

پاتولوژی

نشریه علمی-خبری انجمن آسیب شناسی ایران

دوره جدید - شماره بیست و چهارم (پیاپی ۳۶) - بهمن و اسفند ۸۸

اعضای هیات تحریریه نشریه

دکتر سعید آزادارمکی - دکتر پیام آزاده - دکتر آرزو آقاخانی - دکتر نوید احدی - دکتر فاطمه اصفهانی - دکتر پیمان امیدوار - دکتر رعنا امینی - دکتر رباب انبیاپی - دکتر مسلم بهادری - دکتر فرحناز بیداری زره پوش - دکتر عیسی جهانزاد - دکتر محمدرضا جلالی ندوشن - دکتر سیما حقیقی - دکتر محمدتقی حقی آشتیانی - دکتر محمود خانیکی - دکتر حسین دارآفرین - دکتر مسعود دونلو - دکتر فرزانه (بتول) رحیمی - دکتر نازیلا رستگار راد - دکتر مرجان رهنمای فرزامی - دکتر هانیه ژام - دکتر سید علی اکبر سیدمهدی - دکتر بهروز شفق - دکتر نوش آفرین صفادل - دکتر آمنه طاهری کلورزی - دکتر علیرضا عبداللهی - دکتر فرشیدعلی یاری - دکتر محمد فرهادی لنگرودی - دکتر محمدفودازی - دکتر محمدحسین قینی - دکتر وحید فلاح آزاد - دکتر آتوسا قریب - دکتر مجتبی قدیانی - دکتر فرید کرمی - دکتر کتابون گوهری مقدم - دکتر فاطمه محبوب - دکتر پیمان محمدی تربتی - دکتر میرغلامرضا مهبد

این نشریه به زبان فارسی و دو ماهانه منتشر و جهت تمامی اعضای انجمن های آسیب شناسی، رادیوتراپی انکولوژی، هماتولوژی انکولوژی اطفال و بالغین، مراکز آزمایشگاهی دولتی و خصوصی، بخش های جراحی، داخلی، زنان و انکولوژی بیمارستان های آموزشی، گروه های آموزشی دانشگاه ها، نهادهای تابعه وزارتی، شرکت ها و موسسات تولیدی، خدماتی و آزمایشگاهی به صورت رایگان توزیع می گردد.

رسالت اصلی نشریه اطلاع رسانی علمی و صنفی، انتقال خرد و تجربه، ایجاد پل ارتباطی موثر بین کارکنان حرف مختلف پزشکی، ترویج بستر پژوهشی و ترغیب به دانش اندوزی در جامعه است.

نشریه پاتولوژی در انتخاب و ویراستاری مطالب وارده آزاد می باشد، اصل مقالات ارسالی مسترد نخواهد شد. انعکاس و درج نظرات و دیدگاه های گوناگون لزوماً به منزله تأیید آن نبوده و مسؤلیت مندرجات هر نوشتار با حفظ معنوی آن، متوجه نویسنده مطلب خواهد بود.

صاحب امتیاز: انجمن آسیب شناسی ایران

نام: نشریه پاتولوژی

مدیر مسئول: دکتر حسین دارآفرین

سرمدبیر: دکتر فرید کرمی

مدیر اجرایی: دکتر محمدرضا جلالی ندوشن

ویراستار: دکتر آمنه طاهری کلورزی

مسئول روابط عمومی: منظر عباسپور

حروف نگاران: سمیه قاسمی پور

صفحه آرایی: مهدی نداف زاده

لیتوگرافی و چاپ: قلم آذین

تهران - خ انقلاب، خ دانشگاه بین چهارراه سزاوار و مشتاق پلاک ۲۰،

۶۶۴۱۷۷۴۸

شمارگان: ۵/۰۰۰

قیمت: ۱۰/۰۰۰ ریال

سازمان امور آگهی ها: ۶۶۵۹۶۹۹۳ و ۶۶۹۱۲۶۴۶

آدرس دفتر انجمن: تهران، میدان توحید، خیابان توحید، خیابان شهید

طوسی (شاهنگ)، نرسیده به خیابان دکتر قریب، پلاک ۶۳، واحد یک

تلفن و فاکس: ۶۶۵۹۶۹۹۳ - ۶۶۹۱۲۶۴۶

Website: www.Iranpath.org

E-mail: info@iranpath.org

صفحه

فهرست مطالب

- برنامه کشوری ثبت موارد سرطان و نقش متخصصان پاتولوژی در موفقیت برنامه ۲
- آرزوهای بزرگ نقدی بر رومانیتسم در حوزه سلامت ۴
- آسیب شناسی دانشی همیشه پویا ۸
- تازه های پاتولوژی ۱۵
- هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) ۱۶
- اطاعیه مدیر مسئول نشریه و اعضای هیات مدیره انجمن در خصوص نامه مدیر مسئول مجله آزمایشگاه تشخیص ۲۲
- سومین کنگره سراسری سرطان سینه ایران تیرماه سال آینده (۱۳۸۹) برگزار می شود ۲۶
- نوین سازی آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستان ۲۸
- کاربرد و مزایای روش دو رگه سازی در محل ۳۱
- سرطان کیسه صفرا: آخرین نتایج پژوهش ها از نظر مولکولی و مورفولوژیکی ۳۲
- بیماری های متابولیک ارثی نوزادان ۳۸

شرح روی جلد: پنوموسیتیس کارینی در شستشوی برونش

برنامه کشوری ثبت موارد سرطان و نقش متخصصان پاتولوژی در موفقیت برنامه

دکتر حسین دارآفرین
مدیر مسئول نشریه پاتولوژی

موارد سرطانی از سال ۱۳۶۵ تاکنون نشان دهنده رشد کمی ثبت سرطان براساس گزارش پاتولوژی می باشد. در حال حاضر ثبت موارد سرطان براساس گزارش های پاتولوژی و در مرحله اول توسط متخصصان پاتولوژی صورت می پذیرد. پس از تشخیص سرطان پاتولوژیست شخصا کد محل ضایعه و کد سرطان را در ذیل گزارش پاتولوژی درج می نماید و عین گزارش را در برنامه نرم افزاری که اداره سرطان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی که در اختیار مراکز پاتولوژی قرار داده وارد می کند. در مرحله بعد کارشناسان شبکه های بهداشت و درمان و دانشگاه های علوم پزشکی اطلاعات رایانه ای را از کلیه مراکز پاتولوژی جمع آوری نموده و کدهای مربوطه را مورد بررسی قرار می دهند تا نسبت به تصحیح اشتباهات احتمالی اقدام نمایند و همچنین موارد تکراری را مشخص سازند. برای مثال تعداد موارد سرطانی گزارش شده پس از حذف موارد تکراری و تصحیح اطلاعات در سال ۱۳۶۵، ۱۸۴۳۵ مورد بوده و این تعداد در سال ۱۳۸۵ به ۵۹۷۸۶ مورد افزایش یافته است که نمایانگر ۸۳ درصد پوشش برنامه می باشد.

پاتولوژیست ها به عنوان صف مقدم در کدگذاری سرطان ها ایفای نقش می کنند و انجمن آسیب شناسی ایران چه در همایش های سالانه خود و چه در کارگاه هایی که در زمینه ثبت سرطان برگزار می کند نقش عمده ای در پیشبرد این برنامه کشوری داشته است و از این رو برای اولین بار یک برنامه

در کشور ما سرطان سومین عامل مرگ و میر است و سالانه بیش از ۳۰۰۰۰ نفر از هموطنان ما در اثر سرطان جان خود را از دست می دهند. تخمین زده می شود بیش از ۷۰۰۰۰ مورد جدید سرطان در کشور اتفاق می افتد و انتظار می رود با افزایش امید به زندگی در صد سالمندی در جمعیت کشور، موارد بروز سرطان در دو دهه آینده به دو برابر افزایش یابد. قانون ثبت و گزارش دهی اجباری سرطان در تاریخ پنجم مهرماه ۱۳۶۳ به تصویب مجلس شورای اسلامی ایران رسید و براساس آن کلیه موسسات درمانی، آزمایشگاه های پاتولوژی اعم از دولتی و غیردولتی مکلف شدند که هر بافت و نمونه ای را که تحت هر عنوان «تشخیص، درمان و تجسس» از بدن انسان زنده نمونه برداری می شود، مورد آزمایش قرار دهند و در موارد سرطانی یا مشکوک به سرطان، نتیجه آزمایش و اطلاعات مورد لزوم را به طور محرمانه به مرجع ذیربط اعلام نمایند. براساس این قانون تمامی پزشکان و موسسات درمانی مرتبط با ثبت سرطان موظف به همکاری با مرجع مربوطه می باشند و بعنوان مثال پزشکان معالج، جراحان و کلیه پزشکان نمونه بردار باید اطلاعات بالینی، هویتی و دموگرافیک بیماران را تکمیل نمایند و مراکز پاتولوژی و هماتولوژیست ها موظف به ارائه گزارش موارد سرطانی می باشند.

برنامه اجرایی این قانون در یازده تیرماه ۱۳۶۵ توسط سازمان مبارزه با سرطان طراحی شده و اولین گزارش اطلاعات ثبت سرطان ایران در سال ۱۳۶۵ منتشر نمود. روند گزارش

عظیم کشوری با همکاری داوطلبانه گروهی از متخصصان و انجمن مربوطه توانسته است به چنین موفقیتی دست یابد. نظام ثبت سرطان در کشور ما بنا به دلایل ذیل از پیچیدگی های خاص خود برخوردار بوده و می باشد :

- ۱- مهاجرت وسیع و کنترل نشده جمعیت
- ۲- نظام ناهماهنگ خدمات درمانی و مراجعات مکرر بیمار به مراکز مختلف تشخیصی و درمانی
- ۳- عدم امکان شناسایی هر شهروند با یک شناسه واحد و اشکال در سیستم ثبت اطلاعات هنگام پذیرش بیمار
- ۴- عدم آشنایی و ارائه آموزش لازم درباره سیستم های کدگذاری و کمبود متخصص در این زمینه
- ۵- عدم وجود مکانیسمی جهت کنترل کیفی گزارش های عوامل فوق به انضمام کشوری بودن طرح بر پایه جمعیت بودن نظام ثبت سرطان در ایران به صورت کلی انجام عملیات را به طور دستی مشکل و پیچیده می نماید.
- ۶- یکی از چالش های مهم نظام ثبت سرطان عوامل مداخله گری همچون عدم تکمیل اطلاعات بالینی توسط پزشکان معالج و پذیرش نمونه های پاتولوژی توسط آزمایشگاه های تشخیص طبی و ارسال آن به مراکز پاتولوژی می باشد. اگر چه دستورالعمل های متعددی از طرف مراکز ذیربط در این خصوص صادر گردیده است اما به نظر می رسد حساسیت های لازم در اجرای این دستورالعمل ها در آزمایشگاه مرجع سلامت و ادارات امور آزمایشگاه های پزشکی در برخی از استان ها

وجود ندارد.

۷- علاوه بر عوامل فوق متأسفانه اخیراً شاهد آن هستیم که مرجعی رسمی با مستمسک قراردادن ابهاماتی در قوانینی که با علم روز و فرهنگ لغات پزشکی (دورلند) همخوانی ندارند، با اطلاق عنوان «پاتوبیولوژی» بر آزمایشگاه هایی که بخش پاتولوژی آناتومیکیال و متخصص ذیربط را ندارند، از یک طرف موجب گمراهی مراجعه کنندگان و اختلال در مسیر صحیح بررسی نمونه های آناتومیکیال و از طرف دیگر سبب اختلال در برنامه کشوری ثبت سرطان می گردد.

به دلیل پیچیدگی ها و چالش های فوق کماکان شاهد آن می باشیم که علیرغم تلاش همکاران پاتولوژیست، پزشکان بالینی و مرکز مدیریت بیماری ها، ثبت سرطان، آنچنان که لازم است در بستر مناسب و علمی قرار نگرفته است.

لذا انتظار می رود مسئولان ذیربط مجدانه و فعالانه در خصوص رفع عوامل فوق تلاش نمایند و برنامه ای که حاصل تلاش نیم قرن متخصصان مختلف گروه پزشکی و سرآمد برنامه های کلان وزارت بهداشت می باشد به راحتی به دلیل سودجویی مراکز مختلف، عدم استقرار نظام جمع آوری اطلاعات شهروندی و عدم گسترش آموزش های لازم به افراد درگیر در این برنامه، به بیراهه نرود و امید می رود با رفع این چالش ها همچنان شاهد ارتقاء مداوم برنامه ثبت سرطان در کشور باشیم.

آرزوهای بزرگ

نقدی بر رومان‌تیسیم در حوزه سلامت

دکتر فرید کرمی

سردبیر و مسئول روابط عمومی انجمن آسیب شناسی ایران

رومانتیک انگیزه ای متعالی دارد و آنهم نجات مردم از خطا و سر درگمی است چرا که فقط اوست که توانسته به آن حقیقت روشن دست یابد.

رومانتیک مصائب و مشکلات را می بیند و آرزوی اصلاح آن ها را دارد، برای بیان مصائب و مشکلات مهم است و هدف مقدس ریشه کنی آنهاست و این مسئله که این مصائب و مشکلات چگونه می بایست از میان برداشته شوند در درجه دوم اهمیت قرار دارد. وظیفه رومانتیک بیان است نه بدوش کشیدن نتایج حاصل از مداخله ای نابجا و یا تخریب ناشی از عدم درک راه های حل مشکلات.

الگوی رومانتیک زندگی خانوادگی است. رابطه پدر و پسر رابطه افراد قبیله با یکدیگر در مواجهه با تهدید های قبایل متخصص. رابطه ای بر مبنای خیر خواهی پدر برای تمامی فرزندان و گناه نابخشودنی قدرناشناسی فرزندان نسبت به پدر.

عده ای معتقدند که رومان‌تیسیم دوره ای تاریخی بوده که گذشته است اما هستند کسانی که بر این باورند که رومان‌تیسیم وضعیتی دائمی است که می تواند در هر کجا یافت شود. پهلوی اول با مشاهده پیشرفت و تمدن اروپایی تصور می کرد راه سعادت و پیشرفت از برداشتن حجاب از سر زن ایرانی می گذرد و منشاء پیشرفت اروپاییان را در این امر می دید. پهلوی دوم معتقد بود که اگر هر ایرانی یک پیکان داشته باشد دروازه تمدن بزرگ بر روی ایران و ایرانی گشوده می شود! و در اولین نوروز پس از انقلاب اسلامی انقلابیون نوروز را به یکدیگر تبریک نمی گفتند چرا که معتقد بودند:

عید ما روزی بود کز ظلم آثاری نباشد!

یکی از مصادیق ظلم و ستمی که توجه رومان‌تیک های ایرانی را به خود جلب کرد حوزه درمان بود. برای مثال پس از پخش سریال هلیکوپتر امداد یک یک هفت از شبکه های سیما مسئولان به فکر راه اندازی امداد هوایی افتادند و تصور کردند که با خرید هلیکوپتر به امداد هوایی دست می یابند. پس از بحث و تبادل نظر در خصوص اینکه چه نوع هلیکوپتر و از کدام کشور خریداری شود ناگهان به یک مشکل برخوردند و آنهم عدم وجود باند فرود هلیکوپتر در اکثر بیمارستانها بود. البته در بعضی موارد بخت یاری می کرد و تصادفا یکی از ادارات دولتی که باند هلیکوپتر برای فرود مسئولان داشت در نزدیکی بیمارستان قرار گرفته بود که می شد از باند آن برای انتقال مصدومان استفاده کرد. اما این بار مشکل آن بود که زمان انتقال مصدومان از محل حادثه به باند هلیکوپتر اداره دولتی بسیار کمتر از زمانی بود که یکی محض رضای خدا از بیمارستان بدنبال مصدومان بیچاره برود! واما مشکل سوم این بود که برخلاف پزشکان پرستاران و پرسنل اورژانس که به خوردن غذای بیمارستانهای دولتی عادت

رومان‌تیسیم به جنبشی فکری اطلاق می شود که تاثیرات گسترده ای در فضای فکری هنری و سیاسی اروپا داشته و اوج آن میانه قرن هیجدهم میلادی بوده است. فیلسوف بزرگی همچون آیزایا برلین در کتاب «ریشه های رومان‌تیسیم» به بیان مصادیق رومان‌تیسیم و بررسی اثرات آن پرداخته است و از تعریف مشخص رومان‌تیسیم سر باز زده است.

در این مقاله ابتدا با ذکر مواردی از کتاب فوق سعی بر آن است آنچه رومان‌تیسیم خوانده می شود را به خواننده نشان داد و سپس به بیان مصادیق آن در حوزه سلامت کشورمان اشاره شود. «اوج رومان‌تیسیم در قرن هیجدهم است. قرنی آراسته و فاخر که همه چیز در آن به آرامی و همواری آغاز می شود زندگی و هنر قوانین خود را دارد و دوران اعتقاد به این که می توان امور انسانی فعالیت هنری اخلاقیات سیاست و فلسفه را تابع خردی جهانشمول کرد... و آنگاه یورش ناگهانی که ظاهرا توضیحی بر نمی دارد و به ناگاه جوشش و فورانی در عواطف و احساسات...» عواطف و احساسات ناشی از مشاهده مشکلات و مصائب، فقر و بد بختی عده ای و پروراندن آرزویی برای حل یکباره همه مسایل با یک الگو و دستورالعمل.

رومانتیک در وسط عالم جای گرفته است و تصور می کند اوست که مصائب و مشکلات را می بیند و درک می کند و تنها وظیفه او نجات عالم است و می بایست کاری کند تا همه نجات پیدا کنند. او معتقد است که بصیرتی کامل در جایی وجود داشته و اوست که توانسته آن حقیقت را کشف کند و از سر لطف به دیگران ارائه دهد.

داشتند خلبان هلیکوپتر به کمتر از جوجه کباب رضایت نمی داد! خوشبختانه پخش سریال هلیکوپتر امداد یک یک هفت به پایان رسید و هلیکوپترهای خریداری شده هر ساله در ایام نوروز در ابتدای اتوبان تهران-کرج در معرض بازدید عموم قرار می گیرند!

یکی دیگر از مصادیق طرحهای رومانتیک «تبصره یک ماده ۳۶ لایحه برنامه پنجم توسعه» است. بر مبنای این طرح: پزشکانی که در استخدام پیمانی و رسمی مراکز دولتی و عمومی غیر دولتی هستند مجاز به فعالیت پزشکی در مراکز درمانی و بیمارستانهای بخش خصوصی نمی باشند.

آنچه که ارائه دهندگان طرح در سر داشته اند را از چند زاویه می توان مورد بررسی قرار داد:

۱ - استادان دانشگاه ها با تمسک به عناوین دانشگاهی مطبی شلوغ برای خود دست و پا کرده اند در صورتیکه تراکم بیماران در بخش دولتی به قدری است که تنها از طریق تمام وقت شدن ایشان می توان پاسخگوی خیل عظیم بیماران بود.

۲ - پزشکان شاغل در اورژانس بیمارستانهای دولتی نباید مطب دایر نمایند تا بتوانند به مردم محرومی که به این بیمارستانها مراجعه می کنند خدمات با کیفیت ارائه دهند.

۳ - در صورتی که می شود در بخش دولتی جانفشانی کرد چرا یک پزشک باید آخرت خود را در بخش خصوصی به باد دهد؟ ارائه دهندگان طرح با مشاهده مشکلات ناشی از شلوغی بیمارستانهای دولتی و عدم رسیدگی مناسب به بیماران آنچه که ابتدا به نظرشان می رسد پیدا کردن یک مقصر است تا با تشبیه او مشکلات خود به خود حل شوند و در این مورد خاص همانند سایر موارد خاص و عام مقصر پزشک است!

در حقیقت ارائه دهندگان طرح بر این باورند که اگر پزشکان بخش دولتی چه استادان دانشگاه و چه پزشکان عمومی شاغل در اورژانس بیمارستانهای دولتی دست از زیاده خواهی (!) بردارند مشکلات حوزه درمان حل می شود!

اجازه دهید ابتدا به مسئله شلوغی بیمارستانهای دولتی بپردازیم:

تصویب قانون برنامه چهارم توسعه اقتصادی اجتماعی و فرهنگی جمهوری اسلامی ایران توسط مجلس شورای اسلامی و ابلاغ آن در تاریخ ۱۳۸۳/۷/۱۶ به دولت بستر مناسبی را برای تدوین برنامه های حوزه سلامت فراهم نمود.

مواد ۸۸، ۸۹ و ۹۰ این قانون اصول کلی جهت تدوین برنامه های بهداشتی و درمانی را به دست می دهند:

ماده ۸۸ بر مشتری مدار نمودن واحدهای بهداشتی درمانی از طریق اصلاح فرآیندها و ساختار مدیریت اقتصادی و همچنین بر واگذاری واحدهای بهداشتی درمانی دولتی به بخش خصوصی با در نظر گرفتن تعرفه های مصوب تاکید دارد.

ماده ۸۹ بر محدودیت احداث ایجاد و توسعه واحدهای بهداشتی درمانی دولتی نظارت دارد و از طرف دیگر نظام سطح

بندی ارائه خدمات سلامت در بخش خصوصی را برداشته زمینه گسترش این بخش جهت فعالیت رقابتی را فراهم میآورد.

در ماده ۹۰ قانون آمده است که ...سهم مردم از هزینه های سلامت نباید از سی درصد تجاوز کند و سهم خانوارهای آسیب پذیر از هزینه های غیر قابل تحمل سلامت به یک درصد کاهش یابد.

قانون برنامه چهارم توسعه می بایست در فاصله سالهای ۸۴ لغایت ۸۸ به اجرا درمی آمد و بر مبنای ماده ۸۹ آن انتظار می رفت تا پایان برنامه بسیاری از بیمارانی که به بخش دولتی مراجعه می کردند در بخش خصوصی خدمات دریافت دارند.

بند (ج) ماده ۸۸ بر اصلاح فرآیندهای مدیریتی در اداره مراکز بهداشتی درمانی تابعه دولت نظارت دارد و دستورالعملی کلی مبتنی بر مشتری مداری را در اختیار مجریان دولتی قرار می دهد. از زمان ابلاغ قانون برنامه چهارم توسعه مسئولان و مجریان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی الگوهای متفاوتی از واگذاری بخشهای بهداشتی درمانی را ارائه و به اجرا درآورده اند که همگی با چالشهای ذیل همراه بوده اند:

- تعرفه های مصوب مندرج در بند (ج) تعرفه های دولتی در نظر گرفته شد و عامل اصلی در عدم موفقیت واگذاری واحدهای بهداشتی درمانی دولتی به بخش خصوصی همین مبنا قرار دادن تعرفه های دولتی می باشد. در حقیقت مبنای تعرفه گذاری در بخش دولتی امکانات مالی دولت است نه محاسبه نیاز برآورد شده و بدین شکل تعرفه های خدمات بهداشتی درمانی در مراکز دولتی هر روز از واقعیت موجود فاصله بیشتری می گیرد و در حال حاضر این تعرفه ها پاسخگوی هزینه های این مراکز نیستند چه رسد به ایجاد انگیزه برای بخش خصوصی جهت سرمایه گذاری در بخش دولتی!

- پرداخت حقوق و مزایای کارکنان مراکز دولتی در شرف واگذاری یکی از عوامل اصلی افزایش هزینه برای پیمانکاران بود. به عبارت دیگر تا قبل از واگذاری قلم اصلی هزینه ها (هزینه های نیروی انسانی) توسط دولت و از طریق ردیفهای بودجه ای بصورت یارانه به مراکز دولتی پرداخت می شد و عملاً تحت عنوان اقلام هزینه محاسبه نمی شد. اما پس از واگذاری پیمانکاران با افزایش قابل ملاحظه ای در هزینه ها مواجه شدند که عمدتاً مرتبط با حقوق و مزایای کارکنان بود. در حقیقت این شکل از واگذاری ها انتقال یارانه دستمزد کارکنان از حساب دولتی به جیب پیمانکاران بود و بیشتر به قالب کردن شبیه است تا واگذاری!

- عدم اصلاح امور مالی و حسابداری مراکز دولتی و دیرکرد پرداختهای سازمانهای بیمه گر منجر به تاخیر قابل توجهی در دریافت وجوهات مالی توسط پیمانکاران گردیده است و در این فضا پیمانکار بخشهای بهداشتی درمانی مراکز دولتی در مقایسه با بخش خصوصی درآمد بسیار کمتری دارند و از طرف دیگر

وجوهات مالی با تاخیر واصل می گردند و این در حالی است که اصولاً هزینه های نیروی انسانی در بخش دولتی بالاتر از موارد مشابه در بخش خصوصی است و پرت مواد مصرفی نیز در بخش دولتی بیشتر است.

ماده ۸۹ قانون برنامه چهارم توسعه از یک طرف گسترش بخشهای بهداشتی درمانی دولتی و وابسته به دولت و نیروهای مسلح را ممنوع کرده و از طرف دیگر محدودیت ناشی از نظام سطح بندی در بخش خصوصی را برداشته است. این ماده قانون تبعاتی به همراه داشت که ذیلاً به آن پرداخته می شود:

- در طول مدت اجرای برنامه چهارم توسعه بعضاً مشاهده می شد که دستگاههای موضوع ماده ۱۶۰ قانون (دستگاههای دولتی و وابسته به دولت) با بی اعتنایی به موضوع ماده ۸۹ قانون به گسترش بخشهای بهداشتی درمانی مبادرت ورزیدند که علاوه بر تحمیل هزینه های احداث و راه اندازی به بودجه دولتی در اکثر موارد بدلیل نا کارآمدی مدیریتی و یا عدم تعادل درآمد و هزینه با شکست مواجه شدند. از موارد مشخص در این زمینه می توان از احداث و راه اندازی درمانگاههای نیروی انتظامی نام برد.

- برداشتن محدودیت تاسیس و راه اندازی موسسات بهداشتی درمانی بخش خصوصی بدون بستر سازی اختصاصی مناسب عملاً وضعیتی را بوجود آورده است که از یک طرف بخش خصوصی با صرف هزینه های هنگفت اقدام به راه اندازی بخشهای جدید نموده است و از طرف دیگر به دلیل عدم تعهد سازمانهای بیمه گر به عقد قرارداد با چنین مراکزی و پوشش ناکافی در موارد عقد قرارداد سهم پرداخت بیماران از جیب خود شدیداً افزایش پیدا کرده است. در این فضا شاهد تراکم بیش از اندازه مراکز تشخیصی و درمانی در نقاط مرکزی شهرهای بزرگ و انتقال بعضی از این مراکز از حاشیه به مرکز به امید یافتن مشتریان با توان اقتصادی بیشتر هستیم. صدور مجوزهای متعدد بدون هماهنگی با سازمانهای بیمه گر و کاهش توان مالی بیماران در گرفتن خدمات از این مراکز شرایطی را فراهم کرده است که مراکز جدید التاسیس در فضای رقابتی ناعادلانه در مقابل رقبای قدیمی شکست خوردند و منابع مالی زیادی به هدر رفت.

یکی از نقاط قوت برنامه چهارم توسعه اقتصادی اجتماعی و فرهنگی جمهوری اسلامی ایران ماده ۹۰ آن بود. اما آنچه که امروز شاهد آن هستیم نه کاهش سهم مردم از هزینه های سلامت به ۳۰ درصد بلکه افزایش قابل ملاحظه آن می باشد. به دلیل تبعات ناشی از افزایش سهم پرداخت بیماران و کاهش قدرت خرید خدمات توسط اکثر مردم مراجعات به بخش خصوصی افت قابل ملاحظه ای داشته است و مراکز خصوصی به دلیل حذف نظام سطح بندی رشد کمی زیادی پیدا کرده بودند با افت شدید مشتریان مواجه شدند و اکثر بیماران بدلیل عدم توان پرداخت هزینه های بخش خصوصی به مراکز دولتی و تامین اجتماعی مراجعه می کنند و این مراکز نیز بدلیل مفاد ماده ۸۹ با محدودیت در گسترش و توسعه بخشهای خود مواجه هستند

پاسخگوی خیل عظیم بیماران نمی باشند.

در حقیقت می توان این طور تصور کرد که در ابتدای برنامه توسعه چهارم مراجعان به بخشهای تشخیصی و درمانی به ۳ گروه اصلی تقسیم می شدند:

۱ - اقشار آسیب پذیر جامعه که یا صرفاً به مراکز دولتی و تامین اجتماعی مراجعه می کردند و یا اصولاً از دریافت هرگونه خدمت سلامت محروم بودند.

۲ - اقشار متوسط جامعه که با مراجعه به بخش خصوصی درصد زیادی از نیازهای تشخیصی و درمانی خود را مرتفع می نمودند.

۳ - اقشار مرفه جامعه که توان خرید خدمت از هر مرکز خصوصی برای ایشان فراهم بود.

و اما امروز با پایان مهلت اجرای برنامه توسعه چهارم عملاً گروه دوم از بین رفته قسمت اعظم آن به صورت سرباری به گروه اول تحمیل شده اند و بدیهی است که در این شرایط امکان گرفتن خدمات توسط گروه اول بسیار کم شده است. همچنین درصدی از افراد متعلق به گروه دوم با قبول هزینه های مربوطه خود را به گروه سوم رساندند که این نیز به معنای فشار مالی ناشی از تحمیل هزینه های خدمات سلامت به سایر بخشهای زندگی این خانواده ها است.

نکته مهمی که نباید از نظرها دور بماند آنست که مراجعه به مراکز درمانی دولتی و تامین اجتماعی به منزله دریافت خدمت نیست و با افزایش مراجعین کیفیت ارائه خدمات افت قابل ملاحظه ای داشته است و بسیاری از خدمات تخصصی تشخیصی و درمانی در این مراکز قابل انجام نیستند که این خود مانعی جدی در دسترسی عادلانه مردم به خدمات سلامت است.

حال بازگردیم به فضای فکری رومانتیکهای تصمیم گیر در حوزه سلامت. این خیرخواهان با مشاهده شلوغی بیمارستانهای دولتی و افت کیفیت ارائه خدمات بجای تجزیه و تحلیل موضوع ابتدا به دنبال مقصر می گردند و معمولاً هم مقصر پزشک از آب درمی آید که می شود تمام کاسه کوزه ها را بر سرش شکست! این مسئله که در نگاه اول پزشک مقصر قلمداد می شود یک بستر فرهنگی دارد. توجه کنید که یکی از دعوای مردم ما «اجتناب از دوا و دکترا» است و عده ای نیز برای نشان دادن اینکه در سلامت کامل بسر می برند ادعا می کنند که تاکنون به پزشک مراجعه نکرده اند!

متأسفانه رابطه مالی مستقیم بیمار و پزشک عامل اصلی چنین برداشتی است چرا که مردم مشاهده می کنند که در حالی که رنج می کشند باید متحمل هزینه هم شوند و چه کسی عامل همه این رنجهاست؟ آن که پول را گرفته!

این طرز تفکر حتی رومانتیکهای تصمیم گیر حوزه سلامت را تحت تاثیر خود قرار داده ایشان فکر می کنند که برای مثال فلان استاد دانشگاه که دارای سهام در چند بیمارستان خصوصی است و با دستمزدهای بالا در بخش خصوصی فعالیت دارد عامل اصلی

افت کیفیت ارائه خدمات در بیمارستانهای دولتی و دانشگاهی است و برای اصلاح امور می بایست از او شروع کرد. در اینجا ناگهان هدف تغییر جهت می یابد و دیگر اصلاح نظام سلامت در الویت نیست بلکه باید ابتدا **حال** این استادان گرفته شود تا دیگر با دستمزدهای بالا باعث شلوغی بیمارستانهای دولتی و افت کیفیت آنها نشوند!

چنین تغییر جهت هدف مشخصه نشانیدن **مقصر** بجای **تقصیر** است. اگر دستورالعمل یا قانونی برای «حالیگری» عده ای به اجرا درآید مسلماً در نهایت «حال» عده ای گرفته خواهد شد اما معمولاً نه حال آن استاد دانشگاه بلکه حال دستیارانی که از استاد آموزش می دیدند، حال پزشکان عمومی شاغل در اورژانس بیمارستانهای دولتی و حال مردمی که امکان مراجعه به بخش خصوصی برایشان فراهم نیست!

این آرزویی زیبا است که شرایط به گونه ای بود که استاد فرضی بصورت تمام وقت در بیمارستان حضور داشت و پزشکان عمومی و جراحان نیز همگی مطبشان را تعطیل می کردند و طبق برنامه تنظیمی در اختیار مصدومان و مراجعان به بخش

اورژانس بودند و هر زمان که مصدومی با هلیکوپتر امداد به بیمارستان منتقل می شد قبل از فرود هلیکوپتر گروهی تخصصی شامل پزشک و پرستار و بیماربر منتظر مصدوم بودند تا پس از ثابت نمودن بیمار او را سریعاً به اتاق عملی بفرستند که استاد جراحی از قبل در آنجا دست شسته آماده است!

اما آنچه در واقعیت وجود دارد اینست که بسیاری از مصدومان در محل حادثه جان خود را از دست می دهند و گروهی از بیماران که به نزدیکترین بیمارستان دولتی منتقل می شوند به دلیل نبود جراح یا متخصص بیهوشی مقیم جان می سپارند و درصدی که بخت انتقال به بیمارستان دانشگاهی قطب را داشته باشند با خیل عظیم مراجعان به اورژانس مواجه می شوند و زمان زیادی را برای خالی شدن تخت در اورژانس سپری می کنند و یا ...

در آخر باید گفت که اگر سیاستگذاران، تصمیم گیران و مسئولان بخواهند بجای تجزیه و تحلیل ریشه ای مشکلات و طراحی اقدامات عملی مناسب برای اصلاح امور آرزوهای خود را در قالب افکار رومانیتیک بیان کنند در آخر تنها یک جمله خواهند گفت: چه خواستیم و چه شد!

آسیب شناسی دانشی همیشه پویا

دکتر مسلم بهادری

متخصص آسیب شناسی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

حدود پنجاه سال پیش، در مهرماه ۱۳۳۹ (اکتبر ۱۹۶۰)، تازه از مسافرت هیجده ماهه دوره فوق تخصصی آسیب شناسی بیماری‌های قلب و ریه، از انگلستان برگشته بودم و در گروه آسیب شناسی، سمت رئیس درمانگاهی (استادیاری فعلی) را داشتم. استاد همیشه جاوید، زنده یاد دکتر کمال الدین آرمین به من امر فرمودند، در اولین جلسه شروع درس آسیب شناسی که طبق معمول هر ساله معظم له، درس نظری کلیات آسیب شناسی را برای دانشجویان پزشکی در مهر ماه شروع می‌کردند، در دنباله درس ایشان یک ساعت درباره تازه‌های آسیب شناسی که در انگلیس با آن آشنا شده بودم، برای شاگردان سال سوم پزشکی سخنرانی کنم (در آن زمان، اعضای هیات علمی دانشکده پزشکی از مقام دانشیاری، پائین تر حق تدریس کلاس‌های دروس نظری را نداشتند). حقیر با افتخار پذیرفتم و در فرصتی که در اختیار داشتم، در موارد زیر به عنوان کارهای جدید مطالبی ایراد کردم:

۱ - رنگ آمیزی‌های اختصاصی

T Special histological staining برای تشخیص ضایعاتی که از نظر ریخت شناختی (مورفولوژی) مشابه بودند. تا آن زمان، ما در آزمایشگاه مرکزی، فقط از رنگ آمیزی **Hematoxylin/Eosins** استفاده می‌کردیم و رنگ آمیزی‌هایی مثل تریکروم ماسون، پاس و رتیکولین و غیره، مرسوم نبود و من بعدها کتابی در این باره نوشتم که توسط دانشگاه چاپ و برنده بهترین کتاب سال ۱۳۴۶ شد.

۲ - تهیه برشهای سراسری بر روی کاغذ:

Whole Organ Paper Section- (Gough-Wentworth Paper Section)

در این روش، می‌توان برش تمامی عضو مثل ریه، کبد و مغز را بر روی کاغذ گسترد و تغییرات را مشاهده کرد. اینگونه برش‌ها در آموزش ضایعات مورفولوژی به دانشجویان بسیار اثرگذار بود.

۳ - انجام بیوپسی سوزنی از راه پوست Percutaneous

needle biopsy که برای شناخت بیماری‌های کلیه، ریه، کبد، پرده جنب و استخوان کاربرد دارد و این بیوپسی با سوزن **Vim Silverman** - انجام می‌گرفت که من با خود از انگلیس آورده بودم. این تکنیک راه، اولین بار در بیمارستان هزار تختخوابی، در سال ۱۳۳۹ انجام دادم. تمام اینها را برای اعضای دیگر شخصا در ایران انجام دادم و برای هر کدام مقاله جداگانه‌ای نوشتم و امروزه یک روش متداول (با استفاده از سوزن‌های دیگر) در پزشکی بالینی می‌باشند. متأسفانه امروزه پاتولوژیست‌ها، کمتر به این کار اقدام می‌کنند و فقط بافت یا سلول بدست آمده را تفسیر می‌کنند.

۴ - استفاده از میکروسکوپ الکترونی برای بررسی ضایعات سلولی در بیماری‌ها

۵ - استفاده از نمونه‌های سوزنی کوچک و **cell block** در تشخیص ضایعات

۶ - ایجاد ضایعات تجربی در حیوانات **animal model in pathology**

امروز، خوشحالم که بعد از قریب پنجاه سال تعلیم و تعلم، باز هم به اختصار درباره تازه‌های پاتولوژی در قرن بیست و یکم، عناوینی را مطرح کنم.

پاتولوژی در قرن بیست و یکم

در هزاره سوم میلادی، با شروع قرن بیست و یکم در صحنه جدیدی از علوم و فناوری پزشکی خصوصاً در قلمروی پهناور پاتولوژی قرار گرفته‌ایم. با اکتساب اطلاعات تازه و شگفت‌انگیز در بیولوژی و علوم زیستی و به دنبال آن در موارد بیماری، فیزیولوژی و پاتولوژی سلولی، عصر جدیدی از دانش بیماری‌شناسی، پیشگیری، درمان و پیگیری در پیش روی ما قرار گرفته است و خصوصاً آسیب شناسی را از شکل سنتی به شکل جدید، متجلی ساخته است. این تغییرات ناشی از اطلاعات کلیدی است که در حوزه‌های شکل و ریخت شناسی سلولی و ارگان‌های آن، عوامل بیوشیمیایی، بیوفیزیکی، ایمونولوژی و نهایتاً در مولکولار پاتولوژی/بیولوژی و استفاده بهینه از **Informative Technology and Computer** حاصل گردیده است.

زیست شناسی و پاتولوژی مولکولی که در آن بررسی هزاران قطعه مولکولی و اطلاعاتی می‌تواند در یک زمان اندک و به طور هم‌زمان، به کمک کامپیوتر تجزیه و تحلیل شوند، تحول شگفت‌آوری در آینده پزشکی به وجود آورده است.

به علت ضیق وقت در این گفتار، من لازم می‌دانم درباره چند مطلب مهم که تحول عظیمی در قلمرو دانش پزشکی و پاتوبیولوژی ایجاد کرده است، بحث کنم و آنها عبارتند از:

- Systems Biology
- Lab-on-a-Chip
- Stem Cell Technologies and Regenerative Medicine
- New Look on RNA

در پزشکی هدف آن پیش بینی Predictive، پیش گیری preventive و طبابت هدفمند شخصی Personalized Medicine می باشد.

نقش اساسی این دانش

Basic Science/understanding life
Predicting phenotype from genotype
Understanding/predicting metabolism
Understanding cellular network
Predicting diseases outcome/ prognosis
Understanding pathogenecity/ toxicity
Predicting adverse drug reaction
Improving medical efficiency/ efficacy

پایه های اجزای این سیستم بر فناوری omics قرار دارد.
مراجعه کنید به:

Systems biology in bioscience and medicine
david.wishart@ualberta.ca

What Means Omics?

اومیکس، پسوندی است که در فناوری های هریک از مولکولهای مورد بررسی، مثل ژنوم، پروتئوم، متابولوم و غیره، در پایان مولکول مربوطه می آید و مفهوم آن شناسایی و آنالیز تمامی (OME means "as a whole") مولکول های مورد نظر و محصولات آنها (ژنوم، ترانسکریپت، پروتئین ها و متابولیت ها) موجود در یک نمونه بیولوژیک است و لذا نامگذاری ژنومیکس (شناسائی گلوبال ژنوم) پروتئومیکس (شناسایی گلوبال پروتئین های یک ارگانیسم مثل سلول) و متابولومیکس (شناسایی تمامی متابولیت ها) و حتی لیپیدومیکس Lipidomics (شناسایی تمامی لیپیدها) و غیره بکار میرود.

در تکنیک Systems Biology، برای هر کدام از مولکول های مورد بررسی از ریز تراشه هایی Chips or Micro array کوچکتر از یک سکه استفاده می کنند که هم از نظر کاربرد آسان است، قیمت آن ارزان است و خودکار automated نیز می باشند. این ریز تراشه Micro arrayها، قادرند تعداد بسیار زیاد اطلاعات را در یک نمونه بسیار کوچک به سرعت در اختیار آزمایشگاه قرار دهند و از عملیات دستی manual labor پر خرج جلوگیری کنند. ریز تراشه ها، نه تنها اطلاعات کلی یک ارگانیسم را بیان می کنند بلکه می توان با آنها، هم زمان اطلاعات پاتولوژی ده ها بیمار را نشان داد.

برای اطلاعات بیشتر از این تکنیک به سایت

[http://www.genomicglossaries.com/content/](http://www.genomicglossaries.com/content/omes.asp)

omes.asp مراجعه کنید.

در کشورهای کانادا و امریکای شمالی، ژاپن و اروپا، میلیون ها دلار در این راه سرمایه گذاری شده است و امروزه DATA

SYSTEMS BIOLOGY

برای مطالعه ژن ها و در نتیجه بیماری های ژنتیک، سال ها دانشمندان قادر بودند در یک زمان، فقط یک ژن را بررسی کنند. تحول عظیم در شناخت ژن ها و تعیین نقشه ژنوم انسانی، باعث شد که در آن روشی به وجود آمد که بتوانند به طور سریع تمامی ژن ها و فرآورده های آنها، در یک زمان کوتاه بررسی نمایند. به دنبال آن، تعداد زیادی از ژنوم ها، از ارگانیسم های مختلف را توانستند توالی بندی Sequencing نمایند.

بعد از مطالعه کامل ژن ها، پژوهشگران به سوی مطالعه بروز و نحوه بروز ژن ها توجه کردند. کمی بعد از آن، مطالعه کنش-واکنش RNA/DNA مورد توجه قرار گرفت و فرایندهای نسخه برداری، و Transcriptomics در عمل شناسایی شد. کار پژوهش ادامه یافت و به محصولات RNAs پیامبر (mRNAs) یعنی پروتئین های حاصله در فناوری مطالعه کامل پروتئین ها قرار گرفت. تمام این وقایع، در فاصله ای کمتر از یک دهه، به علوم زیستی افزوده شد. تکنولوژی High throughput micro array، به طور بنیادی، تسلط و توانایی دانشمندان و پژوهشگران را در مطالعه پایه های مولکولی سلول ها و بافت ها و ارگانیسم در حالت سلامت و بیماری افزایش داد. این دست آورد جدید، اجازه داد که شبکه درهم پیچیده ای که در آن ژن ها و پروتئین ها، ارتباط برقرار می کنند، شناسایی شود.

در عین حال، این امر مشخص نمود که می بایست یک ارتباط تنگاتنگ و یک هماهنگی مستمر، بین متخصصان رشته های مختلف علوم از بیولوژی، پاتولوژی، شیمی، مهندسی، فیزیک و دانش کامپیوتر وجود داشته باشد. این برداشت Multidisciplinary، باعث پیدایش دانش جدیدی، تحت عنوان SYSTEMS BIOLOGY شده است که نه تنها در علوم پزشکی، بلکه نقش عظیمی در سایر علوم دارد. از نکات مهم این شاخه از علوم افزودن پسوند OMICS، در انتهای هر بخش از این علوم است.

What is systems biology?

اساس این تکنولوژی بر دو پایه قرار دارد:

الف - Integrative biology

ب - automation, and high-throughput approach, Miniaturizations

رجوع شود به شکل یک و رجوع شود به:

مسلم بهادری: زیست شناسی دستگاه ها و فناوری متابولومیکس. ژنتیک در هزاره سوم. بهار ۱۳۸۵ سال چهارم شماره یک ص ۶۹۶-۷۰۰

Systems biology عبارت است از مطالعه یک ارگانیسم (مثلا سلول) به صورت یک شبکه integrated and interacting از مجموعه ژن ها، پروتئین ها، متابولیت ها و واکنش های بیوشیمیایی ارگانیسم و به عبارت دیگر ادغام ژنومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس و مدل سازی modeling.

های سرطان genetic classification of tumors ، می باشد.

Polymerase Chain Reaction (PCR)

این روش که با DNA amplification عملی می گردد، انقلابی در بیولوژی مولکولی، ایجاد کرده است. روش PCR، در حال حاضر به طور گسترده ای، در تشخیص مولکولی تعداد کثیری از بیماری ها، از شناسایی باکتری ها خصوصا باسیل سل تا انواع تومورها بکار گرفته می شود. با استفاده از پولیمرز DNA appropriate و چرخه حرارتی Thermal Cycling، میتوان DNA را به مقدار بسیار زیادی تکثیر کرد و ایجاد میلیون ها نسخه از توالی DNA، بین دو پرایمر Primer site، نمود و در مراحل بعد، توالی های غیر طبیعی را شناسایی کرد. بر این اساس، انواع پژوهش ها را در ارتباط با اختلال ژنوم انجام داد. یکی از متداولترین مورد استعمال این تکنیک، آنالیز توالی های مستقیم direct detection of DNA sequences می باشد که کاربرد فراوانی در آزمایشگاه های پاتولوژی دارد (لطفا به کتاب رابینز ۲۰۱۰ رجوع شود).

Proteomics

پروتئومیکس، آنالیز کلی و گلوبال پروتئین های سلولی است. آنالیز پروتئین ها، از عوامل کلیدی پژوهش های سلولی است که در مراحل بعد از ژنومیکس کاربرد دارد. علاقه فعلی در پاتولوژی، در رابطه با کاربرد پروتئومیکس، علاوه بر یافتن مارکرها اختصاصی در سرطان ها و همچنین در سایر بیماری های قلبی عروقی، بیماری های دستگاه عصبی و عضلانی و بیماری های ریوی مزمن می باشد. در این فناوری، از تکنیک ها و ابزارهای بسیار دقیق که شامل الکترو فورز اکریلامید دوعدی two-dimensional gel electrophoresis و اسپکترومتری توده ای Mass spectrometry، بانک های اطلاعاتی Bioinformatics data bases استفاده می کنند.

پروتئومیکس، بر روی عوامل ساختمان شیمی، فیزیکی، عملکردی و سایر ویژگی های بیولوژیک پروتئین ها، تکیه دارد و کاربرد آن نقش عظیمی در روشن کردن پاتوژنی بسیاری از بیماری ها و تعیین روش های تشخیصی مبتنی بر شواهد، در بیماری های مزمن و نئوپلاسم ها، شناسایی مارکرها های تازه تشخیصی، عوامل درمانی جدید New therapeutic agents و همچنین تعیین کاندیداهای تازه برای واکسن می باشد.

کاربرد این فناوری، پژوهش را از علوم پایه به علوم بالینی، نظیر تولید دارو و ارزیابی های بیولوژیک آنها، کنترل بیماری های عفونی، سرطان ها و بیماری های دستگاه عصبی Neuropathology و بیماری های قلبی عروقی انتقال داده است. ماخذ:

رجوع شود به Bahadori M.; Proteomics in Human Disease; awareness of new biomedical

BANK فراوان، از همه جای دنیا وجود دارد. یکی از این بانک های اطلاعاتی و آسان ترین آن، Human Metabolome Data Bank (HMDB) کانادا است که اطلاعات بسیار فراوانی را در اختیار محققین به رایگان می گذارد. این پایگاه کانادایی، برحسب اعلانی که منتشر کرده است این اطلاعات را می دهد:

- اطلاعاتی درباره نحوه استفاده از مارکرها های تشخیصی استاندارد

- اطلاعات در باره متابولیسم در تمام سطوح
- ارتباط شیمی و ژنتیک و ده ها عنوان دیگر

Genomics:

امروزه، توالی ژن های انسانی، به طور کامل شناخته و تجزیه و تحلیل شده است و دانش ما درباره Human Genetic Architecture، بسیار توسعه یافته است. جالب آنکه دانسته شد که فقط کمتر از دو درصد ژنوم انسانی پروتئین کد می کنند، در حالی که بیش از نصف ژن ها Repetitive DNA Sequencing را مهار می کنند و هنوز نقش آنها روشن نیست. آن چه که بیشتر غیر قابل انتظار بود، انسان فقط دارای ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ ژن است که پروتئین را کد می کند Protein Coding Genes و همین اندازه یا کمی بیشتر در گیاهان و جانوران دیگر نیز دیده می شود. مثلا گیاه خردل برای این کار ۲۶۰۰۰ ژن دارد ولی همین مقدار کم ژن می تواند بالغ بر ۱۰۰۰۰۰ پروتئین را در انسان کد کند.

با کامل شدن پروژه ژنتیک انسانی، اصطلاح ژنومیکس Genomics که پسوند omics دارد، در محاورات پزشکی رایج شد. در حالی که در ژنتیک کلاسیک، مطالعه یک ژن یا چند ژن و اثرات فنوتیپی آن می باشد. ولی ژنومیکس، مطالعه تمام و گلوبال ژن هایی است که در ژنوم انسانی وجود دارد و کنش-واکنش های آنرا بررسی میکند.

نکته جالب دیگری که از ژنومیکس بدست آمده است این است که هر دو نفر از افراد انسانی، در بیش از ۹۹/۵٪ از توالی های DNA با هم مشترک هستند و بنا بر این، همه اختلافات انسانی Variations، فقط در همان کمتر از نیم درصد است. لذا اسرار secrets، استعداد به بیماری ها و پاسخ به تاثیرات محیط و داروها، باید در این اندک variations کمتر از نیم درصد باشد. اگر چه این اختلاف کم بنظر میرسد، وقتیکه با کل توالی های نوکلئوتیدی Nucleotides Sequences مقایسه شوند، این نیم درصد، در حدود پانزده میلیون جفت باز Base Pairs را تشکیل می دهند. همکارانم این اطلاعات را بعدا، در بحث ژنتیک بیشتر خواهند پرداخت. ماخذ:

Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 8th ed. 2010

ژنومیکس را می توان در بافت هایی که با پارافین قالب گیری شده اند، انجام داد. این تکنیک، در مورد سرطان ها؛ هم تعیین هویت و هم پیش آگهی بکار رفته است. از کاربردهای مهم آن، طبقه بندی بدخیمی ها، بر مبنای نوع بروز ژنی و تعیین زیرگروه

Metabolomics and lab – on – a chips

در این فناوری، تمامی متابولیت های سلولی با وزن مولکولی پائین، به خصوص آن گروه که با وسایل معمولی آزمایشگاهی، قابل اندازه گیری نیستند، به طور گلوبال سنجیده می شوند. در این روش، نه تنها تشخیص کمی را ارزیابی می کنند، بلکه نقش متابولیت ها را در بیماری ها، روشن می کنند. این فناوری که در پنج تا ده سال اخیر به کار گرفته شده است، اصطلاح آزمایشگاه را در یک تراشه، به خود اختصاص داده است.

Lab – on – a – chip and biosensor

فناوری هایی هستند که یک سینرژی بین شیمی و مهندسی است. پیش بینی شده است که بیوسنسورهایی کوچکتر از یک تار مو بتواند میزان قند خون یا آزمایش ادرار یک بیمار دیابتی را مانیتور کند.

تکنولوژی ریز تراشه ها، نه تنها در پزشکی و پاتولوژی کاربرد دارد، بلکه کاربردهایی در سایر امور از جمله امنیت ملی، بررسی عوامل محیطی environmental monitoring، کشاورزی، دارو سازی و صنایع غذایی دارد. من در سخنرانی های مختلف، هریک از این فناوری ها را به تفصیل شرح داده ام.

Stem cell technologies and regenerative medicine

پژوهش در باره سلول های بنیادی، امروزه در خط مقدم تحقیقات بایومدیكال قرار دارد. کشف ویژگی های این سلول، در دارا بودن ظرفیت چندگانه تولید انواع سلول Pluripotent stem cells و این حقیقت که این سلول ها، در تمایز قادرند انواع سلول ها و بافت ها را ایجاد نمایند، این امید را به وجود آورده است که در آینده ای نه چندان دور بتوان از این سلول ها در ترمیم بافت های آسیب دیده مثل میوکارد، مغز، کبد، ریه و ماهیچه ها استفاده کرد و لذا اندیشه و امید جدیدی در پزشکی ترمیمی، بنام Regenerative Medicine در مخیله پژوهشگران علوم پزشکی قرار گرفت.

سلول های بنیادی، با دارا بودن ظرفیت خود-نوسازی self-renewal و امکان تولید رده های تمایز یافته مختلف سلولی differentiated cell lineages، مشخص می گردند. در این فرایند، سلول بنیادی می بایست در طول حیات ارگانیسم زنده نگه داشته شوند. این نگهداری، در دو میکانیسم عملی می گردد. یکی تقسیم اجباری غیر قرینه سلول بنیادی، به دو سلول Obligatory asymmetric replication که یکی از آنها خصیصه سلول بنیادی و خود-نوسازی را حفظ می کند و دیگری در خط تمایز برای ایجاد رده های سلولی قرار می گیرد. مکانیسم دیگر، تقسیم تصادفی Stochastic differentiation

می باشد که سلول حاصل از تقسیم یا دو سلول بنیادی تولید می کند و یا دو سلول برای تمایز دودمانی.

البته تقسیم دیگری نیز پیشنهاد شده است و آن تقسیم بر پایه Elite model می باشد که از سلول های تقسیم شده، تعداد معدودی، ویژگی سلول بنیادی را حفظ می کنند و بقیه به تقسیم دودمانی ادامه می دهند.

در اوایل رشد رویانی، سلول بنیادی را Embryonic Stem (ES) cells می نامند و نام دیگر آن، سلول Pluripotent است که قادرند تمامی سلول های بدن را تشکیل دهند.

سلول بنیادی Pluripotent، به سلول بنیادی multipotent تبدیل می شود که ظرفیت محدودتری برای تمایز سلولی دارند و در نهایت، به سلول های بنیادی lineage committed تبدیل میشوند که تمایز آنها، منجر به لایه های مشتقات سه گانه اندودرمی، مزودرمی و اکتودرمی می شود رجوع شود به رویان شناسی پزشکی.

در بالغین، در بسیاری از بافت ها مثل پوست، مخاط روده، قریبه و به خصوص دستگاه خون ساز مغز استخوان سلول های بنیادی که به آنها سلول های بنیادی بالغین Adult Stem cells یا سلول های بنیادی سوماتیک گفته می شود، وجود دارد که در مناطق معینی که در بعضی بافت ها، به این مکان ها niche گفته می شود، جایگزین می باشند ولی ظرفیت تولیدی آنها بسیار اندک است.

در تکنولوژی سلول های بنیادی هم، استفاده از سلول بنیادی رویانی (ES) و هم از سلول های بنیادی سوماتیک Adult Stem cells (somatic) و هم از سلول های بالغین که دو مرتبه برنامه ریزی شده اند Reprogrammed somatic cells، که به آنها سلول بنیادی القائی induced Pluripotent Stem cells (iPS cells) نیز گفته می شود، استفاده می گردد و ما درباره هر یک به اختصار می پردازیم.

سلول بنیادی رویانی (ES) cells Embryonic Stem

توده سلول های درونی بلاستوسیست، از تکامل آغازین رویان، حاوی سلول های بنیادی Pluripotent می باشند که ES نامیده می شوند. این سلول ها را می توان در داخل ظرف کشت، به عنوان یاخته های undifferentiated cell line نگه داشت و یا تمایز را در آنها القا کرد تا انواع رده ها مثل قلب و کبد را بر حسب محیط کشت تولید کرد. این سلول ها، می توانند در زیست شناسی، نقش های عمده ای داشته باشند (برگرفته از کتاب رابینز):

از این سلول ها برای استفاده از سیگنال ها و مراحل تمایز لازم برای تولید بسیاری از بافت ها استفاده کرد.

در تجربیات حیوانی برای حذف یا افزونی ژن یا ژن ها Knockout or knock in، در موش ها از سلول بنیادی رویانی استفاده می شود.

Cloning

یکی دیگر از دست آوردهای تکنولوژی سلول های بنیادی، دودمان سازی یا cloning است. اوسیت های کاشته شده در یک مادر جانشین، توانسته است دودمان های رویانی را تشکیل و منجر به ایجاد یک حیوان کامل شود. این فرایند که بنام Reproductive Cloning نام دارد، ابتدا در ۱۹۹۷ در انگلیس انجام گرفت که منجر به تولید گوسفندی بنام Dolly شد. امروزه این فرایند در حیوانات عملی بوده و در کشور ما نیز تولید اینگونه حیوان دودمان بندی شده، عملی گردیده است. در انسان، این کار گرچه از نظر تئوری ممکن است عملی باشد، ولی از لحاظ اخلاقی، شرعی و تکنیکی هر سه اشکال قابل توجه دارد و انجام آن توصیه نمی شود ولی therapeutic cloning از امیدهایی است که در عملیات پزشکی می توان از آن استفاده نمود و فناوری انتقال هسته به اوسیت nuclear transfer to oocytes را شاید بتوان در کارهای درمانی در برخی از بیماری های انسانی بکار برد.

در این فناوری هسته فیبروبلاست های پوست بیمار، را در داخل یک اوسیت انسانی فاقد هسته enucleated human oocytes می کارند تا یاخته بنیادی تولید کنند و آن را در حالت کشت، نگه می دارند و در شرایط لازم با عملیات القایی آنرا برای تولید انواع سلول ها آماده می سازند. در این اقدام، سلول القا شده مزبور را در ارگان آسیب دیده بیمار، می کارند تا نواحی آسیب دیده را ترمیم کند. البته از لحاظ تکنیکی، عملی بودن و از لحاظ کاربردی، موثر بودن این روش، هنوز مورد سوال است.

تمایز جانشین Transdifferentiation، تکنیکی است که یک نوع سلول، به سلول دیگر که دارای ظرفیت ایجاد رده های سلول مختلف است، تغییر حالت دهد. نشان داده اند که از سلول های بنیادی مغز استخوان HSCs، در محیط مناسب کشت می تواند به سلول های دیگر نظیر هیپاتوسیت، نورون، عضله قلبی و غیره تولید کرد. این روش هنوز در حالت مقدماتی است و هنوز مدارک مستند، برای این تکنیک که عنوان development plasticity به خود گرفته است، وجود ندارد. اگرچه امید زیادی به عملی بودن آن است

برنامه ریزی مجدد سلول های بالغ سوماتیک === ماخذ : بهادری م. سمینار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان ۲۹-۳۰ خرداد ۱۳۸۷

Reprogramming adult somatic cells

Induced Pluripotent Stem cell (iPS cells)

تولید نوعی از سلول های چند ظرفیتی Pluripotent بنیادی است که بطور مصنوعی از سلول های سوماتیک بالغ nonpluripotent مثل فیبروبلاست، سلول های اپیدرمی و ماهیچه ای با اضافه کردن (induction) ژن های خاصی که آنها را منشاء سلول های بنیادی رویانی طبیعی Natural Embryonic Stem Cells Genes می دانند می باشد. معتقدند که این یاخته ها، تمام ویژگی های سلول بنیادی را دارا

در آینده، از سلول بنیادی رویانی می توان برای جانشین کردن سلول های ارگان های آسیب دیده repopulate damaged organs استفاده کرد. نشان داده اند که از سلول رویانی، می توان تمایز برای ایجاد سلول های جزایر لوزالمعده، سلول های عصبی و میوکاردا بهره گرفت. موثر بودن این تکنولوژی در حیوانات، به شدت مورد مطالعه است.)

سلول های رویانی بالغین یا سوماتیک Adult (Somatic) Stem Cells

در بافت ها و ارگان های بالغین مثل پوست، مغز استخوان، سلول های پوششی دستگاه گوارش که سلول ها تقسیم و تولید می شوند، سلول های بنیادی وجود دارند. حتی این سلول ها در اعضای دیگر مثل کبد، لوزالمعده و بافت چربی ممکن است مو و پوست، دائمًا تکثیر می یابند. از نکات جالب در این دسته سلول ها، صرفنظر از فعالیت های پرولیفراتیو، سلول های بنیادی بالغین، سلول هایی تولید می کنند که سریعًا تقسیم می شوند که به آنها transient amplifying cells می گویند. از این سلوها یاخته هایی بوجود می آید که به آنها سلول های پیش ساز Progenitor cell می گویند و خیلی ها این سلول ها را با سلول های بنیادی یکی می دانند که درست نیست.

نقش سلول های بنیادی در هومئوستاز بافتی

امروزه اهمیت سلول های بنیادی، در باز سازی و نو سازی ضایعات بافتی، کاملاً شناخته شده است و همه روزه، مقالات تازه ای در این زمینه دیده می شود. اگرچه، اکثر آنها در حیوانات به اثبات رسیده است ولی در ترمیم بافت های انسانی نیز جای خود را دارد. از این میان، مقاله Lei Bu و همکاران که در شماره دوم جولای ۲۰۰۹ مجله Nature چاپ شده است، بسیار جالب است. محققان، سلول های Human ISL1 heart progenitors را شناسایی کرده اند که قادرند سلول های multipotent مختلف، جهت تولید انواع دودمان های سلولی قلب و عروق را تولید کنند. این نوید regenerative approach را در بیماری های قلبی عروقی می دهد. مغز استخوان، از مخازن مفید سلول های بنیادی هم برای تولید دودمان های خونی و هم واجد سلول های بنیادی مولتی پوتانت، به عنوان Mesenchymal Stem cells (MSCs) می باشد که قادرند سلول های مزانشیمی که نقش درمانی مهمی دارند، تولید کنند. در کبد نیز، سلول های بنیادی یا بهتر بگوییم پروژنیاتور، در مجرای Hering؛ محل اتصال مجرای صفراوی و سلول های پارانشیم کبدی وجود دارد. این سلول ها در داخل niche قرار دارند و پیش ساز سلول کبدی بنام oval cell را می سازند. به همین ترتیب در اعضای دیگر مثل قرنیه چشم، مغز، پوست، مخاط روده و ماهیچه مخطط انسانی، وجود آنها به اثبات رسیده است و آینده درخشانی برای طب ترمیمی و پیوند اعضا را نوید می دهد.

خواهند بود.

این پژوهش چهار مرحله را گذارانیده است:

- ۱- پیدا کردن فاکتورها (ژنها) ئیکه باعث Pluripotent سلول های رویانی ES طبیعی است.
- ۲- تولید این فاکتورها (ژنها) در آزمایشگاه.
- ۳- انتخاب مهمترین آنها، برای القا در سلول های سوماتیک میزبان مثل فیبروبلاست گیرنده.
- ۴- یافتن وکتور ویروسی مناسب برای انتقال ژن به سلول میزبان.

این مراحل در سال ۲۰۰۶ در دانشگاه کیوتو ژاپن مورد توجه Kazutoshi Shinya Yamanaka و شاگرد دوره دکترایش Takahashi قرار گرفت و در چهار مرحله، نتیجه اکتشاف خود را گزارش دادند. در این گزارش هیجان انگیز، در سلول های بنیادی رویانی موش ۱۲ تا ۱۴ ژن را در نقش آفرینی ایجاد چند ظرفیتی موثر دانستند و آنها را جدا کردند و بعد دانستند که از آنها، چهار ژن، موثرترین اند و آنها را نیز جدا کردند. این چهار ژن عبارت بودند از Oct 3/4, Sox 2, c-myc and klf4. در مرحله بعد این ژنها را با واسطه وکتور رتروویروسی، وارد کشت حاوی فیبروبلاست موش نمودند و از آن سلول پلوری پوتنت بوجود آوردند. سال بعد James Thomson از دانشگاه ویسکانسین، این عمل را با همان ژن ها در فیبروبلاست انسانی بالغین و نوزادان انسانی انجام داد. بعدا توجه شد که دو ژن اول نقش اصلی تر دارند ولی متوجه شدند که چون ژن C-myc انکوژن است و ممکن است تراژوژن باشد، از آن صرف نظر شد. به طوری که در آزمایشگاه هاروارد، در سلول انسانی، به جای فاکتورهای مزبور، چهار فاکتور Oct3/4, Nanog and Sox2 را بکار بردند و همان نتیجه را داد.

سلول های سوماتیک دوباره برنامه ریزی شده که بنام iPS cells نامیده می شوند، می توانند از انواع سلول های اندودرمی، مزودرمی و اکتودرمی ایجاد گردند. در مدل حیوانی موش و در انسان دچار آنمی سلول داسی شکل و در آنمی فانکونی این سلول ها بکاربرده شده و نتیجه بخش بوده اند. امروزه، اطلاعات جامعه پزشکی در کاربردهای مختلف این یاخته، بسیار زیاد شده است و خیلی از آزمایشگاه ها، این تکنیک را آزمایش میکنند و حتی عده ای، ادعا کرده اند که این کار جنبه تجارتي بخود گرفته است. به این معنی که بعضی از اشخاص متمکن، با قراردادی با کارخانه های تولید این نوع سلول، در صددند برای سلول های خودی از خود سلول های داوطلب جانشین تولید کنند. با مراجعه با سایت های مختلف، انواع گزارشه ای مفید (و گاهی هم بی معنی) را می توان دید. اهمیت این تکنیک، سادگی و عملی بودن آن می باشد. با این حال یاماناکا، در آخرین مقاله خود، در مجله Nature، ۲ July ۲۰۰۹ pp ۴۹-۵۱، اشکالات کار را توضیح می دهد و مخصوصا در آخر مقاله تذکر می دهد:

« تکنولوژی iPS، هنوز دوران کودکی خود را می گذراند. با اینحال دارای ظرفیت بسیار زیاد است. سلول های iPS

بیمار یا disease-specific iPS cells، می تواند منبع سلولی عظیمی برای درک بهتر پاتوژنی بیماری و برای داروهای موثرتر و بی خطرتر خواهد بود. علاوه بر آن تکنولوژی ایجاد سلول های پلوری پوتنت، می تواند در آینده به منظور پیوند اعضا و برای سلول درمانی انواع بیماری ها cell transplantation therapy عملی گردد و در این صورت، چون از خود بیمار یاخته ها تهیه می شود، بسیاری از مسایل اخلاقی و واژنش های ایمنی بافتی، را می پوشاند.

Cloning

نگاهی تازه به RNAs

بیش از نیم قرن، اعتقاد عموم زیست شناسان بر آن بود که مولکول های RNAs، پلی میان دو مولکول شیمیایی DNAs and Proteins می باشند که در آن مولکول های DNAs به شکل ژن عمل می کنند و حاوی اطلاعاتی هستند که ساخت پروتئین ها با واسطه Messenger RNAs (mRNAs) را هدایت می کنند و مولکول های پروتئینی، در وظایف مختلف ساختمانی، آنزیمی، هورمونی و غیره تولید می کنند و بر اثر آن، باعث می شوند که اعمال سلولی انجام پذیرد. بنابراین؛ مولکول های RNAs در نقش واسطه گری و یا پادوئی؛ اطلاعات ژنتیکی را به مکان ها و هدف های تعیین شده یا لازم انتقال می دهند و دو مولکول دیگر این خانواده، یعنی tRNAs and rRNAs پروتئینی را کد نمیکنند. از این رو مهمترین کار پژوهشگران در بررسی RNAs، جدا کردن و شناسایی Protein Coding RNAs بوده است.

پس از شناسایی نقشه ژنومیک انسانی، مشاهده کردند که بسیاری از ژن ها، پروتئینی را کد نمی کنند و برعکس، مانع عملکرد پروتئین سازی mRNAs می گردند. این ها را Silencing genes or nonprotein coding RNAs (NPC) نامیدند. ولی محصولات NPC، نقش تنظیمی مهمی در سلول دارند. بالاخره، تازه ترین اکتشافات نشان داد که بعضی از این ژن های تنظیمی، وجود دارند که از تعداد کمی نوکلئوتیدهای RNAs تشکیل یافته اند و آنها را Short Length RNAs (miRNAs) (or microRNAs) نام گذاری کردند. اهمیت بیشتر، این است که محققان متوجه شدند اینها، تنظیم کننده اصلی اعمال سلولی و نویسنده و کارگردان سناریوی عملکردهای mRNAs هستند. وظیفه اصلی آنها، ممانعت از پروتئین سازی mRNAs هدف؛ یا با تجزیه آن یا با مهار عملکرد آن؛ می باشد. آغاز کار، با کشف اولین ژن microRNA در *Coenorhabditis elegans*؛ یک کرم نماتود کوچک (*c-elegans*)؛ در سال ۱۹۹۳ توسط Lee و همکاران شروع شد. این پژوهشگران در صدد بودند که ببینند، زمان بندی رشد در این کرم، چگونه است. آنها مشاهده کردند که یک مولکول کوچک ولی موقتی small temporal RNA، در این فرایند دخیل است و آن را Lin-4 نامیدند. اینها پروتئینی نمی

بیماری ها، درمان و پیشگیری بیماری ها خصوصا بیماری های ویروسی و سرطان ها کاربرد دارد. همین نوع است که توجه کارخانجات داروسازی را برای یافتن داروهای اساسی که نقش بنیادی در درمان بیماری ها دارند، جلب کرده و برای این کار، میلیون ها دلار سرمایه گذاری شده است.

در خاتمه، باید تذکر دهم که امروزه، با پیشرفتی که در مبحث فعالیت های RNAs حاصل شده است و با کشفیاتی که روز به روز به صحنه عملیاتی می رسد، احتمالا نظر عموم پژوهشگران و شاید مردم را در موارد زیر تغییر دهد :

- چگونه سلولهای خود را تنظیم می کنند.
- چگونه زندگی پیچیده تر می شود
- مشخصه های تکامل جانداران
- چگونگی پیدایش بیماری ها
- چگونه بیماری ها پیشگیری یا درمان می شود
- چگونه فرآیند تحول کار می کند

پیام تسلیت

همکار محترم جناب آقای دکتر فرید کوثری

غم از دست دادن پدر عزیزتان را به شما و خانواده محترم تسلیت عرض نموده و بقای عمر شما و بازماندگان را از درگاه خداوند بزرگ خواستاریم.

هیات مدیره

انجمن آسیب شناسی ایران

ساختند ولی فهمیدند که این مولکول ها در mRNA down regulation ، که در مرحله خاصی از رشد و تکامل کرم عمل می کند، دخالت می کنند. بعدها let-7 شرح داده شد که آن نیز در مرحله دیگری از تکامل دخالت می کند. رفته رفته، بسیاری از این ژن های تنظیمی در گیاهان، ویروس ها و انواع حیوانات مهره دار و بی مهره شرح داده شدند و این باعث شد که دنیای تازه ای از مولکول RNAs ، مورد توجه قرارگیرد. به شکلی که نظرها را از تفکر سنتی، هم درباره این مولکول ها و هم تکامل موجودات، عوض کرد. از آن جا که همه موجودات، از نماتودها گرفته تا انسان، حایز تقریبا تمام ژن ها می باشند، ولی چرا تمایز ساختمانی عظیم بوجود می آید. بخشی از آن، ناشی از وجود این مولکول های کوتاه small short length RNAs است. این تحقیق در انسان ادامه یافت و نقش این میکروها، در انسان نیز مسجل شد. تا آنجا که دو نفر از پژوهشگران، بنام های Andrew Fire and Craig Mello ، بر اثر این پژوهش در انسان، موفق به اخذ جایزه نوبل در فیزیولوژی و پزشکی سال ۲۰۰۶ شدند.

مولکولهای microRNAs تک رشته ای، RNAs کوچک با ۲۱ تا ۲۳ نوکلئوتید است که پروتئینی را کد نمی کنند (Non NPC) (Protein Coding RNAs) ولی یک دستگاه بسیار مهم negatively regulating gene expression ، می باشند. اینها، از طریق ممانعت از بروز عملکرد mRNA هدف و یا از طریق تجزیه Targeted mRNAs ، مانع تولید پروتئین هدف می شوند. سلول ها، انباشته از این میکرومولکول ها هستند و تا بیش از ۳۰۰۰۰ عدد، حدس زده می شوند. در حدود ده کلاس مختلف از آنها، گزارش گردیده است و هرکدام به انواع گوناگون که نقش جداگانه و بعضا چند نقش را انجام می دهند و در مقابل، ممکن است برای انجام یک نقش، چند میکرو مولکول کار کنند.

این مطلب مسلم گردیده است که این مولکول ها در ایجاد انواع بیماری ها، از بیماری های متابولیک، عفونی، تغذیه ای، ژنتیکی تا سرطان ها نقش اساسی دارند. در شکل ۱۳، این نقش را ، در دو حالت ایجاد سرطان ملاحظه می کنیم.

علاوه بر نقش microRNAs در انواع بیماری ها، نقش اساسی تر میکرومولکول های RNAs؛ تمایز سلولی، تکثیر سلولی، مرگ سلول apoptosis ، رویان سازی Embryogenesis رشد و development تکامل و evolution می باشد و در تکامل تجدید نظر، از داروینیسیم به لامارکیسم را مطرح کرده است. در گروه بندی کلی، دو نوع small short length RNAs شناخته می شود.

نوع کوچک موقتی small temporal RNAs – stRNA ، or microRNAs – miRNAs و نوع کوچک دخالت کننده small interfering RNAs و si RNAs or RNAi .-

نوع اول، نقش اساسی در تکامل موجودات، بخصوص Evolution دارد و حال آن که نوع دوم، بیشتر برای تشخیص

تازه های پاتولوژی

دکتر فرحناز بیداری زره پوش

متخصص آسیب شناسی ، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی

شهید بهشتی

بررسی گذشته نگر تظاهر YB-1 در نمونه های پاتولوژی داشتند. بدون در نظر گرفتن نوع درمان، بیماران که تظاهر بالای پروتئین YB-1 را داشتند. میانگین طول عمر آن ها پایین تر بود ($P < 0.01$). نتیجه جالب توجه دیگر این بود که افراد با تظاهر بالای YB-1 که به صورت تصادفی تحت درمان با دوز بالای کموتراپی قرار گرفته بودند نسبت به افرادی که درمان های معمول را دریافت کرده بودند از طول عمر و مدت زمان بدون عود تومور طولانی تری برخوردار بودند ($P = 0.001$) ولی در بیماران که از ابتدا تظاهر اندک پروتئین YB-1 را داشتند، تفاوت واضحی بین طول عمر فاقد بیماری در دو گروه درمانی مشاهده نشد. پتانسیل اصلی کموتراپی با دوز بالا در مدیریت سرطان پستان یکی از معضل های اصلی انکولوژیست ها است. مطالعه قبلی که اطلاعات فاز ۳ آزمایشی کموتراپی را بررسی کرده بود در اثبات برتری این روش شکست خورده است ولی چه بسا گروه انتخاب شده بیماران دارای شرایط حقیقی و لازم برای سود بردن از یک چنین درمانی نبوده اند. به عنوان مثال بیماران مبتلا به سرطان های پیشرفته و یا نسبتا مقاوم به درمان ممکن است در صورت درمان با دوز بالای داروهای کموتراپی، پیش آگهی بهتری داشته باشند که این مسئله در افراد با انواع غیر مهاجم تر سرطان پستان صدق نکند.

Reference:

J Clin Oncol. 2009;27:61446151-

ارتباط کلونال سرطان های گرید پایین داکتال و لبولار، مطالعه بر روی ۱۰ مورد

۱۰ بیمار مبتلا به سرطان داکتال و لبولار همزمان پستان در یک مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. تفکر اولیه بر این اساس بود که در چنین بیمارانی ضایعه مشترک اولیه وجود داشته که به مرور تظاهر مورفولوژیک متفاوتی را بروز داده است. در این مطالعه از بین رفتن هتروژنیستی در ۱۰ بیمار مبتلا به کارسینوم درجا از نوع داکتال و لبولر همراه با سرطان مهاجم هدف اصلی بود. DNA از مناطق مختلف تومور جداسازی و برای از بین رفتن هتروژنیستی بررسی گردید. در هفت مورد DCIS و LCIS حذف یک آلل مشترک را نشان می دادند که نشانه ارتباط کلونال بود. در بخش مهاجم نیز همان آلل در ۵ مورد حذف شده بود. این نتایج مطرح کننده اختلالات ژنتیک مشترک در کارسینوم همزمان لبولر و داکتال می باشد که با فرضیه پیشین که معتقد به مسیر جداگانه شروع نئوپلازی در این موارد بود، تناقض دارد. امکان دارد ضایعات به وجود آورنده اولیه در این بیماران مشترک باشد.

Reference:

American Journal of Clinical Pathology. 2009; 132(6): 871876-

YB-1 فاکتور پیش بینی پاسخ به کموتراپی Dose-intense در سرطان

محققان آلمانی تظاهر پروتئین (Y-Box- Binding Protein) YB-1 و اثر آن در پیش آگهی گروهی از بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد درمان با فاز ۳ آزمایشی کموتراپی با دوز بالا را مورد بررسی قرار دادند. این پروتئین اثر شناخته شده ای در ارتباط با مقاومت به کموتراپی و خاصیت تهاجمی تومور دارد. در این مطالعه بیماران که حداقل ۱۰ عقده لنفاوی گرفتار داشتند به صورت تصادفی در دو گروه کموتراپی کلاسیک و یا کموتراپی با دوز بالا با حفظ سلول های بنیادی مورد مطالعه قرار گرفتند.

میانگین زمان پیگیری هنگام ارائه نتایج این مطالعه حدود ۶۲ ماه بود. ۵۱٪ این افراد (۴۰۳ نفر) نسج تومورال کافی جهت

هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)

دکتر کامبیز مظفری

متخصص آسیب شناسی تشریحی و بالینی

دکتر عباس زواره ای

متخصص بیوشیمی بالینی

اعضای هیات علمی مرکز آموزشی، تحقیقاتی و

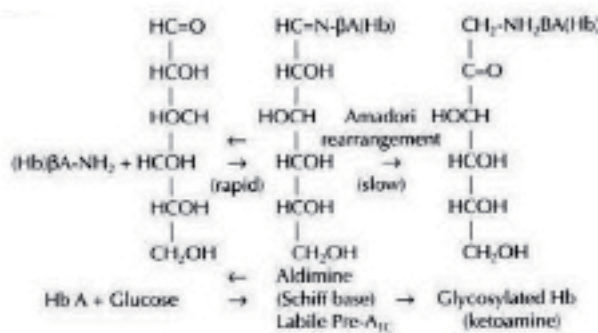
درمانی قلب شهید رجایی

ونوشه نعمتی، کارشناس آزمایشگاه

اصول و روش های اندازه گیری

در طی عمر ۱۲۰ روزه گلبول قرمز، گلوکز با هموگلوبین واکنش هایی انجام می دهد که سبب گلیکوزیلاسیون می گردد. در کسانی که دیابت شان به خوبی کنترل نشده مقادیر این هموگلوبین بسیار بالاتر از افراد سالم است. HbA1c در واقع نوعی از HbA می باشد که در آن، یک یا دو اسید آمینه والین در زنجیره β به طور برگشت ناپذیری گلیکوزیله شده اند. هموگلوبین گلیکوزیله به طور غیر آنزیمی طی یک واکنش دو مرحله ای ایجاد می گردد.

مرحله اول سریع و قابل برگشت بوده و بستگی به غلظت گلوکز محیط دارد و حاصلش ماده آلدیمین ناپایدار (Labile Aldimine) است که طی زمان تدریجا به کتوآمین پایدار که همان هموگلوبین گلیکوزیله است تبدیل می گردد. اکثر روش های اندازه گیری این کتو آمین پایدار را می سنجدند و نه محصول ناپایدار اولیه را که بیشتر تحت تاثیر رژیم غذایی اخیر بیمار است.



وقتی هموگلوبین گلیکوزیله می گردد به همان شکل باقی می ماند. بنابراین، فزونی یا تجمع این نوع هموگلوبین در گلبول قرمز نشان گر مقدار متوسط گلوکزی است که گلبول قرمز در طی چرخه حیات خود با آن مواجه بوده. در واقع سطح HbA1c مترادف با غلظت متوسط گلوکز در چهار هفته تا سه ماه گذشته می باشد.

راهنما

در این مقاله در خصوص هموگلوبین گلیکوزیله که شکلی از هموگلوبین است بحث می گردد.

این ماده در طی یک دوره طولانی و از طریق غیر آنزیمی ایجاد می گردد.

این شاخص در دراز مدت، میانگین سطح گلوکز خون بیمار را نشان داده و کمک به پایش دقیق بیماران دیابت می نماید. همچنین بهبود پاسخ به درمان آنها را سبب می شود.

مطالعه این مقاله برای متخصصان آسیب شناسی، داخلی و اطفال، فوق تخصص غدد، جراحی، زنان، علوم آزمایشگاهی، بیوشیمی بالینی، پزشکان عمومی و دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی، کارشناسان ارشد و کارشناسان علوم آزمایشگاهی توصیه می گردد.

فرد آموزش گیرنده در پایان مطالعه باید قادر باشد:

۱ - تعریف هموگلوبین گلیکوزیله و چگونگی ایجادش را شرح دهد.

۲ - یافته های آزمایشگاهی مرتبط با این پارامتر و علل تغییرات آن را ذکر کند.

۳ - بیماری ها و عوامل مرتبط با تفسیر این آزمون را بیان کند.

مقدمه و تاریخچه

هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) شکلی از هموگلوبین است که در طی یک دوره طولانی و از طریق مسیری غیر آنزیمی ایجاد می گردد.

این شاخص در دراز مدت، میانگین سطح گلوکز خون بیمار را نشان داده و کمک به پایش دقیق بیماران تیپ یک دیابت می نماید. همچنین بهبود پاسخ به درمان آنها را سبب می شود ولی

Glycemic Goals

	Hemoglobin A _{1c} (%)	Preprandial glucose		Postprandial glucose*	
		mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
ADA	< 7	90-130	5.0-7.2	< 180	< 10.0
AACE	≤ 6.5	≤ 110	≤ 6.1	≤ 140	< 7.8

* 1-2 h after beginning meal.

ADA, American Diabetes Association, 2004d.

< 6% can be considered in individual patients.

AACE, American Association of Clinical Endocrinologists, 2002.

هر چقدر قند خون بیماران بهتر کنترل شود، احتمال پیشگیری یا تاخیر در ایجاد عوارض میکرو واسکولار بیشتر است. کاهش مطلوب سطح گلوکز خون بیماران تیپ یک دیابت، باعث کندی روند یا پیشگیری از پیدایش رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی می گردد. در کسانی که درمان مناسبی شده اند کاهش ۵۰ تا ۷۵ درصدی در عوارض فوق دیده شد.

انجمن دیابت آمریکا توصیه می نماید که هموگلوبین A_{1c} حداقل دو نوبت در سال در بیماران دیابتیکی که قند خونشان تحت کنترل است آزمایش شود و برای بیمارانی که روش درمانی آنها عوض شده یا قند خونشان تنظیم نشده چهار بار طی یک سال صورت گیرد. اگر تغییری در رژیم غذایی یا درمانی بیمار طی شش هفته اخیر ایجاد شده باشد، اندازه گیری هموگلوبین A_{1c} مناسب نیست. همچنین این آزمون با این پیش فرض صورت می گیرد که عمر گلبول های قرمز به صورت طبیعی طی می شود و انواع فرعی هموگلوبین در بیمار غالب نباشند (یعنی HbA نوع غالب باشد). بنابراین در کسانی که اخیراً خونریزی داشته اند یا آنمی همولیتیک دارند یا دارای هموگلوبینو پاتی مانند آنمی داسی شکل و شرایط مشابه هستند، این آزمون مناسب نیست. چون در بین آزمایشگاه ها، تفاوت هایی از نظر نحوه انجام این آزمون وجود دارد، ممکن است که از نظر آستانه تشخیصی این آزمون اتفاق نظر وجود نداشته باشد، لذا هیچ سازمانی اندازه گیری HbA_{1c} را به تنهایی برای تشخیص دیابت توصیه نمی کند. در عوض از روش قند خون ناشتا یا آزمون تحمل خوراکی گلوکز (GTT) استفاده می شود.

دیابت تازه تشخیص داده شده یا انواع غیر قابل کنترل آن و هیپیرگلیسمی های غیر دیابتی مانند آکرومگالی، فنوکرئوموسیتوما، پرکاری تیروئید و سندرم کوشینگ مقدار HbA_{1c} را بالا می برند.

نیز در کسانی که طول عمر گلبول های قرمزشان طولانی تر است مانند کمبود ویتامین B12 یا فولات.

Hb گلیکوزیله با حضور بعضی از مواد تحت تاثیر قرار می گیرد. مثلا در بیماران اورمیک یا نارسایی کلیه، ایزو سیانیک اسید حاصل از تجزیه اوره به Hb متصل شده، هموگلوبین carbamylate می گردد و به صورت کاذب باعث افزایش نتیجه HbA_{1c} می گردد.

هیپیرتری گلیسریدمی یا هیپیربیلی روبینمی نیز نتایج را بالا نشان می دهند، همچنین مصرف مزمن الکل، آنمی فقر آهن،

گلبول های قرمز جوان تر در شکل گیری HbA_{1c} بیش از گلبول های قرمز قدیمی شراکت می کنند.

تقریباً نیمی از Hb گلیکوزیله توسط سطح پلاسمایی گلوکز در ماه گذشته تعیین می شود.

برای جلوگیری از سر در گمی افراد جامعه، انجمن دیابت آمریکا و کالج امریکایی غدد واژه HbA_{1c} را معادل Hb گلیکوزیله قرار دادند.

روشهای آزمایش شامل HPLC، ایمونواسی، الکتروفورز و روش های آنزیمی است.

گرچه خون وریدی ارجح است ولی روش های گوناگون حتی قابلیت استفاده از نمونه های Whole Blood یا لیوفیلیزه را دارند. برای آزمایش نیاز به ناشتا بودن بیمار نیست.

تفسیر نتایج و کاربرد بالینی

نتایج آزمایشگاهی ممکن است بر حسب روش آنالیز، سن بیمار و تفاوت های بیولوژیک بین فردی متفاوت باشند. دو فرد مختلف ولی با مقادیر یکسان گلوکز خون ممکن است دارای مقادیر HbA_{1c} با میزان ۱٪ اختلاف باشند. کاربرد این آزمون در کنترل قند خون بیماران پره دیابتیک و در پایش قند خون بیماران دیابتیک است. آزمایش HbA_{1c} اطلاعات بیشتری نسبت به آزمایش قند خون ناشتا (FBS) به ما می دهد، البته قند خون ناشتا در تصمیم گیری های درمانی فوری حائز اهمیت است.

Table Correlation Between Hemoglobin A_{1c} and Mean Plasma Glucose Levels

Hemoglobin A _{1c} (%)	Approximate mean plasma glucose	
	mg/dL	mmol/L
4	65	3.5
5	100	5.5
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

مقادیر بالای این آزمایش در کسانی که به طور پایدار قند خون شان بالاست دیده می شود.

اگر چه روش های درمان بیماران دیابتی ممکن است متفاوت باشد اکثریت برای مقادیر HbA_{1c} یک دامنه هدف (Target range) دارند. فرد دیابتی با کنترل رضایت بخش قند خون دارای سطحی از HbA_{1c} نزدیک به یا در حد دامنه مرجع است. فدراسیون بین المللی دیابت و کالج غدد امریکا مقادیر زیر ۵٪ و ۶٪ را قبول دارند، در حالی که انجمن دیابت امریکا مقدار کمتر از ۷٪ را برای بیشتر بیماران توصیه می کند.

به طور کلی در افراد غیر دیابتی ۴-۶٪ میزان قابل قبول است. هر یک درصد افزایش هموگلوبین فوق معادل ۳۵ میلی گرم در دسی لیتر افزایش گلوکز است.

مسمومیت با سرب یا مشتقات تریاک و طحال برداری.

High

- Newly diagnosed diabetes mellitus.
- Uncontrolled diabetes mellitus.
- Non-diabetic hyperglycaemia: acromegaly, pheochromocytoma, thyrotoxicosis, Cushing's syndrome.
- Splenectomy.
- Alcoholism.

Low

- Haemolytic anaemia: congenital (for example, spherocytosis and elliptocytosis), haemoglobinopathies, acquired haemolytic anaemias—for example, drug induced (dapson, methyldopa).
- Chronic blood loss.
- Chronic renal failure (variable).

Causes of high and low HbA1c levels

نتیجه گیری

هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) شکلی از هموگلوبین است که در طی یک دوره طولانی از طریق مسیری غیر آنزیماتیک ایجاد می گردد.

افزایش این هموگلوبین با بروز عوارض دیابت مرتبط است. در طی عمر ۱۲۰ روزه گلبول قرمز، گلوکز با هموگلوبین واکنش هایی انجام می دهد که سبب گلیکوزیله شدنش می گردد. در کسانی که دیابت شان به خوبی کنترل نشده مقادیر این هموگلوبین بسیار بالاتر از افراد سالم است. در واقع سطح HbA1c مترادف با غلظت متوسط گلوکز در چهار هفته تا سه ماه گذشته می باشد. روش های آزمایش شامل HPLC، ایمونواسی، الکتروفورز و روش های آنزیمی است. فدراسیون بین المللی دیابت و کالج غدد امریکا مقادیر زیر ۶/۵٪ را قبول دارند، در حالی که جامعه دیابت امریکا مقدار کمتر از ۷٪ را برای بیشتر بیماران توصیه می کند. برقراری توازن بین هیپرگلیسمی و جلوگیری از بروز هیپوگلیسمی همواره از علل نگرانی پزشکان و بیماران است. مقادیر پایین تر از حد انتظار HbA1c در بیمارانی که عمر گلبول های قرمزشان کوتاهتر است دیده می شوند مانند هر علتی که باعث مرگ زود هنگام گلبول های قرمز شود.

انجمن دیابت امریکا توصیه می نماید که هموگلوبین A1c حداقل دو نوبت در سال در بیماران دیابتیکی که قند خونشان تحت کنترل است آزمایش شود و برای بیمارانی که روش درمانی آنها عوض شده یا قند خونشان تنظیم نشده چهار بار طی یک سال صورت گیرد.

در کسانی که اخیرا خونریزی داشته اند یا آنمی همولیتیک دارند یا دارای هموگلوبینو پاتی مانند آنمی داسی شکل و شرایط

در روش HPLC، سالیسیلات ها می توانند با ایجاد گونه های استیله Hb باعث ایجاد تداخل شوند و افزایش کاذب داشته باشیم.

بر عکس، مقادیر پایین تر از حد انتظار HbA1c در بیمارانی است که عمر گلبول های قرمزشان کوتاهتر باشد (کمبود G6PD، آنمی داسی شکل یا هر علتی که باعث مرگ زود هنگام گلبول های قرمز شود). پس در هموگلوبینو پاتی ها (هموگلوبین S و C) چون گلبول های قرمز turn over بیشتری پیدا می کنند به طور معکوس روی صحت آزمون تاثیر می گذارند (ولی فزونی HbF آن را زیادتیر از عادی نشان می دهد).

در کم خونی همولیتیک، خونریزی ها، در شرایط به دنبال تزریق خون یا طی حاملگی کاهش سطح HbA1c دیده می شود. مصرف بیش از یک گرم در روز ویتامین C و E هم به صورت کاذب سطح Hb گلیکوزیله را به خاطر مهار گلیکوزیلاسیون کم می کنند.

نیمه عمر پروتئین های سرم مخصوصا آلبومین از گلبول های قرمز خیلی کوتاهتر است (۲۰-۱۴ روز)، بنابراین گلیکوزیله شدن آنها وضعیت کنترل قند را در یک دوره کوتاه تر نشان می دهد. گلیکوزیله شدن غیر آنزیمی پروتئین های سرم شبیه Hb است و ایجاد کنتو آمین می کند.

روش هایی مثل affinity chromatography و ایمونواسی جهت اندازه گیری پروتئین یا آلبومین گلیکوزیله موجود اند. این آزمون ها در کسانی مفید هستند که میزان HbA1c در آنها صحیح نباشد مانند هموگلوبینو پاتی ها یا آنمی های همولیتیک لذا در بررسی کنترل قند خون در ۳-۶ هفته اخیر کاربرد دارند، چرا که نیمه عمر پروتئین های مذکور ۲-۳ هفته است. روش جایگزین (فروکتوز آمین) در این شرایط استفاده می شود که به طور مشابهی منعکس کننده غلظت متوسط گلوکز در دو سه هفته اخیر است.

البته اگر آلبومین سرم کمتر از ۳ mg/dL بود از این روش استفاده نمی کنیم. افزایش اسید اوریک، تری گلیسرید، بیلی روبین و همچنین وجود هپارین یا همولیز در این روش تاثیر گذارند.

پاسخ گزارش موردی و طرح چند پرسش

شرح حال:

نمونه زیر نمای میکروسکوپی توده لوزه مرد ۴۰ ساله ای است. آخرین شکل مربوط به رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی P16 می باشد. تشخیص شما چیست؟

بافت شناسی: بافت لنفوئیدی زیر اپیتلیوم توسط سلول های بزرگ با هستک درشت، سیتوپلاسم سین سیشیال و فاقد شواهد کراتینیزاسیون انفیلتره شده اند. سلول های لنفوئیدی داخل آشیانه های سلول های نئوپلاستیک نفوذ کرده اند. سلول های توموری به طور منتشر و قوی با آنتی بادی علیه P16 رنگ گرفته اند.

بحث: سرطان سلول سنگفرشی وابسته به HPV به طور تیبیک در مردان بین ۴۰ تا ۶۰ سال ایجاد می شود و به طور شاخص نیز اوروفارنکس خصوصا لوزه های کامی و زبانی را درگیر می کند. از لحاظ میکروسکوپی، سرطان های اوروفارنکس وابسته به HPV به صورت لبول هایی از سلول های بازالوئید فاقد کراتین رشد می کنند و عموما پاسخ دسموپلاستیک قابل توجهی ایجاد نمی کنند. در برخی موارد این سرطان ها از نمای عمومی خود منحرف شده و شکلی شبیه کارسینوم اندیفرانسیه نازوفارنکس وابسته به EBV را ایجاد می کنند. این واریان لنفو اپی تلیال (مشابه بیمار فوق) با نمای سین سیشیال سلول های توموری دارای هسته بیضی و زیکولار، هستک درشت و ارتشاح لنفوسیتی به داخل تومور مشخص می شود.

عدم شناسایی این واریان خصوصا در موارد متاستاز تومور به عقده لنفاوی گردنی (با منشا نامشخص) مشکل ساز است و در این موارد تشخیص نادرست ممکن است درمان را از منشا اولیه تومور در اوروفارنکس به اشتباه به سمت منشا تومور از نازوفارنکس تغییر دهد. در مواردی که تشخیص قطعی بر اساس نمای میکروسکوپی مقدور نباشد باید از روش های هیبریدیزاسیون در جا برای افتراق HPV و EBV استفاده نمود.

تشخیص نهایی:

HPV-related squamous cell carcinoma

Reference:

<http://pathology2.jhu.edu/sp>

مشابه هستند، این آزمون مناسب نیست.

روش جایگزین فروکتوزآمین در این شرایط استفاده می شود که به طور مشابهی منعکس کننده غلظت متوسط گلوکز در دو سه هفته اخیر است.

خلاصه

در طی عمر ۱۲۰ روزه گلبول قرمز، گلوکز باهموگلوبین واکنش هایی انجام می دهد که سبب گلیکوزیله شدنش می گردد. در کسانی که دیابت شان به خوبی کنترل نشده مقادیر این هموگلوبین بسیار بالاتر از افراد سالم است. در واقع سطح HbA1c مترادف با غلظت متوسط گلوکز در چهار هفته تا سه ماه گذشته می باشد. روش های آزمایش شامل HPLC، ایمونواسی، الکتروفورز و روش های آنزیمی است. فدراسیون بین المللی دیابت و کالج غدد امریکا مقادیر زیر ۶/۵٪ را قبول دارند، در حالی که جامعه دیابت امریکا مقدار کمتر از ۷٪ را برای بیشتر بیماران توصیه می کند.

مقادیر پایین تر از حد انتظار HbA1c در بیمارانی که عمر گلبول های قرمزشان کوتاهتر است دیده می شوند مانند هر علتی که باعث مرگ زود هنگام گلبول های قرمز شود.

انجمن دیابت امریکا توصیه می نماید که هموگلوبین A1c حداقل دو نوبت در سال در بیماران دیابتیکی که قند خونشان تحت کنترل است آزمایش شود و برای بیمارانی که روش درمانی آنها عوض شده یا قند خونشان تنظیم نشده چهار بار طی یک سال صورت گیرد.

در کسانی که اخیرا خونریزی داشته اند یا آنمی همولیتیک دارند یا دارای هموگلوبینوپاتی مانند آنمی داسی شکل و شرایط مشابه هستند، این آزمون مناسب نیست.

References:

- 1- Henry JB, Clinical diagnosis & management by laboratory methods, 21st edition Philadelphia, WB Saunders Co. 2007
- 2- <http://pmj.bmj.com>: low HbA1c level
- 3- <http://clinchem.org>: Carbamylated Hemoglobin Interference in Glycohemoglobin Assays
- 4- Wallach J, Interpretation of diagnostic tests 8th ed

۱ - فرایند گلیکوزیله شدن هموگلوبین در کدام اسید آمینه و زنجیره آن اتفاق می افتد؟
الف) والین - آلفا
ب) والین - بتا
ج) لوسین - آلفا
د) لوسین - بتا

۲ - در فرایند گلیکوزیله شدن هموگلوبین همگی صحیح است به جز؟
الف) واکنش آنزیماتیک و دو مرحله ای است .
ب) مرحله اول واکنش قابل برگشت می باشد و محصول آن آلدیمین ناپایدار است.
ج) در مرحله دوم کتو آمین پایدار تشکیل می گردد که همان هموگلوبین گلیکوزیله است.
د) اکثر روش های اندازه گیری کتو آمین را می سنجدند که تحت تاثیر رژیم غذایی اخیر فرد نمی باشد.

۳ - در مورد هموگلوبین گلیکوزیله همگی صحیح اند به جز؟
الف) سطح آن معرف غلظت متوسط گلوکز در یک تا سه ماه گذشته است .
ب) گلیبول های قرمز جوان تر بیشتر در تشکیل آن شراکت دارند تا آنها که قدیمی ترند.
ج) نمونه مورد استفاده جهت آزمایش خون وریدی بیمار می باشد.
د) جهت انجام آزمایش باید بیمار ناشتا باشد .

۴ - در صد قابل قبول هموگلوبین گلیکوزیله در افراد غیر دیابتی چقدر است؟
الف) ۳-۵ در صد
ب) ۷-۵ در صد
ج) ۶-۴ در صد
د) ۸-۶ در صد

۵ - انجام آزمایش هموگلوبین در کدام یک توصیه می شود؟
الف) تغییر رژیم غذایی فرد در شش هفته اخیر
ب) فردی که هموگلوبین A نوع غالب در خونش است
ج) بیمار با سابقه آنمی همولیتیک یا خونریزی اخیر
د) فردی که دچار هموگلوبینو پاتی مانند کم خونی داسی شکل باشد

۶ - میزان هموگلوبین گلیکوزیله در همگی موارد بالاست مگر؟
الف) اکرومگالی
ب) فتو کروموسیتوما
ج) کم کاری تیروئید
د) نارسایی کلیه

۷ - در کدام مورد هموگلوبین گلیکوزیله کاهش دارد؟
الف) مصرف تریاک
ب) مسمومیت الکل
ج) افزایش تری گلیسرید
د) آنمی همولیتیک

۸ - کدام یک هموگلوبین گلیکوزیله را افزایش می دهد؟
الف) هموگلوبین C
ب) هموگلوبین S
ج) اسفروسیتوز
د) هموگلوبین F

۹ - کدام سبب افزایش هموگلوبین گلیکوزیله می شود؟
الف) درمان با سالیسیلات
ب) خونریزی
ج) تزریق خون
د) حاملگی

۱۰ - سنچس آلبومین گلیکوزیله سرم در کدام مورد توصیه نمی شود؟
الف) هیپوآلبومینمی
ب) هیپر اوریسمی
ج) وجود همولیز در نمونه
د) تمام موارد

پرسش های مربوط به
مقاله خودآموز
«هموگلوبین گلیکوزیله»
«

شماره: ۱۶/۵۹۰۹۰۸
تاریخ: ۱۳۸۸/۱۲/۱۵

بسمه تعالی
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی
مجوز تخصیص امتیاز آموزش مداوم به شرکت‌کنندگان در برنامه‌های خودآموزی

سلام علیکم؛

احتراماً، بازگشت به نامه شماره ۸۸/پ/۳۵۲۳ مورخ ۸۸/۱۲/۰۱ در مورد تخصیص امتیاز به مقاله « هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) » باستحضار میرساند که اعطای ۱ امتیاز متخصصان آسیب شناسی، داخلی و اطفال، فوق تخصص غدد، جراحی، زنان، علوم آزمایشگاهی، بیوشیمی بالینی، پزشکان عمومی و دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی، کارشناسان ارشد و کارشناسان علوم آزمایشگاهی به عنوان شرکت در برنامه خودآموزی (موضوع نوع پنجم بند ۵ ماده ۳ ضوابط نحوه اجرای برنامه‌ها) مورد تایید می‌باشد .

این مجوز از زمان صدور بمدت یکسال اعتبار دارد .
کد برنامه : ۵۱۰۰۵۳۵ کد نشریه : ۱۱۵۵۳

دکتر مرتضی خوانین زاده
مدیرکل آموزش مداوم جامعه پزشکی

بسمه تعالی
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی
فرم ثبت نام در برنامه خودآموزی

عنوان مقاله :
نام خانوادگی : نام پدر :
تاریخ تولد : جنس :
محل فعالیت : استان : شهرستان :
نوع فعالیت : هیات علمی آزاد رسمی پیمانی قراردادی طرح سایر
مقطع آخرین مدرک تحصیلی و سال اخذ مدرک :
رشته تحصیلی در مقطع : فوق لیسانس :
آدرس دقیق پستی :
امضاء ، شماره نظام پزشکی و مهر متقاضی :
نام نشریه : شماره شناسنامه : نام پدر :
صدره از : زن مرد
روستا : بخش :
پیمانی قراردادی طرح سایر
فوق تخصص : تخصص : دکتر :
شماره تلفن : کدپستی :
تاریخ تکمیل و ارسال فرم :
امضاء و مهر مسئول ثبت نام

فرم نظرسنجی

نظری ندارم	کاملاً مخالفم	تأخیدی مخالفم	تأخیدی موافقم	کاملاً موافقم	خواهشمند است نظر خود را با گذاردن علامت (*) در زیر گزینه مربوطه اعلام نمایید.
					۱-محتوای مقاله براساس منابع جدید علمی ارائه شده است. ۲-محتوای مقاله با نیازهای حرفه‌ای من تناسب داشته است. ۳-محتوای مقاله در جهت تحقق اهداف آموزشی نوشته شده است. ۴-در نگارش مقاله شیوایی و سهولت بیان در انتال مفاهیم رعایت شده است.

پاسخنامه

(حرف گزینه صحیح را در جای خالی بنویسید)

سؤال	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
پاسخ										

همکاران محترم لازم است مبلغ ۲۵۰۰۰ ریال برای پزشکان و ۱۵۰۰۰ ریال برای کارشناسان به حساب شماره ۱-۶۵۹۶۹۹۳-۸۵۰-۱۳۴ بانک اقتصاد نوین به نام انجمن آسیب شناسی ایران واریز نموده و کپی آن را همراه با این فرم به آدرس دفتر نشریه ارسال نمایید.

سه عنوان پیشنهادی خود را برای ارائه مقالات خودآموزی ذکر نمایید:

قابل توجه شرکت‌کنندگان در برنامه خودآموزی :

شرکت‌کنندگان در برنامه خودآموزی لازم است فرم ثبت نام را بطور کامل تکمیل و به مهر نظام‌پزشکی ممه‌ور نمایند و پس از مطالعه مقاله خودآموزی و پاسخگویی به سوالات پرسشنامه و اعلام نظر خود درخصوص مقاله مطالعه شده در فرم نظرخواهی نسبت به ارسال اصل هر سه نسخه فرم تکمیل شده حداکثر تا ۸۹/۱۲/۱۵ به آدرس میدان توحید، خیابان توحید، خیابان شهید طوسی (شباهنگ) ، نرسیده به خیابان دکتر قریب ، پلاک ۶۳ (۷۷ قدیم) ، انجمن آسیب‌شناسی ، دفتر نشریه اقدام نمایند تا در صورت پاسخگویی صحیح به حداقل ۷۰٪ از سوالات مقاله ، گواهینامه شرکت در برنامه خودآموزی صادر و به آدرس مندرج در فرم ثبت نام ارسال گردد .

اعضای انجمن آسیب شناسی ایران و خوانندگان نشریه پاتولوژی

مطلبی که در ذیل آمده نامه آقای دکتر محمد صاحب الزمانی مدیر مسئول مجله آزمایشگاه و تشخیص در اعتراض به مقالات سردبیر نشریه پاتولوژی است. ایشان پیشتر نامه اعتراض دیگری به دفتر نشریه ارسال کرده بودند که به دلیل درج اسامی افراد حقیقی در آن از چاپ آن خودداری گردید ولی متأسفانه در مجله آزمایشگاه و تشخیص چاپ شد. نظر به این که مرقومه فعلی آقای دکتر صاحب الزمانی تحت عنوان «تهمت و تخریب ممنوع» سعی بر ایجاد تفرقه و اختلاف در هیات مدیره و اعضای انجمن آسیب شناسی ایران داشته است، ابتدا عین مرقومه ایشان چاپ و در پی آن اطلاعیه هیات مدیره انجمن آسیب شناسی ایران درج می گردد. لازم به ذکر است بر مبنای قانون مطبوعات نشریه پاتولوژی هیچ الزامی به چاپ نامه مدیر مسئول مجله آزمایشگاه و تشخیص ندارد و چاپ آن صرفاً جهت مقایسه با مقالات سردبیر نشریه و تنویر افکار عمومی و اعضای انجمن می باشد. بدیهی است قضاوت نهایی بر عهده خوانندگان نشریه می باشد.

دکتر حسین دارآفرین
مدیر مسئول

شماره : ۲/۴/۱۱۷۹

بسمه تعالی

تاریخ : ۸۸/۱۲/۴

پیوست : ۲



جناب آقای دکتر دارآفرین

مدیر مسئول محترم مجله انجمن آسیب شناسی ایران

سلام علیکم،

احتراماً نوشته ضمیمه "جواب مقاله و واقعیت وارونه که به قلم آقای دکتر فرید کرمی سردبیر مجله و مسئول روابط عمومی انجمن آسیب شناسی ایران در شماره بیست و دوم چاپ شده است ارسال می گردد. خواهشمند است، مطابق مقررات در شماره آینده اقدام به چاپ نمائید.

دکتر محمد صاحب الزمانی
مدیر مسئول مجله آزمایشگاه و تشخیص

آدرس: تهران - صندوق پستی ۶۱۶ - ۱۵۷۴۵

سلام علیکم،

در مجله شماره بیست و دوم شرحی با عنوان واقعیت وارونه به قلم آقای دکتر فرید کرمی سردبیر مجله و مسئول روابط عمومی انجمن آسیب شناسی ایران نوشته شده است که متأسفانه نامبرده بدون رعایت صداقت و حرمت قلم، هر مطلبی را که دوست دارد می‌نویسد و اصول ادب و مثنائت را که لازمه هر نوشتار و گفتار است را فراموش نموده و با تیتیر عناوینی همچون تعامل یا تعاند، واقعیت وارونه، دسترسی آسان، دغدغه نان و ... سعی در افزایش اختلاف و کاشتن بذر کینه بوده و بی‌احترامی، توهین و نسبت‌های ناروا را بر خود مجاز دانسته و بر این رویه غلط اصرار می‌ورزند.

اینجانب ضمن تذکر به شما مدیرمسئول و سردبیر آن مجله و مسئول روابط عمومی انجمن آسیب شناسی ایران عواقب این تخریب‌ها را سرانجامی خوش نمی‌بینم و به جهت اینکه نامبرده واقعیت‌ها را وارونه می‌بیند و می‌نویسد ناچار به پاسخ زیر می‌باشم که موظفید طبق مقررات در شماره آینده مجله خود چاپ نمایید.

۱- ضمن احترام به اعضاء هیئت مدیره انجمن آسیب شناسی ایران سئوالم این است که آیا از حرکت‌های غیر منطقی مسئول روابط عمومی انجمن مطلع هستید که مسلماً آگاهی دارید و آیا آنها نیز بر این مواضع استوارند؟ در جلسه‌ای به مناسبت بزرگداشت روز آزمایشگاهیان خدمت رئیس محترم آن انجمن عواقب منفی حرکت‌های مدیر مسئول و سردبیر مجله را توضیح دادم، ایشان گفتند که این افراطی است و ما آن را محکوم می‌کنیم. اگر اینطور است چرا جلوی مسئول روابط عمومی انجمن را نمی‌گیرید؟ معمولاً انسان‌ها به‌خاطر معرفی خود یا با جار و جنجال خود را معرفی می‌نمایند و یا با مواضع منطقی، ادبی و علمی که نامبرده راه اول را انتخاب نموده و این شایسته انسان‌های معقول نیست.

۲- تذکر این مطلب به خوانندگان مجله ضروری است که نامبرده بعنوان منتخب همکاران پاتولوژیست نسبت به اینگونه حرکت غیر اصولی اقدام می‌ورزند که مسلماً همکاران پاتولوژی در سراسر کشور حرکت ایشان و امثال ایشان را تأیید نمی‌کنند و شاهدان این قضیه اتحاد و همدلی در استان‌ها بین همکاران پاتولوژی، دکترها و متخصصین است که تلاش در پیگیری مسائل آزمایشگاه‌ها و رفع مشکلات دارند و از هرگونه اختلاف اندازی و بی‌حرمتی اظهار تنفر می‌کنند. لذا پاسخ نامبرده به جهت روشن شدن افکار عمومی بوده که واقعیت، جای تخریب و سخن‌پراکنی را بگیرد و مخاطب این جوابیه فقط مدیر مسئول و سردبیر است و نه همکاران ارجمند پاتولوژی، که اینجانب برای کلیه آنان احترام ویژه‌ای قائلم و در عمل اثبات نموده‌ام.

۳- در نوشتار واقعیت وارونه به پیرو نامه ——— ایراد گرفته است که یک جدل است و ظاهراً نویسنده نه عرف اداری را می‌دانند و نه به لغت‌نامه مراجعه نموده‌اند. لذا توصیه می‌نمایم که نامبرده در جهت آموزش دستور و لغات زبان فارسی اقدام جدی نمایند. جدل عیب نیست استمرار آن عیب است.

۴- نامبرده به صورت جلسه سی و ششم شورای آموزش پزشکی و تخصصی کشور اشاره نموده که تذکار زیر را جهت روشن شدن افکار عمومی ضروری می‌دانم.

الف- شورای آموزش پزشکی و تخصصی کشور با احکام صادره از مقام محترم وزارت بهداشت و تفویض اختیار ایشان اعمال وظیفه می‌نماید و ریاست شورا نیز مقام وزارت هستند و وزیر وقت و آینده می‌تواند مصوبات گذشته و حال شورا را تأیید و یا کن لم یکن اعلام نماید. لذا طبق قانون اختیار وزیر، کافی و لازم است و آئین‌نامه و دستورالعمل‌های مصوب وزیر الزامی و قانونی است مگر در مراجع قضایی صالحه ابطال گردد.

ب- در سال ۱۳۷۰ لوج منازعات صنفی بعضی قلیل از همکاران پاتولوژی بر علیه دکترای علوم آزمایشگاهی بوده که علیرغم نظر اکثریت همکاران محترم پاتولوژی صورت می‌گرفته است. تنظیم شکایت مبنی بر لغو این دوره و حذف

دکتر از فارغ‌التحصیلان این دوره و ... تلاش در محدودیت و توقف این رشته توسط مسئول دفتر امور آزمایشگاه‌های تشخیص طبی و یکی از روسای دانشگاه‌ها مؤید این مطلب است که مسئول وقت صنفی عمل می‌نموده است و منظور از صنفی نیز جانبداری از منویات خود بر علیه دیگری که احساس رقابت در آن است می‌باشد که نویسنده در خصوص لغت صنفی نیز اظهاراتی را عنوان نموده‌اند که نشان از تفسیر شخصی از لغات و ادبیات و جفا در حق دستور زبان فارسی، که چقدر تلاش دارد حتی آسان‌ترین لغت فارسی را تحریف کند و بر حریف مقابل که نامبرده احساس رقابت می‌نماید بتازد.

ج- صاحب نوشتار مذکور مراجعه به کتب مرجع و استانداردهای بین‌المللی و غیره را مطرح می‌نماید که هیچگونه استنادی نداشته و ندارد و Lab Director به کلیه مدیران و مسئولان فنی آزمایشگاهی اطلاق می‌گردد که هر کشوری با اصول علمی و مقررات خود بر گه صلاحیت فنی صادر می‌کند و ثانیاً استنادات کشور عزیز جمهوری اسلامی مصوبات مراجع قانونی از جمله شورایی انقلاب فرهنگی و شورای برنامه‌ریزی و آموزش کشور (وزارت علوم، وزارت بهداشت) و مجلس محترم شورای اسلامی می‌باشد و ثالثاً همکاران دکتری علوم آزمایشگاهی دوره کامل علوم پایه و طب عمومی را گذرانده و تعدادی از همکاران PhD و متخصصین علوم آزمایشگاهی نیز از دوره علوم پایه و طب عمومی برخوردارند. لذا این موضوع را به گروه خاص نمی‌توان منحصر نمود و انحصار طلبی، تفاخر و تکاثر در آموزه‌های دینی و فرهنگی ما محکوم است.

د- بالاترین مرجع قانونی و آموزشی کشور، ستاد و شورایی انقلاب فرهنگی بوده که امام بزرگوار مصوبات آن را کاملاً قانونی و در حکم قانون تبیین نموده‌اند و در حله دوم شورای برنامه‌ریزی و آموزش وزارت علوم و بهداشت از تعریف دقیق و جدی بر توانایی‌ها و مسئولیت فنی دکتری علوم آزمایشگاهی در اساسنامه مصوب مذکور دارند و شما نمی‌توانید با استناد به دیگران بالاترین مرجع قانونی کشور را زیر سؤال ببرید و اگر از مراجع بین‌المللی با توسل به دید محدود و صنفی خود نام می‌برید کاش حقیقت را بگوئید و می‌گفتید و تفسیر به رای نمی‌نمودید همکاران مسئول فنی آزمایشگاه‌های تشخیص طبی کشور اعم از متخصصین، دکتری علوم آزمایشگاهی، پاتولوژی و PhD همه عزیز و محترمند و همه طبق قانون و مقررات انجام وظیفه می‌نمایند و هر کدام جایگاه خاص خود را دارند و هرگونه اتهام ناروا به این بزرگان ظلم مضاعفی است در تضعیف آزمایشگاه‌های کشور.

ه- دوره مصوب دکتری علوم آزمایشگاهی و واحدهای تخصصی به آن، در اولین اساسنامه مصوب ستاد انقلاب فرهنگی بنام متخصص علوم آزمایشگاهی تدوین و تصویب شده است. اگر داوطلب بودید اساسنامه مذکور جهت روشن شدن اذهان عمومی به آن مجله ارسال خواهد شد که با فشار صنفی تعدادی محدود در سال ۱۳۷۰ در مسئولیت‌های مربوط در وزارتخانه، پذیرش دوره مذکور تا کنون متوقف و توقیف غیر قانونی شده است.

۵- بند ۳ مطلب نامبرده متأسفانه عین مصداق واقعیت وارونه است که نامبره مغلطه نموده و ایکاش بر اساس ناآگاهی ایشان باشد که در اینصورت ایشان درست هدایت نمی‌شوند:

موضوع به این صورت است که یک همکار پاتولوژی در یکی از شهرها از مسئولیت فنی آزمایشگاهی در یکی از بیمارستان‌های آموزشی برکنار و یک همکار دکتری علوم آزمایشگاهی به جایگزینی ایشان منصوب می‌شوند همکار پاتولوژی بر علیه معاونت درمان دانشگاه مربوطه و دیوان عدالت اداری شکایت می‌نماید و شکایت خود را نیز بر اساس مصوبه مورخ ۷۰/۱۱/۲۷ شورای آموزشی و تخصصی مستند می‌نماید. دیوان عدالت اداری در مرحله بدوی پس از بررسی قضائی و استعلامات حقوقی، در یکی از شعبات خود انشاء رأی نموده و شکایت شاکی را مردود و بر اساس آئین‌نامه مصوب ۷۸/۱/۲۸ مقام وزارت و مستندات شورایی انقلاب فرهنگی ادعای شاکی را رد نموده و صدور ابلاغ تغییر سمت‌ها را در اختیارات دانشگاه و وزارت بهداشت تشخیص داده است. شاکی مذکور پس از اخذ رأی دادگاه

تقاضای تجدید نظر نموده که مجدداً در دادگاه تجدید نظر موضوع شکایت بررسی و رأی شعبه بدوی عیناً تأیید و رئیس شعبه مربوطه و قاضی و مستشاران شعبه بالاتفاق رأی قطعی را اعلام می‌نمایند (آراء موجود است) حال خوانندگان محترم قضاوت فرمایند که چه کسی واقعیت را وارونه می‌نماید و یا الفاظ بازی می‌کند. بازی با الفاظ یک حرکت نا معقول است که امیدوارم تکرار نشود. شرحی که ایشان در بند ۳ نوشتار خود داده است مربوط به موضوع دیگر است و ظاهراً ایشان در فضایی بسر می‌برند که اصرار بر روند فعلی را دارند.

۶- در بند ۵ نوشته ایشان امار ارائه شده در نامه انجمن زیر سنوال رفته است که این مطلب نیز تماماً حقیقی است و نامبرده فراموش نموده و مطلب صنفی را مجدداً بکار برده است که مغایر با اظهار فضل ایشان در بند اول نوشته- های خود ایشان است و این مطلب مورد توجه مسئولین محترم وزارت بهداشت می‌باشد که حدود ۷۰٪ آزمایشگاه- های تشخیص طبی در کشور (دولتی و خصوصی) توسط همکاران دکترای علوم آزمایشگاهی مدیریت می‌شود که حدود ۵۰٪ آنان در مناطق محروم و دور افتاده انجام وظیفه می‌کنند و نوشته نامبرده کاملاً عاری از حقیقت است.

۷- طبق بند ۶ مطلب آقای دکتر کرمی سردبیر مجله اگر یک انجمن در اعتراض اقدام یک مسئول دولتی نامه‌ای به وزارت بهداشت بنویسد و انجمن دیگری به این نامه معترض باشد، با چه استدلالی ملزم به چاپ نامه آن انجمن در نشریه خود می‌باشد. اولاً اعتراض شما قانونی نبوده و تحمیل نظر یک صنف است، ثانیاً اگر نامه شما به مسئولی بوده است چرا در مجله چاپ نموده‌اید؟ پس منظور شما اطلاع رسانی بوده است لذا موظف بودید جهت اطلاع رسانی پاسخ نامه انجمن دکتر را چاپ نمائید. حال که این پاسخ در جواب مطلب سردبیر تحت عنوان واقعیت وارونه ارسال می‌گردد، اگر چاپ نکنید چه توجیهی خواهید داشت؟

۸- آقای دکتر فرید کرمی سردبیر مجله و مسئول روابط عمومی آسیب شناسی ایران در نوشتار واقعیت وارونه طبق روال همیشگی مسئولین قانونی و محترم سابق و فعلی وزارتخانه را از تهمت‌های ناروا و بی احترامی در حق آنان بی- نصیب نگذاشته و همه را به توپخانه تحریف بسته‌اند که ظاهراً روحیه ایشان جز این اقتضا نمی‌کند، و اصولاً بی- حرمتی و نقد تخریب گونه در اصلاح امور موثر نیست.

از خداوند برای ایشان، مدیر مسئول و خودم بصیرت، آگاهی و تقوی مسئلت می‌نمایم و امیدوارم نامبرده من‌بعد واقعیت را وارونه نکند و ما همه باید با اتحاد و صمیمیت نسبت به رفع مشکلات جامعه آزمایشگاهی تلاش نماییم و به اینگونه مسائل مشغول نگردیم که خواست دشمن است.

فرصت را غنیمت شمرده و عید نوروز باستانی و بهار خرم و سرسبز را به حضور همه همکاران و کارشناسان و کاردگان علوم آزمایشگاهی و اساتید ارجمند پاتولوژی - متخصصین علوم آزمایشگاهی و دکترای علوم آزمایشگاهی تبریک عرض نموده و سلامتی و کامیابی برای همه آن سروران مسئلت می‌نمایم.

اطلاعیه هیات مدیره انجمن آسیب شناسی ایران

همچنین با تاکید آورده اند که «مسلمانان همکاران پاتولوژی در سراسر کشور حرکت ایشان و امثال ایشان را تایید نمی‌کنند».

رئیس و اعضای هیات مدیره انجمن آسیب شناسی ایران ادعای دکتر محمد صاحب الزمانی را رسماً تکذیب کرده و چنین حرکتی را با انگیزه ایجاد تفرقه در هیات مدیره و اعضای انجمن ارزیابی می‌نمایند. سردبیر و مسئول روابط عمومی انجمن آسیب شناسی ایران ۳ دوره متوالی توسط اعضای انجمن در سراسر کشور به عنوان هیات مدیره انتخاب شده اند و هیات مدیره در دوره جدید ایشان را به عنوان مسئول روابط عمومی منصوب نموده است و بر مبنای شرح وظایف سازمانی خود موظف به انعکاس و تحلیل مصوبات هیات مدیره و مجمع مشورتی انجمن که جمعی متشکل از اساتید و فرهیختگان رشته پاتولوژی است، می‌باشند.

سایر موارد ذکر شده در نامه نیازی به پاسخ ندارند و شرح وظایف و جایگاه قانونی شورای آموزش پزشکی و تخصصی کشور کاملاً مشخص می‌باشد و این ادعا که همکاران دکترای علوم آزمایشگاهی دوره کامل علوم پایه و طب عمومی را گذرانده اند و همچنین ارزشیابی مدارک این همکاران از نظر تخصصی با عمومی بودن را به مراجع ذیصلاح قانونی واگذار می‌نماییم.

دکتر محمد فرهادی لنگرودی
دکتر پیمان امیدوار
دکتر سید علی اکبر سیدمهدی

دکتر بهروز شفق
دکتر حسین دارآفرین
دکتر محمدرضا جلالی ندوشن
دکتر فرید کرمی

با توجه به ارسال نامه مدیر مسئول مجله آزمایشگاه و تشخیص تحت عنوان «تهمت و تخریب ممنوع» خطاب به مدیر مسئول نشریه پاتولوژی و ارجاع آن به هیات مدیره انجمن، در جلسه مورخ ۸۸/۱۲/۱۸ انجمن مورد طرح و اطلاعیه ذیل جهت تنویر افکار اساتید و اعضای انجمن آسیب شناسی ایران منتشر می‌گردد:

نامه جناب آقای دکتر محمد صاحب الزمانی مدیر مسئول مجله آزمایشگاه و تشخیص در اعتراض به مقالات سردبیر و مسئول روابط عمومی انجمن به خصوص نسبت به مقالات «تعامل و تعاند»، «واقعیت وارونه»، «دسترسی آسان» و «دغدغه نان» نگاشته شده است.

همانطور که از متون مقالات فوق مستفاد می‌گردد. هدف اصلی این مقالات نقد نظام سلامت موجود و ریشه یابی مشکلات آن به خصوص در حوزه آزمایشگاه بالینی است و با توجه به این که نام اشخاص حقیقی در این مقالات برده نشده اند، مشخص نیست که چرا مدیر مسئول مجله آزمایشگاه و تشخیص خود و همکاران خود را مخاطب مقالات قرار می‌دهند و گویی به طریقی خود را مسئول اقدامات مورد نقد مقالات می‌دانند. نکته جالب توجه آن است که مقاله «دغدغه نان» به ریشه یابی مشکلات نظام سلامت از زمان قاجاریه تا کنون پرداخته است و اعتراض آقای دکتر صاحب الزمانی به این مقاله فاقد توجیه منطقی است.

در نامه مدیر مسئول مجله آزمایشگاه و تشخیص صراحتاً عنوان شده است که رئیس انجمن آسیب شناسی ایران، سردبیر و مسئول روابط عمومی انجمن را «افراطی» خوانده او را محکوم می‌نماید و

سومین کنگره سراسری سرطان سینه ایران تیرماه سال آینده (۱۳۸۹) برگزار می شود

را با جراح حاضر در اتاق عمل مطرح کنند. کاویانی اضافه کرد: در کارگاه سیتولوژی، پاتولوژیست ها در حضور یک پاتولوژیست ماهر با روش های نمونه برداری در سرطان پستان و نمونه های عینی سرطان پستان آشنا می شوند. کاویانی با اشاره به محورهای کنگره گفت: در این کنگره هفت محور با موضوعات ویژه و خاص مورد بررسی قرار می گیرد که در حوزه جراحی پستان تأکید بر آنکوپلاستی پستان، بازسازی پستان و جراحی غدد لنفاوی است. کاویانی گفت: در میث سرطان شناسی (آنکولوژی پستان) با رویکرد شیمی درمانی و رادیوتراپی برگزار می شود که رادیوتراپی در حین عمل به عنوان موضوع ویژه در این حیطه مورد بحث قرار می گیرد.

دبیر علمی کنگره سراسری سرطان پستان افزود: در این کنگره به جنبه های اپیدمیولوژی سرطان پستان به عنوان محور سوم پرداخته خواهد شد که غربالگری به صورت ویژه در این کنگره مورد بحث قرار خواهد گرفت. وی ادامه داد: در کنار موضوعات مطرح شده در این کنگره، رادیولوژی به عنوان یکی از روش های تشخیص سرطان پستان در شکل رادیولوژی مداخله ای پزشکی هسته ای مورد بررسی قرار می گیرد.

دبیر علمی کنگره سراسری سرطان پستان افزود: جنبه های سلولی، مولکولی سرطان پستان در بخش ژنتیک ارزیابی خواهد شد و همچنین آموزش touch print به عنوان یک روش تشخیص در سیتولوژی و حساس در این کنگره بررسی می شود. وی در تشریح این روش گفت: touchprint بدون نیاز به تجهیزات خاص و فقط با استفاده از یک لام قابل اجرا است که استفاده از آن نیاز به آموزش تخصصی دارد و در این کنگره استفاده از این روش آموزش و ترویج می شود.

کاویانی افزود: برای اولین بار در برگزاری کنگره های مشابه، بخش ویژه ای به سیستم پرستاری و برنامه پرستاری به همراه کارگاه های ویژه اختصاص داده شده تا پرستاران با برنامه های شیمی درمانی، مراقبت از بیمار سرطانی، بازتوانی لنف ادم بیشتر آشنا شوند.

وی خاطرنشان کرد: در این کنگره سخنرانی مربوط ASCO تازه های درمان سرطان پستان که چند روز قبل از این کنگره در آمریکا برگزار خواهد شد به صورت مشابه و یا حتی کامل تر ارائه می شود.

دبیر علمی کنگره سراسری سرطان پستان تصریح کرد: این کنگره با همت مرکز تحقیقات پستان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران و با همکاری دانشگاه علوم پزشکی تهران، انجمن تخصصی دانشگاه هاروارد و اساتید برجسته انستیتو کوری پاریس و دانشگاه هاروارد در تالار امام بیمارستان امام خمینی تهران برگزار می شود و به بهترین سخنرانی و بهترین تحقیق جوایزی اهدا خواهد شد.

دبیر علمی کنگره سراسری سرطان پستان از برگزاری سومین کنگره سراسری سرطان سینه با هدف آرایه آخرین دستاوردهای تشخیص تا درمان تیرماه سال آینده خبر داد.

به گزارش خبرنگار سایت پزشکان بدون مرز به نقل از ایرنا، دکتر احمد کاویانی افزود: این کنگره با همت مرکز تحقیقات سرطان جهاد دانشگاهی و با همکاری دانشگاه علوم پزشکی تهران برگزار خواهد شد.

وی با بیان اینکه آخرین مهلت ارسال مقالات به این کنگره ۱۵ فروردین سال آینده است گفت: این کنگره در راستای برگزاری کنگره های ۲ سالانه جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران در حوزه سرطان پستان با رویکرد پژوهشی و با هدف معرفی پژوهش های انجام شده در زمینه های مختلف پیشگیری، تشخیص، درمان و بازتوانی بیماری های پستان برگزار خواهد شد. وی گفت: این کنگره در بیمارستان امام خمینی در ۳ سالن به صورت همزمان از ساعت ۸ تا ۱۶ شامل برنامه های تئوری و ۱۶ تا ۱۸ با برگزاری کارگاه های عملی برگزار خواهد شد که صاحب نظران حوزه سرطان پستان در موضوعات تخصصی و فوق تخصصی سخنرانی و تبادل نظر خواهند کرد.

دبیر علمی کنگره سراسری سرطان پستان در خصوص هر یک از کارگاه ها اظهار داشت: در کارگاه رادیولوژی، رادیولوژیست ها با روشهای نمونه برداری با هدایت یک رادیولوژیست به صورت زنده و عملی (نمونه برداری از بیمار) و بحث پزشکی هسته ای آشنا می شوند.

وی ادامه داد: در کارگاه جراحی آنکوپلاستی یا بازسازی پستان شرکت کنندگان حاضر در کارگاه با استفاده از سیستم مداربسته و همزمان با یک جراحی زنده آشنا شده و می توانند سؤالات خود

قابل توجه همکاران محترم

جهت شرکت در برنامه های زیر با شماره تلفن های ۶۶۹۱۲۶۴۶ - ۶۶۵۹۶۹۹۳ (انجمن آسیب شناسی ایران) تماس حاصل فرمایید. در ضمن اعلام میدارد که تمامی برنامه های دارای امتیاز می باشند.

عنوان برنامه	تاریخ	برگزارکننده	محل برگزاری
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی دستگاه گوارش (کبد و پانکراس)	۸۹/۰۱/۳۱	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
برنامه مدون پستان	۸۹/۲/۱۸	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
برنامه مدون بیماری های اطفال	۸۹/۲/۱۹	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
برنامه مدون ریه و مדיاستن	۸۹/۲/۲۰	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
برنامه مدون هماتوپاتولوژی I	۸۹/۲/۲۱	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
برنامه مدون هماتوپاتولوژی II	۸۹/۲/۲۲	انجمن آسیب شناسی ایران	بیمارستان آتیه
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی لنف نود	۸۹/۲/۱۴	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در آسیب شناسی غده هیپوفیز، چشم و گوش	۸۹/۳/۱۱	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در آسیب شناسی دستگاه اعصاب مرکزی و محیطی	۸۹/۴/۸	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی تیروئید و پاراتیروئید	۸۹/۵/۱۲	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی پوست (تومورها)	۸۹/۵/۱۹	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در سیتولوژی	۸۹/۶/۹	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی پوست (درماتوزها)	۸۹/۶/۲۳	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب هماتوپاتولوژی	۸۹/۸/۱۱	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب پاتولوژی ریه و مדיاستن	۸۹/۸/۱۸	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی دستگاه گوارش	۸۹/۹/۹	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی دستگاه تناسلی مردان و کلیه	۸۹/۹/۲۳	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در آسیب شناسی دستگاه تناسلی زنان	۸۹/۱۰/۱۴	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در پاتولوژی بافت های نرم	۸۹/۱۰/۲۱	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران
کنفرانس علمی ماهانه آشنایی با موارد نادر و جالب در آسیب شناسی فک و صورت	۸۹/۱۱/۱۲	انجمن آسیب شناسی ایران	انجمن آسیب شناسی ایران

نوبن سازی آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستان

مترجم : دکتر نازیلا رستگار راد

حوزه مدیریت کنترل کیفی سازمان انتقال خون ایران

Reference:

Transfusion medicine , 2009 , 19 , 153-155

سرویس ملی سلامت (NHS) باشد؛ جهت کاهش تغییر پذیری کیفیت مراقبت تلاش بیشتری لازم است؛ ضروری است اطلاعات بهتر و گزینه های بیشتری برای روش های درمانی به بیماران ارائه شود و نتایج حاصل از ارتقا کیفیت تاثیر مستقیم روی نحوه بهره برداری از منابع مالی خواهد داشت (بخش سلامت ۲۰۰۸). همچنین تاکید شده بود که کار کارکنان سرویس ملی سلامت (NHS) ارزشمند است و تمهیدات مستحکم برای اطمینان از این که کارکنان قادر به بهینه سازی و بروز نمودن مهارتهای خود هستند، ضروری می باشد.

الزامات مقرراتی و حرفه ای

در سال های اخیر تعدادی از الزامات مقرراتی و حرفه ای برای آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستان ها فرستاده شده است که موارد زیر را در بر می گیرد:

۱- اعتبار بخشی آسیب شناسی بالینی Clinical (CPA) pathology accreditation (استانداردهای اعتبار بخشی آسیب شناسی بالینی) ، (hHp://www.Cpa-UK.CO.UK) : استانداردهای تقویت شده .

۲- سلامت خون و مقررات کیفیت Blood Safety and quality regulation (BSQR) (مقررات سلامت خون و مقررات کیفیت، انگلستان ، ۲۰۰۵) : الزامات مدیریت کیفیت ، مراقبت از خون (hemovigilance) ، قابل ردیابی بودن خون. بازرسی توسط آژانس نظارت بر فرآورده های دارویی و مراقبت سلامت (NHRA) جهت اطمینان از پیروی آزمایشگاه ها از مقررات و تهدید به تعطیل نمودن آزمایشگاه در صورت عدم انطباق با مقررات .

۳- آژانس ملی ایمنی بیمار national patient safety agency (NPSA) (اطلاعیه مربوط به انجام انتقال خون با ایمنی بیشتر) آژانس ملی ایمنی بیمار ، ۲۰۰۶) : این اطلاعیه در درجه اول تیم انتقال خون بیمارستان را جهت بهینه سازی ایمنی انتقال خون در محیط های بالینی مخاطب قرار داده است ولی برآوردن الزامات آموزش و بررسی صلاحیت کارکنان بالینی بر شماری که دست اندرکار انتقال خون هستند و استفاده از فن آوری تا حد زیادی به عهده کارکنان آزمایشگاه انتقال خون می باشد. آژانس ملی ایمنی بیمار فقط انگلستان و ولز را تحت پوشش قرار می دهد.

۴- انتقال خون برتر (۲۰۰۷/HSC) (بخش سلامت ، ۲۰۰۷) : تاکید بر آموزش کارکنان آزمایشگاه و توانمندسازی آنها جهت بررسی دقیق و کامل درخواست های انتقال خون برای کاهش مصرف نامناسب خون. طرح های اولیه معادل و جداگانه ای برای انتقال خون برتر در چهار کشور پادشاهی بریتانیا وجود دارد.

۵- دستورالعمل ساعت کار اروپا : چالشی در رابطه با نیاز به ارائه خدمات در ساعات غیر اداری.

۶- آژانس برای تغییر (تحولات اداری) : چالش در رابطه با

تزیق خون یکی از متداول ترین مداخلات بالینی است ولی شواهد قابل ملاحظه ای دال بر ادامه مشکلات مربوط به ایمن بودن انتقال خون در بیمارستان ها وجود دارد. شواهد نشان می دهد که روش های معمول بالینی و آزمایشگاهی انتقال خون پایین تر از حد مطلوب بوده، در بیمارستان های مختلف تفاوت قابل توجهی دارد. (گروه تحقیقاتی Sanguis ، ۱۹۹۴ ؛ خطرات جدی انتقال خون ، ۲۰۰۸) در سال های اخیر، آزمایشگاه های انتقال خون نقش روز افزونی در ارتقاء ایمنی و کارایی انتقال خون در آزمایشگاه های خود و مراکز درمانی ایفا نموده اند. با این حال الزامات تغییر در پاتولوژی به طور کلی و الزامات مقرراتی و حرفه ای انتقال خون در پادشاهی متحد بریتانیا چالش های جدیدی را به وجود آورده اند. در این بررسی مروری سعی خواهد شد این مشکلات و چگونگی رویا رویی با آنها شرح داده شود.

نوبن سازی پاتولوژی

بررسی های متعددی روی سرویس های پاتولوژی سرویس ملی سلامت (NHS) انجام گرفته که آخرین آنها توسط لرد Carter of Coles بوده و مرحله دوم آن اخیرا به چاپ رسیده است (بخش سلامت ۲۰۰۸a) گزارش روی ارتقاء کیفیت، ایمنی بیمار و افزایش کارایی از طریق تقویت خدمات با متمرکز نمودن کارهای غیر فوری و تخصصی در آزمایشگاه های مرکزی تمرکز نموده بود. گزارش مذکور نیاز به مدیریت هماهنگ، استفاده بهتر از منابع (شامل کارکنان) و افزایش ارتباط با فن آوری اطلاعات (IT) را تایید نمود .

هنگامی که لرد کارتر در حال انجام مطالعات آزمایشی (Pilot) برای فراهم آوردن اطلاعات جهت گزارش نهایی خود بود، لرد درزی (Darzi) در حال بررسی مروری سرویس ملی سلامت (NHS) همزمان با شصتمین سالگرد تاسیس آن بود. گزارش نهایی وی تاکید می نمود که کیفیت باید در مرکز خدمات

ساختار سنتی استخدام و تعیین شرح وظایف کارکنان
۷- نوین سازی مشاغل علمی (بخش سلامت ۲۰۰۸): جهت
تغییر نحوه تربیت و تعیین مسیرهای شغلی نیروی کار علمی
مراقبت از سلامت در انگلستان کنکاش گسترده ای در حال انجام
است. فعالیت مشابهی نیز در دیگر کشورهای پادشاهی متحد
بریتانیا در حال انجام می باشد.

چالش های دیگر برای آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستانی

علاوه بر الزامات مقرراتی و حرفه ای که شرح داده شد، چالش
های دیگر آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستان ها عبارتند از:
کمیبود سرمایه گذاری، بارکاری در حال افزایش و افزایش نیاز به
نیروی کار در ساعات غیراداری، کاهش سال به سال بودجه در
گردش و فن آوری اطلاعات (IT) ضعیف. انطباق آزمایشگاه
های انتقال خون بیمارستانی با الزامات روز افزون مقرراتی منوط
به وجود سیستم های فن آوری اطلاعات (IT) مناسب و کافی
است که در تسهیل انجام بهینه انتقال خون نیز نقش خواهد
داشت. مطالعه ای که اخیراً انجام شده مشخص نموده است
که دو تامین کننده هر یک ۲۷/۸۴ (۳۲٪) سیستم های IT
آزمایشگاه های سازمان انتقال خون انگلستان و ولز شمالی را
تامین می کنند و ۱۵ تامین کننده دیگر، سیستم های ۵۴/۸۴
(۶۳٪) باقیمانده آزمایشگاه های انتقال خون را تامین می نمایند
(مورفی و لیتل، ۲۰۰۸)، ۵۳/۸۴ (۶۳٪) سیستم های IT
قبل از سال ۲۰۰۰ نصب و راه اندازی شده اند. ۲۱/۸۴ (۲۵٪)
آزمایشگاه های انتقال خون جهت نصب سیستم جدید برنامه
ریزی نموده اند (با بکارگیری حداقل ۴ تامین کننده مختلف)،
ولی ۴۰٪ از آنها زمان مشخص را برای نصب نداشته اند. در این
مطالعه مشخص شد که سیستم های IT آزمایشگاه های انتقال
خون کارایی ضعیفی داشته، توانایی محدودی جهت فراهم نمودن
اطلاعات برای پشتیبانی پایش و بهینه سازی فرآیند انتقال خون
بیمارستان دارند. همچنین مشخص شد که تنها تعداد کمی از
بیمارستان ها ردیابی خون یا بررسی کیسه خون در بالین بیمار را
با پشتیبانی فن آوری اطلاعات انجام می دهند. این امر با در نظر
گرفتن اینکه بکارگیری چنین سیستم هایی در بیمارستان های
فوریت های پزشکی امکانپذیر بوده و استفاده از آنها سبب بهبود
ایمنی و کارایی انتقال خون بیمارستانی می شود، ناامید کننده
است. (ترنر و همکاران ۲۰۰۳، دیویس و همکاران، ۲۰۰۶،
استیوس و همکاران ۲۰۰۸)

اطلاعات مربوط به خطاهای آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستانی

گزارش های سالانه خطرات جدی انتقال خون (SHOT)،
موفقیت نسبی طرح های اولیه در کاهش خطاها در بالین بیمار
را با مستند کردن کاهش انتقال خون ناسازگار از لحاظ ABO
نشان می دهند.

در سال های اخیر، SHOT روی آزمایشگاه ها به عنوان
منبع خطا تمرکز نموده است؛ مشخص شده است که ۴۰٪-۳۰٪
موارد «تزیق خون اشتباه» در اثر خطاهای آزمایشگاه انتقال
خون روی می دهند و تعداد زیادی در خارج از ساعات پر کار
رخ می دهند.

در سال ۲۰۰۷، ۱۲۱/۳۳۲ (۳۶٪) موارد انتقال خون اشتباه
گزارش شده به SHOT در اثر خطاهای آزمایشگاهی روی داده
بود. (خطرات جدی انتقال خون، ۲۰۰۸). ۲۴ مورد خطاهای
مربوط به آنتی D بود. یک مورد منجر به واکنش همولیتیک
ناشی از انتقال خون شد که علت آن استفاده از نمونه اشتباه
برای آزمایش سازگاری بود. ۹۶ مورد دیگر شامل ۱۵ مورد
تحويل خون اشتباه در نتیجه انتخاب نمونه یا واحد خون اشتباه،
خطاهای گروه بندی خون، خطا در برچسب زنی یا عدم توانایی
شناسایی خون اشتباه در لوله بود. ۵ رویداد دیگر گروه خون
اشتباه در بیماران دریافت کننده پیوند سلول های بنیادی اتفاق
افتاد. سایر رخدادها ناگوار نتیجه خطاهای دیگر در آزمایشات
قبل از انتقال خون (۲۰ مورد) عدم توانایی تهیه واحد خون با
الزامات خاص صحیح (Correct special requirements) (۳۶ مورد) و خطاهای نگهداری و جایابی (۲۰ مورد) بودند.

گروه همکاری آزمایشگاه انتقال خون انگلستان

گروه همکاری انستیتوی علوم زیست پزشکی، خطرات جدی
انتقال خون (SHOT)، کالج پادشاهی پاتولوژیست ها، انجمن
انتقال خون بریتانیا و کمیته ملی انتقال خون انگلستان پیشنهاداتی
به منظور تشویق به استفاده موثر و مناسب از کارکنان و فن
آوری در آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستانی در چارچوب
الزامات قانونی جاری اراده نموده اند. دست اندرکاران دیگر این
امر، سرویس ملی ارزیابی کیفی خارجی (NEQAS)، انجمن
هماتولوژی بریتانیا و MHRA بودند. پیشنهادات با استفاده از
دو بررسی روی آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستانی ارائه شده
بودند. اولی توسط UKNEQAS در مورد کارکنان به صورت
ضربتی در یک روز در سال ۲۰۰۶ در ۳۲۳ آزمایشگاه انتقال
خون بیمارستانی انجام شد. ۲۰ آزمایشگاه (۶٪) در آن روز هیچ
کارمندی که دارای صلاحیت فنی انتقال خون باشد، نداشتند.
۱۷۱ آزمایشگاه (۵۳٪) سطوح ایدآل کارکنان را تعیین کرده
بودند که ۵۳٪ آنها در روز بررسی کارکنانشان کمتر از حد تعیین
شده و در ۱۶٪ آنها کمتر از ۵۰٪ سطح ایدآل بود. از ۱۳۳۲
کارمندی که در آن روز در آزمایشگاه ها کار می کردند، ۵۰٪
هیچ مدرک رسمی برای صلاحیت انجام آزمایشات انتقال خون
نداشتند.

بررسی دوم در سال ۲۰۰۷ از طریق تماس تلفنی با آزمایشگاه
های انتقال خون بیمارستان ها انجام گرفت و مفصلتر بود. تنها
۱۴۴ مورد از ۳۱۱ آزمایشگاه موجود در بررسی شرکت کردند.
۷/۵۲ (۱۳٪) از بیمارستان هایی که مصرف بالای خون (بیش
از ۱۱۰۰۰ واحد خون تحويل شده در سال) داشتند به علت

از طریق بازرسی های CPA و MHRA انجام شده و تاثیر آن روی خطاهای گزارش شده از طریق سیستم گزارش دهی MHRA , SABRE با دقت نظر فراوان ملاحظه شود.

نتایج

افزایش فشارها روی آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستانی بدین منظور است که جهت تامین تجهیزات و کارکنان و آموزش آنها گام هایی برداشته شود. همچنین لازم است مسئولان جهت حفظ و ارتقاء دانش و مهارت کارکنانشان در طب انتقال خون تلاش بیشتری نمایند. پیشنهادات گروه همکاری آزمایشگاه های انتقال خون به منظور فراهم نمودن چارچوبی برای سطح مناسب کارکنان، آموزش و فن آوری ارائه شده است.

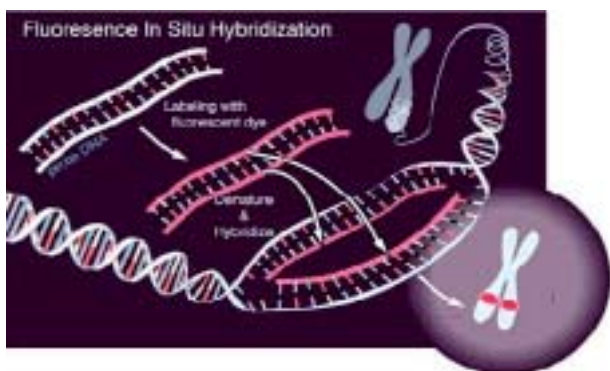
دامنه کار و مهارتی که هم اکنون از آزمایشگاه های انتقال خون انتظار می رود، نیازمند همکاری نزدیک بیمارستان و سرویس های انتقال خون است. اجرای برنامه نوین سازی آسیب شناسی با شبکه های آسیب شناسی می تواند به معنی پشتیبانی ابتدایی کمتر سرویس های انتقال خون از آزمایشگاه های انتقال خون در زمینه هایی همچون آزمایش روتین پس از تولد برای تایید وجود آنتی بادی های شایع گلبول قرمز باشد. برخی از آزمایشگاه های بزرگ انتقال خون بیمارستانی می توانند آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستانی کوچکتر همسایه خود را پشتیبانی نموده و مهارت هایی را که قبلا فقط در مراکز انتقال خون وجود داشت گسترش دهند. در مقابل، مراکز انتقال خون باید فعالانه پشتیبان بیمارستان ها جهت ایجاد و گسترش زیر ساختار نوین فن آوری اطلاعات (IT) برای انتقال خون، ارائه مشاوره بالینی و علمی، آموزش، پژوهش و توسعه باشند.

مشغله بیش از حد در بررسی شرکت نکردند. همه بیمارستانهایی که مصرف بالای خون داشتند دارای سیستم تعیین گروه خون اتوماتیک بودند ولی ۸۲٪ بیمارستان های دارای مصرف کم (کمتر از ۶۰۰۰ واحد خون تحویل شده در سال) و ۷۵٪ بیمارستان های داری مصرف متوسط (بین ۶۰۰۰ و ۱۱۰۰۰ واحد خون تحویل شده در سال) این امکان را داشتند. سطح کارکنان آزمایشگاه در ۹/۲۹ (۳۱٪) بیمارستان های دارای مصرف بالا، ۶/۳۸ (۱۶٪) بیمارستان های داری مصرف متوسط و ۸/۳۹ (۲۰٪) بیمارستان های دارای مصرف پایین خون، پایینتر از حد مطلوب برای کارشان بود.

۶/۲۹ (۲۱٪) آزمایشگاه ها در بیمارستان های دارای مصرف بالای خون ، ۱۰/۳۸ (۲۶٪) آزمایشگاه های بیمارستان های دارای مصرف متوسط و ۱۱/۳۹ (۲۸٪) آزمایشگاه های بیمارستان های دارای مصرف کم توسط کارمندی که فاقد صلاحیت انجام آزمایشات انتقال خون بود اداره می شد. آموزش کارکنان در ۱۲ ماه گذشته برای کارکنانی که به صورت On Call در آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستانی کار می کردند، در ۵/۲۹ (۱۷٪) بیمارستان های دارای مصرف بالا ، ۹/۳۸ (۲۶٪) بیمارستان های دارای مصرف متوسط و ۷/۳۹ (۱۸٪) بیمارستان های دارای مصرف پایین انجام نشده بود .

گروه همکاری آزمایشگاه های انتقال خون پادشاهی متحد بریتانیا پیشنهاداتی در مورد استانداردهای حداقل برای استخدام کارکنان، آموزش، تقویت مهارت و استفاده از فن آوری به آزمایشگاه های انتقال خون بیمارستانی ارائه نموده است . پیشنهادات به تفصیل در این شماره مجله طب انتقال خون (transfusion medicine) چاپ شده اند. اجرای این پیشنهادات برای تامین کارکنان و فن آوری توانمند و مناسب و برآورده ساختن الزامات آموزشی به ویژه در آزمایشگاه های کوچک انتقال خون چالش برانگیز خواهد بود البته گروه همکاری تایید می نماید که بیمارستان ها برای اجرای پیشنهادات نیاز به زمان خواهد داشت. پیش بینی شده که پیش اجرای استانداردها

- 1-Classification of lymphomas
- 2-Chronic myelogenous leukemia
[Philadelphia chromosome t (9, 22)]
- 3- Amplification of Her-2 gene in breast cancer
- 4- Sex chromosomes for genetic gender identity (X and Y)
- 5- Prenatal diagnosis(13,18,21,XY)
- 6- Down syndrome (Trisomy 21)
- 7- Edward syndrome (Trisomy 18)
- 8- Patau syndrome (Trisomy 13)



اساس تکنیک FISH

- ۱ - باز شدن دو رشته DNA و دو رشته پروب توسط حرارت
- ۲ - هیبرید شدن رشته DNA و پروب نشاندار
- ۳ - رنگ آمیزی اختصاصی و دیدن نشان ها توسط میکروسکوپ فلورسنت

محاسن FISH نسبت به کاریوتایپ و PCR

- ۱ - جواب سریع تر (کمتر از ۴۸ ساعت)
- ۲ - قیمت کمتر (زیر صد هزار تومان)
- ۳ - حساسیت بیشتر (تا ۱٪ سلول را تشخیص می دهد)
- ۴ - نیاز به کشت سلول و قطع درمان جهت آزمایش ندارد
- ۵ - نیاز به آموزش طاقت فرسا و تکنیک های پیشرفته و Soft ware ندارد
- ۶ - قابل انجام روی نمونه هایی که به طور روتین به آزمایشگاه فرستاده می شوند مانند: بلوک پارافین، مایعات، اسمیر خون و مغز استخوان

کاربرد و مزایای روش دو رگه سازی در محل

FLOURESENCE IN SITU HYBRIDIZATION (FISH)

دکتر یحیی دانشبد،

بخش هماتوپاتولوژی آزمایشگاه دکتر دانشبد

خانم کبری کلاتی

کارشناس و تکنسین مولکولار پاتولوژی آزمایشگاه دکتر دانشبد

یک تکنیک بسیار حساس برای جدا کردن توالی های DNA یا RNA در بافت و یا تومور سلول های مایع آمیون یا سیتولوژی است که علوم پاتولوژی، بیولوژی سلولی، سیتوژنتیک و مولکولار ژنتیک را به هم مرتبط می سازد.

در این تکنیک سیتوژنتیک وجود یا عدم وجود توالی های خاصی از DNA یا RNA در کروموزوم ها بررسی می شود که این بررسی ها به کمک پروب های فلورسنت صورت می گیرد. پروب ها اغلب قطعات خاصی از DNA دو رشته ای ژنوم انسانی هستند که جدا، غنی و تکثیر شده اند و سپس به وسیله فلورسورکروم نشاندار گردیده اند.

پروب های مذکور فقط با قسمت مشخصی از کروموزوم مورد مطالعه که در مرحله اینترفاز می باشد باند می شوند که این محل ها در صورت اتصال پروب به توالی مورد نظر سیگنال هایی تولید می کند که توسط میکروسکوپ فلورسنت قابل مشاهده می باشند.

کاربرد FISH به طور روزمره در زمینه تشخیص، پیش آگهی، انتخاب دارو و پیگیری درمان و نیز در بسیاری از موارد ژنتیکی از قبیل ناهنجاری های کروموزومی که به صورت های Addition, Deletion, Translocation, Amplification نمایان می شوند و نیز برای مطالعه اختلالات کروموزومی قبل از تولد کاربرد دارد. از جمله سندرم ها و سرطان هایی که در این تکنیک کاربرد دارد شامل موارد زیر می باشند:

سرطان کیسه صفرا: آخرین نتایج پژوهش‌ها از نظر مولکولی و مورفولوژیکی

مترجم

دکتر علیرضا عبدالهی، متخصص آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران آزمایشگاه مرکزی ولیعصر(عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)

Reference : Histopathology 2009,55,218-229.DOI:10.1111/j.1365-2559.2008.03192.x

لغات کلیدی

سرطان کیسه صفرا / دیس پلازی / پاتولوژی مولکولی.

اپیدمیولوژی

سرطان کیسه صفرا یک بدخیمی ناشایع در بسیاری از کشورهای غربی است ولی در بسیاری از نقاط جهان شایع می باشد. بالاترین میزان بروز این سرطان در زنان ساکن هندوستان به میزان بروز ۲۱.۵/۱۰۰.۰۰۰، شیلی با ۱۸.۵/۱۰۰.۰۰۰، پاکستان با ۱۳.۸/۱۰۰.۰۰۰ و اکوادور با ۱۲.۹/۱۰۰.۰۰۰ بوده است. ابتلای بالایی در کره و ژاپن و برخی مناطق مرکزی اروپای شرقی مانند جمهوری چک و اسلواکی نیز گزارش شده است. شیوع قابل توجهی در میان ساکنان ناحیه آدان و سرخپوستان آمریکای شمالی و مکزیکه ها گزارش شده است. سرطان کیسه صفرا تا ۳ برابر در زنان شایع تر از مردان می باشد.

عوامل خطر

سنگ های کیسه صفرا بزرگ ترین خطر در ابتلا به کارسینوم کیسه صفرا هستند. شیوع سنگ صفراوی از ۶۰ تا ۹۰ درصد در مناطق مختلف دنیا گزارش شده است. یک مطالعه بزرگ که به بررسی اثر اتیولوژیک سنگ های کیسه صفرا در بروز سرطان کیسه صفرا پرداخته بود سابقه خانوادگی سنگ در میان افراد مختلف را باعث افزایش احتمال ابتلا به سرطان های صفراوی خارج کیسه صفرا دانسته بود. افزایش قابل ملاحظه اندازه سنگ نیز در افزایش احتمال ابتلا به سرطان های صفراوی خارج کیسه صفرا نشان داده شده است. این اطلاعات را می توان در تصمیم گیری به عمل جراحی کله سیستکتومی (ضرورت انجام آن) در مناطق با شیوع بالای سرطان کیسه صفرا به کار برد. برخی مقالات افزایش در تعداد و اندازه سنگ را به عنوان یک مشخصه از افزایش سن بیماران (تعداد زیاد و اندازه بزرگ سنگ مربوط به سن بالاست و نه سرطان) مبتلا دانسته اند که در بیماران مبتلا به سرطان مشاهده می شود. مواد تشکیل دهنده سنگ و خواص موتاژنیک سنگ های کیسه صفرا قبلا به طور مفصل بدون رسیدن به نتیجه ای بررسی شده است.

رژیم غذایی و چاقی

چاقی با افزایش احتمال ابتلا به سرطان کیسه صفرا ارتباط دارد (چاقی در ارتباط با بسیاری از سرطان های دیگر هم هست). چاقی همچنین با افزایش احتمال ابتلا به سنگ نیز در ارتباط می باشد. دریک مطالعه آینده نگر Cohort که در ژاپن انجام شد افزایش مصرف غذاهای سرخ کردنی و کاهش دفع موفوع کمتر از هر ۶ روز یک بار با افزایش خطر ابتلا به سرطان کیسه صفرا همراه بوده است. در مقابل همین مطالعه نشان داد که میزان بالای مصرف ماهی و لوبیای پخته با کاهش خطر ابتلا به این نوع سرطان در زنان همراه بوده است.

خلاصه

سرطان کیسه صفرا از نظر شیوع در نقاط مختلف جهان تفاوت هایی را نشان می دهد. بیشترین میزان شیوع در هند و شیلی و کمترین میزان در کشورهای غربی می باشد. عوامل خطرزای ابتلا به این سرطان شامل سنگ های سیستم صفراوی و عفونت و ناهنجاری های آناتومیکال سیستم مجاری صفراوی و پانکراس می باشد. این سرطان می تواند از دو مسیر به وجود آید اول ایجاد متاپلازی و سپس دیس پلازی مجاری صفراوی و دوم در اثر تبدیل یک آدنوم اولیه به کارسینوم منشا بگیرد. مورد اول از سایر موارد شایع تر می باشد. چون در نمای ماکروسکوپی ضایعه قابل تشخیص وجود ندارد، این باعث می شود که توصیه شود بررسی میکروسکوپی شامل همه مناطق کیسه صفرا باشد. مرحله بندی دقیق سرطان های مهاجم برای تعیین پیش آگهی بیماری و درمان بسیار با اهمیت می باشد و این کار به نمونه برداری وسیع از تومور احتیاج دارد. تغییرات ژنتیکی حاصل در مراحل پیش تهاجمی و پس تهاجمی خود نشان از دو مسیر متفاوت برای ایجاد این تومور را نشان می دهد. برخی از این تغییرات ژنتیکی با عوامل خطرزای خاصی در ارتباط هستند. برای مثال بیمارانی که با تغییرات مجاری پانکراتوبیلیاری مراجعه می کنند میزان بالاتری از جهش K-ras را نشان می دهند. برخی تغییرات ژنتیکی همراه با تغییرات پیش آگهی است. برای مثال سرطان هایی که P21 را بیان نمی کنند اما P27 را بیان می کنند پیش آگهی بهتری دارند. در حالی که آن هایی که C-erb-B2 را بیان می کنند بدترین پیش آگهی را دارند. مطالعات زیادی برای یافتن شواهد کلینیکی/تصویر برداری و سایر موارد برای پیدا کردن مواردی که همراه احتمال بروز بیشتر ابتلا به سرطان کیسه صفرا است انجام شده است. این مطالعات به خصوص در مناطق با شیوع بالای سرطان کیسه صفرا (که سرطان کیسه صفرا در آنجا یک مسئله مهم بهداشتی است) انجام شده است.

مواد آلاینده و محیط

در یک مطالعه متا آنالیز گسترده این موارد اخیرا بررسی شده است. تعداد بسیار زیادی از فلزات سنگین مثل نیکل و کادمیوم و روی در این مورد موثر شناخته شده اند، اما شواهد آنچنان متقاعد کننده نیستند که ما رابطه ای را در این مورد در نظر بگیریم. نقش اشعه یونیزان و حشره کش های موجود در آب نهرها نیز در این مورد بررسی شده اند که نتایج حاصل نقش متقاعد کننده ای را نشان نمی دهند.

جنسیت

در حال حاضر هیچ اطلاعات متقاعد کننده ای برای بررسی و تایید اینکه این که چرا سرطان کیسه صفرا در زنان شایع تر است وجود ندارد. شیوع بالاتر عوامل خطر مثل سنگ کیسه صفرا و چاقی به عنوان دلایل این قضیه مطرح می باشند. به طور کلی عدم بیان گیرنده های استروژن و پروژسترون در سرطان های کیسه صفرا فرضیه غیر مهم بودن هورمون های جنسی را در بروز سرطان کیسه صفرا قوت می بخشد.

عفونت های صفراوی

مطالعات رابطه قوی بین عفونت های مرکب (چند ارگانیسمی) و عفونت های سالمونلایی را در ابتلا به سرطان کیسه صفرا نشان داده اند. به طور اخص در مناطق آندمیک ابتلا به تب تیفوئید مانند هندوستان. عفونت باکتریایی مزمن کیسه صفرا باعث ساخت مواد کارسینوژن می شود که می تواند یک عامل مهم در پاتوژنز سرطان کیسه صفرا باشد. گونه های هلیکو باکتر در این رابطه مورد توجه بسیاری قرار گرفته اند. یک رابطه بین وجود عفونت هلیکوباکتر پیلوری در مناطق با شیوع بالای سرطان کیسه صفرا نشان داده شده است.

کیسه صفرای Porcelain (چینی)

از قدیم رابطه قوی بین کیسه صفرای چینی و سرطان کیسه صفرا نشان داده شده است. یک کیسه صفرای کلسیفیه با افزایش احتمال ابتلا به سرطان کیسه صفرا همراه می باشد ولی این میزان بسیار پایین تر از آنچه تصور می شد گزارش شده است. همچنین هیچ بیماری با آنومالی های مجاری پانکراتو بیلیاری مبتلا به کیسه صفرای چینی نبوده اند. آنومالی های مجاری پانکراتو بیلیاری از نا هنجاری های بسیار نادر مادرزادی است که به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای ابتلا به سرطان کیسه صفرا شناخته شده اند به خصوص در خانم های جوان غیر مبتلا به سنگ کیسه صفرا یک عامل بسیار مهم است. پس زدن صفرا به داخل مجاری صفراوی به علت آنومالی های مجاری ارتباطی پانکراس و صفرا یک نقش موثر در ابتلا به سرطان کیسه صفرا بازی می کند. برگشت شیره پانکراس باعث تغییرات صفرا و التهاب مزمن و افزایش پرولیفراسیون سلولی می شود که باعث هیپرپلازی سلول های اپیتلیالی و متاپلازی و در نهایت ابتلا کارسینوم به مجاری

صفراوی می شود. جهش K-ras در سرطان های کیسه صفرا که به همراه آنومالی های مجاری اتصالی پانکراس و صفرا می باشد شایع تر است.

بیماری زایی و راه های رشد تومور

دو نوع متاپلازی در مخاط کیسه صفرا مشاهده می شود. سودو پیلوریک و روده ای، به نظر می رسد که هر ۲ نوع به علت التهاب مزمن موجود در کیسه صفرا به وجود می آیند که به علت وجود سنگ در کیسه صفرا بوده است. سرطان کیسه صفرا با هر ۲ نوع متاپلازی اشاره شده ارتباط دارد اما ارتباط قوی تری را با نوع روده ای نشان می دهد. متاپلازی روده ای با افزایش سن افزایش می یابد. دیس پلازی اپیتلیوم در کنار سرطان کیسه صفرا دیده شده است. بیش از ۹۰٪ از سرطان های کیسه صفرا ناحیه ای از سرطان در جا و یا دیس پلازی اپیتلیوم را در مجاورشان نشان می دهند. مورفولوژی اولیه و تغییرات مولکولی موجود این نقش (مراحل دیس پلازی و سرطان درجا و مهاجم) را برای بروز و شروع سرطان کیسه صفرا را محتمل می کند. بیماران با دیس پلازی کیسه صفرا و سرطان در جا حدود ۱۵-۵ سال جوان تر از افراد با سرطان مهاجم هستند. بر طبق مشاهدات ما زمان لازم برای پیشرفت سرطان از دیس پلازی به سمت سرطان پیشرفته حدود ۱۵ سال می باشد.

همانند آنچه در سایر سرطان های دستگاه گوارش رخ می دهد/پیشرفت از آدنوم به آدنوکارسینوم در کیسه صفرا نیز رخ می دهد. ولی بروز این قضیه بسیار متفاوت و از ۰.۱۴٪ تا ۱.۱٪ در نقاط مختلف می باشد. البته در برخی مطالعات این نظریه پذیرفته نشده بود. یک پولیپ با اندازه بزرگ تر از ۱۰ میلی متر ارتباط قوی تری با سرطان دارد. آدنوم های کوچک معمولا از جنس کلسترول/ متاپلاستیک/ هیپرپلاستیک و یا التهابی می باشند. در بررسی یک سری از بیماران ضایعات آدنوماتوز در ۱۵٪ (۱۹٪) بیمار از ۷۹ بیمار با سرطان مهاجم کیسه صفرا شناسایی شد. این مشاهدات فرضیه اینکه سرطان کیسه صفرا به ندرت از یک پولیپ قدیمی سرچشمه می گیرد را تقویت کرد. این مشاهدات همچنین نشان داد که توالی آدنوم- کارسینوم به ندرت در ابتلا به سرطان در کیسه صفرا نقش مهمی ایفا می کند و در اثر تغییرات مولکولی متفاوتی با آنچه در مسیر دیس پلازی- سرطان اتفاق می افتد دارد.

یک مشخصه بارز این تومور این است که درصد بالایی از موارد ابتلا در بررسی ماکروسکوپی برای جراح یا پاتولوژیست قابل مشاهده نیستند. همچنان مناطق دیسپلاستیک هم در مشاهده و بررسی ماکروسکوپی قابل شناسایی نیستند. متأسفانه تغییرات ناشی از سنگ که در بیش از ۶۰٪ موارد در بیماران ساکن در مناطق پر خطر دیده می شود/ ظاهری شبیه به وجود نئوپلازی ایجاد می کنند. سنگ ها رابطه نزدیکی با سرطان دارند. مطالعه سه برش بافتی که ۸۰٪ کیسه صفرا را شامل می شود بیش از ۹۸٪ ضایعات نئوپلاستیک و پره نئوپلاستیک را قابل شناسایی

می کند.

همچنین می تواند به طور مستقیم کبد را درگیر کند. این قضیه اهمیت برداشتن کناره های کبد همراه با لنفادنکتومی و شیمی درمانی را به عنون بهترین درمان برای تومورهای PT2 (تومور های ساب سروزال) رانشان می دهد.

تاریخچه طبیعی بیماری و درمان

سرطان های کیسه صفراوی ابتدایی میزان بقای کلی حدود ۹۰٪ دارند. همانطور که اشاره شد در رابطه با تومورهای مخاطی (PT1a) درمانی به غیر از کله سیستکتومی لازم به نظر نمی رسد. اما برای آنهایی که تهاجم به عضله (PT1b) دارند اختلاف نظر بر سر درمان های کمکی همچنان ادامه دارد.

مطالعات جدید مورفولوژیکی و مولکولی برای تعیین زیر گروه هایی (PT1b) که نیاز به جراحی اضافی دارند لازم به نظر می رسد. میزان بقا برای سرطان پیشرفته کیسه صفرا بسیار پایین و نزدیک ۱۰٪ در ۵ سال است (در مواردی که درگیری سرور همراه و یا بدون درگیری گره های لنفاوی وجود دارد). در حال حاضر شواهد قوی موجود نشان می دهد جراحی رادیکال تنها راه درمان شفا دهنده (curative) برای سرطان کیسه صفرا است. سرطان کیسه صفراوی ساب سروز (PT2) میزان بقای بهتری دارد اگر کله سیستکتومی وسیع همراه با برداشتن حاشیه های کبد/ گره لنفاوی اطراف و کموتراپی همراه برایش انجام شود. Gemcitabin بهترین داروی شناخته شده برای درمان این بیماری است. به هر صورت امروزه درمان های غیر استاندارد به خصوص در نواحی جغرافیایی با شیوع و خطر پایین انجام می شود. اگر چه برداشتن مجرای اصلی صفراوی همراه با پیدا کردن لنف نودهای بیشتری نیست اما باید برای بیمارانی که لبه های مجاری سیستیک درگیر دارند انجام می شود زیرا در بیش از یک سوم موارد عود و باقیمانده تومور در مجرای اصلی صفراوی دیده شده.

تجزیه و تحلیل های کاملی لازم است برای اینکه تعیین کند آیا جراحی وسیع و شیمی درمانی در بیمارانی با بدخیمی پیشرفته PT3 و یا PT4 دارند باعث افزایش بقا می شود یا نه؟

تغییرات مولکولی و ژنتیکی در بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا

اطلاعات موجود با توجه به پیشرفت های مولکولی و ژنتیکی در مورد سرطان های کیسه صفرا بسیار محدود می باشد. همانند سایر بدخیمی ها سرطان کیسه صفرا حاصل تجمع یک سری اختلال ژنتیکی می باشد.

نتایج اولیه نشان می دهد که جمع شدن یک سری اونکوژن ها و تومور ساپرسور ژن ها و ژن های ترمیم کننده DNA همراه با ناپایداری Microsatellite و تغییرات اپی ژنتیک که با متیلاسیون مناطق پروموتور ژن ها مشخص می شود از علل ژنتیکی و مولکولی ایجاد این سرطان هستند. تا به حال نتوانسته ایم یک توالی از اتفاقاتی را که باعث سرطان کیسه صفرا می شود

سرطان های اتفاقی (Incidental) به صورت سرطان های کشف شده به صورت اتفاقی در حین کله سیستکتومی تعریف می شود. این سرطان ها شیوع متفاوتی از ۰.۱۴٪ تا ۶.۱٪ دارند که بسته به شیوع آن منطقه متفاوت است. در مناطق با شیوع پایین بررسی دقیق ماکروسکوپی در کیسه صفراوی بدون فیروز و با دیواره ضخیم کفایت می کند و این امر از بار اضافی بر روی دوش دپارتمان های پاتولوژی می کاهد و صرفه جویی در هزینه حاصل می شود. در هر صورت کالج سلطنتی پاتولوژیست ها در انگلستان اعلام کرده است که تمام نمونه های پاتولوژی کیسه صفرا می بایست بررسی میکروسکوپی شوند زیرا احتمال از دست دادن یک پاتولوژی مهم با وجود ظاهر مورفولوژیک کاملا طبیعی وجود دارد. همچنین تعدادی از یافته های تصویربرداری مثل ضخامت کیسه صفرا، طول کیسه صفرا و میزان سنگ موجود می توانند از عوامل موثر برای انتخاب بیماران برای جراحی باشند زیرا این موارد با افزایش شانس ابتلا به سرطان کیسه صفرا در جمعیت های با شیوع بالای سنگ کیسه صفرا رابطه دارد. کله سیستکتومی در تمام بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه که توده ای در کیسه صفرا دارند توصیه می شود. این توصیه به علت رابطه خیلی قوی این موارد با سرطان های مهاجم کیسه صفرا است.

سرطان های کیسه صفرا بر اساس میزان نفوذشان در دیواره تقسیم بندی می شوند بر این اساس به دو گروه ابتدایی (early) که به صورت نفوذ تومور به مخاط و لایه عضلانی است (با توجه به این نکته که کیسه صفرا زیر مخاط ندارد) و پیشرفته که مشخصه آن نفوذ به سرور و زیر سرور است تقسیم می شود. بررسی کامل نمونه های حاصل از جراحی تنها راه برای تعیین میزان انفیلتراسیون تومور است. به علاوه مجاری سیستیک و حاشیه های کبد برای بررسی میزان انفیلتراسیون تومور باید بررسی شود. تومورهای ابتدایی همیشه همراه با تمایز بهتری هستند و تومورهای پیشرفته تا ۸۵٪ تمایز متوسط و یا ضعیف دارند. عوامل پیش بینی کننده در کارسینوم کیسه صفرا شامل درجه، عمق ارتشاح در دیواره و درگیری غدد لنفاوی می باشد. شایع ترین نوع هیستولوژیک مشاهده شده آدنوکارسینوم است که تقریباً شامل ۹۸٪ از موارد سرطان های کیسه صفرا می شود. دو سوم این ها تمایز متوسط تا ضعیف دارند. ساب تیپ های توبولو میکروپاپیلاری بیشترین انواع را شامل می شوند. برخی مطالعات نشان داده اند که سرطان های میکروپاپیلاری در کشورهای غربی در مقایسه با ژاپن بسیار نادر می باشد و پاسخ بهتری از نظر بقا به جراحی می دهند. سایر موارد که از نظر پاتولوژی بسیار نادر هستند شامل انواع اسکواموس/ آدنواسکواموس و کارسینوئیدها/سرطان های بدخیم گوارشی/ malignant gastrointestinal stromal tumor / and small cell carcinoma می باشد.

پخش شدن تومور بیش تر از طریق سیستم لنفاوی است اما

را به روشنی و قاطعیت بیان کنیم.

K-ras

طیف وسیعی از اشکال متفاوت سرطان کیسه صفرا با جهش ژن K-ras نشان داده شده است. همچنین مطالعاتی هستند که جهشی را در این ژن نشان نداده اند و برخی دیگر ۵۰٪ تا ۴۰٪ این موتاسیون را نشان داده اند. بیماران که نا هنجاری pancreatobiliary duct دارند.

میزان بالاتری از جهش ژن K-ras را نشان می دهند. در مقایسه با افرادی که این جهش را ندارند. جهش های ژن K-ras هیچ گاه در سرطان های همراه با یک آدنوم نشان داده نشده است. این نتایج نشان می دهد که ۲ مسیر ژنتیکی مختلف برای ایجاد ۲ شکل متفاوت از این نوع سرطان وجود دارد.

P53

جهش های این ژن در موارد کمی در مراحل ابتدایی سرطان دیده شده ولی در مراحل پیشرفته سرطان به راحتی دیده می شود. جهش ژن TP53 و تجمع بعدی P53 در ۷۰-۲۷٪ از سرطان های کیسه صفرا شناخته شده است. مطالعات مولکولی مشخص کرده اند که جهش های بین آگرون ۵ و ۸ ارتباط مستقیمی با اختلال فعالیت ژن P53 دارد که در بیماران در ۲ ناحیه با شیوع بالای سرطان کیسه صفرا دیده شده است (ژاپن و شیلی) که نمود دیگری از تاثیر جغرافیایی در نوع سرطان کیسه صفرا است.

P21 CDKN1A

بیان این مهارکننده / cyclin-dependent kinase p21 در ۲۸٪ از بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا گزارش شده است. از نظر کلی P21 تاثیر خاص و شناخته شده ای بر روی بقای بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا ندارد. بیان ایمونوهیستوکمیکال P21 همراه با سایر ژن ها مثل P27 و P53 با میزان بقای این بیماران مرتبط دانسته شده است. بیماران که P21 را بیان نمی کنند و جهش ژن P53 بقای بیشتر و طولانی تری نسبت به بیماران که P21 را بیان می کنند و جهش P53 را دارند. از جهت دیگر بیماران که P21 را بیان نمی کنند اما بیان P27 را دارند بقای بهتری در مقایسه با افرادی دارند که هر ۲ ژن را بیان می کنند.

P16/CDKN2/INK4

غیر فعال شدن این ژن سرکوب کننده تومور یک اتفاق بسیار شایع در سرطان های انسانی است. حذف این ژن در نواحی 9P21 در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا مشاهده شده است. در یک بررسی از مواردی که ما داشتیم غیر فعال شدن ژن P16 در ۴۱٪ و یا از دست رفتن Heterozygosity در ۱۱٪ موارد و متیلاسیون در ۲۴٪ موارد دیده شد، به علاوه واکنش ایمنی بیش تری در اپیتلیوم نرمال بافت بیماران با سرطان کیسه صفرا دیده شد (در ۵۰-۹۰٪ سلول ها) دیده شده همچنین کاهش این واکنش ایمنی در دیس پلازی و یا آدنوم در

بیش از ۵۰٪ موارد و کارسینوم در ۱۰-۵۰٪ موارد دیده شد. غیر فعال شدن ژن P16 با پیش آگهی بد تر بیماری در ارتباط است که در بیشتر موارد با جهش K-ras دیده می شود.

سیکلوآکسیژناز ۲

قدم مهم برای تبدیل آراشیدونیک اسید آزاد به پروستاگلاندین توسط آنزیم سیکلوآکسیژناز کاتالیز می شود. یکی از ایزوفرم های آن به نام COX2

در تنظیم مثبت رشد و توسعه تومور دخالت دارد. در مطالعات ایمونوهیستوکمیکال، اپیتلیوم طبیعی واکنش زایی برابر ۱۴٪ برای COX2 دارد در حالی که همین فاکتور در اپیتلیوم دیس پلاستیک برابر ۷۰.۳٪ است. در آدنوکارسینوم ها این نسبت از ۵۹.۲٪ تا ۷۱.۹٪ متغیر است که نشان می دهد این آنزیم در مراحل اولیه ایجاد سرطان کیسه صفرا دخیل است. همچنین افزایش ساخت رگ های جدید در این بیماران توسط این آنزیم COX2 می تواند در پیش آگهی بد سرطان کیسه صفرا موثر باشد.

ناپایداری Microsatellites

در مطالعه حاضر میزان بسیار بالایی از ناپایداری Microsatellites در ۱۰٪ بیماران دیده شد. این تغییرات همچنین در ۳۳٪ از نواحی با متاپلازی های روده ای و در ۸۳٪ از دیس پلازی های مجاور نواحی سرطانی دیده شده است. اما این ناپایداری ها در ضایعات التهابی مشاهده نشد. به عبارت دیگر وجود نا پایداری های Microsatellites از اولین مراحل فرایند سرطانی شدن کیسه صفرا وجود دارد ولی باید گفت این پدیده فقط در زیر گروه خاصی از بیماران مشاهده می شود.

عوامل رشد اندوتلیال عروق

مطالعات بسیاری نشان داده اند که با پیشرفت سرطان کیسه صفرا بیان فاکتور عوامل رشد عروقی (VEGF) افزایش پیدا می کند از آنجایی که بافت عروقی کارآمد برای رشد و متاستاز تومور های توپر حیاتی می باشد می توان از این مسئله به عنوان یک هدف مناسب در درمان استفاده کرد. مسیر P53-VEGF می تواند رگ سازی را در سرطان کیسه صفرا تنظیم کند. آنالیز VEGF همراه با P53 می تواند در پیش بینی میزان رگ سازی تومور در سرطان کیسه صفرا موثر باشد. فاکتورهای بیان شده در هنگام هیپوکسی در تعداد زیادی از سرطان های کیسه صفرا دیده می شوند که با بیان بیش تر فاکتور رشد عروقی و آنژیوژنز ارتباط مستقیم و قوی دارند. میزان توده رگ های کوچک (Density) به عنوان یک عامل تعیین پیش آگهی مستقل در سرطان های کیسه صفرا به کار می رود. $(P=0.001, \text{ratio}=3.3)$.

به نظر می رسد که میزان آنژیوژنز وابسته به تومور در بیماران با سرطان کیسه صفرا قابل جراحی یک فاکتور پروگنوستیک بسیار موثر می باشد که در تصمیم گیری برای درمان های مکمل بعد از جراحی نیز موثر می باشد.

القا بیان Nitric oxide synthase

اکسید نیتریک با القا نیتریک اکساید سنتز (iNOS) تولید می شود. iNOS یک فاکتور مهم در شروع التهابات به خصوص التهابات مزمن است همچنین می تواند سبب جهش ژن ها شود. نشان داده شده است که iNOS در بیش از ۸۵.۷٪ از موارد کله سیستیت مزمن و ۱۰۰٪ از موارد کله سیستیت با آدنومیوما و ۷۰.۸٪ از آدنوکارسینوم ها بیان می شود.

Fragile Histidine Triad Gene

فقدان و یا کاهش قابل توجه واکنش ایمنو هیستوکیماکال ژن هیستیدین شکننده همراه با از دست دادن آلل های آن تقریباً در تمام سرطان های کیسه صفرا دیده می شود. این تغییرات در مراحل اولیه از توالی ایجاد و پیشرفت بدخیمی دیده می شود که نشان می دهد این ژن یک ژن سرکوب کننده تومور است که در پاتوژنز این سرطان نقش دارد.

hTERT/TELOMERASE

یک مطالعه که به بررسی این ژن پرداخته بود به افزایش میزان بیان این ژن (که یک زیر واحد کاتالیتیک تلومراز است) در حالات مختلف اشاره کرده. بیان این ژن در بافت نرمال ۳٪ و در اپیتلیوم رزتره شده ۴٪، در دیس پلازی با درجه پایین ۲۵٪ و در دیس پلازی با درجه بالا ۸۲٪ و در آدنوکارسینوم ۹۳٪ بوده است. سایر مطالعات هم حدود ۶۶ تا ۷۳ درصد بیان این ژن را در سرطان کیسه صفرا نشان داده اند.

C-erb-B2

انکوژن C-erb-B2 پروتئینی است با خاصیت شدید تیروزین کینازی که بسیار زیاد با فاکتور رشد اپیدرمی هومولوگ می باشد. در مطالعات ایمنو هیستوکیماکال این ژن افزایشی در بیان آن در دیس پلازی ها و آدنوم ها دیده نمی شود اما مثبت شدن آن از ۱۰ تا ۴۶.۵ درصد در آدنو کارسینوم ها دیده شده. در مطالعه دیگری بیان HER2/neu در ۲۸٪ از سرطان های کیسه صفرا مشاهده شد و رابطه مستقیمی با میزان گستردگی تومور داشته بنابراین بیان آن می تواند نشانگری برای پیش آگهی بد باشد.

Adhesive Molecules

کاهش بیان این ژن ها با افزایش نفوذ سرطان کیسه صفرا به ساب سروز مشخص شده است. بیان سیتوپلاسمیک و هسته ای β -catenin در سرطان ها با پیش آگهی بهتری همراه است. یک مطالعه بر روی CD54 (یک مولکول اتصالی داخل سلولی است) نشان داد که در ۱۴.۳٪ از آدنوم ها و ۳۹.۱٪ از کارسینوم ها مشاهده می شود. اختلال در بیان CD44 و وارباسیون های آن که شامل CD44V-CD56, CD99 و carcinoembryogenic antigen می باشد در پیشرفت تومور و متاستاز دخالت دارد.

متیلاسیون و سرطان کیسه صفرا

هیپرمتیلاسیون در نواحی پروموتور ژن مکانیسم اپی ژنتیک شایع در مهار ژن های سرکوبگر تومور است. وجود آن به عنوان یک نشانگر تومور برای بررسی پیش آگهی و عود کاربرد دارد. در آزمایشگاه ما در بین ۱۰۹ مورد از سرطان پیشرفته مورد بررسی ما رابطه بسیار محکمی بین میزان بقا و میزان متیلاسیون ژن PV3 پیدا کردیم (MGMT(P<0.006),DCL1(P<0.006),P<0.044).

تومورهای ساب سروز با اندکس متیلاسیون ≤ 0.4 با میزان بقای کم رابطه داشته اند $p<0.001$.

آنالیزهای مولتی واریانت نشان داد که ژن MGMT یک فاکتور مستقل پیش آگهی در میزان بقای بیماران است ($P<0.01$) و این امر نشان دهنده فرایند اپی ژنتیک درگیر در ایجاد این بیماری است و از طرف دیگر نشان دهنده نقش اپی ژنتیک به عنوان عامل پیش بینی کننده است. سایر مطالعاتی که بر روی سرطان کیسه صفرا انجام شده است نشان دهنده میزان بالای متیلاسیون در ژن FHIT(۶۶٪) و SEMA۳B (۹۲٪) و شیوع متوسط در BLU (۲۶٪) و DUTTI (۲۲٪) و یک شیوع بسیار پایین در ژن های RASSF1A (۸٪) و HMLH۱ (۴٪) بود.

سایر ژن ها

با استفاده از مشخص کردن آلل ها برخی از مناطق ژن ها به عنوان مناطقی که سرکوب کننده های ژن را در اختیار دارند تا حدودی شناسایی شده اند و این ژن ها در بروز سرطان کیسه صفرا دخالت دارند. این تحقیق هنوز در مراحل ابتدایی اش می باشد و از میان این ژن ها می توان به

3P(20-52%);5q21(APC-MCC6-66%);8P22-24(22-44%); 13q14(Rb 20-30%);18q22(DCC 18-31%)and DPC4(19%)

اشاره کرد.

زیست نشانگرها و حساسیت های ژنتیکی

سابقه خانوادگی سرطان و حساسیت ژنتیکی برای بروز سرطان موضوعی بسیار در خور توجه می باشد. امکان تعریف گروه هایی از بیماران که در معرض بالای ابتلا به نوع خاصی از تومور هستند مورد توجه قرار گرفته است. به خصوص وقتی که کیسه صفرا به عنوان ارگانی که دسترسی بسیار سختی دارد و در عین حال بسیاری از اشکالی که در تصویربرداری دیده می شود به علت میزان زیاد شیوع سنگ در این افراد می باشد نه سرطان. داشتن زیست نشانگرهای سرولوژیک برای تعیین اولویت جراحی در برخی از گروه های انتخاب شده بسیار ارزشمند می باشد. در این مورد بسیاری از مواردی که از نظر پلی مورفیسم ژنتیکی بررسی شده اند حامل ژن های CA125, CA242 بوده

اند که وقتی با هم بررسی می شود ارزش بسیار زیادی جداسازی بیماران با سرطان کیسه صفرا از سنگ ها کیسه صفرا با حساسیت و ویژگی بالا دارند. هپاریناز و فاکتور α -1 تولید شده در اثر هیپوکسی به میزان زیادی در سرطان های کیسه صفرا بیان می شوند و با بقای کم بیماران رابطه دارند. مشخص شده است که آلل D در گیرنده های پروتئین وابسته به پروتئین LRPAP1 که به صورت پلی مورفیسم حذف/اضافه می باشد و با فنوتیپ تسریع کننده کند NAT2 و X+ و هاپلوتیپ D از آپو لیپوپروتئین B رابطه دارند می تواند به عنوان تنظیم کننده برسرطان کیسه صفرا به صورت مستقل از وجود سنگ عمل کنند. پلی مورفیسم CYP1A1 Ile462 Val و پرو پلی مورفیسم TP53 Arg 7 باعث افزایش احتمال ابتلا به سرطان کیسه صفرا به ترتیب در زنان و مردان ژاپنی دیده شده است، که نشان دهنده این است که ژنوتیپ ile/val وال GSTP1 همراه با افزایش احتمال ابتلا به سرطان کیسه صفرا می باشد. پلی مورفیسم The HOGG1 Ser326Cys با افزایش احتمال ابتلا به سرطان کیسه صفرا می باشد اما این گزارش ها می بایست توسط مطالعات بزرگ تر تایید شوند.

نتیجه گیری

مسائل سرطان کیسه صفرا با اختلاف نظرهای زیادی بین پزشکان همراه است. در کشورهایی مثل انگلستان این نوع سرطان بسیار نادر می باشد و در اکثر مواقع در مراحل قبل از تهاجمی شدن به دلایل دیگری برداشته می شود. از طرف دیگر در کشور های با شیوع بالا مثل شیلی سرطان مهاجم کیسه

صفرا یک مشکل مهم بهداشتی منطقه تلقی می شود. برای مقاصد اپیدمیولوژیکی سرطان های کیسه صفرا با سایر سرطان های مجاری صفراوی یک جا طبقه بندی می شوند. جدا کردن این ۲ دسته بندی برای مقایسه اطلاعات موجود در کشورهای مختلف و همچنین مقایسه آن ها در زمان های متفاوت و مشاهده تغییرات حاصل از این اهداف اطلاعات ارزشمندی را برای پیدا کردن عوامل خطر این بیماری حاصل می آورد. البته ما می دانیم که تغییرات متاپلازی- دیس پلازی شایع ترین مسیر برای بروز سرطان کیسه صفرا است و همچنین یک سری تغییرات ژنتیکی مهم برای بروز آن پیدا شده است اما همچنان کار زیادی برای مشخص شدن کامل موضوع وجود دارد. ما باید مطمئن باشیم که پاتولوژیست ها هم در نقاط مختلف جهان نیز همچنان از لغات و ترم های یکسانی برای بیان یک پدیده واحد استفاده می کنند. برای مثال این موضوع در سرطان های قسمت های فوقانی دستگاه گوارش از اهمیت زیادی برخوردار بود. در مراحل انتهایی سرطان کیسه صفرا که از نظر کلینیکی نیز بیماری تشخیص داده شده است کارهای بیشتری برای مشخص کردن تغییرات ژنتیکی و همچنین اهداف مولکولی برای تعیین دارو می بایست انجام شود. مشکل در تشخیص این سرطان ها اهمیت تلاش بیشتر برای پیدا کردن نشانگر های سرمی را نشان می دهد. تمام موارد گفته شده نشان می دهد که رشد و بزرگ شدن این تومورها مشکلاتی را فراهم می آورد که جز با تلاش جهانی قابل حل کردن نیست.

این مطالعه به طور اخص توسط گرانت DIUFRO and CTI-Salud PBCT-06 حمایت شده است.

۴ - اختلالات در متابولیسم کارنیتین

۱-۴ - کمبود CPT 1 و CPT 2

۲-۴ - کمبود کارنیتین ترانس لوکاز

۵ - اختلالات هورمونی

۱-۵ - هیپوتیروئیدیسم

۲-۵ - هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

۱ - اختلالات آسیدهای آمینه

۱-۱ - فنیل کتونوریا (Phenylketonuria, PKU)

PKU به علت اختلال در تجزیه اسید آمینه، فنیل آلانین، به وجود می آید. در PKU این اسید آمینه به همراه پروتئین از طریق مواد غذایی جذب بدن می شود و نمی تواند در کبد به Tyrosine تبدیل شود. علت این بیماری اختلال در آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز و همچنین به ندرت در کو فاکتور تتراهیدروبیوپترین (BH4) می باشد. اختلال در BH4 به اختلال در تولید تتراهیدروبیوپترین از GTP و در دی هیدروپتریدین ردکتاز منجر می شود. این عوامل باعث تجمع فنیل آلانین در بدن می گردد. عواقب این بیماری بستگی به میزان غلظت فنیل آلانین در بدن دارد که بر همین اساس این بیماری دسته بندی می گردد. از هر ده هزار نفر یک نوزاد مبتلا به این بیماری می باشد. این بیماری یک بیماری اتوزم است که ژن آن به صورت مغلوب به ارث می رسد.

PKU کلاسیک

در صورت عدم درمان در شش ماه اول این بیماری کمتر محسوس می باشد. استفراغ و اختلال در رشد، اگزما و بوی ناخوشایند مانند ادرار موش (ناشی از دفع فنیل استات) از علائم اولیه این بیماری می باشند. در نوع کلاسیک PKU بالا بودن میزان غلظت فنیل آلانین، اختلالاتی در رشد مغز و نیز زیان های عصبی غیر قابل برگشت به دنبال خواهد داشت. علاوه بر آن از سنتز Neurotransmitter و ملانین جلوگیری می شود. این بیماری خیلی زود می تواند به تاخیر رشد روانی و حرکتی به همراه ناآرامی، هیجان، تشنج، هیپرتونی عضلانی، میکروسفالی، اختلال در رشد تکلم و عقب ماندگی روانی منجر گردد، چشمان آبی و پوست و موی روشن نیز از عواقب اختلال در تولید ملانین می باشد.

PKU خفیف، هیپرفنیل آلانمی خفیف، حساسیت

BH4

بر اساس غلظت فنیل آلانین در خون نوع خفیفتر این بیماری نیز مشاهده می شود. در PKU خفیف به درمان نیاز ندارد و کاهش غلظت خود به خود فنیل آلانین تا حد نرمال بدون رژیم غذایی امکان پذیر می باشد. تجربه نشان داده است که مصرف

بیماری های

متابولیک ارثی نوزادان

نسرین حمیدی زاده (Ph.D)، ایمونولوژیست

آزمایشگاه دکتر دانشبد

۱ - اختلالات آسیدهای آمینه

۱-۱ - فنیل کتونوریا

۲-۱ - تیروزینمی

۳-۱ - Disease Syrup Urine Malpe (MSUD)

۴-۱ - هموسیستینوری

۲ - اختلالات در بتا-اکسیداسیون اسیدهای چرب

۱-۲ - کمبود MCAD

۲-۲ - کمبود LCHAD

۳-۲ - کمبود VLCAD

۴-۲ - کمبود MAD

۳ - اختلالات اسیدهای آلی

۱-۳ - پروپیونیک اسیدمی

۲-۳ - متیل مالونیک اسیدمی

۳-۳ - گلووتاریک اسیدوریا تیپ ۱

۴-۳ - ایزوووالریک اسیدمی

۵-۳ - کمبود HMG-CoA Lyase

۶-۳ - کمبود بتا کتوتیولاز

۷-۳ - کمبود MCC-3

۸-۳ - کمبود بیوتینیداز

۹-۳ - گالاکتوزمی

BH4 در درمان این نوع PKU موثر بوده است.

۲-۱ - تیروزینمی

تیروزین یک اسید آمینه می باشد که در بدن از طریق مواد غذایی جذب می شود. منابع دیگر این اسید آمینه، تجزیه پروتئین در بافت ها و هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین می باشد. افزایش میزان تیروزین در پلاسما به عنوان هیپر تیروزینمی قلمداد می شود که عامل آن اختلالات آنزیمی در تجزیه تیروزین می باشد. تایروزینمی یک اختلال آتوزوم می باشد که ژن آن به صورت مغلوب به ارث می رسد.

تیروزینمی تیپ یک

در اثر نقص Fumarylacetoacetat-Hydrolase (FAH) می باشد. این امر موجب ازدیاد Succinylaceton که تاثیرات الکالی دارد و احتمالا در رشد آدنوم های بد خیم در کبد شرکت دارد، می شود. از هر صد هزار نوزاد یک نوزاد به این بیماری مبتلا می باشد.

تیروزینمی تیپ دو

در تیپ دو کمبود اولین آنزیم،

Tyrosine Aminotransferase (TAT)، در تجزیه تیروزین موجب ازدیاد تیروزین می گردد. بالا رفتن تیروزین موجب تغییرات در چشم و پوست را به دنبال خواهد داشت ولی به تجمع Succinylaceton منجر نمی شود.

تیروزینمی تیپ سه

این نوع تیروزینمی در اثر تاخیر در تکامل آنزیم 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase (4-HPPD) بوجود می آید.

علائم تیپ یک

در نوع حاد آن این اختلالات قبل از ۶ ماهگی آغاز می شود در صورت تغذیه نرمال این گونه نوزادان ابتدا علائمی مانند ضعف مکندهگی، اسهال، استفراغ و اختلال در رشد ظاهر می شود. در صورت وخیم تر شدن عملکرد کبد، به هماتوم و هماتوری منجر می شود. علائم دیگر در صورت پیشرفت بیماری، اغما می باشد و در صورت از کار افتادن کبد به کما منجر می شود. در صورت عدم درمان زود هنگام این گونه نوزادان قبل از شش ماهگی می میرند. در نوع خفیف تر، علائم آن در ۶ تا ۱۲ ماهگی و نیز در نوع مزمن علائم بعد از یکسالگی ظاهر می شوند. اختلال در رشد، استفراغ و اسهال و متعاقبا هیپاتومگالی، سیروز کبد، کارسینوم هیپاتو سلولار از علائم دیگر این بیماری می باشد.

علائم تیپ دو

افزایش غلظت تیروزین موجب بیماری های چشمی مانند حساسیت به نور، قرمزی و درد قرنیه و غیره را به دنبال دارد.

علائم تیپ سه

علائم تیپ سه بی حالی و اغما می باشد و هیچگونه اختلال در کبد مشاهده نگردیده است.

۳-۱ - Disease Syrup Urine Malpe (MSUD)

MSUD در اثر اختلال در تجزیه اسیدهای آمینه لوسین، ایزولوسین و والین به وجود می آید. این اسیدهای آمینه در کبد، ماهیچه ها و کلیه تجزیه می شوند. نقص آنزیم منجر به تجمع و ازدیاد غلظت اسیدهای آمینه نامبرده و نیز کتواسیدها در پلاسما و ادرار می گردد. افزایش غلظت لوسین و α -Ketoisocaperone Acid از اهمیت بیشتری برخوردار می باشد زیرا این دو از فعالیت آنزیم های دیگر نیز جلوگیری می کنند و به کتوزیس، هیپوگلیسمی و اسیدوز منجر می شود. به خصوص افزایش غلظت لوسین و α -Ketoisocaperone Acid اختلال در سیستم مرکزی اعصاب را به دنبال دارد و منجر به هیپرتونی، اغما، تشنج و کما می گردد. در صورتی که فعالیت این مجموعه آنزیم ها کاملا متوقف شود خطر مرگ این نوزادان را به دنبال دارد. از هر ۵۰ هزار نوزاد یک نوزاد مبتلا به این بیماری می باشد.

MSUD (بیماری ادرار شربت افراپی) کلاسیک در هنگام تولد غیر محسوس می باشد ولی علائم آن به محض افزایش لوسین و α -Ketoisocaperone Acid در خون و بافت چهار روز پس از تولد، ظاهر می گردد که این علائم عبارتند از افزایش آپاتی، ضعف مکندهگی، هیپرتونی عضلانی و تشنج مغزی، غش تا حد کما، جیغ کشیدن و بوی زننده ادرار که بوی شربت افرا می دهد، می باشد. در صورت عدم درمان سریع، این بیماری منجر به مرگ نوزادان در اولین سال زندگی می شود. در نوع خفیف این بیماری علائم از دو سالگی ظاهر می شود بدین صورت که رشد حرکتی و عصبی این گونه نوزادان به تعویق می افتد و غلظت متابولیت ها در خون و بافت افزایش می یابد.

۴-۱ - هموسیستینوری

هموسیستین از تجزیه متیونین بوجود می آید. علت اصلی نوع کلاسیک این بیماری نقص کامل آنزیم Cystathionin- β -Synthase می باشد که یک بیماری آتوزوم و ژن آن به صورت مغلوب به ارث می رسد. از هر ۱۵۰ هزار نوزاد یک نوزاد به این بیماری مبتلا می باشد. بر اثر نقص این آنزیم میزان غلظت متیونین و هموسیستین افزایش می یابد که منجر به اختلالاتی مانند جراحت رگ های خونی و تصلب شرائین زود هنگام به همراه ترمبوز و آمبولی در مغز، قلب و کلیه می شود. هموسیستین همچنین باعث ایجاد شبکه کولاجن، به طوری که موجب اختلالاتی در اسکلت و ارگان حرکتی می شود و باعث فعالیت بیش از حد فاکتورهای رشد می گردد. در نوع دیگر آن که تبدیل

۳-۲ - کمبود VLCAD = Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase

کمبود VLCAD منجر به اختلال در مرحله اول β -Oxidation در چرخه کارنیتین و در نتیجه باعث کاهش انرژی می شود. این آنزیم اسیدهای چرب با زنجیره های کربنی بین ۱۶-۲۰ را به اسیدهای چرب با زنجیره های کوتاهتر تبدیل می کند.

در صورت عدم درمان عوارض شدیدی به دنبال خواهد داشت. به طور مثال احتمال به کما رفتن نوزادان در اثر گرسنگی زیاد و نیز در اکثر بیماران کاردیومیوپاتی مزمن را به همراه خواهد داشت. علائم آن در این گونه بیماران شبیه علائم کمبود MCAD خفیف می باشد.

۴-۲ - کمبود

Multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MAD)

(GLUTARASIDURIA Type I)

کمبود MAD که علت آن کمبود آنزیم Multiple-Acyl-CoA-Dehydrogenase می باشد، منجر به اختلال در انتقال الکترون بر روی Electronen-Transfer-Flavoprotein (ETF) بر اثر کمبود ETF-Dehydrogenase می باشد. در نتیجه انتقال هیدروژن به چرخه تنفسی به منظور تامین انرژی انجام نمی پذیرد. در صورت عدم درمان منجر به مرگ نوزادان در هفته های اول زندگی می شود. در نوجوانان این کمبود با هیپوگلیسمی، اسیدوز متابولیکی، هیپاتومگالی و ضعف عضلانی همراه می باشد و در صورت شدت روند این بیماری به نقص جسمانی منجر می شود.

۳ - اختلالات اسیدهای آلی

۱-۳ - پروپیونیک اسیدی

این اختلال در اثر نقص در Propionyl-CoA-Carboxylase می باشد این آنزیم Propionyl-CoA را به Methylmalonyl-CoA تبدیل می کند و بیوتین به عنوان کو فاکتور در این واکنش موثر می باشد. Propionyl-CoA در هنگام تجزیه اسیدهای آمینه (ایزولوسین، والین، میتونین و Threonin) از اسیدهای چرب با زنجیره فرد و کلسترول بوجود می آید. نقص این آنزیم منجر به تجمع اسیدپروپیونیک و تولید مواد دیگری که در اثر این تجزیه بوجود می آیند، می گردد که آنها نیز متقابلاً از فعالیت این آنزیم جلوگیری می کند. این امر علائمی مانند اسیدوز متابولیکی (کتواسیدوزیس، هیپرلاکتاتمی) هیپرآمونمی و هیپرگلیسمی را به دنبال خواهد داشت.

یک قسمت از Propionyl-CoA از طریق اتصال به کارنیتین و تشکیل پروپیونول کارنیتین از طریق ادرار دفع و بدین ترتیب از سمی بودن آن جلوگیری، ولی به کمبود کارنیتین منجر می شود. از هر صد هزار نفر یک نوزاد به این بیماری

هموسیستتین به Methionin synthase می باشد، متوقف می شود. (Methylcobalamin (B12) در فعالیت این آنزیم نقش موثری دارد. در تبدیل هموسیستتین به Methionin آنزیم دیگری به نام Methylentetrahydrofolat-Reductase (MTHFR) که تولید 5-Methyltetrahydrofolat را از Tetrahydrofolate تسریع می بخشد، موثر می باشد.

در هموسیستینوریا نوع کلاسیک می توان از علائمی در چشم، اسکلت، رگ های خونی و علائم عصبی نام برد. نوزادان ابتدا عادی به نظر می رسند. پیشرفت علائم تا حدودی شبیه علائم در سندرم مارفان می باشد. نزدیک بینی، تغییرات اسکلتی، پوکی استخوان و بلندی بیش از حد قد از علائم دیگر این بیماری است. با بالا رفتن سن به دلیل جراحی رگ ها، ترمبوز و آمبولی افزایش پیدا می کند. عقب ماندگی حرکتی و تشنج مغزی و رفتار غیر عادی نیز مشاهده می گردد. همچنین اپیلیسی، اختلالات عصبی و روانی، ترومبوز در صورت کمبود MTHFR بوجود می آید و نیز کمبود ویتامین B12 موجب کم خونی، تشنج و عقب ماندگی ذهنی در این بیماری می گردد.

۲ - اختلالات در بتا-اکسیداسیون اسیدهای چرب

۱-۲ - کمبود MCAD=Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase

Dehydrogenase

کمبود MCAD از شایع ترین اختلالات در β -Oxidation اسیدهای چرب با زنجیره متوسط می باشد. از هر ده هزار کودک یک کودک به این بیماری مبتلا می گردد. کمبود MCAD بین ماه سوم و پانزدهم و متعاقباً در ۱۴ سالگی قابل تشخیص است. هنگام گرسنگی و یا عفونت معده، روده و راه های تنفسی که تجزیه اسیدهای چرب به حداکثر می رسد، متابولیسم حاد شدیدی به همراه هیپوگلیسمی، هیپوتونی، تشنج، بیهوشی و یا اغما که در خاتمه به مرگ نوزادان منجر می شود، از علائم این بیماری می باشد. در صورتی که این نوزادان از خطر مرگ نجات یابند این اختلال می تواند باعث عقب ماندگی ذهنی و جسمی، اختلال و تاخیر در تکلم، اپیلیسی و فلج شود.

۲-۲ - کمبود

LCHAD=Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase

کمبود LCHAD منجر به اختلال در β اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره های بلند می شود. این کمبود در صورت عدم درمان در نوزادان به هیپوگلیسمی، کاردیومیوپاتی و ضعف عضلانی منجر می شود و احتمال خطر مرگ ناگهانی نیز وجود دارد. در مواردی نیز روند بیماری مانند کمبود VLCAD شدید و یا کمبود MCAD خفیف می باشد.

مبتلا می باشد. علائم در نوزادان مبتلا به این اختلال ابتدا غیر محسوس می باشد. فرم حاد نوزادی که چند روز پس از تولد قابل مشاهده می باشد، به اختلالات مغزی نوزادان منجر می گردد. علائم این بیماری عبارتند از ضعف قدرت مکنندگی، استفراغ، هیپوتونی عضلانی، اغما تا حد کم. گاهی اوقات دهیدراسیون، تشنج و هیپاتومگالی نیز دیده می شود. در صورتی که نوزادان حتی از خطر مرگ برهند، اختلالات حرکتی و روانی را به دنبال خواهد داشت. در فرم مقطعی مزمین که سیر آن در ماه های اول ظاهر می شود، اختلال متابولیکی شدید و ضعیف، در اثر عفونت و یا مصرف مواد غذایی حاوی پروتئین و علاوه بر آن اختلالات مغزی و یا تاخیر در رشد و زیان های عصبی در این بیماری مشاهده می گردد.

۲-۳ - متیل مالونیک اسیدمی

در بیماری متیل مالونیک اسیدمی تجزیه آنزیم Methyalmalonyl-CoA Mutase که در تجزیه اسیدهای آمینه (Valin, Isolysin, Methoinin و Threonin) از اسیدهای چرب با زنجیره فرد و کلسترول هنگام تبدیل Methyalmalonyl-CoA به Succinyl-CoA نقش دارد، دچار اختلال می شود. نقص Adenosylcobalamin (B12) به عنوان کوفاکتور نیز در فعالیت این آنزیم نقش مهمی به عهده دارد.

نقص آنزیم تجمع متیل مالونیک اسید و متیل مالونیل کارنیتین را به دنبال خواهد داشت که این مواد نیز از فعالیت آنزیم های دیگر جلوگیری می کند. این امر منجر به افزایش اسید و کتون ها در بدن می گردد، از جمله تبدیل Methyalmalonyl-CoA به Succinyl-CoA افزایش یافته که با اتصال به کارنیتین می توانند از طریق ادرار دفع گردد و به این ترتیب از سمی بودن آن جلوگیری می شود ولی این امر موجب کمبود کارنیتین می گردد. از هر صد هزار نوزاد یک نوزاد به این اختلال مبتلا می باشد. این اختلال در نوزادان بعد از تولد غیر محسوس می باشد. در فرم حاد نوزادی چند روز پس از تولد به اختلالات مغزی منجر می شود. دیگر علائم عبارتند از: ضعف مکنندگی، استفراغ، هیپوتونی عضلانی، دهیدراسیون و تشنج، اغما. در صورت زنده ماندن نوزادان اغلب خطر اختلال حرکتی و ذهنی را در پی خواهند داشت. نوع مزمین مقطعی در اولین ماه های زندگی نوزادان پدیدار می شود. در این نوع مزمین مقطعی متابولیسم های شدید و خفیف که اغلب به همراه عفونت و یا خوردن بیش از حد مواد غذایی حاوی پروتئین می باشد، مشاهده می گردد. در صورت عدم درمان اغلب منجر به اختلال رشد و زیان های عصبی و عقب ماندگی روحی و جسمی می شود.

۳-۳ - گلووتاریک اسیدوری تیپ یک

این اختلال به علت کمبود یا نقص آنزیم Glutaryl-CoA-Dehydrogenase بوجود می آید. نقص آنزیم به اختلال در

تجزیه آمینو اسیدهای لیزین، هیدروکسی لیزین و تریپتوفان منجر می شود و به تجمع اسید گلووتاریک، ۳- هیدروکسی گلووتاریک اسید و گلووتاکونیک اسید در بدن می انجامد. فعالیت این آنزیم وابسته به FAD که یکی از مشتقات ریبولوین (ویتامین B2) است، می باشد. اثرات سمی اسید گلووتاریک تا حدودی از طریق اتصال به کارنیتین و تشکیل Glutaryl-Carnitine برطرف می شود ولی مصرف بیش از اندازه کارنیتین در بدن را به دنبال و به کمبود کارنیتین منجر می گردد و نیز غیر مستقیم در بوجود آمدن اختلال موثر می باشد.

در مواقعی که تجزیه پروتئین در سطح بالایی انجام می شود مانند گرسنگی، عفونت و یا تزریق واکسن همراه با تب، مقدار زیادی اسید گلووتاریک تولید که منجر به اختلالات متابولیکی می گردد که این امر زیان های عصبی شدید را به دنبال خواهد داشت. از هر صد هزار نوزاد یک نوزاد به این اختلال متابولیکی مبتلا می باشد.

اولین علامت این بیماری بزرگی غیر طبیعی سر بعد از تولد و یا رشد سریع در اولین ماه های زندگی است. در بسیاری از نوزادان این علائم وجود ندارد ولی بروز این بیماری تقریباً در ۱۲ ماهگی به صورت اختلالات مغزی می باشد که معمولاً با یک عفونت مختصر همراه با تب شروع می شود و سپس نا استواری، بی ثباتی بدن، ناتوانی حرکتی، کوچک شدن مغز را نیز به همراه خواهد داشت. در نتیجه بیمار توانایی حرکتی خود را از دست می دهد و موجب می شود که نوزادان نتوانند صحبت کنند، بنشینند و یا راه بروند. ولی از نظر هوشی مشکلی نخواهند داشت. در ۲۵ درصد از نوزادان این بیماری بدون اختلالات مغزی آغاز می شود.

۴-۳ - ایزووالریک اسیدمی

علت این بیماری نیز مانند کمبود MCC-3 (به بخش ۳-۷ مراجعه شود) اختلال در تجزیه لوسین می باشد. ایزووالریک اسیدمی در اثر نقص در Isovalery-CoA-Dehydrogenase بوجود می آید که در صورت اختلال در عملکرد این آنزیم، تجمع Isovalery-CoA به تولید اسید ایزووالریک سمی و تعداد دیگری از مواد تجزیه شده حاصل از آن منجر می شود. در صورت پیوند گلیسین و یا کارنیتین به Isovaleryl-CoA ایزووالری کارنیتین و ایزووالری گلیسین تشکیل و دفع آن از طریق ادرار میسر و از اثرات سمی آنها جلوگیری می شود. در صورت مصرف بیش از اندازه، بدن با کمبود گلیسین و کارنیتین مواجه می شود. از هر صد هزار نوزاد یک نوزاد به این اختلال مبتلا می شود و ژن آن به صورت مغلوب به ارث می رسد. از نظر کلینیکی دونوع ایزووالریک اسیدمی وجود دارد.

فرم حاد نوزادی

که بعد از تولد غیر محسوس می باشد ولی بعد از چند روز علائمی (۳ تا ۶ روز بعد از تولد) مانند ضعف مکنندگی، استفراغ و دهیدراسیون ظاهر می شوند. هیپوترمی، لرزه، تشنج و بوی

ناخوشایند بدن در اثر ترشح ایزوووالریک اسید از علائم دیگرین اختلال می باشد. همچنین علائم دیگری مانند اغما و بیهوشی قابل مشاهده است.

فرم مزمن مقطعی

در صورتیکه این بیماری سریع شناخته و درمان نشود اختلالات متابولیکی را به طور مداوم به دنبال خواهد داشت. اختلالات در طول سال اول تولد که همراه با عفونت راههای تنفسی و یا در اثر ازدیاد مواد غذایی حاوی پروتئین می باشد، حاصل می شود. علائم تیپیک این اختلال استفراغ، اغمای عمیق، بوی ناخوشایند بدن به دلیل اسید ایزوووالریک می باشد. این اختلال می تواند عقب ماندگی ذهنی خفیف یا شدید را نیز دنبال داشته باشد و یا اختلالات ذهنی و حرکتی به وجود آورد. عدم تمایل به مواد غذایی پروتئین دار نیز از علائم دیگر این اختلال می باشد.

۳-۵ - کمبود

3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl (HMG) CoA-Lyase (HMG-CoA Lyase)

در هنگام کمبود HMG-CoA-Lyase از تولید استواسات ها از 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA جلوگیری می شود. این واکنش آخرین مرحله تجزیه لوسین می باشد. استواسات، 3-Hydroxybutyrat و Aceton در کبد از Acetyl-CoA ساخته و در ماهیچه و مغز در هنگام گرسنگی و یا کمبود انسولین به عنوان منبع چربی استفاده می شود. علائم فیزیولوژی ناشی از کتون های بوجود آمده، در کودکان بین یک تا هفت سال پدیدار می شود.

در صورت عدم درمان بعد از چند روز تا یکسال پس از تولد علائم این بیماری هنگام عفونت و گرسنگی پدیدار می شود. علائم این اختلال هیپوگلیسمی، کتواسیدوز، هپاتومگالی همراه با هیپراآمونمی، استفراغ و اغما تا حد عمیق می باشد. گاهی اوقات نیز منجر به Reyes Syndrome می شود. در صورت رهایی از مرگ امکان ابتلا به اپیلپسی، فلج و عقب ماندگی ذهنی وجود دارد.

۳-۶ - کمبود بنا کتوتیولاز

آنزیم β -Ketothiolase سه عملکرد دارد:

ضمن اینکه در تولید کتونها در کبد شرکت دارد، تجزیه کتون ها را از طریق تجزیه Acetoacetyl-CoA در مغز و ماهیچه ها تسریع می کند. در خاتمه نیز هنگام تجزیه ایزولوسین، Methylacetoacetyl-CoA را به پروپیونیل و استیل کوآنزیم A تبدیل می کند. کمبود β -Ketothiolase موجب تجزیه کتون ها می شود که در نتیجه اسیدوزیس، کتوزیس و یا کتونوریا را در نوزادان به همراه دارد. حالت تهوع و استفراغ و نیز تجمع و دفع شدید مواد مضر تولید شده حاصل از تجزیه ایزولوسین، از علائم غلظت کتون ها در بدن می باشد. کمبود β -ketothiolase ناپایدار و غیراختصاصی می باشد. علائم این

اختلال بلافاصله پس از تولد نمایانگر نمی شود بلکه اغلب در دو سال اول زندگی ظاهر می گردد. از علائم تیپیک کتواسیدوز می باشد، اختلالات متابولیکی به صورت استفراغ، سریع شدن تنفس و به دنبال آن دهیدراسیون، اغما، تشنج و یا خونریزی این بیماران مشاهده می گردد. در صورت بهبود کامل این بیماران نیز اختلالات رشدی، اتاکسی و زیان های عصبی مشاهده شده است.

۳-۷ - کمبود

Methylcrotonoyl-CoA-Carboxylase (3-MCC)

3-MCC یک آنزیم می باشد که به گروه کربوکسیلازها تعلق دارد و در تجزیه لوسین موثر است. لوسین یک منبع انرژی برای ماهیچه ها به خصوص در هنگام گرسنگی و فعالیت های شدید می باشد. کمبود 3-MCC یک نقص آتوزوم است که ژن آن به صورت مغلوب به ارث می رسد و تشخیص آن سریع و قطعی می باشد.

در آمریکا، استرالیا و آلمان از هر ۴۰ هزار نوزاد یک نوزاد به این بیماری مبتلا می باشد. این آنزیم، لوسین را در طی واکنش های متعددی به 3-Methylglutaconyl تجزیه می کند. اختلال در این آنزیم منجر به تجمع متابولیت های بیماریزا می شود. تشخیص اولیه این بیماری از یکروز بعد از تولد تا تقریباً چهار سال و هفت ماهگی می باشد. از علائم این بیماری از جمله هیپوگلیسمی، اسیدوز کتومتابولیکی خفیف، الکالوزیس (هیپرآمونمی) و بیهوشی تا حد عمیق می باشد.

۳-۸ - کمبود بیوتینیداز

بیوتین یک کوفاکتور می باشد که در تولید چهار کربوکسیلاز نقش مهمی را ایفا می کند. این آنزیم ها برای عملکرد متابولیسم پروتئین، چربی و هیدرات های کربن مهم می باشد. در اثر کمبود آنزیم اختلالاتی در آزاد شدن بیوتین از بیوسیتین و پروتئین های حاوی بیوتین بوجود می آید و در نتیجه بیوسیتین از طریق ادرار دفع و کمبود بیوتین در بدن ایجاد می شود. با در نظر گرفتن تعداد بیوتین آزاد شده در مواد غذایی و شدت کمبود آنزیم، این بیماری در هفته ها و یا ماه های اول زندگی آشکار می شود. کمبود بیوتینیداز در هر ۸۰ هزار نوزاد پدیدار می شود این بیماری آتوزم است، که ژن آن به صورت مغلوب به ارث می رسد. عوارض ناشی از کمبود بیوتینیداز بسته به نوع و زمان در بیماران مختلف متفاوت می باشد. کمبود بیوتین که کاهش چهار کربوکسیلاز را به دنبال خواهد داشت تجمع اسیدهای آلی را در بدن این بیماران را افزایش می دهد و در نتیجه به اسیدوز و ضایعات پوستی و عصبی منجر می شود. عوارض عصبی عبارتند از: اغما، هیپوتونی، اتاکسی و تشنج، همچنین عوارض تنفسی آن استریدور، هیپرونتیلیاسیون و آپنه. کهمیر و ریزش مو نیز از عوارض پوستی این بیماری است. عوارض متعاقب این کمبود نیز اختلال حرکتی و روانی و از دست دادن شنوایی و بینایی می باشد. همچنین در صورت لاکتواسیدوز به مرگ نیز منجر می شود.

۹-۳ - گالاکتوزمی

شیر حاوی لاکتوز می باشد. لاکتوز در روده پس از خوردن شیر به گلوکز و گالاکتوز که گالاکتوز نیز به UDP-Glucose تبدیل می شود. در این واکنش سه آنزیم دخیل می باشند که عبارتند از:

- Galaktose-1-Phosphat-Uridyl- Transferase (Gal-1-PUT)
- Galaktokinase
- UDP-Galaktose-4-Epimerase

بالا رفتن غلظت گالاکتوز در خون که در اثر کمبود یکی از آنزیم های نامبرده می باشد، را گالاکتوزمیا می نامند. گالاکتوزمی کلاسیک در اثر کمبود کامل آنزیم Gal-1-PUT می باشد. که در صورت عدم درمان به مرگ نوزاد منجر می شود. در صورت زنده ماندن، این نوزادان به سیروز کبدی، کاتاراکت (آب مروارید) و زیان های شدید عصبی مبتلا می شوند از هر ۸۰ هزار نوزاد یک نوزاد به این بیماری مبتلا می شود. این بیماری اتوزوم و که ژن آن به صورت مغلوب به ارث می رسد. د و در صورتی که پدر و مادر ناقل این ژن باشند از هر چهار نوزاد یک نوزاد به این بیماری مبتلا می شود. گالاکتوزمیا کلاسیک منجر به تجمع Galaktose-1-Phosphats در بدن می شود.

نوزادان مبتلا به این بیماری پس از اولین زمان شیر خواری علایمی نظیر استفراغ، اسهال، زردی شدید، بزرگ شدن کبد و اختلال در انعقاد خون را نشان می دهند. اگر این بیماری به موقع شناسایی و گالاکتوز تجویز نشود منجر به مرگ سریع نوزاد در اثر اختلال شدید در کبد و کلیه می شود. در صورتی که این بیماری منجر به مرگ نوزاد نشود سیروز کبد و عقب ماندگی روانی از عوارض این کمبود می باشد و نیز تجمع گالاکتیتول (Dulcitol) در عدسی چشم بیماری آب مروارید را به دنبال خواهد داشت. اگر غلظت آنزیم Gal-1-PUT اندک باشد ولی فعالیت آن طبیعی بماند، علایم غیر محسوس می باشد و نیازی به درمان ندارد. در صورت نرمال بودن Gal-1-PUT و کمبود دو آنزیم دیگر اختلالاتی در بینایی (آب مروارید) بوجود می آید.

۴ - اختلالات در متابولیسم کارنیتین

اسیدهای چرب به صورت تری گلیسیرید در بافت چربی ذخیره می شوند. این اسیدها در هنگام نیاز آزاد و از طریق خون به بافت ها انتقال داده می شوند. در سلول ها اسیدهای چرب با زنجیره های بلند از طریق چرخه کارنیتین به میتوکندری ها انتقال داده ضمن اینکه اسیدهای چرب با زنجیره متوسط و کوتاه آزادانه به میتوکندری ها وارد می شوند در چرخه کارنیتین سه آنزیم سهم می باشند:

- Carnitine-Palmitoyl-Transferase (CPT1)
- Carnitine-AcylCarnitine-Translocase
- Carnitine-Palmitoyl-Transferase 2 (CPT2)

این چرخه در صورتی عمل می کند که ترانسپورتهای کارنیتین واقع در دیوار سلولی به اندازه کافی کارنیتین را به داخل سلول هدایت نمایند. اختلالات زیادی در انتقال و یا تجزیه اسیدهای

چرب وجود دارد. از جمله این اختلالات عدم قابلیت استفاده از اسیدهای چرب به عنوان منبع ذخیره انرژی و نیز اثرات سمی ناشی از تجمع ماده های متشکل می باشد. این امر تحمل گرسنگی را به خصوص در نوزادان در هنگام گرسنگی طولانی و یا عفونت را کاهش می دهد و به کما در اثر هیپوگلیسمی و هیپوکتونی منجر می شود. از علایم دیگر اختلال در عملکرد کبدی، ضعف عضلانی و یا از بین رفتن حاد فازهای عضلانی و کاردیومیوپاتی می باشد. همچنین باقیمانده های اسیدهای چرب به کارنیتین وصل می شوند و از طریق ادرار از بدن دفع می شوند که به کمبود کارنیتین منجر می شود. نقص در اکسیداسیون اسیدهای چرب یک بیماری اتوزم که ژن آن به صورت مغلوب به ارث می رسد.

۱-۴ - کمبود CPT 1 و CPT 2

نقص در CPT باعث ایجاد اختلال در چرخه کارنیتین را به دنبال خواهد شد. کمبود CPT-1 از طریق از کار افتادن کامل فعالیت CPT-1 در کبد شناسایی می شود که در دو سال اول زندگی کودکان با پیدایش علایمی مثل کما و تشنج های مغزی پدیدار می شود. عدم درمان این بیماری به اختلالات عصبی و مرگ منجر می شود. علایم کمبود CPT-2 در بزرگسالی ظاهر می گردد که این علایم تحت شرایط سخت مانند گرسنگی، سرمای شدید و استرس پدیدار می گردد. به ندرت نیز این کمبود به مرگ منجر می شود، کاردیومیوپاتی، ضعف عضلانی و در بعضی موارد اختلالات مغزی و کلیوی نیز در این بیماران مشاهده گردیده است.

۲-۴ - کمبود کارنیتین ترانس لوکاز

علت این بیماری کمبود پروتئین های حامل اسیدهای چرب از سیتوزول داخلی میتوکندری به ماتریکس می باشد. در صورت عدم درمان، این بیماری در نوزادان از نظر کلینیکی عوارض شدیدی خواهد داشت و منجر به هیپوکتوز و هیپوگلیسمی در هنگام گرسنگی، کما، ضعف عضله و اکثر اوقات کاردیومیوپاتی می شود. اختلال ضربان قلب که خطر مرگ نوزادان را به دنبال دارد از علایم دیگر این بیماری می باشد.

۵ - اختلالات هورمونی

۱-۵ - هیپوتیروئیدیسم

کم کاری غده تیروئید یکی از شایعترین بیماری های غدد هورمونی می باشد که از هر چهار هزار نوزاد یک نوزاد به این بیماری مبتلا می شود. این بیماری اتوزوم و ژن آن بصورت مغلوب به ارث می رسد. هورمون غده تیروئید برای رشد مغز و تمام ارگانهای بدن مهم می باشد. کمبود این هورمون در زمان نوزادی منجر به عقب ماندگی ذهنی و جسمی زود هنگام می شود. این بیماری مادرزادی علل فراوانی دارد که علت اولیه آن در نوزادان نقص و یا کم کاری غده تیروئید می باشد. تولید هورمون توسط مراکز مختلف مرتبط تنظیم می شود. به این نحو که

که تولید زیاد آندروژن ها و در نتیجه ویریلیسم را به همراه دارد.

نوع پیچیده CAH

در نوع پیچیده CAH علاوه بر کورتیزول، تولید آلدسترون نیز دچار اختلال می شود که منجر به دفع نمک از بدن به همراه دهیدراسیون در هفته های اول بعد از تولد می شود.

CAH غیر کلاسیک

که در آن به علت تولید زیاد آندروژن ها، ویریلیسم در هنگام بلوغ ظاهر می شود که از نظر کلینیکی در ابتدای تولد قابل شناسایی نیستند.

علایم نقص 21-Hydroxylase (نوع کلاسیک)

نقص این آنزیم در نوزادان دختر هنگام تولد، بزرگ شدن خفیف کلیتوریس تا تغییر کامل آلت تناسلی زنانه به آلت تناسلی مردانه را به دنبال خواهد داشت. شدت این تغییرات، به شدت نقص این آنزیم بستگی دارد. علایم این نقص در نوزادان پسر هنگام تولد غیر محسوس می باشد و فقط بزرگ تر بودن آلت تناسلی و یا تجمع رنگدانه در این قسمت مشاهده می گردد.

علایم نوع پیچیده CAH

دفع نمک در نوع پیچیده CAH در هفته دوم تا سوم به اختلال در رشد، ضعف مکنندگی، استفراغ، کم شدن وزن، پایین آمدن فشار خون، تب و آپنه منجر می شود. در صورت عدم تشخیص و درمان، منجر به مرگ این نوزادان در هفته سوم تا چهارم به علت از دست دادن الکترولیت ها مانند سدیم و کلرید در سرم می شود. بر اثر افزایش آندروژن ها در پسرها بلوغ زود رس در سن شش تا هشت سالگی آغاز می گردد. این امر بزرگ شدن آلت تناسلی و ظهور صفات ثانویه مردانه و همچنین کوتاه قدی را به همراه خواهد داشت.

علایم نقص 21-Hydroxylase (نوع غیر کلاسیک)

در نقص آنزیم 21-Hydroxylase در نوع غیر کلاسیک ویریلیسم اغلب در هنگام بلوغ ظاهر می شود. بعضی اوقات حتی با وجود نقص آنزیم این علایم مشاهده نمی گردد.

تولید شده از هیپوتالاموس، ترشح (TRH) Releasing Hormone-Thyretrophin (TSH-Thyroid Stimulating) Hormone) از هیپوفیز را تنظیم می کند که این هورمون نیز تحریک هورمون غده تیروئید را به دنبال دارد. نقص غده تیروئید که افزایش TSH، بدلیل کمبود هورمون غده تیروئید را به دنبال خواهد داشت از طریق غربال گری بیماری های متابولیکی کودکان قابل شناسایی است.

علایم کلینیکی این بیماری در نوزادان بعد از تولد غیر محسوس است. علایم اولیه عبارتند از زردی نوزادان، کم تحرکی، فونتانل باز، هیپرتونی و علایم بعدی شامل صورت بی روح، پوست خمیر مانند، زبان بزرگ و رشد تاخیری استخوان می باشد. در صورت عدم درمان منجر به کرتنیسم به همراه کوتاه قدی، مشکل شنوایی شدید و عقب ماندگی ذهنی می شود.

۲-۵ - هیپرپلازی مادرزادی آدرنال Congenital adrenal Hyperplasia-CAH

این بیماری در اثر اختلال در تولید هورمون در قشر آدرنال به وجود می آید. در قشر آدرنال کورتیزول، آلدوسترون و هورمون های جنسی تولید می شود. نقص آنزیم Steroid-21-Hydroxylase علت ۹۵ درصد از بیماری CAH می باشد که علت نقص این آنزیم نیز کمبود Steroid-11-Hydroxylase و یا به ندرت کمبود آنزیم 3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase می باشد. نقص آنزیم یک اختلال اتوزوم که ژن آن به صورت مغلوب به ارث می رسد. این بیماری در هر هشت هزار نوزاد مشاهده می گردد. در اثر کمبود آنزیم Steroid-21-Hydroxylase تولید کورتیزول و گاهی آلدسترون و کلسترول دچار اختلال می شود. به علت کمبود کورتیزول مقدار زیادی Adreno-cortico-Tropes Hormone از هیپوفیز ترشح می شود تا کمبود کورتیزول را جبران کند که بزرگ شدن قشر آدرنال (Hyperplasia) را به دنبال دارد. این امر سبب می شود که استروئیدها به علت کمبود آنزیم در تولید کورتیزون و آلدسترون به کار برده نشده و به آندروژن ها تبدیل شوند. آندروژن ها در دختران باعث ویریلیسم می شود. کمبود آلدسترون دفع شدید آب و نمک در بدن رانیز به دنبال خواهد داشت. شدت علایم به میزان کمبود آنزیم بستگی دارد. کمبود 21-Hydroxylase به دو صورت ظاهر می شود.

CAH کلاسیک

در این نوع ساده فقط ترشح کورتیزول دچار اختلال می شود