

اندوکرینولوژی بالینی

نگاه شخصی دکتر لین لوریو

ترجمه

دکتر محمد حسن هدایتی امامی

متخصص داخلی - غدد

فروردین ۱۳۹۹



Lynn Loriaux, MD, PhD

Professor

Internal Medicine

Oregon Health and Science University

Portland, Oregon

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY,

13TH EDITION

ISBN: 978-0-323-29738-7

Copyright © 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

CHAPTER 2

Clinical Endocrinology: A Personal View

LYNN LORIAUX

طبابت.....	۴
قواعد پذیرش بیمار.....	۵
عهد و پیمان.....	۶
سوگندنامه اصلی بقراط.....	۷
روبروی بیمار.....	۹
معاینه.....	۱۱
تشخیص.....	۱۲
اصل بنیادی.....	۱۲
آزمایش های نالازم.....	۱۲
کناررفتن یک به یک فناوری آزمایش ها.....	۱۷
درمان.....	۱۸
درمان جانشینی.....	۱۸
جراحی.....	۱۹
حرف های آخر.....	۲۰
انتقاد.....	۲۰
رفرانس ها.....	۲۱

نکات کلیدی

غدد داخلی رشته ای ایست مشاوره ای. برعکس آن، پزشک در رشته طب عمومی، دائم با بیماران قبلی خود سر و کار دارد.

بیمار مشاوره ای را باید در عرض یک هفته، چند روز زودتر یا چند روز دیرتر، پذیرفت. این گفته، درست است، البته به شرطی که این ویژگی برای بیمار فایده ای داشته باشد.

ارکان بنیادی حرفه پزشکی محیطی سرشار از اعتماد برای بیمار ایجاد می کند.

یکی از مهمترین عامل در تعیین رضایتمندی بیمار، تعداد آدم هائی است که بین بیمار و پزشک قرار می گیرند. رضایتمندی با تعداد این آدم ها نسبت عکس دارد.

علاوه بر تمرکز معاینه روی یافته های مربوط به بیماری های غدد داخلی، ضروریات معاینه مورد انتظار از یک متخصص داخلی کارآزموده، هم لازم است.

در مورد بیماری های غدد داخلی دو چیز لازم است: تظاهرات بالینی سازگار با بیماری و نمایان کردن ناهنجاری بیوشیمیائی مسبب آن با کارهای آزمایشگاهی.

آن چه در اینجا می نویسیم شیوه برخورد من با بیماران غددی است، که در عرض چهل و پنج سال کار طبابت به آن دست یافته ام. همین جا بگویم که عمیقاً معتقدم متخصص غدد داخلی:

--- باید خود را همچنان به صورت متخصص داخلی عمومی کارآزموده نگه دارد.

--- باید در همه زمینه های رشته خود، مسلط باشد.

--- باید با شوق تمام، همه شاغلین پیرامون حرفه خود، شامل پرستاران، متخصصین تغذیه، داروسازان، دانشجویان، همکاران، و افراد در رده های آموزشی دیگر را آموزش و به همه آن ها انگیزه بدهد.

می دانم که طبابت در رشته غدد داخلی، راه و روش های گوناگونی دارد، و برخی ممکن است شیوه کار مرا قبول نداشته باشند یا عیب هائی در آن ببینند. به هر حال امیدوارم همه خواننده های این نوشته، چیز یا چیزهای با ارزشی در آن بیابند و در کار طبابت خود از آن بهره بگیرند.

طبابت

غدد داخلی رشته ای ایست مشاوره ای. برعکس آن، پزشک در رشته طب عمومی، دائم با بیماران قبلی خود سر و کار دارد. پزشکی که در رشته طب عمومی کار می کند، در نهایت می تواند مجموعه ای از ۱۲۰۰ الی ۱۵۰۰ بیمار را تحت نظر داشته باشد و این تعداد برای متخصص غدد داخلی باید ۱۰۰ الی ۲۰۰ بیمار باشد. پزشکی که در رشته طب عمومی کار می کند مادام العمر، سالی چند بار هر بیمار خود را ویزیت می کند، ولی متخصص غدد داخلی، یک بار، دوبار و شاید هم سه بار کلاً بیمار را ویزیت می کند و بیمار را به پزشک معرف و چه بهتر به پزشک مسئول مراقبت اولیه از بیمار، برمی گرداند. در هر روز کاری متخصص غدد داخلی، اکثریت بیماران باید افرادی تازه باشند

اگر مجموعه بیماران متخصص غدد داخلی، فی المثل ۱۵۰۰ بیمار باشد، دیگر به ندرت می تواند بیمار تازه را بپذیرد و و از نظر حرفه ای ارزش کارش تقریباً صفر می شود. ممکن است بگوئید "پزشک مراقبت اولیه قادر نیست نیازهای این بیماران را برآورده کند." در پاسخ می گویم "این چیزها را به این پزشکان یاد بدهید." این همکاران ما علاقمند به آموختنند و توانائی این کار را هم دارند.

توجه بکنید. اکنون در آمریکا حدود ۵۰۰۰ متخصص غدد داخلی داریم. تا سال ۲۰۲۵، صد میلیون آمریکائی دچار دیابت شیرین نوع ۲ خواهند بود. اگر همه این بیماران را متخصص غدد داخلی ویزیت بکند، تا آن چه را که ما و عموماً خود آن ها می خواهیم، برای شان انجام شود، هریک از متخصصین غدد داخلی باید مجموعه ای شامل بیست هزار بیمار دیابتی را تحت پوشش خود بگیرد.

می بینید که بهترین کاری که می توانیم بکنیم آن است که از توان پزشکان شاغل در بخش مراقبت های اولیه استفاده بکنیم. این کار حتی گشایشی عظیم در این کار بزرگ است.

بیمارانی که ۹۵٪ مشکلاتشان ناشی از بیماری های اندوکرینی است، باید مادام العمر تحت نظر متخصص غدد داخلی بمانند. دیابت شکنده، کارسینوم مدولری تیروئید، مقاومت شدید نسبت به انسولین، کارسینوم متاستاتیک آدرنال، انسولینومای متاستاتیک، و کارسینوم متاستاتیک تیروئید، نمونه هایی از این نوع بیماری اند.

قواعد پذیرش بیمار

اکنون عموماً معتقدند که بیمار مشاوره ای را باید در عرض یک هفته، چند روز زودتر یا چند روز دیرتر، پذیرفت. این درست است، البته به شرطی که این ویزیت برای بیمار فایده ای داشته باشد. با در خواست مشاوره ای با مضمون زیر می توانید به بیمار کمک کنید: "این بیمار دیابتی برای تنظیم گلوکز پلاسمای خود در موقعیت های استرس زا، مخصوصاً، در رستال پیانو، نیازمند کمک شماست." ولی اگر در خواست مشاوره مسئله ای مثل مورد زیر را مطرح کند: "این خانم بینوا، خواب ندارد و من فکر می کنم مشکلی هورمونی در کار است."، بعید است از مشاوره منفعتی عاید بیمار شود. در این گونه موارد اگر بیمار را بپذیرید، همیشه این خطر وجود دارد که امیدی کاذب در او پیدا شود، یا بدتر از آن بیمار تحت بررسی مفصل قرار بگیرد، آزمایشات متعدد هورمونی انجام شود و سرآخر پس از صرف چند هزار دلار، تشخیص قابل اتکائی بدست نیاید.

مجبور نیستید همهٔ بیماران را بپذیرید، ولی به عهده شماست که این موضوع را با پزشک معرف درمیان بگذارید و در این مورد به نحوی با وی به توافق برسید. علاوه بر آن، ابن میمون، یکی از پزشکان برجسته تاریخ و شاید بهترین سرمشق ما از نظردلسوزی واقع گرایانه، از درمان ریچارد شیردل که احتمالاً به خاطر اسکوربوت، دچار سوء هاضمه شدید بود، سرباز زد، زیرا در شهر عکا، ۲۷۰۰ نفر از مردان جوان مسلمان را سربریده بود. مجبور نیستید هر مشاوره ای را بپذیرید. از طرف دیگر، هرگاه مشاوره در مورد مسائلی باشد که قابل چاره جوئی است، آیا باید همهٔ چنین بیمارانی را پذیرفت؟ فرض کنید کودک پنج ساله ای را به خاطر ابهام در دستگاه تناسلی، نهان خایگی یک طرفه، و هماتوری گاهگاهی به شما معرفی کرده اند. اگر این بیمار پسر شما بود، آیا انتظار داشتید پزشک مشاور، وی را بپذیرد؟ اگر پاسخ شما، بله است، پس وی را بپذیرید. اگر پاسخ شما، نه است، مشکل را به پزشک معرف توضیح بدهید و به وی کمک کنید پزشکی را بیابد که شما برای پسران می خواستید. اگر یافتن پزشکی دیگر، ممکن نباشد، معمولاً بهتر است او را جواب نکنید و مثل هر کار شرافتمندانه دیگر، این بیمار را ویزیت نکنید. ولی باید متوجه باشید که با این کار در مرز توانائی هایتان یا حتی در بیرون آن، گام گذاشته اید. این پذیرش باید بخشی از گفتگوهائی باشد که با پزشک معرف و با بیمار خواهید داشت.

عهد و پیمان

پس از آن که بیمار را پذیرفتید، آن چه پس از آن اتفاق می افتد، مو به مو در سوگندنامه بقراط آمده است. همان است که کار از روی صداقت حرفه ای نامیده می شود. بقراط در مجموعه بقراطی، "قانون، بخش اول" نوشت: پزشکی سرآمد همه هنرهاست، لیکن به خاطر ندانم کاری صاحبان این حرفه، و سطحی نگری آن هائی که این پزشکان را مورد قضاوت خود قرار می دهند، اکنون در بین همه هنرها، کمترین ارج و احترام را دارد.

در آغاز کار بقراط، تقریباً همه پزشکان از کاهنان معابد بودند. در پایان زمانه او، که دگرگونی بقراطی آغاز شد، نسبت کاهنان به پزشکان یک به یک شد. ولی بیماران اصلاً نمی توانستند این دودسته را از هم تمیز بدهند: کاهنان درمانگر، فاش نمی کردند که رسماً پزشکی نیاموخته اند. بقراط چاره را در آن دید که سوگندنامه را ارائه دهد.

سوگندنامه اصلی بقراط

"من به آپولون، پزشک آسکلپوس، هیژیا و پاناکیا سوگند یاد میکنم و تمام خدایان و الهه ها را گواه می گیریم که در حدود قدرت و بر حسب قضاوت خود مفاد این سوگند نامه و تعهد کتبی را اجرا نمایم.

من سوگند یاد میکنم که شخصی را که به من حرفه پزشکی خواهد آموخت مانند والدین خود فرض کنم و در صورت که محتاج باشد درآمد خود را با وی تقسیم کنم و احتیاجات وی را مرتفع سازم. پسرانش را مانند برادران خود بدانم و در صورتی که بخواهند به تحصیل پزشکی بپردازند بدون مزد یا قراردادی حرفه پزشکی را به آن ها بیاموزم.

اصول دستورهای کلی، دروس شفاهی و تمام معلومات پزشکی را جز به پسران خود، پسران استادم، شاگردانی که طبق قانون پزشکی پذیرفته شده و سوگند یاد کرده اند به دیگری نیاموزم.

پرهیز غذایی را بر حسب توانایی و قضاوت خود به نفع بیماران تجویز خواهم کرد نه برای ضرر و زیان آنها و به خواهش اشخاص به هیچ کس داروی کشنده نخواهم داد و مبتکر تلقین چنین فکری نخواهم بود.

همچنین وسیله سقط جنین در اختیار هیچ یک از زنان نخواهم گذاشت.

با پرهیزگاری و تقدس زندگی و حرفه خود را نجات خواهم داد.

بیماران سنگ دار را، حتی اگر همه نشانه های آن را داشته باشد، عمل نخواهم کرد و این عمل را به اهل فن واگذار خواهم نمود.

در هر خانه ای که باید داخل شوم برای مفید بودن به حال بیماران وارد خواهم شد و از هر کار زشت ارادی و آلوده کننده به خصوص اعمال ناهنجار با زنان و مردان خواه آزاد و خواه برده باشند، اجتناب خواهم کرد.

آنچه در حین انجام دادن حرفه خود و حتی خارج از آن درباره زندگی مردم خواهم دید یا خواهم شنید که نباید فاش شود به هیچ کس نخواهم گفت زیرا این قبیل مطالب را باید به گنجینه اسرار سپرد.

اگر تمام این سوگند نامه را اجرا کنم و به آن افتخار کنم از ثمرات زندگی و حرفه خود برخوردار شوم و همیشه بین مردان مفتخر و سربلند باشم، ولی اگر آن را نقص کنم و به سوگند عمل نکنم از ثمرات زندگی و حرفه خود بهره نبرم و همیشه بین مردان سرافکننده و شرمسار باشم." [ترجمه متن سوگند نامه از ویکی پدیا فارسی برداشته شده است].

این ها، ارکان بنیادی حرفه پزشکی است. راهنمای رابطه پزشک و بیمار است:

- از شما انتظار دارند، دیگران را آموزش بدهید.
- باید پیش از شروع به آموختن پزشکی سوگند یاد کنید (جشن روپوش سفید).
- همیشه باید سودمندترین کار را برای بیمار انجام بدهید، حتی اگر آن اقدام شما، پرفایده ترین کار برای خودتان نباشد.
- به هیچ کس نباید مواد مضر بدهید.
- به هیچ کس نباید دستوری بدهید (نظیر جراحی سنگ مثانه) که بالقوه ضررش بیشتر از فایده اش است.
- همیشه باید از هر لحاظ، قابل اعتماد باشید؛ از جمله از برقرار کردن ارتباط جنسی با بیمار یا اعضای خانواده اش دوری کنید.
- همه اطلاعاتی را که در کار طبابت به دست می آورید، باید اکیداً محرمانه نگه دارید و به هیچ عنوان آن ها را فاش نکنید.
- به انتقاد همکارانت توجه کنید.

با اجرای این اصول، محیطی سرشار از اعتماد شکل می گیرد که در سایه آن بیماران، راز و رمز های خود را با شما در میان می گذارند، خود را در حضور شما برهنه می کنند، و بی آنکه واهمه ای داشته باشند به شما اجازه می دهند در وضعیتی بسیار شکننده، آنان را معاینه کنید. در تمدن مغرب زمین چنین عهد و پیمانی بین دو انسان، در هیچ حرفه دیگری وجود ندارد. این پدیده، منحصر به فرد است. دو هزار و چهارصد سال پس از آن که بقراط سوگندنامه خود را نوشت، رابرت لوئی استونسون، در مقدمه اهدای کتاب شعر خود "زیربوته ها" در باره این حرفه گفت:

"مردان و گروهی از مردان، جایگاهی والاتر از انسان های معمولی دارند؛ سربازان، دریانوردان، و رهبران، گاهی؛ هنرمندان به ندرت؛ نادرتر از آن ها، و کیلان؛ ولی پزشکان، تقریباً همگی شان صاحب این جایگاه والا اند. این ها گل ها (حتی بهتر از گل ها) ی تمدن ما هستند. و هنگامی که عمر آدمی به سرآمد و تنها در تاریخ، نام نشانی از او باقی ماند، خواهند گفت که بسیار ناچیز برای رفع ناکامی های دوران خود تلاش کرده بود و مخصوصاً خیلی کم دارای فضیلت های نوع بشر بوده است.

پزشکان بیش از توان خود سخاوتمندند، همانند کسانی که سرگرم کارهای هنری اند، نه مانند افرادی که تجارت پیشه کرده اند. رفتار مدبرانه آنان که با آگاهی از صدها راز، از پس آزمایش بدر آمده است، خویشتنداری در هزاران وضعیت دشوار، و مهمتر از همه سرزندگی و شجاعت در حد هر کول. این گونه است که به خانه پراز اندوه و رنج، هوای تازه و شادی می آورد، به قدر کافی، نه به دفعاتی که آرزوی آن را دارد، مردمان بسیاری را شفا می دهد."

بسیاری از پزشکان در عمر خود چند بار سوگند یاد می کنند. تقریباً هیچکدام شان در باه این سوگند ایده ای ندارند و نمی دانند چه تاثیری بر حرفه شان دارد. باید آن سوگندنامه را بر دیوار هر مطب، درمانگاه، و بیمارستان نصب کرد. این سوگندنامه، مقررات پذیرش بیمار است. غفلت از آن برای خودتان خطرناک است.

روبروی بیمار

یکی از مهمترین عامل در تعیین رضایتمندی بیمار، تعداد آدم هائی است که بین بیمار و پزشک قرار می گیرند. رضایتمندی با تعداد این آدم ها نسبت عکس دارد. بهترین وضعیت آن است که پزشک بیمار را در اطاق انتظار ملاقات کند، او را به اطاق معاینه راهنمایی کند، دست های خود را بشوید و هنگام گرفتن علائم حیاتی، شکایت (های) اصلی را بپرسد.

در این دور و زمانه که همه چیز کامپیوتری شده است و باید اطلاعات را الکترونیکی ثبت کرد، لازم است رو در روی بیمار باشید، سرگرم مونیتر کامپیوتر نشوید.

این موقع بهترین زمانی است که نفر سومی هم حضور پیدا کند. در مراکز دانشگاهی، فراهم کردن آن راحت است، حضور دانشجوی، دستیار و فلو ها امری عادی است. ولی پیدا کردن شخص سوم در بخش خصوصی، کاریست دشوار. حضور شخص سوم، توافق در مورد حقایق مربوط به شرح حال، معاینه، درمان، و ارزیابی را خیلی خوب مستحکم می کند و ارتقاء می دهد. همچنین شخص سوم با حضور خود، مانع بروز انواع و اقسام رفتار ناشایست و سوء تفاهمات می شود.

شرح حال در بیماری های غدد داخلی بیشتر روی مسائلی که در معرفی نامه ذکر شده، متمرکز می شود. هنگام تجزیه و تحلیل اطلاعاتی که بیمار در میان می گذارد، متخصص غدد داخلی باید اصول زیر را در مدنظر داشته باشد:

اول، باید به یاد داشته باشد که در افراد مسن تر از ۶۰ سال، دیگر نمی توان گفت "همه مشکلات بیمار از یک بیماری است"؛ "Ockham's razor" این جا جایی ندارد. اگر بگوئیم در چنین بیمارانی، همه یافته ها ناشی از یک جریان بیماری زاست، آنان را در معرض خطر قرار می دهیم. در سنین ۷۰ و ۸۰ درست ترین کار آن است که فکر کنیم دوسه بیماری وجود دارد. در این گونه موارد رسیدن به تشخیص درست، بسیار دشوار می شود و اصلاً امکان ندارد که اصل "همه علائم بیمار از یک جریان بیماری زا" (Ockham's razor) را رعایت کنیم

دوم، درست آن است که فکر کنید داروهای ذکر شده در پرونده الکترونیکی، غلط است. من که تا حال ندیده ام درست باشد. یک کار درست دیگر آن است که فکر کنید بیمار نمی داند دقیقاً چه داروهائی مصرف می کند و اگر هم نام دارو ها را بگوید، مطمئن باشید همه را نگفته است. علاج این کار آن است که بخواهید خودش یا شخصی دیگر، کیسه داروهایش را بیاورد. شخص دیگری باید این کارها را جفت و جور کند. پرستار برای این کار بسیار عالی است. کمی وقت می گیرد. باید پیش از ویزیت بیمار این کار انجام شود. اگر بخواهید خودتان این کار را بکنید، حواس تان پرت می شود.

سوم، پزشکان گاهی مواقع داروهائی نسخه می کنند، چون بیمار انتظار دارد داروئی به وی داده شود. نکته درست دیگر آن است که پزشکان به ندرت داروئی را کنار می گذارند. یکی از مهمترین کاری که خوب است در مشاوره ها اتفاق بیفتد، آن است که تعداد داروهای بیمار را کم کنید و تنها داروهای ضروری قابل اجرا را به بیمار بدهید. بیمار چه تعداد دارو را می تواند مصرف کند، بی آن که در معرض خطر قرار بگیرد؟ یک حساب سرانگشتی مفید، آن است که تعداد داروهای بیمار از ریشه دوم سن وی بیشتر نباشد. چند استثناء وجود دارد: مثل کسانی که پیوند عضو دارند یا دچار فیروز کیستی هستند. در بقیه موارد ریشه دوم سن بیمار باید حد تعداد داروها باشد.

بیماران زیادی دیده ام که بیست الی سی نوع دارو مصرف می کنند. احتمال تداخل اثرات سی داروی مختلف از عدد آواگادرو هم بیشتر است. بیمار یا پزشک

به تنهایی نمی توانند از پس آن بریایند. می توان با داروهای متضاد هم شروع کرد. مثل فلودروکورتیزون و اسپیرینولاکتون. هیچ کس با چنین حذفی مخالف نیست.

معاینه

علاوه بر تمرکز معاینه روی یافته های مربوط به بیماری های غدد داخلی، ضروریات معاینه مورد انتظار از یک متخصص داخلی کارآموده، هم لازم است. بیمار و پزشک معرف انتظار دارند که قلب، ریه، شکم، و دستگاه عصبی دقیق معاینه شود. گفته مشهور ویلیام اوسلر یادتان باشد: "توشه رکتال هم جزء وظایف پزشک مشاور است." متخصص غدد داخلی باید بهتر از متخصص قلب متوسط، قلب را، بهتر از متخصص ریه متوسط، قفسه سینه را، و حداقل همتراز متخصص گوارش متوسط، اعضا داخل شکم را معاینه کند. اکثر پزشکان معرف کلاً بر این باورند که متخصصین غدد داخلی، متخصصین داخلی ورزیده ای هم هستند. من با این نظر موافقم. اغلب متوجه شده ام که من تنها دکتری بوده ام که با دقت به قلب بیمار گوش داده ام، قفسه سینه اش را دق، و دستگاه تناسلی وی را معاینه کرده ام. اغلب اولین پزشکی بوده ام که در فرد معرفی شده برای مشاوره، بیماری پارکینسون را تشخیص داده ام، و عملاً همیشه اولین پزشکی بوده ام که متوجه افسردگی آشکار و آغاز دمانس شده ام. تسلط بر تشخیص فیزیکی، قابلیت های شما را برای تعیین چند و چون تشخیص هایتان و برای اتخاذ تدابیر درمانی مناسب، به نحو چشمگیری ارتقا می دهد.

معاینه عمومی باید شامل گرفتن علائم حیاتی و معاینه اساسی پیش گفته باشد. پس از آن باید با دقت به دنبال یافته های بیماری غددی مورد نظر گشت. مثلاً در مورد سندرم کوشیگ، باید به خلق و خوی بیمار توجه کرد؛ تعیین ضعف عضلات پروکسیمال، حائز اهمیت حیاتی است؛ باید به ضخامت پوست، استریا، رنگ پوست، هرگونه نشانه ای از مقاومت نسبت به انسولین، نظیر آکانتوز نیگریکان هم خوب توجه نمود. تعیین میدان بینائی با شیوه رو در رو، باید طبیعت ثانویه هر متخصص غدد داخلی باشد.

تشخیص

برای رسیدن به تشخیص بیماری های غدد داخلی دو چیز لازم است: تظاهرات بالینی سازگار با بیماری و نمایان کردن ناهنجاری بیوشیمیائی مسبب آن با کارهای آزمایشگاهی. بدیهی است که اگر نمای بالینی، سازگار با بیماری نیست، نباید آزمایشی درخواست بکنید. تا کنون، این رایج ترین اشتباه در رشته غدد داخلی است.

اصل بنیادی

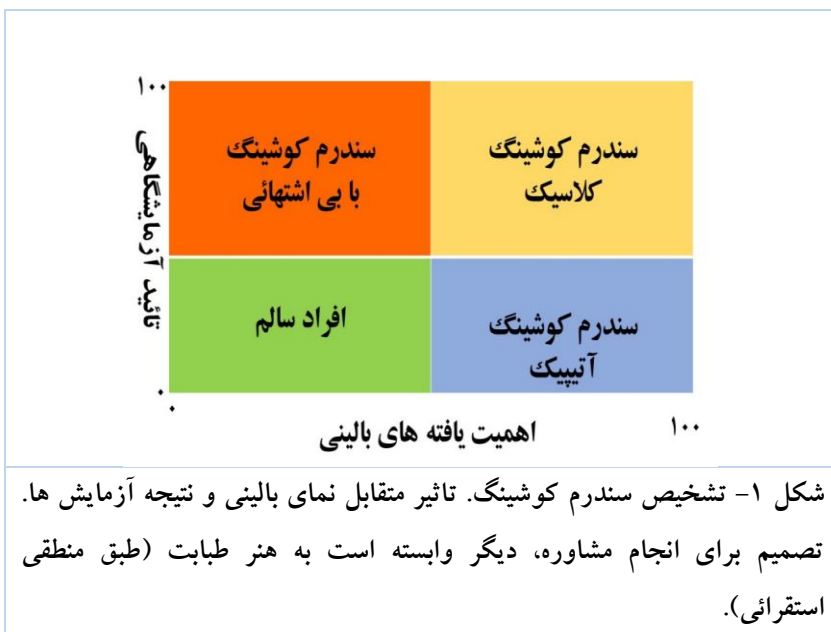
اگر نتیجه آزمایش تغییری در کار شما نخواهد داد، نباید آن آزمایش را درخواست کنید. عدم رعایت آن، دومین اشتباه رایج در رشته غدد داخلی است.

آزمایش های نالازم

در خواست آزمایش های نالازم، سومین اشتباه رایج در رشته غدد داخلی است. بیش از اندازه، دستور انجام آزمایش می دهند. تعداد آزمایش ها را محدود کنید و تنها آن هائی را بخواهید که مسیر ارزیابی شما، اقتضا می کند. ایراد می گیرند اگر حرف شما را گوش کنیم و نخواهیم احتمال وجود این یا آن بیماری غدد داخلی را رد کنیم، بسیاری از موارد بیماری ها نادیده می ماند. در جواب می گویم اگر بیماری آنقدر خفیف است که نمود بالینی ندارد، نیازی هم به تشخیص ندارد. نمونه خیلی خوب آن، بیماری است که به خاطر شک به سندرم کوشینگ معرفی شده است؛ کورتیزول ادرار این بیمار زیاد است، ولی خود بیمار نشانه قانع کننده ای از سندرم کوشینگ ندارد. کورتیزول ادرار این بیمار را نمی بایست اندازه می گرفتند (در این باره کمی بعد بیشتر توضیح می دهم). با گذشت زمان بیماری های غدد داخلی پیشرفت می کنند. تا زمانی که بتوان با اطمینان بیماری را تشخیص داد، باید صبر کرد. تا آن موقع انجام آزمایش های بیماریابی جایز نیست. آزمایش بیماریابی برای سندرم کوشینگ، همان تشخیص فیزیکی است.

هرگاه بیمار نمای بالینی سازگار با بیماری مورد نظر را داشته باشد، آنوقت باید به سوی انجام مناسب ترین و موثرترین آزمایش (ها) پیش رفت. در همان مثال سندرم کوشینگ، تنها آزمایش دارای اعتبار، اندازه گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته است. اندازه گیری میزان تولید کورتیزول، حتی بهتر از آن است و در بیمارانی که دچار نارسائی کلیه هستند، این تنها آزمایش موجود است. این آزمایش با انفوزیون کورتیزول نشاندار با ایزوتوپ های هیدروژن، و ایجاد غلظت ثابتی از آن در پلاسما،

انجام می شود. این آزمایش تقریباً هیچوقت در کارهای بالینی در اختیار پزشک نیست. چون ترشح کورتیزول، حتی هنگامی که آدنوم آدرنال موجود باشد، دارای نوسان شبانه روزی است، لذا تنها آن آزمایشی سودمند است که همهٔ ادرار ۲۴ ساعته را در بر بگیرد. از روی نتیجه همین آزمایش است که معلوم می شود گام (های) بعدی چه باید باشد. هیچ آزمایش دیگری، مناسب این کار نیست؛ بنابراین هیچ آزمایش دیگری درخواست نکنید. کورتیزول پلاسما، کورتیزول بزاق، دهیدرواپی آندروسترون (DHEA)، آزمایش تحریک با هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)، و هر آزمایش ادراری دیگر، نظیر کروموزن های Porter-Sibler و ۱۷-کتواستروئیدها را نباید اندازه بگیرید. اگر لازم شد، همان آزمایش مجاز را یکبار دیگر درخواست کنید!



تفسیر توامان نمای بالینی و نتیجه آزمایش کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته در شکل ۱ دیده می شود. اگر بیمار نشانه ای از بیماری نداشت و کورتیزول آزاد ادرارش طبیعی بود، بررسی را ادامه ندهید. زیادی کورتیزول آزاد ادرار و وجود نمای بالینی کلاسیک، همانطور که قبلاً گفته شد، یعنی آن که بیمار دچار سندرم کوشینگ است^۲. وجود نمای بالینی کلاسیک بیماری، بی آن که کورتیزول آزاد ادرار زیاد باشد، همیشه به معنی آن است که بیمار گلوکوکورتیکوئید مصرف می کند. گاهی در بیماری که هیچ نشانه ای از سندرم کوشینگ ندارد، معلوم می شود مقدار کورتیزول آزاد ادرار زیاد است؛ معمولاً در جریان بررسی بیمار فشارخونی به چنین چیزی بر

می خوریم. در دو مورد ممکن است سطح کورتیزول آزاد ادرار زیاد باشد ولی بیمار نشانه های بالینی کلاسیک سندرم کوشینگ را نداشته باشد. اولی ترشح نابجای ACTH از سرطانی ناپیداست. با پیدایش نشانه های بالینی کلاسیک سندرم کوشینگ، تقریباً در همه موارد وزن بیمار هم زیاد می شود. هرگاه بی اشتهائی ناشی از سرطانی ناپیدا، مانع افزایش وزن شود، نشانه های کلاسیک سندرم کوشینگ ظاهر نمی شود، لیکن اثرات مینرالوکورتیکوئیدی کورتیزول، کاملاً خود را نشان می دهد. دومی سندرم مقاومت عمومی نسبت به گلوکوکورتیکوئید است. یک راهنمای مفید در هنگام تفسیر سطح کورتیزول آزاد ادرار آن است که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، در حال طبیعی، حتی تحت بیشترین استرس ها هم نمی تواند مقدار آن را از ۲۵۰ میکروگرم در شبانه روز بالاتر ببرد. هرگاه نمای بالینی قانع کننده ای از سندرم کوشینگ وجود نداشته باشد (وضعی که اغلب در سندرم ترشح نابجای ACTH به آن بر میخوریم)، ولی سطح کورتیزول آزاد ادرار از ۳۰۰ میکروگرم در شبانه روز بیشتر باشد، با اطمینان می توان گفت که بیمار دچار این سندرم است.

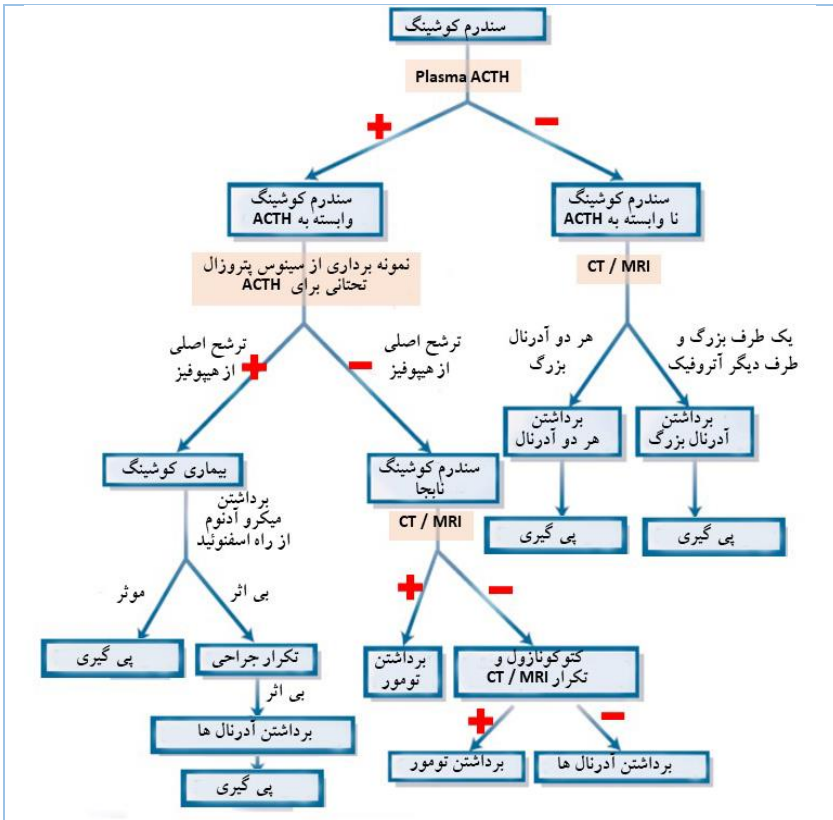
پس از آن که تشخیص سندرم کوشینگ قطعی شد، آن وقت طبق شکل ۲، پردازید به کارهای مربوط به تشخیص افتراقی آن: اندازه گیری سطح ACTH پلاسما، نمونه برداری از سینوس پتروزال تحتانی برای اندازه گیری ACTH ، CT Scan و

MRI

هیپوتالاموس/هیپوفیز یا آدرنال. این ها تنها کارهایی اند که برای تشخیص افتراقی سندرم کوشینگ انجام می شود. اگر هریک از این کارها برای فردی انجام شود که گلوکوکورتیکوئیدش زیاد نیست، تشخیص بیماری کوشینگ گذاشته خواهد شد. درمانی هم که در پی آن اجرا می شود، درمانی است بیهوده و پوچ؛ بدتر از همه، نتیجه این کارها آن است که هیپوفیز یا آدرنال شخص سالمی را بر می دارید. تعجب خواهید کرد اگر بدانید این کابوس یا ترورژنیک، چقدر فراوان اتفاق می افتد. هر مرکز پزشکی یکی دو مورد از این بیماران را دارد. همه این ها حاصل درخواست آزمایش های زیاد و غفلت از درک پاتوفیزیولوژی این بیماری است.

مقصر اصلی این فاجعه، آزمایش سرکوب با دگزامتازون است. این آزمایش سرکوب با دگزامتازون را Grant Liddle و همکارانش در سال ۱۹۶۰ در واندربلت ابداع کردند. در ۵۴ فرد سالم داوطلب، اینان نشان دادند که با خوردن نیم میلی گرم دگزامتازون هر شش ساعت، در دومین روز مصرف، دفع ۱۷-هیدروکسی کورتیکوئیدها در ادرار به کمتر از ۳ میلی گرم در شبانه روز کاهش می یابد. در حال

طبیعی، در حالت پایه، دفع این ماده در یک شبانه روز با ادرار بین ۳ الی ۱۲ میلی گرم است.^۲

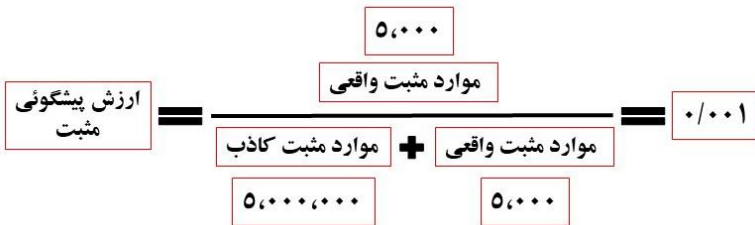


شکل ۲- تشخیص افتراقی سندرم کوشینگ. الگوریتم به کارگیری دنبال هم کارهای لازم برای تشخیص افتراقی. تنها چهار کار لازم است: اندازه گیری ACTH پلاسما، نمونه گیری از سینوس پتروزال برای اندازه گیری ACTH، CT و MRI. این مورد، نمونه خوبی از کاربرد روش تجربی (منطق استقرائی) در پزشکی است.

همین آزمایش در ۲۷ بیمار که دچار بیماری کوشینگ بودند، انجام شد و آن سرکوب اتفاق نیفتاد و در هیچ یک از آن ۲۷ بیمار، مقدار ۱۷- هیدروکسی کورتیکوئید ادرار به کمتر از ۳ میلی گرم در شبانه روز نرسید. بر اساس این داده ها آنان نتیجه گرفتند اگر با انجام این آزمایش، ۱۷- هیدروکسی کورتیکوئید ادرار به کمتر از ۳ میلی گرم در شبانه روز برسد، تشخیص سندرم کوشینگ ناشی از میکروآدنوم هیپوفیز یا تومورآدرنال رد می شود؛ خوب است یادآوری شود که در زمان آن ها، تنها همین دو حالت را به عنوان علل سندرم کوشینگ می شناختند. این حرف در مورد اتیولوژی، آن موقع درست بود، ولی امروزه، معمولاً درست است.

بنیان این نتیجه گیری دایر بر این که اگر با خوردن دگزامتازون سطح ۱۷- هیدروکسی گلوکوکورتیکوئید به کمتر از ۳ میلی گرم در شبانه روز کاهش نیابد، تائیدی است بر تشخیص سندرم کوشینگ، درست نیست. آن موقع هم درست نبود، حالا هم درست نیست. متاسفانه معلوم نیست چرا هنوز این آزمایش انجام می شود. اکنون می دانیم که در چند مورد، خوردن دگزامتازون با دوز دو میلی گرم در شبانه روز، ترشح کورتیزول را سرکوب نخواهد کرد. این موارد عبارتند از چاقی، استرس های جسمانی و روانی، افسردگی، و پسپکوز

بی فایده بودن انجام این آزمایش برای تشخیص سندرم کوشینگ را توضیح می دهم. شیوع چاقی ۳۰٪ است، یعنی بیست میلیون نفر در آمریکا چاقند. نه درصد این افراد دارای افسردگی بالینی اند. در بین این ها دست کم در ۵۰٪ شان، یعنی در پنج میلیون نفر، دگزامتازون باعث سرکوب کورتیزول پلازما نمی شود؛ شیوع سندرم کوشینگ غیر دارویی، ۵ الی ۱۰ مورد در هر یک میلیون نفر است؛ بگیریم ۵۰۰۰ نفر. فرض بگیریم در همه این مردم، پس از خوردن دگزامتازون، سطح کورتیزول پلازما سرکوب نشود. ارزش پیشگوئی مثبت این آزمایش عبارت خواهد بود از:



انجام این آزمایش برای دانستن این که آدنوم آدرنال اتفاقی، کورتیزول ترشح می کند یا نه، وضع بهتری ندارد. شیوع آدنوم آدرنال اتفاقی، حدود ۵ درصد است؛ یعنی ۱۵ میلیون آمریکائی دچار آنند. سی درصدشان (پنج میلیون نفر) چاق و ده درصدشان (پانصد هزار نفر) افسرده اند. فرض بگیریم در همه کسانی که سندرم کوشینگ دارند، این بیماری با آدنوم اتفاقی شروع شده باشد؛ سه سال طول می کشد تا آنقدر بزرگ شود، که بتوان پیدایشان کرد. فرض بگیریم در این افراد، پس از خوردن دگزامتازون، سطح کورتیزول پلازما سرکوب نشود. شیوع آن، پانزده هزار خواهد بود. ارزش پیشگوئی مثبت این آزمایش عبارت خواهد بود از ۰/۰۳ یا سه درصد. می بینید که به قدر کافی، خوب نیست.

آزمایش دگزامتازون، هنوز تنها در یک مورد جایگاهی دارد و آن هم "فشارخون سرکوب شدنی با دگزامتازون" است. اگر این آزمایش مثبت باشد، معلوم می شود بیمار دچار این نوع فشارخون است؛ ارزش پیشگویی مثبت آن ۰/۱ است. در موارد دیگر، آزمایشی است نابجا با دلیلی نادرست. با آن باید همان کاری را کرد که با "ید چسبیده به پروتئین"، "۱۷-کتواستروئید"، و "آزمایش خرگوش برای آبستنی" کردیم.

از این حرفم انتقاد می کنند و می گویند باید ادعای شما در یک کارآزمایی بالینی بررسی شود. چگونه بگویم، هر چیزی به کارآزمایی بالینی احتیاج ندارد. نمونه خوب آن چترنجات است.

کنار رفتن یک به یک فناوری آزمایش ها

متخصصین غدد داخلی عاشق درخواست آزمایشند. برای آن که درخواست ها سودمند باشند، چند نکته عملی مهم را باید بدانیم.

اول- نقطه صفر، یا آزمایش روی لوله "بدون ماده" (*blank*) است. روش آزمایش مورد نظر، کمترین ماده ای را که می تواند اندازه بگیرد، چقدر است؟ این عدد باید قابل تمیز از صفر باشد. کورتیزول پلازما نمونه خوبی از آن است. میانگین سطح کورتیزول پلازما در افراد بزرگسال، 2 ± 9 میکروگرم در دسی لیتر است. در اکثر کیت های موجود، لوله باصطلاح بدون ماده، ۵ میکروگرم در دسی لیتر کورتیزول را نشان می دهد. به عبارت دیگر این کیت ها نمی توانند نیمی از محدوده صفر تا ده را دریابند. برای تشخیص نارسائی آدرنال نباید از آزمایش کورتیزول پلازما استفاده کرد؛ می دانیم که هنوز برای این کار آن را درخواست می کنند.

نکته دوم عبارتست از ضریب واریانس (انحراف معیار به صورت درصد) آن آزمایش. این عدد باید از دامنه آزمایش مورد نظر ما، حتی الامکان هرچه کمتر باشد. نمونه خوب آن سطح گلوکز خون به مقدار ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر است. اگر ضریب واریانس ۵ درصد باشد، آن وقت اعدادی که بین ۴۰ میلی گرم در دسی لیتر و ۶۰ میلی گرم در دسی لیتر قرار می گیرند با ضریب اطمینان ۹۵ درصد، تفاوتی با هم ندارند. نقطه مرزی هیپوگلیسمی درست در میانه همین محدوده است. برای این مرز ۵۰ میلی گرم برای هیپوگلیسمی به آزمایشی دقیق تر احتیاج داریم. متخصصین

غدد داخلی ۱۸ میکروگرم در دسی لیتر را مرز پاسخ غیر طبیعی به آزمایش تحریک با کوزینتروپین حساب می کنند. اگر دقت برای این سطح کورتیزول پلاسما، ۵ در صد باشد، آن وقت فاصله اطمینان این ۱۸ میکروگرم در دسی لیتر، ۱۵/۴ الی ۲۱/۶ میکروگرم در دسی لیتر خواهد بود. با کدام رقم تصمیم می گیرید بیمار را برای مشاوره بفرستید؟ عملاً تمام اندازه گیری های هورمونی بر اساس روش هایی که مبنایش پیوند رقابتی است، انجام می شوند. دقیق ترین بخش منحنی پیوند، هنگامی روی می دهد که پنجاه درصد چسبانه، به آنتی بادی چسبیده باشد. با کم و زیاد کردن غلظت آنتی بادی می توان این نقطه "دلپذیر" را بالا و پائین برد. به عنوان مثال، در مورد کورتیزول باید آزمایش را روی ۱۸ میکروگرم در دسی لیتر میزان کرد، ولی کیت ها معمولاً آن را در میانه این رقم، مثلاً روی ۹ میکروگرم در دسی لیتر میزان می کنند؛ نکته ای که هرگز لازم نمی بینند پزشکان از آن مطلع باشند.

آزمایشگاه ها گاهی، ولی نه معمولاً، این اعداد و ارقام را به اطلاع شما می رسانند. گاهی آزمایشگاه ها به درخواست شما به اعداد حتی الامکان دقیق تر، پاسخ مناسب می دهند؛ ولی اغلب در این کار غفلت می کنند. با این همه، متخصص غدد داخلی باید بتواند تفاوت های این ارقام را تشخیص بدهد.

درمان

درمان جاننشینی

دستورالعمل این است: همیشه کمبود هورمون را با آن چیزی جانشین کن، که بدن فاقد آن است. در مورد کورتیزول، تیروکسین، هورمون رشد، و گنادوتروپین ها این کار امکان پذیر است.. همه هورمون های دیگر را کم و بیش تغییر داده اند تا معمولاً بتوان آن ها را خوراکی مصرف کرد. چرا این کار پراهمیت است؟ در مورد کورتیزول، به عنوان نمونه، میزان کلیرانس متابولیک آن به دقت تنظیم می شود؛ نیمه عمر آن ۸۰ دقیقه است. بدین ترتیب در همه افراد دوز خوراکی شبانه روزی آن، ۱۲ الی ۱۵ میلی گرم به ازاء هر مترمربع سطح بدن است. نیمه عمر دگزامتازون بین ۶۰ الی ۳۶۰ دقیقه است، و با این ارقام عملاً تعیین دوز جاننشینی مناسب آن غیر ممکن است. با این دارو، سرآخر معلوم می شود، دوز در بسیاری از بیماران زیاده از حد بوده است. همین امر در مورد پردنیزون هم صدق می کند. هیچ یک اثر مینرالو

کورتیکوئیدی قابل ملاحظه ای ندارند. نیمی از اثرات مینرالوکورتیکوئیدی بدن ما از کورتیزول تامین می شود، و این دلیل دیگری است که باید از همین هورمون طبیعی استفاده کرد.

در صورت امکان از یک دوز روزانه، آن هم صبح ها استفاده کنید. تقریباً همه هورمون ها را می توان به این نحو تجویز کرد. نیمه عمر هورمون در پلاسما کوتاه است، لیکن نیمه عمر بیولوژیک آن طولانی است. با این شیوه، همکاری بیماران عالی است، راه های دیگر همکاری را کم می کند.

وقتی دوز مناسب و دفعات مصرف را مشخص کردید، دیگر آن را تغییر ندهید. بیماران با برنامه جانشینی ایده آل، مثل همه مردم، روزهای خوب خواهند داشت و روزهای بد. آنان خیال خواهند کرد روزهای بدشان به خاطر نامناسب بودن برنامه درمان جانشینی است، و اغلب برنامه را کم و بیش تغییر می دهند. با این کار بیماران، موافقت نکنید. نگذارید روزهای بد خودشان را با تغییر دادن دوز دارو و برنامه درمانی چاره کنند. اگر موافقت بکنید، بیمار هر رویداد ناخوشایند بعدی را به همین تغییرات نسبت می دهد؛ البته استدلالی است نادرست. اگر چنین تغییری بدهند، دیگر هیچوقت روی دوز مناسبی قرار نخواهند گرفت.

جراحی

در مورد برخی از بیماری های ناشی از زیادی هورمون، اساس کار جراحی است. چند و چون کار البته خوب روش نیست، مثلاً مثل کمبود هورمون نیست که سر راست و درمان همان جانشین کردن هورمون مفقود باشد. بنابراین برای اقدام به جراحی باید موضوعات دیگری هم در مدنظر قرار بگیرد. مثلاً در مورد تومور بدون ترشح غده هیپوفیز، چه کار باید کرد. ارزیابی سود و زیان اقدام جراحی در این مورد به سیر طبیعی آدنوم های کروموفوب هیپوفیز ربط پیدا می کند.

داده های قدیمی، پیش از به کارگیری C T Scan و MRI، و هم چنین مطالعات کنونی حاکی از آن است که ماکروآدنوم های بدون ترشح هیپوفیز، پس از تشخیص همیشه به رشد خود ادامه نمی دهند. در واقع در سه مطالعه، با پی گیری سه تا چهار ساله، تنها در نیمی از موارد، تومور رشد داشته است^{۴-۷}. این اطلاعات را باید در برابر عوارض شناخته شده جراحی از راه اسفنوئید قرار داد؛ عوارضی مثل کمبود تازه در هورمون های دیگر، دیابت بی مزه، نشت مایع مغزی - نخاعی، اسپاسم شریانی، خراب شدن میدان بینائی، و مرگ و میر مربوط به بیهوشی. جراحی این

تومور ها بیش از اندازه فراوان است. بهتر آن است صبر بکنید تا مدارکی دائر بر افزایش اندازه تومور یا بدتر شدن میدان بینائی بدست آید.

سرانجام، جراحی غدد داخلی در کل کاریست ظریف و پیچیده. همه ما با عوارض وحشتناک جراحی های عجولانه آشنائیم. جراحان با ذوق و ورزیده غدد داخلی کم نیستند. راحت می توان به آنان دسترسی داشت. از خود پرسید، مادران را پیش کدام جراح می فرستید؟ او همان است که باید بیمارتان را هم به او معرفی کنید. منتقدین می پرسند، "با این کار، چه کسی باید جراحان بعدی را تربیت کند؟" در جواب می گویم "این مسئله من نیست." جراحان مسئول کنترل کار خود هستند. همه ما سوگند خورده ایم که بهترین کاری که از ما بر می آید، برای بیماران مان انجام بدهیم. همین یکی از مهم ترین راه هاست.

حرف های آخر

همه ما مجمع خنگ ها آشنا هستند. مجمع خنگ ها باعث می شود که چیزهای بد، روی بدهد. مجمع خبره ها معمولاً نمی گذارد چیزهای خوب اتفاق بیفتد. کارها را با فکر خودت پیش ببر!

یادتان باشد، پزشکی کسب و کار نیست. در کسب و کار همه سعی می کنند محصولات شان تا آن جائی که ممکن هست، شبیه محصولات دیگران باشد. پزشکان تلاش می کنند تا بفهمند حاصل کارشان چه تفاوتی با ماحصل کار دیگران دارد و همه پزشکان هم با هم فرق دارند. در کار طبابت، اصول کسب و کار جائی ندارد. صاحبان کسب و کار این موضوع نخواهند فهمید. پزشکی هنر است، هنری کاربردی. طبابت مسابقه ایست پرخطر.

ضرب المثل قدیمی آمریکائی داریم: "در به کار گیری ایده های تازه در کار خودت، نه اولین باش، نه آخرین."

انتقاد

از سیر تا پیاز. نویسنده آگاه هست که لابلای برخی حقایق تجربی، جسته و گریخته یادی از متافیزیک کرده است. نیز آگاه هست که این نتیجه گیری ها در برابر آزمون زمان پایداری نخواهد کرد؛ لیکن امید آن دارد که ارائه این نظرات، اگر

هم اشتباه باشند، لیکن صادقانه اند، محرکی خواهد بود به واداشتن کسانی به تفکر. همه مسئولیت های این نوشته به گردن من است.^۶

REFERENCES

1. Stevenson RL. *Underwoods*, 1887. First paragraph—Dedication.
2. Cushing H. *The Pituitary Body and its Disorders: Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri*. Philadelphia: JB Lippincott; 1912.
3. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's Syndrome. *J Clin Endo Metab*. 1960;20:1539-1560.
4. Weisberg L. Asymptomatic enlargement of the sella tarcica. *Arch Neurol*. 1975;32:483-485.
5. Dekkers O, Hammer S, de Keizer R, et al. The natural course of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2): 217-224.
6. Karavitaki N, Collison K, Halliday J. What is the natural history of nonoperable, non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):938-943.
7. Albright F. Cushing's syndrome. *Harvey Lecture Series*. 1942-1943;38: 123.

CHAPTER 2

Clinical Endocrinology: A Personal View

LYNN LORIAUX

From:

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY,
13TH EDITION

ISBN: 978-0-323-29738-7

Copyright © 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

Translated by:
M H Hedayati Omami, MD
Internist
Endocrinologist
Spring 1399