا بالایی دارند، مصرف نامنظم دارو مطرح است. این بیماران چند روز قبل از انجام آزمایش به خاطر می‌آورند که داروی خود را مصرف نمایند به این ترتیب سطح T4 سرم طبیعی یا افزایش یافته خواهد بود در حالی که این زمان برای طبیعی شدن سطح TSH کافی نیست و TSH سرم بالا است [۱].

☑ مهم‌ترین مشکل در درمان هیپوتیروئیدی عدم همکاری بیمار است. سایر اشکالات عبارتند از سوء جذب (بیماری سلیاک، جراحی روده باریک، گاستریت آتروفیک یا گاستریت در زمینه هلیکوباکتریلوری)، مصرف بعضی داروها که جذب لووتیروکسین را کاهش می‌دهند (کلستیرامین، سولامر، مهارکننده‌های پمپ پروتون و کلیه داروهای کاهنده اسید معده، سوکرایلات، هیدروکسید آلومینیوم، سولفات آهن، کربنات کلسیم)، مصرف بعضی داروها که کلیرانس لووتیروکسین را افزایش می‌دهند (ریفامپین، استروژن، رالوکسیفن، کاربامازپین و فنی‌توئین) و مصرف داروهایی که ساخت یا ترشح هورمون‌های تیروئیدی را مهار می‌کنند (مهارکننده‌های تیروزین کیناز، لیتیوم کربنات و آمیودارون) [۱، ۷].

هیپوتیروئیدی ساب‌کلینیکال

☑ در خانم‌هایی که قصد بارداری دارند یا باردار هستند، مقادیر TSH بیشتر از ۱۰ mIU/L، وجود علائم غیراختصاصی هیپوتیروئیدی و هرگونه شواهد بیماری قلبی باید هیپوتیروئیدی ساب‌کلینیکال درمان شود. در این موارد درمان با دوز پایین لووتیروکسین (۵۰-۲۵ میکروگرم در روز) آغاز می‌شود و هدف، قرار گرفتن TSH در محدوده طبیعی است [۱].

درمان هیپوتیروئیدی قبل از جراحی

☑ در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی درمان نشده، در صورت نیاز به جراحی اورژانس معمولاً انجام آن بی‌خطر است ولی می‌توان قبل از جراحی درمان وریدی با لووتیروکسین را توصیه کرد.
☑ در موارد جراحی‌های الکیتو باید جراحی را تا یوتیروئید شدن بیمار به تأخیر انداخت.

نارسایی آدرنال Adrenal Insufficiency

نارسایی آدرنال اگرچه نادر است ولی یک بیماری کشنده است که در صورت تشخیص مناسب، به راحتی قابل درمان خواهد بود. نارسایی آدرنال ممکن است اولیه یا ثانویه باشد. نارسایی اولیه آدرنال که همراه با کمبود کورتیزول و آلدسترون است به طور شایع در زمینه آدرنالیت اتوایمیون ایجاد می‌شود (بیماری آدیسون)، آدرنالیت اتوایمیون در ۴۰-۳۰ درصد موارد به‌تنهایی و در ۷۰-۶۰ درصد موارد به صورت بخشی از سندرم‌های اتوایمیون درگیر کننده چند غده بروز می‌نماید [۱].

نارسایی ثانویه آدرنال به علت اختلال در ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) ایجاد می‌شود و صرفاً منجر به کمبود کورتیزول می‌شود. شایع‌ترین علت این اختلال، مصرف گلوکوکورتیکوئیدها با منشا خارجی توسط بیمار و سرکوب شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال است؛ سایر علل عبارتند از سندرم شیهان، تومورهای هیپوتالاموس، هیپوفیز و درمان این تومورها به روش جراحی یا رادیوتراپی.

نشانه‌ها و علائم و نشانه‌های بالینی

نشانه‌های نارسایی مزمن آدرنال نسبتاً غیر اختصاصی هستند و برای تشخیص این اختلال باید به فکر آن‌ها بود. نشانه‌ها و تظاهرات بالینی ناشی از کمبود گلوکوکورتیکوئیدها (در نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال) شامل: خستگی، کمبود انرژی، کاهش وزن، بی‌اشتهایی، میالژی، درد مفاصل، تب، فشارخون پایین و هیپوتانسیون وضعیتی [۱].

نشانه‌ها و علائم بالینی ناشی از کمبود مینرالوکورتیکوئیدها (تنها در نارسایی اولیه آدرنال) شامل: درد شکم، تهوع، استفراغ، گیجی، فشارخون پایین و هیپوتانسیون وضعیتی، میل به مصرف نمک است. در خانم‌ها به علت کاهش آندروژن‌های آدرنال ممکن است پوست خشک و خارش‌دار، کاهش میل جنسی و کاهش موهای زیر بغل و پوبیس دیده شود. در نارسایی اولیه آدرنال به علت افزایش سنتز و ترشح ACTH ممکن است هیپرپیگمانتاسیون در چین‌های کف دست، پشت پا، نوک پستان، زیر بغل و نیز هیپرپیگمانتاسیون لکه‌ای در مخاط دهان ایجاد شود. در نارسایی ثانویه آدرنال ممکن است علائم کم کاری سایر هورمون‌های هیپوفیز مانند هورمون رشد، TSH و کمبود گنادوتروپین‌ها وجود داشته باشد [۱].

نارسایی حاد آدرنال (کریز آدرنال) غالباً در بیماران مبتلا به نارسایی اولیه آدرنال (کمبود همزمان گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید) رخ می‌دهد و معمولاً پس از یک دوره طولانی شکایت‌های غیراختصاصی بروز می‌کند. این اختلال ممکن است تظاهرات شکم حاد را تقلید کند به صورت تدریس شکم، تب، تهوع و استفراغ بروز کند. در کریز آدرنال، هیپوناتسمیون وضعیتی به سمت شوک هیپوولمیک پیشرفت می‌کند. در برخی بیماران، کریز آدرنال با علائم نورولوژیک شامل کاهش سطح هوشیاری و پیشرفت به سمت استوپور و کما تظاهر می‌یابد [۱]. از علل بروز کریز آدرنال می‌توان به استرس ناشی از جراحی، بیماری همزمان، قطع ناگهانی مصرف استروئید در افرادی که به آن وابسته هستند و افزایش غیرفعال شدن گلوکوکورتیکوئیدها (مانند آنچه در هیپرتیروئیدی رخ می‌دهد) اشاره کرد [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی

کمبود گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند با آمی نورموکروم، لنفوسیتوز، ائوزینوفیلی، هیپوگلیسمی (به ویژه در کودکان)، هیپوناترمی به دلیل ترشح نامتناسب ADH (SIADH) و افزایش خفیف TSH به دلیل فقدان فیدبک مهاری بر ترشح TSH همراه باشد. کمبود مینرالوکورتیکوئیدها به دلیل کمبود مایع (ازوتمی پره رنال)، ممکن است با افزایش کراتینین سرم، هیپوناترمی، هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک خفیف همراه باشد [۱].

تشخیص نارسایی آدرنال با تزریق ۲۵۰ میکروگرم کوزینتروپین (ACTH) وریدی یا عضلانی و اندازه‌گیری سطح کورتیزول پلاسما، ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تحریک است. اگر سطح کورتیزول پلاسما کمتر از ۱۸-۱۶ میکروگرم در دسی‌لیتر (۵۰۰-۴۵۰ نانومول در لیتر) باشد، تشخیص نارسایی آدرنال تأیید می‌شود. در بسیاری از بیماران مبتلا به نارسایی ثانویه آدرنال، سطح کورتیزول پایه سرم نسبتاً طبیعی است اما پاسخ مناسب کورتیزول به تحریک ACTH مشاهده نمی‌شود و این اختلال تنها با تست تحریکی کوزینتروپین قابل اثبات است [۱]. چنانچه سطح کورتیزول پلاسما پس از تحریک با ACTH بیشتر از ۳۴ میکروگرم در دسی‌لیتر باشد، تشخیص نارسایی آدرنال رد می‌شود [۵]. در قدم بعدی جهت افتراق نوع اولیه و ثانویه نارسایی آدرنال، سطح ACTH پلاسما، رنین پلاسما و آلدوسترون سرم اندازه‌گیری می‌شود؛ بالا بودن سطح ACTH و رنین پلاسما و پایین بودن آلدوسترون به نفع نارسایی اولیه آدرنال می‌باشد و قدم بعدی ارزیابی اتوانتی‌بادی‌های آدرنال است. سطح طبیعی تا پایین ACTH و طبیعی بودن سطح رنین و آلدوسترون، مطرح‌کننده نارسایی ثانویه آدرنال است و قدم بعدی انجام ام‌آر‌آی هیپوفیز خواهد بود [۱].

درمان نارسایی آدرنال

- ☑ نارسایی حاد آدرنال یک اورژانس پزشکی است و نیاز به تشخیص و مداخله فوری دارد [۱]. در صورت شک به این تشخیص باید نمونه خون جهت اندازه‌گیری کورتیزول و ACTH سرم، آلدوسترون، رنین و همچنین ارزیابی بیوشیمی سرم گرفته شود و بلافاصله درمان شروع شود (نباید منتظر آماده شدن جواب آزمایشات بود) [۸].
- ☑ **سرم درمانی:** نارسایی حاد آدرنال نیاز به شروع فوری هیدراتاسیون دارد. مایع ترجیحی سرم نرمال سالین (۰.۹٪ NaCl) یا دکستروز سالین (۵٪ DW + ۰.۹٪ NaCl) است که با سرعت یک لیتر در ساعت شروع می‌شود و با پایش وضعیت قلبی و خروجی ادرار ادامه پیدا می‌کند [۱، ۸]. جهت درمان نباید از سالین هیپوتونیک استفاده کرد زیرا باعث تشدید هیپوناترمی می‌شود.

☑ **جایگزینی گلوکوکورتیکوئید:** در صورتی که تشخیص نارسایی آدرنال از قبل مسجل باشد و بیمار با کریز آدرنال مراجعه کند گلوکوکورتیکوئید انتخابی، **هیدروکورتیزون وریدی** است [۸، ۱].

R_x Hydrocortisone (Injection 100mg) 100mg IV stat; then 8.5mg/h IV infusion or 50mg IV/IM qid [1].

☑ در صورتی که تشخیص از قبل مسجل نباشد بهتر است **دگزامتازون** تجویز شود زیرا دگزامتازون در مقایسه با هیدروکورتیزون باعث اختلال در اندازه‌گیری کورتیزول پلاسما نمی‌شود [۸]. در عوض به علت این که این دارو اثرات مینرالوکورتیکوئیدی کمتری دارد، باید تجویز مینرالوکورتیکوئید (مثل فلودروکورتیزون) را در نظر گرفت [۴].

R_x Dexamethasone (Injection 4,8mg) 4mg IV stat [8]
+ Fludrocortisone (Tab 0.1mg) 0.1mg PO stat & daily [4]

☼ **نکته:** در صورت انجام درمان با هیدروکورتیزون وریدی با دوز روزانه بیش از ۵۰ میلی گرم هیدروکورتیزون، نیازی به درمان با مینرالوکورتیکوئیدها نیست چون هیدروکورتیزون با دوز مذکور اثرات مینرالوکورتیکوئیدی نیز دارد (هر ۴۰ میلی گرم هیدروکورتیزون دارای اثرات مینرالوکورتیکوئیدی معادل ۰/۱ میلی گرم فلودروکورتیزون است) [۱].

یک روش دیگر در بیماران با تشخیص نامشخص تجویز هیدروکورتیزون از همان ابتداست به شرطی که نمونه سرم برای ACTH و کورتیزول گرفته شود و در یخچال نگاه داشته شود. در صورت عدم انجام این کار توصیه ما این است که درمان را به علت پاسخ درمانی مناسب‌تر با هیدروکورتیزون شروع شود و بعد برای مسجل شدن تشخیص ۲۴ ساعت دارو را قطع یا تبدیل به دگزامتازون کنیم و سپس تست تحریکی را به عمل آوریم.

☑ در اولین فرصت باید تست تحریکی کوزینتروپین (ACTH) انجام شود.

☑ پس از خروج از کریز آدرنال باید دوز کورتیکواستروئید به آهستگی کاهش داده شود تا به دوز فیزیولوژیک برسد (مثلاً می‌توان هر ۳-۲ روز دوز دارو را نصف کرد).

ادامه درمان در افراد مبتلا به نارسایی مزمن آدرنال

☑ در افراد مبتلا به نارسایی مزمن آدرنال باید جایگزینی گلوکوکورتیکوئید انجام شود. فراورده گلوکوکورتیکوئید ارجح هیدروکورتیزون است که ۲۵-۱۵ میلی گرم در دو تا سه روز منقسم تجویز می‌شود [۱]. برای شبیه سازی ریتم طبیعی شبانه روزی کورتیزول لازم است، دو سوم از دوز کلی هیدروکورتیزون صبح و یک سوم آن بعدازظهر تجویز می‌شود [۸].

R_x Hydrocortisone (Tab 10mg) 15mg morning, 10mg evening [8]

☑ در صورتی که نارسایی آدرنال اولیه باشد، باید بیمار در مصرف نمک آزاد گذاشته شود و مینرالوکورتیکوئید تجویز شود [۱].

R_x Fludrocortisone (Tab 0.1mg) 0.1- 0.15mg/day [1].

☑ ارزیابی کفایت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها بیشتر بر اساس شرح حال و معاینه بالینی و وجود علائم و نشانه‌های مربوط به جایگزینی کمتر یا بیشتر از میزان مورد نیاز گلوکوکورتیکوئید صورت می‌گیرد [۱]. باید توجه داشت حتی همین مقادیر اندک گلوکوکورتیکوئید که در محدوده‌ی دوز فیزیولوژیک است ممکن است بیمار را کوشینگوئید کند [۸].

☑ ارزیابی کفایت درمان با مینرالوکورتیکوئیدها بر اساس اندازه‌گیری فشارخون در حالت ایستاده و نشسته (افت وضعیتی فشارخون مطرح کننده هیپوالمی است)، سطح اندازه‌گیری سدیم و پتاسیم سرم و رنین پلاسما صورت

می‌گیرد، سطح رنین باید در نیمه فوقانی محدوده طبیعی حفظ شود [۱].

تغییر دوز کورتون در موارد استرس

☑ باید به بیمار آموزش داده شود در صورت بروز بیماری‌های جزئی مانند تب، تهوع، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و غیره، کورتیکواستروئید را به مدت سه روز با دوز دو برابر استفاده کند و پس از بهبود مشکل حاد درمان با دوز اولیه ادامه یابد [۱].

☑ در ناخوشی‌های شدید، استرس دوز گلوکوکورتیکوئید معادل ۱۵۰-۷۵ میلی گرم هیدروکورتیزون در روز است و سپس بر اساس وضعیت بیمار دوز آن به تدریج کاهش می‌یابد [۸].

☑ دوز استرس گلوکوکورتیکوئید در جراحی‌ها بر اساس نوع جراحی متغیر است:

- در جراحی‌های جزئی و اقدامات جراحی تحت بی‌حسی موضعی نیاز به تجویز استرس دوز کورتون نیست [۸].
- در جراحی‌هایی با استرس متوسط مانند ترمیم عروق اندام تحتانی یا جایگزینی کامل مفصل، ۵۰ میلی گرم هیدروکورتیزون وریدی قبل از جراحی و سپس ۲۵ میلی گرم هیدروکورتیزون هر ۸ ساعت به مدت ۲۴ ساعت تجویز می‌شود [۸].

- در جراحی‌هایی با استرس زیاد مانند ازوپاگاسترکتومی، توتال پروکتوکولکتومی یا جراحی قلب باز، ۱۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون وریدی قبل از القای بیهوشی و سپس ۵۰ میلی گرم هیدروکورتیزون هر ۸ ساعت به مدت ۲۴ ساعت تجویز می‌شود [۸].

☑ در بیمارانی که به مناطقی با آب و هوای گرمسیری مسافرت کرده‌اند یا در آن زندگی می‌کنند، در صورت انجام ورزش‌های سنگین و یا بروز اسهال لازم است دوز فلودروکورتیزون به میزان ۰/۱-۰/۰۵ میلی گرم در روز افزایش یابد (به دلیل افزایش تعریق) [۱].

☑ در طی بارداری نیاز به دریافت گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید (به دلیل اثر ضدمینرالوکورتیکوئیدی پروژسترون) افزایش می‌یابد [۱].

☑ بیماران مبتلا به هیپوآدرنالیزم باید یک دستبند شناسایی همراه داشته باشند تا در مواقع اورژانس، استفرغ، و بیماری شدید، تزریق ۱۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون یا ۴ میلی گرم دکزامتازون به صورت عضلانی یا وریدی انجام شود [۱].

فتوکروموسیتوما Pheochromocytoma

فتوکروموسیتوما و پاراگانگلیوما تورمورهای تولید کننده کاتکولامین‌ها هستند که از سیستم عصبی سمپاتیک یا پاراسمپاتیک منشأ می‌گیرند. این تومورها ممکن است به صورت تک‌گیر و یا به عنوان بخشی از سندرم‌های نتوپلازی اندوکراین متعدد نظیر MEN2 و فون هیپل لیندو بروز نمایند [۱].

علائم و نشانه‌های بالینی

تظاهرات فتوکروموسیتوما به صورت طیفی از علائم بالینی از یک توده اتفاقی آدرنال تا کریز هیپرتانسیو همراه با

عوارض قلبی و مغزی متغیر است به همین دلیل به آن مقلد بزرگ می‌گویند. شایع‌ترین تظاهر بالینی فتوکروموسیتوما تریاد کلاسیک تپش قلب، سر درد و تعریق شدید است که در همراهی با هیپرتانسیون مطرح کننده این تشخیص است. برجسته‌ترین علامت در فتوکروموسیتوما هیپرتانسیون است که در بیماران کلاسیک به صورت هیپرتانسیون دوره‌ای بروز می‌کند اما هیپرتانسیون پایدار نیز در این بیماران شایع است. علاوه بر این، کریز کاتکولامین‌ها می‌تواند منجر به نارسایی قلبی، ادم ریوی، آریتمی و خونریزی مغزی شود [۱]. سایر تظاهرات بالینی که به دنبال آزاد شدن کاتکولامین‌ها در این بیماران دیده می‌شود به ترتیب شیوع عبارتند از: اضطراب، حملات پانیک، رنگ پریدگی، تهوع، درد شکم، ضعف، کاهش وزن، پاسخ متناقض به داروهای ضد فشارخون، پلی‌وری و پلی‌دیسی، بی‌بوست، هیپوتانسیون ارتوستاتیک، کاردیومیوپاتی اتساعی، اریتروسیتوز، افزایش قندخون و هیپرکلسمی [۱].

عوامل زمینه ساز

حملات ناشی از رها شدن کاتکولامین‌ها به جریان خون معمولاً کمتر از یک ساعت به طول می‌انجامد و می‌تواند به دنبال جراحی، تغییر وضعیت، ورزش، بارداری، ادرار کردن (تنها در مبتلایان به فتوکروموسیتوما می‌ماند) و مصرف داروهای مختلف (داروهای ضداسفردگی ۳ حلقه‌ای، ایپوم‌ها و متوکلوپرامید) بروز نماید [۱].

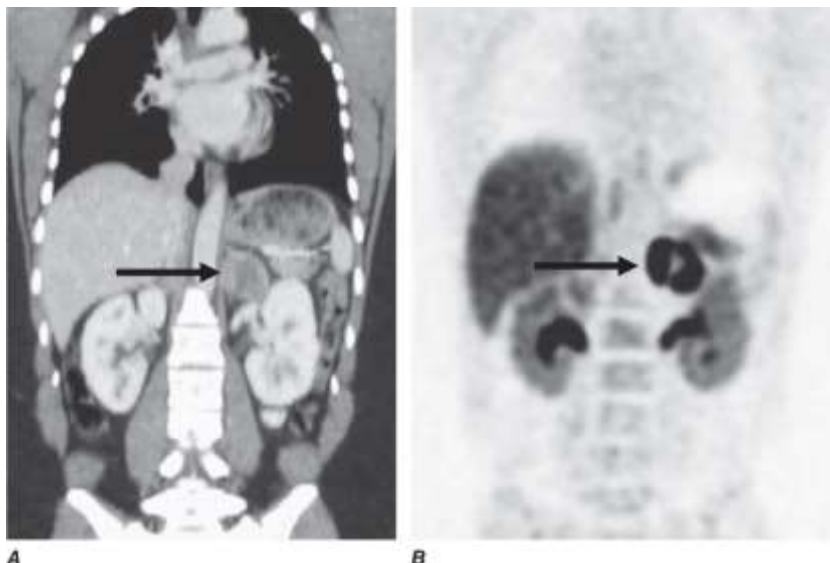
یافته‌های آزمایشگاهی

✓ تشخیص فتوکروموسیتوما و پاراگانگلیوماها بر اساس اثبات افزایش سطح کاتکولامین‌ها شامل نوراپی نفرین (نورآدرنالین)، اپی نفرین (آدرنالین)، دوپامین و متابولیت‌های آن‌ها (متانفرین‌ها) در ادرار و سرم است [۱]. در بین این روش‌ها بیشترین حساسیت مربوط به اندازه‌گیری سطح کاتکولامین‌ها و متانفرین‌های تقطیع شده (Fractionated) در ادرار ۲۴ ساعته و بیشترین ویژگی مربوط به اندازه‌گیری سطح متانفرین‌های توتال ادرار ۲۴ ساعته است. روش دیگر اندازه‌گیری سطح کاتکولامین‌ها و متانفرین‌های آزاد پلاسما است که در این میان بیشترین حساسیت و ویژگی مربوط به اندازه‌گیری سطح متانفرین‌های آزاد پلاسما است [۱]. از آن‌جا که تشریح فتوکروموسیتوما معمولاً حمله‌ای است اندازه‌گیری سطح کاتکولامین‌ها یا متابولیت‌های آن‌ها در پلاسما در دوره‌های بدون علامت بیماری ممکن است طبیعی باشد، در حالی که سطح آن‌ها در ادرار ۲۴ ساعته غیرطبیعی خواهد بود.

✓ پس از اثبات بیوشیمیایی تشخیص اقدام بعدی مشخص کردن محل تومور است که جهت آن می‌توان از ام‌آرآی، سی‌تی اسکن، سنتی‌گرافی با MIBG، پت/سی‌تی با 18 Fluoro-DOPA و سنتی‌گرافی گیرنده سوماتواستاتین (جهت تشخیص پاراگانگلیوماهای سر و گردن) استفاده کرد. در این میان بیشترین حساسیت مربوط به ام‌آرآی، سی‌تی اسکن و بیشترین ویژگی مربوط به MIBG و پت/سی‌تی است [۱].

تشخیص افتراقی

سایر اختلالاتی که می‌توانند علائمی مشابه فتوکروموسیتوما ایجاد کند عبارتند از: هیپرتانسیون اولیه، حملات اضطراب، مصرف آمفتامین یا کوکائین، ماستوسیتوز یا سندرم کارسینوئید (معمولاً بدون هیپرتانسیون) ضایعات داخل جمجمه، بحران افزایش فشارخون ناشی از قطع کلونیدین، صرع اتونومیک و کریزهای ساختگی به دنبال مصرف آمین‌های سمپاتومیمتیک [۱].



شکل ۴-۷. فتوکروموسیتوم تیپیک. A، ام‌آر‌آی B، توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) با 18F-DOPA که با فلش نشان داده شده است [۱].

درمان فتوکروموسیتوما

☑ در بحران‌های هیپرتانسیو می‌توان از پرازوسین خوراکی یا فنتولامین تزریقی استفاده کرد [۱]. می‌توان از بلوکرهای کانال کلسیم و مهارکننده‌های ACE نیز در بحران هیپرتانسیو استفاده کرد.

R_x Prazosin (Tab 1, 5mg) 1mg 2 or 3 times daily, titrate as needed up to a dose of 20mg/day in 2 or 3 divided doses [9]

Or: Phentolamine (Injection 10mg/1ml) 5 mg IV or IM given 1-2h before surgery and repeat if needed [9]

☑ در فتوکروموسیتوما هدف نهایی درمان، برداشت کامل تومور به وسیله پارشیال یا توتال آدرنالکتومی است. ولی برای جلوگیری از بروز کریز هیپرتانسیو در حین جراحی و نیز در مواردی که جراحی به علل دیگر امکان‌پذیر نباشد از **فنوکسی‌بنزامین** که باعث بلوک غیررقابتی و طولانی گیرنده آلفا-آدرنرژیک می‌شود استفاده می‌کنیم که با ۰/۵ تا ۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز می‌شود. دارو باید حداقل ۱۴-۱۰ روز قبل از جراحی تجویز شود. هدف کاهش فشارخون به مقادیر کمتر از ۱۶۰/۹۰ میلی‌متر جیوه است [۱].

☑ پس از جراحی، کاتکولامین‌ها طی ۲ هفته طبیعی می‌شوند و پس از آن باید به‌طور سالیانه اندازه‌گیری شوند [۱].

☑ بتابلوکرها را تنها می‌توان پس از بلوک کامل گیرنده آلفا تجویز کرد زیرا با مهار اتساع عروقی (مرتبط با گیرنده بتا) می‌توانند فشار خون را در فتوکروموسیتوم بالا ببرد. مصرف این داروها محدود به زمانی است که بلوک گیرنده آلفا باعث تاکی‌کاردی شود.

R_x Propranolol (Tab 10-40mg) 10mg tid or qid [1].

هیپوکلسمی Hypocalcemia

میزان طبیعی کلسیم پلاسما ۵/۱۰-۵/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. مقدار کلسیم کل بدن با تغییر سطح آلبومین سرم تغییر می‌کند به این صورت که به ازای هر ۱ گرم در دسی‌لیتر کاهش آلبومین سرم به مقادیر کمتر از میزان طبیعی (۴/۱ گرم در دسی‌لیتر) باید ۰/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به کلسیم سرم افزود تا مقدار واقعی کلسیم به دست آید [۱]. مثلاً کلسیم ۷/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در فردی که مقدار آلبومین سرمی ۳ گرم در دسی‌لیتر دارد طبیعی است چون کلسیم اصلاح شده ۸/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است.

دفع کلسیم ادرار به طور طبیعی ۴۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز است، در بیمارانی که مکمل‌های غنی از ویتامین D و کلسیم دریافت می‌کنند، دفع ادراری کلسیم باید در محدوده ۲۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز باشد، مقادیر ادراری کمتر مطرح کننده دریافت ناکافی کلسیم است و مقادیر بیشتر فرد را مستعد سنگ کلیه می‌کند.

علائم و نشانه‌های بالینی

علائم بالینی به سرعت و شدت هیپوکلسمی بستگی دارد، یک هیپوکلسمی خفیف و مزمن ممکن است بدون علامت باشد و در اندازه‌گیری روتین سطح کلسیم شناسایی شود. بر عکس هیپوکلسمی حاد و شدید می‌تواند با عوارض تهدید کننده حیات همراه باشد. آلكالوز باعث افزایش شدت علائم می‌شود [۱۰].

کاهش متوسط تا شدید غلظت کلسیم آزاد پلاسما منجر به تحریک‌پذیری عصبی-عضلانی و تتانی می‌شود. این سندرم با پارستزی محیطی به ویژه انگشتان دست و پا و پارستزی دور دهان، اسپاسم عضلانی، اسپاسم کارپوپدال، علامت شوستک (انقباض عضلات صورت با ضربه زدن روی عصب فاشیال در قدام گوش)، علامت تروسو (ایجاد اسپاسم کارپال ۳ دقیقه پس از باد کردن کاف فشار سنج دور بازو، ۲۰ میلی‌متر جیوه بالاتر از فشارخون سیستولی بیمار)، برونکواسپاسم، لارنگواسپاسم، ایست تنفسی، طولانی شدن فاصله QT و بروز آریتمی، افزایش فشار داخل جمجمه، ادم پایی، تشنج، افزایش رفلکس تاندون‌های عمقی مشخص می‌شود [۱۰].

هیپوکلسمی شدید می‌تواند منجر به خواب آلودگی، کونفوزیون یا نارسایی قلبی شود، افسردگی، سایکوز، کرامپ روده‌ای و سوء جذب مزمن نیز محتمل است هیپوکلسمی مزمن می‌تواند باعث کاتاراکت و کلسیفیکاسیون گانگلیون‌های قاعده‌ای شود [۱۱].

در کمبود ویتامین D به علت مصرف ناکافی و یا کمبود نور آفتاب ریکتز یا استئومالاسی ایجاد می‌شود. تظاهرات بالینی ریکتز عبارتند از: دفورمیت‌های اسکلتی، استعداد به شکستگی، ضعف، هیپوتونی و اختلال در رشد. کودکان ممکن است قادر به راه رفتن نباشند. در جمجمه ممکن است استخوان پاریتال صاف و فرونتال برجسته شود. نرم شدن جمجمه (craniotabes)، برجسته شدن محل اتصال غضروف به دنده (rachitic rosary) و دندانه دار شدن دنده‌های تحتانی در محل اتصال به دیافراگم (Harrison's groove) ممکن است دیده شود. در صورت عدم درمان اختلالات لگن، کمائی شدن پاها، تأخیر در رویدن دندان و اختلال مینا ممکن است روی دهد. در رادیوگرافی مچ دست پهن شدن و فنجانی شدن صفحه رشد، نازک شدن کورتکس استخوان و کمائی شدن شفت استخوان دیده می‌شود [۱]. در بالغین استئومالاسی با درد استخوانی، ضعف عضلانی، میوپاتی پروگزیمال (در کمبود شدید ویتامین D)، شکستگی با ترومای ناچیز مشخص می‌شود، ممکن است نواحی شفاف (Looser Zone) یا شکستگی کاذب در گرافی استخوان‌ها دیده شود [۱].

جدول ۹-۷. دسته‌بندی علل هیپوکلسمی [۱۰]

سطح پایین هورمون پاراتیروئید (هیپوپاراتیروئیدی)
- اُزنزی پاراتیروئید - منفرد - منفرد، سندرم دی‌ژورژ (DiGeorge) - تخریب پاراتیروئید - جراحی - پرتوتابی - انفیلتراسیون توسط متاستازها یا بیماری‌های سیستمیک - اتوایمون - کاهش عملکرد پاراتیروئید - هیپومیزی - هیپوکلسمی اتوزوم غالب
سطح بالای هورمون پاراتیروئید (هیپرپاراتیروئیدی ثانویه)
- کمبود ویتامین D یا ایجاد اختلال در تولید / عمل ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی D - کمبود ویتامین D تغذیه‌ای ناشی مصرف یا جذب کم - نارسایی کلیوی با اختلال در تولید ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی D - مقاومت به ویتامین D، از جمله نقایص گیرنده) - سندرم مقاومت به هورمون پاراتیروئید - جهش گیرنده PTH - سودو هیپوپاراتیروئیدی (جهش پروتئین G) - داروها - شلاتورهای کلسیم - مهارکننده‌های جذب استخوان (بیس‌فسفونات‌ها، پلیکامایسین) - تغییردهنده‌های متابولیسم ویتامین D (فنی‌توئین، کتوکونازول) - دلایل متفرقه - پانکراتیت حاد - رابدومیولیز حاد - سندرم استخوان گرسنه بعد از پاراتیروئیدکتومی - متاستازهای استئوبلاستیک با تحریک مشخص تشکیل استخوان (سرطان پروستات)

یافته‌های آزمایشگاهی

- ☒ اولین اقدام در ارزیابی تشخیصی هیپوکلسمی اندازه‌گیری سطح آلبومین سرم و اصلاح کلسیم در صورت لزوم است [۱۰].
- ☒ دومین آزمایش مهم در ارزیابی علت هیپوکلسمی اندازه‌گیری سطح I-PTH است [۱۰].
- ☒ بررسی گازهای خون شریانی (ABG) و الکترولیت‌های سرم: اسیدوز، هیپوکالمی و هیپرمیگزیمی باعث بالا

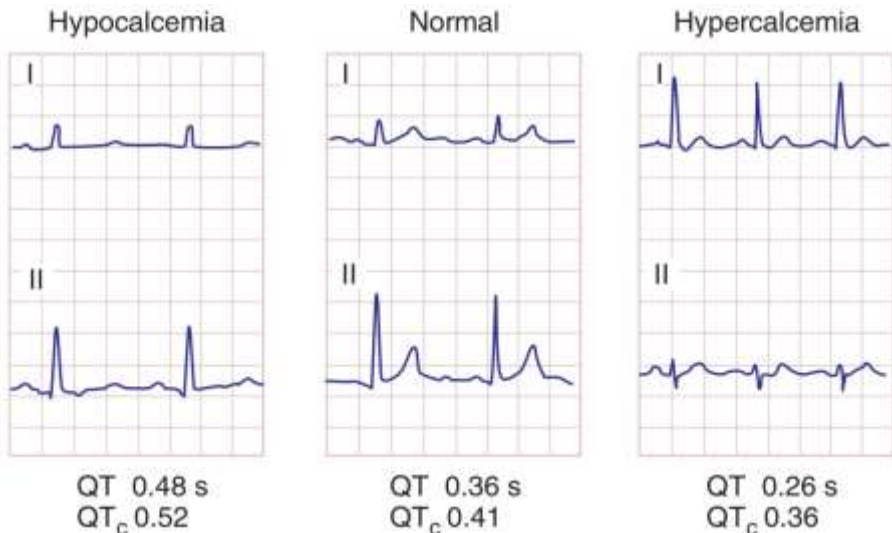
بردن آستانه تتانی می‌شوند در حالی که آکالوز و هیپومنیزیمی آستانه تتانی را پایین می‌آورند.

☑ اندازه‌گیری اوره و کراتینین (BUN و Cr) در تشخیص نارسایی کلیوی اهمیت دارد [۱۱].

☑ اندازه‌گیری آلکالن فسفاتاز سرم که در استئومالاسی و ریکتز غالباً افزایش می‌یابد [۱۱].

☑ کلسیم پایین و فسفر بالا در غیاب نارسایی کلیه یا تخریب وسیع بافتی مطرح کننده **هیپوپاراتیروئیدیسم** یا **سودهیپوپاراتیروئیدیسم** است در حالی که کلسیم و فسفر پایین نشانه فقدان یا مؤثر نبودن ویتامین D است، در این موارد I-PTH بالاست [۱۰].

☑ کمبود تغذیه‌ای ویتامین D بهتر است با اندازه‌گیری سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D که نشان دهنده ذخایر ویتامین D است بررسی شود، در حالی که در موارد نارسایی کلیوی یا مقاومت به ویتامین D، اندازه‌گیری سطح سرمی ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D کمک بیشتری به تشخیص می‌کند [۱۰].



شکل ۵-۷. قطعه QT در حالت طبیعی ($QT=0.36s$, $QT_c=0.41$) (شکل وسط) است. در هیپوکلسمی (شکل سمت چپ)، نوار قلب طولانی شدن قطعه QT را نشان می‌دهد $QT=0.48s$ و $QT_c=0.52$ است. در نوار قلب بیماران مبتلا به هیپرکلسمی (سمت راست) ممکن است کوتاه شدن فاصله QT دیده شود. و در هیپرکلسمی (سمت راست) $QT=0.26s$, $QT_c=0.36$ است. [۱۲].

درمان هیپوکلسمی

اندیکاسیون‌های درمان خوراکی [۱۱]

- هیپوکلسمی بدون علامت
- هیپوکلسمی مزمن
- هیپوکلسمی حاد خفیف (کلسیم اصلاح شده سرم بین ۸-۷/۵ میلی گرم در دسی‌لیتر) با علائم مختصر مانند پارستزی دور دهان

در این موارد می‌توان از شکل خوراکی کلسیم (کلسیم کربنات یا کلسیم سیترات) استفاده کرد. بیمار باید روزانه ۲۰۰۰-۱۵۰۰ میلی‌گرم کلسیم المنتال در چند دوز منقسم دریافت کند، بیماران مبتلا به کمبود ویتامین D یا هیپوپاراتیروئیدی نیاز به دریافت مکمل ویتامین D نیز دارند [۱۱]

R_x Calcium Carbonate (Tab 500 mg) 1.5-2g elemental Calcium PO tid [11]
+ Calcitriol (Tab rocatrol 0.25mcg) 0.25-2 mcg PO daily [11]

اندیکاسیون‌های درمان تزریقی [۱۱]

- هیپوکلسمی علامت‌دار (اسپاسم کارپوپدال، تشنج، تتانی و)
 - طولانی شدن فاصله QT
 - بیماران بدون علامت، با هیپوکلسمی حاد شدید (کلسیم اصلاح شده سرم کمتر یا مساوی ۷/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، به دلیل احتمال بروز عوارض جدی در صورت عدم درمان مناسب.
- درمان اولیه به صورت تزریق یک عدد آمپول کلسیم گلوکونات ۱۰ درصد (۱۰ میلی‌لیتر حاوی ۹۰ میلی‌گرم کلسیم) رقیق شده به وسیله ۵۰ میلی‌لیتر سرم دکستروز ۵ درصد یا نرمال سالین ۰/۹ درصد داخل وریدی در عرض ۵ دقیقه است و سپس لازم است که این درمان به صورت انفوزیون داخل وریدی ادامه می‌یابد (۱۰ عدد آمپول کلسیم گلوکونات ۱۰ درصد حاوی ۹۰۰ میلی‌گرم کلسیم، در یک لیتر سرم دکستروز ۵ درصد یا نرمالین سالین ۰/۹ درصد به صورت انفوزیون داخل وریدی در عرض ۲۴ ساعت) [۱۰].

R_x Calcium gluconate (Injection 10%, 10ml) 10ml in 50ml DW 5% or serum NaCl 0.9% IV infusion over 5min; then 100ml (9gr) in 1000ml DW 5% or serum NaCl 0.9%, IV infusion over 24h to provide 0.5-1.5mg/kg/h of elemental Calcium [1, 11].

☑ در درمان طولانی مدت از ویتامین D و مکمل کلسیم خوراکی استفاده می‌شود. برای جلوگیری از هیپرکلسیوری، کلسیم در حد ۸-۸/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر حفظ می‌شود. سطوح کلسیم در ابتدا دوبار در هفته و پس از رسیدن به دوز مداوم هر ۳-۶ ماه کنترل می‌شود. در صورتی که کلسیم ادرار به بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم در روز برسد، دوز ویتامین D کاهش داده می‌شود. در صورتی که هیپرکلسیوری در مقادیر کلسیم سرمی کمتر از ۸/۵۱ میلی‌گرم روی دهد محدودیت نمک و تجویز هیدروکلروتیازید می‌تواند دفع کلسیم را کاهش دهد [۱۱].

R_x Calcium carbonate (Cap 500mg) 0.5-1g elemental Ca tid [11]
+ Vitamin D (Pearl 5000U) 400-1000U PO daily [11]

درمان بر اساس علت زمینه‌ای

☑ هیپوکلسمی طولانی مدت ناشی از هیپوپاراتیروئیدی با مکمل کلسیم خوراکی مثل کربنات کلسیم، همراه با ۲۵۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد روزانه ویتامین D₂ یا D₃ یا ۰/۲۵ تا ۲ میکروگرم در روز کلسیتریول درمان می‌شود [۱۰]. هدف عبارت است از حفظ کلسیم در سطوحی پایین‌تر از محدوده طبیعی (۸-۸/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) تا از علائم هیپوکلسمی جلوگیری شود و هیپرکلسیوری به حداقل برسد [۱].

R_x Calcium (Tab Calcium Fort ~500mg elemental Ca) 1000-1500 mg/day elemental [10]
+ Cholecalciferol (Pearl VitD3 5000u) 25000-10000 U/day (1-3mg/day) [10]

☑ برای درمان طولانی مدت، دوز کلسیم ۰/۵-۱ گرم خوراکی ۳ بار در روز به همراه غذا است. عوارض کلسیم

کربنات شامل سوءهضم و یبوست است. در صورتی که سطوح فسفر سرم بالاتر از ۶/۵ میلی گرم در دسی لیتر باشد باید ویتامین D قطع شود تا با کلسیم خوراکی فسفر کاهش یابد. شروع اثر کلسیتریول از ویتامین D بسیار سریع‌تر است ولی در عوض گران‌تر است [۱۱].

R_x Calcium carbonate (Tab 500mg) 0.5-1g, PO tid with meals [11]

☑ اگر کلسیم ادرار به بیش از ۲۵۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت برسد باید دوز ویتامین D کاهش داده شود. در صورتی که در مقادیر کلسیم سرمی کمتر از ۸/۵ میلی گرم در دسی لیتر، هیپرکلسیوری ایجاد شود می‌توان از **هیدروکلروتیازید** و محدودیت مصرف سدیم برای کاهش دفع ادراری کلسیم استفاده کرد [۱۱].

R_x Hydrochlorothiazide (Tab 50mg) 50mg PO daily.

☑ درمان **سودوهیپوپاراتیروئیدی** نیز مشابه هیپوپاراتیروئیدی است ولی نیاز به کلسیم و ویتامین D کمتر است. پایش درمان با سطوح کلسیم خون و دفع ادراری کلسیم است [۱۱].

☑ در **هیپومینزمی**، هم ترشح پاراتورمون (PTH) و هم پاسخ به آن مختل است. منیزیم سرم باید به کمتر از ۰/۸ میلی گرم در دسی لیتر کاهش یابد تا هیپوکلسمی ایجاد شود [۱].

جایگزینی منیزیم باید تزریقی باشد. ممکن است با تجویز منیزیم ابتدا منیزیم سرم طبیعی شود ولی دوباره کاهش یابد [۱]. تاریخچه مصرف بیش از حد الکال به نفع هیپومینزمی است. چنانچه علت هیپومینزمی اتلاف کلیوی منیزیم باشد ممکن است برای جلوگیری از عود کاهش منیزیم، تجویز طولانی مدت منیزیم ضرورت یابد.

R_x Magnesium sulfate (Injection 10, 20% 1gr~ 96mg elemental) 1-2gr IV 5-10 min [1]

☑ در **نارسایی مزمن کلیه** هیپرفسفاتی باعث رسوب خارج استخوانی کلسیم و فسفات می‌شود؛ اثرات جذب استخوانی پاراتورمون (PTH) را می‌کاهد و ساخت ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D را توسط باقیمانده بافت کلیه کاهش می‌دهد. در این بیماران باید فسفات رژیم غذایی را محدود کرد و برای کاهش فسفات بهتر است از آنتی‌اسیدهای حاوی کلسیم (مثل کربنات کلسیم) استفاده شود تا آلومینیوم، زیرا آلومینیوم باعث مسمومیت می‌شود. کفایت درمان با اندازه‌گیری کلسیم و اندازه‌گیری دقیق پاراتورمون (PTH) است [۱].

R_x Calcitriol (Tab Rocatrol 0.25 mcg) 0.25-1mcg/day [1]

+ Calcium Carbonate (Tab 500mg) 0.5-1gr PO tid with meals [1]

☑ درمان **ریکتز یا استئومالاسی** به علت دریافت ناکافی ویتامین D یا کمبود نور آفتاب با ویتامین D خوراکی است. ویتامین D همیشه باید همراه مکمل کلسیم تجویز شود زیرا اغلب کمبود ویتامین D ناشی از اختلال هموستاز مواد معدنی است [۱].

R_x Cholecalciferol (Pearl VitD3 50000U, Drop 10000U/ml) 50000 U/week for 3-12 weeks; then 800U/day [1]

☑ در کودکان طبیعی به منظور **جلوگیری از ریکتز** دریافت ۲۰۰ واحد (۵ میکروگرم) در روز ویتامین D و یا دوزهای پایین کلسیتریول ۱-۲۵/۰ میکروگرم در روز ضرورت دارد. در زنان سالمند مصرف ۸۰۰ واحد در روز ویتامین D برای پیش‌گیری از کمبود ویتامین D مناسب‌تر است و باعث کاهش خطر شکستگی هیپ در زنان سالمند می‌شود [۱].

☑ تجویز ویتامین D در کسانی که به‌طور مزمن داروهای ضد صرع (باربیتورات یا فنی‌توئین) دریافت می‌کنند، باعث درمان هیپوکلسمی می‌شود. دوز داروهای ضد صرع در درمان نگهدارنده این بیماران باید اصلاح شود زیرا این داروها متابولیسم ویتامین D را افزایش می‌دهند یا باعث مقاومت در برابر ویتامین D

فعال می‌شوند [۱].

☑ در **ریکتر وابسته به ویتامین D** تیپ I علائم و نشانه‌های بالینی به صورت استئومالاسی (اغلب همراه دفورمیتة استخوانی)، هیپرپاراتیروئیدی ثانویه (اغلب همراه تنگی یا تشنج)، هیپوکلسمی، هیپوفسفاتی و آلكالان فسفاتاز بالا است. دوز فیزیولوژیک کلسی‌تریول بیماری را درمان می‌کند [۱].

R_x Calcitriol (Cap Rocatrol 0.25, 0.5 mcg) 0.25-0.5mcg/day [1]

☑ در **سوء جذب رودهای**، کمبود ویتامین D با اشکال تزریقی درمان می‌شود و لازم است مکمل‌های کلسیم شامل ۱/۵-۲ گرم کلسیم در روز نیز تجویز شوند [۱].

R_x Cholecalciferol (Injection VitD3 300000 u) 250000 u IM 2 times per year [1]

☑ **ریکتر وابسته به ویتامین D** تیپ II: از نظر بالینی شبیه تیپ I است. در این اختلال اعضای بدن نسبت به ویتامین D فعال مقاومند (اختلال در گیرنده ویتامین D وجود دارد). بعضی بیماران به دوزهای بسیار بالای ویتامین D یا متابولیت‌های آن پاسخ می‌دهند [۱].

R_x Calcitriol (Cap Rocatrol 0.25mcg) 17-20mcg/day [1]

☑ ۲۴ ساعت **پس از جراحی پاراتیروئید** کلسیم به سطوح پایین افت می‌کند که ممکن است این حالت ۳-۵ روز طول بکشد. در صورت مقادیر کلسیم کمتر از ۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ایجاد علائم شوستک و تروسو و احساس عمومی اضطراب، باید کلسیم تزریقی تجویز شود. استفاده از کلسیتریول نسبت به سایر اشکال ویتامین D به دلیل شروع اثر سریع‌تر مقرون به صرفه‌تر است. گاهی اوقات اضافه کردن مکمل کلسیتریول و کلسیم خوراکی برای چند هفته تا ۱-۲ ماه لازم است تا نقائص استخوانی ترمیم شود [۱].

R_x Calcium Gluconate (Injection 10% 10ml) 0.5-2 mg/kg/h or 30-100 ml/h of 1mg/ml

+ Calcium (Calcium carbonate tab 500mg, Calcium fort ~ 500mg) 2-4gr/day

+ Calcitriol (Cap Rocatrol 0.25 mcg) 0.5-1mcg/dayPO [1].

در صورت کمبود منیزیم ۱-۵/۰ میلی‌مول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و دوز کلی ۲۰-۴۰ میلی‌مول منیزیم تجویز می‌شود [۱]. کلرید منیزیم خوراکی نیز موثر است ولی به علت عدم دسترسی، اغلب از سولفات منیزیم تزریقی به صورت انفوزیون وریدی به مدت ۸-۱۲ ساعت یا در دوزهای منقسم به صورت عضلانی استفاده می‌شود (رجوع کنید به مبحث هیپومنیزیمی).

هیپرکلسمی Hypercalcemia

مقادیر طبیعی کلسیم پلاسما ۱۰/۵-۱۲/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. کلسیم سرم بین ۱۲-۱۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر هیپرکلسمی خفیف، ۱۴-۱۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر هیپرکلسمی متوسط و بیشتر از ۱۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر هیپرکلسمی شدید در نظر گرفته می‌شود [۱۳]. کلسیم سرم بیشتر از ۱۸-۱۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تهدید کننده حیات است و یک اورژانس پزشکی محسوب می‌شود (کما و ایست قلبی در این مقادیر محتمل است) [۱]. شایع‌ترین علت هیپرکلسمی در بالغین هیپرپاراتیروئیدی و دومین علت شایع آن بدخیمی‌ها هستند که مجموعاً ۹۰

درصد موارد هیپرکلسمی را به خود اختصاص می‌دهند [۱].

☑ تولید بیش از حد پاراتورمون (PTH) که با افزایش غلظت کلسیم سرم سرکوب نمی‌شود در اختلالات نئوپلاستیک اولیه غدد پاراتیروئید شامل آدنوم، هیپرپلازی و به‌ندرت کارسینوم پاراتیروئید دیده می‌شود. در این بیماران سنگ‌های مکرر کلیه و رسوب کلسیم در بافت کلیه (نفروکلکسینوز)، استئیت فیبروز کیستیک و جذب زیرپریوستی در استخوان‌ها، ضعف عضلانی، خستگی‌پذیری زودرس و آتروفی عضلات، افزایش شیوع پانکراتیت و زخم پپتیک در دستگاه گوارش و کندروکلکسینوز در مفاصل دیده می‌شود [۱].

☑ نوع هیستولوژیک بدخیمی نسبت به وسعت متاستاز استخوانی اهمیت بیشتری در پیش‌بینی بروز هیپرکلسمی دارد به عنوان مثال کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) ریه با وجودی که کمتر از آدنوکارسینوم ریه متاستاز استخوانی می‌دهد با احتمال بیشتری هیپرکلسمی ایجاد می‌کند. بدخیمی‌هایی که به طور شایع با هیپرکلسمی همراهند عبارتند از: کارسینوم سلول سنگفرشی (ریه، کلیه، سر و گردن و دستگاه ادراری تناسلی)، کارسینوم سلول کلیوی (RCC)، لوکمی، لنفوم، میلوم مولتیپل و کانسر پستان. اگر در فردی علائم هیپرکلسمی یا برخی تظاهرات آن مانند سنگ کلیه بیش از ۱-۲ سال وجود داشته باشد بدخیمی بعید است [۱].

جدول ۱۰-۷. علل هیپرکلسمی [۱۰]

افزایش تولید پاراتورمون (PTH)

- هیپرپاراتیروئیدی اولیه (آدنوم، هیپرپلازی اندوکراین متعدد، به‌ندرت در کارسینوم)
- هیپرپاراتیروئیدی ثالثیه (تحریک طولانی‌مدت ترشح پاراتورمون در نارسایی کلیه)
- ترشح اکتوپیک پاراتورمون (خیلی نادر)
- هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک فامیلی
- اختلال در عملکرد گیرنده سنسور کلسیم (درمان با لیتیم)

هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی‌ها

- تولید بیش از حد پپتید مرتبط با پاراتورمون (PTHrP) (بسیاری از تومورهای جامد)
- متاستازهای اسکلتی لیتیک (پستان، میلوما)

تولید بیش از حد ۲۵،OH هیدروکسی ویتامین D

- بیماری‌های گرانولوماتوز (سارکوئیدوز، سل، سیلیکوز)
- لنفوم

- مسمومیت با ویتامین D

افزایش اولیه در جذب استخوان

- پرکاری تیروئید
- بی‌حرکتی

مصرف کلسیم بیش از حد

- سندرم شیر - قلبا
- تغذیه کامل تزریقی

علل دیگر

- اختلالات غدد درون‌ریز (نارسایی آدرنال، فتوکروموسیتوم، VIPoma)
- داروها (تیازیدها، ویتامین A، آنتی‌استروژن‌ها)

☑ پپتید مرتبط با پاراتورمون (PTHrP) پپتیدی است که در ۱۳ اسید آمینه اول مشابه پاراتورمون است در نتیجه به گیرنده پاراتورمون متصل می‌شود و اثرات پاراتورمون بر بافت‌های مختلف (استخوان، کلیه و روده) را تقلید می‌کند [۱].

☑ مصرف مزمن ویتامین D بیش از ۵۰۰۰۰-۱۰۰۰۰ واحد در دوز می‌تواند باعث هیپرکلسمی در افراد سالم شود. حداکثر دوز روزانه ویتامین D در بالغین ۲۰۰۰ واحد (۵۰ میکروگرم) است [۱].

☑ در بیماری‌های گرانولوماتوز مانند سارکوئیدوز یا کانسرهایی مثل لنفوم، تبدیل ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D افزایش می‌یابد که منجر به افزایش جذب کلسیم از روده و هیپرکلسمی می‌شود [۱].

☑ مصرف روزانه ۵۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰ واحد ویتامین A می‌تواند باعث افزایش کلسیم سرم تا حد ۱۴-۱۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر شود که احتمالاً به علت افزایش برداشت کلسیم از استخوان است [۱].

☑ سندرم شیر قلbia به علت مصرف بیش از حد کرینات کلسیم یا آنتی‌اسیدهای قابل جذب ایجاد می‌شود و با هیپرکلسمی، آلكالوز متابولیک و نارسایی کلیه مشخص می‌شود؛ افراد مبتلا به این سندرم تمایل بیشتری برای جذب کلسیم دارند [۱].

علائم بالینی و معاینه فیزیکی

☑ هیپرکلسمی خفیف (۱۱ تا ۱۱/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) معمولاً بدون علامت است و در اندازه‌گیری روتین سطح کلسیم شناسایی می‌شود. برخی بیماران ممکن است از علائم مبهم روانی مانند اختلال در تمرکز، تغییر شخصیت یا افسردگی شکایت داشته باشند؛ سایر تظاهرات بالینی عبارتند از زخم پپتیک، سنگ کلیه و افزایش خطر شکستگی استخوانی [۱].

☑ هیپرکلسمی شدیدتر، با مقادیر بیش از ۱۳-۱۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، به‌خصوص اگر به صورت حاد ایجاد شود، می‌تواند باعث علائم گوارشی (تهوع، بی‌اشتهایی، یبوست، پانکراتیت)، خواب‌آلودگی، استوپور و کما شود. کلسیم در مقادیر بیش از ۱۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌تواند در دیواره عروق خونی، پارانشیسم کلیه (نفروکلکسینوز)، مخاط معده، قلب و ریه رسوب نماید. هیپرکلسمی ممکن است به علت اختلال برگشت‌پذیر توبول‌های کلیوی باعث کاهش قدرت تغلیظ ادرار، پلی‌وری و پلی‌دیپسی شود [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ برای اندازه‌گیری کلسیم سرم ناشتا بودن لازم نیست [۱].

☑ اولین اقدام در ارزیابی تشخیصی هیپرکلسمی اندازه‌گیری سطح آلبومین سرم است. در صورت غیرطبیعی بودن سطح آلبومین سرم لازم است غلظت کلسیم سرم اصلاح شود؛ به این صورت که به ازای هر ۱ گرم در دسی‌لیتر کاهش آلبومین سرم از مقدار طبیعی (۴/۱ گرم در دسی‌لیتر)، ۰/۸ گرم در دسی‌لیتر (۰/۲ میلی‌مول در لیتر) به سطح کلسیم سرم اضافه می‌شود و بر عکس [۱۰].

☑ دومین آزمایش مهم در ارزیابی تشخیصی هیپرکلسمی اندازه‌گیری سطح Intact-PTH در دو آزمایشگاه متفاوت است. سطح پاراتورمون بالا یا طبیعی همراه با کلسیم بالا و سفر پایین تقریباً همیشه مطرح کننده

هیپرپاراتیروئیدی اولیه است (افزایش پاراتورمون اغلب منجر به هیپوفسفاتی می‌شود). سایر تشخیص‌ها در این موارد عبارتند از: هیپرپاراتیروئیدی ثالثیه که با سطوح بالای کراتینین سرم همراه است؛ ترشح اکتوپیک پاراتورمون که یک تشخیص بسیار نادر است.

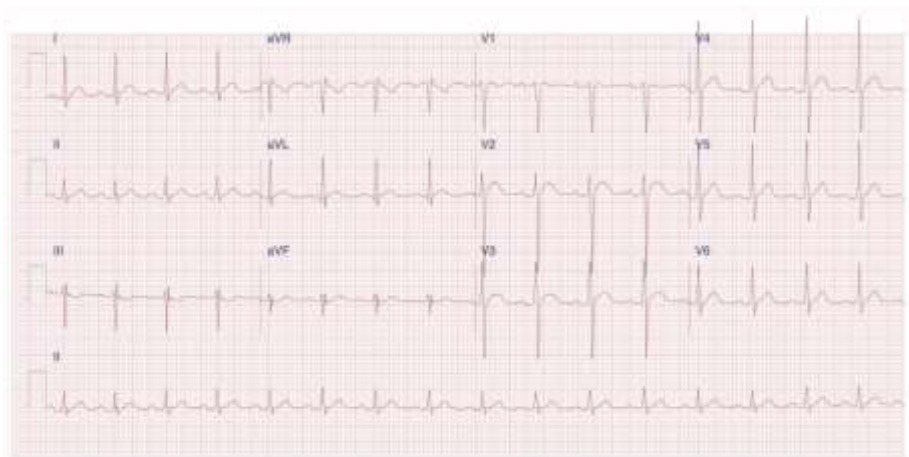
☑ هیپرکلسمی هیپوکلسمیوریک فامیلی (FHH): در این موارد نسبت کلیرانس کلسیم به کراتینین کمتر از ۰/۱ است؛ به ویژه در صورتی که سابقه خانوادگی هیپرکلسمی خفیف بدون علامت وجود داشته باشد [۱۰].

$$\frac{\text{Serum } cr \times 24 \text{ h urine } Ca}{\text{Serum } ca \times 24 \text{ h urine } Cr}$$

$$\frac{\text{Serum } cr \times 24 \text{ h urine } Ca}{\text{Serum } ca \times 24 \text{ h urine } Cr}$$

☑ شایع‌ترین علت هیپرکلسمی همراه با سطوح پایین پاراتورمون بدخیمی است، در هیپرکلسمی ناشی از تومور سطح هورمون پاراتورمون (PTH) غیرقابل اندازه‌گیری و یا بسیار پایین است. سایر علل هیپرکلسمی همراه با PTH پایین عبارتند از [۱۰]:

- بیماری‌های گرانولوماتوز و بعضی لنفوم‌های سلول B که با سطوح بالای ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D همراه است.
 - مسمومیت با ویتامین D که با مقادیر ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بیش از ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر تشخیص داده می‌شود.
 - افزایش بازجذب کلسیم از استخوان (هیپرتیروئیدی)
 - مصرف بیش از حد کلسیم خوراکی.
- ☑ هیپرکلسمی تغییرات قابل توجهی در نوار قلب ایجاد می‌کند که شامل برادی‌کاری، بلوک دهلیزی-بطنی و کوتاه شدن فاصله QT است [۱].



شکل ۶-۷. قطعه QT کوتاه شده، به طوری که تصور می‌شود که موج T در بعضی از اشتقاق‌ها درست پس از QRS آغاز شده است (I, aVL, V4, V5) در بیمار مبتلا به هیپرکلسمی شدید. به انتهای قطعه ST در V2/V3 که نمایی شبیه ایسکمی حاد را تقلید می‌کند، توجه کنید [۱۴].

درمان هیپرکلسمی

☑ بیماران با هیپرکلسمی خفیف (کمتر از ۱۲ میلی گرم در دسی لیتر) بدون علامت یا با علائم خفیف مانند یبوست نیاز به درمان فوری ندارند. با این حال در این بیماران باید عوامل تشدیدکننده هیپرکلسمی مانند مصرف تیازیدها و لیتیم کربنات، کاهش حجم داخل عروقی، بی حرکتی طولانی مدت و رژیم غذایی با مقادیر زیاد کلسیم (بیشتر از ۱۰۰۰ میلی گرم در روز) پرهیز شود. همچنین هیدراتاسیون مناسب (حداقل ۸-۶ لیوان آب در روز) برای کاهش خطر نارسایی کلیه توصیه می شود. در این موارد شروع درمان‌های اضافی به علت هیپرکلسمی بستگی دارد [۱۰].

☑ بیماران با هیپرکلسمی متوسط (۱۴-۱۲ میلی گرم در دسی لیتر) بدون علامت یا با علائم بالینی خفیف نیز ممکن است نیاز به درمان فوری نداشته باشند [۱، ۱۰]. با این حال، در این بیماران باید کلیه اقداماتی که مانع تشدید هیپرکلسمی می شود در نظر داشت. علاوه باید توجه داشت که افزایش حاد غلظت کلسیم حتی در مقادیر متوسط می تواند منجر به علائم قابل توجهی شود که نیاز به درمان تهاجمی داشته باشد [۱۰].

☑ بیماران با هیپرکلسمی شدید بیشتر از ۱۴ میلی گرم در دسی لیتر) نیاز به درمان فوری و تهاجمی دارند [۱، ۱۰]

☑ اولین اصل درمان **هیدراتاسیون** بیمار است زیرا اکثر بیماران دهیدراته هستند. این عمل با سرم نرمال سالین (ایزوتونیک) انجام می شود. هدف درمان برقراری فیلتراسیون گلومرولی (GFR) طبیعی است [۱۰].

Rx Serum Nacl 0.9% 200-300 ml/h IV infusion [15]

☑ پس از اصلاح نسبی حجم مایع خارج سلولی سرعت انفوزیون کاهش می یابد و در مجموع حداقل باید ۴-۶ لیتر مایع در ۲۴ ساعت اول تجویز شود [۱۰].

☑ **دیورز خفیف:** پس از هیدراته کردن بیمار می توان از دیورتیک‌های لوپ برای کاهش باز جذب کلسیم استفاده کرد ولی باید مراقب بود که در صورت استفاده از فورزماید دهیدراتاسیون بدتر نشود [۱۰]. درمان باید به دقت پایش شود، بیمار از نظر نارسایی قلبی ارزیابی شود [۱] و الکترولیت‌های سرم، کلسیم و منیزیم باید هر ۱۲-۶ ساعت اندازه گیری شوند.

Rx Serum Nacl 0.9% 100-200ml/h IV infusion

+ Furosemide (Injection 20mg) 20-40mg IV bid-qid if clinical evidence of heart failure develops [1].

☑ **دیورز فشاری:** در شرایط تهدید کننده حیات، درمان شدید با تجویز ۱۰ لیتر سرم نمکی در روز به همراه فورزماید ۸۰-۱۰۰ میلی گرم هر ۱-۲ ساعت [۱۰] یا اتاکرینیک اسید ۴۰ میلی گرم هر ۱-۲ ساعت انجام می شود که با این روش کلسیم سرم ۴ میلی گرم در دسی لیتر در ۲۴ ساعت کاهش می یابد. با این درمان باید مراقب ادم ریوی بود و همچنین الکترولیت‌های پلاسما پایش شوند.

Rx Serum Nacl 0.9% 10lit/24h

+ Furosemide (Injection 20mg) 80-100mg q1-2h [15]

☑ **بیس فسفونات‌ها:** بیس فسفونات‌های نسل ۲ (به جز اتیدرونات بقیه نسل ۲ هستند) درمان انتخابی هیپرکلسمی شدید به خصوص در بدخیمی‌ها محسوب می شوند. بیس فسفونات‌ها باعث جلوگیری از باز جذب استخوان می شوند [۱]. زولیدرونات (Zoledronic acid) ۴ میلی گرم داخل وریدی در عرض ۳۰ دقیقه، پامیدرونات (Pamidronate) ۹۰-۶۰ میلی گرم داخل وریدی در عرض ۴-۲ ساعت و ایباندرونات (Ibandronate) ۲ میلی گرم داخل وریدی در عرض ۲ ساعت برای درمان هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی در

بالغین استفاده می‌شوند. شروع اثر این داروها بین ۳-۱ روز است و سطح سرمی کلسیم را در ۹۰-۶۰ درصد از بیماران طبیعی می‌کند. تزریق بیس فسفونات‌ها ممکن است در صورت عود هیپرکلسمی نیازمند تکرار باشد [۱۰].

☑ یک داروی جایگزین برای بیس فسفونات‌ها **گالیوم نیترات** (Gallium nitrate) است (۲۰۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن روزانه داخل وریدی به مدت ۵ روز) اما باید توجه داشت که این دارو دارای عوارض نفروتوکسیک است [۱۰].

☑ **دنوزوماب** (Denosumab) یک مهار کننده قوی بازجذب استخوان است (۱۲۰ میلی گرم زیر جلدی در روزهای ۱ و ۸ و ۱۵ و ۲۹ و سپس هر ۴ هفته) که در درمان هیپرکلسمی مقاوم به بیس فسفونات‌ها موثر است [۱۰].

☑ **کلسی‌تونین**: در عرض چند ساعت شروع به اثر می‌کند، باعث توقف بازجذب استخوان می‌شود و دفع ادراری کلسیم را می‌افزاید. در هیپرکلسمی تهدیدکننده حیات کلسی‌تونین همراه دهیدراتاسیون و دیورز نمکی استفاده می‌شود (تا اثر داروهایی مثل بیس فسفونات‌ها شروع شود) ولی اثر آن خفیف است [۱۵]. کلسی‌تونین را می‌توان در نارسایی کلیوی تجویز کرد. اشکال کلسی‌تونین کاهش اثر آن به علت تاکی‌فیلاکسی است.

Rx Calcitonin (Injection 50 IU/ml) 4-8u/kg IV SC or IM q/6-12h [15]

☑ **گلوکوکورتیکوئیدها**: در بیماران هیپرکلسمیک با واسطه ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D، گلوکوکورتیکوئیدها درمان ترجیحی برای کاهش ساخت ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D هستند. **هیدروکورتیزون** وریدی (۳۰۰-۱۰۰ میلی گرم در روز) یا پردنیزون خوراکی (۶۰-۴۰ میلی گرم در روز) اغلب برای ۷-۳ روز استفاده می‌شود. سایر داروها مثل کتوکونازول، کلروکین و هیدروکسی کلروکین همچنین تولید ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D را کاهش می‌دهند و برحسب مورد، استفاده می‌شوند [۱۰].

در بعضی بدخیمی‌های استئولیتیک مثل میلوم مولتیپل، لومکمی، هوچکین، لنفوم و کارسینوم پستان گلوکوکورتیکوئیدها به علت جلوگیری از لیازاستخوانی مؤثرند [۱۵] ولی در درمان هیپرپاراتیروئیدی و افراد طبیعی این داروها نه باعث افزایش و نه کاهش کلسیم سرمی می‌شوند.

Rx Prednisone (Tab 50mg) or its equivalent 40-60mg/day divided in 4 doses for 3-7 days [10]

Or: Hydrocortisone (Injection 100mg/2ml) 100-300mg IV daily for 3-7days [10]

☑ **دیالیز**: در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی درمان انتخابی است و بهتر است دیالیز صفاقی یا همودیالیز با مایع کم کلسیم یا بدون کلسیم انجام شود. مقادیر زیادی از فسفات در طی دیالیز دفع می‌شوند و معمولاً غلظت فسفات غیر آلی بعد از دیالیز افت می‌کند، در نتیجه هیپرکلسمی تشدید می‌شود. بنابراین باید پس از انجام دیالیز غلظت فسفات غیر آلی سرم را اندازه‌گیری کرد و در صورت لزوم مکمل‌های فسفات به غذا و مایع دیالیز اضافه شود [۱۵].

☑ **فسفات تزریقی**: فسفر فسفات‌ها داخل وریدی به میزان ۱۵۰۰ میلی گرم یا بیشتر در طی ۸-۶ ساعت موجب کاهش فوری کلسیم سرم به میزان ۱۰-۵ میلی گرم در دسی لیتر در بیماران با غلظت طبیعی اولیه فسفر غیر آلی خواهد شد. این درمان باید تنها در شرایط بسیار اورژانس به کار گرفته شود زیرا ممکن است به هیپوکلسمی مرگ‌بار منجر شود. علت توکسیک بودن فسفات آن است که کمپلکس کلسیم - فسفات ممکن است در بافت‌ها رسوب کند و باعث آسیب وسیع اعضا شود [۱].

درمان براساس علت زمینه‌ای

☑ اندیکاسیون‌های جراحی در هیپرپاراتیروئیدی عبارتند از [۱]:

- هیپرکلسمی شدید (۱۸-۱۴ میلی گرم در دسی لیتر) که باید هر چه سریع‌تر با اطمینان از بالا بودن پاراتورمون (PTH) جراحی انجام شود.
- سن کمتر از ۵۰ سال
- کاهش ۳۰ درصد در کلیرانس کراتینین
- افزایش کلسیم ادرار ۲۴ ساعته به بالای ۴۰۰ میلی گرم
- کاهش توده استخوانی بیش از ۲ انحراف معیار
- افزایش کلسیم سرم به اندازه ۱ میلی گرم بالاتر از سطح طبیعی تست آزمایشگاهی (بالای ۱۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر)
- سنگ کلیه
- عدم همکاری بیمار برای مراجعه طولانی مدت.

۲۴ ساعت پس از جراحی پاراتیروئید کلسیم به سطوح پایینی افت می‌کند. برای درمان هیپوکلسمی در این حالت به مبحث هیپوکلسمی مراجعه کنید.

بیمارانی که حاضر به جراحی نمی‌شوند یا نمی‌توانند جراحی را تحمل کنند باید به افزایش فعالیت فیزیکی، مصرف حداقل ۲-۳ لیتر مایعات و ۸-۱۰ گرم نمک در روز توصیه شوند. نیازی به محدود کردن کلسیم غذایی نیست و از دیورتیک‌های تیازیدی باید اجتناب کرد.

☑ **درمان هیپرکلسمی ناشی از تومور** بر اساس کنترل پیشرفت تومور و کاهش توده تومور به همراه سایر درمان‌های هیپرکلسمی است [۱۵]. توصیه به مصرف حداقل ۲-۳ لیتر مایعات و ۸-۱۰ گرم نمک در روز انجام می‌شود. نیازی به محدود کردن کلسیم غذایی نیست. تجویز مکرر بیس فسفونات ممکن است لازم باشد. پردنیزون در مولتیپل میلوم و سایر بدخیمی‌های خونی مؤثر است.

☑ **درمان مسمومیت با ویتامین D، قطع ویتامین D، محدودیت کلسیم رژیم غذایی (کمتر از ۴۰۰ میلی گرم در روز) و هیدراتاسیون بیمار است.** در صورت ادامه هیپرکلسمی به علت وجود ذخایر ویتامین D در بافت چربی می‌توان برای چندین روز از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده کرد [۱۵].

☑ **در هیپرکلسمی ناشی از سارکوئیدوز** باید کلسیم و ویتامین D محدود شود و بیماران کمتر در معرض آفتاب قرار گیرند. هیدروکورتیزون یا گلوکوکورتیکوئید معادل آن با کاهش ساخت ویتامین D و کاهش پاسخ اعضا به آن هیپرکلسمی را کنترل می‌کند [۱۵].

☑ **در مسمومیت با ویتامین A** نیز مانند ویتامین D تجویز روزانه ۱۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون یا گلوکوکورتیکوئیدهای معادل آن کلسیم سرم را طبیعی می‌سازد. قطع مصرف ویتامین A با بهبود فوری هیپرکلسمی و بازگشت تغییرات استخوانی همراه است [۱۵].

هیپوفسفاتی Hyporposphatemia

هیپوفسفاتی با غلظت فسفات سرم کمتر از $2/5$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در بالغین مشخص می‌شود.

جدول ۷-۱۱ علل هیپوفسفاتی [۱]

I. کاهش جذب مجدد فسفات توبولی کلیوی	
A. وابسته به PTH / PTHrP	۱. هیپوپاراتیروئیدی اولیه
۲. هیپوپاراتیروئیدی ثانویه (کمبود / مقاومت ویتامین D، گرسنگی کلسیم / سوء جذب، سندرم بارتر، هیپرکلسیوری کلیوی اتوزوم مغلوب با هیپومینمی)	
۳. هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی وابسته به PTHrP	
۴- هیپرکلسمی خانوادگی هیپوکلسیوریک	
B. مستقل از PTH / PTHrP	۱. زیاد بودن FGF23 یا فسفاتونین‌های دیگر (ریکتر هیپوفسفاتیسم مرتبط با X یا XLH، هیپوفسفاتیسم اتوزوم مغلوب یا ARHP، ریکتر هیپوفسفاتیسم اتوزوم غالب یا ADHR)، به علت کمبود DMP1 یا کمبود ENPP1، سندرم پوکی استخوان ناشی از تومور یا TIO، سندرم مک‌کان-آلبرایت یا دیسپلازی فیبرو؛ سندرم خال اپیدرمال
۲. بیماری کلیوی ذاتی (سندرم Fanconi (های)، سیستموز، بیماری ویلسون، جهش NaPi-2a یا NaPi-2c)	
۳. سایر اختلالات سیستمیک (دیابت کنترل نشده، مشروبات الکلی، هیپرالدوسترونیسم، هیپومینمی، آمیلوئیدوز، سندرم همولیتیک-اورمیک، پیوند کلیه یا برداشتن جزئی از کبد، گرم کردن مجدد یا هیپوترمی القایی)	
۴- مواد مخدر یا سموم (اتانول، استازولامید و سایر دیورتیک‌ها، استروژن‌های با دوز بالا یا گلوکوکورتیکوئیدها، فلزات سنگین مثل سرب، کادمیوم، اکسید آهن ساکاریده، تولوئن، N-متیل فرمامید، سیس‌پلاتین، ایفوسفاماید، فوسکارنت، رابامپاسین	
II. اختلال در جذب فسفات روده	
A. آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم	B. سولامر (Sevalamer)
III. شیف‌ت فسفات خارج سلولی به سلول	
A. گلوکز داخل وریدی	E. سپسیس گرم منفی، سندرم شوک توکسیک
B. انسولین درمانی برای هیپرگلیسمی طولانی مدت یا	F. بهبود از گرسنگی یا اسیدوز
کنواسیدوز دیابتی	G. تکثیر سلولی سریع
C. کاتکول آمین‌ها (اپی نفرین، دوپامین، آلبوترول)	۱. بحران انفجار لوسمیک
D. آلكالوز حاد تنفسی	۲- اریتروپوئیتین شدید، سایر فاکتورهای رشد فاکتور رشد
IV. تشکیل استخوان خالص تسریع شده	
A. پس از پاراتیروئیدکتومی	C. متاستازهای استئوبلاستیک
B. درمان کمبود ویتامین D، بیماری پاژه	

تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی هیپوفسفاتی شدید بیشتر ناشی از نقص منتشر در متابولیسم سلولی در زمینه کاهش تولید ATP

است. هیپوفسفاتی حاد شدید تقریباً فقط در بیماران بستری در بیمارستان با بیماری زمینه‌ای جدی یا بیماران جراحی دیده می‌شود. هیپوفسفاتی مزمن معمولاً شدت کمتری دارد و غالباً با علائم عضلانی اسکلتی تظاهر می‌یابد. این علائم شامل درد استخوانی، استئومالاسی، شکستگی‌های کاذب، ضعف عضلات پروگزیمال اندام‌ها و در کودکان ریکتز و کوتاهی قد هستند [۱].

تظاهرات عصبی-عضلانی هیپوفسفاتی شدید بسیار گسترده است و شامل ضعف عضلانی، خواب‌آلودگی، کنفوزیون، عدم آگاهی نسبت به مکان و زمان، توهم (هالوسیناسیون)، اختلال تکلم، اختلال بلع، فلج اعصاب چشمی (زوج III)، آنیزوکوریا، نیستاگموس، آتاکسی، ترمور مخچه‌ای، بالیسموس، هیپورفلکسی، اختلال کنترل اسفنکتری، نقایص حسی در دیستال اندام‌ها، پارستزی، هیپرستزی، فلج منتشر یا نزولی (شبهه گیلن باره)، تشنج، کما و حتی مرگ است. عوارض جدی مانند فلج عضلانی، کاهش سطح هوشیاری و تشنج معمولاً فقط در غلظت‌های بسیار پایین فسفات (کمتر از 0.8 میلی‌گرم در دسی‌لیتر) رخ می‌دهد [۱].

در جریان هیپوفسفاتی شدید پیشرونده ممکن است رابدومیولیز ایجاد شود. رابدومیولیز ناشی از هیپوفسفاتی تا حدود ۳۰ درصد موارد نادیده گرفته می‌شود زیرا به دنبال افزایش میزان کراتین فسفوکیناز ۲-۱ روز پس از کاهش شدید فسفر، رها شدن فسفات از میوسیت‌های آسیب دیده باعث طبیعی یا نزدیک به طبیعی شدن سطح فسفر سرم می‌شود [۱].

در فسفات سرمی $2.5-1.5$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تظاهرات بالینی زیر دیده می‌شود [۱]:

- نارسایی تنفسی و اختلال عملکرد قلبی قابل برگشت با درمان هیپوفسفاتی
- آسیب توبولی-کلیوی به صورت اسیدوز توبولی، گلیکوزوری، اختلال در بازجذب سدیم و کلسیم
- ناهنجاری‌های هماتولوژیک ناشی از کاهش ATP داخل سلولی و ۳ و ۲ دی فسفولیپرات شامل میکرواسفروسیتوز اریتروسیت‌ها، همولیز، هیپوکسی بافتی، اختلال در کموتاکسی گلبول‌های سفید، فاگوسیتوز و از بین بردن باکتری‌ها، اختلال عملکرد پلاکتی و خونریزی گوارشی ناشی از آن.

درمان هیپوفسفاتی

☑ درمان اصلی هیپوفسفاتی مزمن بر طرف کردن اختلال زمینه‌ای است مثلاً هیپوفسفاتی ناشی از هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه به کمبود ویتامین D به درمان با کلسیم و ویتامین D به تنهایی پاسخ می‌دهد [۱].

☑ هیپوفسفاتی شدید یک اختلال الکترولیتی خطرناک است که باید به سرعت اصلاح شود. اندیکاسیون‌های درمان تزریقی عبارتند از: کاهش شدید فسفر سرم به مقادیر کمتر از 1.5 میلی‌گرم در دسی‌لیتر، تجویز همزمان گلوکز تزریقی، بروز عوارض عصبی-عضلانی، قلبی-ریوی و یا هماتولوژیک [۱].

در این موارد لازم است قبل از شروع درمان تزریقی سطح کلسیم و کراتینین سرم اندازه‌گیری شود [۱]:

- در صورت وجود هیپوکسمی قبل از شروع فسفات تزریقی ابتدا باید هیپوکسمی درمان شود.
- در صورت وجود هیپرکلسمی لازم است دوز فسفات تزریقی ۵۰ درصد کاهش داده شود.
- در صورت کراتینین بیشتر از 2.5 میلی‌گرم در دسی‌لیتر لازم است دوز فسفات تزریقی ۵۰ درصد کاهش داده شود.

☑ در بزرگسالان می‌توان فسفات را به صورت ترکیبی خنثی از نمک‌های سدیم یا پتاسیم با دوز اولیه $0.8-0.2$ میلی‌مول به ازای هر کیلو وزن بدن فسفات‌المتال هر ۶ ساعت ($50-100$ میلی‌مول ۱۰ هر ۶ ساعت) شروع کرد. دوزهای بیشتر از ۲۰ میلی‌مول هر ۶ ساعت در بیمارانی تجویز می‌شود که سطح فسفات سرمی آن‌ها کمتر از $1/1$

میلی گرم در دسی لیتر و عملکرد کلیه طبیعی باشد. در طی درمان تزریقی باید سطح فسفر و کلسیم سرم هر ۱۲-۶ ساعت پایش شود [۱].

☑ هیپوفسفاتمی خفیف‌تر (۲/۵-۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر) را معمولاً می‌توان با فسفات خوراکی، ۲۰۰۰-۷۵۰ میلی گرم فسفات المنتال در روز دوزهای منقسم درمان کرد. دوزهای بالاتر می‌تواند باعث نفخ و اسهال شود [۱].

هیپرفسفاتمی Hyperphosphatemia

محدوده طبیعی فسفر سرم ۲/۵-۴/۵ میلی گرم در دسی لیتر است. هیپرفسفاتمی با غلظت فسفات سرم بیشتر از ۵/۵ میلی گرم در دسی لیتر (۱/۸ میلی مول در لیتر) در بالغین مشخص می‌شود. محدوده طبیعی فسفر سرم در کودکان و نوزادان بیشتر از بالغین است و در این گروه سنی هیپرفسفاتمی به صورت افزایش غلظت فسفر سرم به مقادیر بیشتر از ۷ میلی گرم در دسی لیتر تعریف می‌شود [۱].

✳️ **نکته:** اندازه‌گیری سطح فسفر باید در وضعیت ناشتا انجام شود زیرا مصرف کربوهیدرات منجر به کاهش فسفر سرم می‌شود [۱].

شایع‌ترین علت هیپرفسفاتمی نارسایی مزمن کلیه است. مسمومیت با ویتامین D، هیپوپاراتیروئیدیسم، اسیدوز متابولیک و تنفسی، رابدومیولیز و سندرم لیز تومور به دنبال شیمی‌درمانی از دیگر علل هیپرفسفاتمی هستند [۱].

جدول ۱۲-۷. علل هیپرفسفاتمی [۱]

I. اختلال در دفع فسفات کلیوی	
A. نارسایی کلیه	۲. هیپرمی‌می یا هیپومی‌می شدید
B. هیپوپاراتیروئیدی	D. سودهیپوپاراتیروئیدی
۱. تکاملی	E. اکرومگالی
۲. اتوایمون	F. کلسینوز تومورال
۳. بعد از عمل جراحی گردن یا پرتودرمانی	G. هپارین درمانی
۴- جهش‌های فعال کننده در گیرنده حس‌گر کلسیم	
C. سرکوب پاراتیروئید	
۱. هیپرکلسمی مستقل از پاراتیروئید (مسمومیت با ویتامین D یا ویتامین A، سارکوئیدوز، سایر بیماری‌های گرانولوماتوز، بی‌حرکتی، متاستازهای استئولیتیک، سندرم شیر - قلیا)	
II. بار زیاد فسفات در خارج سلولی	
A. تجویز سریع فسفات اگزوژن (داخل وریدی، دهانی، رکتال)	۴- هپاتیت فولمینانت
B. آسیب دیدگی یا نکروز گسترده سلولی	۵- درمان سیتوتوکسیک
۱. صدمات له کننده	۶. کم‌خونی همولیتیک شدید
۲. رابدومیولیز	C. شیفت فسفات درون سلولی
۳. هیپرترمی	۱. اسیدوز متابولیک
	۲. اسیدوز تنفسی

تظاهرات بالینی

در هیپرفسفاتی حاد شدید تظاهرات بالینی عمدتاً به علت تشکیل رسوبات گسترده فسفات کلسیم و در نتیجه ایجاد هیپوکلسمی بروز می‌نمایند. علائم عبارتند از: تتانی، تشنج، تسریع نفروکلسیونوز (همراه با نارسایی کلیوی، هیپرکالمی، هیپرواوریمی، اسیدوز متابولیک)، کلسیفیکاسیون قلبی - ریوی و ایجاد بلوک قلبی حاد. شدت علائم بستگی به سطح فسفات سرم دارد که در آسیب‌های شدید بافتی و سندرم لیز تومور می‌تواند به مقادیر بیشتر از ۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش یابد [۱].

درمان هیپرفسفاتی

- ☑ باید درمان بیماری زمینه‌ای و محدودیت فسفات رژیم غذایی (کاهش مصرف لبنیات و نوشابه‌های گازدار) در نظر گرفته شود.
 - ☑ همدیالیز موثرترین استراتژی درمانی است و باید در مراحل زودرس هیپرفسفاتی شدید به‌خصوص در نارسایی کلیه و هیپوکلسمی علامت‌دار در نظر گرفته شود [۱].
 - ☑ در بیماران مبتلا به هیپرفسفاتی حاد که دچار نارسایی کلیوی نیستند می‌توان با دیورز سالین سطح فسفر سرم را کاهش داد. افزایش حجم مایعات می‌تواند کلیرانس کلیوی فسفات را افزایش دهد [۱].
 - ☑ در مبتلایان به هیپرفسفاتی و نارسایی کلیه جهت کاهش سطح فسفر سرم، کربنات کلسیم همراه با غذا تجویز می‌شود. هدف درمان کاهش فسفر به حدود ۴/۵-۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کاهش سطح کلسیم به کمتر از ۱۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و حاصل ضرب کلسیم در فسفر به کمتر از ۶۰ است [۱].
- R_x** Calcium Carbonate (Tab 500mg) 1-2 tab PO tid with meals; increase up to 3g in 2-4 weeks if needed.
- ☑ در صورت ادامه هیپرفسفاتی، علاوه بر درمان با کلسیم می‌توان از هیدروکسید آلومینیوم و سولامر (Sevelamer) به عنوان شلاتور فسفات (کمک به دفع فسفات و کاهش جذب نمک‌های فسفات از طریق روده) استفاده کرد [۱]. باید توجه داشت که هیدروکسید آلومینیوم نباید به مدت طولانی تجویز شود زیرا باعث مسمومیت با آلومینیوم می‌شود. از علائم آن می‌توان به بیماری استخوان آدینامیک، میوپاتی پروگزیمال، آنسفالوپاتی و آنمی اشاره کرد (همچنین مراجعه کنید به درمان نارسایی مزمن کلیوی).
 - ☑ در مسمومیت با ویتامین D مصرف نمک‌های کلسیم ممنوع است زیرا منجر به افزایش جذب کلسیم، نفروکلسیونوز و کلسیفیکاسیون بافتی می‌شود [۱].

هیپومگنیزمی Hypomagnesemia

هیپومگنیزمی معمولاً نشان دهنده کاهش واضح ذخایر منیزیم بدن است (۰/۵-۱ mmol/kg) و از علل آن می‌توان به سوء جذب روده‌ای، استفراغ طولانی مدت، اسهال یا درناژ گوارشی، اختلال در بازجذب کلیوی منیزیم، شیفیت سریع منیزیم از مایع خارج سلولی به داخل سلول‌ها، استخوان، فضای سرم و در موارد نادری اختلالات ژنتیکی اشاره کرد. کمبود تغذیه‌ای منیزیم علت شایعی نیست مگر در مبتلایان به الکلیسم [۱].

جدول ۱۳-۷. علل هیپومینیزمی [۸]

I. اختلال در جذب روده	
A. هیپومینیزمی با هیپوکلسمی ثانویه (جهش TRPM6)	C. کمبود ویتامین D
B. سندرم‌های سوء جذب	D. مهارکننده های پمپ پروتون
II. افزایش دفع از روده	
A. استفراغ طولانی مدت / اسهال	B. درناژ روده، فیستول
III. اختلال در بازجذب توپول کلیوی	
A. سندرم‌های از دست رفتن ژنتیکی منیزیم	۳. سیس پلاتین
۱. سندرم جیتلمن (Gitelman's syndrome)	۴. پنتامیدین ، فوسکارنت
۲. سندرم بارتر (Barter's syndrome)	۵. سیکلوسپورین
۳. جهش کلودین ۱۶ یا ۱۹	۶. آمینوگلیکوزیدها، آمفوترسین B
۴- جهش کانال پتاسیم (Kir4.1. Kv1.1)	۷. ستوکسیماب (cetuximab)
۵. جهش زیر واحد گامای $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATPase}$	D. سایر موارد
(FXD2)	۱. گسترش حجم مایع خارج سلولی
B. بیماری کلیوی اکتسابی	۲. هیپرالدوسترونیسم
۱. بیماری توپولوی - بینابینی	۳. SIADH
۲. بعد از انسداد، ATN (مرحله دیورتیک)	۴. دیابت قندی
۳. پیوند کلیه	۵. هیپرکلسمی
C. مواد مخدر و سموم	۶. کاهش فسفات
۱. اتانول	۷. اسیدوز متابولیک
۲. دیورتیک ها (لوپ، تیازید، اسموتیک)	۸. پرکاری تیروئید
IV. شیفت سریع از مایع خارج سلولی	
A. توزیع مجدد داخل سلولی	۱. بعد از پاراتیروئیدکتومی
۱. بهبودی از کتواسیدوز دیابتی	۲. درمان کمبود ویتامین D
۲. سندرم تغذیه مجدد	۳. متاستازهای استئوبلاستیک
۳. اصلاح اسیدوز تنفسی	C. سایر موارد
۴- کاتچول آمین ها	۱. پانکراتیت، سوختگی، تعریق بیش از حد
B. تشکیل تسریع شده استخوان	۲- بارداری (سه ماهه سوم) و شیردهی

تظاهرات بالینی

در هیپومینیزمی شدت علائم بالینی با سطح منیزیم سرم ارتباطی ندارد اما معمولاً بیماران با منیزیم سرمی بیشتر از ۱/۲ میلی گرم در دسی لیتر بدون علامت هستند. هیپومینیزمی می تواند باعث تغییرات کلی در عملکرد عصبی-عضلانی شود، این تغییرات عبارتند از: تانی، تومور، تشنج، ضعف عضلانی، آتاکسی، نیستاگموس، سرگیجه (vertigo)، آپاتی، افسردگی، تحریک پذیری، دلیریوم و سایکوز [۸]، اغما، علائم شوستک (Chvostek) و تروسو (Trousseau)، پاراستزی [۱۶]

عوارض قلبی هیپومینیزمی عبارتند از تاکی کاردی سینوسی و دیگر تاکی آریتمی های فوق بطنی، آریتمی های بطنی، اختلالات نوار قلب نظیر طولانی شدن فواصل PR و QT، مسطح و سپس معکوس شدن موج T. هیپومینیزمی

همچنین باعث افزایش احتمال مسمومیت با دیگوکسین می‌شود [۱]. از جمله اختلالات الکترولیتی که اغلب در زمینه هیپومیزمی رخ می‌دهد می‌توان به هیپوکلسمی همراه با هیپوکلسیوری و هیپوکالمی اشاره کرد، تا زمانی که هیپومیزمی درمان نشود این اختلالات الکترولیتی اصلاح نخواهد شد. هیپوکلسمی همچنین ممکن است به علت کمبود هم‌زمان ویتامین D ایجاد شود زیرا هیپومیزمی باعث اختلال در ساخت ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D، مقاومت سلول‌ها نسبت به پاراتورمون و حتی در سطوح سرمی بسیار پایین باعث اختلال در ترشح پاراتورمون می‌شود البته این اختلالات با درمان هیپومیزمی برگشت‌پذیر است [۱].

درمان هیپومیزمی

☑ هیپوکالمی، هیپوکلسمی و هیپوفسفاتی اغلب با هیپومیزمی شدید وجود دارند و باید با دقت کنترل شوند. تا زمانی که منیزیم کمتر از ۱/۲ میلی‌گرم در دسی لیتر نباشد، هیپوکلسمی بروز نمی‌کند [۱۶]. بسیار مهم است که در صورت نیاز در درمان بیماران مبتلا به هیپومیزمی، تجویز مکمل‌های کلسیم، پتاسیم، فسفات و ویتامین D مورد توجه قرار گیرد. درمان کمبود ویتامین D باید با استفاده از ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D انجام شود زیرا تجویز ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D احتمالاً از طریق مهار ترشح پاراتورمون باعث اختلال در بازجذب کلیوی منیزیم می‌شود.

☑ هیپومیزمی خفیف بدون علامت را می‌توان با نمک‌های منیزیم خوراکی مانند کلرید منیزیم (Magnesium chloride، اکسید منیزیم (MgO)، هیدروکسید منیزیم ($Mg(OH)_2$) با دوز ۳۰-۲۰ میلی‌مول در روز در دوزهای منقسم درمان کرد. دوزهای بالاتر می‌تواند باعث اسهال شود [۱]. لاکتات منیزیم، گلوکونات منیزیم و پروتئینات منیزیم (magnesium proteinate) شکل‌های خوراکی دیگر منیزیم هستند [۱۶].

R_x Magnesium Hydroxide (Susp 8%) 20-30 mmol/day PO [1]

☑ در هیپومیزمی علامت‌دار درمان اورژانس وریدی ضروری است. سولفات منیزیم ($MgSO_4$) به صورت تزریق وریدی شایع‌ترین درمان وریدی هیپومیزمی است [۱۶]، هرچند باید مراقب بود که یون سولفات آن ممکن است به کلسیم سرم و ادرار متصل شود و هیپوکلسمی ایجاد کند. درمان با استفاده از سولفات منیزیم ($MgSO_4$) عضلانی شایع نیست زیرا این تزریق دردناک است و معمولاً منیزیم کمی فراهم می‌کند [۱].

R_x Magnesium sulfate (Injection 10, 20, 50%) 1 to 4 gr or 8 - 32 mEq diluted in at least 100 ml of 5% dextrose or normal saline (0.9%) in 10 to 60min [16]

☑ در هیپومیزمی شدید را می‌توان با کلرید منیزیم ($MgCl_2$)، به صورت انفوزیون مداوم وریدی با دوز ۵۰ میلی‌مول در روز درمان کرد. در صورت کاهش فیلتراسیون گلومرولی (GFR) باید میزان انفوزیون وریدی را ۷۵-۵۰ درصد کاهش داد [۱].

☑ درمان باید تا چند روز ادامه یابد و کمبود ذخایر منیزیم داخل سلولی تأمین شود، این کمبود ممکن است ۱ تا ۱/۵ میلی‌مول به ازای هر کیلوگرم وزن باشد. در حین درمان باید منیزیم سرم هر ۲۴-۱۲ ساعت پایش شود [۱]. بیماران مبتلا به کمبود مزمن منیزیم ممکن است به بیش از ۵۰ میلی‌اکی‌والان منیزیم خوراکی (۶ گرم سولفات منیزیم در روز) نیاز داشته باشند. درمعتادان به مشروبات الکلی مبتلا به دلیریوم ترمنس و در بیمارانی که دچار هیپومیزمی شدید هستند، ممکن است در روز ۸ تا ۱۲ گرم از ولفات منیزیم عضلانی (بسیار دردناک است) یا وریدی در روز اول تجویز شود. ۱۰ تا ۱۵ میلی‌اکی‌والان اول (۱/۵ تا ۲ گرم) از ولفات منیزیم وریدی را می‌تواند در

۱ تا ۲ ساعت تجویز کرد و بعد با تجویز ۴ تا ۶ گرم در روز دنبال شود. تقریباً نیمی از منیزیم تجویز شده در ادرار از دست می‌رود [۱۶].

☑ اسپیرونولاکتون در حفظ هموستاز منیزیم و همچنین در کاهش بروز آریتمی در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب مؤثر است [۱۶].

هیپرمنیزمی Hypermagnesemia

محدوده طبیعی منیزیم سرم ۰/۷-۲/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱-۰/۷ میلی‌مول در لیتر) است. هیپرمنیزمی به ندرت در فقدان نارسایی کلیوی ایجاد می‌شود زیرا کلیه‌ها در وضعیت طبعی می‌توانند مقدار زیادی منیزیم (۲۵۰ میلی‌مول در روز) به داخل ادرار دفع کنند [۱].

جدول ۱۴-۷. علل هیپرمنیزمی [۱]

I. مصرف بیش از حد منیزیم	III. اختلال در دفع منیزیم
A. مسهل، شستشوی ارولوژیک	A. نارسایی کلیه
B. تجویز منیزیم تزریقی	B. هیپرکلسمی خانوادگی هیپوکلسموریک
II. حرکت کردن سریع از بافت‌های نرم	IV. علل دیگر
A. تروما، شوک، سپسیس	A. نارسایی آدرنال
B. ایست قلبی	B. هیپوتیروئیدی
C. سوزش	C. هیپوترمی

تظاهرات بالینی

هیپوتانسیون مقاوم به درمان با مایعات داخل وریدی و داروهای وازوپرسور می‌تواند جزء اولین تظاهرات بالینی باشد. کاهش رفلکس‌های تاندونی عمقی در منیزیم سرمی بیشتر از ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر دیده می‌شود. در سطوح بالاتر منیزیم سرم (بیشتر از ۴/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) اتساع عروقی و بلوک عصبی-عضلانی رخ می‌دهد. ممکن است تهوع، خواب‌الودگی و ضعف پیشرفت کند و در نهایت به نارسایی تنفسی، فلج عضلانی و کما منجر شود. سایر تظاهرات بالینی در مقادیر بالاتر منیزیم عبارتند از: کاهش حرکات دستگاه گوارش و ایلئوس، فلاشینگ، اتساع مردمک‌ها، برادی کاردی حمله‌ای، طولانی شدن فواصل PR و QT، پهن شدن کمپلکس QRS، بلوک قلبی، آسیستول [۱].

درمان هیپرمنیزمی

☑ شناسایی و رفع منشأ هیپرمنیزمی ضروری است. آنتی‌اسیدها یا سایر داروهای حاوی منیزیم باید قطع شوند تا آن که منیزیم اضافی توسط کلیه‌ها دفع شود [۱].

☑ اگر نارسایی کلیه وجود نداشته باشد، تجویز مایعات وریدی [۱، ۱۶] و به دنبال آن ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم فوروزماید وریدی توصیه می‌شود [۱۶].

- ☑ استفاده از مسهل‌ها یا انماهای بدون منیزیم در پاکسازی دستگاه گوارش از منیزیم کمک کننده است [۱].
- ☑ با تجویز کلسیم وریدی بهبود گذرایی در علائم و نشانه‌های هیپرمنیزمی ایجاد می‌شود [۱] زیرا کلسیم بلوک کانال‌های کلسیمی به واسطه افزایش منیزیم را خنثی می‌کند. هیپرمنیزمی شدید علامت‌دار را می‌توان ۱۰ میلی‌لیتر کلرید کلسیم ۱۰ درصد وریدی درمان کرد. سپس می‌توان ۴۰ تا ۶۰ میلی‌لیتر دیگر در طی ۲۴ ساعت بعدی تجویز کرد [۱۶].
- ☑ در صورت لزوم حمایت تنفسی و ضربان‌ساز مصنوعی باید قرار داده شود [۱].
- ☑ درنارسایی کلیه شدید برای درمان قطعی نیاز به همودیالیز است. [۱]

منابع

1. Endocrinology and Metabolism. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 2651- 3023.
2. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline D. Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide, Eighth Edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2016 //.
3. Glaser N. Clinical features and diagnosis of diabetic ketoacidosis in children and adolescent, Treatment and complication of diabetic ketosis in children and adults. In UpToDate 2019.
4. Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H. Williams textbook of endocrinology, 13th edition. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2015.
5. Benjamin IJ, Griggs RC, Fitz JG, Wing EJ. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. 9th edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2016.
6. Ross DS. Thyroid Storm in UPToDate 2019.
7. Ross DS. Treatment of primary hypothyroidism in adults. in: UptoDate 2019.
8. Nieman LK. Treatment of adrenal insufficiency in adults. In: UpToDate 2019.
9. Drug information in: UptoDate 2020.
10. Khosla S. Hypercalcemia and hypocalcemia. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 312-5.
11. Goltzman D. Clinical manifestations of hypocalcemia & Treatment of hypocalcemia In UpToDate. 2019.
12. Goldberger AL. Electrocardiography. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 1676- 83.
13. Shane E. Clinical manifestations of hypercalcemia. In UpToDate 2019.
14. Goldberger A.L. Atlas of electrocardiography In: Harrison's principals of internal medicine. 19th ed. In: Kasper D.L, Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D. L., Jameson J.L., editors. NewYork: McGrawHill Education; 2015. p. 269e1-17.
15. Shane E, Berenson JR. Treatment of hypercalcemia. In UpToDate 2019.
16. Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Stapczynski JS, Cline DM, et al. Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide, Ninth Edition. New York: Mc Graw Hill; 2020.

فصل هشتم

اورژانس‌های روماتولوژی، مفصلی و عضلانی اسکلتی

ویرایش سوم (۱۴۰۰)، دکتر مهدیه مظاهریان، مهدی موسوی

ویرایش دوم (۱۳۸۷) دکتر مهدی موسوی

ویرایش اول (۱۳۸۴) دکتر مهدی موسوی

رویکرد به بیماری‌های مفصلی و اسکلتی - عضلانی

هدف از ارزیابی اسکلتی-عضلانی شکل دادن یک تشخیص افتراقی است که منجر به تشخیص دقیق و درمان به موقع و در عین حال اجتناب از انجام تست‌های تشخیصی اضافی و درمان‌های غیرضروری می‌شود. چندین وضعیت اورژانسی وجود دارد که باید به سرعت تشخیص داده شود تا از عوارض شدیدی که موجب از کار افتادگی یا مرگ و میر می‌شوند پیشگیری شود. این تشخیص‌های دارای علامت قرمز (red flag) شامل آرتریت سپتیک، آرتریت حاد ناشی از کریستال (مانند نقرس) و شکستگی هستند. در صورت شروع حاد درد اسکلتی-عضلانی تک مفصلی یا کانونی می‌توان به هر یک از این اختلالات مشکوک شد [۱].

در اکثر افراد با شکایت اسکلتی-عضلانی می‌توان با یک شرح حال کامل و یک معاینه فیزیکی سیستمیک و اسکلتی-عضلانی جامع به تشخیص دست یافت. ابتدا باید تعیین نمود که آیا شکایت اسکلتی-عضلانی نشان دهنده اختلالی با علامت قرمز است یا خیر. ارزیابی باید ادامه یابد تا مشخص شود که آیا شکایت مورد نظر منشأ مفصلی دارد یا غیر مفصلی؛ ماهیت التهابی دارد یا غیرالتهابی؛ حاد است یا مزمن و از نظر توزیع لوکالیزه (منوآرتریت) است یا گسترده (پلی‌آرتریت). با این رویکرد نوع تظاهر اسکلتی-عضلانی مشخص می‌شود (منوآرتریت التهابی حاد یا یک درد گسترده غیرمفصلی غیرالتهابی مزمن) و احتمال سایر تشخیص‌های محتمل کاهش یابد [۱].

منشأ مفصلی در مقابل منشأ غیر مفصلی

ساختمان‌های مفصلی عبارتند از سینوویوم، مایع سینوویال، غضروف مفصلی، لیگامان‌های داخل مفصلی، کپسول مفصل و استخوان اطراف مفصلی. ساختمان‌های غیرمفصلی یا پری‌آرتیکولار شامل لیگامان‌های خارج مفصلی پشתיبان، تاندون‌ها، بورس‌ها، عضله، فاسیا، استخوان، عصب و پوست روی مفصل نیز می‌تواند در روند پاتولوژیک درگیر باشد [۱].

اختلالات مفصلی با درد عمقی یا منتشر مفصل، درد یا محدودیت دامنه حرکت در حرکات اکتیو و پسیو مفصل، تورم (ناشی از پرولیفراسیون سینوویال، افوزیون یا بزرگ شدن استخوان) کریپتاسیون، ناپایداری، قفل شدگی و دفورمیتی مفصل مشخص می‌شود. در مقابل در اختلالات غیرمفصلی تمایل بر این است که دامنه حرکات اکتیو ولی نه پسیو دردناک باشد. اختلالات پری‌آرتیکولار اغلب تندرست نقطه‌ای یا کانونی در مناطق نزدیک

ساختمان‌های مفصلی ایجاد می‌کند؛ ممکن است به اطراف انتشار داشته باشند یا به دنبال یک حرکت یا وضعیت خاص پدید آیند. علاوه بر این در اختلالات غیرمفصلی به‌ندرت تورم، کریپتاسیون، ناپایداری یا دفورمیتی خود مفصل دیده می‌شود [۱].

اختلالات التهابی در مقابل اختلالات غیر التهابی

اختلالات التهابی ممکن است عفونی (نایسر یا گنوره، میکوباکتریوم توپرکلوزیس)، ناشی از کریستال (نقرس، نقرس کاذب)، ناشی از اختلالات اتوایمیون (لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت روماتوئید)، واکنشی (تب روماتیسمی، آرتریت واکنشی) یا ایدیوپاتیک باشد. اختلالات التهابی با وجود علامت اصلی التهاب (قرمزی، گرمی، درد، تورم)، نشانه‌های سیستمیک (خستگی، تب، راش، کاهش وزن)، شواهد آزمایشگاهی التهاب (افزایش ESR یا CRP، ترومبوسیتوز، آنمی ناشی از بیماری مزمن، هیپوآلبومینمی) شناخته می‌شوند. خشکی مفصلی در اختلالات اسکلتی - عضلانی مزمن شایع است. مدت زمان خشکی مفصلی در اختلالات التهابی مانند آرتریت روماتوئید یا پلی میالژیا روماتیکا می‌تواند طولانی (چندین ساعت) باشد و این خشکی مفصلی با فعالیت بهبود می‌یابد. در مقابل خشکی متناوب که پدیده ژل (gel phenomenon) نیز نامیده می‌شود مشخصه اختلالات غیرالتهابی مانند استئوآرتریت است؛ مدت آن کوتاه‌تر (کمتر از ۶۰ دقیقه) است و با فعالیت تشدید می‌شود [۱].

خستگی می‌تواند همراه با التهاب دیده شود همان طور که در آرتریت روماتوئید و پلی میالژیا روماتیکا یافت می‌شود. همچنین می‌تواند عارضه فیبرومیالژی (یک اختلال غیرالتهابی)، درد مزمن، خواب نامناسب، افسردگی، آنمی، نارسایی قلبی، اندوکرینوپاتی یا سوءتغذیه باشد.

اختلالات غیرالتهابی می‌توانند با تروما (پارگی روتاتورکاف)، استفاده مکرر (بورسیت، تاندینیت)، تخریب یا بازسازی غیرموثر (استئوآرتریت)، نوپلاسم (سینوویت ویلوندولار پیگمانته) یا تقویت درد (فیبرومیالژی) مرتبط باشند. این اختلالات اغلب با درد، بدون گرمی یا تورم سینوویال، فقدان تظاهرات التهابی یا سیستمیک، وجود پدیده ژل در طول روز به جای خشکی صبحگاهی و یافته‌های آزمایشگاهی طبیعی (با توجه به سن) یا منفی مشخص می‌شود.

نکات مهم در شرح حال

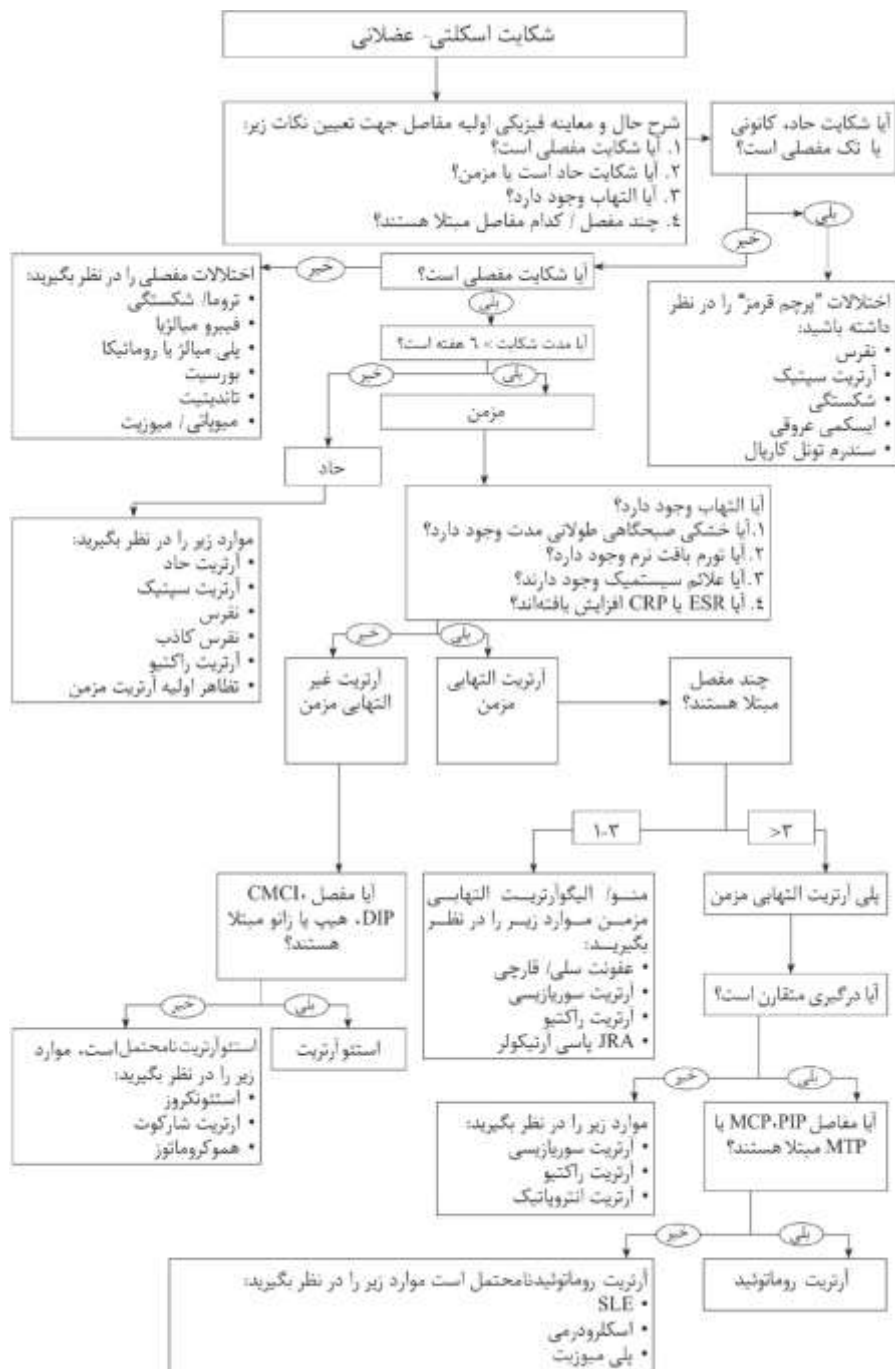
ویژگی‌های شرح حال می‌تواند سرنخ‌های مهمی برای تشخیص فراهم نماید.

☑ لوپوس اریتماتوی سیستمیک و آرتریت واکنشی بیشتر در افراد جوان دیده می‌شود؛ در حالی که آرتریت روماتوئید (RA) و فیبرومیالژی در افراد میان سال و استئوآرتریت و پلی میالژیا روماتیکا در بین افراد مسن شایع‌تر است [۱].

☑ نقرس، اسپوندیلوآرتریت‌ها و اسپوندیلیت آنکیلوزان در آقایان و در مقابل آرتریت روماتوئید (RA)، فیبرومیالژی و لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) در خانم‌ها شایع‌تر هستند [۱].

شکل ۱-۸ (صفحه بعد) الگوریتم تشخیصی شکایات اسکلتی - عضلانی [۱]

CMC, carpometacarpal; CRP, C-reactive protein; DIP, distal interphalangeal; ESR, erythrocyte sedimentation rate; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MCP, metacarpophalangeal; MTP, metatarsophalangeal; PIP, proximal interphalangeal; PMR, polymyalgia rheumatica; SLE, systemic lupus erythematosus.



- ✓ پلی‌میالژیا روماتیکا، آرتریت سلول غول‌پیکر و گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (GPA): که قبلاً گرانولوماتوز و گتر نامیده می‌شد) اغلب در سفیدپوستان دیده می‌شود؛ در حالی که سارکوئیدوز و لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) بیشتر در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار دیده می‌شود [۱].
- ✓ تجمع فامیلی در اسپوندیلیت آنکیلوزان، نفرس و گره‌های هبردن ناشی از استوآرتریت بیش از سایر اختلالات دیده می‌شود [۱].
- ✓ شروع اختلالاتی مانند آرتریت سپتیک یا نفرس، ناگهانی و شدید است در حالی که آرتریت روماتوئید اوستوآرتریت و فیبرومیالژی اغلب با سر و صدای کمتری تظاهر می‌یابند [۱].
- ✓ شکایات اسکلتی - عضلانی بیمار می‌تواند سیر تکاملی متفاوتی داشته باشد که می‌توان آن‌ها را به انواع مزمن (استوآرتریت)، متناوب (آرتریت ناشی از بیماری لایم، کریستالوپاتی‌ها)، مهاجر (تب روماتیسمی، آرتریت گنوکوکی یا ویروسی)، با ماهیت افزایشنده (آرتریت روماتوئید، آرتریت سوربازیمی) طبقه بندی کرد [۱].
- ✓ چنانچه علائم و نشانه‌های اختلالات اسکلتی - عضلانی کمتر از ۶ هفته طول بکشد، حاد و اگر بیشتر از ۶ هفته طول بکشد مزمن در نظر گرفته می‌شود. آرتروپاتی‌های حاد بیشتر تمایل دارند که عفونی، ناشی از کریستال یا واکنشی باشند. اختلالات مزمن شامل آرتریت‌های غیرالتهابی یا ایمنولوژیک (مانند استوآرتریت و آرتریت روماتوئید) و اختلالات غیرمفصلی (مانند فیبرومیالژی) هستند [۱].
- ✓ اختلالات مفصلی بر اساس تعداد مفاصل درگیر به انواع مونوآرتیکولر (یک مفصل)، الیگوارتیکولر یا پاسی آرتیکولر (دو یا سه مفصل) و پلی‌آرتیکولر (چهار مفصل یا بیشتر) طبقه بندی می‌شوند. آرتریت ناشی از کریستال و آرتریت سپتیک اغلب به صورت مونوآرتیت یا الیگوارتیت تظاهر می‌یابند؛ در حالی که اوستوآرتریت و آرتریت روماتوئید (RA) اختلالاتی پلی‌آرتیکولر هستند [۱].
- ✓ اختلالات روماتولوژیک غیرمفصلی را می‌توان تحت عنوان کانونی (focal) یا گسترده (widespread) طبقه‌بندی کرد. شکایات ثانویه به تاندینیت یا سندرم تونل کارپال معمولاً کانونی هستند در حالی که ضعف و میالژی ناشی از پلی‌میوزیت یا فیبرومیالژی به صورت منتشرتر بروز می‌کند [۱].
- ✓ درگیری مفصلی در آرتریت روماتوئید (RA) متقارن و در مقابل در اسپوندیلوآرتیت‌ها، نفرس، آرتریت واکنشی و سارکوئیدوز نامتقارن است. اوستوآرتریت (OA) و آرتریت سوربازیمی می‌تواند متقارن یا نامتقارن باشد [۱].
- ✓ در آرتریت روماتوئید (RA) و اوستوآرتریت (OA) اغلب اندام فوقانی درگیر می‌شود؛ در حالی که آرتریت اندام تحتانی مشخصه آرتریت واکنشی و نفرس است. درگیری اسکلت محوری بدن در اوستوآرتریت (OA) و اسپوندیلیت آنکیلوزان شایع ولی در آرتریت روماتوئید (RA) نادر است (با یک استثناء قابل توجه در مورد ستون فقرات گردنی) [۱].
- ✓ تاریخچه بالینی همچنین باید رویدادهای مستعد کننده مانند تروما (نکروز استخوان، پارگی منیسک)، تجویز دارو، عفونت‌های قبلی یا همزمان (تب روماتیسمی، آرتریت واکنشی، هپاتیت) و سایر اختلالاتی که ممکن است در ایجاد شکایت بیمار نقش داشته باشند را مشخص کند. به عنوان مثال برخی از بیماری‌های زمینه‌ای خاص می‌توانند با عوارض اسکلتی - عضلانی همراه باشند. این وضعیت به ویژه در زمینه دیابت (سندرم تونل کارپال)، نارسایی کلیوی (نفرس)، افسردگی یا بی‌خوابی (فیبرومیالژی)، میلوم (کمردرد)، سرطان (میوزیت) و پوکی استخوان (شکستگی) دیده می‌شود [۱].

☑ تظاهرات سیستمیک ممکن است همراه بیماری روماتیسمی باشند مثل تب در لوپوس و عفونت؛ راش در آرتریت پسوریاتیک و لوپوس، رایترو در موماتومیوزیت؛ میالژی و ضعف در پلی‌میوزیت و پلی‌میالژی روماتیکا؛ و خشکی صبحگاهی در آرتریت‌های التهابی.

☑ برخی بیماری‌ها با درگیری سایر اعضای بدن شامل چشم‌ها (بیماری بهجت، سارکوئیدوز، اسپوندیلوآرتریت)، دستگاه گوارش (اسکلرودرمی، بیماری التهابی روده)، دستگاه ادراری- تناسلی (آرتریت واکنشی، گنوکوسمی) و دستگاه عصبی (بیماری لایم، واسکولیت‌ها) همراه هستند [۱].

☑ میزان بروز بیماری‌های روماتیسمی با افزایش سن، افزایش می‌یابد به گونه‌ای که ۵۸ درصد افراد با سن بیشتر از ۶۵ سال شکایات مفصلی خواهند داشت. در بیماران سالمند اختلالات اسکلتی- عضلانی اغلب تشخیص داده نمی‌شوند زیرا در این افراد ممکن است علائم و نشانه‌ها بی‌سر و صدا باشند؛ نادیده گرفته شوند و یا توسط بیماری‌های زمینه‌ای همراه پوشانده شوند. این مشکلات با کاهش میزان اعتماد به یافته‌های آزمایشگاهی در سالمندان همراه هستند که معمولاً دارای نتایج آزمایشگاهی غیرطبیعی در غیاب بیماری هستند. به عنوان مثال ممکن است ESR به طور همراه کننده‌ای بالا باشد. همچنین تیترو مثبت برای RF و ANA در حدود ۱۵ درصد از بیماران مسن دیده می‌شود [۱].

اگرچه تقریباً تمام اختلالات روماتیسمی می‌توانند در افراد مسن دیده شود اما بیماران مسن به ویژه مستعد اوستئوآرتریت (OA)، استئوپروز و شکستگی‌های ناشی از آن، نقرس، نقرس کاذب، پلی‌میالژیا روماتیکا، واسکولیت‌ها و اختلالات ناشی از مصرف داروها هستند. رویکرد به شکایات اسکلتی- عضلانی در افراد مسن باید مشابه سایر بیماران باشد ولی با تأکید بر شناسایی عوارض مفصلی احتمالی، بیماری‌های طبی همزمان و درمان‌های لازم [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی

یک هدف مهم در برخورد اولیه با بیماران مبتلا به اختلالات روماتولوژیک تعیین این نکته است که آیا اقدامات تشخیصی اضافی مورد نیاز است یا درمان فوری. ارزیابی‌های بیشتر در موارد زیر اندیکاسیون دارد: اختلالات تک مفصلی، اختلالات تروماتیک یا التهابی، وجود یافته‌های نورولوژیک، تظاهرات سیستمیک، علائم مزمن (بیشتر از ۶ هفته)، عدم پاسخ به درمان‌های علامتی [۱].

☑ ارزیابی سلول‌های خون (CBC) و یک واکنش‌گر فاز حاد (ESR یا CRP) که به افتراق اختلالات التهابی از غیرالتهابی کمک می‌کنند، ارزان و انجام آن آسان است. لکوسیتوز، ترومبوسیتوز، افزایش ESR و CRP در عفونت، التهاب، اختلالات اتوایمون، بدخیمی‌ها، بارداری، نارسایی کلیه، سن بالا و هیپرلیپیدمی دیده می‌شود. افزایش شدید ESR و CRP به ندرت در غیاب شواهد یک بیماری جدی مانند سپسیس، پلوروپیکاردیت، پلی‌میالژیا روماتیکا، آرتریت سلول غول‌پیکر و بیماری استیل بالغین دیده می‌شود [۱].

☑ اندازه‌گیری اسید اوریک سرم در تشخیص نقرس و ارزیابی پاسخ به درمان‌های کاهنده اورات مفید است. اسیداوریک فرآورده نهایی متابولیسم پورین است و در بیشتر موارد از طریق ادرار دفع می‌شود. سطوح نرمال اسیداوریک سرم در آقایان ۴-۸/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در خانم‌ها ۳-۵/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (به دلیل اثرات اوریکوزوریک استروژن) است. میزان اسید اوریک ادرار در حالت طبیعی کمتر از ۷۵۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت است. اگرچه هیپراوریسمی به ویژه مقادیر بالای ۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با افزایش میزان بروز نقرس و سنگ کلیه

همراه است اما سطوح سرمی اسیداوریک می‌تواند با شدت بیماری مفصلی ارتباطی نداشته باشد. هدف از درمان پایین آوردن میزان اورات سرم به مقادیر کمتر از ۶ میلی گرم در دسی لیتر است [۱].

جدول ۱- ۸. اختلالات اسکلتی - عضلانی ناشی از مصرف داروها [۱]

آرتراژی

کینیدین، سایمتیدین، بتابلوکرها، کینولون‌ها، مصرف مزمن آسیکلوویر، اینترفرون‌ها، اینترلوکین ۲، نیکاردیپین، واکسن‌ها، ریقابوتین، مهارکننده‌های آروماتاز، مهارکننده‌های HIV، پروتاز، مهارکننده‌های DPP-4 (سیتاگلیپتین، لیناگلیپتین، آلوگلیپتین)، مهارکننده‌های کنترل گاه (checkpoint inhibitors) مانند nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab

میالژی / میوپاتی

گلوکوکورتیکوئیدها، پنی سیلامین، هیدروکسی کلروکین، زیدوودین، لووآستاتین، سیموآستاتین، آنورواستاتین، پراواستاتین، کلوفیبرات، آمبودارون، اینترفرون، اینترلوکین ۲، الکل، کوکائین، پاکلی تاکسل، دوستاکسل، ایماتینیب مسیلات (imatinib mesylate)، کلشی سین، کینولون‌ها، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، مهارکننده‌های پروتاز، مهارکننده‌های کنترل گاه (checkpoint inhibitors)

پارگی تاندون / تاندینیت

کینولون‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، ایزوترتینوئین، استاتین‌ها، مهارکننده‌های آروماتاز، تزریقات کلاژناز

نقرس

دیورتیک‌ها، آسپرین، داروهای سیتوتوکسیک، سیکلوسپورین، الکل، moonshine، اتامبوتول، نوشیدنی‌های غیر الکلی حاوی فروکتوز

لوپوس ناشی از دارو

مهارکننده‌های پمپ پروتون، بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم (دیلتیازم)، مهارکننده‌های ACE، مهارکننده‌های TNF، تربینافین، اینترفرون‌ها (آلفا، بتا ۱)، پاکلی تاکسل، دوستاکسل، جمسیتابین، کاپسیتابین، مهارکننده‌های آروماتاز، هیدروکلروتیازید

نکروز استخوان / شکستگی‌های آتیپیک

گلوکوکورتیکوئیدها، الکل، پرتوتابی، بیس فوسفونات‌ها

استئوپنی

گلوکوکورتیکوئیدها، مصرف مزمن هپارین، فنی توئین، مهارکننده‌های آروماتاز، درمان ضد آندروژن، تیزاولیدینون‌ها

پسوریازیس

مهارکننده‌های TNF، بتابلوکرها، لیتیوم، هیدروکسی کلروکین، کلروکین، مینوسیکلین، مهارکننده‌های ACE، تربینافین

اسکلرودرمی

وینیل کلرید، بلثومایسین، باریسی تینیب، پنتازوسین، حلال‌های آلی، کربی دوپا، تریپتوفان، روغن کلزا

پدیده رینو

سیس پلاتین، بلثومایسین، بتابلوکرها، کلونیدین، بروموکریپتین، آکالوئیدهای ارگوت، کوکائین، متیل فنیدات، دکستروآمفتامین، فن ترامین، درمان با اینترفرون

واسکولیت‌ها

آلوپورینول، آمفتامین‌ها، کوکائین (اغلب آلوده به لوامیزول)، کانایس، تیزاید، پنی سیلامین، پروپیل تیواراسیل، مونته‌لوکاست، مهارکننده‌های TNF، واکسن هپاتیت B، تری متوپریم / سولفامتوکسازول، مینوسیکلین، هیدرالازین ACE، آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین TNF، فاکتور نکروز تومور.

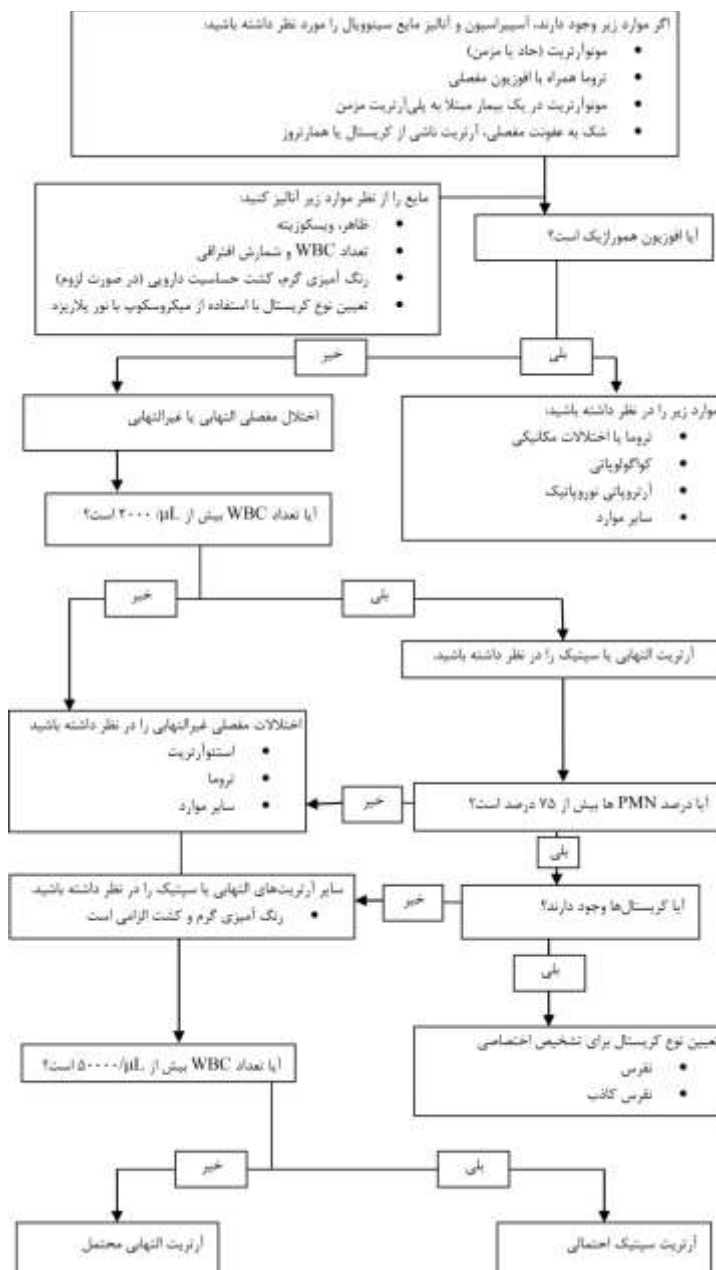
☑️ آزمون‌های سرولوژیک مانند فاکتور روماتوئید (RF)، آنتی‌بادی ضدنوکلئار (ANA)، آنتی‌بادی ضدپپتید سیترولینه حلقوی (anti-CCP)، سطوح کمپلمان‌ها، آنتی‌بادی ضد سیتوپلاسم نوتروفیل (ANCA) و ... باید در مواردی درخواست شود که شواهد بالینی به نفع تشخیص خاص مربوط وجود داشته باشد؛ زیرا ارزش غربال‌گری این تست‌ها بسیار پایین است [۱].

☑️ **آسپیراسیون مایع سینوویال** و آنالیز آن همیشه در مونوآرتрит حاد یا زمانی که شک به آرتروپاتی عفونی یا ناشی از کریستال وجود داشته باشد ضروری است. مایع سینوویال باید به سرعت از نظر ظاهر، ویسکوزیته، تعداد سلول و وجود کریستال مورد آنالیز قرار گیرد. اندازه‌گیری سطح گلوکز، پروتئین، لاکتات دهیدروژناز، اسید لاکتیک یا اتو آنتی‌بادی‌ها در مایع سینوویال توصیه نمی‌شود؛ زیرا این آزمون‌ها ارزش تشخیصی ندارند [۱]. مایع سینوویال طبیعی شفاف یا به رنگ کاهی کم رنگ و چسبنده (بیشتر به دلیل میزان بالای هیالورونات) است. میزان چسبندگی (ویسکوزیته) مایع سینوویال با خارج کردن قطره قطره آن از سرنگ مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. به طور طبیعی به دنبال هر قطره از مایع سینوویال یک حالت چسبندگی به صورت اثر رشته‌ای و تشکیل دنباله بلند وجود دارد. مایع سینوویال غیرالتهابی شفاف، چسبنده، به رنگ زرد کهربایی با تعداد سلول سفید (WBC) ۲۰۰۰ در میکرولیتر، با برتری سلول‌های تک هسته‌ای است [۱].

مایع سینوویال التهابی، کدر و زرد رنگ همراه با افزایش تعداد WBC (۵۰۰۰-۲۰۰۰ در میکرولیتر) با برتری پلی‌مورفونوکلئار (PMN) است. ویسکوزیته و میزان هیالورونات در مایع التهابی کاهش می‌یابد و یک دنباله کوتاه پس از خروج هر قطره از مایع سینوویال دیده می‌شود یا هیچ گونه دنباله‌ای دیده نمی‌شود. مایع سینوویال عفونی، کدر و چرکی با تعداد بیش از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر با برتری PMN (بیش از ۷۵ درصد) و ویسکوزیته پایین است. چنین افزونی‌هایی معمولاً در آرتريت سپتیک یافت می‌شوند اما ممکن است در آرتريت روماتوئید (RA) یا نفرس نیز دیده شود. مایع سینوویال خونی ممکن است در تروما، همارتروز و آرتريت نوروپاتیک دیده شود [۱].

☑️ کریستال‌های اورات منوسدیم (در نفرس) به وسیله میکروسکوپ با نورپلاریزه به صورت کریستال‌های بلند سوزنی شکل با انکسار مضاعف منفی و اغلب داخل سلولی مشاهده می‌شوند. کریستال‌های پیرو فسفات دی‌هیدرات کلسیم (در کندروکالسیوز و نفرس کاذب) اغلب به شکل کریستال‌های کوتاه لوزی شکل با انکسار مضاعف مثبت دیده می‌شوند [۱].

☑️ در صورت شک به عفونت، لازم است رنگ آمیزی مایع سینوویال به روش گرم و کشت انجام شود. در صورت شک به آرتريت گنوکوکی لازم است آزمون‌های تقویت اسیدنوکلئیک (PCR) جهت تشخیص عفونت کلامیدیا تراکوماتیس یا نیسریا گونه‌آورد استفاده قرار گیرد. در بیماران مبتلا به مونوآرتريت مزمن، مایع سینوویال باید برای بررسی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و قارچ‌ها کشت داده شود. باید توجه داشت که آرتريت ناشی از کریستال و آرتريت سپتیک ممکن است به طور همزمان یک مفصل را درگیر نمایند [۱].



شکل ۲-۸. رویکرد الگوریتمی به کاربرد و تفسیر آسیب‌رسانی و آنالیز مایع سینوویال [۷]

اقدامات درمانی برای بیماری‌های مفاصل



استامینوفن

استامینوفن برای درد غیرالتهابی موثر است. دوز کمتر از ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز خطر عوارض جدی دستگاه گوارش را افزایش نمی‌دهد؛ عملکرد پلاکت را تغییر نمی‌دهد؛ ممکن است در مصرف بیش از حد مزمین یا حاد باعث سمیت کبدی شود. در بزرگسالان مسن در معرض خطر ابتلا به کبدی هستند (از جمله استفاده منظم از الکل، سوء تغذیه) یا اختلال عملکرد اعضای بدن، از دوز روزانه کمتری (حداکثر ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز) استفاده شود یا از آن اجتناب شود [۲].

R_x Acetaminophen or paracetamol (Tab 325, 500mg) 325 to 650 mg q4-6 h or 1000 mg q6 h up to three times per day; max 3000mg/day [2]

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (Non-steroidal anti-inflammatory drugs = NSAIDs)

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی با مهار COX-2, COX-1 آثار ضدالتهابی خفیف تا متوسط دارند. در صورتی که یک دارو در عرض ۲ تا ۳ هفته موثر نباشد باید داروی دیگر آزمایش شود [۳].

☑ گروه‌های عمده داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی عبارتند از:

۱) **سالیسیلات‌های** استیل مثل آسپرین (aspirin) یا غیراستیل مثل دیفلونیزال (diflunisal)، کولین منیزیم تری‌سیکلات (choline magnesium trisalicylate)، سالیلات (salsalate) [۲]؛

۲) **پروپوینیک اسیدها** (propionic acids) شامل ایبوپروفن (ibuprofen)، ناپروکسن (naproxen)، کتوپروفن (ketoprofen)، فلوربپروفن (flurbiprofen) اکسaprozin (oxaprozin) [۲]؛

۳) **استیک اسیدها** (acetic acids) شامل دیکلوفناک (diclofenac)، ایندومتاسین (indomethacin)، تولمتین (Tolmetin)، اتودولاک (etodolac)، سولینداک (sulindac) [۲]، کتورولاک (ketorolac)؛

۴) **اکسیکام‌ها** (oxicams): مثل پیروکسیکام (piroxicam) و ملوکسیکام (meloxicam) [۲]؛

۵) **فنومات‌ها** (fenamates) مثل مفنامیک‌اسید (mefenamic acid)، مکلوفناتام (meclofenamate) [۲]؛

۶) **غیراسیدی‌ها** مثل نابومتون (nabumetone) [۲]؛

۷) **مهارکننده‌های انتخابی Cox-II** مثل سلکوکسیب (celecoxib) و اتوریکوکسیب (etoricoxib)

☑ تمامی داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی غیرانتخابی برای درمان شرایط دردناک و التهابی حاد و مزمن موثر هستند و می‌توانند نیاز به مخدرها را کاهش دهند. از این بین، بعضی داروها مانند ناپروکسن و ایبوپروفن کوتاه اثر و متوسط اثر و بعضی طولانی اثرند که داروهای کوتاه اثر برای بیشتر بیماران ترجیح داده می‌شوند. تمامی این داروها خطر گاستروپاتی وابسته به سن و دوز دارند و ممکن است باعث اختلال در عملکرد کلیه شوند؛ به‌علاوه به‌طور معکوس عملکرد پلاکت را مهار می‌کنند و می‌توانند اثرات قلبی محافظت‌کننده آسپرین را تغییر دهند [۲]. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه، بیماران مبتلا به خونریزی دستگاه گوارش، اختلال عملکرد پلاکت، کاهش برون‌ده قلبی، هیپرتانسیون با کنترل سخت، هیپوولمی، هیپوناترمی، آسم حساس به آسپرین یا سیروز باید از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) اجتناب شود [۲].

تهوع و سوء هضم اغلب به تجویز هم زمان مهارکننده‌های H_2 (مثل فاموتیدین) یا مهارکننده‌های پمپ پروتون (مثل امپرازول یا پنتوپرازول) یا تغییر داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی پاسخ می‌دهد. اغلب موارد خونریزی گوارشی جدی بدون علائم گوارشی قبلی روی می‌دهند. تجویز میزوپروستول (Misoprostol)، فاموتیدین (Famotidine) با دوز بالا (۴۰ میلی‌گرم خوراکی ۲ بار در روز)، یا امپرازول (Omeprazole) ۲۰ میلی‌گرم روزانه باعث کاهش خطر زخم معده یا دوازدهه می‌شود (رجوع کنید به بحث خونریزی گوارشی از فصل ۵). تحریک مستقیم گوارشی را می‌توان با تجویز همزمان دارو با غذا یا تجویز داروهای پوشش‌دار و یا تجویز حداقل دوز موثر کاهش داد [۳]، ولی تجویز داروهای تزریقی یا غیر خوراکی باعث رفع احتمال عوارض گوارشی نمی‌شود.

☑ **استیل سالیسیلیک اسید** یا آسپرین امروزه به‌ندرت برای درمان درد مزمن و التهاب استفاده می‌شود. این دارو بر خلاف سایر انواع داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، عملکرد پلاکت را برای کل طول عمر پلاکت به‌طور برگشت ناپذیر مهار می‌کند (۷ تا ۱۰ روز) [۲].

R_x Aspirin (Tab ASA 325, 500mg) 325 - 650mg q4-6 h, max 4000mg/day [2]

☑ **ناپروکسن** انتخاب خوبی برای درمان درد حاد یا مزمن و التهاب در بیشتر بیماران است. با این حال، باید توجه داشت که دوزهای بالای ناپروکسن (به عنوان مثال، ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) ممکن است نسبت به دوزهای مقایسه شده سایر داروهای این خانواده سمیت قلبی عروقی داشته باشد [۲].

R_x Naproxen (Tab 250, 500mg, supp 500mg) 250-500mg q12h; max 1250 mg/day (acute), 1000mg/day (chronic) [2]

☑ **ایبوپروفن** با دوز ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم دارای اثر ضددرد قابل مقایسه با ۶۵۰ میلی‌گرم استامینوفن یا آسپرین است. مدت اثر کوتاهی دارد [۲] و جایگزین مفیدی برای ناپروکسن در بیماران با خطر قلبی عروقی است.

R_x Ibuprofen (Tab 200, 400mg, Susp 100mg/5ml) 400 mg q4 - 6 h; max 3200 mg/day (acute), 2400 mg/day (chronic) [2]

☑ **دیکلوفناک** همچنین به صورت موضعی، محلول و ژل برای درمان دردهای عضلانی - اسکلتی و اوستئوآرتریت مفاصل سطحی موجود است که ممکن است در ترکیب با یا به عنوان جایگزینی برای داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی سیستمیک مفید باشد [۲].

R_x Diclofenac (Tab 25, 50mg, Supp 50mg, Injection 75mg/3ml) 50mg q8h; max 150mg/day [2] (Extended release Tab/ Cap 100mg) 1 tab daily or bid

☑ **ایندومتاسین** برای درمان نقرس حاد و انواع خاص سردرد مفید است و نسبت به سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی عوارض اعصاب مرکزی بیشتری دارد (مثل سردرد) و آثار مهاری قابل توجهی بر ساخت پروستاگلندین کلیوی دارد [۲].

R_x Indomethacin (Cap 25mg, Supp 50, 100mg) 25-50mg q8-12 h; (Extended release Tab/ Cap 75mg) 75mg or bid; max 150mg/day [2]

☑ **پیروکسیکام** گزینه‌ای طولانی‌اثر برای درمان درد مزمن و التهاب در مواردی است که سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی پاسخگو نیستند. دوزهای ۲۰ میلی‌گرم روزانه خطر عوارض جدی دستگاه گوارش را افزایش می‌دهد و بنابراین درمان هم‌زمان با داروهای محافظت‌کننده دستگاه گوارش توصیه می‌شود. همچنین این دارو به‌ندرت با واکنش‌های آلرژیک پوستی جدی، از جمله سندرم استیونس-جانسون همراه است [۲].

R_x Piroxicam (Cap 10mg, Supp 20mg, Gel 0.5%) 10-20mg daily; max 20mg/day [2]

☑ **ملوکسیکام** طولانی‌اثر و با شروع اثر کند است و تأثیر نسبی COX-2 دارد و به‌ندرت با واکنش‌های آلرژیک پوستی جدی، از جمله سندرم استیونز-جانسون همراه است [۲].

R_X Meloxicam (Tab 7.5, 15mg) 7.5-15mg daily; max 15mg/day [2]

☑ **مفنامیک اسید** داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی انتخابی برای درمان درد حاد و دیسمنوره است. مدت زمان استفاده نباید بیش از هفت روز (درد حاد) یا سه روز (دیسمنوره) شود. اثر ضدالتهابی به‌نسبت کم است و برای درمان درد مزمن یا التهاب اندیکاسیون ندارد [۲].

R_X Mefenamic acid (Cap 250mg) 250mg q6h; max 1000mg/day [2]

☑ **سلکوکسیب** مهارکننده انتخابی Cox-II است و نسبت به داروهای غیرانتخابی سمیت گوارشی کمتری دارد. همچنین این دارو هیچ تأثیری بر عملکرد پلاکت ندارد. خطرات قلبی و عروقی و کلیوی وابسته به دوز هستند و شبیه به داروهای غیرانتخابی هستند [۲]. مصرف همزمان مهارکننده‌های Cox-II با آسپرین با دوز پایین ممکن است باعث از بین رفتن خواص محافظتی بر روی دستگاه گوارش شود.

R_X Celecoxib (Cap 100, 200mg) 200mg daily or 100mg q12h; max 200mg/day [2]

☑ **کتورولاک** داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی تزریقی مفید در موارد درد حاد در اورژانس است. شود.

R_X Ketorolac (Injection 15mg/ml, 30mg/ml, Tab 10mg) Weight ≥ 50 kg and age < 65 years: 30mg IV or 30 - 60mg IM, repeat 15 to 30 mg IV or IM q 6 hours as needed; max 120mg/day, 5 days [4];

Weight < 50 kg or ≥ 65 years of age: 15mg IV or 30mg IM, repeat 15mg IV or IM q 6 hours as needed; max 60 mg/day; may administer 10 mg PO q 4 - 6 h [4];

گلوکوکورتيكوئیدها

گلوکوکورتيكوئیدها آثار ضدالتهابی قوی دارند. قدرت نسبی گلوکوکورتيكوئیدها به صورت زیر است: کورتیزون ۰/۸، هیدروکورتیزون ۱، پردنیزون ۴، متیل پردنیزولون ۵، دکزامتازون ۲۵. به علت قیمت کمتر و نیمه عمر بیشتر، از پردنیزون (خوراکی) یا متیل پردنیزولون (وریدی) بیشتر استفاده می‌شود که در صورت نیاز به دوز پایین ۲۰-۵ میلی‌گرم پردنیزون و در صورت نیاز به دوز بالا، دارو با دو ۱-۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن شروع می‌شود. عوارض عبارتند از سرکوب آدرنال، سرکوب ایمنی، اختلالات اندوکراین (کوشینگ و هیرسوتیسم) اختلالات عضلانی اسکلتی (استئوپنی، میوپاتی، نکرز ایسکمیک استخوان) [۳].

R_X Prednisone or Prednisolone (Tab 5, 50mg) Low dose: 5-20mg/day, High dose 1-2mg/Kg as recommended in the specific indication

داروهای مخدر (اوپیوئیدی) و ترامادول

داروهای مخدر و ترامادول در درمان درد خط اول محسوب نمی‌شوند و به علت احتمال ایجاد اعتیاد اغلب برای بیماران مبتلا به درد مزمن یا بیمارانی که به درمان‌های معمول پاسخ نداده‌اند استفاده می‌شوند.

☑ داروی مخدر استاندارد **مورفین** است که اغلب در آمپول‌های ۱۰ میلی‌گرم موجود است و برای جلوگیری از استفراغ و سایر عوارض مثل سرکوب تنفسی، برادی‌کاردی و کاهش فشارخون با دوزهای کم تجویز می‌شود. هر ۱۰ گرم مورفین خوراکی تقریباً اثری معادل ۱۰۰ میلی‌گرم کدئین (codeine)، ۵ میلی‌گرم اکسی‌کدون (oxycodone)، ۲ میلی‌گرم هیدرومورفون (Hydromorphone)، ۱ میلی‌گرم متادون (methadone)

خوراکی دارد. قویترین داروی مخدر فنتانیل است که پچ پوستی ۲۵ میکروگرم در آن معادل ۱۰۰ میلی گرم مورفین در ۲۴ ساعت اثر دارد.

R_x Morphine sulphate (Injection 10mg) Initial: 1 to 4 mg q 1 - 4 hours as needed; up to 10 mg q 4 hours as needed [4].

☑ **استامینوفن کدئین** یک داروی ترکیبی از استامینوفن همراه با کدئین است که برای درمان ضددرد استفاده می‌شود. هر ۱۰ میلی گرم کدئین تقریباً معادل ۱ میلی گرم مورفین خوراکی اثر دارد.

R_x Acetaminophen/ codein (Tab 330/20 mg) 1-2 tab qid

☑ **ترامادول** و متابولیت فعال آن (M1) به گیرنده‌های مو (μ) در دستگاه اعصاب مرکزی متصل می‌شود و درک و پاسخ به درد را تغییر می‌دهد. همچنین جذب مجدد نوراپی نفرین و سروتونین را مهار می‌کند. ترامادول بیماران را در معرض خطر اعتیاد به مواد مخدر و سوء مصرف قرار می‌دهد که می‌تواند منجر به مصرف بیش از حد و مرگ شود. همچنین ممکن است این دارو در دوزهای طبیعی توهم بینایی و شنوایی ایجاد کند [۴].

R_x Tramadol (Tab 50, 100mg) Initial: 50mg q 4 - 6 hours as needed max 400mg/day [4]

درمان سرکوب کننده و تعدیل کننده ایمنی

داروهای سرکوب کننده و تعدیل کننده ایمنی این داروها شروع اثر کند و عوارض جدی دارند و اغلب توسط متخصصین روماتولوژی تجویز می‌شوند. مثل متوترکسات، سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین، لوفلونامید، آزاتیوپرین، مایکوفنولات موفتیل، سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین. داروهای ضدسایتوکاین و پلاسمافرز از سایر درمان‌های مورد استفاده در بیماری‌های روماتولوژیک هستند [۳].

آسپیراسیون مفصلی

آسپیراسیون مفصلی علاوه بر تشخیص، گاه برای بهبود علامتی در افرادی که تشخیص آرتریت شناخته شده دارند انجام می‌شود [۳].

☑ اندازه مناسب سوزن برای آسپیراسیون مفصلی احتمالاً سوزن ۲۲ است [۵].

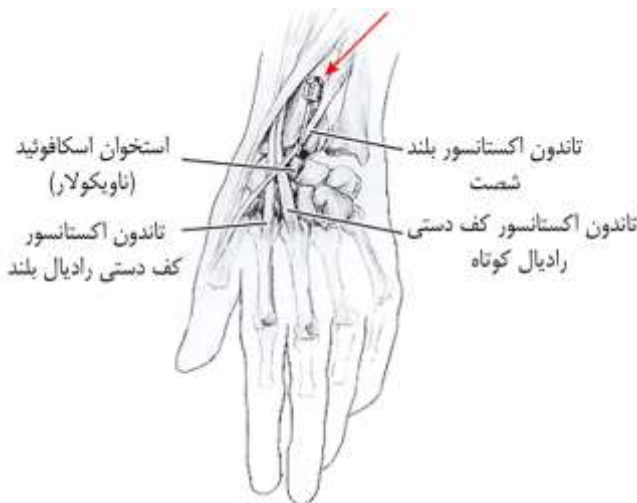
☑ بیمارانی که در سطح درمانی ضدانعقاد را دریافت می‌کنند، عموماً می‌توانند تحت آرتروستنز قرار گیرند [۵].



شکل ۳-۸. آرتروستنز مفصل زانو. سوزن به صورت خلفی به قسمت مدیال پاتالا وارد می‌شود و کمی خلفی و کمی تحتانی هدایت می‌شود [۵]. برای آرتروستنز زانو باید زانو را در زاویه ۱۵-۱۰ درجه قرار دهیم. همچنین می‌توان از سمت لترال بلافاصله زیر سطح پاتالا وارد مفصل شد [۳].



شکل ۴-۸. آرتروسنتز مفصل مچ پا. با زاویه پا ۹۰ درجه، سوزن در نقطه‌ای در قسمت داخلی به تاندون تییبالیس قدامی در سمت لترال به قوزک داخلی (پیکان) وارد می‌شود. سپس سوزن به خلف هدایت می‌شود [۵]. تاندون اکستانسور بزرگ شست پا را می‌توان با فلکسیون و اکستانسیون شست تشخیص داد. در رویکرد لترال می‌توان سوزن را درست در سمت دیستال به فیبولا وارد کرد [۳].



شکل ۵-۸. آرتروسنتز مفصل مچ دست. سوزن در نقطه‌ای دیستال به رادیوس و از طرف اولنار به انفیه دان آناتومیک (snuff box) (فلش) وارد می‌شود. سپس عمود بر آن هدایت می‌شود. در صورت برخورد با استخوان، سوزن باید به عقب کشیده شده و کمی به سمت شصت هدایت شود [۵] و مفصل مچ باید در وضعیت مستقیم باشد. محل ورود برای آسپیراسیون لترال درست در قسمت دیستال انتهای رادیوس بین تاندون‌های اکستانسور شست دست قرار دارد. آسپیراسیون مدیال را نیز می‌توان بین دیستال اولنا و مچ دست انجام داد [۳].

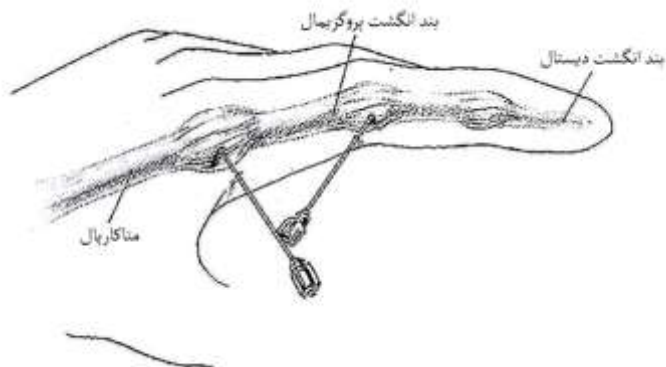
شکل ۶-۸. آرتروسنتز اولسین کارپومتاکارپال. انگشت شست در کف دست به سمت نوک انگشت پنجم خم شده است. سوزن در قاعده استخوان متاکارپال و دور از مرز انفیه‌دان تشریحی (snuff box) قرار می‌گیرد. سپس به سمت انتهای پروگزیمال اولسین متاکارپال هدایت می‌شود [۵].



شکل ۸-۸. آرتروسنتز شانه. با چرخش بیرونی شانه، سوزن در نقطه‌ای در سمت داخل (مدیال) سر هومروس و سمت تحتانی و جانبی نسبت به زائده (coracoid) وارد می‌شود. سپس سوزن به طرف خلف و کمی بالا و لترال هدایت می‌شود [۵].



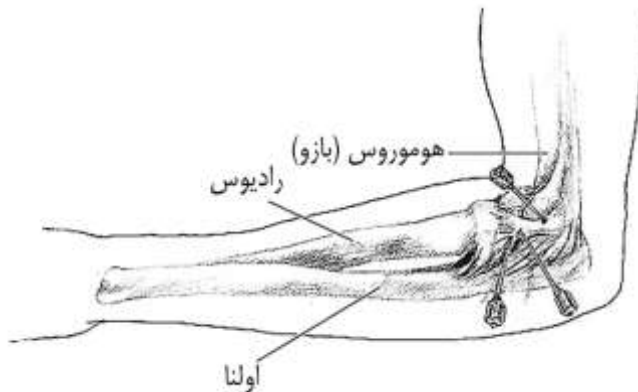
شکل ۷-۸. تزریق دارو به مفاصل انگشت. در وضعیت مستقیم یا کمی خم شده، یک سوزن کوچک و کوتاه در هر دو طرف، درست زیر تاندون اکستنسور وارد می‌شود. لازم نیست که سوزن بین سطوح مفصلی قرار گیرد [۵].



تزریق گلوکوکورتیکوئید داخل مفصلی

تزریق گلوکوکورتیکوئید داخل مفصلی را می‌توان وقتی یک یا تعداد کمی از مفاصل درگیر هستند و عفونت نیز رد شده است برای سرکوب التهاب انجام داد. قبل از تزریق گلوکوکورتیکوئید باید مفصل را آسپیره کرد و تا می‌توان مایع کشید. داروهای مورد استفاده، **متیل پردنیزولون استات** (methyl prednisolone acetate: Injection 40mg/ml)، **تریامسینولون استونید** (triamcinolone acetonide: Injection 40mg/ml) و **تریامسینولون هگزستونید** هستند. گاه لیدوکائین برای بهبود سریع‌تر درد با گلوکوکورتیکوئید مخلوط می‌شود ولی در انگشتان نباید از لیدوکائین استفاده کرد. در صورت عفونت در حوالی محل، آسپیراسیون و تزریق مفصلی ممنوع است [۳]. تزریق داخل مفصلی را برای آرتریت روماتوئید می‌توان از یک بار در ماه تا هر ۳ ماه یک بار انجام داد. در استئوآرتریت هر ۳ ماه یک بار تزریق داخل مفصل انجام می‌شود.

☑ نقاط اساسی برای تزریق یا آسپیراسیون مفصل آرنج عبارتند از سر رادیوس، اپی‌کندیل جانبی و نوک اوله‌کرانون. سوزن که در مرکز مثلث قرار گرفته است، قبل از وارد شدن به مفصل، فقط به عضله و کپسول anconeus نفوذ می‌کند. مثلث با نقاط در قسمت اپیکوندیل جانبی، سر رادیوس و زائده اوله‌کرانون ساخته می‌شود. سوزن در مرکز مثلث، عمود بر پوست و موازی با سر رادیوس، با عمق حدود ۲ تا ۲/۵ سانتی‌متر وارد می‌شود [۵].



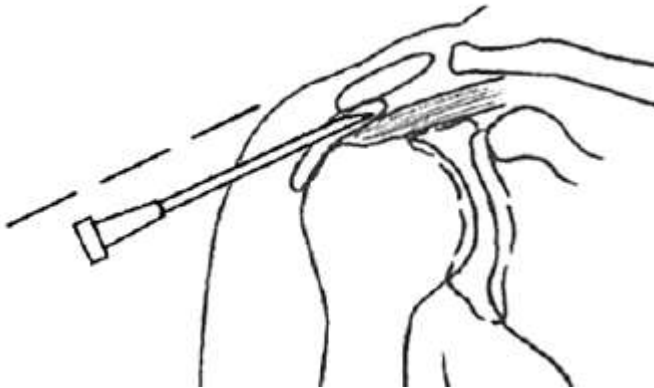
شکل ۸-۹. (صفحه بعد)

تزریق «آرنج تنیس‌بازان» (Tennis elbow).

با آرنج خمیده و بی‌حرکت شده، سوزن در نازک‌ترین ناحیه بر روی ناحیه دردناک در سطح آنتروترال کندیل خارجی هوموروس قرار می‌گیرد. ترکیبی از گلوکوکورتیکوئید و بی‌حسی موضعی در چندین منطقه تزریق می‌شود [۵].

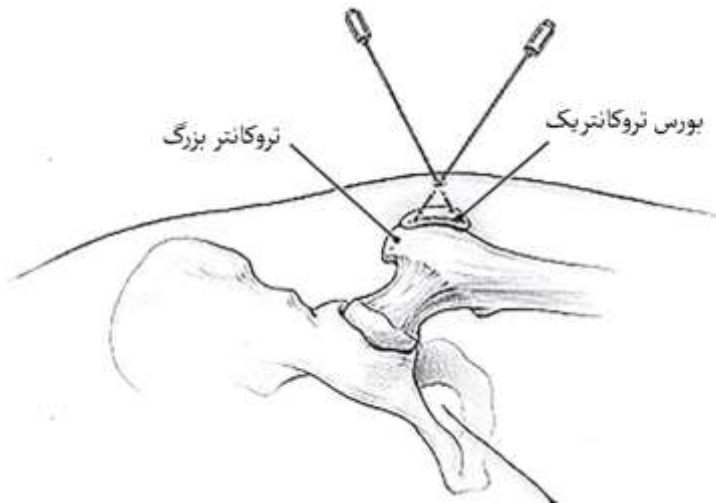
☑ **تزریق بورس ساب‌آکرومیال.** از روش جانبی یا خلفی می‌توان برای تزریق بورس ساب‌آکرومیال استفاده کرد. روش جانبی که در این‌جا نشان داده شده است، ایمن‌تر است؛ زیرا تزریق به تاندون‌های روتاتور کاف با این روش تقریباً غیرممکن است. بیمار در حالت نشسته قرار می‌گیرد و دست‌ها در کنار قرار می‌گیرند. از بیمار خواسته می‌شود که عضلات شانه و گردن را شل کند. کشش اعمال شده بر روی آرنج خمیده ممکن است برای باز کردن فضای زیر ساب‌آکرومیال لازم باشد. لبه جانبی آکرومیون و نقطه میانی آن مشخص می‌شود. نقطه ورود حدود ۲/۵ تا ۴ سانتی‌متر زیر نقطه میانی مشخص شده است. زاویه ورود باید به موازات زاویه آکرومیوم خود بیمار باشد (به طور متوسط ۵۰ تا ۶۵ درجه). عمق آن با توجه به وزن بیمار و رشد عضلات تعیین می‌شود که در در بیمار لاغر در حدود ۴ سانتی‌متر و در بیمار چاق با بیش از ۳۰ درصد اضافه وزن در حدود ۹ سانتی‌متر خواهد بود. اتیل کلرید روی پوست اسپری می‌شود. بی‌حسی موضعی در عضله دلتوئید (۱ میلی‌لیتر) و فاسیای عمیق دلتوئید (۵/۰

میلی‌لیتر) قرار می‌گیرد. سوزن از طریق بافت زیر جلدی و عضله دلتوئید پیش می‌رود تا زمانی که مقاومت لطیف فاسیا دلتوئید عمیق لمس شود. اگر مقاومت سفت و محکم یا سختی بافت دیده شود (تاندون دلتوئید یا پریوست، اغلب دردناک)، سوزن حدود ۱/۵ سانتی‌متر عقب کشیده می‌شود و با ۵ تا ۱۰ درجه تغییر زاویه به بالا یا پایین، مجدد هدایت می‌شود. یک حس «راه دادن» اغلب هنگام ورود بورس ساب‌اکرومیال حس می‌شود. به دنبال ۱ تا ۲ میلی‌لیتر تزریق بی‌حس کننده و باقی گذاشتن سوزن در وضعیت، دوباره قدرت بیمار آزمایش می‌شود. اگر میزان درد ۵۰ درصد کاهش یابد و قدرت دور کردن دست (abduction) و چرخش خارجی ۷۵ تا ۸۰ درصد طرف غیر درگیر شود، ۱ میلی‌لیتر از دپومدرول (depomedrol) ۸۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر تزریق می‌شود. توجه داشته باشید، هرگز تحت فشار متوسط تا زیاد تزریق نکنید. اگر فشار تزریق زیاد دیده می‌شود، ابتدا سعی کنید سرنگ را ۱۸۰ درجه بچرخانید. اگر تنش هنوز زیاد است و بیمار آشکارا مضطرب است، از بیمار بخواهید نفس عمیق بکشید و سعی کند عضلات شانه را شل کند. اگر هنوز هم زیاد بود، سوزن را حدود ۰/۵ سانتی‌متر تغییر وضعیت دهید یا زاویه ورود را ۵ تا ۱۰ درجه تغییر دهید. بورس ساب‌اکرومیال قبل از پارگی، تنها ۲ تا ۳ میلی‌لیتر از کل حجم را می‌پذیرد [۵].



شکل ۱۰-۸. تزریق در بورس ساب‌اکرومیال [۵]

☑ **تزریق بورس تروکانتریک (Trochanteric)** تزریق در بورس تریکانتریک ممکن است چند متعدد باشد یا ممکن است از یک دوز استاندارد مانند ۴۰ میلی‌گرم تریامسینولون استونید (triamcinolone acetonide) مخلوط شده با چندین میلی‌لیتر لیدوکائیناستفاده کرد. پس از مشخص‌سازی نقاط حداکثر حساسیت توسط لمس عمیق، از یک سوزن ۱/۵ تا ۴ اینچی به عنوان کاوشگر استفاده می‌شود و نقاط حداکثر حساسیت مشخص می‌شود. تزریق باید با هدایت چندین مکان در همان صفحه کروئال نزدیک استخوان انجام شود. اپراتور نباید از صفحه کروئال حداکثر برآمدگی استخوانی منحرف شود تا از اجتناب از آسیب به ساختارهای عصبی عروقی به‌طور کامل مطمئن باشد [۵].



شکل ۸-۱۱. تزریق‌دهنده بورس تروکانتریک [۵]

آرتریت سپتیک Septic arthritis

در آرتریت باکتریایی حاد، باکتری‌ها به وسیله جریان خون از یک ناحیه عفونی مجاور در استخوان یا بافت نرم یا از طریق تلقیح مستقیم در حین جراحی، تزریق، گزش توسط حیوان یا انسان و یا تروما وارد مفصل می‌شوند. انتشار هماتوزن شایع‌ترین روش انتقال است [۶] از آن جا که عفونت باکتریایی حاد می‌تواند در زمان کوتاهی غضروف مفصلی را تخریب نماید کلیه مفاصل ملتهب باید به منظور رد پدیده‌های غیرعفونی و تعیین درمان ضد میکروبی مناسب و درناژ به سرعت ارزیابی شوند.

تقریباً همه باکتری‌های بیماری‌زا قابلیت ایجاد آرتریت سپتیک را دارند. در شیرخواران استرپتوکوک‌های گروه B، باسیل‌های گرم منفی روده‌ای و استافیلوکوک طلایی شایع‌ترین پاتوژن‌ها هستند. در کودکان زیر ۵ سال استافیلوکوک طلایی، استرپتوکوک پیوژن (استرپتوکوک گروه A) و در برخی مراکز کینگلا کینگا (kingella) (kingae) علت غالب عفونت به شمار می‌روند. در میان بزرگسالان جوان و افراد در سنین بلوغ، نیسریا گنوره (N. gonorrhoeae) شایع‌ترین ارگاناسم مسئول است. استافیلوکوک طلایی مسئول بیشتر موارد آرتریت سپتیک غیرگنوکوکی در بزرگسالان در کلیه سنین است [۶].

تظاهرات بالینی

حدود ۹۰ درصد بیماران با درگیری یک مفصل منفرد مراجعه می‌کنند. در اکثر موارد مفصل زانو و سپس با شیعو کمتر به ترتیب مفاصل هیپ، شانه، مچ دست یا آرنج درگیر می‌شوند. مفاصل کوچک دست بیشتر به دنبال تلقیح مستقیم یا گزش مبتلا می‌شوند. در بین مصرف کنندگان داروهای داخل وریدی، عفونت مهره‌ها، مفاصل ساکروایلیاک و استرنوکلاویکولار شایع‌تر است. آرتریت سپتیک با درگیری چند مفصل بیشتر در مبتلایان به

آرتریت روماتوئید دیده می‌شود و ممکن است به یک حمله شعله‌وری بیماری زمینه‌ای شباهت داشته باشد. تظاهرات بالینی معمول عبارتند از: درد متوسط تا شدید که به‌طور یکنواخت در اطراف مفصل وجود دارد؛ افزونگی گرفتگی عضلانی و کاهش دامنه حرکات مفصل. تب در محدوده $38/3$ تا $38/9$ درجه سانتی‌گراد و گاه بالاتر شایع است؛ اما در برخی موارد ممکن است وجود نداشته باشد؛ به ویژه در مبتلایان آرتریت روماتوئید، نارسایی کلیوی یا کبدی و یا اختلالاتی که نیازمند درمان با عوامل سرکوبگر سیستم ایمنی هستند. اغلب تورم و التهاب مفصل در معاینه آشکار است مگر در مفاصل عمقی مانند هیپ، شانه و ساکروایلیاک. سلولیت، بورسیت و استئومیلیت حاد ممکن است تابلوی بالینی مشابه ایجاد کنند و باید از آرتریت سپتیک افتراق داده شوند. در این موارد دامنه حرکات مفصل بیشتر و میزان تورم کمتر از حدی است که کل محیط مفصل را در بر گیرد [۶].

عوامل خطر برای آرتریت سپتیک غیر گنوکوکی عبارتند از سوء مصرف مواد تزریقی، دیابت، روماتیسم مفصلی، مفصل مصنوعی زانو یا هیپ، سرکوب سیستم ایمنی، HIV، سنین بیشتر از ۸۰ سال، زخم پوست و / یا عفونت، هموفیلی، هیپوگاماگلوبولینمی، بدخیمی، همودیالیز، بیماری کبدی، اعتیاد به مشروبات الکلی، استروئید درمانی [۷].

☑ **عفونت گنوکوکی منتشر** (Disseminated gonococcal infection = DGI) به دنبال گسترش باکتری می‌ناشی از یک پاتوژن مقاربتی به نام نیسریا گنوره‌آ تظاهر می‌یابد که می‌تواند منجر به علائم و نشانه‌های مختلفی مانند آرتریت، آرترالژی، تنوسینوویت و ضایعات پوستی شود.

شایع‌ترین تظاهر عفونت گنوکوکی منتشر سندرمی است متشکل از تب، و نشانه‌های مفصلی. تعداد کمی پاپول‌هایی که به سمت پوست‌های خونریزی دهنده پیشرفت می‌کنند بر روی تنه و سطوح اکستنسور بخش دیستال اندام‌ها ایجاد می‌شود. آرتریت مهاجر و تنوسینوویت زانو، دست، مچ دست، پا و بارز است. اعتقاد بر این است که ضایعات پوستی و یافته‌های مفصلی نتیجه واکنش ایمنی بدن نسبت به گنوکوک‌های در گردش و رسوب کمپلکس‌های ایمنی در بافت‌هاست. معمولاً در این وضعیت، یک مفصل منفرد مانند هیپ، زانو، مچ پا یا مچ دست مبتلا می‌شود. آرتریت سپتیک گنوکوکی کمتر از سندرم عفونت منتشر گنوکوکی شایع است و همیشه به دنبال عفونت منتشر گنوکوکی که در یک سوم بیماران تشخیص داده می‌شود دیده می‌شود [۶].

عوامل خطر آرتریت گنوکوکی عبارتند از عفونت با HIV، سوء مصرف مواد تزریقی، بارداری، قاعدگی، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، کمبود کمپلمان [۷].

☑ **آرتریت سپتیک ویروسی** به وسیله بسیاری از ویروس‌ها از جمله پاروویروس B19، سرخجه (rubella)، ویروس ایشیتین بار (EBV)، هپاتیت B، هپاتیت C، HIV [۷]، انتروویروس و آدنوویروس ایجاد می‌شود.

☑ **بیماری لایم** (lyme disease) که ناشی از عفونت با اسپروکتی به نام بورلیا بورگدورفری (Borrelia burgdorferi) است، با علائم مشابه سرماخوردگی و یک ضایعه پوستی مشخص با نام اریتم مهاجر (erythema migrans) شروع می‌شود و در سیر بیماری ممکن است علاوه بر آرترالژی و آرتریت، میالژی، مننژیت، نوروپاتی و اختلال هدایتی قلب رخ دهد.

این بیماری باعث بروز آرتریت در ۶۰ درصد از بیماران درمان نشده می‌شود. آرترالژی و میالژی متناوب در عرض چند روز تا چند هفته پس از تلقیح اسپروکت به وسیله کنه ایکودس (Ixodes) ایجاد می‌شود، پس از آن سه الگوی بیماری مفصلی تظاهر می‌یابد [۶].

۵۰ درصد بیماران درمان نشده حملات متناوب مونوآرتریت یا الیگوارتریت با درگیری زانو و سایر مفاصل بزرگ را تجربه می‌کنند. نشانه‌های بیماری، بدون درمان در عرض چند ماه فروکش می‌کند و شعله‌ور می‌شوند و هر سال ۲۰-۱۰ درصد بیماران نشانه‌های مفصلی را از دست می‌دهند. در ۲۰ درصد بیماران درمان نشده یک الگوی

فروکش کردن و شعله وری آرترالژی ایجاد می‌شود. ۱۰ درصد بیماران درمان نشده به سینوویت التهابی مزمن مبتلا می‌شوند که منجر به ضایعات خورنده و تخریب مفصل می‌شود [۶].

جدول ۲-۸. تشخیص‌های افتراقی سندرم‌های آرتریت [۶]

آرتریت پلی‌آرتیکولار	آرتریت تک‌مفصلی مزمن	آرتریت تک‌مفصلی حاد
Neisseria meningitidis N. gonorrhoeae Nongonococcal bacterial arthritis Bacterial endocarditis Candida spp. Poncet's disease (tuberculous rheumatism) Hepatitis B virus (HBV) Parvovirus B19 HIV Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV1) Rubella virus Arthropod-borne viruses Sickle cell disease flare Reactive arthritis Serum sickness Acute rheumatic fever (ARF) Inflammatory bowel disease (IBD) Systemic lupus erythematosus (SLE) Rheumatoid arthritis (RA)/ Still's disease Other vasculitides Sarcoidosis	Mycobacterium tuberculosis Nontuberculous mycobacteria Borrelia burgdorferi Treponema pallidum Candida spp. Sporothrix schenckii Coccidioides immitis Blastomyces dermatitidis Aspergillus spp. Cryptococcus neoformans Nocardia spp. Brucella spp. Legg-Calvé-Perthes disease Osteoarthritis	Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Beta-Hemolytic streptococci Gram-negative bacilli Neisseria gonorrhoeae Candida spp. Crystal-induced arthritis Fracture Hemarthrosis Foreign body Osteoarthritis Ischemic necrosis Monarticular rheumatoid arthritis

☑ تظاهرات مفصلی در مراحل مختلف سیفیلیس رخ می‌دهد. در سفلیس مادرزادی اولیه، تورم پری‌آرتیکولار و بی‌حرکتی اندام‌های درگیر (سودوپارالیز Parrot) استئوکوندريت استخوان‌های بلند را پیچیده می‌کند. مفصل کلانتن (Clutton)، یک تظاهر دیر هنگام سیفیلیس مادرزادی است که به طور معمول بین سنین ۸ تا ۱۵ سال ایجاد می‌شود و ناشی از سینوویت مزمن بدون درد با افوزیون مفاصل بزرگ، به‌خصوص زانوها و آرنج است. سفلیس ثانویه ممکن است با آرترالژی همراه با آرتریت متقارن زانوها و مچ پا و گاهی اوقات شانه، مچ دست و ساکروایلئیت همراه باشد. در سفلیس ثالثیه، مفصل شارکو (Charcot) ناشی از از دست دادن حسی به علت تابیس دورسالیس (tabes dorsalis) ایجاد می‌شود [۶].

☑ **آرتریت سلی** بیشتر به صورت مونوآرتریت گرانولوماتوز مزمن دیده می‌شود و اغلب مفاصل بزرگ تحمل‌کننده وزن، به‌ویژه هیپ، زانوها و مچ پا را درگیر می‌کند. تورم و درد پیشرونده تک‌مفصلی در طی ماه‌ها یا سال‌ها تظاهر می‌یابد و علائم سیستمیک فقط در نیمی از موارد مشاهده می‌شود. هم‌زمانی سل فعال ریوی غیرمعمول است [۶].

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ در شمارش **سلول‌های خون محیطی** (CBC/Dif)، لکوسیتوز با شیفت به چپ شایع است [۶].

☑ **مارکرهای التهابی** شامل ESR و CRP افزایش می‌یابند [۶].

☑ قبل از شروع آنتی‌بیوتیک لازم است نمونه‌هایی از خون محیطی و مایع سینوویال تهیه شود. **کشت خون** مثبت در حدود ۷۰-۵۰ درصد موارد عفونت با استافیلوکوک طلایی یافت می‌شود ولی فراوانی آن در عفونت‌های ناشی از سایر ارگانیسم‌ها کمتر است [۶].

☑ **مایع سینوویال** کدر، حاوی خون و سرم یا به‌طور واضح چرکی است. تعداد سلول‌های سفید (WBC) بیشتر از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر با ارجحیت پولی‌مورفونوکلوئر (بیش از ۷۵ درصد) و ویسکوزیته مایع سینوویال پایین است. مایع سینوویال باید از نظر وجود کریستال بررسی شود زیرا نقرس و نقرس کاذب ممکن است از نظر بالینی شبیه آرتریت سپتیک تظاهر یابند. هم چنین گاهی ممکن است عفونت و بیماری ناشی از کریستال به طور هم‌زمان روی دهند [۶].

تقریباً در سه چهارم عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک طلایی و استرپتوکوک‌ها و ۵۰-۳۰ درصد عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی و سایر باکتری‌ها می‌توان ارگانیسم را در اسمیر مایع سینوویال دید. کشت مایع سینوویال در بیش از ۹۰ درصد موارد مثبت است [۶].

در عفونت منتشر گنوکوکی کشت مایع سینوویال همواره منفی و کشت خون در کمتر از ۴۵ درصد بیماران مثبت است. مایع سینوویال معمولاً فقط حاوی ۲۰۰۰۰-۱۰۰۰۰ سلول سفید در میکرولیتر است، مایع سینوویال در آرتریت سپتال گنوکوکی حاوی بیش از ۵۰۰۰۰ سلول سفید در میکرولیتر است. گنوکوک فقط در برخی موارد در اسمیر رنگ آمیزی شده با گرم مشاهده می‌شود و کشت مایع سینوویال در ۴۰ درصد موارد مثبت است. کشت خون تقریباً همیشه منفی است [۶].

آرتریت سیفلیسی به دنبال یک روند تحت حاد تا مزمن با پلئوسیتوز مخلوط تک‌هسته‌ای و نوتروفیلی مایع سینوویال (تعداد سلول‌ها ۵۰۰۰-۱۵۰۰۰ در میکرولیتر ایجاد می‌شود) [۶].

در آرتریت سلی، آسیب‌رسانیون مفصل درگیر تعداد سلول متوسط ۲۰۰۰ در میکرولیتر، با حدود ۵۰ درصد نوتروفیل را نشان می‌دهد. رنگ آمیزی اسید فاست مایع سینوویال در کمتر از یک سوم موارد نتایج مثبتی به همراه دارد و کشت در ۸۰ درصد مثبت است. کشت بافت سینوویال گرفته شده در بیوپسی در حدود ۹۰ موارد مثبت است و در بیشتر موارد التهاب گرانولوماتوز را نشان می‌دهد. روش‌های تشدید اسید نوکلئیک می‌توانند زمان تشخیص را به ۱ یا ۲ روز کوتاه کنند [۶].

☑ **رادیوگرافی ساده** (XRay) در آرتریت سپتیک غیرگنوکوکی شواهد تورم بافت نرم، پهن شدن فضای مفصلی و جا به جایی صفحات بافتی توسط کپسول اتساع یافته را نشان می‌دهد. نازک شدن فضای مفصلی و خوردگی‌های استخوانی بر عفونت پیشرفته و پیش آگهی نامطلوب دلالت دارد. سونوگرافی به تشخیص افزون

هیپ کمک می‌کند. سی‌تی اسکن و ام‌آر‌آی می‌توانند عفونت مفاصل ساکروایلیاک، استرنوکلاویکولار و مهره‌ها را به‌خوبی نشان دهند. در آرتریت سلی رادیوگرافی فرسایش‌های محیطی را در نقاط اتصال سینوویال، پوکی استخوان پری‌آرتیکولار و در نهایت باریک شدن فضای مفصلی نشان می‌دهد [۶].

✓ در آرتریت لایم، آزمون‌های سرولوژیک آنتی‌بادی‌های IgG ضدبورلیا بورگدورفری در بیش از ۹۰ درصد مثبت است و آزمایش تشدید نوکلئیک در ۸۵ درصد موارد DNA بورلیا بورگدورفری را کشف می‌کند [۶].

درمان آرتریت سپتیک

درمان آرتریت سپتیک غیر گنوکوکی

تجویز فوری آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک و درناژ مفصل مبتلا می‌تواند جلوی تخریب غضروف مفصلی، آرتریت دژنراتیو پس از عفونت و ناپایداری یا تغییر شکل مفصل را بگیرد [۶]. تخلیه زود هنگام چرک و خرده‌های نکروتیک مفصل عفونت یافته برای دستیابی به یک نتیجه مطلوب مورد نیاز است.

✓ در مفاصلی مانند زانو که به‌آسانی در دسترس قرار دارند چنان‌چه حین آسپیراسیون سوزنی، چسبندگی یا ذرات موجود در فضای مفصل مانع از تخلیه کامل و برداشته شدن کامل فشار از روی مفصل نشود، ممکن است آرتروسنتر کفایت کند [۶]. درناژ مفصل باید به‌طور روزانه یا هر زمان که لازم باشد انجام شود تا از تجمع مجدد مایع جلوگیری کند.

علاوه بر این، در شروع درمان و یا پس از چند روز، چنان‌چه آسپیراسیون سوزنی مکرر نتواند نشانه‌های بیماری را از بین ببرد، حجم افوزیون و تعداد سلول‌های سفید مایع سینوویال را کاهش دهد و باکتری‌ها را از کشت و اسمیر پاک‌سازی نماید لاواژ و لاراژ آرتروسکوپی را می‌توان انجام داد. در برخی موارد جهت برداشت سینیوویوم، غضروف یا استخوان عفونی حاوی دبری آرتروتومی ضروری است. آرتریت سپتیک هیپ، به ویژه در کودکان کم سن و سال که عفونت حیات سر استخوان فمور را تهدید می‌کند، به آرتروتومی بهترین پاسخ را می‌دهد [۶].

✓ مفاصل عفونی نیازی به بی‌حرکت سازی ندارند مگر برای کنترل درد قبل از بهبود نشانه‌های بیماری به وسیله درمان. باید از وارد آمدن فشار وزن بدن به مفصل درگیر تا فروکش کردن علائم التهاب پرهیز شود ولی برای حفظ تحرک کامل مفصل انجام مکرر حرکات غیرفعال لازم است [۶].

✓ پس از تهیه نمونه کشت خون و مایع سینیوویوم باید آنتی‌بیوتیک تجربی علیه باکتری‌های موجود در اسمیر یا پاتوژن‌های احتمالی (با در نظر گرفتن سن و عوامل خطر موجود در بیمار) تجویز شود. درمان اولیه باید شامل تجویز داخل وریدی عوامل باکتری‌کش (bactericidal) باشد. تزریق آهسته مستقیم آنتی‌بیوتیک‌ها داخل مفصل برای دستیابی به سطح کافی دارو در بافت و مایع سینوویال لازم نیست [۶].

در مواردی که اسمیر مایع مفصلی هیچ ارگاناسمی را نشان نمی‌دهد تزریق داخل وریدی یک سفالوسپورین نسل سوم مانند **سفتوتاکسیم** یا **سفترایاکسون** اغلب ارگاناسم‌های کسب شونده از جامعه را پوشش می‌دهد [۶].

R_X Cefotaxime (Injection 500mg, 1gr) 1gr IV q8h [6]

R_X Ceftriaxon (Injection 250, 500mg, 1, 2gr) 1-2gr IV q24h [6]

✓ اگر کوکسی گرم مثبت در اسمیر مشاهده شود، **وانکومایسین** داخل وریدی تجویز می‌شود [۶].

R_X Vancomycin (Injection 500mg, 1gr) 1gr IV q12h [6]

✓ اگر استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی‌سلین یک پاتوژن نامحتمل باشد (هنگامی که این ارگاناسم در جامعه گسترده نشده باشد) از سفازولین، اکزاسیلین یا نفسیلین استفاده می‌شود [۶].

R_X Cefazolin (Injection 250mg, 500mg, 1gr) 2gr IV q 8h [6]
 Or: Cloxacillin (Injection 250mg, 500mg, 1gr) 2gr IV q 4h [6]
 Or: Nafcillin (Injection 500mg) 2gr IV q 4h [6]

☑ در مصرف کنندگان داروهای داخل وریدی یا سایر بیمارانی که در آن‌ها سودومونا آئروژینوزا ممکن است عامل مسئول عفونت باشد باید یک آمینوگلیکوزید [۶] یا سفالوسپورین نسل سوم ضدسودومونا نیز تجویز کرد.

R_X Vancomycin (Injection 500mg, 1gr) 1gr IV q12h [6]
 + Amicacin (Injection 50, 500mg) 500mg IV q 12h [6]
 Or + Ceftazidim (Injection 500mg, 1gr, 2gr) 2gr IV q 8h [6]

☑ درمان قطعی بر اساس تشخیص و تعیین حساسیت باکتری جدا شده از کشت نسبت به آنتی‌بیوتیک است. عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌ها با اگراسیلین، نفسیلین یا وانکومایسین به مدت ۴ هفته تحت درمان قرار می‌گیرند. عفونت‌های پنوموکوکی و استرپتوکوکی ناشی از ارگانیسم‌های حساس به پنی‌سیلین به ۲ هفته درمان با پنی‌سیلین G (۲ میلیون واحد داخل وریدی هر ۴ ساعت) پاسخ می‌دهند. عفونت‌های ناشی از هموفیلوس آنفلوانزا و سویه‌های استرپتوکوک پنومونیه مقاوم به پنی‌سیلین با سفوتاکسیم یا سفتریاکسون به مدت ۲ هفته تحت درمان قرار می‌گیرند. بیشتر عفونت‌های گرم منفی روده‌ای را می‌توان با تزریق داخل وریدی یک سفالوسپورین نسل دوم یا سوم به مدت ۳-۴ هفته یا به کمک یک فلوروکینولون مانند لووفلوکساسین (۵۰۰ میلی گرم داخل وریدی یا خوراکی هر ۲۴ ساعت) درمان کرد. عفونت سودومونا آئروژینوزا را باید حداقل به مدت ۲ هفته با یک آمینوگلیکوزید به اضافه یک پنی‌سیلین وسیع الطیف مانند مزولوسیلین (mezlocillin) (۳ گرم داخل وریدی هر ۴ ساعت) یا یک سفالوسپورین ضد سودومونا مانند سفتازیدیم (۱ گرم داخل وریدی هر ۸ ساعت) تحت درمان قرار داد؛ اگر این رژیم درمانی توسط بیمار تحمل شود به مدت ۲ هفته دیگر ادامه می‌یابد [۱]. به عنوان یک روش جایگزین می‌توان به جای آمینو گلیکوزید از یک فلوروکینولون مانند سیپروفلوکساسین (۷۵۰ میلی گرم خوراکی هر ۱۲ ساعت) به تنهایی یا همراه با پنی‌سیلین یا سفالوسپورین استفاده کرد [۶].

☑ با وجود آن که افزودن گلوکوکورتیکوئیدها به درمان آنتی‌بیوتیکی پیش آگهی آرتريت ناشی از استافیلوکوک طلایی را در جانوران آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد، ولی هنوز هیچ تجربه بالینی این رویکرد را در انسان مورد ارزیابی قرار نداده است [۶].

درمان آرتريت سپتیک گنوکوکی

☑ درمان آرتريت گنوکوکی اولیه عبارتند از سفتریاکسون (۱ گرم داخل وریدی یا داخل عضلانی هر ۲۴ ساعت) [۶، ۷] جهت پوشش ارگانیسم‌های احتمالی مقاوم به پنی‌سیلین است. زمانی که علائم موضعی و سیستمیک بیماری به‌طور رو به بهبود باشد، چنان‌چه حساسیت میکروب اجازه دهد، می‌توان دوره هفت روزه درمان را با یک آنتی‌بیوتیک خوراکی مانند سپروفلوکساسین (۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) تکمیل کرد. اگر ارگانیسم‌های جدا شده از کشت حساس به پنی‌سیلین باشند می‌توان از آموکسی‌سیلین (۵۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت) استفاده کرد. آرتريت سپتیک گنوکوکی معمولاً به اسپیراسیون سوزنی مفصل مبتلا و ۱۴-۷ روز درمان آنتی‌بیوتیکی پاسخ می‌دهد و لاواژ آرتروسکوپی یا آرتروتومی به‌ندرت مورد نیاز است [۶].

R_X Ceftriaxon (Injection 250, 500mg, 1, 2gr) 1gr IV or IM q24h [6]

☑ بیماران مبتلا به عفونت گنوکوکی منتشر لازم است از نظر عفونت کلامیدیا تراکوماتیس هم، تحت درمان قرار گیرند، مگر این‌که این عفونت از طریق آزمون‌های مناسب رد شود. افزودن **آزیترومایسین** (۱ گرم خوراکی به

صورت یک دوز واحد) جهت درمان عفونت هم زمان کلامیدیایی توصیه می‌شود. شرکای جنسی نیز باید تحت آزمایش و درمان احتمالی برای عفونت با گنوره و کلامیدیا قرار گیرند [۶].

درمان آرتریت سپتیک ویروسی

☑ **آرتریت‌های سپتیک ویروسی** معمولاً خود محدود شونده هستند، کمتر از ۶ هفته طول می‌کشند و با درمان حمایتی، استراحت و داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) به خوبی درمان می‌شوند.

درمان آرتریت لایم

آرتریت لایم معمولاً به خوبی به درمان پاسخ می‌دهد. درمان‌ها عبارتند از داکسی‌سیکلین خوراکی (۱۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز به مدت ۲۸ روز) یا آموکسی‌سیلین خوراکی (۵۰۰ میلی گرم ۴ بار در روز به مدت ۲۸ روز) یا سفتریاکسون تزریقی (۲ گرم در روز به مدت ۲-۴ هفته). بیمارانی که در مجموع به دو ماه درمان خوراکی یا یک ماه درمان تزریقی پاسخ نمی‌دهند از درمان آنتی بیوتیکی اضافی سودی نمی‌برند. این بیماران با داروهای ضدالتهابی یا سینوکتومی تحت درمان قرار می‌گیرند [۶].

درمان آرتریت سیفلیسی

مکانیسم ایمنی ممکن است در آرتریت سیفلیسی تحت حاد یا مزمن نقش داشته باشد و اغلب با درمان پنی‌سیلین علائم به سرعت بهبود می‌یابد. پنی‌سیلین در مفاصل شارکو ناشی از سیفلیس ثالثیه مفید نیست [۶].

درمان آرتریت سلی

درمان آرتریت سلی مشابه درمان روش ریوی سل است که به تجویز چندین عامل برای ۶-۹ ماه نیاز دارد. درمان در افراد تحت سرکوب سیستم ایمنی مانند افرادی که به HIV مبتلا هستند طولانی‌تر انجام می‌شود [۶]. (رجوع کنید به مبحث سل روی از فصل ۳)

همارتروز Hemarthrosis

همارتروز ترومایک ارتباط بسیاری با آسیب تاندون‌ها یا شکستگی داخل مفصلی دارد. افزویون مفصلی ناشی از تروما ممکن است از افزویون جزئی تا افزویون وسیع دردناک که مانع دامنه حرکت است، متغیر باشد.

درمان همارتروز

آسپیراسیون موارد شدید، باعث تسکین درد موقتی و افزایش دامنه حرکتی می‌شود، اما هیچ تأثیری در نتیجه طولانی مدت نخواهد داشت. درمان همارتروز تروماتیک شامل بی‌حرکتی، یخ و بالا رفتن مفصل آسیب دیده است. در صورت عدم وجود شکستگی یا مفاصل به ناپایدار که نیاز به ارزیابی فوری ارتوپدی دارد، پیگیری برای آسیب‌های احتمالی تاندون‌ها و مفصلی لازم است [۷].

هماتروز خود به‌خودی اغلب نشان دهنده بیماری اساسی سیستمیک است و باید در مورد اختلال انعقادی اولیه یا ثانویه توجه لازم را به عمل آورد. بیماران مبتلا به هموفیلی باید فاکتور انعقادی جایگزین دریافت کنند (رجوع کنید به مبحث هموفیلی از فصل ششم).

آسپیراسیون مفصل برای هماتروز حاد در هموفیلی بحث برانگیز است، اما برای هماتروز بزرگ، در ۱۲ ساعت اول علائم، توسط بعضی از متخصصین توصیه می‌شود. آسپیراسیون مفصل فقط باید پس از جایگزینی فاکتور انجام شود. پیگیری و یا مشاوره باید با هماتولوژیست و ارتوپد انجام شود [۷].

اوستئوآرتریت (OA) Osteoarthritis

استئوآرتریت تخریب مزمن مفاصل است که با فقدان علائم عمومی و درگیری سیستم‌های متعدد مشخص می‌شود. تخریب مفاصل در استئوآرتریت ممکن است مفاصل بین انگشتی دیستال، با تقارن کمتر از آرتریت روماتوئید درگیر شوند. اگرچه استئوآرتریت یک بیماری مزمن و پولی‌آرتیکولر است، اما ممکن است بیماران با تشدید مونوآرتریت حاد، (به‌طور معمول زانو) همراه باشند [۷].

درد عمقی و محدود به مفصل درگیر است و با حرکت تشدید و با استراحت بهبود می‌یابد؛ ولی با پیشرفت بیماری ممکن است مداوم شود [۱]. ممکن است بعد از مدتی بی‌حرکتی خشکی مفصل وجود داشته باشد ولی اغلب کمتر از ۲۰ دقیقه طول می‌کشد.

معاینه مفصلی ممکن است نشان دهنده تندرنس لوکالیزه و تورم لوکالیزه استخوان یا بافت نرم باشد. کریپتاسیون (احساس ساییده شدن استخوان روی استخوان) مشخصه استئوآرتریت است. ممکن است افزایش سینوئال وجود داشته باشد که اغلب شدید نیست. ممکن است مفصل کمی گرم باشد. آتروفی عضلانی ممکن است مشاهده شود. در موارد پیشرفته ممکن است دفورمیت، در رفتگی، هیپرتروفی و کاهش حرکات مفصلی وجود داشته باشد. افزایش مفصلی اغلب کم و برای آسپیراسیون دشوار است. اگر مایع مفصلی آسپیراسیون شود، غیرالتهابی خواهد بود. در رادیوگرافی تنگ شدن فضای بین مفصلی به دلیل تخریب غضروف مفصلی دیده می‌شود [۷].

درمان اوستئوآرتریت

☑ درمان، استراحت مفصل و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی یا استامینوفن در موارد بروز عوارض گوارشی است [۷]. آسان‌ترین کار اجتناب از اقداماتی است که منجر به درد می‌شوند [۱]. اغلب نیازی به بی‌حرکت سازی کامل مفصلی نیست (به جز در مفاصل بین انگشتی دیستال یا پروگزیمال) ولی در صورت درد شدید کاهش مختصر حرکات کمک کننده است. در صورت درگیری زانو و لگن اجتناب از ایستادن، چمباتمه زدن و زانو زدن زیاد و کاهش وزن توصیه می‌شود. گرما و ورزش سودمند است. استفاده از عصا در سمت مقابل (در استئوآرتریت زانو)، استفاده از ارتوزها و کمش طبی مناسب گاه کمک کننده است.

☑ تقویت عضلات نقش کلیدی در محافظت از مفصل دارد. ورزش موجب کاهش درد و بهبود عملکرد فیزیکی می‌شود. رژیم‌های ورزشی موثر بیشتر شامل تمرینات هوازی و / یا مقاومتی متمرکز روی تقویت ماهیچه‌های اطراف مفصل است. ورزش‌های آبی بهتر تحمل می‌شوند. در مورد استئوآرتریت دست شواهدی به نفع مفید بودن ورزش وجود ندارد [۱].



شکل ۱۲-۸. سمت چپ: استئوآرتریت شدید دست در صورت درگیری مفاصل بین انگشتی دیستال به آن گره‌های هبردن (Heberden) و درگیری مفاصل بین انگشتی پروگزیمال به آن گره‌های بوچارد (Bouchard) می‌گویند. سمت راست: رادیوگرافی زانو با استئوآرتریت داخلی. توجه داشته باشید که فضای مفصل باریک فقط در قسمت داخلی مفصل (فلش سفید) وجود دارد؛ اسکروز استخوان در محفظه داخلی شواهدی از ضخیم شدن قشر (فلش سیاه) و استئوفیت‌های موجود در استخوان ران را نشان می‌دهد (گوه سفید) [۱].

❑ **استامینوفن** (پاراستامول) اولین داروی ضددرد برای بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت زانو، باسن یا دست است؛ هرچند اثر درمانی آن در اوستئوآرتریت اندک است. حد اکثر دوز آن ۱ گرم در روز است. در تعداد کمی از بیماران، استامینوفن برای کنترل علائم کافی است [۱]. (مراجعه کنید به مبحث رویکرد به بیماری‌های مفصلی).

❑ **داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)** محبوب‌ترین داروها برای درمان دردهای استئوآرتریتی هستند که می‌توانند به‌صورت موضعی یا خوراکی تجویز شوند. این داروها باعث بهبود حدود ۳۰ بیشتر از استامینوفن با دوز بالا می‌شوند. در ابتدا، بهتر است این داروها به‌صورت موضعی یا به صورت خوراکی به صورت «در صورت لزوم» مصرف شوند و اگر استفاده از دارو به میزان کافی مؤثر نباشد، ممکن است درمان روزانه با دوز ضدالتهابی انتخاب شود. لازم است به بیماران یادآوری شود که ایبوپروفن یا ناپروکسن را در زمان‌های متفاوتی از دوز کم مصرف کنند تا تعامل دارو را از بین ببرند [۱]. برای پیشگیری از مشکلات گوارشی درمان با میزوپروستول یا مهار کننده پمپ پروتون یا فاموتیدین ۴۰ میلی گرم روزی ۲ بار انجام شود [۳]. (برای اطلاعات بیشتر مراجعه کنید به مبحث رویکرد به بیماری‌های مفصلی)

R_X Naproxen (Tab 250, 500mg) 375–500 mg bid [1]

Or: Ibuprofen (Tab 200, 400mg) 600–800mg 3–4 times a day [1]

Or: Celecoxib (Tab 100, 200mg) 100–200 mg qd [1]

❑ از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی موضعی می‌توان در مراحل اولیه بیماری و در مفاصلی که سطحی هستند استفاده کرد. روش موضعی عوارض گوارشی و سیستمیک کمتری دارد ولی اثربخشی آن از تجویز سیستمیک کمی کمتر است [۱].

R_X Diclofenac Na (Gel 1%, Solution 2%) 4g qid (for knees, hands) [1]

❑ استفاده از **کپسایسین** (Capsaicin) موضعی موجب تخلیه ماده P از انتهای اعصاب حسی می‌شود و در استئوآرتریت دست و زانو، درد مفصلی را می‌کاهد و به تنهایی یا با سایر داروها موثر است. [۱].

R_X Capsaicin 0.025–0.075% cream 3–4 times a day [1]

☑ از آنجا که التهاب سینوویال عامل اصلی بروز درد در بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت است، درمان‌های ضدالتهابی گلوکوکورتیکوئید موضعی که به طور داخل مفصلی تجویز می‌شوند، ممکن است حداقل در بهبود موقت درد تاثیر داشته باشند. تزریق‌های مکرر ممکن است مقادیر جزئی از بین رفتن غضروف با عواقب بالینی احتمالاً بی‌اهمیت داشته باشد [۱]. کورتیکواستروئید سیستمیک اندیکاسیون ندارد. (مراجعه کنید به مبحث رویکرد به بیماری‌های مفصلی).

☑ تزریق **اسید هیالورونیک** می‌تواند برای درمان علائم در اوستئوآرتریت زانو و لگن انجام شود؛ ولی معلوم نیست بیش از دارونما موثر باشد [۱]. این درمان بیشتر در استئوآرتریت زانو و لگن استفاده می‌شود و در کسانی انجام می‌شود که برای تزریق گلوکوکورتیکوئید داخل مفصلی ممنوعیت دارند یا به آن پاسخ نداده‌اند.

☑ در بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت علامت‌دار زانو یا مفصل ران، که پاسخ مناسبی به درمان‌های فوق نداده‌اند و یا تمایلی به آزمایش درمان‌ها ندارند یا کاندیدایی برای آرتروپلاستی مفصلی نیستند، مسکن‌های مخدر اثربخشی متوسطی را نشان داده‌اند و قابل آزمایش هستند [۱]. استفاده از ترکیبات **استامینوفن کدئین** یا **آسپرین کدئین** در درمان درد شدید تا متوسط استئوآرتریت بهتر از کدئین تنها هستند.

☑ دستورالعمل‌های اخیر استفاده از گلوکوزامین (glucosamin) یا کندروایتین (chondroitin) را برای درمان اوستئوآرتریت توصیه نمی‌کنند [۱].

☑ **ترامادول** اگر چه اثرات اویپوئیدی کمی دارد (۶۰۰ برابر کمتر از مورفین) ولی به علت جلوگیری از بازجذب نوراپی‌نفرین و سرتونین، اثرات ضد درد سینرژستی دارد. این دارو امروزه کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد.

☑ درمان **جراحی** شستشوی زانو و گاه برداشتن غضروف‌ها و دبری‌ها توسط آرتروسکوپی در استئوآرتریت زانو امروزه کمتر استفاده می‌شود زیرا فایده‌چندانی نشان نداده است. در مواردی که درمان استئوآرتریت هیپ یا زانو با شکست مواجه شود درمان جایگزینی مفصل در نظر گرفته می‌شود [۱].

آرتریت واکنشی Reactive arthritis

آرتریت پس از عفونت یا آرتریت واکنشی که در گذشته به عنوان سندرم رایتز (Reiter's syndrome) نیز شناخته می‌شد، نوعی اسپوندیلوآرتروپاتی سرونگاتیو است که با یک الیگوآرتریت حاد و غیرقرینه ۲ تا ۶ هفته پس از یک بیماری عفونی رخ می‌دهد [۷]. این وضعیت، پس از ۱ درصد موارد اورتریت غیرگنوکوکی و ۲ درصد عفونت‌های روده‌ای به ویژه موارد ناشی از یرسینیا انترکولیتیکا، شیگلا فلکسنری، کمپیلوباکتر ژژونی و گونه‌های سالمونلا ایجاد می‌شود [۱]. فقط اقلیتی از این بیماران دارای سایر یافته‌های آرتریت واکنشی کلاسیک شامل اورتریت، کوئژنکتیویت، یوویت، زخم‌های دهانی و راش هستند [۱].

آرتریت واکنشی بیشتر در بین مردان جوان شایع است (به جز در مواردی که به دنبال عفونت با یرسینیا ایجاد می‌شود) و با HLA-B27 به عنوان یک عامل ژنتیکی مستعد کننده قوی در ارتباط است. بیماران به الیگوآرتریت نامتقارن و دردناک مبتلا می‌شوند، که بیشتر مفاصل بزرگ اندام تحتانی (زانو، مچ پا و پنجه پا) را درگیر می‌کند. کمردرد شایع است و شواهد رادیوگرافی ساکروایلئیت در بیماران مبتلا به بیماری طول کشیده یافت می‌شود [۱].

تورم منتشر کامل انگشت که به انگشت سوسپسی معروف است نیز ممکن است یافت شود اما مختص آرتریت واکنشی نیست. آسپیراسیون مایع سینوویال نمای التهابی دارد [۷].
بیشتر بیماران در عرض ۶ ماه بهبود می‌یابند. بیماری راجعه طولانی مدت در مواردی که آرتریت واکنشی به دنبال اورتریت غیرگنوکوکی ایجاد شده باشد شیوع بیشتری دارد [۱].

درمان آرتریت واکنشی

درمان بیماری مفصلی

✓ هدف اولیه درمان بر طرف کردن علائم آرتریت حاد است زیرا این بیماری در اکثریت قابل توجهی از بیماران خود محدود شونده بوده و بروز آسیب مفصلی شدید نادر است. در آرتریت واکنشی حاد داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی با دوز ضد التهابی اولین پیشنهاد درمانی هستند و معمولاً بخش اصلی درمان را تشکیل می‌دهند. بر اساس مطالعات انجام شده درمان با این داروها باید به مدت حداقل دو هفته ادامه یابد. ناپروکسن، دیکلوفناک یا ایندومتاسین از گزینه‌های درمانی هستند [۳] (مراجعه کنید به قسمت اقدامات درمانی از رویکرد به بیماری‌های مفصلی و اسکلتی-عضلانی).

ممکن است تجویز حداکثر دوز التهابی و استفاده ممتد از این گروه دارویی جهت کنترل درد و التهاب لازم باشد. با توجه به پاسخ‌های فردی متفاوت ممکن است تجویز بیش از یک نوع داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) جهت دست یافتن به پاسخ درمانی مناسب ضرورت یابد. هیچ شواهدی وجود ندارد که نشان دهد تجویز این داروها دوره بیماری را کوتاه می‌کند یا بر سیر بیماری اثر گذار است [۳].

✓ در مبتلایان به منوآرتریت یا الیگوارتریت حاد با عدم پاسخ کافی به داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی تزریق داخل مفصلی گلوکوکورتیکوئید (آمپول تریامسینولون استوناید ۴۰ میلی گرم در مفاصل بزرگ مانند زانو و دوز کمتر در مفاصل کوچک) توصیه می‌شود [۳].

✓ در بیمارانی که با به درمان با NSAID گلوکوکورتیکوئید داخل مفصلی پاسخ کافی نمی‌دهند و یا در بیماران با درگیری تعداد زیادی از مفاصل، ممکن است دوز پایین تا متوسط گلوکوکورتیکوئید خوراکی تجویز شود. درمان با قرص پرونیزولون روزانه ۲۰ میلی گرم شروع می‌شود و باید به تدریج به کمترین دوز لازم برای کنترل علائم کاهش یابد [۳].

✓ درمان با nonbiologic MDRD (معمولاً سولفاسالازین؛ از متوترکسات به عنوان داروی جایگزین استفاده می‌شود) در بیمارانی اندیکاسیون دارد که به درمان‌های فوق پاسخ نداده‌اند. موارد عبارتند از: عدم پاسخ کافی به درمان با حداقل دو نوع داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی پس از ۴ هفته از شروع درمان و نیاز به درمان مداوم با بیش از ۷/۵ میلی گرم پردنیزولون در روز یا معادل بیش از ۶-۳ ماه مصرف پردنیزولون [۳].

✓ در صورت عدم پاسخ مناسب به nonbiologic MDRD استفاده از دلروهای ضد TNF مانند اتانرسپت یا اینفلیکسیماب توصیه می‌شود [۳].

درمان عفونت

✓ در مبتلایان به عفونت حاد ادراری-تناسلی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس و هم‌چنین شرکای جنسی آن‌ها باید درمان آنتی‌بیوتیکی استاندارد تجویز کرد [۳]. در حال حاضر، آنتی‌بیوتیک ترکیبی طولانی مدت برای آرتریت واکنشی ناشی از کلامیدیا با استفاده از ریفامپین همراه با داکسی‌سیکلین یا آزیترومایسین توصیه می‌شود [۷].

R_x Rifampin (Cap 150, 300mg, Injection 600mg) 300mg daily [7]

+ Doxycycline (Cap 100mg) 100mg bid [7]

Or + Azithromycin (Cap 250, 500mg) 500mg daily [7]

- ☑ به‌طور کلی تجویز آنتی‌بیوتیک در عفونت‌های روده ای بدون عارضه اندیکاسیون ندارد، اما برخی بیماران با عفونت روده ای فعال ممکن است نیاز به درمان داشته باشند این موارد شامل مبتلایان به بیماری شدید دستگاه گوارش، بالغین مسن تر و مبتلایان به نقص سیستم ایمنی [۳].
- ☑ سینوکتومی با آرتروسکوپ ممکن است مفید باشد [۷].

نقرس و آرتریت نقرسی Gout

نقرس یک بیماری متابولیک است که بیشتر مردان میان‌سال تا مسن و زنان یائسه را مبتلا می‌سازد. این بیماری حاصل افزایش ذخیره اورات بدن همراه با هیپراوریسمی است که به طور معمول با آرتریت دوره‌ای حاد یا آرتریت مزمن ناشی از رسوب کریستال‌های منوسدیم اورات در مفاصل و توفوس‌های بافت هم‌بند و هم‌چنین خطر رسوب این کریستال‌ها در بافت بینابینی کلیه یا تشکیل سنگ‌های کلیوی اسید اوریکی مشخص می‌شود [۱].

شایع‌ترین تظاهر بالینی زودرس نقرس، آرتریت حاد است. معمولاً در ابتدا فقط یک مفصل مبتلا است ولی در دوره‌های بعدی ممکن است نقرس حاد چند مفصلی روی دهد. مفصل متاتارسوفالانژیال اولین انگشت پا اغلب مبتلاست ولی مفاصل تارسال، مچ پا و زانو نیز به‌طور شایعی مبتلا می‌شوند. مفاصل انگشتان دست به ویژه در بیماران مسن یا بیماری پیشرفته ممکن است مبتلا شود. التهاب گره‌های هبردن (Heberden's nodes) یا بوشارد (Bouchard node)، که در استخوان‌آرتریت دیده می‌شوند، ممکن است یکی از نخستین تظاهرات آرتریت نقرسی باشد. اولین حمله آرتریت نقرسی حاد اغلب به صورت درد شدید و تورم مفصل است که در هنگام شب آغاز می‌شود. مفصل درگیر به سرعت گرم، قرمز و حساس به لمس (tender) می‌شود و نمای بالینی بیماری اغلب از سلولیت تقلید می‌کند. حملات اولیه بیماری اغلب در ۳ تا ۱۰ روز خود به خود فروکش می‌کند. در اکثر بیماران فواصل زمانی با طول متغیر وجود دارد که طی آن‌ها تا شروع حمله بعدی نشانه‌ای از بیماری وجود ندارد [۱].

با شیوع کمتر ممکن است آرتریت نقرسی مزمن تنها تظاهر بیماری باشد و در موارد نادرتری بیماری فقط به صورت رسوبات توفوسی اطراف مفصلی در غیاب سینوویت بروز خواهد کرد [۱].

اقداماتی که ممکن است آرتریت نقرسی حاد ایجاد کند عبارتند از پرخوری، تروما، جراحی، مصرف بیش از حد اتانول، درمان با داروهای کاهنده اسیداوریک، بیماری‌های جدی مانند سکت قلبی و سکت مغزی [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی

- ☑ حتی اگر نمای بالینی بیماری به‌طور قوی مطرح کننده نقرس باشد، بهتر است که این تشخیص با **آسپیراسیون** سوزنی مفاصل مبتلا به التهاب حاد یا مزمن یا رسوبات توفوسی تایید شود. آرتریت سپتیک حاد، بسیاری از سایر آرتروپاتی‌های ناشی از کریستال، روماتیسم عود کننده و آرتریت سوریاژیسی ممکن است با نمای بالینی مشابه نقرس بروز کنند [۱]. در حین حملات حاد، نقرس بلورهای سوزنی شکل مونوآورات سدیم (monosodium urate) معمولاً هم درون و هم بیرون سلول‌ها دیده می‌شود. در زیر میکروسکوپ نوری با نور پلاریزه جبران شده، این کریستال‌ها دارای خاصیت انکسار مضاعف روشن و فاقد کشیدگی (دنباله) هستند. تعداد

سلول‌های سفید (WBC) مایع سینوویال از ۲۰۰۰ تا ۶۰۰۰ در میکرولیتر افزایش می‌یابد. مایع سینوویال به دلیل افزایش تعداد سلول‌های سفید کدر به نظر می‌رسد و سطوح بالای کریستال گاه یک مایع مفصلی ضخیم خمیری یا گچی ایجاد می‌کند. عفونت باکتریایی می‌تواند همراه با کریستال‌های اورات در مایع سینوویال وجود داشته باشد. در صورت وجود هر گونه شکی به آرتریت سپتیک باید مایع مفصلی کشت داده شود. کریستال‌های مونو سدیم اورات هم‌چنین می‌تواند در مایع سینوویال مفاصل MTP اول و زانو که به نقرس حاد مبتلا نیستند دیده شود. آتروستنز این مفاصل یک تکنیک سودمند جهت تشخیص نقرس در فواصل بین حملات است [۱].

☑ سطح سرمی اسیداوریک در زمان حمله حاد می‌تواند طبیعی یا پایین باشد زیرا سایتوکاین‌های التهابی می‌توانند اوریکوزوریک باشند. این امر ارزش تعیین سطح سرمی اسیداوریک برای تشخیص نقرس را محدود می‌کند. با وجود این تقریباً همیشه در زمانی از سیر بیماری سطح اورات سرم افزایش می‌یابد، هم‌چنین استفاده از این آزمایش جهت پیگیری سیر درمان کاهنده اسیداوریک اهمیت دارد [۱].

☑ تعیین میزان اسیداوریک ادرار ۲۴ ساعته می‌تواند در ارزیابی خطر پیدایش سنگ، تشخیص تولید بیش از حد یا کاهش دفع اسیداوریک و تصمیم‌گیری در این باره که آیا درمان مناسب است یا خیر مفید باشد. دفع بیش از ۸۰۰ میلی گرم اسید اوریک در ادرار ۲۴ ساعته با یک رژیم غذایی منظم دلالت بر آن دارد که علل تولید بیش از حد پورین باید در نظر گرفته شود [۱].

☑ به دلیل عوارض پاتولوژیک احتمالی نقرس و سایر بیماری‌های مرتبط با آن که نیازمند درمان هستند و نیز به عنوان یک مرجع پایه جهت ارزیابی عوارض ناخواسته احتمالی درمان نقرس لازم است آزمایش ادرار، (UA)، کراتینین، شمارش سلول‌های خونی، آزمایشات کبدی و پروفایل لیپید مورد بررسی قرار گیرد.

☑ در **رادیوگرافی** تغییرات کیستیک، ساییدگی‌هایی با حدود مشخص همراه با حاشیه اسکروتیک (اغلب همراه با لبه‌های استخوانی آویزان) و توده‌های بافت نرم نماهای مشخصه نقرس توفوسی مزمن پیشرفته هستند [۱].

☑ سونوگرافی از طریق نمایش Double contour sign بر روی غضروف مفصلی می‌تواند به تشخیص زودرس بیماری کمک کند [۱].

☑ سی‌تی با انرژی مضاعف (dual-energy CT) می‌تواند با نشان دادن نماهای خاصی وجود بلورهای اورات را مسجل نماید [۱].

درمان نقرس

درمان آرتریت نقرسی حاد

اساس درمان در طی حمله حاد عبارتند از تجویز یک داروی ضدالتهابی مانند کلشی‌سین، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و گلوکوکورتیکوئیدها. کلشی‌سین و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی ممکن است به سختی توسط بیمار تحمل شوند و تجویز آن‌ها در سنین بالا، در صورت وجود نارسایی کلیوی و اختلالات گوارشی می‌تواند خطرناک باشد. به کارگیری کیسه یخ و استراحت دادن به مفاصل مبتلا می‌تواند سودمند باشد [۱].

☑ تجویز یک عدد قرص **کلشی‌سین** ۰/۶ میلی گرم هر ۸ ساعت و سپس کاهش تدریجی دوز دارو یا ابتدا تجویز کلشی‌سین با دوز ۱/۲ میلی گرم و به دنبال آن ۰/۶ میلی گرم ۱ ساعت بعد و سپس تنظیم دوز روزهای بعدی بر اساس پاسخ درمانی، رژیم‌های سودمندی هستند. با مشاهده نخستین علامت شلی مدفوع تجویز دارو باید حداقل به طور موقت متوقف شود و درمان علامتی برای اسهال باید شروع شود. کلشی‌سین داخل وریدی به دلیل

عوارض جانبی از بازار جمع آوری شده است. کلشی سین در بیماران دیالیزی نباید تجویز شود و در مبتلایان به بیماری کلیوی و مصرف کنندگان داروهای مهارکننده گلیکوپروتئین p یا CYP3A4 مانند کلاریترومایسین باید با دوز پایین‌تری تجویز شود زیرا داروهای مذکور می‌توانند میزان سمیت کلشی‌سین را افزایش دهند [۱].

R_X Colchicin (Tab 1, 0.6mg) 0.6mg PO q 8h [1]

☑ **داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)** با دوز کامل ضدالتهابی در حدود ۹۰ درصد بیماران موثر است و رفع علائم و نشانه‌های بیماری معمولاً در عرض ۵-۸ روز روی می‌دهد. موثرترین داروها آن‌هایی هستند که نیمه عمر کوتاهی دارند شامل ایندومتاسین، ناپروکسن، دیکلوفناک و سلکوکسیب [۱].

R_X Indometcin (Cap 25, 75mg, Tab 75,80mg) 25-50mg PO tds [1]

Or: Naproxen (Tab 250, 500mg) 500mg PO bid [1]

Or: Ibuprofen (Tab 200, 400mg, Susp 100mg/5ml) 800mg po tds [1]

Or: Diclofenac sodium (Tab 25, 50mg) 50mg PO tds [1]

Or: Celecoxib (Cap 100, 200mg) 800mg PO stat; then after 12h, 400mg PO stat then 400mg PO bid [1]

☑ گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی یا داخل عضلانی مانند **پردنیزولون** می‌توانند در نقرس چندمفصلی موثر باشد [۱]. پردنیزون یکی از روش‌های درمانی خط اول است اما باید در بیماران دیابتی، نارسایی احتقانی قلب یا فشار خون بالا با احتیاط مصرف شود. استفاده از پردنیزون در مقایسه با ایندومتاسین دارای اثر بالینی مشابه است [۷].

R_X Prednisone (Tab 1, 50mg) 30-50 mg/day as the initial dose and gradually tapered with the resolution of the attack [1]

☑ در صورت ابتلای یک یا تعداد کمی از مفاصل تزریق داخل مفصلی **تریامسینولون استوناید** (۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم) یا **متیل پردنیزولون** (۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم) موثر است و به‌خوبی تحمل می‌شود [۱].

☑ براساس شواهد اخیر مبنی بر نقش اساسی اینفلامازوم و اینترلوکین ۱-بتا (IL-1β) در نقرس حاد، در صورت شکست سایر درمان‌ها یا منع مصرف آن‌ها، آناکینرا (anakinr) که یک آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین یک است به صورت روزانه تجویز می‌شود [۱].

درمان با داروهای کاهنده اسید اوریک

کنترل نهایی نقرس مستلزم اصلاح نقص زمینه‌ای (هیپراوریسمی) است. تلاش برای طبیعی کردن سطح اسید اوریک سرم به مقادیر کمتر از ۵ تا ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر جهت پیشگیری از حملات راجعه نقرس و رفع رسوبات توفوسی اهمیت اساسی دارد. درمان با داروهای هیپراوریسمیک زمانی باید در نظر گرفته شود که نتوان هیپراوریسمی را با روش‌های ساده شامل کنترل وزن بدن، رژیم غذایی حاوی مقادیر کم پورین، افزایش مصرف مایعات، محدودیت مصرف اتانول، کاهش مصرف نوشابه‌ها و غذاهای حاوی فروکتوز و خودداری از مصرف دیورتیک‌ها اصلاح کرد که در بیشتر بیماران نیز همین گونه است [۱].

☑ اندیکاسیون‌های شروع درمان هیپراوریسمیک عبارتند از [۱]:

- تعداد بروز حملات حاد: پایین آوردن سطح اورات پس از دو حمله حاد می‌تواند مقرون به صرفه باشد.
- سطح اسید اوریک سرم: در بیماران با سطح اسید اوریک سرم بیش از ۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر پیشرفت بیماری سریع‌تر است.
- تمایل بیمار جهت پذیرفتن درمان مادام‌العمر.

- وجود سنگ ادراری اسیداوریکی

- در هر بیماری که هم اکنون دارای توفوس یا آرتریت نقرسی مزمن است.

☑ **آلوپورینول** که یک مهارکننده آنزیم گزانتین اکسیداز است، متداول‌ترین داروی هیپواوریسمیک مورد استفاده و بهترین داروی کاهنده اورات سرم در بیماران با میزان بالای تولید اسیداوریک، بیماران دارای سنگ ادراری اسید اوریکی و مبتلایان به بیماری کلیوی است. دوز دارو را می‌توان به تدریج افزایش داد تا به میزان مطلوب اورات (6mg/dl) دست یافت [۱].

R_X Allopurinol (Tab 100, 300mg) 100mg PO daily; upto 800mg/day [1]

در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی دوز آغازین آلوپورینول باید پایین‌تر باشد و براساس غلظت کراتینین سرم تنظیم شود؛ به عنوان مثال چنانچه فیلتراسیون گومرولی ۱۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد، اغلب آلوپورینول با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم یک روز در میان تجویز می‌شود [۱].

مواردی که در آن‌ها سمیت آلوپورینول به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد عبارتند از [۱]: مصرف هم‌زمان دیورتیک‌های تیازیدی؛ حساسیت به پنی سیلین و آمپی سیلین؛ بیماران آسیایی دارای HLA-B 5801 جدی‌ترین عوارض جانبی آلوپورینول عبارتند از نکروز اپیدرمی توکسیک (TEN) تهدید کننده حیات، واسکولیت سیستمیک، سرکوب مغز استخوان، هپاتیت گرانولوماتو و نارسایی کلیوی. در بیماران با واکنش‌های خفیف پوستی نسبت به آلوپورینول می‌توان یک داروی اوریکوزوریک را مورد نظر قرار داد، حساسیت زدایی از آلوپورینول را آزمایش کرد یا فبوکسوستات (مهارکننده اختصاصی آنزیم گزانتین اکسیداز با ترکیب شیمیایی متفاوت) را جایگزین نمود [۱].

☑ **فبوکسوستات** با دوز ۸۰-۴۰ میلی‌گرم یک بار در روز تجویز می‌شود و در مبتلایان به بیماری کلیوی خفیف تا متوسط نیاز به تنظیم دوز ندارد [۱].

R_X Febuxostat (Tab 40, 80, 120mg) 40-80mg PO daily [1]

☑ داروهای اوریکوزوریک مانند **پروبنسید** می‌تواند در بیماران با عملکرد مناسب کلیوی که اسید اوریک کمتری دفع می‌کنند (کمتر از ۶۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) مورد استفاده قرار گیرد. حجم ادرار باید با مصرف روزانه ۱۵۰۰ میلی‌لیتر آب ثابت نگه داشته شود. پروبنسید را می‌توان با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت آغاز کرد و در صورت نیاز جهت حفظ سطح اسید اوریک سرم در مقادیر کمتر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به تدریج دوز آن را تا ۳ گرم در روز افزایش داد. در بیماران با کراتینین سرمی بیشتر از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، پروبنسید معمولاً موثر نیست [۱]. از دیگر داروهای اوریکوزودیک می‌توان به بنزبرومارون (benzbromarone) و لزنوراد (lesinurad) اشاره کرد.

☑ برخی داروها که جهت درمان بیماری‌های زمینه‌ای هم‌زمان مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل لوزارتان، فنوفیبرات و آملودیپین نیز اثرات اوریکوزوریک خفیفی دارند [۱].

☑ داروهای کاهنده اورات نباید حین حمله حاد آغاز شوند بلکه پس از تثبیت وضعیت بیمار و شروع دوز پایین کلسی‌سین جهت کاهش خطر شعله‌ور شدن بیماری تجویز می‌شوند. شعله‌ور شدن نقرس اغلب هم‌زمان با کاهش سطح اسید اوریک سرم، بدون تجویز درمان ضدالتهابی رخ می‌دهد. بنابراین جهت پیشگیری از بروز آن لازم است همراه با داروهای هیپواوریسیمیک، داروی ضدالتهابی کلسی‌سین با دوز ۰/۶ میلی‌گرم یک تا دو بار در روز تجویز شود تا زمانی که بیمار به مدت ۶ ماه دارای سطح طبیعی اورات سرم و فاقد حملات نقرسی باشد یا تا هر زمان که توفوس‌ها وجود داشته باشند [۱].

بیماری رسوب پیروفسفات کلسیم

Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease

رسوب کریستال‌های پیروفسفات کلسیم (CPP) در بافت‌های مفصل عمدتاً در سنین پیری دیده می‌شود و ۱۰ تا ۱۵ درصد افراد ۷۵-۶۵ ساله و ۵۰-۳۰ درصد افراد بالای ۸۵ سال را مبتلا می‌کند. در اغلب موارد این فرایند بودن علامت است و علت رسوب کریستال‌های پیروفسفات کلسیم مشخص نیست. از آنجا که بیش از ۸۰ درصد بیماران بالای ۶۰ سال سن دارند و حدود ۷۰ درصد آن‌ها از قبل مبتلا به یک آسیب مفصلی به سایر علل هستند، ممکن است تغییرات بیوشیمیایی در غضروف پیر یا بیمار منجر به تشکیل هسته کریستال شود [۱].

در مبتلایان به آرتریت CPPD افزایش تولید پیروفسفات غیرآلی و کاهش سطح پیرو فسفات‌ها در غضروف یافت می‌شود. این پیروفسفات می‌تواند با کلسیم ترکیب شود و کریستال‌های پیروفسفات کلسیم را تشکیل دهد. به دنبال رها شدن کریستال‌های پیروفسفات کلسیم در فضای مفصلی، این بلورها توسط سلول‌های منوسیت-ماکروفاژ و نوتروفیل‌ها تحت فاگوسیتوز قرار می‌گیرند و به دنبال آزاد شدن مواد کموتاکتیک و التهابی از این سلول‌ها فرایند التهاب رخ می‌دهد [۱].

وجود آرتریت CPPD در افراد با سن کمتر از ۵۰ سال مطرح کننده اختلالات متابولیک زمینه‌ای مستعد کننده CPPD نظیر هیپرپاراتیروئیدی، هموکروماتوز، هیپوفسفاتازی و هیپومینزمی و یا اشکال ارثی بیماری است [۱].

تظاهرات بالینی

آرتروپاتی CPPD ممکن است بدون علامت، حاد، تحت حاد یا مزمن باشد و یا این‌که به صورت سینوویت حاد بر روی مفاصلی که به طور مزمن مبتلا هستند اضافه شود. رسوب پیروفسفات کلسیم حاد ابتدا توسط مک کارتی و همکاران وی «نقرس کاذب» خوانده شد که دلیل آن تشابه قابل ملاحظه آرتریت CPPD حاد با نقرس بود. سایر تظاهرات بالینی CPPD عبارتند از: ارتباط با اشکال خاص استئوآرتریت یا تشدید آن‌ها؛ القای یک بیماری تخریبی شدید که در رادیوگرافی شبیه آرتریت نوروپاتیک است؛ ایجاد سینوویت مزمن متقارن که از نظر بالینی شبیه آرتریت روماتوئید است؛ کلسیفیکاسیون دیسک‌های بین مهره‌ای و لیگامان‌ها همراه با محدودیت تحرک مهره‌ها؛ ایجاد سندرم دندان تاج‌دار (crowned dens syndrome) یا تنگی کانال نخاعی (که بیشتر در افراد مسن دیده می‌شود)؛ ایجاد ندول‌های شبه توفوس دور مفصلی، در موارد نادر [۱].

زانو شایع‌ترین مفصلی است که در CPPD درگیر می‌شود. سایر مناطق عبارتند: دست، شانه، مچ پا، آرنج و پنجه دست. ممکن است مفصل تمپورومندیبولار هم مبتلا شود. شواهد بالینی و رادیوگرافی نشان می‌دهد حداقل در دو سوم بیماران، CPPD پلی آرتیکولار است.

چنانچه در رادیوگرافی رسوبات رادیودنس نقطه‌ای و یا خطی درون منیسک‌های مفصل که از جنس غضروف فیبری هستند و یا در غضروف مفصلی هیالین (کندروکلسینوز) دیده شود اطمینان از تشخیص CPPD بیشتر می‌شود. تشخیص قطعی مستلزم رویت کریستال‌های تیپیک لوزی شکل یا استوانه‌ای شکل، اغلب با خاصیت انکسار مضاعف ضعیف یا بدون انکسار مضاعف زیر نور پلاریزه، در مایع سینوویال یا بافت مفصلی است. در غیاب افزایش مفصلی یا در موارد لزوم تهیه بیوپسی سینوویال، کندروکلسینوز به نفع تشخیص احتمالی است. تنها مورد استثناء کندروکلسینوز ناشی از کلسیم اگزالات در برخی از بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی است [۱].

حملات حاد آرتریت CPPD ممکن است به دنبال تروما ایجاد شود. کاهش سریع غلظت کلسیم (که در بیماری‌های داخلی شدید یا پس از جراحی به ویژه جراحی برداشت پاراتیروئید روی می‌دهد) نیز می‌تواند منجر به حمله بیماری شود [۱].

دوره‌های التهاب ناشی از CPPD در ۵۰ درصد موارد با تب خفیف و گاه افزایش درجه حرارت بدن تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد همراه است. در چنین مواردی آنالیز مایع سینوویال همراه با کشت میکروبی جهت رد احتمال عفونت اهمیت اساسی دارد. در CPPD حاد تعداد سلول‌های سفید (WBC) در مایع سینوویال می‌تواند از چند هزار تا صدهزار در میکرولیتر متغیر باشد (میانگین حدود ۲۴۰۰۰ در میکرولیتر)، با ارجحیت نوتروفیل است. کریستال‌های پیروفسفات کلسیم ممکن است درون قطعات باقی، لخته‌های فیبرین و یا نوتروفیل‌ها دیده شوند [۱].

جدول ۳-۸. وضعیت‌های مرتبط با CPPD [۱]

۱- سن بالا	• هیپوفسفاتازی
۲- دیس‌پلازی‌های اپی‌فیزی	• هیپومیزی می
۳- مرتبط با بیماری‌ها	• نقرس مزمن
• هیپیرپاراتیروئیدی اولیه	• پس از برداشت منیسک
• هموکروماتوز	• سندرم جیتلمن (Gitelman)

درمان بیماری رسوب پیروفسفات کلسیم

سیر حملات حاد درمان نشده بیماری ممکن است چند روز تا یک ماه به طول انجامد. درمان شامل استراحت، آسپیراسیون مفصلی، تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و یا تزریق داخل مفصلی گلوکوکورتیکوئید، می‌تواند موجب برگشت سریع‌تر بیمار به وضعیت قبلی شود. حملات شدید چندمفصلی معمولاً نیازمند درمان با دوره‌های کوتاه گلوکوکورتیکوئید یا آنالژیک (آنتاگونیست $IL-1\beta$) خواهد بود. در بیماران با حملات راجعه مکرر، درمان پیش‌گیرانه روزانه با دوزهای پایین کلسی‌سین ممکن است در کاهش تعداد حملات سودمند باشد [۱].

متأسفانه روش موثری جهت حذف رسوبات پیروفسفات کلسیم از غضروف و سینوویوم وجود ندارد. مطالعات کنترل نشده حاکی از آن است که تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (در صورت نیاز با یک داروی محافظ معده)، هیدروکسی کلروکین یا متوترکسات ممکن است در مهار سینوویت پایدار سودمند باشد. بیماران مبتلا به آرتروپاتی پیش‌رونده تخریبی مفاصل بزرگ ممکن است نیازمند تعویض مفصل باشند [۱].

لوپوس اریتماتوی سیستمیک

Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) یک بیماری اتوایمونی است که در آن اعضا و سلول‌ها به‌واسطه کمپلکس‌های ایمنی و اتوآنتی‌بادی‌هایی که به بافت‌ها اتصال می‌یابند آسیب می‌بینند. در بیشتر بیماران اتوآنتی‌بادی‌ها چند سال پیش از ظهور اولین نشانه‌های بالینی وجود دارند. ۹۰ درصد بیماران در زمان تشخیص خانم‌های سنین باروری هستند. افراد از هر جنس و در همه سنین و گروه‌های نژادی مستعد ابتلا هستند [۱].

جدول ۴-۸. اتوانتی‌بادی‌ها در لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) [۱]

آنتی‌بادی	تیتراژ	آنتی‌ژن	کاربرد بالینی
آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA)	۹۸	متعدد هسته‌ای	بهترین آزمون غربال‌گری؛ آزمون‌های منفی مکرر لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) را نامحتمل می‌سازد.
Anti-dsDNA	۷۰	DNA (دو رشته‌ای)	تیتراژهای بالا برای لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) اختصاصی هستند و در برخی از بیماران با فعالیت بیماری، نفريت و واسکولیت همبستگی دارد. روش ایمونوفلورسانس کریتیدی (Crithidia) از روش‌های ELISA برای لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) اختصاص‌تر است.
Anti-Sm	۲۵	پروتئین متصل به ۶ گونه U1 RNA هسته‌ای	برای لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) اختصاصی است؛ همبستگی‌های بالینی قطعی‌ای وجود ندارند، بیشتر بیماران anti-RNP نیز دارند، در سیاه‌پوستان و آسیایی‌ها از سفیدپوستان شایع‌تر است.
Anti-RNP	۴۰	پروتئین متصل به UI RNA	برای لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) اختصاصی نیست؛ تیتراژهای بالا با سندرم‌هایی همراهی دارد که دارای تظاهرات همپوشان سندرم‌های روماتیسمی مختلف شامل لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) هستند، در سیاه‌پوستان از سفیدپوستان شایع‌تر است، با میزان بالای اثر ژنی ناشی از IFN همبستگی دارد.
Anti-Ro (SS-A)	۳۰	پروتئین متصل به hY RNA تقریباً ۶۰ و ۵۲ کیلودالتون	برای لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) اختصاصی نیست؛ با سندرم سیکا همراهی دارد، زمینه را برای ابتلا به لوپوس پوستی تحت حاد و لوپوس نوزادی همراه با بلوک‌های قلبی مادرزادی آماده می‌کند، با کاهش خطر ابتلا به نفريت همراهی دارد.
Anti-La (SS-B)	۱۰	پروتئین ۴۷ کیلو دالتونی متصل به hY RNA	معمولاً با anti-Ro همراه است؛ با کاهش خطر ابتلا به نفريت همراه است.
Antihistone	۷۰	هیستون‌های متصل به DNA (در نوکلئوزوم، کروماتین)	در لوپوس ناشی از دارو شایع‌تر از لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) است.
Antiphospholipid	۵۰	فسفولیپیدها، کوفاکتور $\beta 2$ گلیکوپروتئین ۱ ($\beta 2G1$)، پروترومبین	سه آزمون در دسترس هستند: ELISA برای کاردیولپین و $\beta 2G1$ ، زمان پروترومبین حساس (DRVVT) برای آنتی‌کواگولان لوپوسی (زمینه ساز تشکیل لخته، سقط جنین و ترومبوسیتوپنی).
Antierthrocyte	۶۰	غشای اریتروسیت	به وسیله آزمون کومبس مستقیم اندازه‌گیری می‌شود، درصد اندکی از بیماران به همولیز آشکار مبتلا می‌شوند.
Antiplatelet	۳۰	آنتی‌ژن‌های سطحی و سیئوپلاسمی تغییر یافته در پلاکت‌ها	با ترومبوسیتوپنی همراه است ولی حساسیت و اختصاصی بودن آن مطلوب نیست، به طور کلی یک آزمون بالینی سودمند نیست.

در برخی از بیماران تحت بررسی، یک آزمون مثبت در CSF است که با لوپوس فعال CNS همبستگی دارد.	آنتی‌ژن‌های سطحی نورونی و لنفوسیتی	۶۰	Antineuronal (شامل آنتی‌بادی ضدگیرنده شماره ۲ گلوتامات)
در برخی از بیماران تحت بررسی، یک آزمون مثبت در سرم که با افسردگی یا سایکوز ناشی از لوپوس CNS همبستگی دارد.	پروتئین در ریویزوم‌ها	۲۰	Antiribosomal P

جدول ۵-۸. تظاهرات بالینی لوپوس اریتماتوی سیستمیک و شیوع آن‌ها در کل سیر بیماری [۱]

شیوع %	تظاهرات	شیوع %	تظاهرات
۶۰	قلبی - ریوی:	۹۵	سیستمیک: خستگی، احساس کسالت، تب، بی‌اشتهایی، کاهش وزن
۳۰-۵۰	پلورزی، پریکاردیت، افوزیون‌ها	۹۵	اسکلتی-عضلانی:
۱۰	میوکاردیت، آندوکاردیت	۹۵	آرتراالژی / میالژی
۱۰	پنومونی لوپوسی	۶۰	پلی‌آرتریت غیراروزیو
۱۰	بیماری عروق کرونر	۱۰	دفرمیتی‌های دست
۵	فیبروز بینابینی	۲۵/۵	میوپاتی / میوزیت
۵ >	هیپرتانسیون ریوی، ARDS، خونریزی	۱۵	نکروز ایسکمیک استخوان
۵ >	Shrinking lung syndrom	۸۰	پوستی:
۶۰	نورولوژیک:	۷۰	حساسیت نسبت به نور
۵۰	اختلال شناختی	۵۰	مالار راش
۴۰	اختلال خلق	۴۰	زخم‌های دهانی
۲۵	افسردگی	۴۰	آلوپسی
۲۵	سردرد	۲۰	راش دیسکوئید
۲۰	حملات تشنجی	۲۰	راش واسکولیتی
۱۵	منو- پلی نوروپاتی	۱۵	سایر موارد (برای نمونه کهیر، لوپوس پوستی تحت حاد)
۱۰	سکته مغزی، TIA	۸۵	هماتولوژیک:
۲-۵	حالت گیجی و منگی حاد یا اختلال حرکتی	۷۰	آنمی (بیماری مزمن)
۱ >	مننژیت آسپتیک، میلوپاتی	۶۵	لکوپنی (کمتر از $4000/\mu L$)
۴۰	گوارشی:	۵۰	لنفوپنی (کمتر از $1500/\mu L$)
۳۰	غیر اختصاصی (تهوع، درد خفیف، اسهال)	۱۵	ترومبوسیتوپنی (کمتر از $100000/\mu L$)
۴۰	اختلال آنزیم‌های کبدی	۱۵	نفادونپاتی
۵	واسکولیت	۱۵	اسپلنومگالی
۱۵	ترومبوز:	۱۰	آنمی همولیتیک
۱۰	وریدی	۳۰-۵۰	کلیوی:
۵	شریانی	۳۰-۶۰	پروتئینوری ≤ 500 میلی‌گرم در ۲۴ ساعت، کست‌های سلولی
۱۵	چشمی:	۲۵	سندرم نفروتیک
۱۵	سندرم سیکا	۵-۱۰	بیماری کلیوی پیشرفته (ESRD)
۱۰	کونژنکتیویت، اپی اسکلیت		
۵	واسکولیت		

جدول ۶-۸ معیارهای بالینی بین المللی لوپوس سیستمیک جهت طبقه بندی لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) [۱]

۱- پوستی	۷- نورولوژیک
لوپوس اریتماتوی پوستی حاد، تحت حاد (حساسیت به نور، روی گونه‌ها، ماکولی، پاپولی، تاول‌دار)	تشنج، سایکوز، مونونوریت، میلیت، نوروپاتی اعصاب محیطی یا جمجمه ای، کونفوزیون حاد
لوپوس اریتماتوی پوستی مزمن (لوپوس دیسکوئید، پانیکولیت، شبیه لیکن پلان، زگیلی، هیپرتروفیک، چیل‌بلین * chillblain)	۸- هماتولوژیک
۲- زخم‌های دهان یا بینی	آنمی همولیتیک
۳- ریزش مو (آلوپسی) بدون ایجاد اسکار	ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۱۰۰/۰۰۰ در میکرولیتر)
۴- سینوویت با درگیری ۲ مفصل یا بیشتر	لوکوپنی (کمتر از ۴۰۰۰ در میکرولیتر) یا لنفوپنی (کمتر از ۱۰۰۰ در میکرولیتر)
۵- سروزیت	۹- ANA بیشتر از میزان مرجع منفی
پلورزی	۱۰- Anti-ds DNA بیشتر از میزان مرجع، در صورت استفاده از روش الایزا دو برابر میزان مرجع
پرکاری دیت	۱۱- Anti-sm
۶- کلیوی	۱۲- آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (وجود هر یک از موارد زیر: آنتی‌کواگولان لوپوسی، نتیجه مثبت کاذب RPR، آنتی‌کاردیولیپین، آنتی‌بتا‌گلیکوپروتئین I)
نسبت پروتئین به کراتینین ۰/۵ یا بیشتر	۱۳- کاهش کمپلمان سرم (CH50, C4, C3)
کست‌های گلبول قرمز	۱۴- آزمون کومیس مستقیم مثبت در غیاب آنمی همولیتیک
بیوپسی	

وجود چهار مورد از معیارهای جدول (در این ترکیب چهار تایی باید حداقل یک معیار بالینی و یک معیار ایمونولوژیک وجود داشته باشد) مایه ابتلای بیمار به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) با ۹۲ درصد حساسیت و ۹۳ درصد ویژگی است [۱]. بیوپسی کلیه که نشان دهنده تشخیص لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) باشد به شرط حضور هر یک از اتو آنتی بادی‌های لوپوسی برای تشخیص لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) کفایت می‌کند، حتی اگر مجموع معیارهای مربوطه کمتر از ۴ مورد باشد [۱]. * Cillblain: التهاب دست و پا با گرفتن در معرض سرما

درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک

درمان شفا بخشی برای لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) وجود ندارد و پسرقت‌های کامل پایدار ندارند. هدف، کاهش شدت بیماری است (نشانه‌های خفیف با حداقل دوز ممکن داروها) که در ۵۰-۳۰ درصد مبتلایان برای حداقل یک سال قابل دستیابی است. بنابراین برنامه ریزی‌ها در راستای بهبود حملات حاد شعله‌وری هستند و سپس به کار گرفتن درمان‌های نگهدارنده که علائم بیماری را تا حد قابل پذیرش سرکوب و از آسیب اعضا پیشگیری کند [۱].

درمان در لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) تهدید کننده حیات:

اساس درمان هر تظاهر التهابی تهدید کننده حیات یا تهدید کننده عضو در لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) گلوکوکورتیکوئید سیستمیک با دوز بالاست. **پردنیزون** خوراکی ۱-۵/۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن روزانه یا ابتدا **متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات** ۱۰۰۰-۵۰۰ میلی گرم وریدی روزانه به مدت ۳ روز (درمان پالس) تجویز می شود و سپس درمان با ۱-۵/۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن پردنیزون خوراکی یا معادل آن ادامه می یابد. درمان فوق به مدت ۴-۶ هفته ادامه یافته و سپس با بیشترین سرعتی که وضعیت بالینی بیمار اجازه می دهد دوز کورتون به تدریج کاهش می یابد. تلاش جهت کاهش تدریجی میزان گلوکوکورتیکوئید مورد نیاز برای کنترل علائم توصیه می شود زیرا عملاً همه بیماران به اثرات جانبی نامطلوب و خطیر کورتون دچار می شوند [۱].

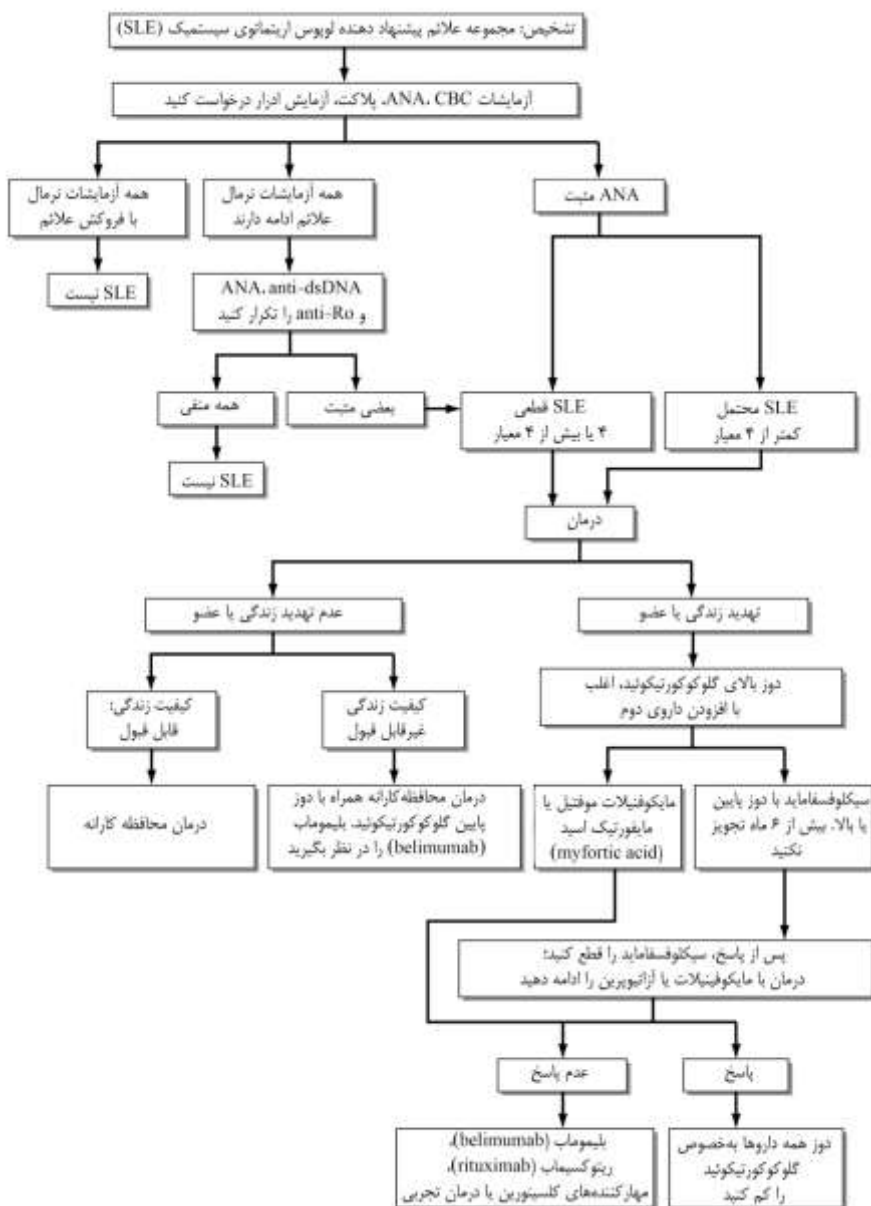
داروهای سیتوتوکسیک/ایمونوساپرسیو در کنار گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) شدید توصیه می شود [۱].

درمان محافظه کارانه در لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) غیر تهدید کننده حیات

در بیماران با درد، خستگی و اتوانتی بادی های لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) بدون درگیری اعضای اصلی، درمان می تواند به سرکوب علائم معطوف شود. در این موارد داروهای ضددرد و ضد مالاریا اساس درمان هستند. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی داروهای ضددرد و ضد التهابی سودمند به ویژه برای کنترل آرتریت و آرترالژی هستند با این حال به دلیل عوارض جانبی مهم تجویز آن ها باید با احتیاط صورت گیرد. استامینوفن برای مهار درد می تواند راهبردی مناسب باشد، اما در برخی از بیماران داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی موثرترند [۱] (مراجعه کنید به مبحث رویکرد به بیماری های مفصلی و اسکلتی - عضلانی از همین فصل)

داروهای ضد مالاریا (هیدروکسی کلروکین، کلروکین و کیناکرین) اغلب درمانیت، آرتریت و خستگی را کاهش می دهند. هیدروکسی کلروکین همچنین با گذشت زمان پیشرفت آسیب بافتی از جمله آسیب کلیوی را کاهش می دهد. به دلیل سمیت بالقوه بر روی شبکه، بیماران در حال دریافت داروهای ضد مالاریا باید حداقل سالانه یک بار تحت معاینه افتالمولوژیک قرار گیرند [۱].

چنانچه علیرغم این اقدامات محافظه کارانه کیفیت زندگی به اندازه کافی مطلوب نباشد ممکن است درمان با دوزهای پایین گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک ضرورت یابد. بلیموماب (belimumab) در ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به خستگی، راش و یا آرتریت ناشی از لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) موثر است. این دارو گران است و در صورت شکست یا عدم تحمل سایر رویکردهای درمانی باید تجویز شود. درمانیت لوپوسی باید با استفاده از ضدآفتاب های موضعی، داروهای ضد مالاریا و یا تاکرولیموس و در صورت شدید بودن یا عدم پاسخ مناسب به درمان های فوق با گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک با یا بدون مایکوفنولات مقتیل، آزاتیوپرین یا بلیموماب درمان شود [۱].



شکل ۱۳-۸. الگوریتم تشخیص و درمان اولیه لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) [۱]

جدول ۷-۸ داروهای اختصاصی درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) [۷]

دارو	دامنه دوز	تداخلات دارویی	عوارض جانبی جدی یا شایع
داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، سالیسیلاتها شامل آسپرین سنت جوزف و اکوترین (ecotrin) که توسط FDA برای مصرف در لوپوس اریتماتوی سیستمیک پذیرفته شده است	معمولا دوزهای نزدیک حد فوقانی دامنه توصیه شده مورد نیاز است.	مهارگرهای A2R/ACE، گلوکوکورتیکوئیدها، فلوکونازول، متوترکسات، تiazیدها	داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی: شیوع بیشتر مننژیت آسپتیک، افزایش آنزیمهای کبدی، کاهش عملکرد کلیه، واسکولیت پوست؛ همه داروهای این گروه به ویژه مهارکننده های اختصاصی Cox-2 می توانند خطر سکنه قلبی را افزایش دهند. سالیسیلاتها: اثر سمی بر گوش، وزوز گوش هر دو: رویدادها و علائم گوارشی، واکنش های آلرژیک، درمانیت، گیجی (سیاهی رفتن چشم)، نارسایی کلیوی حاد، ادم، هیپرتانسیون
گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی	با توان متوسط برای صورت، با توان متوسط تا بالا برای سایر مناطق	موردی شناخته نشده	آنروپی پوست، درمانیت تماسی، فولیکولیت، هیپوپیگمانتاسیون، عفونت
کرم های ضد آفتاب	SPF حداقل ۱۵؛ بالاتر از ۳۰ ترجیح داده می شود.	موردی شناخته نشده	درمانیت تماسی
هیدروکسی کلروکین کیناکرین (quinacrine) می تواند به آن اضافه یا جایگزین آن شود	۴۰۰-۲۰۰ میلی گرم در روز (کیناکرین ۱۰۰ میلی گرم در روز)؛ حداکثر ۶/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن خشک بدن	موردی شناخته نشده	آسیب شبکه، آگرانولوسیتوز، آنمی آپلاستیک، آتاکسی، کاردیومیوپاتی، گیجی (سیاهی رفتن چشم)، میوپاتی، اثر سمی بر گوش، نوروپاتی محیطی، پیگمانتاسیون پوست، حملات تشنجی، ترومبوسیتوپنی، کیناکرین معمولا موجب زرد رنگ شدن منتشر پوست می شود.
DHEA (دهیدرو - ایی آندروسترون)	۲۰۰ میلی گرم در روز	نامشخص	آکنه، بی نظمی های قاعدگی، سطح سرمی بالای تستوسترون
متوترکسات (برای درمانیت، آرتریت)	۲۵-۱۰ میلی گرم یک بار در هفته از طریق خوراکی یا زیرپوستی، همراه با اسیدفولیک، در صورتی که کلیرانس کراتینین بیش از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه باشد، دوز را کاهش دهید.	Acitretin، فلونومید، NSAID و سالیسیلاتها، پنی سیلین ها، پروبنسید، سولفونامیدها، تری متوپریم	آنمی، سرکوب مغز استخوان، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، سمیت کبدی، سمیت کلیوی، عفونت ها، سمیت عصبی، فیبروز ریوی، پنومونیت، درمانیت شدید، حملات تشنجی، لنفوم کاذب

گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی (بسیاری از برندهای خاص توسط FDA برای مصرف در لوپوس اریتماتوی سیستمیک پذیرفته شده‌اند).	پردنیزون، پردنیزولون: ۱-۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز برای لوپوس اریتماتوی سیستمیک شدید ۰/۰۷ تا ۰/۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز یا یک روز در میان برای بیماری خفیف‌تر	آنتاگونیست‌های A2R/ACE، آنتی‌آرتمی‌های گروه III، سیکلوسپورین، NSAID و سالیسیلات‌ها، فنوتیازین‌ها، فنی‌توئین، کینولون‌ها، ریفامپین، ریسپریدون، تیازیدها، سولفونیل‌اوره‌ها، وارفارین	عفونت، عفونت VZV، هیپرتانسیون، هیپرگلیسمی، هیپوکالمی، آکنه، واکنش‌های آلرژیک، اضطراب، نکروز آسپتیک استخوان، تغییرات کوشینگوئید، نارسایی قلبی، شکنندگی پوست، بی‌خوابی، بی‌نظمی‌های قاعدگی، نوسانات خلق، استئوپروز، سایکوز
متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات IV (پذیرفته شده توسط FDA برای نفريت لوپوسی)	برای بیماری شدید، ۱g-۰/۵ وریدی در روز به مدت ۳ روز	همانند گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی	همانند گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی (اگر مکرراً مورد استفاده قرار گیرد)، آنافیلاکسی
سیکلوفسفامید وریدی خوراکی	دوز پایین (برای سفیدپوستان از نژاد اروپای شمالی)، ۵۰۰ میلی‌گرم هر دو هفته برای ۶ روز سپس درمان نگه دارنده با BAF یا AZA دوز بالا: ۲۵-۷۰ mg/kg برای ۶ دوره، تجویز nesna بر حسب دوز را در نظر داشته باشید. ۲-۱/۵ mg/kg در روز، در GFR کمتر از ۲۵ میلی‌لیت در دقیقه دوز کاهش داده شود.	آلوپورینول، مهارکننده‌های مغز استخوان، فاکتورهای محرک کولونی، دوکسوروبیسین، ریتوکسی‌ماب، سوکسینیل‌کولین، زیدوودین	عفونت، عفونت VZV، سرکوب مغز استخوان، لکوپنی، آنمی، ترومبوسیتوپنی، سیستیت هموراژیک (با IV کمتر)، کارسینوم مثانه، آلوپسی، تهوع، اسهال، احساس کسالت، بدخیمی، نارسایی تخمدان و بیضه، نارسایی تخمدان احتمالاً در دوز پایین پدید نمی‌آید.

مایکوفنولات موفتیل یا اسید میکوفنولیک (MPA)	MMF: ۳g-۲ در روز از طریق خوراکی برای درمان القا، ۱-۲ گرم در روز برای درمان نگهدارنده، حداکثر ۱ گرم، دو بار در روز اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۲۵ میلی لیتر در دقیقه باشد. با دوز پایین شروع کنید و هر ۱-۲ هفته دوز را افزایش دهید تا عوارض جانبی گوارشی به حداقل برسند درمان را با ۰/۵ میلی گرم دو بار در روز شروع کنید. MPA: ۱۰۸۰-۳۶۰ میلی گرم دو بار در روز، اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۲۵ میلی لیتر در دقیقه باشد احتیاط کنید.	آسیکلوویر، آنتی اسیدها، آزاتیوپرین، رزین های اتصال یابنده به اسید صفاوی، گان سیکلوویر، نمک های آهن، پروبنسید، داروهای ضد بارداری خوراکی	عفونت، لکوپنی، آنمی، ترومبوسیتوپنی، لنفوم، اختلالات لنفو پرولیفراتیو، بدخیمی، آلویسی، سرفه، اسهال، تب، نشانه های گوارشی، سردرد، هیپرتانسیون، هیپرکلسترولمی، هیپوکالمی، بی خوابی، ادم محیطی، افزایش آنزیم های کبدی، لرزش، راش. داده های محدود دلالت بر آن دارند که در نژاد آسیایی باید درمان با دوز حداکثر ۲ گرم روزانه شروع شود تا عوارض جانبی کاهش یابند.
آزاتیوپرین (AZA)	۳-۲ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن در روز از طریق خوراکی برای القای ۱-۲mg/kg میلی گرم به ازای هر کیلو وزن در روز به عنوان درمان نگهدارنده، در صورتی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه باشد تعداد دوز را کاهش دهید.	مهارگرهای ACE، آلپورینول، مهارکننده های مغز استخوان، اینترفرون ها، میکوفنولات موفتیل، ریتوکسی ماب، وارفارین، زیدوودین	عفونت، عفونت VZV، سرکوب مغز استخوان، لکوپنی، آنمی، ترومبوسیتوپنی، پانکراتیت، سمیت کبدی، بدخیمی، آلویسی، تب، بیماری شبه آنفلوانزا، نشانه های گوارشی
بلیوماب (belimumab)	۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن، وریدی در هفته ۲، ۴ و سپس ماهانه یا ۲۰۰ میلی گرم زیرجلدی هر هفته	ایمون گلوبولین وریدی (IVIg)	عفونت، واکنش نسبت به تزریق، آلرژی، سردرد و درد تیرکشنده، منتشر بدن

ریتوکسی‌ماب (rituximab) (برای بیماران مقاوم به درمان‌های بالا)	۳۷۵ میلی گرم به ازای هر متر مربع هر هفته برای ۴ بار یا ۱ گرم هر هفته برای ۲ بار	ایمون‌گلوبولین وریدی (IVIg)	عقونت (شامل PML) واکنش نسبت به تزریق، سردرد، آریتمی، واکنش‌های آلرژیک
تاکرولیموس (tacrolimus)	تقریبی دارو در خون نباید از ۵/۵ نانوگرم در میلی لیتر تجاوز کند تا سمیت به حداقل برسد با دوز ۲g میلی گرم دو بار در روز شروع کنید.		عقونت، سمیت کلیوی، سمیت عصبی

* mesna دارویی است که جهت پیشگیری از سیستیت همورائیک در بیماران تحت درمان با ایفوسفامید و سیکلوفسفامید به کار می‌رود.

آرتریت روماتوئید (RA) Rheumatoid Arthritis (RA)

آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری مزمن التهابی با علت ناشناخته است که با پلی آرتریت متقارن محیطی مشخص می‌شود و شایع‌ترین شکل آرتریت مزمن التهابی است [۱]. با توجه به این که آرتریت روماتوئید پیوسته فعال، باعث تخریب غضروف مفصلی و استخوان و ناتوانی عملکردی بیمار می‌شود، تشخیص و درمان زودهنگام بیماری قبل از بروز صدمات مربوطه حیاتی است [۱].

آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری سیستمیک است و می‌تواند باعث پیدایش بسیاری از تظاهرات خارج مفصلی شود. برخی از این تظاهرات عبارتند از: خستگی، ندول‌های زیرجلدی، درگیری ریه، پریکاردیت، نوروپاتی محیطی، واسکولیت، ناهنجاری‌های هماتولوژیک [۱].

میزان بروز آرتریت روماتوئید (RA) در سنین ۲۵-۵۵ سالگی افزایش می‌یابد؛ سپس تا ۷۵ سالگی به یک حالت ثابت می‌رسد و پس از آن کاهش می‌یابد [۱].

تظاهرات بالینی

علائم و نشانه‌های آرتریت روماتوئید در زمان مراجعه بیمار ناشی از التهاب مفاصل، تاندون‌ها و بورس‌ها است. بیماران اغلب از خشکی مفاصل در ابتدای صبح شکایت دارند که بیش از یک ساعت به طول می‌انجامد و با فعالیت بدنی بهبود می‌یابد. اولین مفاصل درگیر معمولاً مفاصل کوچک دست و پا هستند. الگوی اولیه درگیری مفاصل می‌تواند به صورت مونوآرتیکولر، اولیگوآرتیکولر (۴ مفصل یا کمتر) یا پلی آرتیکولر (بیش از ۵ مفصل) و معمولاً با توزیعی متقارن باشد. پس از استقرار فرایند بیماری آرتریت روماتوئید مفاصل مچ دست، مفصل متاکارپوفالانژوال (MCP) و بین انگشتی پروگزیمال (PIP) بیشترین مفاصل مبتلا را تشکیل می‌دهند. درگیری مفصل بین انگشتی پروگزیمال (PIP) می‌تواند در آرتریت روماتوئید (RA) روی دهد. اما معمولاً تظاهراتی از استئوآرتریت هم‌زمان است. تنوسینوویت تاندون‌های فلکسور انگلستان شاه علامت شایع آرتریت روماتوئید است که باعث کاهش دامنه حرکت مفصل، کاهش قدرت گرفتن اشیاء و انگلستان ماشه‌ای (fingers) می‌شود. تخریب پیشرونده مفاصل و بافت‌های نرم می‌تواند موجب دفرمیتی‌های مزمن برگشت ناپذیر شود [۱].

مفاصل بزرگ شامل زانو و شانه اغلب در بیماری پیشرفته و استقرار یافته درگیر می‌شوند. گرچه ممکن است تا سال‌ها پس از آغاز بیماری بدون علامت باقی بمانند. درگیری مفصل بین مهره‌های اول و دوم گردن (atlantoaxial joint) به دلیل احتمال ایجاد میلوپاتی فشارنده و اختلال عملکرد نورولوژیک از اهمیت بالینی برخوردار است. تظاهرات نورولوژیک به‌ندرت اولین علامت یا نشانه درگیری مفصل بین مهره‌های اول و دوم گردن است و با گذشت زمان و پیشرفت ناپایداری و بی‌ثباتی C1 روی C2 پدیدار می‌شود. برخلاف اسپوندیلوآرتریت‌ها، آرتریت روماتوئید (RA) به‌ندرت مهره‌های توراسیک و کمری را مبتلا می‌سازد. تغییرات رادیوگرافیک مفصل تمپورومندیبولار در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) بسیار شایع است؛ اما به ندرت با نشانه‌های قابل توجه و اختلال کارکرد بیمار همراه است [۱].

در حدود ۴۰ درصد بیماران، تظاهرات خارج مفصلی می‌توانند در سیر بالینی آرتریت روماتوئید (RA) و حتی قبل از آغاز آرتریت پدید آیند. افرادی که بیشترین احتمال درگیری خارج مفصلی را دارند دارای سابقه مصرف سیگار، شروع زود هنگام ناتوانی شدید بدنی و نتیجه مثبت تست روماتوئید فاکتور (RF) سرم هستند. ندول‌های زیر جلدی، سندرم شوگرن ثانویه، بیماری بینینی ریه، ندول‌های ریوی و آنمی جزء شایع‌ترین تظاهرات خارج مفصلی آرتریت روماتوئید (RA) هستند. شایع‌ترین تظاهرات سیستمیک و خارج مفصلی آرتریت روماتوئید (RA) عبارتند از کاهش وزن، تب، خستگی، احساس کسالت، افسردگی و در موارد شدید کاشکسی. این علائم اغلب نشان دهنده میزان بالای التهاب هستند و حتی ممکن است قبل از شروع نشانه‌های مفصلی پدید آیند. به‌طور کلی، وجود تب بیشتر از ۳۸/۳ درجه سانتی‌گراد در هر زمانی از سیر بالینی بیماری، باید شک به وجود واسکولیت سیستمیک یا عفونت را برانگیزد [۱].

سندرم فلتی (Felty's syndrome) با تریاد بالینی نوتروپنی، اسپلنومگالی و آرتریت روماتوئید (RA) ندولی تعریف و در کمتر از یک درصد بیماران دیده می‌شود [۱]. در بیمارانی که یک حمله آرتریت حاد را تجربه می‌کنند باید اضافه شدن آرتریت سپتیک را در نظر گرفت به‌خصوص اگر بیمار در حال دریافت درمان تضعیف کننده ایمنی باشد [۷].

یافته‌های آزمایشگاهی

☑ در مبتلایان به بیماری‌های التهابی سیستمیک مانند آرتریت روماتوئید (RA) اغلب افزایش شاخص‌های غیراختصاصی التهاب مانند افزایش ESR یا CRP، لکوسیتوز و ترومبوسیتوز دیده می‌شود. تشخیص آنتی‌بادی‌های ضد CCP (cyclic citrullinated peptide) و فاکتور روماتوئید (Rheumatoid factor=RF) در سرم، در تمایز آرتریت روماتوئید از سایر بیماری‌های پلی‌آرتیکولر اهمیت دارد. IgM RF در سرم ۷۵-۸۰ درصد مبتلایان به آرتریت روماتوئید یافت می‌شود. بنابراین نتیجه منفی تست فاکتور روماتوئید (RF) وجود این بیماری را رد نمی‌کند. فاکتور روماتوئید (RF) می‌تواند در سایر بیماری‌های بافت همبند مانند سندرم شوگرن اولیه، لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)، نوع دو کرایوگلوبولینمی انسبیل مختلط و نیز عفونت‌های مزمن مانند اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد و هپاتیت‌های C و B یافت شود. بنابراین این تست جهت تشخیص آرتریت روماتوئید (RA) اختصاصی نیست. فاکتور روماتوئید (RF) در سرم ۵-۱ درصد افراد سالم قابل شناسایی است. وجود آنتی‌بادی ضد CCP در سرم تقریباً به اندازه فاکتور روماتوئید (RF) سرم برای تشخیص آرتریت روماتوئید (RA) حساسیت دارد اما اختصاصی بودن آن برای تشخیص به ۹۵ درصد می‌رسد. بنابراین نتیجه مثبت آزمون آنتی‌بادی‌های ضد CCP در مراحل اولیه یک آرتریت التهابی جهت تمایز آرتریت روماتوئید (RA) از سایر

انواع آرتریت مفید است. در خواست هم زمان آزمون‌های فاکتور روماتوئید (RF) و anti-CCP ارزش بیشتری دارد زیرا در برخی از مبتلایان به آرتریت روماتوئید (RA) نتیجه فاکتور روماتوئید (RF) مثبت اما نتیجه anti-CCP منفی است و برعکس. وجود فاکتور روماتوئید (RF) و anti-CCP از نظر پیش آگهی نیز اهمیت دارد و وجود آنتی‌بادی‌های ضد CCP بیشترین ارزش را در تعیین پیش آگهی بدتر بیماری دارد [۱].

☑ در مبتلایان به آرتریت روماتوئید (RA) معمولاً **آنالیز مایع سینوویال** نشان دهنده یک وضعیت التهابی حاد است. سلول‌های سفید بین ۵۰۰ تا ۵۰/۰۰۰ در میکرولیتر هستند (در مقایسه با کمتر از ۲۰۰۰ سلول سفید در میکرولیتر در موارد غیرالتهابی). بررسی مایع سینوویال در رد استئوآرتریت، آرتریت عفونی و آرتریت با واسطه کریستال کمک کننده است [۱].



شکل ۱۴-۸. تظاهرات خارج مفصلی آرتریت روماتوئید [۱]

☑ **تصویربرداری** از مفصل روش ارزشمندی برای تشخیص آرتریت روماتوئید (RA) است و علاوه بر آن جهت پیگیری پیشرفت هر گونه آسیب مفصلی کمک کننده است. اولین یافته رادیوگرافیک در آرتریت روماتوئید (RA) به طور کلاسیک استئوپنی اطراف مفصلی است، سایر یافته‌ها در گرافی ساده عبارتند از تورم بافت نرم، کاهش متقارن فضای مفصلی، ساییدگی‌های ساب کندرال که بیشتر در مفاصل میج دست، متاکارپوفالانژوال (MCP)، بین انگشتی پروگزیمال (PIP) و متاتارسوفالانژوال (MTP) یافت می‌شود. در مراحل پیشرفته آرتریت روماتوئید در رادیوگرافی ساده شواهد تخریب شدید مفصل به صورت نیمه در رفتگی و کلاپس مفصل دیده می‌شود. اما آرای از بیشترین حساسیت جهت تشخیص سینوویت و افوزیون‌های مفصلی و نیز تغییرات زودرس استخوان و مغز استخوان برخوردار است. این درگیری‌های بافت نرم اغلب پیش از آن که تغییرات استخوانی در رادیوگرافی پدیدار شوند، روی می‌دهد [۱].



شکل ۸-۱۵. رادیوگرافی ساده نشان دهنده پیشرفت ساییدگی‌ها در مفاصل PIP در بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA)

سونوگرافی داپلر رنگی، به ویژه در مفاصلی که به آسانی در دسترس هستند، می‌تواند نسبت به رادیوگرافی ساده ساییدگی‌های بیشتری را تشخیص دهد. این روش تصویربرداری همچنین می‌تواند سینوویت را به صورت افزایش عروق مفصل تشخیص دهد که نشانه‌ای از التهاب است. از مزایای این روش تصویربرداری نسبت به روش‌های قبل می‌توان به قابلیت حمل، فقدان اشعه و هزینه پایین در مقایسه با ام‌آرای اشاره کرد [۱].

تشخیص

تشخیص بالینی آرتریت روماتوئید عمدتاً بر اساس وجود علائم و نشانه‌های یک آرتریت التهابی مزمن است و بررسی‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافیک اطلاعات تکمیلی مهمی در اختیار می‌گذارند [۱].

جدول ۸-۸ معیارهای طبقه بندی برای آرتریت روماتوئید [۱]

نمره		
صفر	۱ مفصل بزرگ (شانه، آرنج، هیپ، زانو، مچ پا)	درگیری مفصل
۱	۲ تا ۱۰ مفصل بزرگ	
۲	۱ تا ۳ مفصل کوچک (PIP, MCP, مفصل بین انگشتی شصت، MTP، مچ دست)	
۳	۴ تا ۱۰ مفصل کوچک	
۵	بیش از ۱۰ مفصل (حداقل ۱ مفصل کوچک)	
صفر	RF منفی و ACPA منفی	سرولوژی
۲	تیتراژ مثبت پایین RF یا تیتراژ پایین آنتی‌بادی‌های ضد CCP (۳ برابر یا کمتر ULN)	
۳	تیتراژ مثبت بالای RF یا آنتی‌بادی‌های ضد CCP (بیشتر از ۳ برابر ULN)	
۰	CRP طبیعی و ESR طبیعی	واکنش گره‌های فاز حاد
۱	CRP غیر طبیعی یا ESR غیر طبیعی	
۰	کمتر از ۶ هفته	مدت علائم
۱	۶ هفته یا بیشتر	

هدف این معیارها طبقه‌بندی بیماران تازه مراجعه کرده‌ای است که حداقل یک مفصل دچار سینوویت بالینی قطعی دارند که بیماری دیگری آن را توجیه نمی‌کند. امتیاز ۶ یا بیشتر مطرح کننده تشخیص قطعی آرتریت روماتوئید (RA) است.

ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies; CCP, cyclic citrullinated peptides; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IP, interphalangeal joint; MCP, metacarpophalangeal joint; MTP, metatarsophalangeal joint; PIP, proximal interphalangeal joint; RF, rheumatoid factor; ULN, upper limit of normal

درمان آرتریت روماتوئید

☑ اهداف درمانی در آرتریت روماتوئید عبارتند از [۱]:

- شروع درمان زود هنگام شدید و تهاجمی برای پیش گیری از آسیب مفصلی و ناتوانی فرد
- تغییر و تعدیل مکرر درمان با استفاده از درمان‌های ترکیبی در صورت لزوم
- اختصاص درمان جداگانه برای هر بیمار جهت دست یافتن به حداکثر پاسخ و حداقل عوارض جانبی
- دستیابی به پسرفت فعالیت بالینی بیماری در صورت امکان

☑ میزان فعالیت بالینی بیماری در مبتلایان به آرتریت روماتوئید نشان دهنده میزان کلی التهاب است و متغیری است که بیشترین تاثیر را بر تصمیمات درمانی دارد. التهاب مفصل عامل اصلی پیشرفت آسیب مفصلی و مهم‌ترین علت ناتوانی عملکردی بیمار در مراحل اولیه بیماری است [۱].

☑ پیشرفت‌های متعدد در طی دو دهه گذشته چشم انداز درمانی آرتریت روماتوئید را تغییر داده است، برخی از این پیشرفت‌ها عبارتند از (۱) پیدایش متوترکسات به عنوان نخستین گزینه در بین داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده بیماری (DMARDs) برای درمان مراحل اولیه آرتریت روماتوئید؛ (۲) پیدایش فرآورده‌های بیولوژیک جدید بسیار موثر و کارآمد که می‌توانند به تنهایی یا همراه متوترکسات مورد استفاده قرار گیرند؛ (۳) اثبات برتری رژیم‌های ترکیبی داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده بیماری (DMARDs) نسبت به متوترکسات [۱].

داروهای مورد استفاده در درمان آرتریت روماتوئید را می‌توان به گروه‌های بزرگ زیر تقسیم نمود:

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)

در گذشته اساس درمان آرتریت روماتوئید محسوب می‌شدند؛ اما امروزه درمان جانبی و کمکی برای نشانه‌هایی هستند که به وسیله سایر روش‌ها کنترل نمی‌شوند. این گروه دارویی به وسیله خواص ضد درد و ضدالتهابی اثرات خود را اعمال می‌کنند [۱]. (رجوع کنید به قست رویکرد به بیماری‌های روماتیسمی).

گلوکوکورتیکوئیدها

این گروه دارویی به روش‌های مختلفی می‌تواند در جهت مهار فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید عمل کنند. نخست آن که می‌توان جهت دستیابی به مهار سریع بیماری پیش از آغاز درمان کارآمد با داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده بیماری (که اغلب چندین هفته یا حتی چندین ماه به طول می‌انجامد) از تجویز گلوکوکورتیکوئیدها با دوز پایین تا متوسط استفاده کرد [۱]. دوم آن که می‌توان از تجویز یک دوره گلوکوکورتیکوئید با دوز بالا به مدت ۲-۱ هفته برای درمان حملات شعله‌وری حاد بیماری استفاده کرد. دوز و مدت مصرف را شدت حمله بیماری تعیین می‌کند [۱]. تجویز طولانی مدت دوزهای پایین پردنیزون (۵-۱۰ میلی گرم روزانه) یا معادل آن نیز می‌تواند جهت مهار فعالیت بیماری در افرادی که پاسخ کافی به درمان با داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده بیماری نمی‌دهند به کار رود [۱].

داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده بیماری

(Disease modifying anti-rheumatic drugs = DMARDs)

این گروه از داروها به دلیل توانایی شان در کند کردن یا جلوگیری از پیشرفت آسیب‌های ساختمانی در آرتریت روماتوئید (RA) به این نام خوانده می‌شوند. داروهای DMARD متداول و مرسوم عبارتند از هیدروکسی کلروکین، سولفاسالازین (sulfasalazin)، متوترکسات (methotrexate) و لفلونومید (leflunomide). شروع اثر این داروها با تأخیر در حدود ۶-۱۲ هفته صورت می‌گیرد. متوترکسات DMARD برگزیده برای درمان آرتریت روماتوئید و یک داروی تثبیت کننده برای اکثر درمان‌های ترکیبی است [۱]. از آن جا که هیدروکسی کلروکین پیشروی رادیوگرافیک بیماری را به تأخیر نمی‌اندازد یک DMARD حقیقی محسوب نمی‌شود و در طب بالینی عموماً جهت درمان مراحل اولیه بیماری خفیف یا به عنوان درمان کمکی همراه با سایر داروهای DMARD مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱].

داروهای DMARD بیولوژیک در طول دهه گذشته درمان آرتریت روماتوئید را متحول کرده‌اند. این گروه دارویی عوامل درمانی پروتئینی هستند که عمدتاً جهت هدف گیری سیتوکین‌ها و مولکول‌های سطحی سلولی طراحی شده‌اند. داروهای ضد TNF نخستین فرآورده‌های بیولوژیک بودند که جهت درمان آرتریت روماتوئید (RA) تأیید شدند. آناکینرا (anakinra) که یک آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱ است مدت کوتاهی پس از آن مجوز گرفت؛ اما از آنجا که فواید آن در مقایسه با سایر فرآورده‌های بیولوژیک نسبتاً کم است، در شرایطی که سایر داروهای موثرتر در دسترس هستند این دارو به ندرت جهت درمان آرتریت روماتوئید (RA) مورد استفاده قرار می‌گیرد. آباتاسپت (abatacept)، ریتوکسی‌ماب (rituximab) و توسیلیزوماب (tocilizumab) جدیدترین اعضای این گروه هستند [۱].

از بین داروهای DMARD، متوترکسات انتخاب نخست جهت درمان اولیه موارد متوسط تا شدید آرتریت روماتوئید (RA) است. عدم دستیابی به بهبود کافی با متوترکسات استفاد از یک رژیم ترکیبی موثر را اجاب

می‌کند. رژیم‌های ترکیبی موثر شامل متوترکسات و سولفاسالازین و هیدروکسی کلروکین، متوترکسات و لفلونومید، متوترکسات و یک فرآورده بیولوژیک هستند [۱]. به‌طور کلی درمان آرتریت روماتوئید (RA) زمینه‌ای به شکل مطلوبی تظاهرات خارج مفصلی بیماری را تعدیل می‌کند و به نظر می‌رسد درمان شدید و تهاجمی بیماری زمینه‌ای در همان مراحل ابتدایی می‌تواند مانع پیدایش تظاهرات خارج مفصلی شود [۱].

جدول ۸-۹. داروهای ضدروماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری (DMARDs) مورد استفاده در درمان آرتریت روماتوئید [۱] (داروهای موجود در ایران در پرانتز آورده شده‌اند)

دارو و دوز	عوارض توکسیک و عوارض شایع	ارزیابی اولیه	مانیتورینگ
هیدروکسی کلروکین Hydroxychloroquine (Tab 200mg) 200–400 mg/d PO ($\leq 5\text{MG/Kg}$)	آسیب برگشت‌ناپذیر شبکیه، سمیت قلبی، دیسکرازی خونی؛ تهوع، اسهال، سردرد، راش	معاینه چشم در افراد بالای ۴۰ سال یا وجود بیماری چشمی قلبی	Optical coherence tomography یا آزمون میدان دید هر ۱۲ ماه
سولفاسالازین Sulfasalazine (Tab 500mg) Initial: 500mg PO bid; maintenance: 1000–1500mg bid	گرانولوسیتونی، آنمی همولیتیک، (همراه با کمبود G6PD)؛ تهوع، اسهال، سردرد	LFT, CBC سطح G6PD	CBC هر ۴–۲ هفته برای ۳ ماه اول، سپس هر ۳ ماه
متوترکسات Methotrexate (Tab 2.5, 5mg) 10–25 mg/week PO or SC Folic acid 1 mg/d to reduce toxicities	سمیت کبدی، سرکوب مغز استخوان، عفونت، پنومونیت بینایی، گروه X در بارداری؛ تهوع، اسهال، استوماتیت/ زخم‌های دهانی، آلوپسی، خستگی	LFT, CBC بررسی از نظر هپاتیت ویروسی، CXR	CBC, کراتینین، LFT هر ۳–۲ ماه
لفلونومید Leflunomide (Tab 10, 20mg) 10–20 mg/d	سمیت کبدی، سرکوب مغز استخوان، عفونت، گروه X در بارداری؛ آلوپسی، اسهال	LFT, CBC بررسی از نظر هپاتیت ویروسی ^a	CBC, کراتینین، LFT هر ۳–۲ ماه
مهارگرهای TNF-α Infliximab (Injection 100mg) 3 mg/kg IV at weeks 0, 2, 6, then every 8 weeks. May increase dose up to 10 mg/kg every 4 weeks Etanercept (Injection 25, 50mg) 50 mg SC weekly, or 25 mg SC biweekly	فزایش خطر عفونت‌های باکتریایی و قارچی، فعال شدن مجدد سل نهفته، افزایش خطر لنفوم (مورد اختلاف نظر)، لوپوس ناشی از دارو، نقایص عصبی؛ واکنش نسبت به تزریق، افزایش LFT همانند بالا؛ واکنش در محل تزریق	آزمون پوستی PPD آزمون پوستی PPD	بررسی دوره‌ای LFT پایش واکنش محل تزریق

پایش واکنش محل تزریق	آزمون پوستی PPD	همانند بالا؛ واکنش در محل تزریق	Adalimumab (Injection 40mg) 40 mg SC every other week Golimumab: 50 mg SC monthly Certolizumab: 400 mg SC weeks 0, 2, 4, then 200 mg every other week
پایش واکنش محل تزریق	آزمون پوستی PPD	همانند بالا؛ واکنش در محل تزریق	
پایش واکنش محل تزریق	آزمون پوستی PPD	همانند بالا؛ واکنش در محل تزریق	
پایش از نظر واکنش نسبت به تزریق	آزمون پوستی PPD	افزایش خطر عفونت های باکتریایی و ویروسی؛ سردرد، تهوع	آباتاسپت Abatacept Weight based: <60 kg: 500 mg 60–100 kg: 750 mg >100 kg: 1000 mg IV at weeks 0, 2, and 4, and then every 4 weeks Or: 125 mg SC weekly
CBC هر ماه برای ۳ ماه، سپس هر ۴ ماه برای ۱ سال پایش از نظر واکنش در محل تزریق	آزمون پوستی PPD CBC همراه با شمارش افتراقی	افزایش خطر عفونت های باکتریایی ویروسی، فعال شدن مجدد سل نهفته؛ واکنش در محل تزریق، سردرد، نوتروپنی	آناکینرا Anakinra (Injection 100mg) 100 mg SC daily
CBC در فواصل زمانی منظم	CBC بررسی از نظر هیپاتیت ویروسی	افزایش خطر عفونت های باکتریایی و ویروسی، واکنش نسبت به تزریق، سیتوپنی، فعال شدن مجدد هیپاتیت B؛ راش، تب	ریتوکسیماب Rituximab (Injection 10, 120mg) 1000 mg IV × 2, days 0 and 14; may repeat every 24 weeks or more. Premedicate with methylprednisolone 100 mg to decrease infusion reaction
CBC و LFT در فواصل زمانی منظم	آزمون پوستی PPD	خطر عفونت، واکنش نسبت به تزریق، افزایش LFT، دیس لیپیدی، سیتوپنی ها	توسلیزوماب Tocilizumab 4-8mg/kg 4–8 mg/kg IV monthly Or: 162 mg SQ every other week (<100 kg weight) 162 mg SC every week (≥100 kg weight)
CBC، LFT و سنجش لیپید در فواصل زمانی منظم	آزمون پوستی PPD	خطر عفونت، افزایش LFT، دیس لیپیدی، نوتروپنی؛ عفونت راه های هوایی فوقانی، اسهال، سردرد، نازوفارنژیت	توفاسیتینیب Tofacitinib 5 mg PO bid Or: 11 mg PO daily

a Viral hepatitis panel: hepatitis B surface antigen, hepatitis C viral antibody.

Abbreviations: CBC, complete blood count; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; IV, intravenous; LFTs, liver function tests; PPD, purified protein derivative; SQ, subcutaneous; TB, tuberculosis.

پدیده رینود (RP) Raynaud phenomenon

پدیده رینود (RP) یک پاسخ عروقی اغراق آمیز به سرما و استرس‌های روانی است که از نظر بالینی با تغییرات کاملاً آشکار رنگ پوست مشخص می‌شود. تصور بر این است که انقباض غیرطبیعی شریان‌های انگشتی و پوستی به دلیل نقص موضعی در پاسخ‌های عروقی نرمال علت زمینه‌ای این اختلال است. چنان‌چه این وضعیت به تنهایی و بدون همراهی هر گونه اختلال زمینه‌ای رویت شود پدیده رینود اولیه (ایدیوپاتیک) محسوب می‌شود. در مقابل، پدیده رینود ثانویه به وجود این وضعیت در ارتباط با یک بیماری یا اختلال زمینه‌ای مرتبط اشاره دارد [۸].

هر دو پدیده رینود (RP) اولیه و ثانویه بیشتر دست‌ها را درگیر می‌کند. همچنین حملات اغلب در انگشتان پا نیز دیده می‌شود؛ گرچه بیماران از درگیری اندام تحتانی کمتر شکایت می‌کنند. پدیده رینود با شروع ناگهانی تغییر رنگ انگشتان دست یا پا به صورت رنگ پریدگی (حمله سفید) ناشی از انقباض عروق مشخص می‌شود. سپس به دنبال محدود شدن جریان خون و هیپوکسی باقی رنگ پوست سیانوتیک می‌شود (حمله آبی) و در نهایت با برطرف شدن وازواسپاسم و برقراری مجدد جریان خون رنگ پوست به قرمز (اریتماتو) تغییر می‌یابد. اسپاسم عروق پوست همچنین به‌طور شایعی در سایر مناطق شامل گوش‌ها، بینی، صورت، زانو‌ها و نیل دیده می‌شود [۸].

جدول ۸-۱۰. اختلالات و عوامل زمینه‌ای مرتبط با پدیده رینود [۸]

بیماری‌های روماتیسمی اتوایمیون	اندوکراین	عروقی
اسکلرودرمی	هیپوتیروئیدیسم	سندرم خروجی توراکس
لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)	محیطی	آمبولی
پلی میوزیت/ درماتومیوزیت	آسیب ناشی از ارتعاش	واسکولیت
سندرم شوگرن	سرمازدگی	آنژین پریزمتال
بیماری بافت همبند تمایز نیافته	استرس عاطفی	آترواسکلروز
بیماری بافت همبند مختلط	داروها / توکسین‌ها	ترومبوآنژیت ابلیترانس
هماتولوژیک	داروهای سمپاتومیمتیک	نورولوژیک
سندرم پارائتوپلاستیک	داروهای شیمی درمانی	سندرم تونل کاراپ
کرایوگلوبولینمی	اینترفرون‌ها	سردرد میگرنی
کرایوفیبرینوژنمی	نیکوتین	سایر موارد
آگلوتینین سرد	کوکائین	فیبرومیالژی
پاراپروتئینمی	ارگو تامین	
سندرم POEMS	پلی وینیل کلرید	

درمان رینود

هدف از درمان بهبود کیفیت زندگی و جلوگیری از آسیب و از دست رفتن بافت‌ها به دنبال ایجاد زخم گانگرن است. از بین بردن حساسیت به سرما و حذف تمام حوادث مربوط به پدیده رینود با گزینه‌های درمانی موجود امکان‌پذیر نیست، به ویژه در مبتلایان به پدیده رینود ثانویه [۹].

☑ اقدامات کلی عبارتند از [۹]:

- اجتناب از تماس با سرما
- در نظر داشتن استراتژی‌هایی جهت حفظ گرمای بدن و انگشتان
- پرهیز از ترومای مکرر به انگشتان دست و اجتناب از کار با ابزارهای ایجاد کننده ارتعاش در مبتلایان به پدیده رینود ناشی از ارتعاش
- کنترل و کاهش استرس‌های عاطفی
- پرهیز از تجویز داروهای منقبض کننده عروق مانند فنیل‌افرین، سودوافدرین، آمفتامین، متیل‌فنیدیت، دکستروآمفتامین، سوماترپتان، ارگوتامین.
- ترک سیگار (به دلیل خاصیت منقبض کننده عروقی موجود در سیگار)

☑ در مبتلایان به پدیده رینود بدون عارضه که به اقدامات غیردارویی پاسخ مناسبی نداده‌اند درمان با بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم دی‌هیدروپیریدینی به مدت طولانی درمان در نظر گرفته می‌شود. به دلیل عوارض جانبی کمتر، **آملودیپین** ترجیح داده می‌شود [۹] و از دیلتیازم نیز استفاده شده است؛ ولی عوارض این داروها از جمله تپش قلب، ادم وضعیتی و تشدید رفلاکس معده به مری، استفاده از آن‌ها را محدود می‌کند [۱].

☑ در بیماران مبتلا به پدیده رینود بدون عارضه که قادر به تحمل بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم نیستند و یا در صورت وجود سایر اندیکاسیون‌ها مانند هیپرتانسیون، نارسایی قلبی، بیماری مزمن کلیوی همراه با پروتئینوری، بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARBs) نیز توصیه می‌شود [۹]. به‌عنوان مثال از این گروه داروها می‌توان لوزارتان را در نظر گرفت [۱]. شواهد و یافته‌های موجود، در زمینه استفاده از مهارکننده‌های ACE برای درمان پدیده رینود چندان مطلوب نبوده است [۹] و دفعات و شدت حملات را نمی‌کاهند [۱].

☑ در مبتلایان به پدیده رینود بدون عارضه که تجویز بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم در آن‌ها ممنوعیت دارد یا آن را تحمل نمی‌کنند [۹] یا به درمان‌های مذکور پاسخ نمی‌دهند [۱]، دوز پایین مهارکننده‌های فسفودی استراز ۵ مانند **سیلدنافیل** و **تادالافیل** توصیه شده است [۹]. استفاده از بلوک‌کننده‌های آلفا ۱- مانند پرازوسین یا انفوزیون وریدی پروستاگلاندین‌ها نیز ممکن است مفید باشند [۱].

☑ در بیمارانی با درگیری و آسیب شدید یک یا تعداد کمی از انگشتان، **نیتراهای موضعی** برای استفاده کوتاه مدت (چند روز تا چند هفته) توصیه می‌شوند [۹]. همچنین در زخم‌های نوک انگشتان استفاده از **بوسنتان** (bosentan) که یک آنتاگونیست گیرنده اندوتلین ۱ است، ممکن است خطر ایجاد زخم جدید را بکاهد [۱].

☑ داروهای اختصاصی مهارکننده برداشت مجدد سروتونین (SSRI) مانند **فلوکستین** نیز به عنوان یک درمان جایگزین در مبتلایان به پدیده رینود بدون عارضه که قادر به تحمل بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم نیستند، توصیه شده‌اند [۹].

☑ در بیماران مبتلا به ایسکمی شدید ادامه‌دار، سمپاتکتومی انگشتان و تزریق بوتاکس به انگشتان را می‌توان در نظر گرفت [۱].

☑ **آسپرین** با دوز پایین و دیپیریدامول ممکن است از تجمع پلاکت جلوگیری کنند و به عنوان داروهای کمکی مفید باشند. استاتین‌ها هم ممکن است پیشرفت بیماری عروقی را کند کنند [۱].

سندرم‌های واسکولیت

واسکولیت یک روند بالینی - پاتولوژیک است که با التهاب و آسیب عروق خونی مشخص می‌شود. مجرای داخلی رگ در معرض خطر و آسیب قرار می‌گیرد و این امر با ایسکمی بافت‌هایی که توسط عروق درگیر تغذیه می‌شوند همراه است [۱]. ممکن است طی این فرایند گروهی از سندرم‌های گسترده و ناهمگن حاصل شود زیرا عروق خونی از هر نوع، اندازه و محل می‌توانند درگیر باشند [۱].

واسکولیت و عواقب آن ممکن است تظاهر اولیه یا منفرد یک بیماری باشد؛ همچنین می‌تواند جزء ثانویه‌ای از یک بیماری دیگر باشد [۱].

مکانیسم‌های آسیب عروقی در سندرم‌های واسکولیت عبارتند از: (۱) تشکیل و / یا رسوب کمپلکس ایمنی بیماری‌زا مانند واسکولیت IgA (هنوخ - شوئن لاین)، واسکولیت لوپوسی، بیماری سرم و سندرم‌های واسکولیت پوستی، واسکولیت کرایوگلوبولینمیک مرتبط با هیپاتیت C، واسکولیت مرتبط با هیپاتیت B؛ (۲) تولید آنتی‌بادی‌های ضدسیتوپلاسم نوتروفیل (ANCA) مانند گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژئیت (وگنر)، پلی‌آنژئیت میکروسکوپی، گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژئیت (Churg-Strauss)؛ (۳) واکنش‌های بیماری‌زای لنفوسیت T و تشکیل گرانولوم مثل آرتریت سلول غول‌پیکر، آرتریت تاکایاسو، گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژئیت (وگنر)، گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژئیت (Churg- strauss) [۱].

جدول ۱۱-۸. سندرم‌های واسکولیت [۱]

سندرم‌های واسکولیت اولیه	سندرم‌های واسکولیت ثانویه
گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژئیت (وگنر)	واسکولیت مرتبط با علل احتمالی
پلی‌آنژئیت میکروسکوپی	• واسکولیت ناشی از دارو
گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژئیت (Churg- Strauss)	• واسکولیت مرتبط با ویروس هیپاتیت C
واسکولیت IgA (هنوخ - شوئن لاین)	• واسکولیت کرایوگلوبولینمیک
واسکولیت کرایوگلوبولینمیک	• واسکولیت مرتبط با ویروس هیپاتیت B
پلی‌آرتریت ندوزا	• واسکولیت ناشی از سرطان
بیماری کاوازاکی	• واسکولیت مرتبط با بیماری سیستمیک
آرتریت سلول غول‌پیکر (تمپورال)	• واسکولیت لوپوسی
آرتریت تاکایاسو	• واسکولیت روماتوئیدی
بیماری بهجت	• واسکولیت سارکوئیدی
سندرم کوگان	
واسکولیت‌های تک اندامی	
• آنژئیت لوکوسیتوکلاستی پوستی	
• آرتریت (arteritis) پوستی	
• واسکولیت اولیه دستگاه عصبی مرکزی	
• آنورتیت منفرد	

بیماری هایی که می توانند علائم واسکولیت را تقلید کنند عبارتند از: (۱) بیماری های عفونی مانند اندوکاردیت باکتریایی، عفونت گنوکوکی منتشر، هیس توپلاسموز ریوی، کوکسیدییوئیدومایکوز، سیفلیس، بیماری لایم، تب نقطه دار کوه های راک، بیماری ویپل؛ (۲) اختلالات انعقادی/ میکروآنژیوپاتی های ترومبوتیک مثل سندرم آنتی بادی ضد فسفولیپید، پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک؛ (۳) نئوپلاسم ها از قبیل میگزوم دهلزی، لنفوم، کارسینوماتوز (۴) سمیت داروهایی مانند کوکائین، آمفتامین ها، لوامیزول (levamisole)، آلکالوئیدهای ارگوت، متی سرژید، آرسنیک؛ (۵) موارد دیگری مانند سارکوئیدوز، بیماری آتروآمبولیک، بیماری آنتی بادی ضد غشای پایه گلمرولی (سندرم گودپاسچر)، آمیلوئیدوز، دیسپلازی رفیبری - عضلانی (fibromuscular)، اختلالات ارثی بافت همبند، مدیولیز شریانی قطعه قطعه (SAM)، سندرم انقباض (تنگی) برگشت پذیر عروق مغزی [۱].

جدول ۱۲-۸. تظاهرات بالینی، تشخیص و رویکرد درمانی به سندرم های واسکولیت [۳]

واسکولیت	تظاهرات بالینی	رویکرد تشخیصی	درمان
درگیری عروق بزرگ آرتريت سلول غول پیکر	سردرد، کلادیکاسیون فک	بیوپسی شریان تمپورال	پردنیزون ۸۰-۶۰ میلی گرم در روز
آرتريت تاكایاسو	ایسکمی انگشت، کلادیکاسیون بازو	آرتیوگرام قوس آئورت	پردنیزون ۸۰-۶۰ میلی گرم در روز
درگیری عروق متوسط پلی آرتريت ندوزا	زخم های پوستی، نفريت، مونونوريت مولتی پلکس، ایسکمی مزانتريک	بیوپسی پوست، بیوپسی کلیه، بیوپسی عصب سورال، آنژیوگرافی عروق مزانتريک، تست هیپاتیت B و C	پردنیزون ۱۰۰-۶۰ میلی گرم در روز سیکلوفسفامید ۲-۱ mg/kg در روز را می توان اضافه کرد
گرانولوماتوز و گنر	سینوزیت، انفیلتراسیون ریوی، نفريت	C-ANCA بیوپسی ریوی	پردنیزون ۱۰۰-۶۰ میلی گرم در روز همراه سیکلوفسفامید ۲-۱ mg/kg در روز
پلی آنژیت میکروسکوپی	انفیلتراسیون ریوی، نفريت	P-ANCA	پردنیزون ۱۰۰-۶۰ میلی گرم در روز
واسکولیت در لوپوس اریماتوی سیستمیک (SLE) یا آرتريت روماتوئید	زخم پوستی، پلی نوروپاتی	بیوپسی پوستی یا عصب سورال	پردنیزون ۸۰-۶۰ میلی گرم در روز
درگیری عروق کوچک واسکولیت افزایش حساسیت	پورپورای قابل لمس	بیوپسی پوست	پردنیزون ۶۰-۲۰ میلی گرم در روز
پورپورای هنوخ شونن لاین	پورپورای قابل لمس، نفريت، ایسکمی مزانتريک	بیوپسی پوست، بیوپسی کلیه	درمان حمایتی، ممکن است نیاز به پردنیزون ۶۰-۲۰ میلی گرم در روز باشد

پلی‌میالژیا روماتیکا (PMR) Polymyalgia Rheumatica

پلی‌میالژیا روماتیکا (PMR) یک بیماری روماتیسمی التهابی است که با درد متقارن، سفتی و خشکی صبحگاهی در شانه‌ها، گردن و کمر بند لگنی مشخص می‌شود. این بیماری بیشتر در سنین بالای ۵۰ سال دیده می‌شود و می‌تواند با آرتریت سلول غول‌پیکر (آرتریت تمپورال) همراه باشد [۱۰]. آرتریت سلول غول‌پیکر با تب، آنمی، سردرد، ESR بالا مشخص می‌شود که ممکن است با التهاب سیستمیک مانند بی‌حالی، خستگی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، تعریق، آرترالژی، بیماری عروق بزرگ و پلی‌میالژیا روماتیکا همراه باشد [۱]. (همچنین مراجعه کنید به مبحث آرتریت تمپورال از فصل ۹ نورولوژی).

پلی‌میالژیا روماتیکای منفرد یک تشخیص بالینی است که با علائم تبییک سفتی، درد عضلانی هیپ و شانه، افزایش ESR و پاسخ فوری به درمان به پردنیزون مشخص می‌شود [۱].

یافته‌های آزمایشگاهی

به طور کلی یافته آزمایشگاهی اختصاصی پلی‌میالژیا روماتیکا، ESR بالاست که در برخی بیماران ممکن است به مقادیر بالای ۱۰۰ نیز افزایش یابد. ولی در مواردی هم ممکن است ESR طبیعی باشد [۱۰]. آنمی نورموسیتیک محتمل است. آزمون‌های سولوژیک منفی هستند (باید توجه داشت که احتمال مثبت شدن تست‌های RF و ANA با افزایش سن افزایش می‌یابد). اختلال در تست‌های عملکرد کبدی، به ویژه افزایش آلکالین فسفاتاز با شیوع بیشتری دیده می‌شود. این اختلال در مبتلایان به پلی‌میالژیا روماتیکا همراه با آرتریت سلول غول‌پیکر شایع‌تر از پلی‌میالژیا روماتیکا به تنهایی است. بالاخره آن که کراتین فسفوکیناز (CPK) نرمال است [۱۰].

درمان پلی‌میالژیا روماتیکا

هدف از درمان، تسکین درد و برطرف شدن علائم بالینی بیمار است. پیش‌آگهی بیماری با درمان بهبود نمی‌یابد و از پیشرفت پلی‌میالژیا روماتیکا به سمت آرتریت سلول غول‌پیکر با درمان جلوگیری نمی‌شود [۱۱].

در همه بیماران با تشخیص پلی‌میالژیا روماتیکا درمان با دوز پایین گلوکوکورتیکوئیدها توصیه می‌شود. دوز اولیه گلوکوکورتیکوئید مورد نیاز جهت کاهش علائم اسکلتی-عضلانی در پلی‌میالژیا روماتیکا کمتر از دوز مورد نیاز جهت کنترل التهاب عروقی در زمینه آرتریت سلول غول‌پیکر است. دوز گلوکوکورتیکوئید در شروع درمان بر اساس وزن بیمار، شدت علائم و بیماری‌های همراه مانند دیابت، هیپرتاسیون، نارسایی قلبی قابل تغییر است. در اغلب بیماران درمان با پردنیزولون خوراکی ۱۵ میلی‌گرم در روز یا معادل آن شروع می‌شود. چنانچه علائم بیمار در طی یک هفته پس از شروع درمان به طور قابل توجهی بهبود نیابد، میزان تجویز پردنیزولون تا ۲۰ میلی‌گرم در روز قابل افزایش است. دوزی از گلوکوکورتیکوئید که منجر به کنترل علائم می‌شود، به مدت ۲-۴ هفته پس از برطرف شدن درد و سفتی ادامه می‌یابد و سپس به تدریج کاهش می‌یابد؛ به این صورت که هر ۲ تا ۴ هفته دوز پردنیزولون به تدریج کم می‌شود تا به حداقل دوزی که علائم بیماری را کنترل می‌کند برسد. در حدود نیمی از بیماران پس از گذشت ۱ تا ۲ سال می‌توان درمان را متوقف کرد. سایر بیماران معمولاً نیاز به ادامه دریافت پردنیزولون برای مدت زمان طولانی‌تری با دوز ۵ میلی‌گرم در روز یا کمتر دارند [۱۱].

تب روماتیسمی حاد (ARF) Acute Rheumatic Fever

تب روماتیسمی حاد (ARF) یک بیماری چند سیستم است که ناشی از واکنش خود ایمنی به عفونت با استرپتوکوک گروه A است. اگرچه بسیاری از قسمت‌های بدن ممکن است تحت تأثیر قرار بگیرند، تقریباً تمام تظاهرات به‌طور کامل برطرف می‌شوند. استثناء عمده آسیب قلبی عروقی (بیماری روماتیسمی قلب) است که ممکن است بعد از ناپدید شدن سایر ویژگی‌ها ادامه یابد [۱].

✓ اگرچه بسیاری از بیماران گلو درد قبلی را گزارش می‌دهند، اما در بعضی بیماران، عفونت استرپتوکوکی تحت بالینی است، که در این موارد، فقط با آزمایش آنتی‌بادی استرپتوکوکی قابل تأیید است [۱].

✓ گرچه تب بیشتر درجه بالا (بیش از ۳۹ درجه سانتی‌گراد) است، اما تب خفیف هم محتمل است. واکنش دهنده‌های فاز حاد نیز در بیشتر موارد وجود دارند [۱].

✓ **درگیری مفصلی:** شایع‌ترین ویژگی بالینی تب روماتیسمی حاد پلی‌آرتریت است که ۶۰ تا ۷۵ درصد شیوع دارد. در آرتریت شواهد عینی التهاب، مفاصل گرم، متورم، قرمز و / یا حساس به لمس وجود دارد. پلی‌آرتریت به‌طور معمول، مهاجر است و در طی چند ساعت از یک مفصل به مفصل دیگر منتقل می‌شود. تب روماتیسمی حاد تقریباً همیشه روی مفاصل بزرگ - معمولاً زانوها، مچ پا، هیپ و آرنج تأثیر می‌گذارد و نامتقارن است. آرترالژی بدون شواهد التهاب مفصلی شیوع کمتری دارد. تظاهرات مفصلی تب روماتیسمی به سالیسیلات‌ها یا داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) پاسخ قابل توجهی می‌دهد. در حقیقت، درگیری مفصلی که بیش از ۱ یا ۲ روز پس از شروع سالیسیلات‌ها ادامه داشته باشد بعید است که ناشی از تب روماتیسمی حاد باشد [۱].

✓ **درگیری قلبی (کاردیت):** ۵۰ تا ۶۰ درصد شیوع دارد و ممکن است اندوکارد، پریکارد یا میوکارد مبتلا شوند. آسیب دریاچه مشخصه کاردیت روماتیسمی است. دریاچه میترال تقریباً همیشه درگیر است. آسیب زودرس دریاچه منجر به نارسایی دریاچه می‌شود. طی سال‌های بعد، ممکن است در نتیجه حملات مکرر، ضخیم شدن، زخم شدن، کلسیفیکاسیون و تنگی دریاچه ایجاد شود. التهاب میوکارد ممکن است در مسیرهای هدایت الکتریکی تأثیر بگذارد و منجر به طولانی شدن فاصله PR (بلوک دهلیزی درجه یک) و نرم شدن صدای قلب اول شود. افراد مبتلا به بیماری روماتیسمی قلب اغلب سال‌ها قبل از پیشرفت بیماری دریاچه‌ای و ایجاد نارسایی قلبی بدون علامت هستند [۱].

✓ **کره (chorea):** کره سیدنهام (Sydenham's chorea) به‌طور معمول در غیاب سایر علائم و پس از یک دوره طولانی مدت زمان نهفته بعد از عفونت استرپتوکوکی گروه A رخ می‌دهد و بیشتر در زنان دیده می‌شود. شیوع کره از کمتر از ۲ درصد تا ۳۰ درصد متغیر است. حرکات کره‌ای به ویژه سر (حرکات مشخص در زبان) و اندام‌های فوقانی را درگیر می‌کند. این حرکات ممکن است منتشر شوند و یا محدود به یک طرف بدن (همی کره) باشند. در موارد خفیف، کرایه فقط در معاینه دقیق قابل مشاهده است؛ در حالی که در موارد شدید، افراد مبتلا قادر به انجام فعالیت‌های زندگی روزمره نیستند. اغلب ناتوانی عاطفی و یا وسواس فکری وجود دارد که ممکن است بیشتر از حرکات کره‌ای طول بکشند [۱].

✓ **تظاهرات پوستی** کلاسیک اریتما مارژیناتوم به صورت یک ماکول صورتی رنگ شروع می‌شود که به تدریج از مرکز کم‌رنگ می‌شود و یک حاشیه موج‌دار محو باقی می‌گذارد. راش گذراست و در زیر چشم

معاینه‌کننده تشکیل می‌شود یا محو می‌شود. این ضایعه بیشتر در تنه و گاه اندام‌ها ایجاد می‌شود ولی در صورت دیده نمی‌شود [۱].

ندول‌های زیرجلدی به صورت توده‌های متحرک بدون درد، کوچک (۲/۵ سانتی متر) در زیر پوست واقع در برجستگی‌های استخوانی، به ویژه دست‌ها، پاها، آرنج‌ها، اکسی‌پوت و گاهی اوقات مهره‌ها ظاهر می‌شوند. این ندول‌ها یک تظاهر تأخیری هستند که ۲-۳ هفته پس از شروع بیماری ظاهر می‌شوند، فقط برای چند روز تا ۳ هفته ادامه دارند و اغلب با کاردیت همراه هستند [۱].

تشخیص تب حاد روماتیسمی

تشخیص تب حاد روماتیسمی با ترکیبی از ویژگی‌های بالینی همراه با شواهدی از عفونت استرپتوکوکی گروه A و حذف سایر تشخیص‌ها است. وجود ۲ معیار عمده / یا یک معیار عمده همراه دو معیار جزئی از معیارهای جونز (Jones) برای تشخیص تب حاد روماتیسمی لازم است [۱]. تظاهرات عمده (major) عبارتند از کاردیت، آرتریت، کره، اریتم مارژیناتوم، ندول زیرجلدی. تظاهرات جزئی (minor) عبارتند از آرترالژی، تب (بالای ۳۸)، سدیمان (ESR) ۶۰ یا بیش از ۶۰ میلی‌متر در ساعت اول / یا CRP بیش از ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، فاصله PR طولانی.

شواهد مربوط به عفونت استرپتوکوکی گروه A عبارتند از کشت سواب گلو مثبت یا آزمایش سریع آنتی‌ژن یا آزمون‌های سرولوژیک مانند تیتراهای آنتی‌استرپتولیزین O (ASO) و آنتی‌دی‌ان‌آز B (ADB) [۱]. (همچنین به مبحث گلودرد استرپتوکوکی از فصل بیماری‌های عفونی مراجعه کنید).

🔴 **نکته:** بیماران مبتلا به گلودرد استرپتوکوکی بدحال و دارای تب بالا هستند و معمولاً سرفه و آب ریزش بینی ندارند. وجود سرفه در موارد گلودرد تشخیص گلودرد استرپتوکوکی را رد می‌کند.

یافته‌های آزمایشگاهی

آزمایشاتی که برای همه موارد توصیه می‌شود عبارتند از: شمارش گلبول‌های سفید خون، سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR)، CRP، کشت خون اگر تب دار باشد، الکتروکاردیوگرام (در صورت طولانی شدن فاصله P-R یا سایر اختلالات ریتم، در ۲ هفته و دوباره در ۲ ماه تکرار کنید)، رادیوگرافی قفسه سینه در صورت وجود شواهد بالینی یا اکوکاردیوگرافی در مورد کاردیت، اکوکاردیوگرام (اگر منفی است بعد از ۱ ماه تکرار کنید)، سواب گلو برای استرپتوکوک گروه A (ترجیحاً قبل از دادن آنتی‌بیوتیک)، سرولوژی ضد استرپتوکوکی (هر دو نوع ضد استرپتولیزین O و ضد DNase B، در صورت در دسترس بودن؛ اگر تست اول تأیید نشد، ۱۰-۱۴ روز بعد تکرار کنید) [۱].

آزمایش برای تشخیص‌های افتراقی، بسته به ویژگی‌های بالینی عبارتند از: کشت خون مکرر در صورت احتمال اندوکاردیت، آسپیراسیون مفصلی برای آرتروز سپتیک احتمالی (بررسی میکروسکوپی و کشت)، مس (Copper)، سرولولوپلاسمین (ceruloplasmin)، آنتی‌بادی زده‌سته، غربال‌گری دارویی برای حرکات کره‌ای، نشانگرهای سرولوژی و اتوایمون برای آرتریت آربو ویروسی (arboviral)، اتوایمون یا واکنشی [۱].

درمان تب حاد روماتیسمی

وقتی تب حاد روماتیسمی ایجاد شده باشد، هیچ درمانی برای جلوگیری از بیماری روماتیسمی قلبی وجود ندارد [۱] و تنها درمان به موقع استرپتوکوک پناهمولیتیک گروه A می‌تواند جلوی بروز کاردیت و تب حاد روماتیسمی را بگیرد که این موضوع اهمیت این تشخیص را نشان می‌دهند.

☑ تمام بیماران مبتلا به تب حاد روماتیسمی باید **آنتی‌بیوتیک** کافی برای درمان استرپتوکوک دریافت کنند [۱].
پنی سیلین داروی انتخابی است و می‌تواند از طریق خوراکی یا تزریقی تجویز شود [۱].

R_x Penicillin G benzathine (600,000, 1,200,000 unit) 1.2 million IM units if >27 Kg, 600,000 units IM if ≤ 27 kg [1] every 4weeks

Or: Penicillin V (Susp 250, 500mg/ml Tab 500mg) 500mg PO bid if > 27Kg, 250mg PO bid if ≤ 27 kg for 10 days [1].

Or: Amoxicillin (Cap 500mg, Susp 125,250, 500mg/5ml) 50 mg/kg/day [1] divided in 3 dose, 500mg tid in adults for 10 days.

☑ پس از تأیید تشخیص، می‌توان از **سالیسیلیک اسید** یا داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی برای درمان آرتریت، آرترالژی و تب استفاده کرد ولی این درمان هیچ ارزش اثبات شده‌ای در درمان کاردیت یا کره ندارد. اغلب آسپرین داروی انتخابی است و در دوزهای بالا، بیمار باید از نظر علائم سمیت سالیسیلات مانند حالت تهوع، استفراغ یا وزوز گوش کنترل شود [۱].

R_x Aspirin (Tab 325, 500mg) 50–60 mg/kg/day, max 80–100 mg/kg/day (4–8 g/d in adults) in 4–5 divided doses [1].

☑ ناپروکسن با دوز ۱۰–۲۰ میلی گرم در کیلوگرم در روز جایگزین مناسبی برای آسپرین است و از مزایای دوز دو بار در روز برخوردار است [۱]. (برای داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی رجوع کنید به مبحث رویکرد به بیماری‌های مفصلی و اسکلتی-عضلانی).

☑ استفاده از **گلوکوکورتیکوئیدها** در تب حاد روماتیسمی همچنان بحث برانگیز است [۱].

☑ استراحت طولانی مدت در بستر چندان توصیه نمی‌شود. با این حال در صورت وجود آرتروز، آرترالژی و برای بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، در صورت نیاز، **استراحت در بستر** توصیه می‌شود. هنگامی که علائم به‌خوبی کنترل شوند، تحرک تدریجی را می‌توان بر اساس تحمل بیمار آغاز کرد [۱].

☑ داروهای تجویزی برای کنترل حرکات غیرطبیعی، مدت و پیش‌آگهی کره را تغییر نمی‌دهند. موارد خفیف را اغلب می‌توان با ایجاد یک محیط آرام کنترل کرد. در بیماران مبتلا به کره شدید، کاربامازپین یا والپروات سدیم به هالوپریدول ترجیح داده می‌شود. ممکن است تا ۱–۲ هفته پاسخی دیده نشود. پس از فروکش علائم، دارو باید ۱ تا ۲ هفته ادامه یابد. شواهد جدیدی وجود دارد که کورتیکواستروئیدها موثر هستند و منجر به کاهش سریع علائم می‌شوند و باید در موارد شدید یا مقاوم در نظر گرفته شوند. پردنیزون یا پردنیزولون با دوز ۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز شروع می‌شود و در صورت امکان سریع کاهش می‌یابد. در صورت بدتر شدن علائم، ممکن است قطع تدریجی کندتر یا افزایش دوز موقتی لازم باشد [۱].

مطالعات کوچک حاکی از آن است که ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IV Ig) ممکن است منجر به برطرف شدن سریع‌تر کره شود اما هیچ سودی در نتایج کوتاه مدت یا بلند مدت کاردیت نشان داده نشده است. این درمان تنها در موارد کره مقاوم به سایر درمان‌ها ممکن است در نظر گرفته شود [۱].

پیش‌گیری از تب روماتیسمی

☑ اصلی‌ترین پیش‌گیری از ابتلا به تب حاد روماتیسمی پیش‌گیری اولیه با درمان به موقع و کامل گلودرد استرپتوکوکی گروه A با آنتی‌بیوتیک است. مشابه آن‌چه برای درمان تب حاد روماتیسمی گفته شد، یک دوره درمان با پنی‌سیلین که در ۹ روز از شروع گلودرد شروع شود، از اغلب موارد تب حاد روماتیسمی، جلوگیری می‌کند. در مناطقی که تب حاد روماتیسمی رایج است اما تشخیص میکروبیولوژیک فارنزیت استرپتوکوکی گروه A در دسترس نیست، توصیه می‌شود که بیماران مبتلا به گلودرد بر اساس علائم، با **پنی‌سیلین** معالجه شوند [۱].

☼ **نکته:** اگر گلودرد همراه با سرفه باشد، علل ویروسی مطرح است و درمان آنتی‌بیوتیکی توصیه نمی‌شود.

☑ بیمارانی که به تب روماتیسمی مبتلا شده‌اند نسبت به افراد دیگر احتمال بسیار بالاتری برای حمله دیگر تب روماتیسمی با ابتلای به عفونت استرپتوکوکی گروه A دارند و بنابراین برای جلوگیری از عود، باید درمان پیش‌گیرانه طولانی مدت پنی‌سیلین دریافت کنند. بهترین آنتی‌بیوتیک برای پیشگیری ثانویه، بنزاتین پنی‌سیلین تزریقی است که هر ۴ هفته تجویز می‌شود. به جای پنی‌سیلین تزریقی می‌توان پنی‌سیلین V خوراکی ۲۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز تجویز کرد اما نسبت به بنزاتین پنی‌سیلین کمتر موثر است. بیماران آلرژیک به پنی‌سیلین می‌توانند اریترومیسین (۲۵۰ میلی‌گرم) را دو بار در روز دریافت کنند [۱].

طول مدت درمان پیش‌گیرانه ثانویه در تب روماتیسمی بدون درگیری درپچه‌ای، به مدت ۱۰ سال پس از آخرین حمله یا ۲۱ سال سن است (هر کدام که طولانی‌تر باشد) و در صورتی که بیماری درپچه‌ای ایجاد شده باشد به مدت ۱۰ سال پس از آخرین حمله یا ۴۰ سالگی (هر کدام طولانی‌تر باشد) درمان می‌شود [۱].

کمردرد Low Back Pain

درد ناشی از ستون فقرات ممکن است در پشت قرار داشته باشد یا به باسن یا پاها انتشار داشته باشد. بیماری‌های درگیر کننده ستون فقرات فوقانی کمری تمایل دارند که در ناحیه کمر، کشاله ران یا قدام ران درد ایجاد کنند. بیماری‌های که قسمت تحتانی کمر را درگیر می‌کنند تمایل به ایجاد درد در باسن، خلف ران، ساق یا پا دارند. درد رادیکولار اغلب تیز است و در مسیر ریشه عصب از ناحیه کمر به ساق منتشر می‌شود. سرفه، عطسه یا انقباض ارادی عضلات شکم (بلند کردن اجسام سنگین یا فشار در هنگام دفع مدفوع) ممکن است درد رادیکولار ایجاد کند یا آن را بدتر کند. نشستن یا کشیده شدن پا باعث ایجاد کشش روی عصب سیاتیک و ریشه‌های L₅ و S₁ می‌شود زیرا عصب سیاتیک از پشت مفصل ران عبور می‌کند. عصب فمورال (ریشه‌های L₂، L₃ و L₄) از قدام مفصل عبور می‌کند و با نشستن کشیده نمی‌شود. توصیف درد به تنهایی معمولاً نمی‌تواند بین درد ارجاع شده و رادیکولوپاتی تمایز قائل شود، اگرچه کیفیت سوختن یا الکتریسته به نفع رادیکولوپاتی است [۱۲].

سندرم **دم اسبی** (cauda equine syndrome) عبارتند از آسیب چندین ریشه عصبی لومبوساکرال درون کانال نخاعی دیستال به انتهای طناب نخاعی در L₁-L₂. کمردرد، ضعف و از بین رفتن رفلکس‌های ساق پا، بی‌حسی در نشیمن‌گاه (saddle) و از دست رفتن عملکرد مثانه ممکن است رخ دهد. سندرم دم اسب بیشتر ناشی از پارگی یک دیسک بین مهره‌های بزرگ در ناحیه لومبوساکرال است. سایر علل آن عبارتند از شکستگی مهره‌های

لومبوساکرال، همتوم داخل کانال نخاعی (پس از پونکسیون لومبار در مبتلایان به اختلالات انعقادی)، تومور یا سایر توده‌های فشارنده [۱۲].

ممکن است بیماری دژنراتیو باعث باریک شدن کانال نخاعی و فشرده شدن ساختارهای عروقی و عصبی شود و درد مزمن کمر، با یا بدون درگیری سیاتیک ایجاد کند. این علائم، اغلب از دهه ششم شروع می‌شود، شامل کمردردی است که با ایستادن طولانی مدت و اکستansیون مهره‌ها تشدید می‌شود و با استراحت و خم شدن به جلو برطرف می‌شود. به طور معمول، بیماران علامت‌دار هنگام راه رفتن دچار درد کمر و اندام تحتانی می‌شوند که از نظر علائم شبیه بیماری عروق محیطی است و به همین علت سودوکلا دیکاسیون نامیده می‌شود [۷].

درد ارجاع شده به کمر ممکن است از احشا شکم یا لگن ایجاد شود [۱۲].

☀ **نکته:** در شرح حال و معاینه بالینی باید حتما عوامل خطر ساز مورد توجه قرار گیرند زیرا در صورت وجود این موارد رویکرد تشخیصی و درمانی متفاوت خواهد بود.

جدول ۱۳-۸. عوامل خطر ساز برای یک علت ساختمانی مهم در کمردرد حاد [۱۲]

شرح حال	
دردی که با استراحت در شب بدتر می‌شود	سن بالای ۷۰ سال
سابقه قبلی سرطان	مصرف داروی داخل وریدی
سابقه عفونت مزمن (به ویژه ریه، مجاری ادراری و پوست)	مصرف گلوکوکورتیکوئید
سابقه تروما	نقص نورولوژیک به سرعت پیشرونده
بی‌اختیاری ادرار	
معاینه بالینی	
تب غیر قابل توجهی	ایجاد درد هنگام چرخش پا به سمت داخل یا خارج در ناحیه
کاهش وزن غیر قابل توجهی	هیپ، علامت دق پاشنه پا
حساسیت نسبت به لمس یا دق در خط وسط ستون مهره‌ای	درد با بالا بردن مستقیم پا (SLR)
وجود توده در شکم، رکتوم یا لگن	نقص نورولوژیک کانونی پیشرونده

معاینه بالینی

☑ در نگاه به ستون فقرات ممکن است اسکولیوز یا افزایش لوردوز یا کیفوز قابل شناسایی باشد. عدم تقارن در برجستگی عضلات پاراسپینال، نشان دهنده اسپاسم عضلات است. درد ستون فقرات که با لمس روی زائده مهره‌ای (spinous process) تولید می‌شود، نشان دهنده آسیب مهره‌ها یا ساختارهای حساس به درد مجاور آن است [۱۲].

☑ در صورت اسپاسم عضله پاراسپینال، خم شدن به جلو محدود می‌شود. اکستansیون بیش از حد ستون فقرات در موارد فشار به ریشه عصب، پاتولوژی مفاصل فاست یا پاتولوژی‌های استخوانی دیده می‌شود [۱۲].

☑ در درگیری ریشه L4 چمباتمه‌زدن و بلند شدن دچار مشکل می‌شود. درگیری L5 راه رفتن روی پاشنه (heel walking) و درگیری S1 راه رفتن روی انگشتان پا (walking on toe) را دچار مشکل می‌کند [۱۳].

☑ مانور بالا بردن مستقیم پا (Straight leg-raising = SLR) در حالت خوابیده به پشت انجام می‌شود. در این مانور، بالا بردن غیرفعال پا از سطح مفصل ران ریشه‌های عصبی L5 و S1 و عصب سیاتیک را می‌کشد.

خم شدن پا به سمت پشت در حین این مانور به کشش اضافه می‌کند. در افراد سالم، خم شدن تا ۸۰ درجه به طور معمول بدون ایجاد درد امکان پذیر است، اگرچه احساس کشش در عضلات همسترینگ معمول است. اگر مانور مذکور درد معمول کمر یا اندام بیمار را تولید کند، آزمایش SLR مثبت است. علامت SLR متقاطع زمانی وجود دارد که خم شدن یک پا درد معمول در پای مخالف یا باسن را تولید کند که در فترت دیسک، حساسیت کمتری دارد اما ویژگی بیشتری نسبت به علامت SLR دارد. علامت SLR معکوس با ایستادن بیمار در کنار میز معاینه و اکستنسیون غیرفعال پا با زانوی کاملاً باز شده ایجاد می‌شود. این مانور که باعث کشش ریشه‌های عصبی L2 تا L4، شبکه لومبوساکرال و عصب ران می‌شود، در صورت تولید درد معمول کمر یا اندام بیمار، مثبت ارزیابی می‌شود [۱۲].

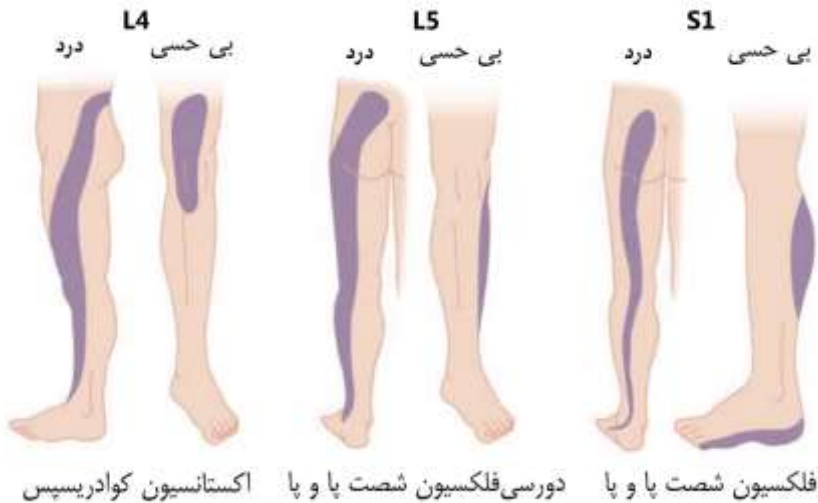
☑ معاینه نورولوژیک شامل جستجوی ضعف کانونی یا آتروفی عضلات، تغییرات رفلکس کانونی، کاهش احساس در پاها یا علائم آسیب نخاعی است. در مواردی که معلوم نیست ضعف واقعی یا ضعف ناشی از درد وجود دارد، الکترومیوگرافی (EMG) می‌تواند تشخیص دهد که آیا ضعف واقعی ناشی از آسیب بافت عصبی وجود دارد یا خیر [۱۲].

☑ از دست رفتن حس به صورت یک الگوی درماتومی و هم چنین کاهش یا از بین رفتن رفلکس‌های وتری عمقی مطرح کننده یک ضایعه ریشه‌ای خاص است. یافته‌های حرکتی (ضعف کانونی، آتروفی عضلانی، فاسیکولاسیون) کمتر از اختلالات حسی یا رفلکسی اتفاق می‌افتند. علائم و نشانه‌ها معمولاً یک طرفه است اما درگیری دو طرفه نیز به دنبال فترت‌های بزرگ مرکزی دیسک اتفاق می‌افتد که می‌تواند چندین ریشه عصبی را تحت فشار قرار دهند یا موجب التهاب ریشه‌های عصبی درون کانال نخاعی شود [۱۲].

جدول ۱۴-۸ رادیکولوپاتی لومبوساکرال: ویژگی‌های نورولوژیک [۱۲]

توزیع درد	یافته‌های معاینه بالینی		
	حسی	حرکتی	رفلکس
L2 ^a	-	بخش فوقانی قدامی ران	پسواس (فلکسیون هیپ)
L3 ^a	-	بخش تحتانی قدامی ران	پسواس (فلکسیون هیپ) چهار سر (اکستنسیون زانو) اداکتورهای ران
L4 ^a	چهار سر (زانو)	بخش میانی ساق	چهار سر (اکستنسیون زانو) ^a اداکتورهای ران
L5 ^c	-	سطح دورسال پنجه پا بخش لترال ساق	پرونی (eversion پنجه پا) ^b تیبیال قدامی (دورسی فلکسورهای پا) گلوتئوس مدیوس (اداکتورهای هیپ) دورسی فلکسورهای انگشتان پا
SI ^c	گاستروکنمیوس / سولئوس (مچ پا)	سطح پلاتار - پنجه پا بخش لترال - پنجه پا	گاستروکنمیوس / سولئوس (فلکسورهای کف پا) ^b اداکتور شست پا (فلکسورهای انگشتان پا) ^b گلوتئوس ماگزیموس (اکستنسیون‌های هیپ)

a- علامت Reverse SLR در معاینه وجود دارد. b- قسمت عمده عصب دهی این عضلات از ریشه L5 است. c- علامت SLR در معاینه وجود دارد.



شکل ۱۶-۸. معاینه برای درگیری ریشه‌های عصبی [۷]

جدول ۱۵-۸. علل اختصاصی درد کمر [۱۲].

بیماری دیسک کمری	آسیب‌های جزئی
بیماری دژنراتیو ستون مهره	• پیچ خوردگی یا کشیدگی (strain or sprain)
• تنگی اسپینال کمری با یا بدون کلادیکاسیون نوروزنیک	• آسیب شلاقی (whiplash injury)
• باریک شدگی سوراخ بین مهره‌ای یا lateral recess	بیماری متابولیک ستون مهره
ترکیب دیسک - استئوفیت	• استئوپوروز - هیپوپاراتیروئیدی، بی‌حرکتی
هیپرتروفی فاست یا مفصل اونکوورترال	• استئواسکلروز (نظیر بیماری پاژه)
بیرون‌زدگی لترال دیسک	مادرزادی / تکاملی
اسپوندیلوز (استئوآرتریت) و اسپوندیلولیتستی	• اسپوندیلوز
عفونت ستون مهره	• کیفواسکولیوز
• استئومیلیت مهره	• اسپاینال بیفیدای مخفی
• آبسه اپی دورال ستون مهره	• Tethered spinal cord
• دیسک چرکی (دیسکیت)	آرتریت التهابی اتوایمون
• مننژیت	سایر علل کم‌رشد
• آراکنوئیدیت کمری	• درد ارجاعی از احشا مانند آنوریسم آنورت شکمی
نئوپلاسم‌ها - متاستاتیک، هماتولوژیک، تومورهای	• وضعیتی
اولیه استخوانی، شکستگی‌ها	• منشاء سایکولوژیک، تمارض، سندرم‌های درد مزمن
• تروما / سقوط / تصادفات وسایل نقلیه موتوری	
• شکستگی‌های غیر تروماتیک: استئوپوروز، ارتشاح	
نئوپلاسمی، استئومیلیت	

- ☑ درد ناشی از بیماری مفصل ران ممکن است کمر درد ستون فقرات کمری را تقلید کند. درد لگن را می‌توان با چرخش غیرفعال مفصل ران به داخل و خارج، در وضعیت زانو و ران خم شده یا با ضربه زدن به پاشنه پا (در پایي که باز شده است)، ایجاد کرد [۱۲].
- ☑ معاینه فیزیکی شکم و رکتوم توصیه می‌شود. در مواردی که کمر درد ناشی از انتشار درد از اندام‌های احشایی باشد، ممکن است در هنگام لمس شکم (پانکراتیت، آنوریکسم آنورت شکمی) یا ضربه زدن به زاویه دنده‌ای - مهره‌ای (پیلونفریت) منجر به درد می‌شود [۱۲].

تصویر برداری

- در کمردرد حاد (کمتر از ۴ تا ۶ هفته) رویکرد زیر به تصمیم‌گیری برای تصویربرداری کمک می‌کند. اغلب بیماران (۹۵ درصد) نیاز به تصویربرداری فوری ندارند [۱۳].
- ☑ در صورت وجود علائم و نشانه‌های سندرم کودا (cauda equina) شامل احتباس ادراری جدید، بی‌اختیاری مدفوع یا بی‌حسی در نواحی نشیمن‌گاه (saddle anesthesia) ام‌آر‌آی اورژانس یا مشاوره اورژانس با جراح لازم است [۱۳].
- ☑ در صورت وجود نقص قابل توجه نورولوژیک به صورت ضعف پیش‌رونده نورولوژیک یا نقص قابل توجه حرکتی که قابل لوکالیزه کردن به یک ریشه عصبی منفرد نباشد، ام‌آر‌آی اورژانس یا مشاوره اورژانس با جراح لازم است [۱۳].
- ☑ در صورت وجود سابقه کانسر (به جز کانسر پوستی غیر ملانومی)، به خصوص کانسر پستان، پروستات، ریه، تیروئید، کلیه و مولتیپل میلوم تصویربرداری توصیه می‌شود و بهتر است انتخاب نوع تصویربرداری با نظر انکولوژیست باشد [۱۳].
- ☑ در صورت وجود خطر متوسط تا بالا برای کانسر مانند وجود عوامل خطر متعدد، شرح حال علائم کانسر، شک بالینی قوی رادیوگرافی ساده همراه با سیدمان (ESR) یا CRP توصیه می‌شود. اگر رادیوگرافی به نفع احتمال کانسر باشد بررسی لازم برای بدخیمی انجام می‌شود و اگر رادیوگرافی نرمال باشد ولی ESR یا CRP بالا باشند، ام‌آر‌آی درخواست می‌شود [۱۳].
- ☑ در صورت وجود علائمی که به نفع عفونت نخاعی باشد (مانند آبسه اپی‌دورال یا استئومیلیت)، تب، نقص ایمنی، همودیلیز، باکتری اخیر، سوء مصرف داروهای تزریقی، اندوکاردیت، اقدامات تهاجمی اپی‌دورال / اسپاینال و شک متوسط تا بالا به عفونت، ام‌آر‌آی و در صورت شک پایین، ESR یا CRP درخواست می‌شود و اگر این دو بالا باشند ام‌آر‌آی درخواست می‌شود [۱۳].
- ☑ در صورت وجود خطر شکستگی ناشی از فشرده شدن (compression fracture) مانند سن بالا، سابقه مصرف طولانی‌مدت گلوکوکورتیکوئید سیستمیک، ترومای شدید، ترومای خفیف در بیمارانی که سابقه یا خطر استئوپروز دارند، رادیوگرافی ساده انجام می‌شود [۱۳].

کمر درد حاد (Acute Low Back Pain = ALBP) بدون رادیکولوپاتی

اغلب این بیماران فقط نشانه‌های مکانیکی را بروز می‌دهند (دردی که با فعالیت تشدید شود و با استراحت برطرف می‌شود). در ارزیابی اولیه این بیماران لازم است علل جدی پاتولوژی ستون مهره‌ای را که نیاز به مداخله فوری دارند رد کرد. انتظار می‌رود حدود ۸۵ درصد از بزرگسالان مبتلا به کمردرد حاد بدون همراهی با درد پا، به طور

کامل بهبود یابند [۱۲]. در این بیماران درد بیشتر به صورت متناوب است و بیمار فواصلی از عدم وجود درد را ذکر می‌کند.

در غیاب عوامل خطر ساز، در اغلب موارد تشخیص علت کمردرد ضروری نیست و درمان محافظه کارانه کافی خواهد بود؛ زیرا علت هر چه که باشد اغلب موارد کمردرد در ۶ هفته با درمان محافظه کارانه بهبود می‌یابند. پزشکان باید به بیماران اطمینان خاطر دهند که بهبود بسیار محتمل است و به آنان مراقبت از خود را بیاموزند. معمولاً پیش‌آگهی عالی است، با این وجود دوره‌های درد تمایل به بازگشت دارند و حدود دو سوم بیماران در عرض یک سال دوره دیگری از درد را تجربه خواهند کرد [۱۲].

☑ امروزه مشخص شده **استراحت** در بستر و کشش کمر که در گذشته استفاده می‌شد، ناکارآمد است [۱۲]. بیمارانی که فعالیت‌های طبیعی خود را تا حد ممکن قابل تحمل از سر می‌گیرند، سریع‌تر از بیمارانی که ۲ یا ۷ روز استراحت در بستر داشته‌اند، بهبود می‌یابند [۷]. به طور کلی استراحت در بستر باید ممنوع باشد یا حداکثر به مدت ۱-۲ روز جهت رفع نشانه‌های شدید تجویز شود. مطالعات مختلف دلالت بر آن دارد که استراحت در بستر سرعت بهبود را افزایش نمی‌دهد. بهترین توصیه در ارتباط با فعالیت بیمار، راه رفتن و از سرگیری زود هنگام فعالیت بدنی طبیعی است و تنها باید از انجام فعالیت‌های بدنی شدید اجتناب نمود. از مزایای احتمالی برگشت زود هنگام به فعالیت بدنی طبیعی در کمردرد حاد می‌توان به حفظ سلامت قلبی عروقی، بهبود وضعیت استخوان و غضروف، افزایش قدرت عضله و افزایش سطح اندورفین اشاره کرد [۱۲].

☑ ورزش‌های کمری خاص یا ورزش شدید زودهنگام تأثیری در بهبود کمردرد حاد نداشته است [۱۲] و برنامه‌های ورزشی باید تا زمانی که درد حاد به طور کامل یا قابل توجهی بهبود نیافته، متوقف شوند [۷].

☑ در بیمارانی که از سایر جهات سالم هستند یک دوره درمان با داروهای **ضدالتهابی غیراستروئیدی** برای مدت محدود تجویز می‌شود [۱۲]. به عنوان مثال می‌توان ۴۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم ایبوپروفن ۳ بار در روز یا ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم ناپروکسن ۲ بار در روز تجویز کرد [۷]. دیکلوفناک طولانی اثر یک گزینه مفید دیگر است. (رجوع کنید به مبحث رویکرد به بیماری‌های مفصلی و اسکلتی - عضلانی از همین فصل).

خطر سمیت کلیوی و گوارشی در مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی به ویژه در مبتلایان به نارسایی کلیوی، سیروز، سابقه خونریزی گوارشی، نارسایی قلبی، مصرف کنندگان داروهای ضد انعقاد یا استروئیدها افزایش می‌یابد [۱۲].

☑ در گذشته **استامینوفن** به عنوان گزینه‌ای برای درمان خط اول کمردرد در نظر گرفته می‌شد. با این حال، شواهد مربوط به اثربخشی متفاوت بوده است و شواهدی وجود دارد که استامینوفن در مقایسه با دارونما در کمردرد حاد هیچ فایده‌ای نشان نمی‌دهد. همچنین شواهدی وجود دارد که افزودن استامینوفن به درمان کوتاه مدت داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی هیچ مزیت دیگری نخواهد داشت. با این حال، در بیماران منتخبی که هیچ جایگزینی ایمن برای آن‌ها وجود ندارد در نظر گرفتن استامینوفن (حداکثر ۳ گرم در ۲۴ ساعت) به عنوان درمان اولیه منطقی است [۱۴]. (رجوع کنید به مبحث رویکرد به بیماری‌های مفصلی و اسکلتی - عضلانی).

☑ **شل کننده‌های عضلات** اسکلتی مانند سیکلوبنزاپرین و متوکاربامول ممکن است مفید باشند اما خواب‌آلودگی از عوارض جانبی شایع آن‌هاست. محدود کردن استفاده از شل کننده‌های عضلانی در هنگام شب می‌تواند گزینه‌ای جهت درمان بیمارانی باشد که کمردرد در آن‌ها باعث اختلال در خواب شده است [۱۲]. بنزودیازپین‌ها،

اگرچه مزیتی مشابه سایر داروهای شل کننده عضلات دارند، اما عوارض جانبی و پتانسیل بیشتری برای اعتیاد دارند و بنابراین طبق دستورالعمل‌ها توصیه نمی‌شوند [۷].

R_x Metocarbamol (Tab 500mg) 1.5- 3g (up to 8g/day) PO qid for 2 to 3 days, then decrease dose to ≤ 4.5 g/day in 3 to 4 divided doses; or (Injection 1000mg) 1g IV or IM, may repeat every 8 hours; max 3g/day for 3 days [4].

Or: Baclofen (Tab 10 25mg) Initial: 5mg 1 - 3 times daily; max 80 mg/day [4]

Or: Cyclobenzaprine 5 mg 3 times up to 10 mg 3 times daily as needed. Extended release 15 mg daily; up to 30 mg once daily [4].

☑ در درمان درد حاد کمری مسکن‌های **ایبوفن** و **ترامادول** به عنوان درمان خط اول استفاده نمی‌شوند. تجویز این داروها تنها در بیمارانی مورد نظر قرار می‌گیرد که نمی‌توانند استامینوفن یا داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی را تحمل کنند و یا دردهای شدید مقاوم به درمان دارند [۱۲]. از این داروها برای کوتاه مدت (۳ روز) تجویز می‌شوند [۷] (رجوع کنید به رویکرد به بیماری‌های مفصلی و اسکلتی - عضلانی).

☑ شواهدی در حمایت از مصرف گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی یا تزریقی، داروهای ضدتشنج، داروهای ضداسفردگی، درمان‌های ویژه دردهای نوروپاتی مانند گاباپنتین یا درمان‌های گیاهی وجود ندارد [۱۲].

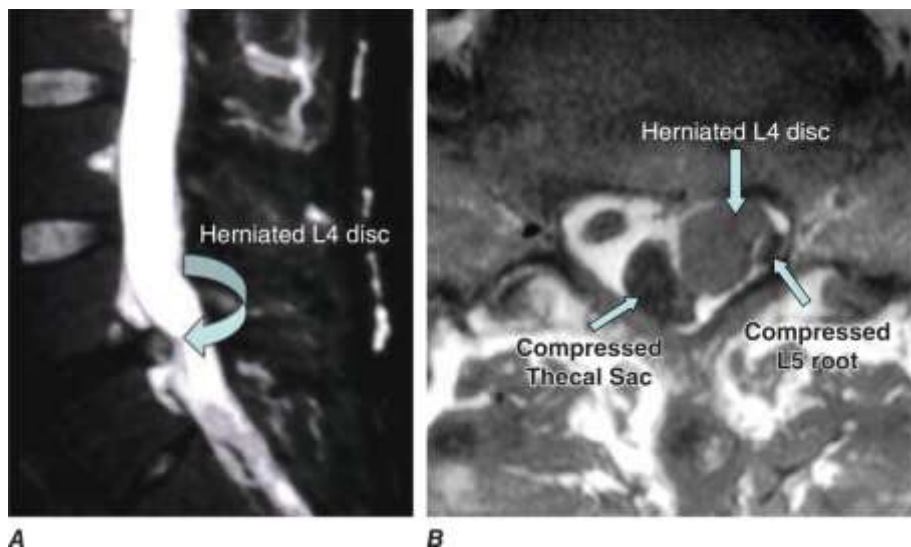
☑ **گرما** ممکن است باعث کاهش کوتاه مدت درد بعد از هفته اول شود. بسیاری از بیماران با **یخ** یا بسته‌های ژل منجمد تسکین علامتی موقت را گزارش می‌دهند [۱۲]. به نظر می‌رسد گرما از سرما موثرتر باشد [۷].

☑ درمان با مانیپولاسیون (manipulation)، اما یکی از بحث برانگیزترین گزینه‌های درمان کمردرد است. در یک بررسی کارکن نتیجه بالینی مانیپولاسیون بهتر از درمان استاندارد پزشکی نبوده، اما در سایر بررسی‌ها، مفید بوده است [۷]. درمان‌های غیردارویی دیگر شامل فیزیوتراپی، ماساژ، طب سوزنی، تحریک الکتریکی عصب از طریق پوست (TENS) درمان با اولتراسوند، لیزر درمانی، تشک‌های مخصوص، سینه بند طبی یا کشش کمری نیز تاثیر اثبات شده‌ای در کمردرد حاد ندارند [۱۲].

کمر درد حاد (Acute Low Back Pain = ALBP) با رادیکولوپاتی

یک علت شایع کمردرد همراه با رادیکولوپاتی فتق دیسک بین مهره ای همراه با وارد آمدن فشار بر ریشه عصبی است که موجب کمردردی با انتشار رو به پایین می‌شود [۱۲] که در این موارد درد غالب درد پا است. پارگی دیسک می‌تواند بدون علامت باشد و یا باعث درد کمر، محدودیت حرکت ستون مهره‌ها به ویژه در خم شدن به جلو، یک نقص عصبی موضعی و یا درد رادیکولار شود. بیماری دیسک اغلب در سطح دیسک بین مهره‌های L₄-L₅ و L₅-S₁ اتفاق می‌افتد اما گاه سطوح فوقانی کمری نیز درگیر می‌شوند. واژه سیاتیکا (sciatica) زمانی به کار می‌رود که درد از پشت به محدوده توزیع عصب سیاتیک یا L₅-S₁ منتشر شود. عطسه، سرفه یا حرکت جزئی می‌تواند باعث تشدید درد شود [۱۲].

در بیماری دیسک کمری، آم‌آرای یا سی‌تی میلوگرام نخاع کمری غالباً محل و نوع پاتولوژی را مشخص می‌کند ولی ارتباط بین یافته‌های رادیولوژیک و نشانه‌های بالینی و به ویژه درد چندان قوی نیست. بر این اساس یافته‌های تصویربرداری مربوط به بیرون زدگی دیسک، پارگی حلقه فیبری یا هیپرتروفی مفاصل فاست یافته‌های اتفاقی شایعی هستند که نباید بر اساس آن‌ها به تنهایی تصمیمات درمانی در بیمار مبتلا به کمردرد اتخاذ نمود [۱۲].



شکل ۱۷-۸. رادیکولوپاتی L₅ در سمت چپ. A- تصویر ساژیتال T₂-weighted در سمت چپ نشان دهنده فتق دیسک در سطح L₄-L₅. B- تصویر آگزایل T₁-weighted نشان دهنده فتق پاراسانتال دیسک همراه با جا به جایی تکل ساک در سمت داخل و ریشه عصبی L₅ چپ به سمت عقب در left lateral recess [۱۲].

✓ اگر بیمار در تاریخچه و معاینه فیزیکی، غیر از درگیری سیاتیک هیچ عامل خطری برای بیماری جدی ندارد، درمان محافظه کارانه کافی است و نیازی به بررسی بیشتر نیست [۷].

✓ جهت درمان بیماری دیسک مهره‌ای از سرگیری **فعالیت طبیعی** توصیه می‌شود. شواهد حاصل از مطالعات تصادفی شده دلالت بر آن دارد که استراحت در بستر جهت درمان درد سیاتیک موثر نیست [۱۲].

✓ **استامینوفن و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی** برای برطرف کردن علائم مناسب هستند، اگرچه درد شدید ممکن است به دوره‌های کوتاهی از ضددردهای اپیوئیدی نیاز داشته باشد [۱۲] (رجوع کنید به رویکرد به بیماری‌های مفصلی و اسکلتی-عضلانی).

✓ ممکن است برای برطرف کردن علائم رادیکولوپاتی حاد کم‌ری ناشی از فتق دیسک تزریق اپی‌دورال **گلوکوکورتیکوئیدها** انجام شود. یک دوره کوتاه مدت گلوکوکورتیکوئید خوراکی با دوز بالا به مدت ۵ روز و سپس کاهش سریع دوز آن طی مدت بیشتر از ۵ روز می‌تواند در بعضی بیماران مبتلا به رادیکولوپاتی حاد مرتبط با دیسک مفید باشد، اگرچه این رژیم خاص به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است باشد [۱۲] (رجوع کنید به رویکرد به بیماری‌های مفصلی و اسکلتی-عضلانی).

✓ ممکن است **بلوک ریشه عصبی** با اهداف تشخیصی انجام شود تا مشخص شود آیا درد از یک ریشه عصبی خاص منشا می‌گیرد یا خیر [۱۲].

✓ **جراحی فوری** جهت بیماران دارای شواهد سندرم دم اسب (quadra) یا تحت فشار قرار گرفتن طناب نخاعی توصیه می‌شود. مداخله جراحی همچنین در بیمارانی ضرورت دارد که به دلیل آسیب ریشه عصبی دچار

ضعف پیشرونده حرکتی شده‌اند که در معاینه بالینی یا EMG خود را نشان می‌دهد. جهت درمان تومورهای متاستاتیک ممکن است رادیوتراپی جهت باز گرداندن یا حفظ عملکرد حرکتی و اسفنگتری انجام شود [۱۲].

☑ از آن جا که بیشتر بیماران مبتلا به فتق دیسک و درد سیاتیک در عرض چند هفته بهبود سریعی را تجربه می‌کنند اغلب متخصصین، جراحی را توصیه نمی‌کنند مگر در شرایطی که بیمار به ۸-۶ هفته درمان غیر جراحی پاسخ ندهد. جراحی گزینه‌ای مهم در بیمارانی است که علی‌رغم درمان محافظه کارانه، درد رادیکولر ناتوان کننده در آن‌ها ادامه می‌یابد. روش معمول جراحی عبارتند از همی‌لامینکتومی ناکامل همراه با دیسکتومی (برداشتن دیسک بیرون زده) [۱۲].

کمر درد مزمن (Chronic Low Back Pain) بدون رادیکولوپاتی حاد

کمر درد مزمن به صورت دردی که بیشتر از ۱۲ هفته طول بکشد تعریف می‌شود. عوامل خطرزا عبارتند از چاقی، جنس مونث، سن بالا، سابقه کمردرد، محدودیت حرکت ستون فقرات، درد تیرکشنده به یک پا، سطوح بالای فشارهای روانی، سلامت جسمی کم براساس ارزیابی خود فرد، فعالیت جسمی کم، مصرف سیگار و عدم رضایت شغلی. در درد مزمن کمری هدف اصلی درمان ایجاد قدرت تحمل فعالیت در بیمار است و بهبود درد در درجه دوم اهمیت قرار دارد [۱۲].

☑ به طور کلی مجموعه درمان‌های توصیه شده در کمردرد حاد می‌توانند در مبتلایان به کمردرد مزمن نیز سودمند باشد [۱۲]. مطابق راهنماها، درمان با داروهای **ضدالتهابی غیراستروئیدی** در کمردرد مزمن توصیه می‌شود [۷]. در کمردرد مزمن فایده درمان با اپیوئیدها یا شل کننده‌های عضلانی کمتر مشخص شده است [۱۲].

☑ **دولوگزتین (duloxetine)** که مهارکننده بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین است، با دوز ۳۰ میلی گرم یک بار در روز در درمان درد کمری مزمن توصیه می‌شود [۷].

☑ داروهای **ضدافسردگی سه حلقه‌ای** نیز می‌توانند در برخی بیماران فاقد شواهد افسردگی درد را مختصری کاهش دهند [۱۲]. تاثیر مهار کننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در کمردرد تایید نشده است. با این حال افسردگی در میان بیماران مبتلا به درد مزمن اختلال شایعی است و باید به گونه‌ای مناسب تحت درمان قرار گیرد [۱۲]. گاباپنتین و پیرگابالین برای درد مزمن کمر استفاده می‌شوند؛ اما هیچ یک موثر نبوده است، اثر آرام بخشی قابل توجه دارند و احتمال سو مصرف با این داروها وجود دارد [۷].

☑ در کمردرد مزمن برخلاف کمردرد حاد، **ورزش** به عنوان درمان جهت تسکین درد و بهبود کارکرد بیماران تایید شده و یکی از ارکان اصلی درمان است. رژیم‌های کارآمد و موثر عموماً شامل ترکیبی از ورزش‌های قدرتی تقویت کننده محور بدن، ورزش‌های کششی و ورزش‌های هوازی به تدریج افزایش یابنده است. حتی فعالیت بدنی شدید یا رژیم‌های کار سنگین زیر نظر یک فرد متخصص، در برگرداندن برخی از بیماران به سر کار خود، افزایش مسافتی که بیمار می‌تواند راه برود و کاهش درد موثر بوده‌اند. **راه رفتن در آب** نیز برای درمان کمردرد مزمن مناسب است [۱۲] (مراجعه کنید به قسمت‌های بعدی همین مبحث).

☑ درمان **شناختی- رفتاری (CBT)** براین اساس شکل گرفته که عوامل روان شناختی و اجتماعی و نیز پاتولوژی‌های بدنی در ایجاد درد مزمن و ناتوانی اهمیت دارند. این درمان در راستای شناسایی و تغییر نحوه تفکر بیمار درباره بیماری متمرکز است. به نظر می‌رسد میزان تاثیر این درمان به اندازه ورزش درمانی باشد [۱۲].

- ☑ معلوم نیست سایر اقدامات درمانی نظیر مانیپولاسیون مهره‌ها، طب سوزنی، ماساژ درمانی، تحریک الکتریکی عصب از راه پوست (TENS)، لیزر درمانی، اولتراسوند، درمان‌های الکتریکی- گرمایی، امواج رادیویی و انواع جراحی‌ها نسبت به درمان روتین برتری داشته باشند [۱۲].
- ☑ تزریق اپی‌دورال گلوکوکورتیکوئیدها، تزریق درون مفاصل فاست، در درمان کمردرد مزمن بدون رادیکولوپاتی جایگاهی ندارند [۱۲].

آموزش به بیمار برای پیش‌گیری و درمان کمردرد

پس از بهبود درد حاد لازم است یک برنامه جهت ورزش منظم، کاهش وزن و تعدیل فعالیت‌های بیمار تنظیم شود. اغلب در عرض دو هفته می‌توان ورزش‌های سبک هوازی را به مدت ۳۰-۲۰ دقیقه در روز شروع کرد. ورزش عضلات کمری به صورت فلکسیون برای کاهش لوردوز و تقویت عضلات شکم و اکستانسیون برای تقویت عضلات پاراوئربرال توصیه می‌شود. این ورزش‌ها نباید در فاز حاد بیماری انجام شود زیرا احتمال دارد درد را تشدید کنند و وسعت بیرون زدگی دیسک را افزایش دهند.

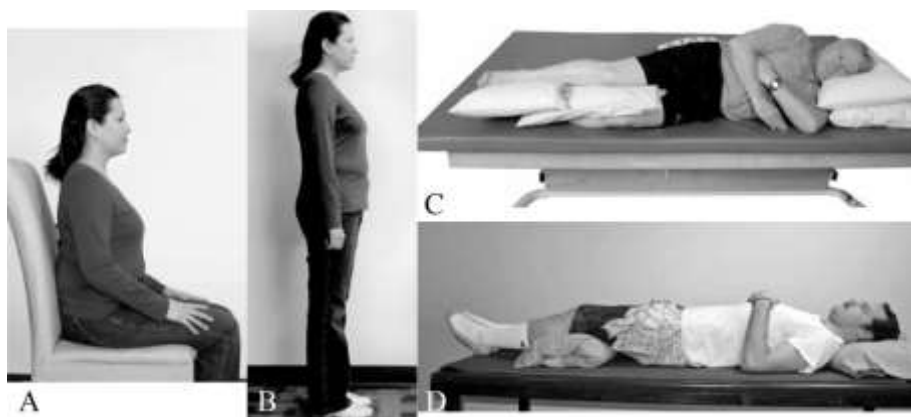
جدول ۱۶-۸. راهنما برای حمایت از کمر

- عضلات شکمی را که از کمر و پشت حمایت می‌کنند تقویت کنید و به کار بگیرید. ورزش‌های عضلات تنه و هامسترینگ را به طور منظم انجام دهید (رجوع کنید به ورزش‌های کمری در همین مبحث).
- وزن مناسب داشته باشید.
- از نشستن و ایستادن طولانی اجتناب کنید. در صورتی که کار نشستنی دارید هر ۱۰ تا ۱۵ دقیقه از جای خود برخیزید و به اطراف حرکت کنید.
- وقتی برای مدت طولانی می‌ایستید پای خود را روی سطح بالاتری (مثل یک پله) قرار دهید و به طور متناوب جای پای چپ و راست را عوض کنید.
- وقتی روی سطح سفت راه می‌روید یا می‌ایستید کفش‌هایی با کف بالشک‌دار بپوشید.
- وضعیت استراحت و خوابیده مناسبی داشته باشید مثلاً به پهلو با پاهای کمی خم شده و با یک بالش بین زانوها بخوابید یا وقتی به پشت می‌خوابید، زانو و پا را با بالش بالا نگاه دارید. روی شکم نخوابید.
- برای چرخیدن به جای چرخاندن کمر با حرکات پا بچرخید.
- وقتی جسمی را بر می‌دارید، زانوها را خم کنید و پشت را صاف نگاه دارید و از هر دو دست استفاده کنید.
- برای بالا بردن اشیاء، آن‌ها را به خود نزدیک نگاه دارید.
- وقتی بچه بغل کرده‌اید برای جابجا شدن ناگهانی وزن آماده باشید؛ بچه را از ناحیه کنار خود حمل نکنید.
- قبل از فعالیت‌ها ورزشی، حرکات کششی تنه و پا را انجام دهید.
- به نظر نمی‌رسد استفاده از کمربند در محل کار یا زمان برداشتن اجسام سنگین، آسیب به پشت را کاهش دهد.

اصلاح وضعیت بدن

- ☑ اگر به پهلو می‌خوابید، از بالش بین زانوها استفاده کنید تا از پیچ خوردن کمرتان جلوگیری شود. می‌توان همچنین از یک رول شبانه بین لگن و کمر استفاده کرد تا کمرتان را در موقعیت خنثی قرار دهد [۱۵].
- ☑ اگر به پشت می‌خوابید، زیر سر خود بالش بگذارید. قرار دادن بالش زیر زانو می‌تواند راحتی را افزایش دهد [۱۵].

- ✓ در وضعیت نشسته از کمر خود را با یک حوله یا رول کمر حمایت کنید؛ پاها را روی زمین بگذارید و زانوها را شل نگه دارید؛ با جلوگیری از حرکت چانه به جلو، وضعیت سر خود را رو به جلو قرار دهید؛ هنگام نشستن حالت خود را متفاوت کنید و از نشستن طولانی، بدون دوره‌های بلند شدن و حرکت کردن خودداری کنید [۱۵].
- ✓ در وضعیت ایستاده پاهایتان را در حدود عرض شانه باز کنید و روی هر پا وزن برابر قرار دهید؛ زانوها را می‌توانید کمی خم کنید؛ عضلات شکم را منقبض کنید تا بیشترین موقعیت راحت (خنثی) پشت احساس شود؛ شانه‌ها از سمت باسن به عقب کشیده می‌شوند و سپس شل می‌شوند؛ سر از روی شانه‌ها به سمت عقب حرکت داده می‌شود تا در وضعیت راحتی قرار گیرد [۱۵].



شکل ۱۸- A. وضعیت صحیح نشسته، B. وضعیت صحیح ایستاده C و D. وضعیت صحیح خوابیده [۱۵]



شکل ۱۹- ۱. ورود به تخت و خارج از آن. ۲. لبه تخت بنشینید. ۳. به پهلو دراز بکشید، از بازوهای خود استفاده کنید و بدن را پایین بیاورید. ۴. در همان زمان پاها را روی تخت بالا بیاورید. ۵. سپس به موقعیت راحتی خود بروید. ۶. روند خارج شدن را معکوس کنید. ۷. به سمت کنار تخت نزدیک شوید. ۸. به آرامی هر دو پا را از روی تخت آویزان کنید. ۹. از بازوها برای بالا بردن بدن استفاده کنید [۱۵].



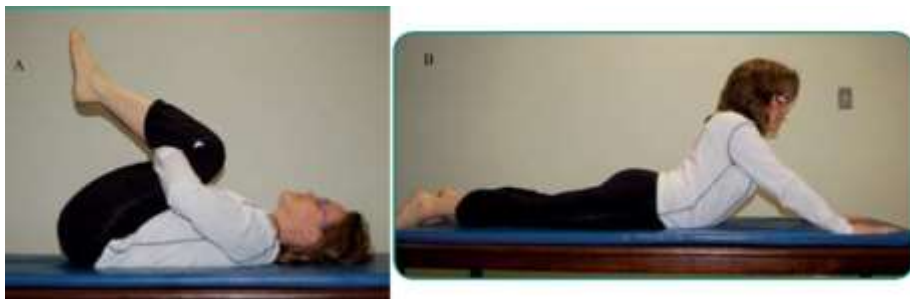
شکل ۸-۲۰. بلند کردن نادرست اجسام (شکل سمت چپ) موجب شیوع بالای آسیب‌های کمر در محل کار می‌شود. صاف نگه داشتن زانوها در زمان برداشتن یک چیز سنگین، نیروهای وارد بر ستون فقرات را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد. تکنیک مناسب برداشتن اجسام (شکل سمت راست) از مکانیک مناسب برای محافظت از ستون فقرات استفاده می‌کند. هنگام بلند کردن، چمباتمه بزنید و وزن را نزدیک به بدن خود نگه دارید و از عضلات ران خود برای ایجاد قدرت استفاده کنید [۱۶].



شکل ۸-۲۱. A، ورزش استراحتی و شروع حرکت؛ وضعیت Z. ۱) دراز بکشید و پشت خود را صاف بر روی زمین قرار دهید، زیر سرتان را با بالش پشتیبانی کنید. ۲) پاها را روی صندلی قرار دهید. ۳) زانوها را با زاویه بیش از ۹۰ درجه خم کنید (۴) در صورت لزوم باسن را با بالش حمایت کنید. B، فشردن باسن. ۱) با پاها صاف شده به پشت دراز بکشید. ۲) عضلات باسن خود را سفت کنید. ۳) پنج تا ۱۰ ثانیه در این حالت بمانید. ۴) نفس خود را نگاه ندارید و آرام باشید (۵) این حرکت را ۵ تا ۱۰ بار تکرار کنید. C، سفت کردن شکم (abdominal tightening) یا فشار دادن لگن به خلف (posterior pelvic tilt). ۱) به پشت بخوابید و زانوهای خود را خم کنید. ۲) عضلات شکم خود را سفت کنید طوری که پشت خود را روی تخت یا تکیه گاه صاف کنید. ۳) پنج تا ۱۰ ثانیه نگه دارید. ۴) این حرکت را ۵ تا ۱۰ بار تکرار کنید [۱۵]. این ورزش از حرکات بسیار مفید در بازتوانی پس از کمردرد است.

درد کمربری الگوی ۱

در این الگو درد در کمر، باسن، بالای ران یا کشاله ران بدترین حالت را دارد اما ممکن است به پاها هم منتشر شود؛ درد ممکن است مداوم یا متناوب باشد؛ درد هنگام نشستن یا خم شدن به جلو بدتر است؛ درد ممکن است با خم شدن به عقب کاهش یابد؛ راه رفتن و ایستادن بهتر از نشستن است [۱۵].



شکل ۲۲-۸. ورزش‌هایی برای درد کمربری الگوی ۱. A، چسباندن زانو به سینه. ۱) به پشت بخوابید و زانوهای را خم کنید و پاها را صاف روی زمین بگذارید. ۲) به آرامی زانوهای را به سمت بالا بیاورید. آوردن پاها به صورت یکجا باعث سهولت کار می‌شود. ۳) بازوها را پشت زانو پیچید و به سمت سینه بکشید [۱۵]. این حرکت در مراحل اولیه برنامه بازتوانی پس از درد کمر به خوبی تحمل می‌شود و باعث کشش عضلات کمربری و فاسیا می‌شود. بیمار هر بار ۱۰-۵ ثانیه پا را نگه می‌دارد. این حرکت ۲ بار در روز و هر بار ۱۰-۶ مرتبه تکرار می‌شود B، بالا بردن تنه (sloppy push up). ۱) روی شکم دراز بکشید و دست‌ها را در دو طرف سر قرار دهید. ۲) پایین تنه را روی زمین نگه دارید و از بازوها برای بالا بردن آرام قسمت بالاتنه استفاده کنید. (ممکن است لازم باشد دست‌ها در بالای سر قرار بگیرند تا آرنج کاملاً کشیده شود، در حالی که لگن روی زمین باقی مانده است). ۳) عضلات کمر را آرام نگه دارید [۱۵]. در مراحل زودرس برنامه درمانی کمر درد می‌توان از شکل ساده این ورزش که حرکت تکیه به آرنج (elbow prop) نام دارد استفاده کرد. در این حرکت بیمار به شکم می‌خوابد و در حالی که آرنج را به زمین تکیه داده سر و سینه را از زمین بلند می‌کند و ۶۰-۳۰ ثانیه این وضعیت را حفظ می‌کند.

درد کمری الگوی ۲

در این الگو درد در پایین کمر شدیدتر است، اما ممکن است به باسن و ساق هم منتشر شود؛ درد همیشه مداوم است؛ درد هنگام خم شدن به عقب و هنگام ایستادن و یا راه رفتن طولانی مدت بدتر است؛ درد ممکن است با خم شدن به جلو یا نشستن کاهش یابد [۱۵].



شکل ۲۳-۸ ورزش‌هایی برای درد کمری الگوی ۲. A، خم شدن در حالت نشسته (Seated knee-chest exercise) ۱) روی صندلی بنشینید و پاها را صاف روی زمین و به اندازه پهنای لگن قرار دهید. ۲) روی شکم به سمت جلو خم شوید. اجازه دهید بازوها و سر نزدیک پاها قرار گیرد [۱۵]. ۳) ۱۰-۵ ثانیه مکث کنید. ۴) در حالی که دستتان روی زانو قرار گرفته، با کمک بازوها قسمت فوقانی تنه را بلند کنید [۱۵]. حرکت ۲ بار در روز هر بار ۱۰-۶ مرتبه تکرار می شود. این حرکت در افرادی که مانور بالا آوردن ساده زانو را تحمل نمی کنند به کار می رود. B، کشش فلکسیون تنه (فلکسیون مداوم). ۱) روی دست و زانو، زانو بزنید. ۲) چانه را خم کنید و پشت را منحنی کنید. ۳) به آرامی روی پاشنه پا بنشینید، شانه ها را به سمت زمین بیاندازید [۱۵]. همچنین ورزش چسباندن زانو به سینه که در شکل قبلی توضیح داده شد در این نوع کمردرد کمک کننده است [۱۵].



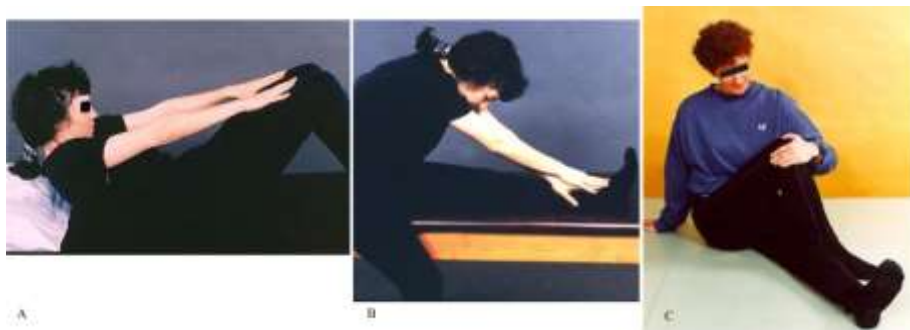
شکل ۲۴-۸. A، تقویت عضلات بالایی پشت. (۱) روی یک صندلی با تکیه‌گاه پشتی بنشینید. (۲) عضلات شکم خود را سفت کنید تا از قسمت تحتانی کمر حمایت کنید. (۳) همان‌طور که نشان داده شده، دست و آرنج خود را خم کنید. (۴) در حالی که هر دو بازو را به عقب فشار می‌دهید، تیغه‌های کتف خود را به هم نزدیک کنید. (۵) به‌طور معمول نفس بکشید. (۶) ۵ ثانیه نگه دارید. (۷) ۱۰ بار تکرار کنید [۱۵]. B، اکستنسور عضلات کمری در حالت ایستاده (standing lumbar extension): بیمار در وضعیت ایستاده عضلات کمری را به عقب خم می‌کند. این روش تکنیک مناسبی برای اصلاح وضعیت کمر می‌باشد. به خصوص افرادی که به مدت طولانی در وضعیت فلکسیون قرار می‌گیرند باید این ورزش را تکرار کنند.



شکل ۲۵-۸. A، ورزش تکیه بر دیوار. (۱) بایستید و پاهایتان ۱۰ تا ۱۱ اینچ از دیوار فاصله داشته باشد. (۲) باسن و شانه‌ها را روی دیوار قرار دهید. (۳) حوله لوله شده را بین کمر و دیوار قرار دهید. (۴) پشت دست‌ها را روی دیوار قرار دهید. (۵) پشت سر را روی دیوار قرار دهید. (۶) لگن را کج کنید تا کمرتان را به سمت حوله لوله شده فشار دهید. B، کشش ساق. (۱) همان‌طور که نشان داده شده در برابر دیواری بایستید. (۲) انگشتان پا را به سمت دیوار قرار دهید و پاشنه پای عقبی را به زمین فشار دهید (۳) همان‌طور که نشان داده شده به سمت دیوار خم شوید تا در پشت ساق پا احساس کشش کنید (۴) ۳۰ ثانیه در این حالت بمانید. (۵) سه بار روی هر پا تکرار کنید. C، کشش همسترینگ. (۱) به پشت بخوابید. (۲) باسن خود را خم کنید، ران خود را از بالای زانو همان‌طور که نشان داده شده بگیرید. (۳) به‌طور معمول نفس بکشید. (۴) ۳۰ ثانیه در این حالت بمانید. (۵) این حرکت را سه بار روی هر پا تکرار کنید [۱۵].



شکل ۲۶-۸. A. اسکات نیمه کامل (partial squat). (۱) باسن خود را در صندلی بلند قرار دهید. (۲) عضلات شکم خود را محکم کنید تا ستون فقرات ثابت بماند. (۳) تا حدی قائم شوید و سینه را به جلو و باسن را به عقب دهید. (۴) پنج تا ۱۰ ثانیه در این حالت بمانید. (۵) به موقعیت شروع برگردید. (۶) ۱۰ بار تکرار کنید. (۷) در دفعات بعدی تا ارتفاع صندلی معمولی خم شوید. B. تقویت مچ پا. (۱) بایستید و دستان خود را روی یک میز محکم قرار دهید. (۲) همان‌طور که نشان داده شده روی انگشتان پا بلند شوید. (۳) ۵ ثانیه در این حالت بمانید. (۴) سپس پایین بروید تا پایتان به زمین بچسبد. (۵) ۱۰ بار تکرار کنید. (۶) این بار روی پاشنه بایستید و انگشتان پا را بلند کنید. (۷) ۵ ثانیه در این حالت بمانید. (۸) سپس پایین بروید تا پایتان به زمین بچسبد. (۹) ۱۰ بار تکرار کنید. C. اکستانسیون هیپ در حالت ایستاده. (۱) بایستید و دستان خود را روی یک میز محکم قرار دهید. (۲) یک پا را پشت سر خود صاف کنید. زانو را صاف و پشت خود را به حالت صاف نگه دارید. (۳) ۵ ثانیه نگه دارید. (۴) پا را به حالت شروع برگردانید. (۵) ۱۰ بار روی هر پا تکرار کنید [۱۵].



شکل ۲۷-۸. A. حرکت حلقه سازی شکم (abdominal curl). روی سطح سفت با وضعیت زانوهای خم شده و خوابیده به پشت انجام می‌شود. بیمار تنه خود را حدود ۱۲ سانتی متر از سطح زمین بلند می‌کند (نباید بیشتر از ۶ اینچ بلند شود). دست‌ها را می‌توان روی سینه گذاشت یا به جلو آورد. این وضعیت ۲۰-۱۰ دقیقه حفظ می‌شود و ۱۰-۶ بار تکرار می‌شود. این ورزش باعث تقویت عضلات شکم می‌شود. B. کشش عضلات هامسترینگ (hamstring stretch). بیمار با یک پا روی تخت می‌نشیند و پای دیگر را کنار تخت روی زمین می‌گذارد، سپس به سمت جلو خم می‌شود تا دست‌ها را به پا برساند و ۳۰-۱۰ ثانیه مکث می‌کند. پس از آن بیمار چرخیده و حرکت را در طرف دیگر تکرار می‌کند. در این حرکت بیمار در قسمت خلف تنه، پا و ساق با احساس کشش می‌کند. C. کشش عضلات پیریفورم (Piriformis stretch): بیمار می‌نشیند، ساق پای راست را روی پای چپ می‌اندازد و کف پای راست را در قسمت خارجی زانوی چپ قرار می‌دهد، سپس دست چپ در قسمت خارجی زانوی راست قرار می‌گیرد تا آن را به سمت چپ بکشد. ۳۰-۱۰ ثانیه مکث می‌کند و در سمت مقابل تکرار می‌شود. در این حرکت بیمار در قسمت خارجی کشاله ران و باسن احساس کشش می‌کند.

منابع

مطالبی که در این فصل بدون رفرنس آورده شده‌اند از ویرایش‌های قبلی آورده شده‌اند.

1. Immune-Mediated, Inflammatory, and Rheumatologic Disorders. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 2450- 648.
2. Solomon DH. NSAIDs: Pharmacology and mechanism of action. In: UptoDate 2020.
3. Cooper DH, Krainik AK, Lubner SJ, Hilary E, EL RH. The Washington Manual of Medical Therapeutics, 32nd edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott williams & Wilkins; 2007.
4. Drug inforamtion in: UptoDate 2021.
5. Roberts WN. Joint aspiration or injection in adults: Technique and indications. In UptoDate 2020.
6. Madoff LC. Infectious Arthritis. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 939- 44.
7. Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Stapczynski JS, Cline DM, et al. Tintinalli's emergency medicine a comprehensive study guide, Ninth Edition. New York: Mc Graw Hill; 2020.
8. Wigley FM. Clinical manifestations and diagnosis of the Raynaud Phenomenon in: UptoDate 2019.
9. Wigley FM. Treatment of Raynaud Phenomenon. In: UptoDate 2019.
10. Docken WP. Clinical Manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatica. In: UpTo Date 2019.
11. Docken WP. Treatment of Polymyalgia rheumatica. In: Up To Date 2019.
12. Engstrom JW. Back and Neck Pain. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, editors. Harrison's principals of internal medicine. 20 ed. NewYork: McGrawHill Education; 2018. p. 89-102.
13. Wheeler SG, Wipf JE, Staiger TO, Deyo RA, Jarvik JG. Evaluation of low back pain in adults. In UptoDate. 2021.
14. Knight CL, Deyo RA, Staiger TO, Wipf JE. Treatment of acute low back pain. In: UptoDate 2021.
15. Spine Assessment and Treatment 2021. Available from: <https://www.saskhealthauthority.ca/Services-Locations/patient-pathways/Pages/Spine-Pathway.aspx>.
16. Chou R. Patient education: Low back pain in adults (Beyond the Basics). In: UptoDate 2021.