

پاتولوژی

نشریه علمی-خبری انجمن آسیب شناسی ایران
دوره جدید - شماره سی ام (پیاپی ۴۲) - بهمن و اسفند ۸۹



شرح روی جلد:

ژن ها : مدل های ساده تا پیچیده

صفحه

فهرست مطالب

- تبلیغات و خدمات سلامت ۲
- مکانیسم بازار و نظام سلامت ایران ۳
- آزمایش آلکالین فسفاتاز و تفسیر نتایج آن ۸
- شناسایی و اهمیت آنتی بادی‌های دونات لنداشتاینر دختر ۵ ساله با تظاهر کم خونی همولتیک ۱۳
- تحلیل مسایل بالینی ۱۸
- مصاحبه با نفر اول بورده تخصصی رادیو تراپی ۲۱
- خطر بدخیمی در اسپیراسیون سوزنی ضایعات تیروئید در گزارش سیتوپاتولوژی تیروئید براساس سیستم بتسدا ۲۲
- پاسخ گزارش موردی ۲۵
- صلاحیت مسئولان آزمایشگاه چگونه ارزیابی می شود؟ ۲۶
- تازه‌های پاتولوژی ۲۸
- درمان با هرستین در آدنوکارسینومای گاستروازوفاژیال ۳۰
- بررسی گیرنده های استروژن (بتا - آلفا) در ملانوسیت‌های بدخیم و خوش خیم ... ۳۶

اعضای هیات تحریریه نشریه

- دکتر سعید آزادارمکی - دکتر پیام آزاده - دکتر آرزو آقاخانی - دکتر نوید احدی - دکتر پیمان امیدوار - 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 فرزانی - دکتر سید علی اکبر سیدمهدی - دکتر بهروز شفق - دکتر نوش آفرین صفادل - دکتر آمنه طاهری کلورزی - دکتر علیرضا عبداللهی - دکتر فرشیدعلی یاری - دکتر حسین فودازی - دکتر محمد فرهادی لنگرودی - دکتر محمدحسین قینی - دکتر اتوسا قریب - دکتر فرید کرمی - دکتر فاطمه محبوب - دکتر پیمان محمدی تربتی - دکتر کامبیز مظفری - دکتر علی یعقوبی

صاحب امتیاز: انجمن آسیب شناسی ایران
مدیر مسئول: دکتر حسین دارآفرین
سر دبیر: دکتر فرید کرمی
مدیر اجرایی: دکتر محمدرضا جلالی ندوشن
ویراستار: دکتر آمنه طاهری کلورزی
دبیر تحریریه: زهرا یونسی
دبیر سرویس آناتومی‌کال: دکتر علیرضا عبداللهی
دبیر سرویس کلینیکال: دکتر فاطمه محبوب
دبیر سرویس اونکولوژی: دکتر علی یعقوبی جویباری
دبیر سرویس گزارش مورد: دکتر اتوسا قریب
دبیر سرویس بازآموزی: دکتر کامبیز مظفری
دبیر سرویس تضمین کیفیت: دکتر مرتضی صدیقی
دبیر سرویس انتقال خون: دکتر نازیلا رستگار راد
دبیر سرویس تازه ها: دکتر فرحناز بیداری زره پوش
مسئول روابط عمومی: منظر عباسپور
صفحه آرا: 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 آگهی‌ها: ۶۶۵۹۶۹۹۳ و ۶۶۹۱۲۶۴۶

آدرس دفتر انجمن: تهران، میدان توحید، خیابان توحید، خیابان شهید طوسی (شباهنگ)، نرسیده به خیابان دکتر قریب، پلاک ۶۳، واحد یک تلفن و فاکس: ۶۶۵۹۶۹۹۳ - ۶۶۹۱۲۶۴۶

Website: www.Iranpath.org

E-mail: info@iranpath.org

تبلیغات و خدمات سلامت

دکتر حسین دارآفرین
مدیر مسئول

پرداخت هزینه‌های سلامت را دارند. از سوی دیگر بیمارانی هم که امکان دریافت خدمات مناسب از مراکز دولتی برایشان فراهم است در رقابت با یکدیگر به سمت این مراکز جذب می‌شوند. اینکه چرا در جامعه ما تبلیغات خدمات سلامت، چنین گسترده صورت می‌گیرد به دو مسئله محوری برمی‌گردد. اولین موضوع مربوط به ارتباط مستقیم مالی پزشک و بیمار است. کافی است بیمار یا پزشک ارجاع دهنده، تصمیم به انتخاب یک مرکز بگیرند. پس از آن منابع مالی بدون هیچ حسابی از جیب بیماران به سمت مرکز مورد توافق سرازیر خواهد شد.

موضوع دیگر به پیچیدگی‌های خدمات سلامت برمی‌گردد. سنجش و ممیزی این خدمات برای اکثریت جامعه امکان پذیر نیست و برای جلب رضایت مراجعین، با تکیه بر ظواهر مراکز تشخیصی و درمانی، تبلیغات فراتر از معرفی خدمت عمل می‌کند. برخی از پزشکان نیز توان سنجش و ارزیابی خدمات تشخیصی و درمانی را به صورت علمی و دقیق ندارند. این ابزار گریبان پزشکان ارجاع دهنده را نیز می‌گیرد.

در جوامعی با نظام سلامت کارآمد، ارتباط مالی بیمار و پزشک، غیر مستقیم و از طریق سازمان‌های بیمه‌گر صورت می‌گیرد. این نهادها با به‌کارگیری کارشناسان خبره، توان سنجش علمی و عملی مراکز طرف قرارداد را دارند و نتیجه این سنجش‌ها مبنای پرداخت هزینه به مراکز خواهد بود. در این شرایط، بیمار با اعتماد به عملکرد سازمان‌های بیمه‌گر، به مراکز تشخیصی و درمان ارجاع داده می‌شود و مراکز درمانی و تشخیصی نیز موظفند الزامات و استانداردهای مورد توجه بیمه را رعایت کنند.

در صورت استقرار این نظام، درخواست‌های غیر علمی برای انجام آزمایش‌هایی مانند CT SCAN و MRI های غیرضروری، معنایی نخواهد داشت و آزمایشگاه‌ها و سایر مراکز، مجبور نخواهند بود در سالن پذیرش خود با صرف هزینه‌های قابل توجه، آکواریوم طراحی کنند یا با اجاره غرفه در کنگره‌های علمی، به سبک و سیاق شرکت‌های تولیدی، خدمات خود را به پزشکان معرفی کنند.

از طرفی سازمان‌های بیمه‌گر نیز به دلایل مختلف از جمله تامین اجتماعی، مدیریت چندانگانه و... از وظایف اصلی خود که تامین منابع مالی مناسب و توزیع هدفمند آنها و حتی ارزیابی علمی خدمات مذکور است دور مانده‌اند.

در صورت گسترش نامعقول و استفاده نابجا از ابزار تبلیغ در نظام خدمات سلامت، به زودی شاهدی اختلال جدی در این زمینه خواهیم بود و لذا به کارگیری تدبیر مناسب از سوی مسئولان ذیربط برای اصلاح زیرساخت‌های این سیستم ضروری است.

تبلیغات یکی از راه‌های موثر ارائه کالا و خدمات به مشتریان است. در جوامع امروزی تولیدکنندگان و ارائه دهندگان کالا و خدمات، با به‌کارگیری روانشناسان، نشانه‌شناسان و کارشناسان علوم ارتباطات، سعی می‌کنند محصولات خود را ملکه ذهن مشتریان سازند و جایگاه مطمئنی برای تولیدات خود در زندگی مردم ایجاد کنند.

کاربرد تبلیغات در ارائه کالاها یا خدمات به بازار، بر این فرض استوار است که یا نیازهای مشتریان خود را به بهترین شکل پاسخ دهند و یا با معرفی محصول یا خدمتی جدید، نیازهای نوینی را در زندگی مصرف‌کنندگان ایجاد کنند.

با وجود اینکه در جامعه ما، هنوز در بخش اعظم نظام سلامت، ارتباط محرمیت پزشک و بیمار حفظ شده، اما بعضی از مراکز تشخیصی و درمان، با تبلیغات متنوع و گسترده خدمات خود، سعی در جلب نظر بیماران و پزشکان دارند که دخالت مسئولان ذیربط را برای جلوگیری از تسری این روش و اصلاح آن، طلب می‌کند.

نگاهی گذرا به تبلیغات مجلات خانواده و تمرکز آن بر مسائل زیبایی، نشان از انحراف اولویت‌های اساسی در بخش‌هایی از نظام سلامت دارد. به عبارت دیگر، جراح عمومی که برای نجات جان بیماران آموزش دیده است، ترجیح می‌دهد که به بوتاکس، لیپوساکشن و کاشت مو روی آورد به جای آنکه با حضور در بیمارستان دولتی، از یک طرف مطب شخصی خود را تعطیل کرده و از سوی دیگر هزینه جراحی‌های انجام شده را سال دیگر دریافت کند.

صدور بی‌رویه مجوز تاسیس مراکز تشخیصی و درمان، اعم از بیمارستان، مراکز تصویربرداری، آزمایشگاه و... بدون بسترسازی‌های لازم مانند تقویت سیستم بیمه‌گری خصوصی، وضعیتی را ایجاد کرده که این مراکز به جای سعی در انجام خدمت برای عموم مردم، با تبلیغات گسترده و آراستن ظاهر مراکز خود، به دنبال جلب نظر مراجعان اندکی هستند که توان

سازوکار بازار و نظام سلامت ایران

دکتر فرید کرمی

سرمدبیر و مسئول روابط عمومی انجمن آسیب شناسی ایران

دالانی مسقف با طاق ضربی، کفش فروشی های پشت باغ سپهسالار، موبایل فروشی های خیابان جمهوری و بازارهای بورس مختلف همه نمودهایی هستند که بازار به خود می‌گیرد و اگر عده ای در کشور ما بازار را عامل باز دارنده پیشرفت می‌پندارند، بهتر است سرگذشت بزرگانی چون حاج محمدحسن امین الضرب، حاج معین التجار بوشهری و حاج حسن خسروشاهی را بخوانند (۱ ص ۱۳۹) و (۲ ص ۱۴۷ و ۱۵۲) و یا نظرات اقتصاد دانانی چون دکتر غنی نژاد را مطالعه کنند که معتقد است در کشور ما «بازار یک نهاد مدنی است که به صورت خود جوش پیش از مشروطیت به وجود آمد» و بر این باور است که «بازاریان مرغ عزا و عروسی سیاست هستند.

آنگاه که محاسبات اقتصادی دولت‌ها غلط از کار در می‌آید، این بازاریان هستند که باید تنبیه شوند و زمانی که بازار کالایی در اثر ثبات زنجیره تولید و واردات، رونق می‌گیرد. سیاسیون می‌گویند در بازار الیگارشی و انحصار به وجود آمده است» (۱ ص ۱۳۴).

عرضه کالاها و ارائه خدمات در یک جامعه و میزان تمایل مصرف کنندگان و گیرندگان خدمات، تابع الگوهای پیچیده‌ای هستند چرا که تک تک مردم یک جامعه بصورت عقلانی تصمیم می‌گیرند که سرمایه‌های خود را چگونه هزینه کنند و در یک مقطع خاص الویت را به خرید بعضی کالاها یا خدمات می‌دهند.

تصمیمات افراد در یک جامعه و ترجیحاتی که برای انتخاب در نظر می‌گیرند آنقدر زیاد و متنوع هستند که هیچ ذهن واحدی توان ارزیابی دقیق و الگوبندی آنها را ندارد و اگر در تاریخ سیاست های اقتصادی کشورها می‌بینیم که مسئولان و سیاستگذاران اقتصادی به سمت اقتصاد مبتنی بر بازار متمایل می‌شوند و طرفداران سیاست های متمرکز اقتصادی کمتر و کمتر شده است، دقیقا به این مسئله بر می‌گردد که امروزه برای اکثر نخبگان اقتصادی مشخص شده که هیچ استاد اقتصاد یا هیچ بانک مرکزی یا وزارت اقتصاد و دارایی توان الگوبندی کامل و پیش بینی مسیرهای اقتصادی جوامع را ندارد و الگوهای برنامه‌ریزی اقتصادی متمرکز مانند آنچه در کشورهای سوسیالیستی سابق وجود داشت با شکست مواجه شده اند.

فریدریش فون هایک فیلسوف و اقتصاددان مشهور اتریشی و برنده جایزه نوبل اقتصاد در آثار متعدد خود مفهوم بازار و نحوه عمل آن را بخوبی توضیح داده مشخص کرده است که فراهم آوردن شرایط رقابت آزاد تولید کنندگان و ارائه دهندگان خدمات چگونه می‌تواند نیازهای مصرف کنندگان را به بهترین

برای بسیاری از مردم آنچه که از اصطلاح بازار به ذهن متبادر می‌گردد، دالانی مسقف با طاقی ضربی است که حجره های کوچک در دو طرف دالان قرار گرفته اند و فروشندگان کالاها را در معرض دید مشتریان قرار می‌دهند.

برای گروهی دیگر، بازار مفهومی سیاسی دارد که با دخالت در تصمیمات سیاستگذاران و دولتمردان عاملی باز دارنده برای هرگونه تغییر در راستای عدالت اجتماعی محسوب می‌شود!

در حقیقت بازار و مکانیسم کارکرد آن یکی از مفاهیم پایه‌ای اقتصاد نوین است که بدون شناخت نحوه عمل آن هر گونه تجزیه و تحلیل اقتصادی و مباحث مرتبط در علوم اجتماعی و سیاست ناقص خواهد بود.

شکل برآورده سازد و از طرف دیگر چگونه با تجلی اطلاعات جزئی و خاص ناشی از معرفت های عملی در ساز و کار قیمت، کالا های مورد نیاز در اختیار مصرف کنندگان قرار می گیرد.

«مفهوم بازار در نظام فکری هایک نقش درجه اول دارد، به طوری که آن را نه تنها یک نهاد اساسی جوامع مدرن، بلکه عامل غیر قابل اجتناب تمدن بشری به شمار می آورد. بازار همانند جامعه انسانی، نهاد خود جوشی است که جریان تحول هزاران ساله را پشت سر دارد. بازار به دنبال هزاران سال تجربه انسان ها، از طریق آزمون و خطا در زمینه چگونگی تولید مادی، به صورت کارآمدترین شیوه تولیدی در آمده است...» (۳ ص ۱۸)

«بازار از دیدگاه هایک دو کار کرد بسیار مهم و در عین حال به هم پیوسته دارد: یکی نظام اطلاع رسانی و ایجاد وحدت و انسجام در میان فعالیت های پراکنده اقتصادی و دیگری اسلوب اکتشاف، یعنی نظامی برای پیدا کردن بهترین گزینه ها. هر دو کارکرد بازار تنها از طریق فرآیند رقابت امکان پذیر است.

بنابراین هر اقدامی در جهت محدود کردن یا از بین بردن رقابت به معنی کاهش یا محو کارایی نظام بازار است، با وجود این که مفهوم رقابت بیش از هر جای دیگری، در مباحث اقتصادی طرح و مورد بررسی قرار گرفته است، هایک دامنه بسیار وسیع تری برای رقابت قائل است. از نظر وی رقابت یک روش عقلانی برای مقابله با محدودیت شناخت و نقض اطلاعاتی در یک محیط پیچیده و دائماً در حال تغییر است.» (۳ ص ۶۵)

از نظر هایک رقابت روالی است که اجازه کشف سلاقی و ترجیحات مختلفی را می دهد که افراد در نظم بازار واجد آن هستند و مکانیسمی است که در زندگی همواره در حال تغییر، راه حل هایی متفاوت رابه تولیدکنندگان پیشنهاد می کند.» (۴ ص ۸۸)

سیستم بازار به سخت کار کردن مردم بستگی ندارد، بلکه به تولید کالاهایی وابسته است که مردم خواهان آنها هستند. (۳ ص ۸۲) در حقیقت کارکرد اصلی بازار به این مسئله بر می گردد که مکانیسم آن توان سنجش نیازها و خواسته های مردم را دارد و کنشگران در بازار ناخودآگاه به سمت تولید کالاها یا به ارائه خدماتی سوق می یابند که در جامعه طالب بیشتری دارد.

"دانش و شناخت افراد منحصر به معرفت های عقلانی یا نظری نیست، بلکه علاوه بر اینها نوع دیگری از شناخت وجود دارد که عبارت است از معرفت های عملی یعنی اطلاعات جزئی و خاص افراد درباره خود و محیط اطراف شان. این اطلاعات با وجود اهمیت تعیین کننده ای که در فعالیت (کردار) روزمره دارند، به صورت نظری قابل بیان و انتقال نیستند" (۳ ص ۵۰)

معرفت شناسی هایک نشان می دهد که چگونه اطلاعات جزئی در قالب معرفت های عملی به صورت خود انگیخته و بدون دخالت انسان ها می تواند از طریق قیمت ها وسیله انتقال اطلاعات باشند. قیمت ها در چارچوب نظمی خودجوش تحت عنوان بازار عمل می کنند که می توانند مشکل پراکندگی اطلاعات را در جامعه چارچوبی نمایند. قیمت همانند قطب نما فرد را در تصمیم گیری اقتصادی هدایت می کند. (۳ ص ۱۸)

«ساز و کار قیمت یکی از روش هایی است که بشر بعد از آزمون و خطاهای بسیار و بدون درک واقعی بدان دست یافته است.» (۴ ص ۸۴)

«به نظر هایک جالب ترین حقیقت در مورد قیمت ها این است که آنها می توانند از طریق خلاصه کردن مقدار زیادی اطلاعات با اهداف بسیاری از افراد ناشناخته هماهنگ شوند.» (۵ ص ۷۹)

«انسان اغلب سعی می کند که در کوتاه مدت، وسایلی به دست آورد تا بتواند در آینده از طریق آنها نیازهایش را برآورده سازد. در جوامع مدرن، این وسیله چیزی جز پول نیست که توسط آن می توان اغلب چیزهای مشخص دلخواه را در آینده خریداری کرد. اما آنچه انسان را قادر به انتخاب کار آمد یا موثر در میان امکانات مختلف موجود می نماید، علائمی است که بصورت قیمت کالاها و خدمات در جامعه وجود دارد.

دریافت این اطلاعات شخص را قادر می کند تا با استفاده از معلومات خاص ناشی از محیط و شرایط ویژه خود، هدف کوتاه مدت را معین کند و کاری انجام دهد که به بهترین نتایج در این خصوص برسد...» (۳ ص ۵۳)

«آنچه که هایک آن را "منطق محض گزینش" می نامد، مشخص می سازد که نظام قیمت ها چگونه می تواند مشکل انطباق سریع با شرایط خاص زمان و مکان را حل کند.

هیچ ذهن واحدی نمی تواند تمام داده های مربوط به یک نظام اقتصادی خود بسنده و کوچک را تجزیه و تحلیل نماید و هر بار که به تعدیل کوچکی در تخصیص منابع احتیاج باشد، کلیه رابطه های بین هدف و وسیله را که ممکن است تحت تاثیر واقع شوند از نظر بگذارند.» (۶ ص ۱۱۲ و ۱۱۳)

یکی از تصورات غلط در زمینه سیستم های اقتصادی «امکان قیمت گذاری کالاها و خدمات» است. عده ای بر این باورند که دولت ها و مسئولان اقتصادی توان قیمت گذاری دستوری کالاها و خدمات را دارند و از این طریق از رشد بی رویه قیمت ها جلوگیری می کنند. این تصور غلط بر این فرض استوار است که دولت ها و مسئولان اقتصادی توان ارزیابی و سنجش تمامی

عوامل دخیل در بازار را دارند و می‌توانند با کنترل این عوامل قیمت‌ها را ثابت نگاه دارند!

اگر اولین خبر اقتصادی که پس از زلزله و سونامی ژاپن می‌شنویم، سقوط ارزش برابری «ین» با سایر ارزها است، این بدان معنا نیست که در شرایط بحرانی پس از زلزله وزارت اقتصاد و دارایی ژاپن تصمیم به تنزل ارزش برابری «ین» با سایر ارزها گرفته است و یا بر عکس، وزرای اقتصاد و دارایی سایر کشورها تصمیم گرفته‌اند که ارزش ارزهای خود را در برابر «ین» افزایش دهند.

افزایش قیمت نفت پس از تحولات سیاسی در کشورهای عربی و جنگ داخلی لیبی نمایانگر واکنش خودبخودی بازارها نفتی به این تحولات است.

در حقیقت آنچه که در نوسانات قیمت‌ها اتفاق می‌افتد واکنش خودبخودی انسان‌های بسیار زیادی به تحولات طبیعی اجتماعی و سیاسی است که در ساز و کار قیمت خود را نشان می‌دهد به عبارت دیگر بدون دخالت آگاهانه، چنین مکانیسمی توان جمع آوری و نشان دادن ترجیحات و تمایلات انسان‌های بی‌شماری را در یک قالب تحت عنوان قیمت کالاها یا خدمات فراهم می‌آورد.

ارائه خدمات سلامت هم مانند سایر خدمات تابع مکانیسم بازار است. اما متأسفانه در کشور ما مباحث اقتصادی سلامت حیطه ممنوعه‌ای بوده که تا چندی پیش کمتر کسی جرات اظهار نظر در این زمینه را داشت.

مسئولان و سیاستگذاران با نگاهی رومانتیک، خدمات سلامت را چنان مقدس می‌پنداشتند که هر گونه قصور و کوتاهی را در این زمینه بسان گناهی نابخشودنی دانسته، تقصیر افت کیفیت ارائه خدمات سلامت را بر دوش پزشکان و کادر بهداشتی، درمانی می‌گذاشتند.

باگذشت زمان مشخص گردید که اصول اقتصادی مانند مکانیسم بازار پدیده‌ای نیست که بتوان منکر آن شد و این اصول که از قبل خود را به واقعیت ارائه خدمات سلامت تحمیل کرده بودند، کم‌کم به اذهان مسئولان و سیاستگذاران راه پیدا کرد و بسیاری دریافتند که گناه نابخشودنی، بی‌توجهی به اصول علم اقتصاد سلامت است.

متأسفانه هنوز کسانی در دولت و مجلس هستند که نگاه اقتصادی به خدمات سلامت را به منزله کفر تلقی کرده هرگونه تزریق منابع مالی به این بخش را چیزی جز پرکردن جیب پزشکان نمی‌دانند!

نگاه اقتصادی به سلامت نیازمند شناخت ویژگی‌های این

خدمات و وجه تمایز آنها با سایر خدمات و کالاها است. خدمات سلامت از چند منظر متمایز از سایر خدمات است:

۱- سلامت از الویت‌های هر فرد و خانواده است و افراد ترجیح می‌دهند که منابع مالی را به این بخش تخصیص دهند بخصوص اگر موردی اورژانسی و یا تهدیدکننده زندگی رخ دهد. به عبارت دیگر در شرایط رکود اقتصادی و افت منابع مالی، امکان به تعویق انداختن بعضی خریدها وجود دارد اما در مورد خدمات سلامت این امکان کمتر مد نظر قرار می‌گیرد.

۲- برخی از خدمات سلامت دارای زمان طلایی برای ارائه هستند. به عبارت دیگر ممکن است یک خدمت تنها در محدوده زمانی خاص امکان پذیر باشد و عملاً امکان به تعویق انداختن آن وجود نداشته باشد.

لذا این خصیصه و الویت خدمات سلامت شرایطی را به وجود می‌آورد که در تخصیص منابع مالی خانواده به خدمات سلامت ضربات جبران‌ناپذیری به بخش‌های دیگر زندگی وارد گردد و عملاً شرایطی ایجاد می‌شود که بروز یک بیماری مزمن یا وقوع سرطان در یکی از اعضای خانواده، منابع مالی را که قرار است جهت سرمایه‌گذاری‌های آتی صرف گردد بلعیده شود و بروز چنین بیماری‌هایی به یکی از عوامل مهم فقر خانواده‌ها تبدیل گردد.

۳- گیرندگان خدمات سلامت (بیماران) توان علمی و عملی سنجش و ارزیابی خدمات سلامت را ندارند. این مسئله در مقاله «در این سرای بی‌کسی» (۷)، به تفصیل بحث شده است. در اینجا به این نکته بسنده می‌شود که یکی از وجوه تمایز خدمات سلامت از سایر خدمات، پیچیدگی این خدمات به گونه‌ای است که امکان سنجش و ارزیابی علمی آنها برای اکثریت قریب به اتفاق گیرندگان خدمات فراهم نیست و ملاک‌های ارزیابی مردم با واقعیات علمی فاصله زیادی دارد.

نهادهای و سازمان‌های واسطه‌ای مانند سازمان‌های بیمه‌گر خصوصی که علاوه بر تامین هزینه‌های سلامت امکان سنجش و ارزیابی علمی این خدمات برایشان فراهم است، می‌توانند به نمایندگی از مردم این مهم را به انجام رسانند و نتایج این سنجش‌ها ملاک اصلی تخصیص منابع به ارائه دهندگان خدمات قرار گیرد.

در حقیقت عدم حضور چنین سازمان‌های واسطه‌ای شرایطی بوجود می‌آورد که مردم بدون اطلاع از کیفیت خدمات، منابع زیادی را اختصاص می‌دهند و ممکن است در یک چرخه معیوب منابع زیادی برای گرفتن خدمات بدون کیفیت هدر رود.

۴- هزینه‌های تمام شده خدمات سلامت، بسیار بیشتر از

اعراب ندارند. این جیب دولت و میزان تخصیص منابع به حوزه سلامت است که قیمت را تعیین می‌کند.

قیمتهایی که بدین شکل اعلام می‌شوند در عمل کارایی نداشته، آنچه در واقعیت رخ می‌دهد فاصله زیادی با نظرات و پیش‌بینی‌های تعرفه‌گذاران دارد.

برای مثال اگر کسی بخواهد همان عمل جراحی بای پس عروق کرونر را در بیمارستان دولتی یا تامین اجتماعی انجام دهد. پر واضح است که امکانات دولتی و تامین اجتماعی پاسخگوی خیل مراجعان برای گرفتن چنین خدماتی نیستند و فهرست‌های انتظار طولانی و اعمال نفوذ برخی افراد در گنجاندن نام آشنایان و بستگان خود در این فهرست‌ها، عملاً وضعیتی را بوجود آورده است که از یک طرف اکثریت افراد در فهرست انتظار امکان گرفتن چنین خدمتی هیچگاه برایشان بوجود نمی‌آید و از طرف دیگر آنهایی که این شانس را دارند که با تعرفه دولتی تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر قرار گیرند، می‌بایست برخی هزینه‌ها را خود متقبل شوند.

از همه مهمتر سطح کیفی عمل جراحی و مراقبت‌های بعد از عمل در بیمارستان دولتی و تامین اجتماعی قابل مقایسه با بیمارستان خصوصی درجه ۱ نخواهد بود.

همانطور که پیشتر اشاره شده قیمت همانند قطب نما فرد را در تصمیم‌گیری اقتصادی هدایت می‌کند. قیمت بیست و پنج میلیون تومانی عمل جراحی بای پس عروق کرونر باید قطب نمایی باشد برای مسئولان و سیاستگذاران که بتوانند با سنجش ترجیحات و تمایلات ارائه‌دهندگان خدمات برای فراهم آوردن امکان چنین اعمال جراحی با سطح کیفی بالا از یک طرف و قدرت خرید مردم، قیمت واقعی یک خدمت را درک کنند و بجای اینکه اساس قیمت را زیر سؤال برند دنبال راهکارهایی باشند که فاصله قدرت خرید مردم با قیمت واقعی خدمات را بپرکنند.

متأسفانه یکی از راهکارهایی که مسئولان و سیاستگذاران حوزه سلامت برای به اصطلاح کنترل قیمت خدمات به کار بسته‌اند، صدور مجوز بیمارستان‌های خصوصی بدون هر گونه محدودیتی است با این استدلال که در یک بازار رقابتی کم‌کم قیمت خدمات سلامت کاهش پیدا خواهد کرد و فاصله قدرت خرید مردم و قیمت تمام شده خدمات کمتر خواهد شد.

از منظر تئوریک چنین ادعایی بی پایه و اساس است زیرا همانطور که پیشتر اشاره شد هزینه‌های تمام شده خدمات سلامت در همه کشورها از قدرت خرید مردم بسیار بیشتر است و با افزایش امکانات بیمارستانی (افزایش عرضه خدمات)، هیچگاه فاصله هزینه‌های خدمات و قدرت خرید بیماران پر

قدرت خرید گیرندگان خدمات است. در حقیقت قیمت ارائه این خدمات از سطح درآمد اکثر اعضای جامعه بسیار بالاتر است و این مسئله حتی در کشورهای توسعه یافته با سرانه در آمدی بالا نیز مشاهده می‌شود. از اینرو دولت‌های کار آمد با نگاه به سلامت به عنوان کالایی عمومی همانند امنیت، منابع مالی قابل توجهی را به این بخش اختصاص می‌دهند تا فاصله قدرت خرید مردم و قیمت خدمات سلامت را پر کنند.

چنین دولتهایی تخصیص منابع را به منزله سرمایه‌گذاری می‌دانند که بازدهی وسیع اجتماعی و اقتصادی خود را در سال‌های بعد نشان خواهد داد.

عدم درک مفهوم قیمت خدمات سلامت، از معضلاتی است که شاید بتوان آن‌را عامل اصلی تصمیمات و سیاستگذاری‌های غلط در حوزه اقتصاد سلامت دانست.

همانطور که در ابتدای مقاله با اشاره به آثار هائیک بحث شد، قیمت یک کالا یا خدمت توسط شخص یا ارگانی تعیین نمی‌گردد و آنچه که قیمت را مشخص می‌سازد، اطلاعات جزئی در قالب معرفت‌های عملی است که افراد بصورت خود انگیخته ترجیحات خود را نشان می‌دهند.

به عبارت دیگر، میزان تقاضای جامعه برای یک خدمت و قدرت خرید گیرندگان خدمت از یک طرف و هزینه‌های تمام شده و سطح کیفیت خدمات از طرف دیگر در تعادلی پویا قیمت را تعیین می‌نمایند.

برای مثال اگر در شرایط اقتصادی سال ۱۳۸۸ بیماری نیازمند عمل جراحی بای پس عروق کرونر، بدون استفاده از هرگونه بیمه و بدون انتظار در فهرست‌های طولانی باشد و بخواهد این عمل جراحی در یک بیمارستان خصوصی درجه ۱، توسط یک جراح معروف و بدون فوت وقت صورت گیرد، حدوداً بیست و پنج میلیون تومان می‌بایست هزینه کند. در حقیقت قیمت واقعی این خدمت بیست و پنج میلیون تومان است.

تعرفه‌گذاران چه در بخش دولتی و چه نظام پزشکی توان سنجش تمامی عوامل تأثیرگذار و تغییرات و نوسانات سال پیش رو را ندارند و معمولاً بعضی از هزینه‌ها را در قیمت تمام شده تأثیر نمی‌دهند تا به صورت صوری قیمت خدمات پایین نشان داده شود.

مشکل دیگری که تعرفه‌گذاری به این شکل با آن مواجه است، مبنای قیمت گذاری خدمات است. بدین صورت که مبنای افزایش تعرفه و قیمت خدمات، از قبل توسط دولت یا عوامل تأثیرگذار دیگر تعیین شده است و میزان تقاضای جامعه و ترجیح ارائه‌دهندگان خدمات و سطح کیفی خدمات محلی از

نمی‌شود.

از طرف دیگر در عدم حضور سازمان‌های واسطه‌ای که توان سنجش و ارزیابی علمی و عملی خدمات را داشته باشند، این سنجش و ارزیابی به عهده خود بیماران خواهد بود و مراکز تشخیصی و درمانی به جهت کاهش هزینه‌ها به سمت افت کیفیت خدمات و تبلیغات عوام فریبانه برای جذب بیماران مبادرت خواهند ورزید.

اتفاقی که از فاز تئوریک خارج شده در عمل به وقوع پیوسته است! تعدد بیمارستان‌های خصوصی در حضور تعداد کم بیمارانی که توان پرداخت هزینه‌های درمانی را داشته باشند عملاً وضعیتی را به وجود آورده است که بیمارستان‌های جدیدالتاسیس برای مواجهه با هزینه‌های کمرشکن حفظ و نگهداری، مامورینی را به حیاط بیمارستان‌های دولتی و دانشگاهی اعزام می‌نمایند تا بیمارانی را که از عدم رسیدگی مناسب و یا عدم تخت خالی در بیمارستان دولتی و دانشگاهی به ستوه آمده‌اند جذب کنند.

راه کار دیگری که چنین بیمارستان‌هایی برای جذب بیماران با قدرت خرید بالا به کار می‌بندد، آراستن فضای فیزیکی بیمارستان و ایجاد اطاق‌های به اصطلاح دیپلمات است! غافل از این که چنین به اصطلاح دیپلمات‌هایی معمولاً ترجیح می‌دهند که در بیمارستان‌های خصوصی قدیمی تر و اسم و رسم دارتر بستری شوند!

عدم درک درست مکانیسم بازار و مغفول ماندن ویژگی‌های منحصر به فرد خدمات سلامت، عامل اصلی بروز وضعیت اسف بار نظام سلامت ما به خصوص در حوزه ارائه خدمات بیمارستانی است.

ارائه خدمات سلامت، با تولید کالایی مانند تلویزیون از چند منظر تفاوت دارد:

- در شرایط رکود اقتصادی که مردم تصمیم می‌گیرند برخی خریدها را به تعویق بیندازند و برای کوچکتر کردن سبد خانوار الویت‌هایی را در نظر بگیرند. برای مثال می‌توان خرید تلویزیون جدید را یکسال دیگر به تعویق انداخت اما سلامت برای مردم الویت اول را دارد و در بسیاری از موارد به دلیل زمان طلایی گرفتن خدمات امکان به تعویق انداختن آن وجود ندارد.

- اکثر مردم توان سنجش کیفیت تلویزیون‌های موجود در بازار را دارند و وجود برندهای معروف جهانی برای انتخاب بهینه به کمک خریداران می‌آید، اما سنجش کیفیت خدمات سلامت از عهده مردم خارج است.

- این امکان برای مردم وجود دارد که با تنظیم قدرت خرید خود نوع و اینچ تلویزیون را تعیین نمایند اما با در نظر گرفتن

حقوق همه بیماران، فقیر و غنی می‌بایست از یک نوع عمل جراحی بای پس کرونر و با استاندارد کیفی مشابه استفاده کنند.

در شرایط بهینه، مکانیسم بازار در حوزه سلامت بدین گونه رفتار می‌کند که نهادها و سازمان‌های واسطه‌ای مانند سازمان‌های بیمه‌گر خصوصی با بکارگیری متخصصان مختلف نسبت به ممیزی و ارزیابی مراکز درمانی اقدام می‌نمایند و پس از عقد قرار داد، رعایت الزامات و استانداردها مبنای تخصیص منابع مالی به مراکز تشخیصی و درمانی قرار می‌گیرد.

از طرف دیگر بیماران به جای این که به سنجش مراکز تشخیصی و درمانی مبادرت ورزند، تنها می‌بایست در یک فضای رقابتی، سازمان بیمه‌گری را انتخاب کنند که مراکز طرف قرارداد بیشتری در اختیار داشته باشد و بیماران نیز از خدمات آن‌ها رضایت بیشتری داشته باشند.

در چنین سیستمی دیگر نیازی نیست که مراکز تشخیصی و درمانی با تبلیغات رنگارنگ و بعضاً برقراری روابط مالی با برخی پزشکان به دنبال جذب بیماران باشند.

در صورت رعایت الزامات و استانداردها، خودبخود بیماران طرف قرارداد به سمت این مراکز هدایت خواهند شد.

اصلاح ساختار و کارکرد نظام سلامت مبتنی بر مکانیسم بازار، تنها یک گام محسوب می‌شود و بدون تزریق منابع مالی و افزایش سرانه سلامت به جهت افزایش قدرت خرید بیماران، هیچ نظام سلامتی کارآمد نخواهد بود.

منابع:

- ۱- مهرنامه، شماره پنجم، مهرماه ۸۹
- ۲- مهرنامه، شماره نهم، اسفند ۸۹
- ۳- درباره هایک، موسی غنی نژاد، نشر نگاه معاصر، ۱۳۸۱
- ۴- اندیشه های سیاسی و اقتصادی هایک، ایمون باتلر، مترجم فریدون تفضلی، نشر نی ۱۳۸۷
- ۵- فلسفه سیاسی فون هایک، جان گری، مترجم خشایار دیهیمی، انتشارات طرح نو، ۱۳۷۹
- ۶- در سنگر آزادی، فون هایک، مترجم عزت الله فولادوند، نشر لوح فکر ۱۳۸۵
- ۷- نشریه پاتولوژی، شماره بیست و هشتم، مهر و آبان ۸۹

آزمایش آلکالن فسفاتاز و تفسیر نتایج آن

دکتر کامبیز مظفری

متخصص آسیب شناسی تشریحی و بالینی

دکترعباس زواره ای

متخصص بیوشیمی بالینی

اعضا هیات علمی مرکز آموزشی، تحقیقاتی

و درمانی قلب شهید رجایی

مهدی کارخانه محمودی،

کارشناس آزمایشگاه

راهنما

- فرد آموزش گیرنده در پایان مطالعه باید قادر باشد:
- ۱ - آنزیم آلکالن فسفاتاز و انواع ایزوآنزیم هایش را شرح دهد.
 - ۲ - علل افزایش یا کاهش این آنزیم را در بیماری‌های مختلف ذکر کند.
 - ۳ - شرایط نگهداری نمونه در آزمایشگاه را عنوان کند.

کلیات

آلکالن فسفاتاز آنزیمی از دسته هیدرولازها می‌باشد با نیمه عمر هفت الی ده روز که تولیدش توسط ژن‌های مختلفی کد می‌شود. بیشترین مقدار پلاسمایی آنزیم فوق به واسطه اثر ژن موجود بر روی کروموزوم شماره یک ایجاد می‌گردد که ایزوآنزیم غیراختصاصی نسجی نامیده می‌شود و منشا تولید آن کلیه، کبد و استخوان است. تفاوت ایزوآنزیم‌های مختلف در زنجیره جانبی کربوهیدراتی آنهاست.

سه ژن دیگر بر روی کروموزوم شماره دو قرار دارند. دو ژن مسئول تولید ایزوآنزیم‌های جفتی و روده ای هستند و ژن سوم مسئول تولید ایزوآنزیم سلول‌زایا یا شبه جفتی است که ایزوآنزیم اخیر شباهت فیزیکی و آنتی ژنیک زیادی با ایزوآنزیم جفتی دارد.

آلکالن فسفاتاز عمدتاً به غشای سلولی متصل است. نقش این آنزیم برداشتن عامل فسفات از استرهای آلی حاوی فسفات و همچنین تسهیل کننده حرکت مواد از غشای سلولی است.

سلول‌های کبدی این آنزیم را تولید نموده و سپس آنزیم فوق به سطح کانالیکولار سلول‌های مذکور متصل می‌شود. استئوبلاست‌ها ایزوآنزیم استخوانی را تولید می‌کنند که مسئول شکستن پیروفسفات (مهارکننده مینرالیزاسیون استخوانی) است. سلول‌های روده ای نیز ایزوآنزیم خاص خود را تولید می‌کنند که به دنبال مصرف غذاهای چرب میزان آن در روده افزایش می‌یابد.

مکانیسم‌های مختلفی برای رهایی آلکالن فسفاتاز از سلول‌ها وجود دارد که منجر به ایجاد سطوح متغیری از این ماده در پلاسما می‌شود.

در آسیب‌های کبدی، سنتز آنزیم زیاد شده و اسیدهای صفراوی قطعاتی از غشای کانالیکولار سلول‌ها را همراه با آنزیم‌های متصل به آنها می‌شکنند که منجر به افزایش میزان آنزیم در پلاسما می‌شود.

اگر چه در پلاسمای یک فرد طبیعی حضور تنها یک شکل از آنزیم (با منشا کبدی یا استخوانی) مورد انتظار است ولی در آسیب‌های صفراوی کبد، محصول طبیعی آنزیم و شکل

مقدمه

آلکالن فسفاتاز آنزیمی از دسته هیدرولازها می‌باشد، بیشترین مقدار پلاسمایی آن ایزوآنزیم غیراختصاصی نسجی و منشا تولیدش کلیه، کبد و استخوان است.

مقدار آلکالن فسفاتاز به سن و جنس افراد وابسته است، به طوری که سطح این آنزیم در دهه اول زندگی افزایش می‌یابد. در پسرها سطح سرمی آن بالاتر بوده که منشا استخوانی دارد. در خانم‌ها در حین دوران بارداری به ۲-۳ برابر افزایش می‌یابد که عمدتاً به دلیل حضور ایزوآنزیم جفتی و مقداری هم استخوانی می‌باشد.

شایع‌ترین علل افزایش آلکالن فسفاتاز بیماری‌های کبدی و استخوانی هستند.

ویژه متخصصان آسیب شناسی، داخلی و اطفال (گوارش- کبد)، جراحی و ارتوپدی، عفونی، زنان، علوم آزمایشگاهی، بیوشیمی بالینی، پزشکان عمومی و دکترای حرفه‌ای علوم آزمایشگاهی، کارشناسان و کاردانان آزمایشگاه

متصل به لیپوپروتئین های غشا (دارای وزن ملکولی بالا) دیده می شود.

ایزوآنزیم روده ای به مقدار زیاد در ترشحات دوازدهه وجود دارد و به دنبال صرف غذا مقادیر فراوانی از آن وارد مایع لنفاوی می شود. مقدار چشمگیری از این ایزو آنزیم به صورت آنتی ژن های ABO به جدار گلبول قرمز متصل می گردد.

نکته جالب توجه این که به دلیل تفاوت در میزان ترشح ایزوآنزیم روده ای در افراد مختلف، میزان آن در افراد با گروه خونی O و B بالاتر از افراد با گروه خونی A و AB است و نکته دیگر اینکه زنان باردار دارای گروه خونی A و AB میزان ایزوآنزیم جفتی کمتری نسبت به زنان با گروه های خونی O و B دارند.

نیمه عمر ایزوآنزیم های آلکالن فسفاتاز با یکدیگر متفاوت اند، در نتیجه در موارد افزایش میزان آنزیم در پلاسما لازم است بدانیم که کدام ایزوآنزیم افزایش یافته تا بتوانیم میزان کلیرانس آن را بررسی کنیم.

نیمه عمر ایزوآنزیم های آلکالن فسفاتاز از قرار زیر است: ایزو آنزیم روده ای در حد چند دقیقه، استخوانی یک روز، کبدی سه روز و جفتی هفت روز.

میزان آلکالن فسفاتاز توتال در یک فرد طبیعی از یک روز تا روز دیگر به میزان ۵ تا ۱۰ درصد متغیر است. البته باید در نظر داشت که در مورد ایزوآنزیم استخوانی میزان تغییرات روزانه ۲۰ درصد است.

دامنه مرجع و نکات پره آنا لیتیکال

مقدار آلکالن فسفاتاز به سن و جنس افراد وابسته است به طوری که سطح این آنزیم در دهه اول زندگی افزایش می یابد و تا ۳-۴ برابر میزان آن در افراد بالغ طبیعی می رسد. این مقدار تا ۲۰ سالگی کاهش پیدا کرده و در سن ۵۰ سالگی، میزان آنزیم در زنان و مردان یکسان می شود.

میزان آنزیم در پسرها بالاتر بوده که منشا آن ایزوآنزیم استخوانی است.

در خانم ها در حین دوران بارداری به ۲-۳ برابر افزایش می یابد که عمدتاً به دلیل حضور ایزوآنزیم جفتی و مقداری هم استخوانی می باشد.

البته افزایش میزان آنزیم در خانم ها پس از یائسگی نیز رخ می دهد که منشا استخوانی دارد.

قرص های ضد بارداری خوراکی تا ۲۰٪ کاهش میزان آنزیم را سبب می شوند.

داروهای ضد تشنج به دلیل افزایش میزان ایزوآنزیم کبدی و گاهی استخوانی، باعث بالا رفتن میزان تام آنزیم می شوند.

سیگار کشیدن تا ۱۰٪ مقدار آنزیم را افزایش می دهد که به

دلیل تولید ایزوآنزیم شبه جفتی از ریه هاست.

انتقال خون و بای پس قلبی- ریوی احتمالاً به دلیل اثر پمپ قلبی ریوی کاهشدهنده آنزیم است.

از دیگر فاکتورهای مؤثر در افزایش آنزیم، مقدار توده بدنی (BMI) است که به طور متوسط ۱۰٪ در تغییرات آنزیم نقش دارد.

روش اندازه گیری آلکالن فسفاتاز

اگرچه روش های متعددی جهت اندازه گیری فعالیت آنزیم وجود دارد، اما روش مرجع استفاده از نیتروفیل فسفات به عنوان سوبسترا در PH قلیایی است. منیزیم و سایر کاتیون ها باعث افزایش فعالیت آنزیم می شوند.

مواد موجود در لوله های نمونه گیری مانند EDTA، سیترات و اگزالات بطور کاذب فعالیت آلکالن فسفاتاز را کاهش می دهند به طوری که در صورت استفاده از EDTA فعالیت آنزیم تا حد غیر قابل سنجش پایین می آید. تجویز داخل وریدی آلبومین سبب افزایش طولانی مدت آنزیم می شود.

نگهداری نمونه ها سبب افزایش تدریجی فعالیت آنزیم می شود که این امر به علت از بین رفتن مواد مهار کننده موجود در پلاسما می باشد. البته ذکر این نکته ضروری است که نمونه ها در دمای چهار درجه معمولاً تا یک هفته پایدارند.

جهت جدا کردن ایزوآنزیم های آلکالن فسفاتاز روش های مختلفی وجود دارد، به عنوان مثال مهار با فنیل آلانین فعالیت ایزوآنزیم های روده ای و جفتی را کاهش داده لوامیزول باعث مهار ایزوآنزیم های استخوانی و کبدی می شود.

آزمون های مهارتی جهت بررسی فعالیت آنزیم به سختی تکرارپذیر بوده و به ندرت مورد استفاده قرار می گیرند. روش شناسایی دیگر استفاده از حرارت است که سال هاست برای افتراق علل افزایش آلکالن فسفاتاز مورد استفاده قرار می گیرد.

پایدارترین ایزوآنزیم ها نسبت به حرارت فرم جفتی و سلولز زایا هستند. ایزوآنزیم کبدی نسبتاً مقاوم بوده، در حالی که فرم استخوانی نسبت به حرارت از بقیه حساس تر است.

برای اینکه نتایج قابل اطمینانی داشته باشیم باید از استانداردهای مشخصی استفاده کنیم و همچنین کنترل عوامل دما و زمان آزمایش بسیار ضروری اند. بنا به این دلایل چندین سال است که جداسازی ایزوآنزیم ها توسط الکتروفورز جایگزین روش های دیگر شده است.

از آنجا که الکتروفورز استات سلولز یا ژل آگاروز به خوبی ایزوآنزیم های کبدی و استخوانی را جدا نمی کند در نتیجه تنها راه موجود جهت شناسایی، تفاوت ایزوآنزیم ها بر مبنای زنجیره جانبی کربوهیدراتی آنهاست.

الکتروفورز با قدرت تفکیک بالا با استفاده از ژل پلی آکریل امید توانایی جداسازی باندهای مختلف ایزوآنزیم‌های آلکالن فسفاتاز را دارد.

روش‌های ایمونواسی تجاری جهت اندازه‌گیری فعالیت ایزوآنزیم‌های استخوانی و جفتی وجود دارد.

آزمون بررسی فعالیت ایزوآنزیم استخوانی در جاتی از واکنش متقاطع را با ایزوآنزیم کبدی دارد در حالی که ایزوآنزیم‌های جفتی با ایزوآنزیم سلول زایا همین حالت را دارند.

علل نتایج غیر طبیعی آلکالن فسفاتاز

شایع‌ترین علل افزایش آلکالن فسفاتاز بیماری‌های کبدی و استخوانی است. علل ایجاد کننده کلاستاز بیش از ضایعات هیپاتوسولر باعث افزایش آنزیم می‌شوند.

افزایش فعالیت استئوبلاستیک در بیماری‌ها، استئوسارکوم، تومورهای متاستاتیک استخوان و بیماری‌های متابولیک استخوانی، شایع‌ترین علل افزایش ایزوآنزیم استخوانی هستند.

در برخی از بیماری‌ها مانند کارسینوم متاستاتیک، هم ایزوآنزیم استخوانی و هم ایزوآنزیم کبدی افزایش نشان می‌دهند. افزایش شدید و گذرای آلکالن فسفاتاز معمولاً در بچه‌ها و یا به دنبال بیماری‌های جزیی دیده می‌شود که ممکن است میزان آنزیم تا چندین هزار واحد بین المللی در لیتر برسد که اغلب به مدت چند هفته تا چند ماه پایدار می‌ماند.

افزایش ایزوآنزیم روده ای در بیماران دچار زخم، التهاب و انفارکتوس روده دیده می‌شود.

افزایش ایزوآنزیم شبه جفتی مانند ریگان و ناگانو بیشتر در بیماران دچار بدخیمی مانند سرطان تخمدان، گردن رحم، ریه، پستان، روده بزرگ و پانکراس دیده می‌شود که این امر به علت تولید نابجای ایزوآنزیم شبه جفتی توسط تومور مربوطه است.

کاهش گذرای آلکالن فسفاتاز به دنبال ترانسفوزیون خون یا بای پس قلبی - ریوی دیده می‌شود.

کاهش طولانی و شدید آلکالن فسفاتاز در هیپوفسفاتازی که یک بیماری نادر ارثی متابولیسم استخوان است، دیده می‌شود. کاهش آلکالن فسفاتاز در کمبود روی هم دیده می‌شود و علت آن نقش کوفاکتوری روی جهت فعالیت آنزیم است.

در پایان اینکه، آلکالن فسفاتاز جفتی، تومور مارکری مفید در سرم و مایع مغزی نخاعی جهت تشخیص بسیاری از تومورها مانند تومورهای سلول زایا است.

علل افزایش آلکالن فسفاتاز

پرخونی کبد یا کلاستاز، هپاتیت، کبد چرب و بدخیمی‌های کبد و همچنین پانکراتیت انسدادی در این دسته است.

منونوکلئوز عفونی و انگل‌ها از سایر علل می‌باشند. آسیب‌های حاد نسج قلب و ریه مانند انفارکتوس میوکارد و ریه و نیز نارسایی احتقانی قلب سبب افزایش می‌شوند.

بیماری‌های استئوبلاستیک استخوان، بیماری‌ها، ریگنر و کمبود ویتامین D، شکستگی‌های در حال بهبودی یا درمان استئوپوروز و متاستاز استخوانی کانسر پروستات در این گروه‌اند. اختلالات غددی شامل پرکاری قشر آدرنال، هیپرتیروئیدی یا هیپوپاراتیروئیدی و امراض خونی مثل میلومای متعدد، پلی سیتمی ورا، میلو فیبروز و واکنش لوکموئید هم در این طبقه بندی هستند.

در میان سایر بیماری‌ها سمینومای بیضه، لنفوم هوجکین، بدخیمی‌های ژنیکولوژیک، آمیلوئیدوز، سارکوئیدوز، نسج گرانولوسیئون، بیماری‌های التهابی روده، سپسیس و آرتریت روماتوئید را باید عنوان کرد.

علل کاهش آلکالن فسفاتاز

کمبود روی، ویتامین B6، C و اسید فولیک، کم کاری تیروئید و پارا تیروئید، افزایش مصرف ویتامین D، کمبود فسفر (هیپوفسفاتازی)، بیماری سلیاک، آنمی بدخیم، سوء تغذیه یا مصرف اندک پروتئین (کمبود تولید اسید معده) و کمبود ایزوآنزیم لکوسییتی در لوسمی میلو سیتی مزمن (CML) از علل کاهش آلکالن فسفاتاز است. همچنین تجویز استروئیدها، داروهای کاهنده چربی خون و هیپر الیمنتاسیون در این دسته هستند.

اختلالات کبدی با سطح سرمی طبیعی آلکالن فسفاتاز

بیماری‌های ارثی متابولیک شامل دو بین جانسون، روتور، سندرم کریگلر نجار، برخی از گلیکوژنوزها و موکوپلی ساکاریدوزیس در این گروه قرار دارند.

در بیماری ویلسون و هموکروماتوز بدلیل فیبروز کبدی میزان آن زیاد می‌شود.

References

1- Henry JB, Clinical diagnosis & management by laboratory methods, 21st edition Philadelphia, WB Saunders Co. 2007

2- Wallach J, Interpretation of diagnostic tests 8th ed, 2006

- ۱- کدامیک در سطح سرمی آلکالن فسفاتاز اثر کمتری دارد؟
الف) جفت (ب) کبد (ج) استخوان (د) کلیه
- ۲- ایزوآنزیم موسوم به Germ Cell با کدامیک از ایزوآنزیم‌های آلکالن فسفاتاز تشابه ساختمانی دارد؟
الف) کبدی (ب) جفتی (ج) استخوانی (د) لکوسیتی
- ۳- کدام ایزوآنزیم آلکالن فسفاتاز به شکل آنتی ژن‌های گروه‌های خونی به جدار گلبول قرمز متصل می‌شود؟
الف) استخوانی (ب) کبدی (ج) لکوسیتی (د) روده ای
- ۴- تمام موارد ذیل سبب افزایش آلکالن فسفاتاز می‌شوند به جز؟
الف) خانم‌ها در سنین پس از یائسگی (ب) مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی
ج) استعمال سیگار (د) مصرف داروهای ضد تشنج
- ۵- نمونه مورد آزمایش جهت اندازه گیری آلکالن فسفاتاز خون باید حاوی کدام ماده باشد؟
الف) اگزالات (ب) سترات (ج) EDTA (د) هیچکدام
- ۶- بهترین روش جداسازی ایزوآنزیم‌های آلکالن فسفاتاز کدام است؟
الف) آزمون‌های مهارتی (ب) استفاده از حرارت
ج) الکتروفورز با ژل آگاروز (د) الکتروفورز با ژل پلی آکریل آمید
- ۷- ایزوآنزیم Regan از کدام نوع است؟
الف) جفتی (ب) کبدی (ج) شبه جفتی (د) استخوانی
- ۸- کاهش آلکالن فسفاتاز لکوسیتی در کدام مورد زیر دیده می‌شود؟
الف) واکنش لکوموئید (ب) CML
ج) پلی سیتمی ورا (د) میلوم متعدد
- ۹- کمبود تمام موارد ذیل سبب کاهش آلکالن فسفاتاز می‌شود به جز؟
الف) Vit C (ب) Vit B6
ج) Vit D (د) Folic acid
- ۱۰- کدامیک باعث کاهش آلکالن فسفاتاز می‌شود؟
الف) میلوم متعدد (ب) آنمی بدخیم
ج) بیماری پاژه (د) انفارکتوس ریه

بسمه تعالی
وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی
مجوز تخصیص امتیاز آموزش مداوم به شرکت کنندگان در برنامه های خودآموزی

سلام علیکم ؛

احتراماً، بازگشت به نامه شماره مورخ در مورد تخصیص امتیاز به مقاله « **آلکالن فسفاتاز** » باستحضار می رساند که اعطای ۱ امتیاز به ویژه متخصصان آسیب شناسی، داخلی و اطفال، جراحی، عفونی، اعصاب، زنان، علوم آزمایشگاهی، بیوشیمی بالینی، پزشکان عمومی و دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی، کارشناسان و کارشناسان ارشد علوم آزمایشگاهی به عنوان شرکت در برنامه خودآموزی (موضوع نوع پنجم بند ۵ ماده ۳ ضوابط نحوه اجرای برنامه ها) مورد تایید می باشد .

دکتر احمد عامری

مشاور وزیر و سرپرست آموزش مداوم جامعه پزشکی

و آموزش عمومی، ارتقاء و تعیین کننده های سلامت

مجوز این مقاله از اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی درخواست شده است.

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

نام نشریه :

عنوان مقاله :

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

فرم نظرسنجی

نظری ندارم	کاملاً مخالفم	تاحدی مخالفم	تاحدی 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 حرفه ای من تناسب داشته است. ۳-محتوای مقاله در جهت تحقق اهداف آموزشی نوشته شده است. ۴-در نگارش مقاله شیوایی و سهولت بیان در انتقال 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 شرکت کنندگان در برنامه خودآموزی :

شرکت کنندگان در برنامه خودآموزی لازم است فرم ثبت نام را بطور کامل تکمیل و به مهر نظام پزشکی 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 ۹۰/۰۶/۲۱ به آدرس میدان توحید، خیابان توحید، خیابان شهید طوسی (شباهنگ)، نرسیده به خیابان دکتر قریب، پلاک ۶۳، انجمن آسیب شناسی، 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.

یک دختر ۵ ساله سالم قفقازی (هند و اروپایی) با سابقه یک هفته‌ای عفونت تنفسی فوقانی، کونژنکتیویت و اوتیت مدیای حاد مراجعه نمود. وی با تجویز پزشک معالج تحت درمان با آموکسی سیلین خوراکی قرار گرفت.

او چهار روز بعد دچار استفراغ، کاهش فعالیت و بی‌اشتهایی شد. صبح روز بعد از بروز علائم، کودک دچار هماچوری و زردی گردید. متعاقباً متخصص کودکان وی را معاینه نموده و فوراً به بیمارستان ارجاع داد. در بیمارستان بیمار دچار افت فشار و تاکی کاردی شد و هموگلوبین وی به 6 g/dl رسید. کودک پس از دریافت حجم زیادی از نرمال سالین و آلبومین داخل وریدی به مرکز پزشکی آکادمیک نویسندگان مقاله ارجاع داده شد.

هنگام مراجعه، هموگلوبین بیمار 4.3 g/dl و اسمیر خون او دارای اسفروسیت‌های فراوان بود. برای بیمار تشخیص کم‌خونی همولیتیک خود ایمن (AIHA) گذاشته شد و درمان با استروئید برای وی آغاز گردید. نمونه‌های خون بیمار برای تعیین گروه ABO/Rh و غربالگری آنتی‌بادی فرستاده شد.

غربالگری آنتی‌بادی در دمای اتاق و پس از انکوباسیون در 37°C مثبت بود. آزمون آنتی‌گلوبین مستقیم (DAT) برای کمپلمان مثبت بوده و منجر به شک بالینی در مورد وجود اتوآنتی‌بادی سرد گردید.

آزمایش، وجود Anti-I را منتهی نمود. آزمون دونات لند اشنایر (DL) وجود آنتی‌بادی DL را تأیید نمود و در نتیجه تشخیص هموگلوبینوری حمله‌ای سرد PCH محقق گردید.

هموگلوبین بیمار به 3.4 g/dl رسید و سپس کودک ۲ واحد گلبول قرمز فشرده را بدون ایجاد واکنش نامطلوب دریافت نمود. با بهبود بالینی، هموگلوبین وی به 8.3 g/dl رسید و یک هفته بعد، کودک با هموگلوبین 9.2 g/dl به کلینیک سرپایی انتقال یافت.

نظائر بالینی

اگرچه PCH می‌تواند در هر سنی ظاهر شود، اما معمولاً در کودکان متعاقب سندرم عفونت تنفسی فوقانی و ویروسی یا ایمونیزاسیون مشاهده می‌گردد. دو مطالعه جداگانه بروز مشابه آنتی‌بادی‌های DL را در کودکان مبتلا به کم‌خونی همولیتیک خود ایمن نشان داده‌اند.

سوکول (Sokol) میزان بروز آنتی‌بادی DL در مبتلایان به AIHA با سن کمتر از ۱۶ سال را ۴۲٪ گزارش نمود، در

شناسایی و اهمیت

آنتی‌بادی‌های دونات

لنداشتاينر دختر ۵ ساله

با تظاهر کم‌خونی همولیتیک

مترجم: دکتر نازیلا رستگارراد

حوزه مدیریت کنترل کیفی سازمان انتقال خون

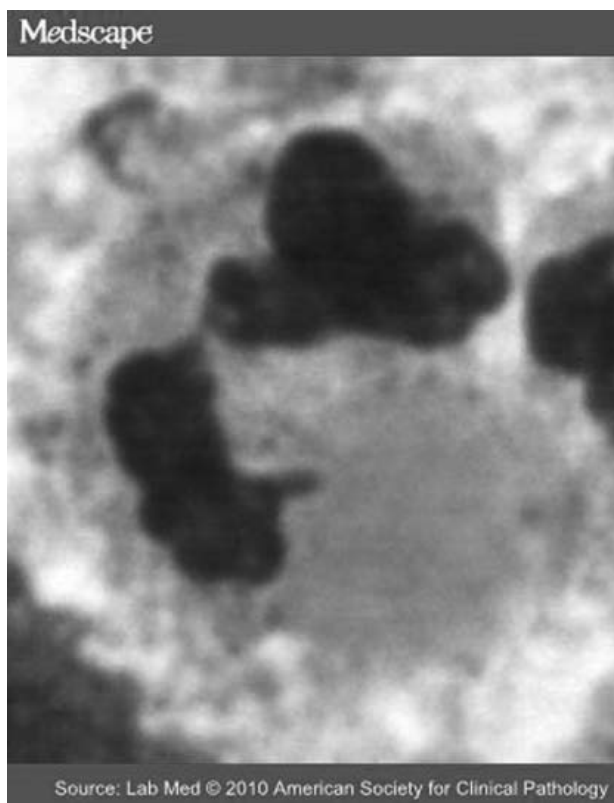
Lab medicine 2010; 41(4): 209-211

چکیده

آنتی‌بادی‌های دونات-لنداشتاينر، ایمونوگلوبین‌هایی هستند که در پاسخ به عفونت‌های ویروسی، باکتریایی یا اسپیروکتی تشکیل می‌یابند و می‌توانند هموگلوبینوری حمله‌ای سرد (paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH) نوعی کم‌خونی همولیتیک خود ایمن، ایجاد نمایند.

در گذشته، PCH با عفونت‌های سیفلیسی همراه بود، اما در حال حاضر بیشتر به صورت عارضه عفونت مجاری تنفسی فوقانی در کودکان شناسایی می‌شود. نویسندگان مقاله مورد دختر ۵ ساله‌ای با تظاهر اولیه کم‌خونی همولیتیک را که متعاقباً PCH تشخیص داده شد، معرفی می‌نمایند.

احتمالی در آنتی ژن P در نتیجه آلودگی، ممکن است به تشکیل اتوانتی P، که با عنوان آنتی‌بادی دونات لنداشتاینر (DL) شناخته می‌شود، بینجامد.



شکل ۱: اسمیر خون محیطی با اریتروافگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها.
در این شکل نوتروفیل، گلبول قرمز را در بر گرفته است. این نما در بیمار مبتلا به AIHA دارای ارزش تشخیصی است.

ویژگی‌های آنتی‌بادی

آنتی‌بادی دونات لنداشتاینر (DL)، یک آنتی‌بادی Igg با ویژگی آنتی‌ژن P و همولیزین بی‌فازیک I می‌باشد.

این آنتی‌بادی در دمای کمتر از 37°C به آنتی‌ژن‌های گویچه قرمز می‌چسبد ولی تا زمانی که گویچه‌های قرمز پوشیده از آنتی‌بادی به دمای 37°C نرسند، همولیز ایجاد نمی‌کند. آنتی‌بادی Igg به آنتی‌ژن P متصل شده، سبب فیکساسیون کمپلمان در دمای پایین می‌گردد و در صورت گرم شدن و رسیدن به دمای 37°C، کمپلکس حمله به غشا را فعال نموده سبب لیز شدن گویچه‌ها می‌شود.

یک مطالعه نشان داد که همولیز ناشی از آنتی‌بادی‌های DL از همولیز ناشی از آنتی‌بادی‌های anti-I شدیدتر است زیرا آنتی‌بادی‌های DL قادر به جدا شدن از گویچه‌های لیز

حالی که گوتشه (Gottsche) این میزان را ۳۲٪ گزارش نموده بود.

وین (Wynn) ۶ مورد ابتلای کودکان به PCH را در عرض ۳ سال در شمال غربی انگلستان گزارش نمود. یک توضیح برای این بروز زیاد، شناسایی PCH به عنوان علت AIHA و در نتیجه شناسایی بیشتر آنتی‌بادی دونات لنداشتاینر بود.

بیماران معمولاً با تب و لرز، درد شکم، پشت یا پا، همراه با هموگلوبینوری متعاقب قرار گرفتن در معرض سرما مراجعه می‌کنند.

PCH مزمن معمولاً فعال شدن کمپلمان و همولیز متعاقب قرار گرفتن در معرض سرما را در بر دارد ولی شیوع همولیز و هموگلوبینوری متعاقب قرار گرفتن در معرض سرما در PCH حاد یا گذرا کمتر است.

در مطالعه دیگری ۴۲ کودک مبتلا به PCH حاد بررسی شدند و هموگلوبینوری، رنگ پریدگی و زردی به عنوان شایع‌ترین علائم PCH در کودکان گزارش گردید. این بیماران کم خونی پیشرونده با هموگلوبین در محدوده 2.5-12.5gl/dl با مقدار متوسط 6.6 gl/dl داشتند.

اسمیر خون محیطی، آگلوتیناسیون قابل توجه گویچه‌های قرمز و آنیزوپوی کیلو سیتوز شامل شیستوسیت، اسفروسیت و پلی کرومازی مشخصه AIHA را نشان می‌دهد.

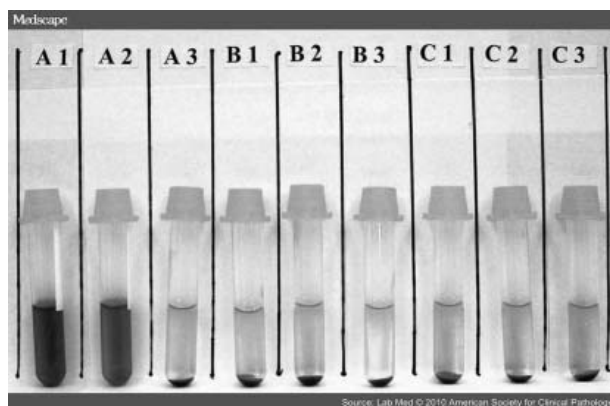
یک یافته افتراق دهنده در اسمیر خون محیطی، وجود اریتروافگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها در اسمیر مبتلایان به PCH است. هدل (Heddle) این یافته را در ۲۰٪ مبتلایان به PCH و ۸۰٪ مبتلایان به PCH حاد گذرا در کودکان گزارش نموده است. اریتروافگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها برای PCH اختصاصی نیست، ولی ممکن است در بیمارانی که علائم AIHA را دارند، ارزش تشخیصی داشته باشد (شکل ۱).

مشخص نیست آیا این پدیده در فرآیند همولیز مشارکت دارد یا خیر. اریتروافگوسیتوز در AIHA ناشی از اتو آنتی‌بادی‌های گرم، عموماً توسط مونوسیت‌ها انجام می‌گردد. بیماران افزایش سطح بیلی روبین و هموگلوبینوری نیز دارند که با رتیکولوسیتوز، مشخصه AIHA، همراه است. (جدول ۱)

یک گزارش موردی از پسر ۳ ساله مبتلا به PCH ناشی از عفونت پاروویروس B19 وجود دارد که بارتیکولوسیتوپنی همراه بوده است. پارو ویروس B19 با تخریب پیش سازهای اریترئوئید مانع رتیکو لوسیتوز و اریتروپوئز جبرانی در مغز استخوان می‌شود. پاروویروس جهت آلوده نمودن پیش سازهای گویچه‌های قرمز از آنتی‌ژن P استفاده می‌کند، تغییر کیفی

Table 1 – Clinical Manifestations of PCH

Clinical Signs and Symptoms	Laboratory Findings
<ul style="list-style-type: none"> • Fever and chills • Abdominal, back, or leg pain • Pallor • Fatigue • Jaundice • Hematuria 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin ranges 2.5–12.5 g/dL • Peripheral smear shows schistocytes, spherocytes, and polychromasia • Erythrophagocytosis with neutrophils • Increased indirect bilirubin • Hemoglobinuria • DAT positive with C3d only Indirect DL test positive for hemolysis indicating the presence of DL antibody



شکل ۲: آزمایش دونات - لنداشتاینر.

همولیز در لوله‌های A1-A2 نشان‌دهنده وجود آنتی بادی دونات- لنداشتاینر می‌باشد. برای توضیح بیشتر در مورد چیدمان لوله‌های آزمایش به جدول ۲ مراجعه نمایید.

آنگاه لوله سانتی‌فیوژ می‌شود و محلول رویی از نظر همولیز بررسی می‌شود که در صورت وجود، نشان دهنده مثبت بودن آزمایش DL (شکل ۲) می‌باشد. در صورت وجود اتوانتی‌بادی سرد در بدن بیمار، نتیجه ممکن است به طور کاذب مثبت شود.

یک مطالعه نتیجه مثبت کاذب را در ۲٪ بیماران دارای آگلوتینین سرد نشان داده است. آگلوتینین سرد مذکور آنتی‌بادی‌های IgM با ویژگی آنتی‌ژن I بوده‌اند. در یک سری ۸۶۵ نفری از بیماران مبتلا به AIHA، در ۳۲٪ از آنها بیماری ناشی از سندرم آگلوتینین سرد Cold Agglutinin Syndrome (CAS) و تنها در ۲٪ موارد ناشی از آنتی‌بادی‌های DL بوده است.

این آنتی‌بادی‌های IgM تک فاز با گستره دمایی وسیع ممکن است سبب ایجاد نتیجه مثبت کاذب در آزمایش DL شوند.

شده و اتصال مجدد به گلبول‌های قرمز تازه و تشدید همولیز هستند.

اغلب گویچه‌های با C3d پوشیده شده، منجر به DAT مثبت می‌شوند ولی بعضی از گویچه‌های با C3b پوشیده شده، توسط سیستم ریتیکولوئندوتلیال پاکسازی می‌شوند. در آزمایش‌های سرولوژیک برای آنتی‌بادی‌های DAT، DL مثبت ناشی از کمپلمان در 94-100٪ موارد مشخص می‌شود.

در آزمایش‌های روتین، آنتی‌بادی DL با استفاده از پلاسما به راحتی قابل شناسایی نیست و در بیمارانی که علائم AIHA و سایر معیارهای بالینی را دارند، آزمایش دونات لنداشتاینر اندیکاسیون دارد.

آزمایشی که بیشتر از همه انجام می‌شود، آزمون DL غیر مستقیم است. این آزمایش، نیاز به جمع آوری یک نمونه سرم تازه دارد که از زمان جمع آوری تا هنگام آزمایش به دقت در دمای 37°C نگهداری گردد تا از جذب آنتی بادی‌های Anti-P به روی گویچه‌های خودی در دماهای پایین و نتیجه منفی کاذب، جلوگیری شود.

سرم بیمار با گویچه‌های گروه O که آنتی‌ژن P آن مثبت است و سرم تازه اهداکننده مخلوط می‌شود.

سرم اهداکننده به عنوان منبع کمپلمان استفاده می‌شود زیرا در بیماران مبتلا به PCH ممکن است به علت مصرف کمپلمان، سطح کمپلمان سرم پایین باشد. در صورت عدم استفاده از سرم تازه اهداکننده، نتیجه آزمایش ممکن است به طور کاذب منفی شود.

سپس سرم بیمار و سرم اهدایی به مدت ۳ دقیقه در مخلوط آب و یخ (0°C) قرار گرفته و بعد به مدت یک ساعت گرم می‌شود تا دمای آن به 37°C برسد (جدول ۲).

Table 2 – Donath- Landsteiner Test Tube Set up

A tubes: Incubated at 0°C for 30 mins and 37°C for 60 mins					
B tubes: Incubated at 0°C for 90 mins					
C tubes: Incubated at 37°C for 90 mins					
Tube	Patient Serum With DL Antibodies (mL)	Fresh Normal Serum (mL)	Incubation Temp	Time	Expected Results: Hemolysis Present or Absent
A1	10	0	0°C 37°C	30 min. 60 mins.	+
A2	5	5	0°C 37°C	30 mins. 60 mins.	+
A3	0	10	0°C 37°C	30 mins. 60 mins.	0
B1	10	0	0°C	90 mins.	0
B2	5	5	0°	90 mins.	0
B3	0	10	0°	90 mins.	0
C1	10	0	37°	90 mins.	0
C2	5	5	37°C	90 mins.	0
C3	0	10	37°C	90 mins.	0

سطحی غشای گویچه قرمز و نتیجتاً افزایش ایمنی زایی (Immunogenicity) آنتی ژن شود.

در نظریه دیگر، ایمنی زایی شدن گلیکو اسفنگولیپید در اثر ارتباط با آنتی ژن‌های ویروسی هنگام نفوذ ویروس‌های پوشش‌دار به داخل غشای سلولی میزبان مطرح شده است.

سناریوی سوم، افزایش تولید اتوآنتی‌بادی‌ها به علت افزایش فعالیت لنفوسیت‌ها و اختلال تنظیم ایمنی توسط ویروس را مطرح نموده است. به هر حال هر سه مکانیسم ممکن است در فرد مبتلا به PCH وجود داشته باشد.

انتقال خون و دیگر روش‌های درمان

انتقال خون (گلو بول قرمز فشرده) برای هر بیماری که با علائم و نشانه‌های کم خونی و همولیز شدید پیش‌رونده مراجعه کند، اندیکاسیون دارد.

نظر به اینکه آنتی ژن P یک آنتی ژن با بروز بالاست، بیشتر گویچه‌های اهدایی واجد آنتی ژن P خواهند بود و عدم سازگاری رخ نخواهد داد. به هر حال کراس مچ روتین نیز ناسازگاری را مشخص نخواهد کرد و فقط آزمون DL بی‌فازیک کمک کننده است.

در گزارش ولش (Wolach)، چهار بیمار مبتلا به PCH تحت درمان با خون P مثبت قرار گرفته و هیچ عارضه‌ای در آنها دیده نشده بود. در این گزارش، خون قبل از تزریق گرم نشده بود ولی بیماران گرم شده بودند و انتقال خون نیز به

علل دیگر نتیجه منفی کاذب عبارتند از:

- تیتراژ پایین آنتی بادی
- مهار آنتی بادی
- مقاومت به لیز گویچه قرمز

بروز آنتی‌بادی DL گذرا می‌باشد و آنتی‌بادی ممکن است هنگام بهبود علائم بیمار، غیرقابل شناسایی گردد.

در یک مطالعه، عدم شناسایی آنتی‌بادی DL به علت اثر مهارتی سرم تازه به دلیل وجود گلوبوزیدها و گلیکو اسفنگولیپید در سرم همه بیماران واجد آنتی ژن P نشان داده شده است. این مواد که شبیه به آنتی ژن P هستند، ممکن است با آنتی‌بادی DL واکنش متقاطع ایجاد نمایند. در نتیجه آنتی بادی خنثی شده و غیر قابل شناسایی خواهد شد. علت واکنش منفی کاذب ممکن است مقاومت به لیز گویچه به علت پوشیده شدن غشای گویچه با C3dg و در نتیجه ممانعت از اتصال C3b به گویچه‌های باشد. بلوک C3b مانع فعال شدن کمپلمان و لیز گویچه می‌شود.

نظریه‌های تشکیل آنتی‌بادی

سه مکانیسم برای ایجاد و تشکیل آنتی‌بادی‌های DL پیشنهاد شده است. در مدل اول، آنتی ژن P به وسیله عامل عفونت زای تغییر می‌یابد یا این عامل سبب واکنش متقاطع می‌گردد. عامل عفونی ممکن است سبب تغییر گلوبوزید

آرامی انجام شده بود. در متون علمی استراتژی‌های مختلفی برای انتقال خون پیشنهاد گردیده است. در یک گزارش موردی توسط راسن و همکاران (Rasusene et al)، تزریق خون P آنتی‌ژن مثبتی که قبلاً گرم شده جهت پیشگیری از اتصال آنتی‌بادی‌های IgG بی‌فایزیک به گویچه‌های سرد اهداکننده و در نتیجه کاهش همولیز، پیشنهاد شده است.

نوردهاگن و همکاران (Nordhagene et al) پیشنهاد کرده اند که مبتلایان به PCH باید از گویچه شسته شده استفاده نمایند تا خطر همولیز به حداقل برسد. به هر حال هیچ مدرکی مبنی بر افزایش بقای بیمارانی که در این سناریو، گویچه شسته شده دریافت نموده اند، وجود ندارد.

با وجود ناسازگاری سرولوژیک در خارج از بدن بیمار، گزارش‌های موردی متعددی وجود دارند که در آنها مبتلایان به PCH تحت درمان با فرآورده‌های خون P آنتی‌ژن مثبت قرار گرفته و بدون عارضه افزایش هموگلوبین داشته اند. در واقع هنگام نیاز به انتقال خون فوری، تزریق خون P آنتی‌ژن مثبت نباید به تعویق افتد زیرا هیچ مدرکی مبنی بر تشدید همولیز در اثر تزریق گویچه‌های P مثبت وجود ندارد.

خط اول درمان برای بیمار مبتلا به PCH، دوری از سرما است. توصیه وین (Wynn)، حفظ دمای اتاق در حد 30°C تا رفع هموگلوبینوری است. پرهیز از سرما، کم خونی ناشی از PCH را در صورت عود به حداقل می‌رساند. استروئیدها نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند، به هر حال، از آنجایی که بیشتر بیماران در مرحله بهبود مراجعه می‌کنند، ارزیابی اثرات استفاده از استروئید دشوار است.

برخی مطالعات مطرح کرده‌اند که استفاده از استروئیدها مفید نیست و باید به محض قطعی شدن تشخیص PCH، استروئید قطع شود. در مقاله دیگری نویسندگان به این نتیجه رسیده اند که برای پاکسازی گویچه‌های که فقط با IgG پوشیده شده اند، درمان با استروئید بسیار کارآمد بوده ولی در

پاکسازی گویچه‌هایی که با IgG و کمپلمان پوشیده شده‌اند، کارآیی کمتری دارند و کمترین کارآیی آن در پاکسازی گویچه‌هایی است که با IgM و کمپلمان پوشیده شده اند.

ریس و همکاران (Ries et al) بیماری را با آنتی‌بادی DL دارای گستره دمایی وسیع استثنایی گزارش نموده اند که با کورتیکواستروئید بهبود یافته ولی با کاهش یا قطع مصرف استروئید دچار عود همولیز شده است. در نتیجه نویسندگان توصیه می‌کنند که محیط اطراف این بیماران گرم نگه داشته شده و از جزیی‌ترین تماس با سرما پرهیز شود. زیرا بیشتر بیماران بدین ترتیب بهبود می‌یابند. استروئید نیز تنها باید برای بیمارانی به کار رود که کنترل دمای محیط برایشان مقدور نیست. طحال برداری (Splenectomy) برای درمان AIHA ناشی از گویچه‌هایی پوشیده با IgM یا کمپلمان کارآیی ندارد. در یک گزارش، طحال برداری در ابتدا مفید بوده ولی بعداً با افزایش تیترا آنتی‌بادی، کبد به طور جایگزین شروع به برداشت گویچه‌های حساس شده کرده بود.

ریتوکسیماب (Rituximab)، یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد پروتئین CD20 روی سلول‌های B، گزینه دیگری برای درمان است. ریتوکسیماب در مبتلایان به کم خونی‌های مقاوم سرد و گرم موثر شناخته شده و در یک گزارش موردی توسط کپل (Coppel)، ریتوکسیماب با پاسخ دراماتیک بالینی در یک بیمار مبتلا به PCH مزمن مقاوم مورد استفاده قرار گرفته است.

درمان با مکمل فولات (Folate) یک درمان حمایتی خوب است زیرا در بیمارانی که گردش سریع گویچه را تجربه می‌کنند، کمبود فولات ممکن است رخ دهد. در بیشتر موارد، بیماری گذراست و خود به خود با کاهش تیترا آنتی‌بادی DL بهبود می‌یابد. بنابراین فقط درمان حمایتی لازم است و عود بیماری نیز نادر است.

Table 3 – Causes of False Positive and Negative Donath – Landsteiner Test Results

False Positive Test Result	False Negative Test Results
Patient has cold agglutinins with broad thermal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Specimen not maintained at 37°C after collection. 2. DL antibody titer was below threshold of detection. 3. Patient sample was not mixed with fresh donor sample; amplitude complement in patient sample depleted. 4. Fresh donor serum contains globoside and glycosphingo- lipid that cross reacted and neutralized DL antibody. 5. C3dg on RBC membrane blocked C3b binding and hemolysis of RBC.

تحلیل مسایل بالینی

دکتر سعید آزاد ارمکی
متخصص آسیب شناسی

پیشرفت کرد. سپس تنگی نفس هنگامی که بیمار در حال استراحت بود هم اتفاق می افتاد و بیمار با سه عدد بالش دچار ارتوپنه می شد.

• من مطمئن نیستم که منظور از دنده در رفته چیست و این یافته را بررسی می کنم. تنگی نفس پیشرونده علامت اصلی بیمار شده است و شدت و افزایش آن قابل ملاحظه است.

اختلالات ریوی که می توانند با این سرعت پیشرفت کنند شامل بیماری های پارانشیمی ریه (یک طیف وسیع از تومور منتشر تا پروتئینوز آلئولار ریه و سندروم گود پاسچر)، بیماری های مجاری هوایی (مثل آسم یا برونشولیت انسدادی) یا بیماری های عروق ریه (فشار خون اولیه ریوی یا بیماری ترومبوآمبولیک مخفی) است.

وجود ارتوپنه احتمال وجود بیماری زمینه ای قلبی با فشار بالای دهلیز چپ را که می تواند در اختلالات دریچه میترال یا کاردیومیوپاتی دیده شود، افزایش می دهد.

- در زمان پذیرش، بیمار هنگام ایستادن احساس سبکی سر می کرد و به دنبال آن هنگامی که بیمار قصد خروج از دستشویی داشت دچار سنکوپ شده بود.

همچنین بیمار از سرفه خشک متناوب در دو سال گذشته به همراه خلط خونی گاهگاهی شاکی بود و طی چندین ماه اخیر، کاهش وزن حدود ۹ کیلوگرم داشت.

• سبکی سر و سنکوپ علایم معمول بیماری پارانشیمی ریه یا مجاری هوایی نیستند. من بیشتر بر بیماری عروقی ریوی یا بیماری قلبی که منجر به انسداد جریان رو به جلو شده اند، تکیه می کنم.

سرفه خشک متناوب و خلط خونی بیشتر مطرح کننده بیماری عروق ریوی هستند و یا بیماری قلبی، البته به جز موارد استثنایی احتمالی، تنگی میترال یا یک اختلال تقلید کننده تنگی میترال (از جمله قلب سه دهلیزی یا میکسوم دهلیز چپ). هر چند به طور غیر معمول، اما بیماری عروقی اولیه ریوی همراه با افزایش فشار خون ریوی می تواند باعث ایجاد این مجموعه علایم شود از جمله ترومبوآمبولی مزمن ریوی، آمبولی تومور، افزایش فشار خون اولیه ریوی، بیماری انسداد ورید ریوی و یا فیبروز مدیاستینال که باعث ایجاد انسداد در وریدهای ریوی، انسداد در شریان های ریوی یا هر دو می شود.

همراهی ارتوپنه با علایم دیگر مطرح کننده علل بعد از مویرگی افزایش فشار خون هستند تا علل قبل از مویرگی و بنابراین می تواند به نفع تشخیص فیبروز مدیاستینال با انسداد وریدهای ریوی باشد.

- بیمار داروی خاص و توتون مصرف نمی کند و تزریق خون نداشته. درجه حرارت بیمار ۳۶/۷ درجه سانتیگراد، نبض ۱۱۰ ضربان در دقیقه، تعداد تنفس ۲۴ بار در دقیقه، فشار خون ۱۰۱/۶۷ میلی متر جیوه و درجه اشباع اکسیژن ۸۸ درصد در شرایط تنفس در هوای اتاق بود.

- یک پسر ۱۷ ساله با درد پلورتیک سمت چپ قفسه سینه از خواب بیدار شده بود. وی همچنین دچار تنگی نفس خفیف در طی ورزش دو و میدانی شده بود که بدون خلط بوده و تب و لرز یا ترومای اخیر نداشته است.

• درد پلورتیک قفسه سینه نشاندهنده التهاب، آزدگی و کشش رشته های اعصاب حسی در پلور جداری است. معمولاً این روند در ابتدا، پلور را درگیر می کند.

همانطور که در پنوموتوراکس، فرآیندهای التهابی یا عفونی پلور یا تومور با درگیری پلور دیده می شود. گاهی درد پلورتیک می تواند در اثر یک فرآیند درگیر کننده پارانشیم ریوی که به لایه احشایی پلور گسترش می یابد و به طور ثانویه لایه جداری را درگیر می کند به خصوص در مورد پنومونی و یا آمبولی ریوی، ایجاد شود.

شروع درد پلورتیک قفسه سینه در یک فرد نوجوان که از جهات دیگر سالم است بیانگر پنوموتوراکس خود به خودی یا شروع حاد پنومونی است، هر چند نبود تب، لرز یا خلط، تشخیص دوم را نا متحمل تر می سازد.

- بیمار توسط پزشک ارزیابی شد و به وی گفته شد که عکس قفسه سینه، یک دنده در رفته را نشان می دهد و نکته غیر طبیعی دیگری ندارد. در چهار ماه بعدی، تنگی نفس کوششی

در معاینه قلب و عروق، تاکی کاردی همراه با S_۲ بلند داشت. بیمار سوفل قلبی یا اتساع ورید ژوگولار نداشت. ریه‌های بیمار پاک بودند و انگشتان چماقی وجود نداشت.

• معاینه بالینی با یافته‌های غیر طبیعی مهم، شامل علائم حیاتی همراه با S_۲ بلند، کمک کننده است. این یافته‌ها با افزایش فشار خون ریوی سازگار هستند.

علاوه بر آزمون‌های آزمایشگاهی پایه، من عکس قفسه سینه، آزمون‌های عملکرد ریوی، نوار قلب و اکوکاردیوگرافی درخواست می‌کنم. بیمار همچنین نیاز به سی تی اسکن قفسه سینه دارد.

ترجیحاً سی تی آنژیوگرافی که نه تنها امکان بررسی پارانشیم ریه را فراهم می‌کند، بلکه می‌تواند در بررسی عروق ریوی و ارزیابی وجود ترومبوآمبولی مکرر و تحت بالینی کمک کننده باشد.

- شمارش گلبول‌های سفید ۸۱۰۰ عدد در میلی متر مکعب بود. هماتوکریت ۴۷ درصد، شمارش پلاکت‌ها ۲۸۸/۰۰۰ در میلی متر مکعب، زمان نسبی ترومبوپلاستین ۳۹ ثانیه (طبیعی ۳۹-۱۹ ثانیه) و INR برابر ۱/۶ بود. سطح AST سرم برابر ۳۵ واحد بین‌المللی در لیتر، سطح ALT سرم برابر ۸۱ واحد در لیتر و سطح آلبومین سرم ۳/۳ گرم در دسی لیتر بود.

نوار قلبی نشان‌دهنده کشش بطن راست بود و عکس قفسه سینه بزرگی خفیف قلب و ریه‌های پاک را نشان داد. اکوکاردیوگرافی نشان دهنده افزایش فشار خون ریوی با تخمین فشار سیستولی بطن راست در حد ۷۶ میلی‌متر جیوه همراه با بزرگی بطن راست، کاهش عملکرد بطن راست و کاهش جزئی عملکرد بطن چپ بود.

• اکوکاردیوگرام افزایش فشارخون ریوی را تایید می‌کند. دیدن ریه‌های پاک در عکس قفسه سینه و نبود پاتولوژی واقعی قلبی مطرح کننده این است که ما باید روی بیماری‌های اولیه عروق ریوی تمرکز کنیم.

اکنون تشخیص‌های افتراقی حول و حوش انواع قبل از مویرگی و بعد از مویرگی افزایش فشار خون ریوی (از جمله بیماری انسداد وریدهای ریوی) هستند، در حالیکه یافته‌های مربوط به زمینه پاک ریه در عکس قفسه سینه مطرح کننده یک منبع پیش مویرگی (از جمله افزایش فشار خون اولیه ریوی یا بیماری ترومبوآمبولیک مکرر) هستند.

بیمار همچنین نتایج غیر طبیعی خفیف در بررسی‌های انعقادی داشته است که در حال حاضر بدون توجیه و نیازمند بررسی بیشتر هستند.

- سی تی اسکن اسپیرال از قفسه سینه، آمبولی‌های متعدد ریوی حاد در سگمان‌های خلفی قاعده ای و قدامی لوب تحتانی ریه راست و لوب فوقانی ریه چپ، یک ترومبوز غیر انسدادی در لوب فوقانی ریه چپ و شریان‌های برجسته ریوی را نشان داد.

• سی تی اسکن اسپیرال وجود بیماری ترومبوآمبولیک را به

عنوان علت افزایش فشار خون ریوی تایید می‌کند. در نبود علت زمینه‌ای برای ترومبوز در دست‌ها یا شکم، وریدهای بزرگ پا منشأ احتمالی ترومبوآمبولی هستند. آمبولی ریوی در سن بلوغ، بدون وجود ترومبا یا حاملگی بسیار نادر است و مطرح کننده یک زمینه مساعد برای ترومبوز است. غیر از آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید (در لوپوس آنتی‌کوآگولان)، زمینه‌های ارثی یا اکتسابی مساعد برای ترومبوز معمولاً باعث طولانی شدن زمان پروترومبین یا زمان نسبی ترومبوپلاستین نمی‌شود. از آنجا که هر دو آزمون طولانی شده‌اند، من امکان وجود آنتی‌کوآگولان لوپوسی را مد نظر قرار می‌دهم. هر چند آنتی‌کوآگولان لوپوسی معمولاً فقط باعث افزایش زمان نسبی ترومبوپلاستین می‌شود ولی زمان پروترومبین هم می‌تواند در بعضی موارد طولانی شود.

- سی تی اسکن سر، شکم و لگن هیچ شواهدی از سرطان نشان ندادند. در سونوگرافی داپلر وریدهای دست و پا ترومبوزی دیده نشد. ارزیابی وضعیت افزایش آمادگی برای انعقاد (شامل اندازه‌گیری میزان فعالیت پروتئین C، پروتئین S، آنتی‌ترومبین III، پلاسمینوژن، فیبرینوژن فاکتور هپارین II و هوموسیستئین)، آنالیز ژنتیکی برای یافتن فاکتور V لیدن ژن پروترومبین ۲۰۲/۰ و جهش‌های متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز و آنالیز ایمونولوژیک برای آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای، آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولیپین و آنتی‌کوآگولان لوپوسی منفی بودند. درمان با هپارین آغاز شد و بیمار همچنین درمان ترومبولیتیک دریافت کرد. بیمار برای ارزیابی بیشتر در زمینه علت آمبولی ریوی به بخش مراقبت‌های ویژه اطفال در یک بیمارستان با مراقبت‌های سطح بالاتر منتقل شد.

• هنگام برخورد با یک مورد غیر عادی از بیماری آمبولی ریوی، پزشک با دو مسئله روبرو است: لخته‌ها از کجا می‌آیند و آیا زمینه مهیا کننده خاصی برای تشکیل لخته وجود دارد؟ در این بیمار گمان‌های معمول پیگیری شده‌اند ولی هیچ‌یک از آنها علت این مشکل نبودند. هر چند نتیجه بررسی دست‌ها و پاها با سونوگرافی منفی است ولی هنوز این امکان وجود دارد که دست‌ها یا پاها احتمال بیشتر، پاها منبع آمبولی شناخته شوند اما تمام لخته‌های قابل تشخیص حرکت کرده باشند. گاهی سونوگرافی لخته‌هایی را که بیش از حد پروگزیمال یا دیستال بوده‌اند، تشخیص نداده است. یک لخته می‌تواند از یک منبع داخل شکمی یا از دهلیز یا بطن راست منشأ بگیرد. در نهایت ممکن است با آمبولی دیگر به خصوص آمبولی تومور رو به رو باشیم.

- آنژیوگرافی ریوی انجام شد و افزایش فشار خون ریوی را نشان داد (۶۷/۳۳ میلی‌متر جیوه) نقص‌های متعددی در پرشدگی به صورت سگمنتال و ساب سگمنتال دو طرفه دیده شد که مربوط به وجود آمبولی‌های ریوی حاد و تحت حاد بود. ورید اجوف تحتانی با آناتومی طبیعی پیدا بود. ارزیابی ورید ساب کلاوین راست، بی‌نظمی‌های جداری و یک ترومبوز غیر انسدادی در زمینه کلاویکل و

دنده اول، بدون عروق کولاترال را نشان داد. تنگی نفس و اکسیژن رسانی بیمار طی چندین روز بهتر شد و بیمار به وضعیت تنفس در هوای اتاق بازگردانده شد. وی همچنان هپارین دریافت کرد و هم زمان، درمان با وارفارین آغاز شد. بیمار با زمان پروترومبین در محدوده درمانی از بیمارستان مرخص شد. برای بیمار اکسیژن جهت استفاده در منزل و برای زمان فعالیت تجویز شد و برنامه‌ای برای مراجعه مجدد در عرض سه ماه برای برداشتن فشار از دهانه خروجی قفسه سینه از طریق جراحی تعیین شد.

• مطالعات تصویربرداری وجود ترومبوز خود به خودی وریدهای ساب کلارین آتریال را که سندروم پاژه شروتز نامیده می‌شود تایید می‌کنند. این سندروم با کار سخت دست‌ها در ارتباط است. بنابراین از اصطلاح ترومبوز کوششی هم استفاده می‌شود. فعالیت‌های دو و میدانی می‌توانند به طور قطع در ایجاد ترومبوز در دست‌ها نقش داشته باشند. البته حالت دیگری از بیماری معمولاً در بیماران با فشردگی وریدی از خارج توسط دنده اول یا یک دنده گردنی، دیده می‌شود. در نگاه به گذشته، دنده در رفته، که در عکس اولیه قفسه سینه دیده شده است می‌تواند نشان دهنده این نکته باشد که آنومالی در محدوده دهانه خروجی قفسه سینه است. برداشتن فشار به طریق جراحی، که به طور معمول شامل قطع کردن دنده اول می‌شود، زمانی که فشردگی وریدی در کار باشد، یک امر مهم در درمان است.

- یک هفته بعد از مرخصی بیمار از بیمارستان، استفراغ و درد شکمی بیمار شروع شد و وی دوباره بستری شد. درجه اشباع اکسیژن هنگامی که بیمار ۵ لیتر اکسیژن مکمل تنفس می‌کرد و در ظاهر ناخوشی متوسطی داشت، در حد ۹۵ درصد بود. اکوکاردیوگرافی بیانگر فشار سیستولی بطن راست در حدود ۱۰۰ میلی لیتر جیوه بود. آنژیوگرافی ریوی افزایش قابل توجهی در مناطق با اشکال در پر شدگی را در شریان‌های هر دو ریه هنگامی که با مطالعات قبلی مقایسه می‌شوند، نشان داد. ترومبوز به طور مکانیکی خارج شد و reteplase داخل شریانی بدون ظهور هیچگونه بهبودی در جریان شریان ریوی تجویز شد. بعد از اینکه روند درمانی به علت کاهش فشارخون و هیپوکسی رو به افزایش متوقف شد، ایست قلبی رخ داد. بیمار احیا شد و یک مدار برای اکسیژن رسانی غشایی خارج بدنی ایجاد شد. البته بیمار خون رسانی بافتی کافی نداشت و هنگامی که اکسیژن رسانی غشایی خارج بدنی قطع شد، فوت کرد.

در اتوپسی آمبولی‌های متعدد اخیر و در حال ایجاد، تغییرات ناشی از افزایش فشار خون در شریان‌های ریوی، یک سکتة بزرگ در حال ایجاد در لوب تحتانی ریه و هیپرتروفی و دیلاتاسیون بطن راست بدون ترومبوز جداری یا شواهد اندوکار دیت، یافت شد. ورید اجوف تحتانی و ورید اجوف فوقانی سالم و بدون ترومبوز بودند.

تفسیر

هنگامیکه یک بیمار به طور غیر منتظره بر اثر یک بیماری ناگهانی می‌میرد، طبیعی است که تصمیم‌های بالینی که

برای ارزیابی بیمار گرفته شده‌اند مرور شوند. اشکال احتمالی در برخورد با این بیمار، تاخیر در مشکوک شدن به تشخیص بیماری ترومبوآمبولیک ریوی و تایید آن بوده است. از زمان بررسی‌ها و مداخلات مناسب انجام شده، چهار ماه گذشته و ممکن است معاینه بالینی گمراه کننده باشد. در ورید ژوگولار هیچ دیلاتاسیون دیده نشد، حتی زمانیکه فشارهای بطن راست و شریان‌های ریوی بیمار به طور قابل توجهی افزایش یافته بود. ممکن است پزشک یک فرضیه نا آشکار مبنی بر این که جوانان ورزشکار سالم هستند، داشته باشد. تشخیص به احتمال زیاد به علت اینکه یک بیمار ورزشکار با یک حالت نا معمول و بیماری ناشی از مراجعه کرده بود، به تاخیر افتاد. هر چند بروز آمبولی ریوی در بالغان ۱ در ۱۰۰۰ در سال تخمین زده شده است، ولی این بیماری در بین بچه‌ها و افراد در سن بلوغ نادر است. به علاوه گرچه علائم و نشانه‌های آمبولی ریوی در اطفال و بالغان مشابه است ولی بیماران در سن بلوغ می‌توانند نسبت به بالغان تنگی نفس و تاکی پنه کمتری داشته باشند که احتمالاً نشاندهنده مقاومت فیزیولوژیک بالاتر است.

سندروم پاژه شروتز معمولاً در افراد جوان و سالم با سابقه کار تکرار شونده دست‌ها ایجاد می‌شود. در بیشتر بیماران، دست غالب گرفتار می‌شود. بیشتر بیماران با علائم انسداد وریدی از جمله درد، تورم، تغییر رنگ با سایه آبی مانند و کولاترال‌های وریدی مراجعه می‌کنند. ترومبوز غیر انسدادی که در این بیماران دیده می‌شود، می‌تواند علائم موضعی نداشته باشد و در عوض تنها بعد از آمبولیزاسیون علامت دار شود. حرکات تکرار شونده شانه - بازو و فشردن شدن ورید ساب کلارین از خارج می‌توانند در ایجاد ترومبوز اولیه ورید ساب کلارین نقش داشته باشند. درمان این سندروم شامل بالا نگهداشتن دست و مقابله با انعقاد بوده است ولی عوارض طولانی مدت شایع بوده‌اند. پس از آن، درمان استاندارد، درمان ترومبولیتیک از طریق کاتتر و به دنبال آن برداشتن فشار از دهانه توراکس بوده است. میزان سالم ماندن عروق و زنده ماندن بدون علائم به ۱۰۰ درصد می‌رسد، هر چند بیمارانی که در آنها ترومبولیز انجام نمی‌شود به زودی به نتایج بدتری مبتلا می‌شوند. میزان بروز آمبولی ریوی در بیماران از ۳۰ تا ۱۰ درصد متغیر است. احتمالاً بیشتر آمبولی‌ها از لحاظ بالینی بدون علامت هستند.

هنگامی که بیمار با افزایش فشار خون ریوی و سنکوپ مراجعه کرد، تشخیص بیماری ترومبوآمبولیک ریوی ثانویه به سندروم پاژه- شروتز به سرعت مطرح شد. با وجود درمان ترومبولیتیک و آنتی کواگولان، ترومبوآمبولی‌های جدید، افزایش فشار خون ریوی پیشرونده و نارسایی قلب راست پدیدار شدند. هر چند اداره بیمار با استانداردهای شناخته شده سازگار بود ولی نتیجه مصیبت بار بود. باید هرگاه که بیماری با فعالیت‌های مداوم دست با شکایت افزایش فشار خون ریوی یا بیماری ترومبوآمبولی مراجعه می‌کند به فکر سندروم پاژه - شروتز بود هر چند این بیماری نادر است.

مصاحبه با نفر اول امتحان بورده رادیوتراپی - انکولوژی سال ۱۳۸۹



دکتر محمد بابایی نفر اول امتحان بورده رادیوتراپی -
انکولوژی سال ۱۳۸۹ است. برای آشنایی خوانندگان
نشریه مصاحبه‌ای کوتاه با ایشان داشته‌ایم که از نظر
شما می‌گذرد.

■ انگیزه شما برای انتخاب رشته رادیوتراپی -
انکولوژی، به عنوان یک تخصص چه بوده است؟

- من علاقه زیادی به رشته انکولوژی و درمان بیماران
سرطانی داشتم و دارم و با مشاورت با استادان محترم رشته
رادیوتراپی انکولوژی و آشنایی با حیطه کاری آن، این تخصص
را به عنوان یکی از تخصص‌های مورد علاقه ام انتخاب کردم.

■ به نظر شما آیا دوره سه ساله آموزشی برای تخصص
در رشته رادیوتراپی - انکولوژی کافی است یا احتیاج به
افزایش طول دوره است و چرا؟

- به نظر من رشته رادیوتراپی انکولوژی با توجه به گستردگی
مطالب و حیطه کاری وسیع، که شامل درمان‌های غیرجراحی
تومورهای توپیر بدن است، نیاز به طول دوره آموزشی بیشتر از سه
سال دارد و در کوریکولوم آموزشی رشته رادیوتراپی - انکولوژی
که با زحمات بسیار استادان برجسته این رشته تخصصی تهیه
شده، دوره آموزشی دستیاران تخصصی آن، چهار سال در نظر
گرفته شده است.

■ با توجه به نوع بیماری که شما و همکارانتان با آنها
مواجه هستید چگونه بیماران را از نظر ذهنی و روحی
آماده روبه رو شدن با این بیماری می‌کنید؟

- با توجه به وضعیت روحی و روانی بیماران سرطانی، که
بسیار حساس و آسیب پذیرند، برای رو به رو شدن با آنها باید
آرامش خاصی داشت تا بتوان با حوصله و تمرکز به مشکلشان
رسیدگی کرد و موجب ایجاد آرامش در آنها شد و از استرس
آنها کاست.

■ نظر شما در مورد امتحان بورده شفاهی و عملی
رشته رادیوتراپی - انکولوژی چیست؟

من احترام خاصی برای استادان محترم این رشته و به
خصوص اعضای محترم هیئت بورده، که با دقت زیاد سوالات
بورده شفاهی و کتبی را طراحی می‌نمایند، قائل هستم ولی به
نظر من امتحان بورده شفاهی استرس بسیار زیادی دارد و هرچه
استرس امتحان کمتر باشد بهتر می‌توان معلومات رزیدنت‌ها
را سنجید.

■ با توجه به وابسته بودن این رشته به دستگاه‌های
رادیوتراپی آیا امکانات موجود در کشور کافی است یا
خیر؟

- خیر. لازم است ذکر کنم که بیماران در حدود ۱۲ استان
از امکانات رادیوتراپی در استان خود محرومند. یعنی ۱۲ استان
فاقد حداقل امکانات رادیوتراپی برای بیماران هستند. در ضمن
بسیاری از دستگاه‌های کبالت ۶۰ کشور به علت برون ده پایین
برای درمان بیماران مناسب نیستند. از طرفی تجهیزات مدرن
رادیوتراپی نیز در کشور وجود ندارد.

■ در پایان اگر صحبت خاصی دارید بفرمایید؟

- از استادان محترم بخش رادیوتراپی انکولوژی انستیتو
سرطان، به خصوص جناب استاد سمیعی که همواره لطف
ایشان شامل حال من بوده سپاسگزاری می‌کنم.

ناکافی یا غیرتشخیصی: مواردی که به شکل غالب خون بودند یا موارد فاقد کلونید یا سلول فولیکولر که به لحاظ کمیت یا کیفیت نامناسب فیکساسیون برای بررسی بیشتر مناسب نبودند. نمونه‌هایی که تشخیص "فقط مایع داخل کیست" داشتند هم در این گروه قرار گرفتند.

خوش خیم: شامل موارد با تشخیص "ندول کلونید" یا "تیروئیدیت" مثل وجود ماکروفاژ دارای هموسیدرین فراوان، تعداد کم سلول فولیکولر خوش خیم، مقدار متوسط کلونید و بندرت سلول هرتل که معادل باندول کلونید هموراژیک است.

AFLUS: Atypical Follicular Lesion Of Undetermined Significance

اینها به لحاظ کمی کافی بودند ولی تشخیص قطعی نداشتند و یا توصیه به آسپیراسیون مجدد در مورد آنها اعمال شده بود.

SFN: Suspicious For Follicular Neoplasm

وقتی ضایعه سلولاریته متوسط تا بالا در کنار کلونید اندک داشته باشد یا اصولاً فاقد کلونید باشد. همچنین الگوی سلول‌های فولیکولر باید به شکل غالب نمای میکروفولیکولر یا ترابکولر داشته باشد.

مواردی که از لحاظ مورفولوژی شبیه کارسینوم پاپیلری تیروئید بودند در این گروه جای نگرفتند در حالیکه موارد مشکوک سلول هرتل نئوپلاسم وارد این گروه گشتند. آسپیراسیون مجدد در این گروه خیلی کمک کننده به نظر نمی‌رسد.

Suspicious For malignancy (SM)

مواردی با سیتولوژی به نفع بدخیمی شامل کارسینوم پاپیلری، مدولری، متاستاتیک و لنفوم در این گروه جای گرفتند.

بدخیم: مواردی که تشخیص قطعی بدخیمی گرفتند.

در پیگیری‌های نمونه‌های بافتی مربوطه، تمام تشخیص‌های موجود در مورد هر نمونه رزکسیون ثبت شدند. موارد تصادفی پاپیلری کارسینوم (>1cm) به عنوان بدخیم در نظر گرفته نشد، مگر اینکه در نمونه‌های سیتولوژی قبل از جراحی آن گزارش مشکوک به بدخیمی یا بدخیم رد شده بوده است. در این مطالعه (HTA) "Hyalinizing Trabecular Adenoma" زیر گروهی از کارسینوم پاپیلری در نظر گرفته شد و در گروه بدخیم جای گرفت.

خطر بدخیمی در آسپیراسیون سوزنی

ضایعات تیروئید

در گزارش سیتوپاتولوژی تیروئید

بر اساس سیستم بتسدا

American Journal of clinical pathology

2010;134 (3), 450-456.

By: Vickie Y. Jo, Edward B. Stelow, et al

مترجم: دکتر هیوا صفار

متخصص پاتولوژی

آسپیراسیون غده تیروئید یک روش ساده، ایمن، به صرفه و مورد قبول در بررسی بیماران با ندول تیروئید محسوب می‌شود. انجام FNA از این منظر که بیماران نیازمند جراحی را از کسانی که نیازمند مداخلات دیگر هستند جدا می‌سازد، راهنمای خوبی در نحوه برخورد با این بیماران است. در حالی که تشخیص اغلب ضایعات خوش خیم و واقعا بدخیم ساده به نظر می‌رسد، مشکل در نمونه‌هایی مطرح می‌شود که به شکل کمی یا کیفی جهت رد یک فرایند نئوپلاستیک غیرقابل اعتماد هستند. البته فقدان یک ترمینولوژی قابل قبول در برخورد با این نمونه‌ها مشکل را پیچیده تر می‌کند. مراکز علمی مختلف مدل‌هایی را جهت ارائه گزارش سیتوپاتولوژی تیروئید پیشنهاد کرده‌اند. در سال ۲۰۰۷ طبقه بندی نمونه‌های سیتولوژی تیروئید بر اساس بتسدا توسط NCI پیشنهاد شد. بر این اساس، ضایعات به ۶ گروه تقسیم شدند.

در مطالعه پیش رو تقسیم بندی ۳۰۸۰ نمونه تیروئید که عمدتاً با روش پاپانیکولا و رومانوفسکی سریع رنگ آمیزی شده بودند (در مرکز University of Virginia Health System, Charlottesville) بر مبنای سیستم بتسدا بیان و با مطالعات قبل مقایسه شده است.

کارسینوم مدولری: ۱، لنفوم: ۱ و کارسینوم سلول دوکی ۱ مورد می‌شدند. ۲ نمونه از ۳۳ بیمار با کارسینوم پاپیلری کوچکتر از 1cm بودند و تغییرات محل بیوپسی را نشان می‌دادند.

آسپیراسیون مجدد در ۳ بیمار با تشخیص SM صورت گرفت. یک مورد بدون بررسی بیشتر با تشخیص لنفوم درمان شد. مورد دوم آسپیراسیون مجدد: AFLUS و نهایتاً در نمونه رزکسیون تشخیص کارسینوم فولیکولر گرفت و مورد سوم در آسپیراسیون مجدد غیر تشخیصی گزارش شد و در نمونه جراحی پاپیلری کارسینوم.

(۶) **بدخیم:** ۲۱۶ نمونه. تفسیر سیتولوژیک به شکل ۱۷۰ مورد کارسینوم پاپیلری، ۷ کارسینوم کم تمایز یافته، ۱۰ کارسینوم آناپلاستیک. ۹ مدولری، ۷ لنفوما، ۴ متاستاز و ۹ مورد سایر بدخیمی‌ها. از این بین در ۱۵۴ بیمار نمونه بافتی نیز موجود بود که در ۱۵۱ مورد (۹۸/۱٪) تشخیص بدخیمی مسجل گشت و در ۳ مورد تشخیص غیر بدخیمی مطرح شد (۲ مورد هیپرپلازی ندولر/ ندول کلونید و یک مورد تیروئیدیت لنفوسیتیک با مناطق نکروز و جسم پساموم ولی فاقد سلول فولیکولر نئوپلاستیک). در پیگیری‌های بافتی، تشخیص‌های موجود در مورد هر نمونه رزکسیون ثبت شدند. به همین علت تعداد کل تشخیص‌ها از موارد رزکسیون بالاتر است.

بحث

در این مطالعه گزارش موارد FNA براساس سیستم جدید بتسدا مورد بررسی قرار گرفت. حساسیت و ویژگی FNA در تشخیص و افتراق ضایعات خوش خیم و بدخیم تیروئید قابل قبول است لیکن تنوع تفاسیر و گزارش‌ها در برخی ضایعات مانند SFN یا آسپیره‌های با اشکال آتی پیک مشکلاتی را ایجاد می‌نماید. فقدان یک ترمینولوژی استاندارد و برخورد‌های تشخیصی متفاوت در مراکز مختلف منجر به یکسان نبودن برخورد با ضایعات در بین پاتولوژیست‌ها، پزشکان بالینی و جراحان شده است. جدول ۲ درصد توزیع تشخیص‌های مختلف در FNA را در مطالعات مختلف را نشان می‌دهد.

گروه تشخیصی AFLUS یک گروه هتروژن است که توسط NCI مطرح شده است. از طرفی یک رویکرد دوگانه در مورد گروه SFN وجود دارد که ضایعات را به ۲ گروه با شک بیشتر یا کمتر به نئوپلاسم تقسیم می‌کند (ضایعه فولیکولر یا نئوپلاسم فولیکولر). یافته‌های این مطالعه از

(۱) **گروه غیر تشخیصی:** ۵۰۹ مورد، از این بین ۱۴۴ بیمار پیگیری شدند و ۶۹ مورد (۴۷/۹٪) در آسپیراسیون مجدد غیر تشخیصی باقی ماندند. در بقیه نتایج به شکل زیر تغییر کرد: خوش خیم: ۶۰ (۴۱/۷٪)، AFLUS: ۳ (۲/۱٪)، SFN ۷ (۴/۹٪)، SM: ۱ (۰/۷٪) و بدخیم: ۴ (۲/۸٪). در ۱۳۵ مورد روش‌های جراحی اعمال شد که نتایج زیر به دست آمد: کلونیدندول/ هیپرپلازی ندولر: ۷۳، تیروئیدیت لنفوسیتیک: ۲۰، آدنوم فولیکولر: ۲۴، کارسینوم فولیکولر و هرتل هر کدام ۱ مورد، کارسینوم پاپیلری: ۷، کارسینوم مدولری، لنفوم و آدنوکارسینوم پاراتیروئید هر کدام ۱ مورد و ۶ مورد هم سایر تشخیص‌ها (خوش خیم). (خطر بدخیمی معادل ۸/۹٪).

(۲) **خوش خیم:** ۱۷۹۲ مورد. پیگیری بعدی به شکل نمونه بافتی در ۳۰۷ بیمار انجام شده بود. ندول کلونید یا ندول هیپرپلاستیک: ۲۳۰، تیروئیدیت لنفوسیتیک: ۶۹، آدنوم فولیکولر: ۳۴، کارسینوم فولیکولر: ۵، آدنوم سلول هرتل: ۸ و آدنوم ترابکولر هیالینیزان: ۱، پاپیلری کارسینوم: ۱۰، کارسینوم آناپلاستیک: ۱ و مدولری: ۲، کارسینوم سلول رنال: ۱ و سایر تشخیص‌ها ۴ مورد (خوش خیم). (خطر بدخیمی معادل ۱/۱٪).

(۳) **AFLUS:** ۱۰۱ مورد. در ۱۱ بیمار FNA تکرار شد و تشخیص‌ها به شرح زیر ثبت شد:

غیر تشخیصی: ۵، خوش خیم: ۴، SFN: ۱، بدخیم: ۵۳.۱ بیمار جراحی شدند: کلونیدندول/هایپرپلازی ندولر: ۲۹، تیروئیدیت لنفوسیتیک: ۱۸، آدنوم فولیکولر: ۱۴، کارسینوم فولیکولر: ۲، آدنوم سلول هرتل: ۱، کارسینوم پاپیلری: ۴، کارسینوم مدولری آناپلاستیک و لنفوم هر کدام ۱ مورد. (ریسک بدخیمی: ۱۷٪).

(۴) **SFN:** ۲۹۸ مورد (شامل ۹۸ هرتل). در این میان، ۱۷۷ بیمار جراحی شدند، ندول کلونید/ هیپرپلازی ندولر: ۸۴، تیروئیدیت لنفوسیتیک: ۳۹، آدنوم و کارسینوم فولیکولر به ترتیب ۵۳ و ۱۱، آدنوم و کارسینوم هرتل به ترتیب ۱۹ و ۱۰، آدنوم ترابکولر هیالینیزان ۱، کارسینوم پاپیلری: ۱۸، کارسینوم کم تمایز یافته ۱ و کارسینوم مدولری ۴ مورد. (خطر بدخیمی: ۲۵/۴٪).

(۵) **SM:** ۷۱ عدد. ۵۶ بیمار تیروئیدکتومی شدند که میزان بدخیمی در بین آنها ۳۹ مورد (۷۰٪) برآورد شد که شامل کارسینوم فولیکولر: ۳، کارسینوم پاپیلری: ۳۳،

اتخاذ می‌گردد. حال آنکه گزارش SFN ضرورت حداقل لوبکتومی جهت بررسی خصوصیات میکروسکوپیک ندول را مطرح می‌کند.

خطر بدخیمی همراه با AFLUS : ۱۷٪، SFN ۲۵.۴٪، SM ۷۰٪، اهمیت این گروه‌ها را در طبقه بندی براساس ۶ گروه تشخیصی گوشزد می‌کند. به کارگیری گسترده این سیستم جدید استاندارد جهت گزارش FNA تیروئید می‌تواند توافق بین آزمایشگاهی در تشخیص ضایعات تیروئید را افزایش دهد و می‌تواند باعث برخوردهای درمانی یکسان تر شود.

وجود گروه AFLUS در ضایعات تیروئید حمایت می‌کند. به نظر می‌رسد این مسأله نقش مهمی در برخورد و بررسی بیماران با ندول تیروئیدبازی می‌کند. زیرا بیمارانی که در گروه AFLUS قرار می‌گیرند در مقایسه با گروه SFN ریسک کمتری برای بدخیمی دارند. اگر چه با توجه به این که این یک گروه هتروژن است که تفسیر آن تاحدی مرتبط بر تصمیم شخص تفسیر کننده است لذا تفاوت در گزارش افراد مختلف همچنان باقی است. برخورد با تشخیص AFLUS اصولاً به شکل اسپیراسیون مجدد یا تحت نظر گرفتن بیمار است. که تصمیم بر مبنای شرایط بالینی بیمار

جدول ۱: سیستم بتسدا جهت گزارش سیتوپاتولوژی: ریسک بدخیمی و برخورد بالینی توصیه شده

گروه تشخیصی	ریسک بدخیمی٪	بر خورد بالینی
غیر تشخیصی	-	تکرار FNA تحت سونوگرافی
خوش خیم	۳-۰	پیگیری بالینی
AFLUS	۱۵-۵	تکرار FNA
SFN	۳۰-۱۵	لوبکتومی
SM	۷۵-۶۰	لوبکتومی یا تیروئید کتومی
بدخیم	۹۹-۹۷	تیروئید کتومی

جدول ۲: مقایسه درصد توزیع تشخیص‌های مختلف FNA در مطالعات مختلف منتشر شده

گروه تشخیصی	Ivanovic & Nayar	Yang و همکاران	Yassa و همکاران	مطالعه کنونی
غیر تشخیصی	۵	۱۰.۴	۷	۱۸.۶
خوش خیم	۶۴	۶۴.۶	۶۶	۵۹.۰
AFLUS	۱۸	۳.۲	۴	۳.۴
SFN	۶	۱۱.۶	۹	۹.۷
SM	۲	۲.۶	۹	۲.۳
بدخیم	۵	۷.۶	۵	۷.۰

مورد اول

بحث:

لیستریا مونوسیتوزنز باکتری گرم مثبت، داخل سلولی اختیاری، متحرک و فاقد اسپور است که بر روی آگار خونی کلنی‌های کوچک خاکستری شفاف با هاله کوچکی از بتا همولیز ایجاد می‌کند و در محیط کشت نیمه جامد حرکت خاص سقوطی باعث ایجاد نمای معروف حرکت چتری شکل می‌شود (شکل ۴) باعث عفونت‌های ناشی از غذا به طور تک‌گیر و عفونت‌های تهدید کننده حیات در افراد مبتلا به نقص ایمنی می‌گردد و اخیراً به عنوان عامل عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی در افراد مبتلا به اختلال در سیستم ایمنی سلولار شناخته شده است. رومبوانسفالیت یا انسفالیت ساقه مغز فرم غیر معمول درگیری در این بیماری است.

تعداد محدودی از موارد گزارش شده رومبوانسفالیت تاکنون در بیماران با سیستم ایمنی سالم بوده که سابقه مصرف لبنیات آلوده داشته‌اند. پیش درآمد بیماری به صورت سردرد، تب، استفراغ و علائم نورولوژیک مبهم شروع شده و سپس علائم درگیری ساقه مغز بروز می‌کند که معمولاً به صورت فلج اعصاب مغزی، درگیری مخچه، اختلال حسی و گاه توهمات شنوایی از نوع موسیقایی است. علائم مننژه و سفتی گردن اغلب وجود ندارند. بررسی CSF اغلب طبیعی است اگر چه ممکن است پلئوسیتوز مختصر، افزایش پروتئین و کاهش گلوکز را نشان دهد. کشت CSF و کشت خون به ترتیب در ۴۰ و ۶۰ درصد بیماران مثبت می‌شوند. آسپیراسیون استرئوتاکتیک به دست افراد مجرب تشخیصی است. در این مورد مشخص نیست که عمل جراحی دندان بیمار نقشی در پاتوژنز بیماری وی داشته است یا خیر.

بیمار پس از عمل تحت درمان با آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف قرار گرفت. تشخیص L. monocytogenes به کمک chemiluminescent-labeled DNA probe assay تایید شد.

تشخیص:

Listerial Rhombencephalitis

مورد دوم

بحث:

این نما شاخص رابدوئید تومور اطفال است ولی چنانچه در سنین بالاتر دیده شود باید به دنبال تومورهایی که قادر به ایجاد نمای رابدوئید هستند گشت. در این بیمار سابقه ملانوم وجود داشت و ملانوم از گروه تومورهایی است که می‌توانند مورفولوژی رابدوئید (و هر مورفولوژی دیگری!) را تقلید کنند. رابدوئید میوسارکوم نیز در فهرست تشخیص‌های افتراقی قرار می‌گیرد. در بررسی ایمونوهیستوشیمی این سلول‌ها برای S100 و HMB45 مثبت و برای اکتین، دسمین و میوژنین منفی بودند.

تشخیص:

Metastatic melanoma

منبع:

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

پیام تسلیت

همکار محترم سرکار خانم دکتر هانیه زام

غم جانگداز از دست دادن پدر گرامیتان را به شما و خانواده محترم تسلیت عرض نموده و بقای عمر شما و بازماندگان را از درگاه خداوند تبارک و تعالی مسئلت داریم .

هیات مدیره

انجمن آسیب شناسی ایران

پیام تسلیت

جامعه پاتولوژیست های ایران یکی از پیش کسوتان خویش را از دست داد. در گذشت همکار ارجمندمان، جناب آقای دکتر سید عبدالوهاب درهمی را به جامعه پاتولوژی و خانواده محترم آن عزیز از دست رفته تسلیت می گوئیم.

هیات مدیره

انجمن آسیب شناسی ایران

تضمین کیفیت خدمات تخصصی

در طب آزمایشگاه

صلاحیت مسئولان آزمایشگاه

چگونه ارزیابی می شود؟

مترجمان:

دکتر عطا عباسی رزیدنت پاتولوژی

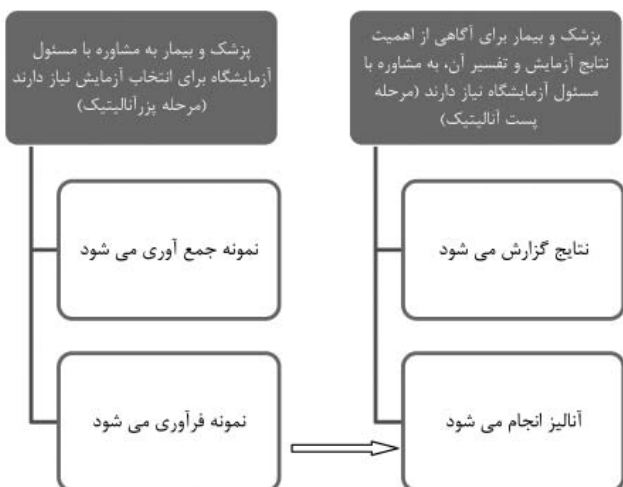
دکتر فاطمه محجوب، دانشیار پاتولوژی

برگرفته از:

American Journal of Clinical Pathology
708-134:706;2010

همکار فرد که از اشتباه وی آگاه است، تمایلی به اطلاع رسانی ندارد و در مورد آن گزارش نمی دهد.

بسیاری از مدیران فنی آزمایشگاهها بر این باورند که وظیفه آنها در زمان تحویل نمونه به ایشان آغاز می شود و با اعلام نتیجه عددی آزمایش، به پایان می رسد، در حالی که همانطور که در «دیاگرام ۱» مشخص شده، پزشکان و بیماران در مرحله پره آنالیتیک و نیز پست آنالیتیکال به رهنمودهای مسئول آزمایشگاه نیاز دارند.



دیاگرام ۱: نقش مسئول آزمایشگاه در بالین.

این وضعیت خلاف آن چیزی است که برای رادیولوژیستها و پاتولوژیستهای آناتومیکی رخ می دهد. این متخصصان در تعامل و ارتباط نزدیک با پزشک درخواست کننده آزمایش مربوطه هستند و در انتهای کار گزارش مکتوب از وضعیت بیمار به پزشک ارائه می دهند.

با گسترش اهداف، پیچیدگی و هزینه آزمایشات به ویژه با گسترش علوم مولکولی و آزمون های ژنتیک، نیاز به دریافت مشاوره از مدیران و مسئولین فنی آزمایشگاهها برای انتخاب آزمایش مناسب بیمار و تفسیر نتایج افزایش می یابد، با این وجود بزرگترین مشکل در مورد مسئولان فنی، سنجش صلاحیت و شایستگی آنهاست. زیرا اغلب نظرات ایشان شفاهی بوده و روش مشخصی برای سنجش صلاحیت آنها وجود ندارد. خلاء ذکر شده امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است و از آنجائیکه نقش مشاوره ای این مسئولان، به طور مستقیم در اداره بیماران تاثیر می گذارد، سنجش صلاحیت مدیران دارای مدرک MD و PHD ضروری است.

در ادامه چند پیشنهاد برای سنجش ضمنی صلاحیت این مدیران که نتیجه مستقیم در کیفیت ارائه خدمات طب آزمایشگاهی دارد، مطرح می گردد:

نظرات پزشکان بالینی در رابطه با بیمارانشان به طور مشخص در پروندهها و برگه های شرح حال بیماران ثبت می شود و برای سایر همکاران قابل دیدن است. پزشکیانی که در مورد بیمار تشخیص اشتباه داده و یا تصمیمات درمانی نادرست گرفته و مداخله اشتباه انجام می دهند، به سرعت شناسایی و مورد قضاوت قرار می گیرند.

این مسئله در مورد متخصصان آناتومیکی پاتولوژی و رادیولوژی نیز صدق می کند. متخصصان این رشتهها، گزارش مکتوبی به بیمار ارائه می دهند که در اختیار بسیاری از همکارانشان قرار می گیرد. بنابراین هرگاه نتیجه گیری تشخیصی اشتباه در مورد بیمار صورت گیرد که منجر به آثار سوء شود، مورد توجه قرار گرفته و شایستگی پاتولوژیست یا رادیولوژیست مورد ارزیابی قرار می گیرد.

حال وضعیت مدیران فنی آزمایشگاهها که باید در انتخاب یا تفسیر آزمایش به پزشکان مشاوره دهند چگونه است؟

به جز موارد استثناء مانند طب انتقال خون و آزمایشگاه انعقاد، پیشنهاد و نظر آنها به صورت مکتوب نوشته یا ثبت نمی شود. در نتیجه نظرات ایشان و به دنبال آن صلاحیت ایشان نمی تواند به راحتی مورد ارزیابی قرار گیرد. به ندرت،

- یکی از روش‌های سنجش صلاحیت، بررسی میزان و کیفیت و ادامه فعالیت آموزشی آنها در زمینه طب و آزمایشگاه (medical education)، در حین و بعد از تحصیل است ولی مشکل اینجا است که صلاحیت فرد با شرکت در یک جلسه بازآموزی یا سمینار به خوبی قابل ارزیابی نیست.

- پیشنهاد دوم بررسی عملکرد سالانه ایشان توسط همکاران و مسئولان مافوق است. مشکل این پیشنهاد آن است که معمولاً این افراد از پیشنهادهای اشتباهی که مدیران فنی ارائه داده‌اند، بی‌اطلاع‌اند مگر اینکه خطای اتفاق افتاده، منجر به نتیجه سوء مشخصی شود.

- پیشنهاد دیگر این است که عملکرد مدیران فنی توسط یک مجموعه از خارج از آزمایشگاه مورد آزمون قرار گیرد که در این روش آزمون‌هایی درباره آزمون‌های مختلف موجود در طب آزمایشگاهی طراحی و برگزار می‌شود و شرکت‌کنندگان به صورت مستقل به سوالات پاسخ می‌دهند.

- رویکرد دیگر بررسی موارد مشاوره‌ای است که مسئولان آزمایشگاه به صورت نامه الکترونیکی و روش‌های دیگر به همکاران خود ارائه داده‌اند. با بررسی این موارد، همکاران به اظهار نظر درباره صلاحیت وی می‌پردازند. مشکل این روش آن است که همکاران نزدیک، تمایلی به بررسی صلاحیت همکار خود ندارند. مسئله بعدی آن است که بعضی از مدیران آزمایشگاه، زیاد مشاوره الکترونیکی ارائه نمی‌دهند و در نتیجه، موارد کافی برای بررسی صلاحیت آن‌ها در دست نیست. نکته سوم آن است که مواردی که باید به عنوان معیار شایستگی در نظر گرفته شود، به درستی معلوم نیست، مثلاً دانستن اینکه برای انجام آزمایش خاص، ارسال نمونه در چه لوله‌ای باید انجام شود، شاید معیار خوبی برای ارزیابی صلاحیت مدیر آزمایشگاه نباشد.

- ارزشمندترین رویکرد، برگزاری ارزشیابی ۳۶۰ درجه است که در آن نظرات افراد مرتبط با مدیران فنی از پزشکان گرفته تا غیر پزشکان مانند تکنسین‌های مشغول به کار در آزمایشگاه که با مدیر فنی مربوطه در تعامل و همکاری‌اند و نیز بیماران جمع‌آوری می‌شود.

نظرات منفی با مسئول فنی در میان گذاشته شده و درباره مسائل فوق سوال می‌شود. در نهایت مسئول مافوق، نتایج به دست آمده را جمع‌بندی و تحلیل کرده و نظر مکتوب خود را در مورد شایستگی و صلاحیت مدیر فنی ارائه می‌کند.

- یکی از وظایف مهم مدیران فنی، برطرف کردن مشکلات پیش آمده در آزمایشگاه است. شناسایی مشکلات موجود و روش‌ها و برنامه‌های ایشان برای حل مشکلات، از معیارهای سنجش صلاحیت این افراد است. همچنین شرکت در کنفرانس‌های بیمارستانی، جلسات مرگ و میر بیمارستانی و

سایر جلسات که این مسائل را مورد بحث قرار می‌دهند، می‌تواند انعکاسی از صلاحیت حرفه‌ای مسئولان آزمایشگاه باشد.

در نهایت بایستی از ایشان خواسته شود تا به طور منظم، نظرات خود را در مورد روش‌های آزمایشگاهی انجام شده و تفسیرهای ارائه شده در موارد خاص، به صورت مکتوب ارائه دهند تا در صورت بروز آثار سوء، بتوان فرد مورد نظر را مورد سوال قرار داد و از نظرات مکتوب ارائه شده برای سنجش میزان صلاحیت و کارایی فرد استفاده کرد.

اگر در بررسی این نظرات به مورد خاصی برخورد نمایند که در نتیجه آنها برای بیمار مشکلی ایجاد شده باشد، باید در مورد مدیر آزمایشگاه، بررسی‌های بیشتری از نظر شایستگی صورت گیرد. البته نظرات طبقه بندی شده یا canned comments که در پایان آزمایشات خاص در برگه‌ها ثبت می‌شود را باید مستثنی کرد.

در گزارش جدیدی، آمده است که بیمارستان‌ها، برای سنجش صلاحیت پزشکان شاغل خود، پیش نیازهایی را تعیین نموده‌اند. کمیته اداره فعالیت حرفه‌ای وابسته به انجمن پاتولوژیست‌های امریکا توصیه نموده است که معیارهایی برای استخدام و یا رد صلاحیت پاتولوژیست‌های شاغل در دسترس بیمارستان‌ها قرار گیرد.

امروزه در رشته سیتوپاتولوژی، مقرر شده است که سیتوپاتولوژیست‌ها به طور منظم در آزمون‌هایی شرکت کنند که در آنها مورد نامشخصی داده شده و سیتوپاتولوژیست باید آن موارد را تشخیص دهد.

در نبود سایر بررسی‌ها، چنین فرایندی را می‌توان در مورد مدیران فنی نیز اجرا نمود، به عنوان مثال بیوشیمیست‌ها و میکروبیولوژیست‌های بالینی در زمان‌های مشخص در آزمون‌های سنجش صلاحیت شرکت کنند و یا خطر از دست دادن شغل خود را بپذیرند.

نتیجه گیری:

در حال حاضر، روش قانع‌کننده‌ای برای تشخیص کارآمدی مدیران فنی آزمایشگاه‌ها وجود ندارد. ما بر این باوریم که لازم است برنامه‌ای برای سنجش صلاحیت و میزان کارآمدی مدیران فنی که در آزمایشگاه‌های طبی با مدرک دکترای فعالیت می‌کنند، ایجاد شود.

در صورتی که این مهم به سرعت و به شکل موثر انجام نشود، سایر افراد نظام سلامت که اطلاعات و آگاهی اندکی از طب آزمایشگاهی دارند، آن را بر عهده خواهند گرفت که این امر بر افراد علمی شاغل در رشته کلینیکال پاتولوژی گران خواهد آمد.

تازه‌های پاتولوژی

دکتر فرحناز بیداری زره پوش

متخصص آسیب شناسی،

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

نمونه ادرار وسط صبح برای پیش بینی خطر سنگ کلیه در کودکان

Reference: J.Urol. 2010; 187: 2103-2108

گروه مورد مطالعه شامل ۴۲ کودک (۲۱ دختر و ۲۱) از سن ۵ تا ۱۸ سال با تشخیص قطعی سنگ اگزالات کلسیم ادراری و ۴۶ مورد کنترل سالم (۲۳ دختر، ۲۳ پسر) از سن ۵ تا ۱۷ سال بدون سنگ ادراری و یا شب ادراری بود. در ۵۵ درصد کودکان، سنگ ادراری با روش آزمایشگاهی دقیقا از نوع اگزالات کلسیم بوده و در سایر موارد بر اساس یافته‌های بالینی، رادیولوژیک و متابولیک این تشخیص مطرح شد. هیچکدام از بیماران نارسایی کلیه، عفونت سیستمیک و یا ادراری، سیستمین اوری و یا هیپراوریکوزوری نداشتند. کلیه آزمایش‌ها در بیمارستان طی دو روز متوالی انجام پذیرفت. تمامی افراد رژیم استاندارد بدون محدودیت مایعات و با وعده‌های غذایی ساعت ۸ و ۱۰ صبح و ساعت ۱، ۴ و ۶ بعد از ظهر را دریافت نمودند.

روز اول: ادرار ۲۴ ساعته جمع آوری شد و [BRI (Index)] آنها مورد ارزیابی قرار گرفت (لازم به ذکر است که Bonn Risk Index نسبت غلظت یون کلسیم آزاد ادرار به اگزالات آمونیوم تیترا شده است).

روز دوم: یک نمونه ادرار شبانه‌گاهی بین ساعت ۱۲ شب و ۶ صبح و نمونه دیگر به صورت ۲ ساعت به ۲ ساعت در ادامه روز مورد بررسی قرار گرفت.

ادرار مورد آزمایش در ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شد. BRI ادرارهای متوالی ۲ ساعته نیز اندازه گیری شد. میانگین BRI در مورد ادرار ۲۴ ساعته در مورد کودکان با سنگ ادراری $2/81/L$ و در مورد کودکان سالم $0/28/L$ بود.

میانگین BRI ادرارهای متوالی ۲ ساعته نیز در افراد با سنگ ادراری بیش از افراد سالم ارزیابی شد. بیشترین میزان کریستالیزاسیون بین ساعت ۸ و ۱۰ صبح اعلام شد و میزان BRI در زمان های دیگر روز از میانگین ۲۴ ساعته BRI پایین تر بود. میانگین BRI برای نمونه شبانه‌گاهی در کودکان مبتلا به سنگ ادراری $1/4$ برابر بیشتر از کودکان سالم بود. میانگین حجم ادرار در افراد با سنگ ادراری ($1022 mL$) بیش از کنترل ($850 Lm$) بوده و حجم ادرار دو ساعته در طول شب و ساعت ۸ صبح در پایین ترین حد خود قرار داشت و این حجم ساعت ۱۰ صبح افزایش پیدا می کرد. در ساعت ۴ تا ۶ بعد از ظهر حجم ادرار کودکان مبتلا به سنگ کاهش پیدا می کرد در صورتیکه بر عکس حجم ادرار کودکان نرمال در این فاصله زمانی افزایش نشان می داد و در ساعات پایانی شب حجم ادرار در هر دو گروه مجددا کم می شد.

بر این اساس در ساعات بعد از ظهر تغییر خطر کریستالیزاسیون کم بود و نهایتا محققان متقاعد شدند که نمونه جمع آوری شده بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح و اندازه گیری BRI در افراد مبتلا به سنگ ادراری با ارزش تر از نمونه جمع آوری شده در ساعات دیگر روز است.

عوامل پیش بینی کننده خطر پیشرفت کارسینوم داکتال درجا

Reference: Arch Surg. 2010; 145:1 1098-1104

در این تحقیق بیمارانی که تشخیص بیوپسی سوزنی پستان آن‌ها DCIS و یا DCIS با تهاجم میکروسکوپی (در طی سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۶ در غربالگری شمال غربی انجام شده در شهر ملبورن استرالیا) تعیین شده بودند از نظر خطر فاکتورهای موثر در پیشرفت بیماری مورد مطالعه قرار گرفتند. مجموعاً ۳۹۰ بیمار (۳۷۵ مورد DCIS و ۱۵ مورد DCIS با تهاجم میکروسکوپی در این مطالعه قرار گرفتند پس از جراحی

پیشرفت بیماری مرتبط بودند انجام شد سه یافته مورد تایید شامل مشاهده تومور، تغییر ساختاری و تراکم های غیر اختصاصی بودند.

نتیجه کلی عبارت بود از:

در بیمارانی که هیچکدام از عوامل خطرزای فوق الذکر را نداشتند خطر پیشرفت ۱۰٪ بود و بیوپسی عقده لنفاوی غیر ضروری بود.

در بیمارانی که ۲ یا ۳ مورد از عوامل خطرزای بالا را داشتند احتمال پیشرفت ۴۰٪ بود و بیوپسی عقده لنفاوی مناسب به نظر می رسید.

مدیریت بیمارانی که فقط یک عامل خطرزا داشتند با بررسی فردی بیماران و بیوپسی در بیماران انتخابی نیز گزینه اصلی بود.

متوجه شدند که ۱۱ نفر از ۱۵ نفر مبتلا به DCIS با تهاجم میکروسکوپی و ۶۵ نفر از ۳۷۵ مورد با DCIS خالص به سمت کارسینوم مهاجم پیشرفت نموده اند پس مهمترین عامل وجود تهاجم میکروسکوپی بود که با $P < .001$ با پیشرفته تر شدن سرطان ارتباط نشان می داد بنابراین در این بیماران ارزیابی عقده های لنفاوی زیر بغل ضروری به نظر می رسید. در مورد DCIS هایی که تومورهای قابل لمس را به وجود آورده بودند (که یافته نسبتا ناشایع در حدود ۲۱ مورد را شامل می شد) پس از بررسی ۱۰ مورد از ۲۱ مورد فوق الذکر (یعنی حدود ۴۷٪) جزء دسته DCIS با تهاجم میکروسکوپی قرار می گرفتند و همین قضیه لزوم بیوپسی عقده های لنفاوی زیر بغل را معنی دار می کرد.

در مواردی که DCIS تومور قابل لمسی ایجاد نمی نمود آنالیز چند جانبه ای بر اساس یافته های ماموگرافی که با

بسمه تعالی

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت درمان

شماره: ۳۰۷/۵۶۱
تاریخ: ۱۳۸۹/۱۲/۰۲
پرست: د.د.د.

معاون محترم درمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی.....
موضوع: تمدید پروانه های آزمایشگاه های تشخیص پزشکی ۲

سلام علیکم

احتراما پیرو بخشنامه شماره ۳۰۷/۲۷۲ مورخ ۸۹/۱۰/۲۰ بدین وسیله دستورالعمل اجرایی نحوه تمدید پروانه های تالیس و مسئولیت فنی آزمایشگاه های تشخیص پزشکی اعلام می گردد.

۱. مدارک لازم جهت تمدید پروانه ها:
گواهی شرکت در برنامه های EQAS
اصل پروانه های تالیس و مسئولیت فنی
اصل فیش بانکی
گواهی بازآموزی و نوآموزی
۲. تمدید پروانه آزمایشگاه منوط به پیشرفت در استقرار استانداردهای آزمایشگاهی می باشد. میزان پیشرفت در اجرای استانداردها بر اساس نتایج ممیزی های انجام شده از آزمایشگاه، مورد بررسی قرار می گیرد.
۳. آزمایشگاه هایی که موفق به دریافت لوح کیفیت گردیده اند از تاریخ وصول بخشنامه می توانند با ارائه مدارک، متقاضی تمدید پروانه (قبل از تاریخ مقرر) باشند و ادارات امور آزمایشگاه ها موظف به تمدید پروانه آن ها بلافاصله بعد از تکمیل مدارک می باشند.
۴. آزمایشگاه هایی که نتیجه ممیزی آنها (از تاریخ ۸۹/۱/۱) حاکی از رعایت استانداردها و پیشرفت در استقرار باشند، نیز به محض وصول بخشنامه می توانند با ارائه مدارک فوق درخواست تمدید پروانه (قبل از تاریخ مقرر) نمایند و ادارات امور آزمایشگاه ها موظف به تمدید پروانه آنان بلافاصله بعد از تکمیل مدارک می باشند.
۵. ادارات امور آزمایشگاه های دانشگاه ها موظف به بازدید مجدد از آزمایشگاه هایی که بر مبنای نتیجه ممیزی اولیه، رعایت استانداردها در آنها به انجام نرسیده و نیاز به بازبینی تکمیلی دارند می باشند.
۶. بدیهی است آزمایشگاه هایی که تا کنون با هدف اطمینان از رعایت استانداردها مورد ممیزی و بازرسی قرار نگرفته اند بایستی در اسرع وقت مورد ممیزی و بازرسی قرار گیرند.
۷. تاریخ اعتبار پروانه ها از زمان تمدید و به مدت ۵ سال می باشد.

تبصره: مهلت تمدید پروانه آزمایشگاه های مراکز درمانی علاوه بر رعایت موارد مذکور منوط به تاریخ اعتبار پروانه های مراکز درمانی است.

دکتر سعید مودوی
مدیرکل آزمایشگاه مرجع سلامت

با وجود پیشرفت هایی که در درمان سرطان گاستروازوفازیتال حاصل شده، پیش آگهی بیماران همچنان معضل مهمی محسوب می شود. آدنوکارسینومای مری طی ۵۰ سال گذشته در کشورهای غربی بسیار شایع شده است. شیوع روزافزون چاقی و به دنبال آن ریفلاکس گاستروازوفازیتال شایعترین علت افزایش سرطان این ناحیه محسوب می شود.

آدنوکارسینومای مری که به دنبال یک مری بارت ایجاد می شود، پیش آگهی بدی داشته و بقاء نسبی ۵ ساله آن حدود ۲۰-۱۰٪ می باشد. سرطان معده سالانه حدود یک میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می دهد و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا به شمار می رود.

سرطان معده از ترکیب عوامل محیطی و تجمع تغییرات ژنتیکی خاصی حاصل می شود و این بیماری به طور شایع افراد مسن را مبتلا می کند. سرطان معده از دو نوع بافت شناسی عمده شامل نوع منتشر و نوع روده‌ای تشکیل می شود و بر اساس موقعیت آناتومیک تومور به سرطان‌های پروگزیمال (کاردیا) و دیستال (کورپوس و پیلور) تقسیم می شود. نکته قابل توجه، تمایل به گسترش بیماری به قسمت پروگزیمال معده (کاردیا) طی سالیان اخیر است. علت این شیفت بیماری از قسمت دیستال به پروگزیمال هنوز به طور کامل مشخص نشده ولی به نظر می رسد مرتبط با افزایش شیوع مری بارت در طی سالیان اخیر باشد.

کاهش شیوع سرطان‌های قسمت دیستال و میانی معده ممکن است مرتبط با کاهش شیوع عفونت با H.Pylori و گاستریت آتروفیک باشد.

هنگامیکه یک تومور در ناحیه محل اتصال مری به معده وجود دارد، اغلب منشا مروی یا معده‌ای آن نامشخص است، بنابراین سرطان‌های این ناحیه، سرطان‌های گاستروازوفازیتال جانکشن (GEJ) نامیده می شوند.

جراحی اساس درمان آدنوکارسینومای قابل جراحی معده و مری است اما میزان عود، حتی بعد از جراحی رادیکال بسیار متداول است.

در کشورهای غربی اکثر بیماران در مراحل پیشرفته و غیر قابل جراحی تشخیص داده می شوند و با وجود سود رادیوتراپی و کموتراپی تسکینی، بقاء این بیماران در حدود ۱۰-۷ ماه است. بهترین نتیجه برای افزایش بقاء این بیماران به وسیله داروهای جدیدی حاصل شده است که بر علیه گیرنده های اختصاصی سطح سلولی عمل می کنند و در این میان HER2، بیشترین توجه را به خود جلب کرده است.

هدف این مقاله مرور آزمون HER2 و مطالعاتی است

درمان با هر سپتین در آدنوکارسینومای گاستروازوفازیتال

تهیه و تنظیم: دکتر علی یعقوبی جویباری

بورده تخصصی رادیوتراپی - انکولوژی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان امام حسین (ع)

با وجود پیشرفت‌هایی که در تشخیص
کلینیکی، تکنیک جراحی و رژیم‌های کموتراپی و
رادیوتراپی حاصل شده است پیش آگهی بیماران
سرطان معده بد بوده و درمان‌های جدید، که پیش
بینی کننده میزان پاسخ به درمان باشند مورد نیاز
است.

که در آن از آنتی بادی بر علیه HER2 در سرطان های گاستروازوفازیال استفاده کرده‌اند.

گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی نوع 2 (HER2)

HER2، یک پروتئین کوژن است که بر روی کروموزوم 17q21 قرار دارد. HER2، که عضو خانواده گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی به شمار می آید، یک تیروزین کیناز بین غشایی بوده و با سایر گیرنده ها فرایندهای داخل سلولی شامل پرولیفراسیون، تمایز و بقاء سلولی را تحت تاثیر قرار می دهد. مطالعات بسیاری وجود دارند که نقش HER2 را در تشکیل و ایجاد سرطان های مختلف انسانی نشان می دهد. بروز گیرنده پروتئینی HER2 در حدود ۲۰-۱۰٪ از کارسینوماهای پستانی دیده می شود. بروز گیرنده پروتئینی HER2 در سرطان های کولون، مثانه، تخمدان، لوله فالوپ، اندومتر، ریه، سرویکس، سر و گردن، پروستات، پانکراس، غدد بزاقی، مری و معده نیز تشخیص داده شده است.

درمان با هرسپتین (trastuzumab)، در بیماران سرطان پستان اولیه و متاستاتیک که گیرنده های HER2 را بروز می دهند، باعث افزایش بقا می شود. اثربخشی هرسپتین در سرطان پستان، پژوهشگران را به تکاپو واداشت تا نقش این آنتی بادی را در تومورهای دیگر به خصوص گاستروازوفازیال مشخص کنند.

از خصوصیات قابل توجه HER2 در مبتلایان به سرطان پستان، این موضوع است که بروز این گیرنده بر روی سطح سلول های تومورال با پیش آگهی بدتر بیماری و مقاومت به کموتراپی و رادیوتراپی ادجوانت همراه خواهد بود. با شناخت به دست آمده، تعیین وضعیت HER2 در بیماران سرطانی مورد توجه قرار گرفته است.

آزمایش تشخیصی تعیین وضعیت HER2

به علت بالا بودن هزینه درمان و عوارض بسیاری که درمان با هرسپتین به همراه دارد، انتخاب صحیح و دقیق بیماران از اهمیت ویژه ای برخوردار است. از سال ۱۹۹۸ که هرسپتین برای درمان بیماران سرطانی مورد استفاده قرار گرفت، روش های تشخیصی دقیق تری جهت انتخاب بیماران برای این درمان طراحی شده است. تعیین وضعیت HER2 اساسا به وسیله روش های IHC، CISH و FISH امکانپذیر است.

در حال حاضر IHC رایج ترین روش تشخیص HER2 است که به صورت روتین در اکثر مراکز پاتولوژی به منظور تعیین سطح بروز این گیرنده پروتئینی در دسترس است.

Herceptest، به منظور الگوی رنگ پذیری غشایی سلول های

تومورال مورد استفاده قرار می گیرد. سیستم امتیازدهی بر اساس شدت واکنش پذیری غشاء سلولی صورت می گیرد و انجام کامل یا ناکامل واکنش همچنین، درصد سلول های واکنش دهنده مورد توجه خواهد بود.

IHC صفر (Staining) در کمتر از ۱۰٪ سلول های تومورال، منفی) IHC 1+ (رنگ پذیری غشایی ناکامل و ضعیف در کمتر از ۱۰٪ سلول های تومورال منفی)، IHC+2 (رنگ پذیری غشایی کامل ولی ضعیف تا متوسط در بیشتر از ۱۰٪ سلول های تومورال دو پهلو و نا معلوم)، IHC+3 (رنگ پذیری غشایی ناکامل و شدید در بیشتر از ۱۰٪ { تا سال ۲۰۰۷ } یا در بیشتر از ۳۰٪ { از سال ۲۰۰۷ تا کنون } سلول های تومورال، مثبت).

اگرچه متدولوژی امتیازدهی و رنگ پذیری، با استاندارد کردن آزمون Hercep test بهتر شده ولی همچنان IHC به دلیل فیکساسیون بد تحت تاثیر قرار می گیرد و هنوز مشکلاتی برای تکرارپذیری و تفسیر IHC وجود دارد که باعث نتایج منفی و مثبت کاذب خواهد شد.

علاوه بر این در سرطان پستان شواهدی وجود دارد که نشان می دهد آمپلیفیکاسیون ژن HER2 اطلاعات پیش بینی کننده بهتری را در مقایسه با IHC در اختیار ما قرار می دهد. برای ارزیابی آمپلیفیکاسیون ژن، به طور نسبتی از آزمون FISH استفاده می شود. برای ارزیابی با FISH یک نسبت: HER2: 2 (CEP17) > ۲ (تا قبل از ۲۰۰۷، > ۲) به عنوان HER2 مثبت و یا آمپلیفیکه در نظر گرفته شد و نسبت ۲/۲ - ۱/۸ و ۱/۸ به عنوان موارد مبهم و منفی شناخته می شوند.

مطالعات مقایسه ای بین روش FISH و IHC تطبیق پذیری بالایی را در سرطان پستان نشان می دهد و نتایج عدم تطابق اساسا در تومورهای با IHC +2 دیده می شود.

استفاده روتین از آزمایش FISH امکان پذیر نیست. زیرا استفاده از آن مشکل و پرهزینه بوده و به تکنیک پیچیده و پرسنل مجرب احتیاج دارد که در هر مرکز پاتولوژی محیا نمی باشد.

در سال ۲۰۰۰، روش CISH به عنوان آلترناتیو روش FISH معرفی شد. این روش از یک واکنش ایمونوپراکسیداز برای تشخیص پروب های DNA اختصاصی استفاده می کند که مشاهده آن به وسیله یک فیلد میکروسکوپ نوری امکان پذیر است. مشابه روش IHC، رنگ پذیری دائمی انجام می شود و معاینه مورفولوژیک دقیق تر، تشخیص ناهمگونی را تسهیل می کند.

این امر در سرطان های معده که شیوع ناهمگونی (۵٪) و در مقایسه با سرطان پستان (۱/۵٪) بیشتر است، اهمیت بیشتری پیدا می کند.

TABLE 1: Consensus panel recommendations on HER2 scoring for gastric cancer [45, 58].

Reactivity characteristics	Score/classification
No reactivity or membranous reactivity in <10% of tumor cells	0/negative
Faint/ barely perceptible membranous reactivity in >10% of tumor cells; cells are reactive only in part of their membrane, in any case where high magnification ($\times 40$) is required for unequivocal demonstration of membranous staining	1+/negative
Weak to moderate complete or basolateral membranous reactivity in >10% of tumor cells	2+/equivocal
Moderate to strong complete or basolateral membranous reactivity in >10% of tumor cells; only low magnification ($\times 2.5-5$) is needed to confirm strong staining intensity.	3+/positive
Biopsy (not surgery) samples with cohesive either IHC3+ and/or FISH+ clones (at least 5 cells) are considered positive irrespective of size, that is <10% of tumor area	3+/positive

FISH: fluorescence *in situ* hybridization; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; IHC: immunohistochemistry.

رابطه بین آمپلیفیکاسیون HER2 و بروز HER2

در ۹ مطالعه و مجموعاً ۱۲۳۲ نمونه، شیوع آمپلیفیکاسیون HER2 در سرطان گاستروازوفاجیال مورد بررسی قرار گرفت که میزان متوسط مثبت بودن HER2 حدود ۱۹/۲ درصد (۴۳-۷٪) و مشابه درصد بروز گیرنده پروتئین HER2 است.

در سرطان پستان به طور واضح مشخص شده که بروز گیرنده HER2 به طور مستقیم وابسته به آمپلیفیکاسیون ژن می باشد. در سرطان معده و مری، درصد تطابق پذیری بین آمپلیفیکاسیون و بروز گیرنده، طبق مطالعات مختلف بین ۹۶/۴٪ - ۸۶/۹٪ گزارش شده است.

با این وجود، نتایج اولیه یک کارآزمایی فاز III (ToGA)، که شامل ۳۸۰۰ مورد سرطان معده و مری بود، نشان می دهد که شیوع بیماری که آمپلیفیکاسیون را بدون بروز گیرنده پروتئین نشان می دهند، حدود ۲۳٪ است که می توان نتیجه گرفت، در سرطان معده، FISH، آزمایش مناسب تری برای تعیین وضعیت HER2 خواهد بود.

از سوی دیگر، نتایج اولیه این مطالعات گزارش می کند، بیمارانی که از نظر ژن HER2، آمپلیفیکه بوده ولی گیرنده پروتئینی را بروز نمی دهند (IHC 0، ۱) تنها مختصری افزایش بقاء را تجربه می کنند (۱۰ ماه در مقابل ۸/۷ ماه). در مقابل، بیمارانی با IHC +2 / FISH مثبت یا تومورهای با IHC +3، بقاء بیشتری را با دریافت هرسپتین (۱۶ ماه

تکرارپذیری CISH برای پاتولوژیست که برای کار کردن با میکروسکوپ فلوروسانس آموزش ندیده راحت تر و در مقایسه با روش FISH ارزان تر خواهد بود. در روش امتیازدهی CISH، حضور خوشه های داخل هسته ای پراکسیداز مثبت بزرگ و یا بیش از ۱۰ سیگنال کوچک منحصر به فرد در بیشتر از ۵۰٪ سلول های تومورال (حداقل ۲۰ سلول تومورال باید شمرده شود) نشان دهنده HER2 مثبت و آمپلیفیکه است. حضور خوشه ها داخل هسته ای پراکسیداز مثبت کوچک و یا ۱۰-۶ سیگنال منحصر به فرد کوچک، نشان دهنده آمپلیفیکاسیون سطح پایین بوده و حضور کمتر و یا مساوی ۵ سیگنال منحصر به فرد کوچک، به عنوان HER2 منفی در نظر گرفته می شود.

در چندین مورد از سرطان پستان، نتایج CISH به خوبی با FISH و IHC تطابق داشت. در سرطان معده، مطالعه سیستمیک تطابق نتایج بین CISH و FISH را در تمام ۱۲۸ مورد نشان داد. یکی از روش ها و تکنیک هایی که برای تشخیص آمپلیفیکاسیون HER2 در سرطان پستان معرفی شده آمپلیفیکاسیون پروب وابسته به اتصال چندگانه (MLPA) است.

برای حذف اختلاف های بین IHC و FISH، هافمن و همکاران، سیستم امتیازدهی IHC اختصاصی سرطان معده را طراحی کردند و در یک توافق بین المللی تغییراتی در سیستم امتیازدهی سرطان پستان بر اساس شیوع میزان رنگ بندیه ای غشایی یا پایه ای - جانبی و ناهمگونی سرطان معده ایجاد شد.

این سیستم امتیازدهی جدید در جدول ۱ نشان داده شده است و جهت انتخاب دقیق بیماران سرطان معده و مری که کاندید دریافت هرسپتین جهت ورود به کار آزمایشی های بالینی هستند مورد استفاده قرار می گیرد. در مطالعه جدیدی این خطرانهما را بین مراکز پاتولوژی مختلف و بین پاتولوژیست های مختلف برای سرطان معده مورد بررسی قرار داد و ضمن تایید این راهنما، پیشنهاد های اختصاصی دیگری را اضافه کرد.

به عنوان مثال برای تکرارپذیری امتیازدهی، میزان درجه بزرگنمایی میکروسکوپ، زمانی که رنگ پذیری غشایی به طور واضح مشخص است، باید مد نظر قرار بگیرد. زمانی که IHC میزان بروز HER2 را بالا گزارش کرده، رنگ پذیری به طور مستقیم قابل مشاهده می شود و فقط بزرگنمایی مختصر برای مشاهده شدت رنگ پذیری کفایت می کند.

در هر بیماری که بزرگنمایی بالا ($\times 40$) برای مشاهده رنگ پذیری غشایی مورد نیاز باشد، درجه IHC به عنوان +1 در نظر گرفته می شود.

به سمت دیسپلازی و بروز HER2 را در حدود ۳۸-۵۰٪ ذکر می‌کند و این همراهی با پیشرفت بیماری مری بارت به سمت دیسپلازی و سپس آدنوکارسینوم را نشان می‌دهد. همراهی بین HER2 با زیرگروه های خاصی از سرطان معده شامل فرم منتشر و روده‌ای الگوی مشخصی از تغییرات ژنتیکی را در تظاهرات هیستوپاتولوژیک مختلف سرطان معده را بیان می‌کند.

اگرچه بعضی مطالعات بیان می‌کنند که آمپلیفیکاسیون و بروز HER2، داخل یک تومور و بین سرطان معده اولیه و متاستاتیک همگن است ولی مطالعات بعدی هتروژنیستی واضحی را در هر دو آمپلیفیکاسیون ژن و بروز پروتئینی HER2 داخل یک سرطان را حتی در بین بیماران IHC+3 بیان می‌کند.

به طور کلی میزان بالایی از هتروژنیستی (5% HER2 در مقایسه با سرطان پستان (1/5) وجود دارد.

در مقابل ۱۱/۸ ماه) تجربه می‌کنند و پیشنهاد می‌کند که اندازه گیری سطح پروتئین HER2 باید اولین روش بیماریابی برای گروهی از بیماران سرطان گاستروازوفازئال، جهت درمان با هرسپتین باشد.

در سرطان پستان، آمپلیفیکاسیون HER2 می‌تواند منجر به بروز گیرنده HER2 شود الگویی که به نظر نمی‌رسد به صورت کامل در بیماران سرطان معده نیز دیده شود.

بروز HER2 در سرطان گاستروازوفازئال

میزان بروز HER2، در سرطان گاستروازوفازئال بسیار متفاوت و بین ۲-۴۵٪ گزارش شده است. در بزرگترین مطالعه ای که بر ۳۸۰۰ بیمار سرطان گاستروازوفازئال انجام شد، میزان مثبت بودن حدود ۲۳٪ بود. مطالعات اختصاصی در مری بارت میزان همراهی بین مری بارت

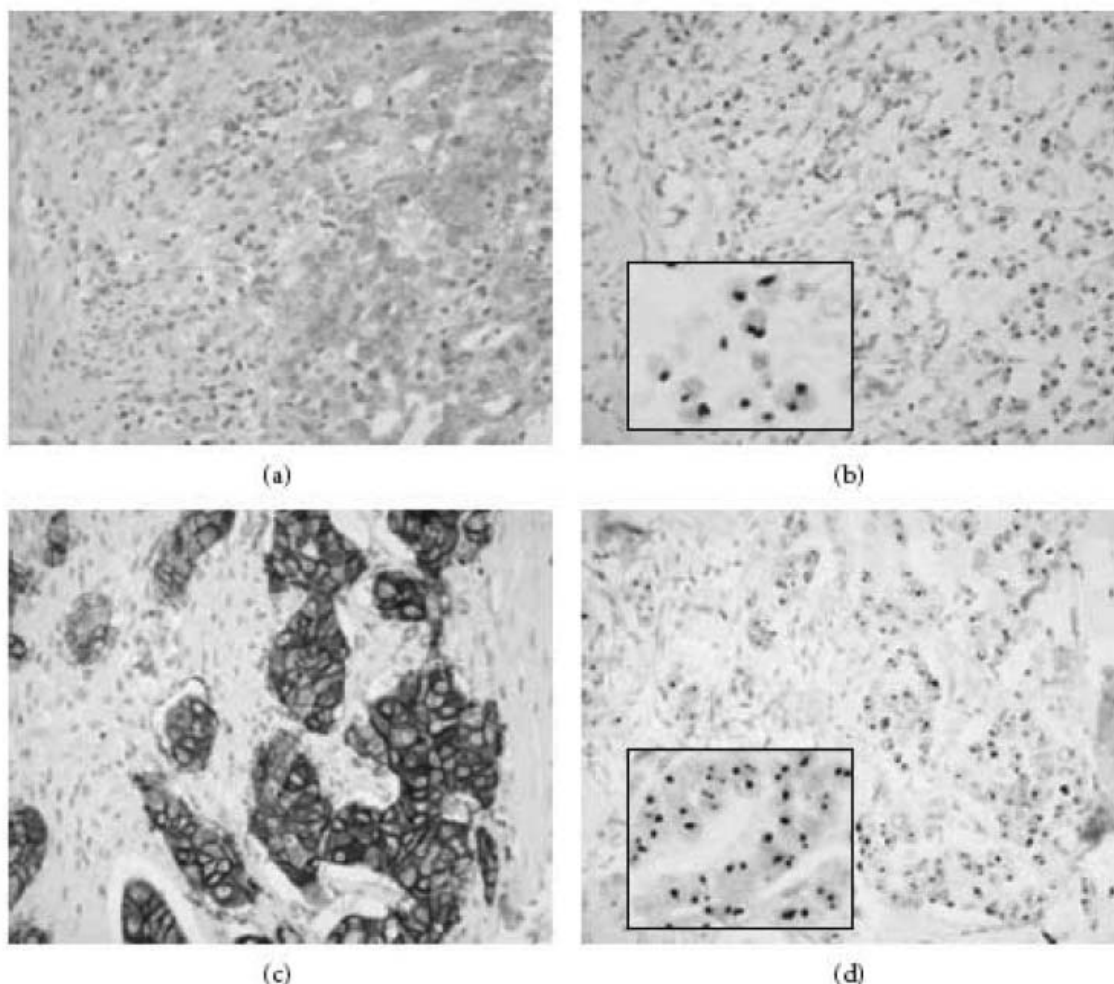


FIGURE 1: Two gastric tumors analyzed by HER2 immunohistochemistry (IHC, HercepTest) and chromogenic *in situ* hybridization (CISH). (a) Case 1 with IHC 2+ score and corresponding (b) CISH amplification (see inset). (c) Case 2 with IHC 3+ score and corresponding (d) CISH amplification (see inset).

اطلاعات کلینیکی و پره کلینیکی درمان ضد HER2

مطالعات بسیاری نقش آنتی توموری هرسپتین و گاپاتینیب را در سرطان معده بیان کردند. در این اطلاعات پره کلینیکی، این داروهای ضد گیرنده‌ی هم به صورت تک دارویی و هم به صورت ترکیب با داروهای شیمی درمانی که به طور وسیع در سرطان معده استفاده می شود، مفید بودند.

ترکیب ۳ دارویی زلودا، (GFU)، سیس پلاتین و هرسپتین یک اثرات مهارکننده ضد توموری واضحی را در مدل زئوگرافت NCI-N87 نشان داد و این ترکیب دارویی بود که در کارآزمایی ToGA مورد استفاده قرار گرفت.

این مطالعه اولین کارآزمایی تصادفی شده چند مرکزی فاز III بود که اثربخشی و کم عارضه بودن خط اول درمان با هرسپتین در بیماران سرطان گاستروازوفازیل با HER2 مثبت را مورد بررسی قرار داد.

افزایش بقاء کلینیکی مختصر اما به صورت واضح از لحاظ کلینیکی، نشان می دهد که هرسپتین یک درمان جدید و موثر در سرطان معده است که به خوبی عمل می کند.

در این مطالعه، بیماران با سرطان گاستروازوفازیل (38.7% = N)، برای تعیین وضعیت HER2 به وسیله IHC و FISH مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که آزمایش IHC= +3 را نشان داده و یا این که از نظر FISH مثبت بودند وارد کارآزمایی شدند.

در این بررسی، 22٪ بیماران دارای HER2 مثبت بودند و HER2 مثبت در سرطان های انتهای مری (33٪) بیشتر از سرطان های معده 21٪ بود و تومورهای با احتمال مثبت بودن HER2 در فرم روده‌ای (32٪) بیشتر از فرم منتشر (فقط 6٪) و یا مختلط (20٪) بود. بقاء متوسط بیماران، اولین نقطه پایانی مطالعه بود و به طور واضح در بیمارانی که هرسپتین به علاوه کموتراپی دریافت کردند، بیشتر از کسانی بود که فقط کموتراپی دریافت کردند (13/5 در مقابل 11/1 ماه). همچنین شاهد کاهش 26٪ خطر مرگ و میر در گروه بیمارانی که هرسپتین دریافت کردند بودیم.

هیچ اطلاعات کلینیکی در مورد گامپاتینیب در دسترس نیست، اما چندین مطالعه فاز II در حال اجرا بوده و در ضمن یک مطالعه فاز III نیز اجرا شده است.

نکته قابل توجه در مورد لاپاتینیب مهار دو گیرنده سطح سلولی (EGFR / HER1) و تجویز خوراکی آن است. با توجه به این حقیقت که گیرنده EGFR در سطح سلولی

تومورهای معده وجود دارد، گرایش این سرطان‌ها راه درازی تا کشف شدن دارد و این که آیا بلوک دوگانه سود بیشتری در مقایسه با هرسپتین برای بیماران سرطان معده ایجاد می کند یا خیر وجود دارد.

تغییر درمان سرطان مری و معده

اولین نتایج کارآزمایی ToGA در کنفرانس سالانه ASCO 2009 مطرح شد. اگرچه نتایج این مطالعه چشمگیر بود ولی توجه به چند نکته ضروری است:

- سود مطلق پاسخ به هرسپتین علاوه بر کموتراپی در حدود 12/8٪ بود که نشان می دهد حتی گروهی از بیماران HER2 مثبت نیز به درمان با هرسپتین مقاوم هستند.

- اگرچه درمان با هرسپتین در درمان ادجوانت بیماران سرطان معده مؤثر به نظر می رسد، ولی استفاده روتین از آن احتیاج به بررسی و مطالعه بیشتری دارد.

- اگرچه بعضی مطالعات نشان دادند که آمپلیفیکاسیون و بروز گیرنده HER2 در داخل تومور و بین تومور اولیه و متاستاتیک سرطان معده همگن است، ولی مطالعات دیگر یک ناهمگونی واضح را در این موضوع حتی در بیماران با HER2 +3 ثابت کردند. این نکته می تواند پیش بینی کننده پاسخ به درمان و انتخاب صحیح بیماران برای درمان باشد.

نتیجه گیری و مسیر آینده

بر اساس یافته‌های امیدوارکننده مطالعه ToGA به نظر می رسد استفاده روتین از آزمایش HER2، در مراحل تشخیصی و بررسی‌های قبل از درمان بیماران پیشرفته سرطان معده، باید مورد توجه قرار بگیرد.

برای ارزیابی این آزمایش، گیرنده پروتئینی سطح سلولی HER2، می تواند بهترین پیش بینی کننده پاسخ به درمان است ولی با توجه به تفاوت‌هایی که بین بروز این گیرنده در سرطان پستان و معده وجود دارد، استاندارد کردن روش‌های تشخیصی و امتیازدهی این آزمایش در سرطان معده مورد نیاز است.

همانطور که در سرطان پستان هرسپتین، در درمان ادجوانت استفاده می شود، در سرطان معده نیز شاید در آینده بتوانیم با ترکیب کموتراپی و هرسپتین از عود این بیماری با پیش آگهی بد جلوگیری کنیم.

برنامه های بازآموزی مداوم و مداوم انجمن آسیب شناسی

ردیف	عنوان برنامه	نوع برنامه	زمان برگزاری	میزان امتیاز	محل برگزاری	تلفن تماس
۱	هماتوپاتولوژی (II)، (گلبول قرمز)	مدون	۹۰/۰۲/۲۴	۵	بیمارستان آتیه	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۲	پاتولوژی پستان	مدون	۹۰/۰۲/۲۵	۵	بیمارستان آتیه	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۳	تکنیک های جدید پاتولوژی آزمایشگاهی (I)	مدون	۹۰/۰۲/۲۶	۵	بیمارستان آتیه	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۴	تکنیک های جدید پاتولوژی آزمایشگاهی (II)	مدون	۹۰/۰۲/۲۷	۵	بیمارستان آتیه	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۵	پاتولوژی ضایعات نسج نرم	مدون	۹۰/۰۲/۲۸	۵	بیمارستان آتیه	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۶	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب پاتولوژی بیماریهای کبد و پانکراس	مداوم	۹۰/۰۲/۲۷	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۷	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب پاتولوژی پوست (درماتوزها)	مداوم	۹۰/۰۳/۱۰	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۸	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب پاتولوژی تومورهای ریه و مدیاستن	مداوم	۹۰/۰۳/۱۷	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۹	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب هماتوپاتولوژی	مداوم	۹۰/۰۴/۱۴	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۰	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب بررسی پاتولوژی اختلالات فانکشنال در خونریزیهای رحمی	مداوم	۹۰/۰۴/۲۱	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۱	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب پاتولوژی دستگاه لنفاوی	مداوم	۹۰/۰۶/۲۹	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۲	کارگاه اسلاید سمینار موارد هماتوپاتولوژی	مداوم	۹۰/۰۸/۱۷	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۳	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب سیتوپاتولوژی	مداوم	۹۰/۰۹/۰۸	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۴	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب پاتولوژی دستگاه اعصاب محیطی و مرکزی	مداوم	۹۰/۱۰/۱۳	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۵	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب پاتولوژی ضایعات التهابی ریه و مدیاستن	مداوم	۹۰/۱۱/۱۱	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۶	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب پاتولوژی پروستات و مثانه	مداوم	۹۰/۱۱/۲۵	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۷	کارگاه اسلاید سمینار موارد جالب پاتولوژی بیماریهای پستان	مداوم	۹۰/۱۲/۰۹	۲/۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۸	کارگاه یکروزه میکروبیشناسی/کنترل کیفی و تعیین حساسیت آنتی میکروبیال	مداوم	۹۰/۰۴/۰۲	۳/۲۵	بیمارستان شریعتی	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳
۱۹	کارگاه دو روزه سیتولوژی دستگاه تناسلی زنان (بر پایه مایع)	مداوم	۹۰/۰۱/۲۵ و ۲۴	۵	انجمن آسیب شناسی ایران	۶۶۹۱۲۶۴۶ ۶۶۵۹۶۹۹۳

بررسی گیرنده های استروژن (بتا - آلفا) در ملانوسیت های بدخیم و خوش خیم

دکتر مجیدرضا حق زارع
متخصص آسیب شناسی

بیان مساله

در حقیقت اپیدرم پوست خود توان ساخت هورمون های استروئیدی همانند استروژن از ماده اولیه کلسترول را داراست.

این استروژن ها در پدیده پیری (aging) پیگمانتاسیون، رشد مو، تولید سبوم در غدد مربوطه و نیز سرطان پوست نقش دارند. این اعمال از طریق گیرنده بین سلولی و یا گیرنده های هسته ای عمل می کنند و توسط گیرنده های آلفا و بتا استروژن اثر می نمایند.

اما توجه این تحقیق بر آن است که آیا تفاوتی محسوس بین دو گروه ملانوسیت های خوش خیم و بدخیم از حیث تعداد گیرنده های فوق وجود دارد؟

اهمیت مشکل در آن است که ملاحظات انجام شده بر روی تعداد کمتر بیماران بصورت قطعی احتمال استفاده از β ER-را به عنوان عامل پروگنوستیک اثبات نکرده است، هرچند که دو تحقیق انجام شده این امر را پیشنهاد می کند.

با توجه به آنکه ملانوما ی بدخیم کشنده ترین سرطان پوست است، بنابراین ارزیابی صحیح بیماران قبل از شروع درمان اهمیت بسزایی دارد.

هنوز در تحقیقات انجام شده نقش اصلی هورمون های خارجی به عنوان کنتراسپتیوو یا هورمون درمانی در گسترش تومور ملانوما و یا در مورد خال های دپسیلاستیک در ابهام است و در واقع مطالعه انجام شده اخیر در چهارده بیمار در دانشگاه فلورانس در سال ۲۰۰۹ حاوی روشن ترین نتایج محسوس در این مورد بوده است.

برای حل مشکل، بیست و یک بیمار بطور گذشته نگر شامل ده بیمار با خال های ملانوسیتیک و یازده بیمار با ملانوما انتخاب شد که عمدتاً از بیماران پنج ساله اخیر بیمارستان شهدا بوده اند.

با بازنگری اسلایدها و نتایج پاتولوژی و خلاصه پرونده

چکیده

هدف این مطالعه تعیین نقش گیرنده استروژن در نئوپلاسم های خوش خیم و بد خیم بود. با توجه به این موضوع یازده ملانوم بد خیم (شامل نه مرد و دو زن) و ده خال خوش خیم (شامل سه مرد و هفت زن) برای بررسی گیرنده های استروژن آلفا و بتا به روش ایمونوهیستوشیمی وارد مطالعه شدند.

روش هایی مشابه با آخرین مطالعه موجود در این زمینه (در دانشگاه پزشکی فلورانس) به کار گرفته شد. یافته ها توسط یک گروه متخصص از نظر شدت رنگ پذیری هسته ها بررسی شد. این رنگ پذیری به سه دسته تقسیم شد:

I. کمتر از ۲۰ درصد

II. بین ۲۰ تا ۵۰ درصد

III. بیشتر از ۵۰ درصد

نتایج نشان می دهند که شدت کم (کلاس ۱) تقریباً در همه ملانومهای بد خیم و شدت های بالا تر در خالهای ملانوسیتیک خوش خیم وجود دارند.

موجود بیماران، موارد جهت انتخاب آزمون‌های (IHC) ایمنو‌هیستوشیمی انتخاب شد.

بررسی متون

پیرو تحقیق مهمی در دانشگاه فلورانس ایتالیا در سال ۲۰۰۹ بر روی چهارده بیمار، شامل بر ۱۲ بیمار با ملانوما (شش بیمار از هر گروه جنسی و دو مورد خال ملانوستیک)، بیان گیرنده ER - بتا و نسبت بین بتا - آلفا گیرنده ER نقش معنی داری در پروگنوز و در فرایند نوپلاسم دارد.

در این بررسی از دو روش ایمنو‌هیستوشیمی (IHC) و نیز بررسی مقادیر m RNA به روش Real - time PCK استفاده شده است: تمام ملانوسیت ها مقادیر قابل اندازه گیری از ER - α و ER - β را نشان می دادند ولی تومورهای مهاجم تر با ضخامت بیشتر مقادیر ER - β کمتری نشان می دادند. این تحقیق پیشنهاد می کند که ER - β می تواند عامل پیش بینی کننده دیگری در بیماری ملانوما باشد. همینطور با بیان مقادیر کمتر آن با امکان تهاجم بیشتر، شاید بتوان درمان شدیدتری اتخاذ کرد.

در مطالعه دیگر، نقش هیپرمتیلاسیون دامنه ER - α در ملانوم های اولیه و متاستاتیک مورد توجه قرار گرفت که به عنوان نشانگر بالقوه رشد تومور ملاحظه شد. (Cancer Res 2006) این مقدار در موارد متاستاتیک و سطوح بالای (Clark IV,V) بیش از سایر موارد بود و در نتیجه پیشنهاد می کرد که

هیپر متیله بودن ER - α در سرم یک عامل پیش بینی کننده نامطلوب است.

در دو بررسی دیگر در دانشگاه لیدن، هلند (Melanoma Res 2010 Feb) در نهایت ارتباط مشخصی بین مصرف کنتراستیتیو خوراکی و درمان جایگزین هورمون (HRT) با ضخامت تومور ملانوما (Breslow thickness) به عنوان مهم ترین عامل پیش بینی کننده یافت نشد.

همین طور در مطالعه مشابه (Cancer Causes Control 2008 Jan) در کشور انگلستان بر روی گروهی بیماران ارتباط خاصی بین مصرف هورمون و افزایش خطر ملانوما یافت نشد.

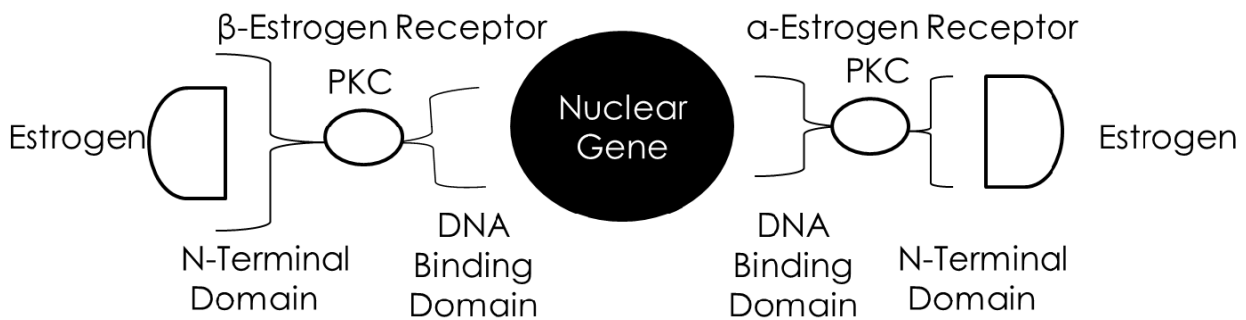
مطالعه دیگر بر روی بیان ER - β در خال های مادرزادی از احتمال نقش آن در استعداد به تبدیل به ملانوما حکایت داشت. (Arch Dermato 2009 Jun)

در بررسی اپیدمیولوژی هیچ ارتباط مشخصی در بقای پنج ساله بیماران ملانوما در حالات حاملگی با غیر حاملگی نهایتا یافت نشد. (Melanoma Res 2006 Dec).

اهداف و فرضیات :

از آنجا که گیرنده های ER هر دو دارای گیرنده بر روی هسته اند ، اخیرا مشخص گردیده است که هر دو پروتئین های گیرنده ER - α و ER - β دارای درجات بالای تشابه در دامنه اتصال به DNA هسته هستند ولی تفاوت آنها در دامنه N-Terminal و به مقادیر کمتر از دامنه Binding - Lignad است.

این تفاوت ها پیشنهاد می کند که استروژن ها چون ER - β - ۱۷



بیمار تا چه حد این آزمون (IHC) کمک کننده است؟

اهداف کلی این مطالعه بنابراین شامل بر :

۱. مقایسه ER - β در ملانوسیت های خوش خیم و بد خیم در دو گروه جنسی .
۲. مقایسه نسبت ER - β : ER - α در ملانوسیت های خوش خیم و بدخیم.

Estradiol در واقع دارای عملکرد های مستقل بر روی تنظیم ژن در سلول های هدف می باشند. مطالعات گذشته روشنتر آن بوده است که کاهش بیان ER - β و یا افزایش نسبت ER - β : ER - α در تومور هایی مانند سینه ، تخمدان ، کولون و پروستات به شکل معنی داری وجود دارد . هدف اختصاصی آن است که این امر در مورد ملانوما نیز روشن گردد.

اما سؤال اینجاست که آیا با توجه به هزینه اضافی برای

یافته ها :

یازده بیمار با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم و ۱۰ فرد با ضایعات ملانوسیتیک خوش خیم وارد مطالعه شدند. مشخصات دموگرافیک بیماران در (جدول ۱) آمده است.

با استفاده از آزمون t ، تفاوت آماری معنی داری بین میانگین سنی بیماران با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم و افراد با ضایعات ملانوسیتیک خوش خیم مشاهده نشد ($p=0/15$).

از ۱۱ بیمار با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم، شاخص کلارک در ۱ بیمار (۹/۱٪) در سطح ۲، در ۲ بیمار (۱۸/۱۸٪) در سطح ۳، در ۴ بیمار (۳۶/۳۶٪) در سطح ۴ و در ۴ بیمار (۳۶/۳۶٪) در سطح ۵ قرار داشت.

از ۳ بیمار زن با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم، شاخص کلارک در یک بیمار در سطح ۲، در یک بیمار در سطح ۴ و در یک بیمار در سطح ۵ و از ۸ بیمار مرد با این ضایعات، شاخص کلارک در ۲ بیمار در سطح ۳، در ۳ بیمار در سطح ۴ و در ۳ بیمار در سطح ۵ قرار داشت.

با استفاده از ضریب همبستگی اسپیرمن (Spearman correlation coefficient) رابطه معنی داری بین سطح شاخص کلارک و سن بیماران با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم مشاهده نشد ($Rho = 0/31$ و $p = 0/36$).

در بیماران با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم، شدت رنگ پذیری ملانوسیت در ۶ بیمار (۵۴/۵۴۵٪) در سطح +۱ و در ۵ بیمار (۴۵/۴۵۵٪) در سطح +۲ و همچنین در این بیماران شدت رنگ پذیری کراتینوسیت در ۴ بیمار (۳۶/۳۶۴٪) در سطح +۱، در ۴ بیمار (۳۶/۳۶۴٪) در سطح +۲ و در ۳ بیمار (۲۲/۷۷۳٪) در سطح +۳ بود.

در افراد با ضایعات ملانوسیتیک خوش خیم، شدت رنگ پذیری ملانوسیت در ۳ بیمار (۳۰٪) در سطح +۲ و در ۷ بیمار (۷۰٪) در سطح +۳ و همچنین در این افراد، شدت رنگ پذیری کراتینوسیت در ۲ نفر (۲۰٪) در سطح +۲ و در ۸ نفر (۸۰٪) در سطح +۳ بود.

با استفاده از آزمون ناپارامتری رتبه-علامت دار ویلکاکسون ($Wilcoxon signed-rank test$) اختلاف معنی داری بین شدت رنگ پذیری ملانوسیت و کراتینوسیت در بیماران با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم مشاهده نشد ($p=0/19$).

همچنین، با استفاده از این آزمون تفاوت معنی داری بین شدت رنگ پذیری ملانوسیت و کراتینوسیت در افراد با ضایعات ملانوسیتیک خوش خیم مشاهده نشد ($p-value = exact 1$).

با استفاده از آزمون ناپارامتری من-ویتنی ($Mann-Whitney-U-test$)، کاهش معنی داری در میزان شدت

۳. مقایسه بیان ER در سلول های کراتینوسیت در حال ها و ملانوما بدخیم.

۴. ارتباط بین عمق ملانوما از نظر سطوح (Clark level) و بیان دامنه های ER است

روش و تکنیک و نحوه اجرای مطالعه:

نوع مطالعه: مقطعی

تکنیک جمع آوری اطلاعات: از طریق پرونده و بررسی پاتولوژی

نحوه اجرای مطالعه :

تمامی نمونه ها از بیماران با نمونه های ملانوما بدخیم و خال های ملانوسیتیک در طی پنج ساله گذشته انتخاب گردید. همانطور که در جدول اشاره شده است نمونه ها شامل بر یازده بیمار با ملانوما (۹ مرد و ۲ زن) و ده بیمار با خال ملانوسیتیک (۳ مرد و ۷ زن) که یک بیمار مرد و یک بیمار زن خال ملانوسیتیک مادرزادی داشته اند.

تمامی نمونه های پاتولوژی با فرمالین فیکس و تحت پروسه مربوطه نهایتاً با برش های به ضخامت ۴ میکرومتر بریده شده بودند.

اسلایدهای رنگ مرسوم H&E از نمونه های بیوپسی پوستی که پارافین زدایی شده و با غلظت های نزولی از اتانول هیدراته گردیده بودند، تهیه گردید.

بازیافت آنتی ژنی به توسط قرار دادن اسلایدها در محلول بافر سیترات ۱۰ میکرو مول با PH حدود ۶ و در حرارت ۹۷°C برای ۴۰ دقیقه انجام شد.

سپس اسلایدها در حرارت اطلاق در پراکسید هیدروژن ۳٪ در آب مقطر برای ۱۰ دقیقه قرار داده شد.

پس از بلوکاژ، آنتی ژن های اختصاصی توسط سرم اسبی، نمونه ها برای ۳۰ دقیقه در حرارت اطلاق در مجاورت آنتی بادی مونوکلونال موشی علیه اپی توپ (ER-β-C-Lerminus Clone EMRO۲ از شرکت Novocastra, Uk, Ud) یعنی همان کیت مورد استفاده در دانشگاه فلورانس بکار گرفته شد.

نتایج مشخصاً به شکل رنگ آمیزی هسته ها و با توجه به درصد کل هسته سلول های رنگ شده مورد تحلیل قرار گرفت، به طوری که موارد کمتر یا مساوی ۲۰٪، به عنوان درجه I، موارد ۲۱-۵۰٪، به عنوان درجه II و موارد بیش یا مساوی ۵۰٪، به عنوان درجه III تلقی شدند.

ضایعات و انواع دیگر ضایعات مشابه، برای اثبات این نظر مورد نیاز است.

References

1. Barnhil, Textbook of Dermatopathology, Mc Grow Hill, 2010.
2. David E. Elder, Lever's histopathology of the skin, Saunders, 2010.
3. De Giogiv, Mavillac, Massi D: Estrogen receptor expression in cutaneous melanoma: a real time reverse transcriptase polymerase chain reaction and histochemical study. Arch Dermatol: 145(1):30-6
4. Kangjit, Niidomet: Role of estrogenic compounds in the phosphorylation of substrate by protein kinase: 23(5):318-23
5. Koomen ER, Joosse A, Herings RM: Estrogen, oral contraceptive and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous malignancy: 20(2):358-64.
6. komen ER, Josse, Hering RM: Dose use of estrogens decrease the Breslow thickness of melanoma of the skin? Oral contraceptives and hormonal replacement therapy, Melanoma Res: 19(51):327-32.
7. Klaus, Busom, Dermatopathology, Saunders, 2010.
8. Less M, bataille V, Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women. Cancer causes control (NIH): 437-42.
9. Mc kee, Philip, Pathology of the skin with clinical correlations, Mosby, 2009.
10. Nading MA, Nanny LB, Ellis DL pregnancy and estrogen receptor beta expression in a large congenital nevus. Arch Dermatol: 145(6):691-4
11. Schallreuter KH, hasse S, Rokosh: Cholesterol regulates melanogenesis in human epidermal melanocytes and melanoma cells. Exp Dermatol: 18(8):680-8
12. Weedon, david, Weedon's skin pathology, Chuchhill Livingstone, 2009

رنگ‌پذیری ملانوسیت در بیماران با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم نسبت به افراد با ضایعات خوش‌خیم مشاهده شد ($p = 0/0002$).

همچنین، کاهش معنی‌داری در میزان شدت رنگ‌پذیری کراتینوسیت در بیماران با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم نسبت به افراد با ضایعات خوش‌خیم به وجود آمد ($p = 0/017$).

در بیماران با ضایعات ملانوسیتیک بدخیم، تفاوت معنی‌داری در میانگین سنی بیماران با شدت رنگ‌پذیری ملانوسیت سطوح +1 و +2 وجود نداشت ($p = 0/40$). همچنین آزمون کروسکال-والیس (Kruskal-Wallis) تفاوت آماری معنی‌داری را در میانگین سنی بیماران با شدت رنگ‌پذیری ملانوسیت سطوح +1، +2 و +3 نشان نداد ($p = 0/40$).

در 11 بیمار با ضایعات ملانوسیت بدخیم، تفاوت معنی‌داری بین میزان شدت رنگ‌پذیری ملانوسیت در دو گروه زنان و مردان مشاهده نشد ($p = 0/55$).

بحث و نتیجه گیری

یافته‌های فوق حاکی از آن است که بیان‌گیرنده استروژن بتا $ER-\beta$ در ملانوسیت‌های بدخیم کاهش می‌یابد و در صورتی که در ملانوسیت‌های حاصل از خال‌ها عمدتاً بالاست. همین‌طور در ملانوسیت‌های گروه‌های مختلف Clark بطور مشخصی عمدتاً با شدت یافتن و افزایش عمق از میزان شدت‌گیرنده فوق کاسته می‌شود.

ارزیابی کلیه موارد فوق حاکی از وجود چنین تناسبی در مورد سلول‌های کراتینوسیت نیز می‌باشد.

از طرفی در گروه خال‌های خوش‌خیم، دو مورد خال‌های مادرزادی نیز همراه کاهش شدت رنگ‌پذیری بوده‌اند.

وجود این‌گیرنده‌ها با سایر متغیرها مانند سن و جنس، ارتباط معنی‌داری نداشته‌اند.

همین‌طور با وجود یکسانی نمونه‌ها از نظر دامنه آلفا استروژن $ER-\alpha$ با توجه به کاهش دامنه B در نمونه‌های با ملانوسیت بدخیم به نظر می‌رسد که نسبت

$ER\beta : ER\alpha$ در ضایعات بدخیم کاهش نسبی دارند.

از طرفی در بررسی دامنه $ER-\beta$ روی کراتینوسیت‌ها مشخصاً شدت رنگ‌پذیری در اکثر موارد خال‌های ملانوسیت در هسته سلول‌ها حداکثر و در ملانوما بدخیم کمتر است.

بطور خلاصه می‌توان گفت $ER-\beta$ را عامل مهمی در روند و گسترش سلول‌های ملانوسیتی بدخیم تلقی و به عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده مستقل پیشنهاد نمود.

قطعا تحقیقات بیشتری با تعداد نمونه بیشتر در مورد این

Table 1. demographic characteristics

Age, years	
Malignant melanocytic lesions	54.54 ± 21.06 (range 782-/median=51)
Benign melanocytic lesions	43.10 ± 13.24 (range 2264-/median=40.5)
Malignant melanocytic lesions	
Age, years	
Female	66.67 ± 14.57 (range 5077-/ median=73)
Male	50 ± 22. (range 782-/ median=51)
Benign melanocytic lesions	
Age, years	
Female	39.43 ± 12.87 (range 2261-/median=39)
Male	51.66 ± 11.59 (range 4164-/median=50)
Sex, no. (%)	
Female	10 (47.62%)
Male	11 (52.38%)
Malignant melanocytic lesions	
Sex, no. (%)	
Female	3 (27.27%)
Male	8 (72.73%)
Benign melanocytic lesions	
Sex, no. (%)	
Female	7 (70%)
Male	3 (30%)

جدول ۲. شدت رنگ پذیری ملانوسیت ها و کراتینوسیت ها بر اساس گروه بیماران

	شدت رنگ پذیری ملانوسیت	شدت رنگ پذیری کراتینوسیت
Malignant melanocytic lesions, no. (%)		
1+	6 (54.545 %)	4 (36.364 %)
2+	5 (45.455 %)	4 (36.364 %)
3+	0 (0 %)	3 (22.773 %)
Benign melanocytic lesions, no. (%)		
1+	0 (0 %)	0 (0 %)
2+	3 (30 %)	2 (20 %)
3+	7 (70 %)	8 (80 %)