



# اپیدمیولوژی و کنترل بیماری‌های شایع در ایران

ویراست چهارم



دکتر فریدون عزیزی

دکتر حسین حاتمی      دکتر محسن جانقربانی

پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

**بخش  
چهارم**

**بیماری های دستگاه گوارش**

گفتار ۱۵ : زخم های پپتیک

گفتار ۱۶ : بیماری های التهابی روده

گفتار ۱۷ : بیماری سلیاک

گفتار ۱۸ : کبد چرب غیر الکلی

گفتار ۱۹ : اختلال های عملکردی دستگاه گوارش



## زخم‌های پپتیک

دکتر محمدرضا زالی، دکتر محسن نوروزی‌نیا، دکتر حمید محقق شلمانی

زخم‌های پپتیک نقص‌هایی در مخاط دستگاه گوارش هستند که به لایه زیرمخاطی گسترش می‌یابند. این زخم‌ها به علت ترشح مداوم اسید در معده، به راحتی التیام پیدا نمی‌کنند. در حال حاضر، زخم‌های پپتیک یکی از عوامل ایجاد بار اقتصادی بر نظام بهداشتی و درمانی است. به طور مثال در ایالات متحده، هزینه ناشی از این بیماری که شامل از دست دادن شغل، بستری در بیمارستان، معاینه و مراقبت بیماران سرپایی است، سالانه بالغ بر ۵/۵۶ میلیارد دلار تخمین زده می‌شود. تنها در کشور آمریکا در سال بیش از نیم میلیون نفر دچار زخم می‌شوند و در بیش از چهار میلیون نفر زخم عود می‌کند. سیر طبیعی بیماری زخم‌های پپتیک از بهبودی بدون درمان تا ایجاد عوارض خطرناک که با مرگ همراه است، همانند خونریزی و سوراخ شدن معده، متفاوت است. این بیماری منجر به درد، خونریزی و انسداد معده در افراد می‌شود و از نظر اجتماعی و اقتصادی نیز اهمیت قابل ملاحظه‌ای دارد.

### عامل یا عوامل سبب‌شناسی

طی چند دهه گذشته، سبب‌شناسی و پاتوژنز زخم‌های پپتیک دستخوش تغییر و دگرگونی‌های عمده‌ای شده است و این امر در نتیجه پژوهش‌های مستمری است که به منظور شناخت فیزیولوژی اسید و پپسین آغاز شد و با کشف مهارکننده پمپ‌های ترشح اسید در معده ادامه یافت. بیش از یک قرن پژوهشگران و دانشمندان در این زمینه‌ها تلاش کردند که منجر به ایجاد این فرضیه شد که زخم‌های پپتیک ناشی از افزایش ترشح اسید و پپسین هستند. این تفکر سبب استفاده از آنتی‌اسید در درمان زخم‌های پپتیک و پژوهش‌هایی در زمینه مهار ترشح اسید و در نهایت کشف آنتاگونیست گیرنده‌های  $H_2$  و مهارکننده  $H^+$  و  $K^+$ ، ATPase شد. مطالعات گسترده اخیر نشان داده است که تفاوت چندانی در میزان ترشح اسید در افرادی که دچار زخم معده و دوازدهه هستند با افراد طبیعی وجود ندارد. آنچه که در پاتوژنز آنها مهم است، عدم تعادل در عوامل ایجادکننده زخم و سیستم دفاعی مخاطی است. طبق تعریف، ایجاد زخم‌های پپتیک با میزان فعالیت اسید و پپسین در ترشح‌های معده ارتباط دارد. برای ایجاد زخم لازم است اسید به مقدار زیاد ترشح شود. در کسانی که میزان ترشح اسید از ۱۵-۱۲ mEq/W کمتر است، عود زخم به ندرت اتفاق می‌افتد و تجویز داروهای ضد ترشح اسید هم منجر به تسریع در بهبود زخم می‌شود. در شرایطی که ترشح زیاد اسید وجود ندارد، ایجاد زخم معده ممکن است ناشی از عوامل دیگری از جمله مصرف داروهای ضدالتهای غیراستروئیدی<sup>۱</sup>، سرطان و عفونت باشد. گرچه زخم‌های معده ممکن است در شرایطی ایجاد شوند که میزان ترشح اسید کمتر است، زخم‌های دوازدهه - به‌ویژه بعد از ناحیه بولب - بیشتر همراه با ترشح اسید است.

<sup>۱</sup> Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

بدین ترتیب، تا مدت‌ها فرضیهٔ «بدون اسید، زخم معده وجود نخواهد داشت»<sup>۱</sup> به‌عنوان یک اصل مورد تأیید پزشکان قرار گرفت و بیماران را بر این اساس درمان می‌کردند، تا اینکه در سال ۱۹۸۳ دو دانشمند استرالیایی به نام‌های وارن و مارشال میکروب هلیکوباکتر پیلوری<sup>۲</sup> را کشف کردند که مورد توجه دانشمندان جهان قرار گرفت. آنها در مطالعات متعددی به وجود میکروب منحنی‌شکلی در جدار مخاط معده پی بردند که ابتدا کامپیلوباکتر نامیده شد و سپس میکروب‌شناسان آن را در گروه هلیکوباکترها قرار دادند. از آن به بعد، مطالعات بسیار گسترده‌ای در رابطه با ایجاد ورم معده - دوازدهه، زخم معده و دوازدهه با این میکروب انجام گرفت و ارتباط بین ضایعه‌های فوق و این میکروب مورد تأیید قرار گرفت و به جای عبارت «بدون اسید- بدون زخم» عبارت «بدون میکروب هلیکوباکتر پیلوری- بدون زخم» جایگزین شد. این دگرگونی‌ها موجب شد تا امروز زخم‌های پپتیک را به دو نوع شایع تقسیم‌بندی کنند: ۱- زخم‌های پپتیک همراه با میکروب هلیکوباکتر پیلوری، ۲- زخم‌های همراه با مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی.

بنابراین، امروزه زخم‌های پپتیک را ناشی از دو علت مهم می‌دانند: عفونت هلیکوباکتر پیلوری و مصرف انواع NSAID ها. همچنین سازوکارهای دیگری نیز در ایجاد زخم‌های پپتیک دخیل‌اند که عمومیت کمتری دارند ولی به‌علت کاهش شیوع هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای توسعه‌یافته، این علل بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرند.

## اپیدمیولوژی توصیفی و رویداد بیماری

### پاتوفیزیولوژی

علی‌رغم محیط اسیدی معده و بلع مواد سمی و مضر، به‌دلیل وجود مکانیسم‌های حفاظتی و ترمیمی در سطح مخاط معده، زخم‌ها به‌طور شگفت‌انگیزی شایع نیستند. اختلال زمینه‌ای در سیستم‌های ترشحی و دفاعی یا مکانیسم‌های ترمیمی، از علل مهم زخم هستند. بیشتر زخم‌ها به‌دنبال مختل شدن مکانیسم‌های فوق ناشی از عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و مصرف NSAID ایجاد می‌شوند.

### هلیکوباکتر پیلوری

میکروب هلیکوباکتر پیلوری روی موارد حفاظتی دستگاه گوارش و مخاط آن از جمله ترشح اسید، متاپلازی‌های معده، و سیستم‌های حفاظتی و مکانیسم دفاعی مخاط اثر می‌گذارد. هلیکوباکتر پیلوری از علل مهم بیماری زخم‌های پپتیک است و در بعضی از مناطق از جمله ژاپن و جنوب اروپا شیوع هلیکوباکتر پیلوری در مبتلایان به زخم‌های معده و زخم‌های دوازدهه بیشتر از ۹۰٪ است. در مناطق دیگر، شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به زخم‌های پپتیک (البته آنهایی که سابقه‌ی مصرف NSAID ندارند) حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد است. شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بین افراد در مناطق توسعه‌یافته کاهش یافته است، درحالی‌که خلاف این انتظار می‌رود. این

<sup>۱</sup> No acid, no pepsin = no ulcer

<sup>۲</sup> *Helicobacter pylori*

تغییرات ممکن است نتیجه پیشرفت بهداشت و کاهش سرایت هلیکوباکتر پیلوری در دوران کودکی در کشورهای توسعه یافته باشد. در کشورهای در حال توسعه، اغلب کودکان قبل از سن ۱۰ سالگی و در افراد بالغ ۱۰ درصد بین ۱۸ تا ۳۰ سال و ۵۰ درصد بالاتر از ۶۰ سال مبتلا می‌شوند. بیماری زخم پپتیک با شیوع میکروب هلیکوباکتر پیلوری ارتباط مستقیم دارد. بنابراین، باید میزان ابتلای افراد به این میکروب را مد نظر قرار داد. طبق مطالعاتی که انجام شده است، میزان شیوع زخم‌های پپتیک در طول عمر افراد ۵ تا ۱۰ درصد است و در افراد مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری این رقم به ۱۰ تا ۲۰ درصد می‌رسد. در مورد هلیکوباکتر پیلوری در ادامه در همین گفتار مطالب کامل‌تری خواهد آمد.

### داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی

داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی از جمله آسپرین با سنتز پروستاگلاندین‌ها، بر مقدار ترشح اسید و همچنین پیوستگی مخاط معده و مقدار ترشح بیکربنات‌ها و گلوکوتیون و میزان جریان خون مخاطی معده مؤثر هستند. سازمان دارو و غذای ایالات متحده، خطر قابل توجه NSAID را برای دستگاه گوارش - از جمله خونریزی، سوراخ شدن و انسداد پیلور - خاطر نشان کرده است. مطالعات موجود ۱ تا ۴ درصد موارد در سال را در مصرف کنندگان غیر انتخابی NSAID نشان می‌دهد. اگر چه آسپرین بیش از یک قرن است که مورد استفاده قرار می‌گیرد، مقدار اندک آن که برای پیشگیری از بیماری‌های ضدانعقادی استفاده می‌شود، منجر به زخم علامت‌دار و عوارض گوارشی شده است.

### هلیکوباکتر و داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی

اثر تجمعی بین هلیکوباکتر پیلوری و NSAID در ایجاد زخم قابل توجه و تا حدودی مبهم است. این سردرگمی جای تعجب ندارد، زیرا هلیکوباکتر پیلوری باعث طیفی از بیماری‌های معده از گاستریت با درگیری غالب آنتروم همراه با ترشح بیش از حد اسید - که منجر به زخم دوازدهه می‌شود - تا پان گاستریت همراه با عدم ترشح اسید، که خطر زخم پپتیک در آن وجود ندارد، می‌شود. دو مطالعه متانالیز و موردشاهدی، اثر سینرژیسم هلیکوباکتر و NSAID را در ایجاد زخم معده و زخم خونریزی‌دهنده تایید کرده است.

### عوامل دیگر

علی‌رغم این که بیشتر زخم‌های معده و دوازدهه ناشی از هلیکوباکتر یا NSAIDها هستند، این زخم‌ها هنوز ماهیت پپتیک دارند و اسید معده روی آنها اثر سوء می‌گذارد. استفاده از داروهای کاهنده ترشح اسید، به جز چند مورد استثناء، منجر به بهبود زخم و پیشگیری از عود آن می‌شود. به‌طور کلی، عوامل زیادی در ایجاد زخم‌های پپتیک دخیل هستند. بنابراین، وجود هلیکوباکتر پیلوری و استفاده از NSAIDها به‌تنهایی برای ایجاد زخم کافی نیست. اگر چه گاستریت اغلب با هلیکوباکتر و پروستاگلاندین‌های ناشی از NSAIDها همراه است، سالیانه یک درصد از دو مورد مذکور مبتلا به گاستریت مبتلا به زخم نیز می‌شوند. عوامل خطر زیادی برای ایجاد زخم وجود دارد که شامل سیگار کشیدن، افزایش اسید و کاهش ترشح بیکربنات دئودنومی است. اگر چه میزان آسیب‌زایی

(پاتوژن) این عوامل مشخص شده است، تشخیص سهم این موارد در ایجاد زخم در گروه کوچکی که با عفونت هلیکوباکتر پیلوری دچار زخم می‌شوند - در مقابل اکثریت افرادی که دچار زخم نمی‌شوند - مشخص نشده است. آسیب مخاطی ناشی از تروما و ترشح اسید و مواجه با سموم محیطی در تمام افراد به‌طور روزانه اتفاق می‌افتد و مخاط دستگاه گوارش قابلیت قابل توجهی در ترمیم خود دارد. زخم‌های مزمن گوارشی که آسیب مخاطی زیادی دیده‌اند و عمدتاً در معرض اسید معده قرار دارند، از این حیث استثناء هستند. مباحثی که در ادامه خواهد آمد مکانیسم‌های موثر در تشکیل زخم را مشخص می‌کند. متأسفانه درباره زخم‌های آلوده به هلیکوباکتر و زخم‌های غیر عفونی، اطلاعات محدودی وجود دارد. تقریباً مقایسه‌ای در ایجاد زخم‌های ناشی از NSAIDها و زخم‌های غیر NSAID نیز وجود ندارد. در مورد ایجاد زخم توسط عوامل دیگر غیر از هلیکوباکتر و NSAIDها، مطالعات محدودی وجود دارد.

### ترشح بیش از حد اسید

اگرچه تنها گروه کوچکی از افراد مبتلا به زخم دوازدهه دچار افزایش ترشح اسید هستند، سطوح بالا و متوسط اسید از ویژگی‌های مشخص زخم دوازدهه، بدون توجه به حضور یا عدم حضور هلیکوباکتر پیلوری، است. زخم‌های دوازدهه به علت ترشح اسید معده و اثر آن روی مخاط روده باریک که از سیستم دفاعی ضعیف‌تری برخوردار است، ایجاد می‌شوند و عفونت هلیکوباکتر نیز روی آن بی‌تأثیر نیست. همراه زخم‌های با عفونت هلیکوباکتر، ۳ عامل در ترشح اسید تأثیر دارد:

۱. یک گروه که هاپیرگاسترینی وابسته به هلیکوباکتر دارند که با درمان هلیکوباکتر کاهش ترشح اسید را شاهد هستیم.

۲. در گروه دیگر هلیکوباکتر باعث ترشح بیش از حد اسید با اثر روی عصب واگ می‌شود.

۳. مبتلایان به زخم دوازدهه به دلیل سالم بودن سلول‌های جداری علی‌رغم آتروفی و گاستریت تنه معده، قادر به ترشح اسید هستند.

بین هاپیرگاسترینی و عفونت هلیکوباکتر در بیماران با زخم دوازدهه و بدون زخم دوازدهه، رابطه وجود دارد. عواملی وجود دارند که سوماتوستاتین را بیشتر از سلول‌های ترشح‌کننده گاسترین سرکوب می‌کنند. در مبتلایان به زخم دوازدهه، ناهنجاری در ترشح اسید از عفونت با هلیکوباکتر پیلوری شایع‌تر است. نقص ترشح زیاد اسید در افراد با زخم دوازدهه، با نقص سیستم دفاعی دستگاه گوارش همراه است. اگرچه نقص بازدارندگی در افراد بدون زخم دوازدهه نیز دیده می‌شود. ناهنجاری در ترشح گاسترین و سوماتوستاتین و ترشح بیش از حد اسید با ریشه‌کنی هلیکوباکتر، طبیعی می‌شود.

عود زخم در بیمارانی که عفونت هلیکوباکتر پیلوری آنها درمان شده، بیشتر از مواردی است که انتظار می‌رفت. گروهی از افراد هلیکوباکتر منفی، ترشح بالای اسید بدون هاپیرگاسترینی دارند. مکانیسم ترشح زیاد اسید در این بیماران مشخص نیست. در یک مطالعه در ۶ بیمار بدون عفونت هلیکوباکتر پیلوری و بدون زخم دوازدهه ناشی از NSAID، در پاسخ به غذا و افزایش ترشح اسید، افزایش ترشح گاسترین دیده شد. بعضی موارد بدون عفونت

هلیکوباکتر پیلوری و بدون NSAID، ترشح بیش از حد می‌تواند جزئی از وابسته‌های موسکارین و یا فعالیت بیش از حد واگ باشد، گرچه این موارد به سختی تعیین‌کننده هستند. در مجموع، می‌توان نتیجه گرفت که در بیماران با زخم‌های عودکننده گوارشی که حتی هلیکوباکتر در آنها ریشه‌کن شده و یا NSAID مصرف نمی‌کنند، ترشح بیش از حد اسید یک عامل مهم است.

### ناهنجاری‌های دوازدهه

اکثر مبتلایان به زخم دوازدهه، نقص ترشح بیکربنات دارند که رابطه آن با هلیکوباکتر پیلوری ثابت شده است. این نقص تا حدود زیادی با درمان هلیکوباکتر پیلوری برطرف می‌شود. افزایش ترشح اسید معده و کاهش ترشح بیکربنات منجر به کاهش pH دوازدهه و افزایش متابلازی معده (حضور اپی‌تیلیوم معده در قسمت ابتدایی دئودنوم) در دوازدهه می‌شود. متابلازی معده در دئودنوم باعث دئودنیت و افزایش آسیب ناشی از اسید و احتمالاً مستعد شدن به زخم دوازدهه می‌شود. در یک مطالعه با ۱۸۱ بیمار با دیس‌پپسی بدون زخم در آندوسکوپی کولونیزاسیون، هلیکوباکتر پیلوری در دئودنوم یک عامل مهم پیشگویی‌کننده برای ایجاد زخم دوازدهه بوده است. البته متابلازی ناشی از صدمه مزمن بافت می‌تواند مستقل از هلیکوباکتر پیلوری نیز باشد. ترشح بیش از حد اسید که در مبتلایان به گاسترینوم رخ می‌دهد باعث افزایش قابل توجه متابلازی معده در بافت دئودنوم می‌شود. بنابراین، متابلازی می‌تواند منجر به آسیب مزمن بدون وابستگی به عفونت هلیکوباکتر پیلوری شود.

### زخم‌های معده

زخم‌های معده که در قسمت ابتدایی و انتهایی معده و آنتروم و ناحیه پره‌پیلوری ایجاد می‌شوند، با سطوح پایین و یا پایین‌ترین حد طبیعی ترشح اسید همراه است که نشانه کاهش توده سلول‌های پاریتال معده است. این یافته‌ها نشانه‌ای از بین رفتن موکوس اکسینتیک به دلیل آنتریت و آتروفی غدد اکسینتیک است. برعکس، زخم معده که تنه معده را درگیر می‌کند، بیماران مبتلا به زخم در انتهای آنتروم یا زخم معده مرتبط با زخم دوازدهه همزمان دارای سطوح طبیعی یا افزایش یافته ترشح اسید هستند.

### ژنتیک، عوامل محیطی و عوامل خطر سایکولوژی

مطالعات روی هلیکوباکتر تجمع خانوادگی، بیماری زخم پپتیک را با الگوی وراثت پلی‌ژنتیک مطرح می‌کند. تجمع خانوادگی زخم دوازدهه و زخم معده از هم متمایز هستند. بستگان درجه اول مبتلایان به زخم دوازدهه سه برابر بیشتر به زخم دوازدهه مبتلا می‌شوند، ولی به همان نسبت به زخم معده نیز مبتلا می‌شوند. برعکس، بستگان درجه یک مبتلایان به زخم معده افزایش ۳ برابری در خطر زخم معده و نه برابری زخم دوازدهه دارند. هیپرپپسینوژنمی به‌عنوان یک نشانگر طبق قوانین اتوزومال غالب مستعدکننده زخم پپتیک در نظر گرفته شده است. پیگیری‌های بعدی موضوع‌های مشابه نشان می‌دهد هیپرپپسینوژنمی به‌علت تجمع خانوادگی عفونت هلیکوباکتر پیلوری است. مواردی که در حقیقت باید در چارچوب هلیکوباکتر پیلوری گنجانده شود.



آیا عوامل ژنتیک در مستعد کردن بیمار به عفونت هلیکوباکتر پیلوری دخیل هستند؟

آیا عوامل ژنتیک که وابسته به هلیکوباکتر پیلوری نباشند، وجود دارند؟

یک مطالعه ارتباط بین زخم پپتیک و چندین نشانگر ژنتیکی غیرمستقیم را نشان داده است. گروه خونی O و A (فنوتیپ  $b^{-}$ , Lewis  $a^{+}$ ), به‌ویژه افراد غیرترشی ABH، دارای افزایش خطر زخم دوازدهه بودند. با این وجود، مطالعات دیگر نتوانست ارتباط گروه خونی O با عفونت هلیکوباکتر پیلوری یا با زخم پپتیک را نشان دهد. بنابراین، ارتباط بین بروز آنتی‌ژن Lewis و چسبندگی هلیکوباکتر پیلوری و حضور زخم پپتیک نامشخص است. به‌نظر می‌رسد عوامل میزبان در استعداد به عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و عوارض عفونت، مانند زخم دوازدهه و سرطان مهم باشد. در جریان عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، پلی‌مرفیسم اینترلوکین  $1\beta$  موجب زخم دوازدهه می‌شود ولی اینترلوکین ۶ نیز دخیل است که این مربوط به التهاب ناشی از تأثیر هلیکوباکتر پیلوری و ترشح اسید است. اگر چه اینترلوکین  $1\beta$  تأثیر محافظتی روی سلول‌ها دارد، ولی مشخص نشده است که آیا سایتوکین پلی‌مرفیسم روی سایر موارد زخم پپتیک با اتیولوژی غیر هلیکوباکتر پیلوری هم اثر دارد یا نه؟ مطالعات روی دوقلوها نشان داده است که استعداد ژنتیکی به زخم‌های پپتیک، هیچ ارتباطی به استعداد ژنتیکی ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری ندارد. گزارش‌ها در دوقلوها (دوتخمکی و تک‌تخمکی) نشان داده که اثر ژنتیک برای ایجاد زخم‌های پپتیک با اثر ژنتیک برای عفونت هلیکوباکتر پیلوری ارتباطی ندارد. اگر چه هیپرپرسیپسینوژنمی ممکن است با عفونت هلیکوباکتر پیلوری ارتباط داشته باشد اما بررسی‌های انجام گرفته در ایتالیا، نوعی ارتباط خانوادگی را در زخم‌های پپتیک ناشی از بالا بودن پرسیپسینوژن گروه A در غیاب عفونت هلیکوباکتر پیلوری نشان داده است. ارتباطی بین زخم پپتیک و چندین نشانگر ژنتیکی غیرمستقیم گزارش شده است.

### عوامل مؤثر روی پیشرفت زخم

**سیگار:** سیگار نقش به‌سزایی در ایجاد زمینه زخم در دستگاه گوارش دارد. سیگاری‌ها مستعد ابتلا به زخم هستند و زخم‌های آنها به‌سختی درمان می‌شود و به‌راحتی بعد از درمان عود می‌کنند. در یک مطالعه بین ۷۶۲۴ آمریکایی، عوامل خطر افزایش زخم با مقدار مصرف سیگار آنها رابطه تنگاتنگ داشت. یک مطالعه تحلیلی نشان می‌دهد که برخی پژوهش‌ها، خلاف موضوع فوق را نشان می‌دهند. به‌رحال، شواهد از رابطه بین سیگار و زخم‌های گوارشی در عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری حمایت می‌کند به‌طوری‌که می‌توان سیگار را عامل خطر عود زخم بعد از ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر پیلوری دانست. در یک گزارش، ۲۵۶ بیمار با زخم دوازدهه و ۳۱ بیمار با زخم معده به مدت ۱۸ ماه بعد از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری و درمان زخم پیگیری شدند. عود زخم در ۳ بیمار از ۸۳ بیمار سیگاری (۳/۶٪) در مقابل ۴ بیمار از ۲-۴ بیمار غیرسیگاری (۲٪) دیده شد. سیگار البته تأثیری روی عود و بازگشت هلیکوباکتر پیلوری ندارد. اطلاعات متناقضی در خصوص اثر سیگار در درمان و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد. بنابراین، سیگار به‌عنوان عامل خطر برای زخم‌های پپتیک قبل از درمان و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری محسوب می‌شود. مکانیسم‌های زیادی تأثیر سیگار را روی لایه مخاطی و عوامل محافظت‌کننده تایید

کرده‌اند. در یک مطالعه، تأثیر سیگار و نیکوتین مزمن در تحریک ترشح اسید در سیگاری‌های با سابقه زخم دوازدهه و بدون سابقه زخم مقایسه شد.

**داروهای التهابی غیر استروئیدی:** داروهای NSAID باعث ایجاد زخم‌های پپتیک حتی بدون وجود هلیکوباکتر پیلوری می‌شوند و خطر عوارض زخم پپتیک را در بیماران افزایش می‌دهند. در یک مطالعه، سابقه دارویی ۴۹۴ بیمار با زخم‌های پپتیک با ۹۷۲ نفر شاهد مقایسه شدند. در این مقایسه نسبت افراد دارای زخم معده یا زخم دوازدهه در گروه اول به گروه دوم ۵/۹ به ۴/۹ و سوراخ شدن معده یا دوازدهه در گروه اول بیشتر بود. NSAIDها نقش مهمی در ایجاد زخم‌های مقاوم به درمان دارند. علاوه بر این، شایان ذکر است ۴۰٪ از بیماران مصرف‌کننده NSAID اطلاعات دقیقی در مورد مصرف NSAID به پزشک نمی‌دهند.

**ویژگی‌های بیماران:** ویژگی‌های زیادی در بیماران در درمان زخم‌ها تأثیر دارند:

۱. زخم‌ها در افراد مسن نسبت به افراد جوان به آرامی بهبود می‌یابند. همچنین در افراد مسن استعداد خون‌ریزی زخم‌ها و نیاز به تزریق خون و بستری بلندمدت در بیمارستان بیشتر است.
۲. بیمارانی که همزمان زخم دوازدهه و زخم معده دارند، درمان‌شان به‌سختی و با تأخیر صورت می‌گیرد.
۳. بیماران مبتلا به استرس اولسر ناشی از بستری در بیمارستان، به‌سختی به درمان دارویی و جراحی جواب می‌دهند. این زخم‌ها به‌طور آشکار وابسته به عوامل محرک اختلال فیزیولوژیک مانند داروها و جراحی‌ها هستند. آنها به‌سختی به درمان پاسخ می‌دهند و تا وقتی که بیماری زمینه‌ای برطرف نشود، به درمان به خوبی پاسخ نمی‌دهند. برخلاف یک گزارش که هلیکوباکترپیلوری را در بیماران باعث آسیب به مخاط می‌داند، شواهدی مبنی بر رابطه بین استرس اولسر و هلیکوباکتر وجود ندارد.

**ویژگی‌های زخم:** عوامل مختلفی روی ویژگی‌های زخم تأثیر می‌گذارد. اندازه زخم به‌طور واضح نقش مهمی در مدت زمان درمان آن دارد. زخم‌های بزرگ به آرامی ترمیم شده و نیازمند درمان حمایتی هستند. در زخم‌های بزرگ قبل از درمان دارویی ممکن است جراحی لازم شود. بنابراین، هرچه زخم بزرگتر باشد، دیرتر خوب می‌شود. بر اساس مطالعه ای، ۳ عامل خطر شامل بیمار با سابقه زخم قبلی، اندازه زخم و سیگار با زخم‌های دوازدهه که طی ۴ هفته بهبود نیافته بودند، ارتباط داشتند.

**تغذیه:** رژیم غذایی نقش به‌سزایی در ایجاد زخم دارد. اگرچه موادی مانند مشروبات الکلی و ادویه‌ها باعث سوء هاضمه می‌شوند، ولی اطلاعات متقاعدکننده‌ای مبنی بر تداوم‌بخشی و عود مجدد زخم‌ها نسبت به غذاهای خاص وجود ندارد. هرچند اطلاعاتی وجود دارد که بعضی رژیم‌های غذایی روی زخم‌ها تأثیر دارند.

**رژیم غذایی:** غذاهایی که نگهداری می‌شوند و یا از مواد نگهدارنده در آنها استفاده می‌شود، احتمال زخم را افزایش می‌دهند. در جنوب شرق آسیا که مصرف برنج بالاست، در مقایسه با مناطقی که گندم مصرف می‌کنند، زخم دوازدهه شیوع بیشتری دارد. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد، مصرف برنج تازه و یا برنج سبوس‌دار در مقابل

الکل و برنج بدون سبوس و روغن که باعث تخریب مخاط می‌شوند، نقش محافظتی دارند. به‌طور مشابه، این موضوع در مورد گندم سبوس‌دار و آرد گندم نیز صادق است. در جنوب آفریقا زخم دوازدهه در مناطق روستایی در مقابل مناطق شهری شایع نیست. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که ذرت محلی نسبت به ذرت صنعتی مقاومت زیادی نسبت به ایجاد زخم دوازدهه ایجاد می‌کند. این مطالعه در مورد انسان تأیید نشده است. نتایج مطالعه‌ای نشان می‌دهد که بافت مخاطی افرادی که مصرف روزانه فلفل در غذای روزانه‌شان دارند، نسبت به زخم دوازدهه مقاومت بیشتری کسب می‌کند.

رژیم ناکافی اسیدهای چرب ضروری باعث ایجاد زخم دوازدهه می‌شود که احتمالاً ناشی از کاهش پرستانوئیدهای مخاطی است. همچنین بیان شده که افزایش اسیدهای چرب غیراشباع در رژیم غذایی نقش محافظتی در مقابل هلیکوباکتر پیلوری دارند. یک مطالعه تأثیر اسیدهای چرب غیر اشباع را در مقابل بیماری‌هایی که زخم و عفونت هلیکوباکتر پیلوری دارند و دارو مصرف کرده‌اند، نشان می‌دهد. اسیدهای چرب تأثیری روی تجمع هلیکوباکتر پیلوری در مخاط معده یا سطح پروستاگلاندین‌ها ندارند. به‌طور مشابه، مطالعات کوهورت روی انسان نشان می‌دهد هیچ‌گونه ارتباطی بین انواع و مقدار چربی خورده شده و ایجاد زخم دوازدهه وجود ندارد. اما افرادی که میوه‌ها و سبزی‌ها، رژیم‌های فیبردار و ویتامین A مصرف می‌کنند با کاهش خطر ایجاد زخم مواجه هستند. قهوه نقش تحریکی زیادی در ترشح اسید و ایجاد سوءهاضمه در بسیاری از افراد دارد که نتیجه آن افزایش ریفلاکس مری است. کافئین موجود در قهوه به تنهایی تأثیرگذار نیست، زیرا با حذف کافئین از قهوه تأثیر قهوه در سوءهاضمه کاهش نمی‌یابد. علی‌رغم تمامی این مشاهده‌ها، شواهدی مبنی بر افزایش عوامل خطر زخم در مصرف‌کنندگان قهوه وجود ندارد. هرچند افزایش مصرف آن با افزایش خطر عفونت با هلیکوباکتر پیلوری همراه است. در یک مطالعه ثابت شده است که قهوه سوءهاضمه را در افراد بدون زخم افزایش می‌دهد.

در گذشته عقیده بر این بود که شیر نقش عمده‌ای در علامت‌درمانی زخم‌های گوارشی دارد، زیرا ذاتاً دارای خاصیت تسکین‌دهنده است. در حالی که به‌علت کلسیم و پروتئین موجود در آن، شیر ترشح اسید را تحریک می‌کند به‌طوری‌که بافر ایجادشده بسیار ضعیف‌تر از اسید موجود است. با این وجود، آسیب اسیدی ناشی از شیر بسیار کم است. شیر انسان حاوی عوامل محافظتی است و شامل عوامل رشد فسفولیپیدهای فعال سطحی و پروستاگلاندینی E<sub>2</sub> است. بنابراین، به این علت است که شیر فعالیت ضد زخمی دارد و خاصیت مقابله با اسید را دارد. با این حال، خوردن شیر نباید برای بیماری‌هایی که سودی برای آنها ندارد برای بهبود زخم‌شان تجویز شود.

**عوامل روانی:** اهمیت عوامل سایکودینامیک علی‌رغم یک دهه مطالعه در پیدایش زخم‌های گوارشی بحث‌انگیز باقی مانده است. بررسی تظاهرات سایکودینامیک زخم‌ها به علل مختلف مختل بوده است:

۱. مشخص کردن زمان رویداد و عود زخم مشکل است.
۲. در سبب‌شناسی زخم‌ها عوامل متعددی دخیل‌اند و عوامل سایکودینامیک احتمالاً نقش ایجادکننده در یک گروه خاصی از بیماران دارند.
۳. اندازه‌گیری استرس در روان‌شناسی مشکل است. حوادث پراسترس فقط قسمتی از تصویر هستند. سطح استرس، بازتابی از احساس استرس بیمار در مقابل حوادث است.

۴. عوامل سایکودینامیک لازم است که با مکانیسم‌های بیماری‌زایی دیگر همزمان شوند. این عوامل بیماری‌زا می‌توانند هلیکوباکتر، ترشح زیاد اسید و سیگار و استفاده از NSAID باشد. مطالعات نشان داده‌اند در مصیبت‌های اجتماعی و سوانح طبیعی، پیچیدگی‌های زخم‌های گوارشی رایج می‌شوند. به‌طور نمونه می‌توان افزایش چشم‌گیر زخم‌های گوارشی را در بمباران‌های هوایی لندن توسط آلمانی‌ها نام برد. در پیگیری ۸ هفته‌ای که بعد از یک حادثه زلزله به عمل آمد، شیوع هلیکوباکتر پیلوری در بیماران بدون جراحی فیزیکی که زخم معده داشتند مشابه دو گروه شاهد با زخم معده که تحت استرس زلزله نبودند، بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد بیماران بستری در بیمارستان با زخم پپتیک همراه با صدمه فیزیکی در مقایسه با گروه شاهد، شیوع هلیکوباکتر پیلوری مشابهی داشتند. این اطلاعات بیان می‌کند که عوامل روانی هم زخم‌های هلیکوباکتر پیلوری و هم زخم‌های غیرهلیکوباکتر پیلوری را به یک اندازه شدیدتر می‌کنند. ساز و کار پاتوفیزیولوژی استرس برای تشکیل زخم تعریف نشده است. این اثرات می‌توانند به‌طور مثال ترشح بیش از حد اسید معده هنگام استرس باشد. ولی تأثیر آن در بیماران با زخم دوازدهه در مقایسه با افراد شاهد مشهودتر است. از طرفی، اثر استرس روحی افراد مختلف متفاوت است که روی اثر آن بر دستگاه گوارش نیز مؤثر است. در کل، یافته‌ای مبنی بر ارتباط بین عوامل روانی و زخم‌های گوارشی به‌عنوان علت و معلول وجود ندارد. یک مطالعه نشان می‌دهد که نگرانی و روان‌رنجوری در یک گروه از بیماران مبتلا به زخم دوازدهه بالا بود. در بعضی از بیماران نمود سایکولوژی، یک پیامد است نه علت بیماری.

### اپیدمیولوژی

میزان شیوع زخم‌های پپتیک و عوارض ناشی از آن در یک قرن گذشته دگرگونی‌های قابل‌توجهی داشته است. پیش از سال ۱۸۰۰ میلادی، زخم‌های پپتیک نادر بودند. پاتولوژی زخم‌های پپتیک نخستین‌بار در سال ۱۸۳۵ توضیح داده شد. براساس داده‌های موجود، تا قبل از قرن بیستم زخم‌های پپتیک به‌ندرت قابل شناسایی بودند، ولی تا سال ۱۹۶۰ این میزان رو به افزایش نهاد تا اینکه در اواسط سال ۱۹۷۰ آمار بیمارستانی شامل میزان بستری شدن بیماران در بیمارستان‌ها، اعمال جراحی و مرگ، نشان داد که شیوع این بیماری حداقل در اروپا و آمریکا رو به کاهش بوده است. این امر بیشتر به‌خاطر کاهش بستری شدن بیماران زخم پپتیک بدون عارضه بوده است. همچنین میزان مرگ ناشی از این بیماری و عوارض آن شامل خونریزی و سوراخ‌شدگی<sup>۱</sup>، به‌طور مختصری کاهش داشته است. شیوع این بیماری و دگرگونی‌های آن بستگی کامل به عوامل محیطی و متغیرهایی از جمله وجود میکروب هلیکوباکتر پیلوری، مصرف داروهای ضدالتهابی و مصرف سیگار دارد. اپیدمیولوژی بیماری زخم پپتیک به‌دلایل ذیل باید مورد توجه قرار گیرد:

۱. روش شناخت زخم‌های پپتیک از طریق علائم، رادیوگرافی، آندوسکوپی، بستری شدن در بیمارستان، عوارض، جراحی و مرگ.
۲. زمان ارزیابی، زیرا این بیماری به‌طور متناوب ظاهر می‌شود.

<sup>1</sup> Perforation

۳. زخم‌های پپتیک را باید از سایر بیماری‌های قسمت فوقانی دستگاه گوارش از جمله ازوفازیت، دیس‌پپسی‌های بدون زخم و خونریزی‌های ناشی از آن مجزا کرد.
۴. تغییر روش سریع در تشخیص و مراقبت‌های این بیماران به‌صورت سرپایی.
۵. بهبود در درمان‌های ارابه شده.
۶. تغییراتی که در سیستم کدگذاری و مرگ بیمارستان‌ها به عمل آمده است.

زخم دوازدهه تا سال ۱۹۰۰ نادر بود ولی در نیمه اول قرن بیستم شیوع آن افزایش یافت. شیوع و اپیدمیولوژی زخم دوازدهه به‌طرز چشمگیری ناشی از عامل‌های مختلف محیطی از جمله هلیکوباکتر، NSAID و سیگار است. البته این عوامل نمی‌توانند تمام مسایل مربوط به روند زمانی و اثر سن در هلیکوباکتر پیلوری را در مورد زخم دوازدهه تفسیر کنند. به‌ویژه اینکه هلیکوباکتر پیلوری پیش از اواخر قرن ۱۹ عفونت شایعی در انسان محسوب می‌شد و نمی‌توان به‌تنهایی افزایش شیوع زخم و افزایش شیوع زخم دوازدهه نسبت به زخم معده را توضیح دهد. در انتهای قرن ۱۹ و همچنین در کشورهای در حال توسعه، هلیکوباکتر پیلوری با پان‌گاستریت مشخص می‌شد که آنتروم و تنه معده را درگیر می‌کرد و موجب کاهش ترشح اسید می‌شد. این مساله، فرد را مستعد سرطان معده و زخم می‌کرد. در مقابل، زخم دوازدهه همراه با گاستریت ناحیه آنتروم بود که مخاط ترشح‌کننده اسید را درگیر نمی‌کرد ولی ارتباطی با گاستریت ناحیه تنه معده و سرطان معده نداشت. این مساله به این خاطر است که برای ایجاد زخم دوازدهه نیاز به مقدار خاصی از اسید معده است که در صورت گاستریت متوسط تنه معده، این مقدار اسید ایجاد نمی‌گردد. در صورتی که سرطان معده همراه با کاهش ترشح اسید است.

تغییر بارز در شیوع زخم پپتیک و گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری نشان‌دهنده تغییرات محیطی است، اگر چه این موضوع هنوز مورد بحث است، در صورتی که عوامل مربوط به میزبان یا عوامل ژنتیک بدون تغییر بوده‌اند. یک تئوری بیان می‌کند که در اوایل قرن ۲۰، بهبود حمل و نقل و بهبود شرایط نگهداری غذا در یخچال سبب شده است که غذاها نیاز به ماده نگهدارنده کمتری داشته باشند و باعث تغییر سریع در رژیم غذایی کشورهای توسعه یافته گردید. بارزترین این تغییرات، تبدیل رژیم فصلی که در آن نمک به‌عنوان یک نگهدارنده استفاده می‌شد به رژیم ثابت میوه‌ها و سبزی‌های تازه در تمام سال بود. علاوه بر این، بهبود کلی بهداشت و نظارت در کشورهای توسعه یافته همراه با کاهش شیوع عفونت‌های کودکی بود که ممکن است سبب کاهش پان‌گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری شود. به‌نظر می‌رسد در مناطق مختلف دنیا آمار شیوع زخم پپتیک مختلف باشد. متأسفانه مطالعات در مورد زخم پپتیک در جمعیت‌ها محدود است. اطلاعات کمی در این مورد در دسترس است که در ذیل آمده است.

۱. شیوع هلیکوباکتر پیلوری در شمال و جنوب چین مشابه است. در حالی که مطالعات ۱۰ ساله که از طریق اندوسکوپی در این دو منطقه انجام شده نشان می‌دهد که زخم دوازدهه در جنوب ۲/۴ برابر شمال چین، سرطان در جنوب ۱/۶ برابر شمال چین و زخم معده در جنوب چین شایع‌تر از شمال چین است.
۲. در آفریقای جنوبی از اطلاعاتی که از بیماران گرداوری شده بود شیوع زخم دوازدهه در جمعیت روستایی پایین‌تر از جمعیت شهری بود.

۳. در سنگاپور، هندی‌ها آنتی‌بادی بالاتری نسبت به هلیکوباکتر پیلوری دارند، در حالی که موارد زخم پپتیک در آنها از چینی‌ها پایین‌تر است (لازم به توضیح است که سنگاپوری‌ها از دو نژاد چینی و هندی هستند). اگرچه هلیکوباکتر پیلوری یک علت غالب برای زخم پپتیک در دنیا محسوب می‌شود، به نظر می‌رسد که شیوع زخم معده، زخم دوازدهه و سرطان معده در نقاط مختلف دنیا متفاوت باشد که قابل توضیح با شدت شیوع آن در آن مناطق نیست. البته الگوی استفاده از سیگار و NSAID نیز در آن موثر است. این تغییرات منطقه‌ای احتمالاً وابسته به الگوهای متفاوت شیوع هلیکوباکتر پیلوری است که در مناطق مختلف، ایجاد گاستریت می‌کنند. تغذیه نیز در مناطق مختلف متفاوت است که روی شیوع زخم پپتیک اثر می‌گذارد.

### سن و جنس

سن، نقش مهمی در ایجاد زخم‌های پپتیک معده و دوازدهه دارد. گرچه شیوع زخم‌های دوازدهه به‌طور معمول دو دهه زودتر از زخم‌های معده، به‌ویژه در مردان ظاهر می‌شود، ولی شیوع آن در مردان جوان به‌سرعت کاهش یافته و در افراد مسن، به‌ویژه در زنان، افزایش یافته است. این تغییرات نشان‌دهنده ارتباط مستقیم این بیماری با سن است. به دلیل پیچیدگی موضوع به توضیح چند نکته می‌پردازیم:

۱. میزان ابتلا به میکروب هلیکوباکتر پیلوری با سن افزایش می‌یابد. این در حالی است که در سال‌های اخیر میزان شیوع این عفونت در افراد جوان در کشورهای پیشرفته رو به کاهش نهاده است. علاوه بر آن، بهبود وضع بهداشت فردی و محیطی، استفاده از یخچال و تغییراتی که در رژیم غذایی و کاهش تماس با مواد شیمیایی حاصل شده، می‌تواند نقش مهمی را به‌عنوان عوامل محیطی در کاهش این روند داشته باشد.
۲. عوارض ناشی از مصرف داروهای ضدالتهابی در سنین بالا افزایش می‌یابد و میزان بالای مصرف این داروها هم بیشتر در سنین کهولت است.
۳. مصرف سیگار در جوانان به‌ویژه مردان، کاهش یافته، در حالی که در زنان افزایش یافته است. به نظر نمی‌رسد سیگار نقش مهمی در ایجاد عوارض زخم‌های پپتیک در زنان مسن داشته باشد، ولی آنچه که مسلم است زخم‌های پپتیکی که در مردان شایع بود، امروزه به نسبت مساوی در زن و مرد مشاهده می‌شود.

### توزیع جغرافیایی، نژاد و سایر عوامل اجتماعی

تغییرهای قابل ملاحظه‌ای در میزان شیوع این بیماری در مناطق مختلف جغرافیایی جهان مشاهده می‌شود. در ایران، به علت عدم وجود ثبت کشوری، اطلاعات کافی در این زمینه وجود ندارد و نمی‌توان به آن استناد کرد. ولی توزیع آن در کشورهای دیگر متفاوت است. به‌عنوان مثال، شیوع زخم‌های پپتیک در جنوب هندوستان بیش از مناطق شمالی آن است، ولی مطالعاتی که روی یافته‌های اندوسکوپی انجام شده نشان داد که شیوع آن در شمال بیشتر است. مطالعات دقیقی در این رابطه انجام نگرفته است، ولی میزان شیوع زخم‌های معده و دوازدهه ممکن است در مناطق گوناگون، متفاوت باشد. از جمله آنکه شیوع زخم‌های دوازدهه در هندوستان بیش از زخم‌های معده است، در حالی که در ژاپن شیوع زخم‌های معده بیش از زخم دوازدهه است. علاوه بر آن، زخم‌های دوازدهه در

هندوستان همراه با انسداد و تغییر شکل است درحالی‌که زخم‌های معده در ژاپن همراه با سرطان است. این تغییرات براساس شیوع میکروب هلیکوباکتر پیلوری قابل توجه نیست. زیرا در هر دو منطقه شیوع این میکروب بالاست. علی‌رغم آن، در برخی از کشورهای در حال پیشرفت که میزان پادتن علیه هلیکوباکتر پیلوری بسیار بالاست، زخم‌های پپتیک شایع نیست. در نژاد سیاه، به‌ویژه در جنوب آمریکا، ممکن است شیوع سرطان معده به‌علت گاستریت آتروفیک باشد. از آنجایی‌که عوامل متعدد از جمله شیوع هلیکوباکتر پیلوری، عوامل ژنتیک، بیماری‌زایی میکروب، سیستم دفاعی بدن، مصرف داروهای ضدالتهابی، سیگار و سایر عوامل محیطی در ایجاد زخم‌های پپتیک دخالت دارند، نمی‌توان به‌راحتی نقش عواملی چون نژاد، مذهب و غیره را در آن مشخص ساخت.

### مصرف سیگار

شواهد بسیار قوی وجود دارد که مصرف سیگار به‌عنوان یک عامل خطر در میزان شیوع، تداوم، عود و عوارض زخم‌های پپتیک نقش دارد.

۱. مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده‌اند که در سیگاری‌ها خطر ابتلا به زخم‌های معده و دوازدهه افزایش می‌یابد که ارتباط مستقیم با تعداد مصرف سیگار دارد.
۲. سیگار موجب کاهش بهبود زخم و افزایش عود بیماری می‌گردد.
۳. مصرف سیگار خطر عوارض زخم و نیاز به عمل جراحی را افزایش می‌دهد و کاهش طول عمر بعد از عمل جراحی با سیگار ارتباط دارد.
۴. میزان مرگ ناشی از زخم در سیگاری‌ها بیشتر است و روشن نیست که بالا بودن میزان مرگ در ارتباط با ضایعه‌های قلبی و ریوی است یا زخم. ولی با توجه به مسایل فوق، مصرف سیگار به‌عنوان یک عامل خطر مطرح است. البته امروزه با درمان هلیکوباکتر پیلوری این عامل اهمیت کمتری یافته است.

### رژیم غذایی

در گذشته، رژیم غذایی را عامل ایجاد زخم می‌دانستند و معتقد بودند غذاهای خاصی از جمله مصرف ادویه‌ها و الکل موجب سوءهاضمه می‌شود، ولی تاکنون شواهد علمی که نشان دهد این عوامل سبب ایجاد زخم شده‌اند، به دست نیامده است. کاهش اسیدهای چرب را در رژیم غذایی یکی از عوامل ایجاد زخم دوازدهه می‌دانند که به دلیل کاهش میزان پروستاگلاندین مخاط است. ولی مطالعات متعدد نتوانسته‌اند این ارتباط را به اثبات رسانند. در رابطه با مواد غذایی نظرات متفاوتی وجود دارد. برای مثال، در جنوب هندوستان که مردم بیشتر برنج مصرف می‌کنند میزان زخم دوازدهه بیش از مردم ناحیه شمال است که گندم بیشتری مصرف می‌کنند. نظریه جالب این است که نگهداری مواد غذایی موجب می‌شود پراکسیداسیون چربی که سیتوتوکسیک بوده و زخم ایجاد می‌کند، جایگزین آنتی‌اکسیدانت‌ها شود. به‌نظر می‌رسد تداخل بین میکروب هلیکوباکتر و رژیم غذایی نیاز به بررسی بیشتری دارد، ولی کاهش گلوکوتائین مخاط بوسیله رژیم غذایی حاوی اکسیدانت‌ها ممکن است قابلیت مخاط و تحمل آن را در مقابل تهاجم عوامل میکروبی و رادیکال‌های تولیدشده کاهش داده و ضایعه‌های التهابی ایجاد نماید.

قهوه یک محرک قوی اسید معده است که در بسیاری از افراد سوءهاضمه یا دیس‌پپسی ایجاد می‌کند و گاهی موجب افزایش واکنش می‌شود. ولی شواهد کافی وجود ندارد که ثابت کند قهوه به‌عنوان یک عامل در ایجاد زخم نقش دارد.

## ژن و نقش آن در زخم‌های پپتیک

همراهی زخم‌های پپتیک با نشانگرهای غیرمستقیم ژنتیک گزارش شده است. در افرادی که گروه خونی O دارند خطر ابتلا به زخم دوازدهه بیشتر است. همچنین گزارش‌ها نشان می‌دهند پادتن گروه خونی O دارای گیرندهٔ اپیکال برای میکروب هلیکوباکتر پیلوری است که ممکن است با این مسأله در ارتباط باشد. مطالعات اولیه نشان داد که شیوع زخم‌های پپتیک در افراد خانواده بیشتر است و ۲۰ تا ۵۰ درصد از افرادی که زخم دوازدهه دارند، دارای سابقهٔ خانوادگی زخم دوازدهه هستند. درحالی‌که سابقهٔ زخم پپتیک در افرادی که سابقهٔ خانوادگی ندارند، ۵ تا ۱۵ درصد است. میزان زخم دوازدهه نسبت به زخم معده در وابستگان درجه اول، سه برابر بیشتر است. باید در نظر داشت که در شکل خانوادگی، میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری در افراد خانواده به‌صورت تجمعی مشاهده می‌شود.

## هلیکوباکتر پیلوری

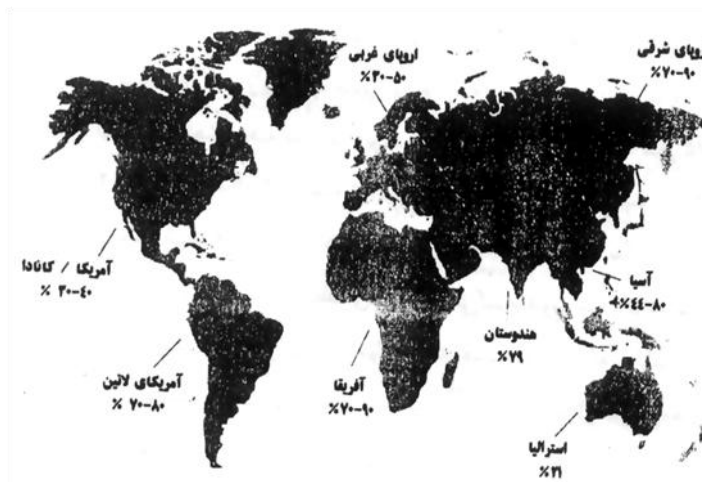
پس از کشف میکروب هلیکوباکتر پیلوری توسط وارن و مارشال، در زمینهٔ نقش این میکروب در پاتوژنز بیماری‌های دستگاه گوارش فوقانی از جمله گاستریت حاد و مزمن، زخم معده، زخم دوازدهه، گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی و در نهایت سیر موارد مذکور به سوی سرطان معده و لنفوم معده، مطالعات گسترده‌ای انجام شده است. امروزه اعتقاد بر این است که حدود ۹۰٪ از زخم‌های دوازدهه و ۷۰٪ از زخم‌های معده ناشی از میکروب هلیکوباکتر پیلوری است. بین ۷۰-۵۰ درصد از افراد جامعه به این میکروب مبتلا هستند و یکی از شایع‌ترین عفونت‌هایی است که جامعه بشری به آن آلوده است. سازمان جهانی بهداشت این میکروب را به‌عنوان کارسینوژن در سرطان معده شناخته است. نقش این میکروب در ایجاد زخم‌های معده و دوازدهه ثابت شده است و مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که درمان این میکروب همزمان با بهبود زخم، از عوارض آن نیز از جمله خون‌ریزی، انسداد، سوراخ شدن و از عمل‌های جراحی و در نهایت از عود زخم جلوگیری می‌کند. بر این اساس، میزان مرگ و میزان بستری در بیمارستان و ابتلاء به زخم دوازدهه و معده ناشی از این میکروب، به‌تدریج رو به کاهش است. این میکروب یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی انسان است و میکروبی است گرم منفی، متحنی-شکل با رشد آهسته در محیط بی‌هوازی که به‌شدت متحرک است. از ویژگی‌های مهم این میکروب تولید فراوان اوره‌آز است. این آنزیم برای کولونیزاسیون میکروب حیاتی است و به‌عنوان نشانگر مهمی در تشخیص این عفونت چه به‌صورت آزمون اوره‌آز موضعی و چه به‌صورت آزمون تنفسی به‌کار برده می‌شود. اوره‌آز اساس آزمون‌های سرم‌شناختی این ارگانسیم است و برای مخاط معده نقش تروفیک دارد. این میکروب به‌طور معمول در خارج سلول مشاهده می‌شود و از این طریق موجب التهاب‌های وسیع در معده می‌گردد که در تمام عمر بیمار تداوم پیدا می‌کند، مگر اینکه تحت درمان واقع شود.



## اپیدمیولوژی هلیکوباکتر پیلوری

مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که حدود ۵۰٪ از جمعیت دنیا به این میکروب مبتلا هستند و میزان ابتلا در زن و مرد یکسان است. این میکروب در تمام دنیا پراکنده است و از منطقه‌های به منطقه دیگر و از کشوری به کشور دیگر متفاوت است. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، میزان آلودگی در کشورهای در حال پیشرفت بیش از کشورهای پیشرفته است. برای مثال در استرالیا این میزان ۲۱٪ است، در حالی که در چین و هندوستان به ترتیب ۶۶٪ و ۷۹٪ است. بررسی تفاوت شیوع در کشورها نشان می‌دهد که بیشتر آلودگی‌ها در زمان کودکی رخ می‌دهد و با افزایش سن افزایش می‌یابد.

در شهر گوندینگ چین، میزان ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری در کودکان زیر ده سال ۳۹٪ است، در حالی که در استرالیا این میزان به ۴٪ تقلیل می‌یابد. پس از ده سالگی میزان آلودگی بین ۰/۵ تا ۲ درصد در سال افزایش پیدا می‌کند. در ایران، شیوع هلیکوباکتر در گروه سنی ۷ تا ۱۸ ساله ۴۰/۹٪ است که با نسبت ۳٪ از سن ۷ تا ۱۸ سالگی افزایش می‌یابد. بهبود شرایط اقتصادی و اجتماعی و شرایط بهتر زندگی موجب کاهش میزان ابتلا در جوانان در کشورهای صنعتی شده است. طبق مطالعه‌ای که در ژاپن و کره جنوبی انجام گرفته است، بتدریج که شرایط اقتصادی و زندگی در جامعه بهبود می‌یابد، میزان آلودگی هم کاهش یافته است. در ژاپن میزان ابتلا در افراد بالاتر از ۴۰ سال ۷۵٪ است، در حالی که در افراد ۳۰ تا ۳۹ ساله ۴۲٪ و ۲۰ تا ۲۹ ساله ۲۶٪ است. در ایران میزان شیوع در گروه سنی بیش از ۴۵ سال ۷۵/۶٪ و در گروه ۱۹ تا ۴۵ ساله ۶۸٪ است. شیب افزایش شیوع هلیکوباکتر، در گروه سنی بالای ۴۵ سال ۱٪ است.



شکل ۱- شیوع عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در سطح دنیا

شیوع این میکروب در انسان برحسب سن و منطقه‌ای که زندگی می‌کند، متفاوت است. در کشورهای در حال پیشرفت، بیشتر، کودکان و جوانان مبتلا هستند درحالی‌که در کشورهای پیشرفته، میزان ابتلا به سن بستگی دارد. طبق مطالعه‌ای که در ایران انجام شده است (۲۶)، در زیر ۱۸ سال بین گروه‌های مختلف سنی تفاوت معنی‌داری وجود دارد و این تفاوت را در سن بالای ۱۸ سال نمی‌توان یافت. هر دو عامل محیط و ژنتیک در ایجاد این بیماری مؤثر است.

**۱- عوامل محیطی:** همان‌طور که اشاره شد، ابتلا به این میکروب در زمان کودکی اتفاق می‌افتد و میزان ابتلا در بزرگسالان ۰/۳ تا ۰/۵ درصد در سال است. عامل مهم در ابتلا به این میکروب، شرایط اقتصادی و اجتماعی افراد است. مطالعات نشان داده‌اند که میزان شیوع در افراد خانواده‌های پرجمعیت و کسانی که از وسایل یکدیگر استفاده می‌کنند، بیشتر است. نبود بهداشت فردی و اجتماعی، نقش مهمی در گسترش بیماری دارد. اگر شرایط اقتصادی، اجتماعی و منطقه‌ای که فرد در آن زندگی می‌کند از نظر بهداشتی بهبود یابد، این میزان به همان نسبت کاهش می‌یابد.

**۲- عوامل ژنتیک:** عوامل ژنتیک می‌توانند نقش مساعدکننده‌ای در ابتلای بیماری داشته باشند. مطالعه‌هایی که روی دوقلوهای تک‌تخمکی انجام گرفته است نشان می‌دهد که میزان ابتلای آنها بیش از افراد همسن است. این مطالعه نتایج پژوهش‌های قبلی در مورد نقش ژن در زخم‌های پپتیک را مورد تأیید قرار می‌دهد.

**۳- تحصیلات:** میزان آلودگی و دانش افراد نقش مهمی در شیوع میکروب هلیکوباکتر پیلوری دارد. در یک مطالعه نسبت معکوس بین سطح تحصیلات و میزان آلودگی نشان داده شده است.

## راه‌های سرایت

انتقال این میکروب از طریق آب در کشورهای پرو و کلمبیا به اثبات رسیده است. ولی راه اصلی انتقال این میکروب از طریق انسان به انسان است و این امر در مطالعاتی که در اردوگاه‌ها و خوابگاه‌ها، افراد خانواده و جمعیت‌های گوناگون انجام گرفته، ثابت شده است. این انتقال نه تنها از پدر و مادر به فرزندان است، بلکه در سایر افراد خانواده هم مشاهده می‌شود. اینکه چگونه این میکروب انتقال پیدا می‌کند، مشخص نیست، ولی بیشترین امکان از طریق مدفوع به دهان است. این میکروب را در مدفوع از طریق انجام PCR و کشت مشاهده نموده‌اند. امکان دیگر انتقال از طریق دهان به دهان است. این میکروب را در پلاک‌های دندان و لثه مشاهده کرده‌اند. همچنین این میکروب ممکن است از طریق محتویات معده به دهان انتقال پیدا کند. بنابراین، هر عاملی که موجب شود محتویات معده به دهان انتقال یابد، می‌تواند در سرایت این میکروب نقش داشته باشد. با وجود مطالعات گسترده‌ای که انجام شده است، هنوز راه‌های انتقال این بیماری به‌طور قطعی مشخص نیست. درحالی‌که اقدام‌های پیشگیری از سرایت بیماری بستگی به شناخت راه‌های دقیق انتقال این میکروب دارد.

## بیماری‌زایی

این میکروب در بدن به دو شکل عفونت حاد و مزمن مشاهده می‌شود. شکل حاد گرچه نادر است، ولی در بسیاری از مطالعات تجربی و اپیدمیولوژی مشاهده شده است. ولی آنچه اهمیت دارد نوع مزمن آن است که منجر به گاستریت مزمن و زخم‌های معده و دوازدهه می‌شود (۳۵-۳۷). عواملی را که در بیماری‌زایی این میکروب نقش دارند، می‌توان به دو دسته ۱- عوامل مربوط به کولونیزاسیون و ۲- عوامل مربوط به ایجاد ضایعه در مخاط، تقسیم‌بندی کرد.

## کولونیزاسیون

عواملی که در کولونیزاسیون میکروب نقش دارند به این ارگانسیم اجازه می‌دهند با وجود عوامل دفاعی و محیط اسیدی، این میکروب بتواند در سطح مخاط معده حضور پیدا کند، تداوم یابد و ایجاد ضایعه نماید. عوامل مؤثر در کولونیزاسیون عبارتند از:

۱- **تحرک:** منحنی شکل بودن همراه با فلاژل‌های آن، این میکروب را قادر می‌سازد تا به سرعت حرکت کند و خود را از مناطقی که pH پایین دارند به منطقه‌ای که pH نزدیک طبیعی است برساند تا محیط رشد مناسب را فراهم آورد. شکل کم‌تحرک آن خاصیت بیماری‌زایی چندانی ندارد.

۲- **اوره‌آز:** این میکروب بیش از سایر ارگانسیم‌ها قادر به ترشح آنزیم اوره است و برای کولونیزه شدن نقش اساسی دارد، به نحوی که بدون آن قادر به فعالیت در محیط اسید نیست. ولی ساز و کار اصلی آن نامشخص است.

۳- **ایجاد هیپوکلریدری:** یکی از مراحل حیاتی میکروب برای ایجاد عفونت، گذشتن از سد اسید معده است. در مواردی که عفونت به صورت حاد مشاهده می‌شود، میزان ترشح اسید کاهش می‌یابد. اینکه هلیکوباکتر پیلوری چگونه موجب کاهش موقت اسید می‌شود، مشخص نیست. ولی واسطه‌هایی از جمله پروتئین‌های مهارکننده، اسید، لیپوپلی ساکاریدها و سیتوکین‌های ترشح‌شده در مخاط در آن نقش دارند.

۴- **چسبندگی:** توانایی میکروب در اتصال به سلول‌های اپیتلیال معده موجب می‌شود تا با وجود حرکات سریع معده و ریزش سلول‌های اپیتلیال و ترشح‌های معده، بتواند در سطح اپیتلیال حضور پیدا کند و بیماری ایجاد نماید. چسبندگی نقش مهمی در ایجاد سم و تجمع لکوسیت‌ها و سایر عوامل التهابی بر سطح مخاط دارد. اتصال به سطح اپیتلیال ناشی از فیبریل‌های میکروب است که با گیرنده‌های کربوهیدرات در سطح سلول‌های مخاطی یک پیوند محکم ایجاد می‌کند (۴۲، ۴۳). عدم توانایی در ایجاد اتصال به مخاط معده، مانع ایجاد بیماری می‌شود. علاوه بر آن، این میکروب دارای آنزیم Atpase است که از نوسان‌های شدید pH از جمله محیط اسیدی و قلیایی جلوگیری می‌کند و این کار را از طریق کاتالیز:  $H^+ / NH_4^+$  انجام می‌دهد تا pH مناسب ایجاد شود و تداوم پیدا کند.

## ضایعه‌های مخاطی

عوامل متعددی در ایجاد ضایعه‌های مخاطی و زخم نقش دارند که مهم‌ترین آنها عبارتند از لیپوپلی ساکارید، که یک گلیکولیپید است و در لایه‌های پوششی میکروب‌های گرم منفی مشاهده می‌شود. این ترکیب موجب تحریک و آزاد شدن سیتوکین و ایجاد مواد اندوتوکسین می‌شود. نقش دیگر لیپوپلی ساکارید دخالت در لامیناسیون سلول اپیتلیال و جلوگیری از سد مخاطی، مهار سنتز ماده ترشح مخاط و تحریک ترشح پپسینوژن است. گفته می‌شود این آثار در هلیکوباکتر پیلوری کمتر از اشرشیاکولی است.

**عوامل فعال کننده لکوسیت** - هلیکوباکتر پیلوری ماده‌ای سمی تولید می‌کند که موجب واکنش‌های سیستم ایمنی می‌شود. این ماده بوسیله ژنی کد می‌شود که  $Vac A^1$  نامیده می‌شود. پروتئین دیگری که اثرهای سمی نیز دارد و توسط این میکروب ترشح می‌شود به  $Cag A^2$  موسوم است که ژن  $Cag A$  آنرا سنتز می‌کند. ارتباط تنگاتنگی بین این ماده سمی و ضایعه‌های التهابی از جمله گاستریت، زخم معده و دوازدهه و کارسینوم معده وجود دارد. شایان یادآوری است که تمام میکروب‌های هلیکوباکتر پیلوری دارای ژن‌های  $Vac A$  و  $Cag A$  نیستند. میکروب هلیکوباکتر دارای دو نوع پروتئین شوک نیز می‌باشد که نقش پادگنی قوی دارند، ولی اهمیت آن در بیماری‌زایی مشخص نیست.

**عفونت مزمن** - میکروب هلیکوباکتر پیلوری بعد از ورود به معده و اتصال به جدار معده منجر به یک سری نقل و انتقال‌ها می‌شود که در نهایت گاستریت مزمن، زخم معده، زخم دوازدهه و سایر ضایعه‌ها را ایجاد می‌کند. گفته می‌شود این میکروب تا آخر عمر در محیط معده باقی می‌ماند، مگر اینکه با درمان ریشه‌کن شود. این میکروب ابتدا منجر به تخریب سلول‌های مخاطی و سپس با موادی که ترشح می‌کند، موجب تجمع عوامل التهابی از جمله پلی‌مرفونوکلترها، اتوزینوفیل‌ها و منونوکلترها می‌گردد که شامل سلول لنفوسیت‌های T و B، مونوسیت‌ها و پلاسموسیت‌ها است. این عوامل منجر به ضایعه‌های فولیکولر لنفاوی در مخاط معده شده و ضایعه Malt یعنی همراهی لنفونیدهای بافتی را در مخاط معده ایجاد می‌کنند. در بیوپسی که از مخاط معده به‌عمل می‌آید تجمع پلی‌مرفونوکلترها، لنفوسیت‌ها و فولیکول‌های لنفونیدی مشاهده می‌شود. در بیمارانی که دچار زخم دوازدهه هستند، ضایعه التهابی در آنتروم معده شدید است. درمان این میکروب ابتدا منجر به از بین رفتن پلی‌مرفونوکلترها و به تدریج سایر سلول‌های التهابی می‌گردد.

**واسطه‌های التهابی** - میکروب هلیکوباکتر پیلوری موجب تحریک و ترشح بسیاری از واسطه‌ها به‌صورت مستقیم از طریق تولیدهای میکروبی از جمله لیپوپلی ساکارید،  $Vac A$  و عامل فعال‌کننده نوتروفیل و پورین و یا از طریق ایجاد ضایعه‌های مخاطی می‌شود. در پاسخ به این تحریک‌ها انترلوکین‌های  $IL-1$ ،  $IL-6$ ،  $TNF-\alpha$  باعث تجمع نوتروفیل‌ها در محل ضایعه می‌شوند. علاوه بر آن، متابولیت‌های رادیکال اکسیژن منجر به

<sup>1</sup> *Vacuolating cutotoxic*

<sup>2</sup> *Cytotoxic Associated Gene*

ضایعه‌های مخاطی و تجمع درشتخوارها می‌گردند که به دنبال آن نفوذپذیری افزایش می‌یابد و تخریب سلول ایجاد می‌شود.

**سیر طبیعی عفونت مزمن** - بیشتر افراد مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری، بدون علامت هستند و زخم‌های پپتیک در یک ششم از موارد ایجاد می‌شود. ضایعه‌های دیگر از جمله گاستریت آتروفیک، سرطان معده و لنفوم معده با شیوع کمتر حاصل این عفونت مزمن هستند. هلیکوباکتر در برخی از افراد منجر به گاستریت سطحی می‌شود که با گذشت زمان به گاستریت آتروفیک تبدیل می‌شود. گاستریت سطحی ممکن است به سه شکل مشاهده شود. نوع «الف»، شکل واضح گاستریت ناحیه‌ی تنه است. در نوع «ب» بیشتر گاستریت در ناحیه آنتروم است و نوع «الف» و «ب» که هم در آنتروم و هم در تنه مشاهده می‌شود. شیوع این سه شکل به ترتیب ۳۱٪، ۴۵٪ و ۲۴٪ است. پیشرفت عارضه منجر به کاهش اسید معده و کاهش حضور میکروب می‌شود که در بیوپسی ممکن است حضور میکروب به سختی ثابت شود، ولی آزمون‌های سرم‌شناختی مثبت خواهد بود.

## پیشگیری و کنترل

مهم‌ترین نکته در پیشگیری اولیه از زخم‌های پپتیک، عدم استفاده از NSAIDها در موارد غیرضروری و تشخیص و درمان عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در افراد در معرض خطر است. در بیمارانی که به هر دلیل به تشخیص پزشک مجبور به دریافت NSAID در درازمدت هستند، سرکوب اسید معده با استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده H<sub>2</sub> یا بازدارنده‌های پمپ پروتون به منظور کاهش احتمال زخم پپتیک پیشنهاد می‌شود. میزوپروستول که یک آنتاگونیست صنایعی پرستاکلاندین است نیز انتخاب دیگری است.

هلیکوباکتر پیلوری در بعضی از بیماران به سختی تشخیص داده می‌شود. آزمایش‌های منفی کاذب از مشکلات تشخیصی مهم این عفونت است. نتایج منفی کاذب در آزمایش‌های سرولوژی حداقل در ۱۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد. منفی کاذب نتیجه استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، مهار کننده‌های پمپ پروتون<sup>۱</sup> و بیسموت است که در درمان بیماران مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری استفاده می‌شود. همینطور خون‌ریزی‌های دستگاه گوارش حساسیت آزمون اوره را کاهش می‌دهد. به هر حال قدم بعد از تشخیص عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، درمان فرد و به عقیده بسیاری از پژوهشگران، خانواده‌ی او برای از بین بردن هلیکوباکتر پیلوری است.

تشخیص قطعی زخم پپتیک، با استفاده از آندوسکوپی است و مراحل بعدی درمان با توجه به وجود یا عدم وجود عفونت هلیکوباکتر پیلوری است (الگوریتم ۱). درمان زخم‌های پپتیک نیز بر پایه درمان عفونت زمینه‌ای هلیکوباکتر پیلوری (در صورت وجود)، حذف NSAIDها از رژیم دارویی، سرکوب اسید معده و توجه ویژه به پیشگیری از عوارض زخم‌ها (مانند سوراخ شدن معده) برنامه‌ریزی می‌شود، ولی عمل جراحی در بعضی موارد اجتناب‌ناپذیر است. مصرف بی‌رویه NSAIDها به‌طور فزاینده‌ای باعث مقاومت و پیچیدگی زخم‌ها به درمان

<sup>1</sup> Proton-pump inhibitors (PPIs)

می‌شود. در ارزیابی بیماران مهم است که حالت منفی کاذب هلیکوباکتر پیلوری تشخیص داده شود و مصرف پنهانی NSAID ها مورد توجه قرار گیرد.

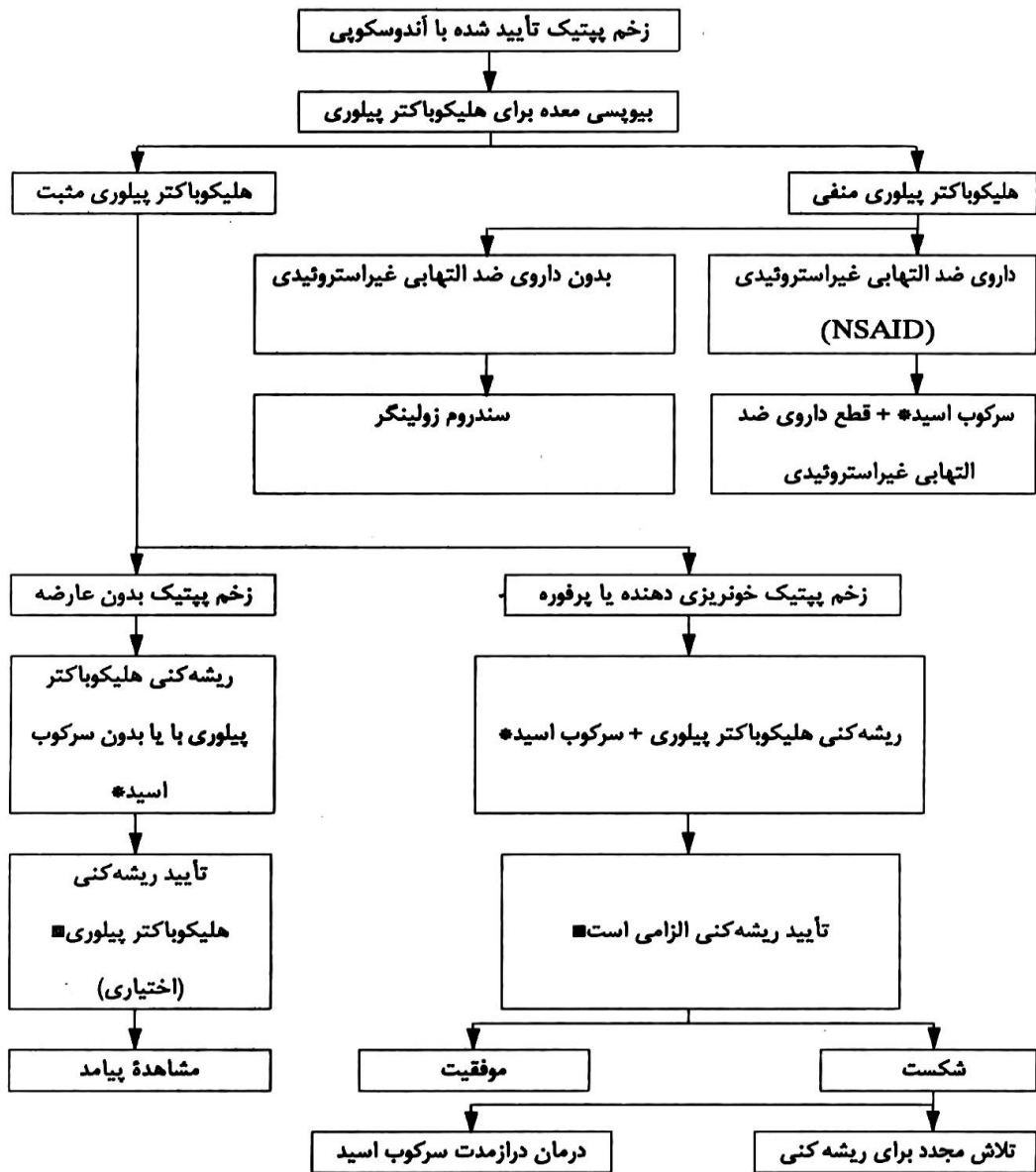
مبتلایان به هلیکوباکتر پیلوری و ترشح پایین اسید ممکن است در برابر عوارض NSAID محافظت شوند. در حالی که مبتلایان به زخم پپتیک فعال یا بدون علامت در معرض خطر بالای عوارض NSAID قرار دارد. ۱ تا ۴ درصد بیماران با عفونت هلیکوباکتر پیلوری که سابقه زخم ندارند، در اندوسکوپی غربالگری، زخم‌های پپتیک خاموش دارند. این گروه احتمالاً بیمارانی هستند که در معرض بیشترین خطر عوارض NSAID هستند. در پژوهشی بیماران به دو گروه تقسیم شدند، گروهی که هلیکوباکتر پیلوری در آنها ریشه‌کن شده بود و گروهی که هلیکوباکتر پیلوری در آنها ریشه‌کن نشده بود. در ۲۶٪ از بیمارانی که عفونت هلیکوباکتر پیلوری داشتند، زخم با مصرف ۸ هفته NSAID دیده شد. در حالی که در گروه با درمان ریشه‌کنی موفق هلیکوباکتر پیلوری فقط در ۳٪ موارد زخم پیدا شد. در مطالعه دیگری بیمارانی که سوءهاضمه یا سابقه زخم داشتند برای ۶ ماه تحت درمان NSAID قرار گرفتند. در این بیماران دیده شد که زخم در ۳۶٪ بیماران گروه شاهد به وجود آمد، در حالی که در آن گروهی که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری انجام شده بود، زخم فقط در ۱۲٪ موارد دیده شد. عوارض ناشی از زخم در گروه شاهد ۲۷٪ و در گروه با ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری فقط ۴٪ بود. در یک مطالعه، بیماران هلیکوباکتر پیلوری مثبت با سابقه خونریزی زخم، روی NSAID با دوز پایین آسپرین و امپرازول درمانی قرار داده شدند. در بیمارانی که آسپیرین با دوز پایین مصرف می‌کردند، خطر عود خونریزی در گروهی که امپرازول می‌گرفتند با گروهی که هلیکوباکتر پیلوری در آن‌ها ریشه‌کن شده بود فرق معنی‌داری نداشت. در مقابل، بیمارانی که دوز معمول NSAID را ۶ ماه پس از خونریزی ادامه دادند، خطر خونریزی در گروهی که هلیکوباکتر پیلوری آنها ریشه‌کن شده بود، ولی در گروهی که مهارکننده پمپ پروتون مداوم گرفته بودند، ۴٪ بود. در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به تنهایی نتیجه بیماری را در کسانی که آسپیرین با دوز کم می‌گرفتند، بهبود بخشید. البته این مطالعه قابل تعمیم نیست، زیرا از ۹ بیمار که به دنبال ریشه‌کنی دچار عود عوارض شدند، ۴ بیمار همچنان عوارض هلیکوباکتر پیلوری داشتند و ۲ بیمار همچنان NSAID مصرف می‌کردند. برخی از متخصصان توصیه می‌کنند در بیمارانی که هیچ عارضه‌ای ندارند یا سابقه عوارض زخم را دارند، قبل از شروع NSAID، آزمون شناسایی هلیکوباکتر پیلوری انجام گیرد و در صورت مثبت بودن، برای درمان آن اقدام شود. در صورتی که برخی دیگر به صورت روتین این کار را توصیه نمی‌کنند، زیرا درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری هزینه زیادی دارد. نویسندگان این متن توصیه می‌کنند قبل از شروع NSAID حداقل آزمون شناسایی هلیکوباکتر پیلوری برای بیمار انجام شود و سپس در خصوص درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری تصمیم‌گیری شود. برخی از موارد زخم که هلیکوباکتر پیلوری منفی و NSAID منفی هستند، می‌توانند به عللی مثل گاسترینوما و عفونت ویروسی مربوط باشند، ولی بقیه موارد بدون علت مشخص هستند. این نکته که آیا شیوع یا تظاهر زخم‌های هلیکوباکتر پیلوری منفی و NSAID منفی در کنار زخم‌های هلیکوباکتر پیلوری مثبت در حال افزایش است یا نه، مورد بحث است. همچنین مشخص نیست که آیا این زخم‌های هلیکوباکتر پیلوری منفی و NSAID منفی پیامد

بدتری دارند یا اینکه پیامد بدتر آنها به‌خاطر همراهی با بیماری‌های دیگر است که خود این بیماری‌ها پیامد بدی دارند.

سه عارضه شایع زخم‌های پپتیک عبارتند از خونریزی، انسداد (به ویژه تنگی پیلور) و سوارخ شدگی<sup>۱</sup>. بدیهی است که تشخیص و درمان به موقع زخم‌های پپتیک، موثرترین راه پیشگیری از این عوارض است. در صورت وقوع عارضه، بررسی بیمار در اورژانس و تعیین مسیر درمان با توجه به شرایط وی، همچنین داوطلب کردن بیمار برای جراحی اورژانس باید در نظر گرفته شود.

---

<sup>۱</sup> Perforation



\* آنتاگونیست گیرنده H<sub>2</sub> یا مهار کننده پمپ پروتون.  
 ■ تکرار آندوسکوپی برای تأیید بهبود زخم معده.



1. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:614-20.
2. Feldman M, Barnett C. Fasting gastric pH and its relationship to true hypochlorhydria in humans. *Dig Dis Sci* 1991; 36:866-9.
3. Janssen M, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 362-5.
4. Reid J, Taylor TV, Holt S, Heading RC. Benign gastric ulceration in pernicious anemia. *Dig Dis Sci* 1980; 25:148.
5. Goldschmiedt M, Peterson WL, Vuitch F, Feldman M. Postbulbar duodenal ulcer in a patient with pentagastrin-fast achlorhydria. *Gastroenterology* 1989; 97:771-4.
6. Sipponen P. Chronic gastritis and ulcer risk. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 193-6.
7. Lewin KJ, Riddell RH, Weinstein WM. Peptic ulcer disease in gastrointestinal pathology and its clinical implications. New York. Igaku-Shoin 1992; PP. 570-87.
8. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 59-69.
9. Kurata JH, Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol*. 1984;13:289-307.
10. Rosenstock SJ, Jorgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County: a prospective cohort study. *Gut* 1995; 36:819-24.
11. Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:3-12.
12. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 159:23-31.
13. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:563-71.
14. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359:14-22.
15. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:130-42.
16. Rotter JI. Peptic ulcer. In: *The principles and practice of medical genetics*, Emery AEH, Rimoin DL (Eds), Churchill Livingstone, New York 1983. p.863.
17. Mertz HR, Peterson WL, Walsh JH. "Familial hyperpepsinogenemia" and *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:943-6.
18. Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:98-101.
19. Hiatt RA, Kaufman L. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a defined northern California population. *West J Med* 1988; 149:541-6.
20. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84-8.
21. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111:597-603.
22. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:8-15.

23. Soll AH, Weinstein WM, Kurata JH, McCarthy D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-19.
  24. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. H.pylori, the most common bacterial infection in Africa: A random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 28-30.
  25. McCarthy DM. Smoking and ulcers: time to quit [Editorial]. *N Engl J Med* 1984; 311:726.
  26. Ross AHM, Smith MA, Anderson JR, Small WP. Late mortality after surgery for peptic ulcer. *N Engl J Med* 1982; 307:519-22.
  27. Grant HW, Palmer KR, Riermesma RR, Oliver MF. Duodenal ulcer is associated with low dietary linoleic acid intake. *Gut* 1990; 31: 997-8.
  28. Tovey FI, Jayaraj AP, Lewin MR, Clark CG. Diet: Its role in the genesis of peptic ulceration. *Dig Dis* 1989; 7: 309-23.
  29. Cohen S, Booth GH. Gastric acid secretion and lower esophageal sphincter pressure in response to coffee and caffeine. *N Engl J Med* 1975; 293: 897-9.
  30. Rotter JI. Peptic ulcer In: Emery AEH, Rimoin DL (eds.), *The Principles and Practice of Medical Genetics*. New York, Churchill Livingstone 1983; PP. 863-8.
  31. McConnell RB. Peptic ulcer: Early genetic evidence-families, twins, and markers. In: Rotter JI, Samloff IM, Rimoin DL (eds.), *The Genetics and Heterogeneity of Common Gastrointestinal Disorders*. New York. Academic Press 1980;
  32. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [Letter]. *Lancet* 1983; 1273-4.
  33. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-6.
  34. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
  35. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:73-88.
  36. Graham DY, Adam E, Reddy GT, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India: Comparison of developing and developed Countries. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1084-8.
۳۷. زالی م، ابروانی ش، رئوفی م، نوروزی آ. شیوع هلیکوباکتر پیلوری در سه گروه سنی ۱۸-۷ سال، ۴۵-۱۹ سال و بالای ۴۵ سال در جامعه سالم شهر تهران. هشتمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران. سال ۱۳۷۸ بانک رایانه‌ای کنگره‌ها، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، ویرایش چهارم، زمستان ۱۳۷۸، ص ۴-۱۷۳۲.
38. Malaty HM, Evans DG, Evans D Jr, Graham DY. *Helicobacter pylori* in Hispanic: Comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992; 103: 813-6.
  39. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992; 102:41-6.
  40. Kuipers EJ, Pena AS, Van Kamp G, et al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:328-31.
  41. Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, et al. When is *Helicobacter Pylori* infection acquired? *Gut* 1993; 34: 1681-2.
  42. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences, a study of twins. *Ann Intern Med* 1994; 120:982-6.
  43. Hulten K, Han SW, Enroth H, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110: 1031-5.
  44. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: Public health implications. *Infect Immun* 1994; 62: 2367-74.

45. Webb PM, Knight T, Elder JB, et al. Is *Helicobacter pylori* transmitted from cats to humans? *Helicobacter* 1996; 1: 79-81.
46. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142:436-9.
47. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:192-9.
48. Morris AJ, Alt MR, Nicholson GI, et al. Long-term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1997; 114:662-3.
49. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1989; 57: 1119-25.
50. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. The proton pump inhibitor omeprazole inhibits acid survival of *Helicobacter pylori* by a urease-independent mechanism. *Gastroenterology* 1994;107: 1573-8.
51. Eaton KA, Morgan DR, Brooks C, Krakowka S. Essential role of urease in the pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in antobiotic piglets. *Infect Immun* 1989; 59: 2470-5.
52. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric acid: Biologic and therapeutic implications. *Gastroenterology* 1996; 110:926-38.
53. Logan RP. Adherence and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:3-15.
54. Crowe SE, Alvarez L, Dytoc M, et al. Expression of Interleukin 8 and CD54 by human gastric epithelium after *Helicobacter pylori* infection in vitro. *Gastroenterology* 1995; 108:65-74.
55. Boren T, Falk P, Roth KA, et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993; 262:1892-5.
56. Moran AP. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10:39-50.
57. Evans DJ Jr, Evans DG, Takemura T, et al. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infect Immun* 1995; 63:2213-20.
58. Neilsen H, Andersen LP. Chemotactic activity of *Helicobacter pylori* sonicate for human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *Gut* 1992; 33:738-42.
59. Blaser MJ. Role of *VacA* and the *CagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:73-7.
60. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: Cohort follow-up. *Cancer Res* 1990; 50:4737-40.
61. Villako K, Kekki M, Maaros HI, et al. Chronic gastritis: Progression of inflammation and atrophy in a six-year endoscopic follow-up of a random sample of 142 Estonian urban subjects. *Scand J Gastroenterol* 1991; 186: 135-41.
62. Kuipers EJ, Uytendinck AM, Pena AS, et al. Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345:1525-1528.
63. Ihamaki T, Kekki M, Sipponen P, Siurala M. The sequelae and course of chronic gastritis during a 30- to 34-year bioptic follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:485-91.
64. Haruma K, Komoto K, Kawaguchi H, et al. Pernicious anemia and *Helicobacter pylori* infection in Japan: Evaluation in a country with a high prevalence of infection. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1107-10.
65. Berstad K, Berstad A. *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:561-7.
66. Varis O, Valle J, Siurala M. Is *Helicobacter pylori* involved in the pathogenesis of the gastritis characteristic of pernicious anemia? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:705-8.

## بیماری‌های التهابی روده

دکتر محمدرضا زالی، دکتر محسن نوروزی‌نیا

بیماری‌های التهابی روده<sup>۱</sup> در واقع توصیفی است از دو بیماری اصلی کولیت اولسروز و کرون که علی‌رغم وجود تشابه در علائم بالینی، دارای شرایط پاتولوژی متفاوتی بوده و هر کدام از این بیماری‌ها رفتار خاص خود را دارند. اگر چه پاتوژن بیماری‌های التهابی روده هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است، سه پایه عوامل خطر محیطی، ژنتیک و ایمونولوژی را برای پاتوژن آن در نظر گرفته‌اند. ارتباط منطقی بین این سه پایه به این صورت است که اگر فردی از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به بیماری‌های التهابی روده باشد و در معرض عوامل خطر قرار گیرد، عملکرد سیستم ایمنی او مختل خواهد شد و در نتیجه به این بیماری مبتلا می‌شود.

بیماری کولیت اولسروز، فقط روده بزرگ را درگیر می‌کند و بیماران با شکایت‌های گوارشی از قبیل اسهال، خونریزی از مقعد، تنیسوموس<sup>۲</sup>، دفع موکوس و درد کرامپی شکم مراجعه خواهند کرد. بیماری کرون می‌تواند سرتاسر دستگاه گوارش را از دهان تا مقعد گرفتار کند. شکایت‌های این بیماران هنگام مراجعه بیشتر شامل درد شکمی در یک چهارم تحتانی راست شکم، اسهال، تب خفیف، کاهش وزن و علائم سوء جذب است. تظاهرات آزمایشگاهی مربوط به بیماری‌های التهابی روده غیراختصاصی است و شامل کاهش هموگلوبین خون، کاهش سطح آلبومین، افزایش ESR، مثبت شدن CRP و لکوسیتوز است. این گروه بیماران، تظاهرات خارج روده‌ای را نیز در دستگاه‌های مختلف بدن نشان خواهند داد. برای مثال، تظاهرات درماتولژیک بیماری التهابی روده شامل اریتماتوز<sup>۳</sup>، پیودرما گانگرنوزوم<sup>۴</sup> و استوماتیت آفتی خواهد بود. در زمینه روماتولژیک بیماران می‌توانند دچار آرتریت مفصلی پریفرال، اسپوندیلیت آنکیلوزان<sup>۵</sup> یا ساکروایلئیت<sup>۶</sup> باشند. تظاهرات چشمی این بیماران شامل اپی‌اسکلریت<sup>۷</sup>، کونژونکتیویت<sup>۸</sup>، اوئیت قدامی و تظاهرات کبدی- صفراوی شامل استئاتوز کبدی<sup>۹</sup>، کلانژیت اسکروز اولیه<sup>۱۰</sup>، سنگ‌های صفراوی و پری کلانژیت<sup>۱۱</sup> می‌شوند. از جمله مشکلات دیگر بیماران، گرفتاری‌های اورولوژیک از قبیل سنگ‌های ادراری، انسداد حالب‌ها و فیستول‌های ادراری است. شایان ذکر است که به‌طور کلی شیوع تظاهرات خارج

<sup>1</sup> Inflammatory Bowel Diseases

<sup>2</sup> Tenismus

<sup>3</sup> Erythematous

<sup>4</sup> Pyoderma gangrenosum

<sup>5</sup> Ankylosing spondylitis

<sup>6</sup> Sacroiliitis

<sup>7</sup> Episcleritis

<sup>8</sup> Conjunctivitis

<sup>9</sup> Hepatic steatosis

<sup>10</sup> Primary cholangitis sclerosing

<sup>11</sup> Pericholangitis

روده‌ای بیماری التهابی روده در بیماری کرون بیشتر است. شیوع بیماری‌های التهابی روده بنا به گواهی متخصصان گوارش در کشور ما رو به فزونی است و از آنجایی که این بیماری‌ها سبب ایجاد عوارض متعدد و پایین آمدن کیفیت زندگی بیمار می‌گردد، نیاز به توجه بیشتری دارد. اگر چه مرگ مستقیماً به علت بیماری‌های التهابی روده در حال حاضر امر شایعی نیست، ولی این بیماری همچنان باعث از کارافتادگی و ابتلا، به‌ویژه در افراد جوان می‌شود که پتانسیل رشد، تحصیل و اشتغال دارند. این مساله بار اجتماعی و اقتصادی زیادی به جامعه تحمیل می‌کند.

## اپیدمیولوژی توصیفی

### شیوع و بروز

بروز، تعداد موارد جدید در طول فاصله زمانی مشخص است و به‌صورت میزان بروز (در مورد بیماری‌های التهابی روده تعداد موارد جدید بیماری به‌ازای ۱۰۰ هزار نفر در سال) بیان می‌گردد. صدها مقاله در مورد بروز بیمار کرون و کولیت اولسروز در نقاط مختلف دنیا به چاپ رسیده است. میزان بروز بیماری‌های التهابی روده در مناطق جغرافیایی مختلف سرتاسر دنیا در جدول ۱ آورده شده است. در جدول ۲ نیز میزان شیوع بیماری کولیت اولسر را نشان می‌دهد. بروز بیماری‌های التهابی روده ۲/۲ تا ۱۴/۳ مورد به‌ازای ۱۰۰ هزار نفر در سال برای کولیت اولسروز و ۳/۱ تا ۱۴/۶ مورد به‌ازای ۱۰۰ هزار نفر در سال برای بیماری کرون گزارش شده است. میزان شیوع برای کولیت اولسروز در شمال آمریکا ۲/۲ تا ۱۹/۲ مورد به‌ازای هر ۱۰۰ هزار نفر و برای بیماری کرون ۳/۱ تا ۲۰/۲ مورد به‌ازای هر ۱۰۰ هزار نفر، ذکر شده است. بر اساس اطلاعات موجود در سال ۲۰۰۳ در جمعیت ۳۲۰ میلیون نفری ایالات متحده آمریکا و کانادا، بین ۷ تا ۴۶ هزار نفر بیمار تازه تشخیص داده شده مبتلا به کولیت اولسروز و در کل ۷۸۰/۰۰۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز وجود داشته است. به همین ترتیب، بین ۱۰/۰۰۰ تا ۴۷/۰۰۰ بیمار سالانه در آمریکا و کانادا مبتلا به کرون تشخیص داده می‌شوند و در کل ۶۳۰/۰۰۰ نفر مبتلا به بیماری کرون در این نواحی وجود داشته است. این میزان‌ها به نسبت در مناطق شمالی‌تر بیشتر است که این پدیده به نام «گرادیان شمال به جنوب» معروف است. تغییرات جغرافیایی در بروز بیماری التهابی روده دیده شده است. در کشورهای اروپایی، شرایط شمال و جنوب متفاوت است. گرادیان شمال به جنوب برای میزان شیوع در اروپا نیز وجود دارد. به‌نحوی که میزان بروز بیماری‌های التهابی روده در مناطق شمالی ۴۰ تا ۸۰ درصد بیشتر از مناطق جنوبی است. روی هم رفته، در اروپا میزان بروز برای کولیت اولسروز ۸/۷ تا ۱۱/۸ مورد و برای بیماری کرون ۳/۹ تا ۷ مورد به‌ازای ۱۰۰ هزار نفر در سال است. با استفاده از این اعداد به‌نظر می‌رسد سالانه بین ۵۸ تا ۶۴ هزار مورد جدید بیمار کولیت اولسروز و بین ۲۳ تا ۴۱ هزار مورد جدید بیماری کرون در سرتاسر اروپا تشخیص داده می‌شود. تعمیم این اطلاعات به کل جمعیت اروپا حاکی از وجود ۲/۲ میلیون بیمار مبتلا به بیماری‌های التهابی روده است. در واقع، میزان بروز بیماری‌های التهابی روده، به‌ویژه کولیت اولسروز، در مناطقی که در مطالعات قبلی میزان بروز پایینی در این نواحی گزارش شده بود از جمله ژاپن، کره جنوبی، شمال هند، سنگاپور و آمریکای لاتین، در حال افزایش است. میزان بروز سالانه کولیت السروز و کرون به ترتیب ۳/۰۸ و ۱/۳۴ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در کره جنوبی، ۱/۹۵ و ۰/۵۱ در ژاپن، ۴/۱ و ۱/۴ در لبنان بود.

جدول ۱- میزان بروز بیماری های کولیت اولسروز و بیماری کرون در مناطق مختلف جهان

محل	زمان مطالعه	بروز کولیت اولسروز	بروز بیماری کرون
کانادا	۱۹۸۱	۶	۱۰
آمریکا	۱۹۸۰-۱۹۸۱	۱۰/۹	۷
آمریکا	۱۹۸۰-۱۹۸۹	۲/۳	۳/۹
آمریکا	۱۹۸۷-۱۹۸۸	---	۳/۶
آمریکا	۱۹۸۴-۱۹۹۳	۸/۳	۶/۹
کانادا	۱۹۸۳-۱۹۹۴	۱۴/۳	۱۴/۶
کانادا	۱۹۸۷-۱۹۹۶	۱۵/۶	۱۵/۶
اروپای شمالی	۱۹۹۱-۱۹۹۳	۱۱/۸	۷
اروپای جنوبی	۱۹۹۱-۱۹۹۳	۸/۷	۳/۹
اسکاندیناوی	۱۹۹۰-۱۹۹۴	۱۶/۵	۵/۵
دانمارک	۱۹۸۰-۱۹۸۷	۹/۲	۴/۱
نروژ	۱۹۹۰-۱۹۹۳	۱۳/۶	۵/۸
دانمارک	۱۹۸۱-۱۹۹۹	۲۰/۳	۳/۶
سوئد	۱۹۸۵-۱۹۸۹	---	۴/۹
انگلستان	۱۹۸۵-۱۹۹۴	۱۳/۹	۸/۳
انگلستان	۱۹۹۱-۱۹۹۵	---	۵/۶
انگلستان	۱۹۸۵-۱۹۸۷	---	۹/۸
هلند	۱۹۹۱-۱۹۹۴	۱۰	۶/۹
فرانسه	۱۹۸۸-۱۹۹۰	۳/۲	۴/۹
اسپانیا	۱۹۸۱-۱۹۸۸	۳/۲	۱/۶
یونان	۱۹۹۰-۱۹۹۴	۹/۴	۳/۳
کروواسی	۱۹۸۰-۱۹۸۹	۱/۵	۰/۷
ایتالیا	۱۹۹۰-۱۹۹۲	۹/۶	۳/۴
ایتالیا	۱۹۸۹-۱۹۹۲	۵/۲	۲/۳
هند	۱۹۹۹-۲۰۰۰	۶	---
کره	۱۹۹۲-۱۹۹۴	۱/۲	---
ژاپن	۱۹۹۱	۱/۹	۰/۵
افریقای جنوبی	۱۹۸۰-۱۹۸۴	۰/۶	۰/۳
پاناما	۱۹۸۷-۱۹۹۳	۱/۲	۰
آرژانتین	۱۹۸۷-۱۹۹۳	۲/۲	۰/۰۳

جدول ۱- میزان بروز بیماری‌های کولیت اولسروز و بیماری کرون در مناطق مختلف جهان (ادامه)

محل	زمان مطالعه	بروز کولیت اولسروز	بروز بیماری کرون
کانادا	۱۹۸۱	۳۷/۵	۴۴/۴
آمریکا	۱۹۸۸	---	۲۶
آمریکا	۱۹۹۱	۲۲۹	۱۴۴/۱
آمریکا	۲۰۰۱	۲۴۶	۱۶۲
کانادا	۱۹۹۴	۱۶۹/۷	۱۹۸/۵
دانمارک	۱۹۸۷	۱۶۱/۲	۵۴
انگلستان	۱۹۸۸	---	۱۴۷
اسپانیا	۱۹۸۸	۴۳/۴	۱۹/۸
کروواسی	۱۹۸۹	۲۱/۴	۸/۳
ایتالیا	۱۹۹۲	۱۲۱	۴۰
انگلستان	۱۹۹۵	۲۴۳	۱۴۴
آلمان	۱۹۸۴	۲۴/۸	۵۴/۶
انگلستان	۱۹۹۶	۱۲۲	۲۱۴
هند	۱۹۹۹	۴۴/۳	---
ژاپن	۱۹۹۱	۱۸/۱	۵/۸
سنگاپور	۱۹۸۵-۱۹۹۶	۶	۳/۶
کره	۱۹۹۷	۷/۶	---
ایران	۱۹۹۰-۲۰۱۲	۳/۶۲-۳۲/۵۲	۱/۰۶-۵/۰۳

میزان بروز بیماری‌های التهابی روده در طی زمان تغییر کرده است. بیماری کولیت اولسروز در اروپای شمالی و آمریکا در نخستین دهه‌های قرن ۲۰ شایع‌تر از کرون بوده است. این بیماری طی دهه ۵۰ تا ۸۰ میلادی شیوع ثابت داشته در حالی که بیماری کرون در این محدوده زمانی افزایش شیوع نشان داده است. بیماری کرون و کولیت اولسروز در بسیاری از مناطق با بروز بالا ثابت مانده است، ولی در مناطق با بروز پایین در حال افزایش است. از بررسی روند جغرافیایی و آب و هوایی در بروز بیماری‌های التهابی روده، چند نکته آشکار می‌گردد. نخست این که میزان بروز بیماری‌های التهابی روده در کشورهای در حال توسعه، پایین به نظر می‌رسد، اینکه آیا این مساله مربوط به عدم تشخیص بیماری یا اشتباه گرفتن آن با عوامل عفونی ایجاد کننده اسهال است یا واقعاً میزان بروز بیماری‌های التهابی روده کم است، هنوز مشخص نشده است. با صنعتی شدن جوامع و تغییرات حاصل شده در شیوه زندگی و رژیم غذایی و احتمالاً تماس با سایر عوامل محیطی، میزان بروز کولیت اولسروز و بیماری کرون در حال افزایش است. ولی میزان‌های مربوط به بیماری کرون کمتر از کولیت اولسروز تحت تاثیر قرار گرفته است.

**جدول ۲- شیوع بیماری کولیت اولسروز در کشورهای مختلف**

مدت مطالعه	شیوع در ۱۰۰/۰۰۰ نفر	
۱۹۳۵-۶۴	۴/۶ تا ۷/۲	آمریکا
۱۹۶۷-۷۶	۶/۵ تا ۱۱/۳	انگلستان
۱۹۶۲-۸۸	۸/۱ تا ۹/۵	دانمارک
۱۹۷۹-۸۳	۶/۸	هلند
۱۹۷۵-۷۹	۴/۳	سوئد
۱۹۶۱-۷۰	۳/۶	اسرائیل
۱۹۹۰-۲۰۱۲	۰/۴۲-۲/۷	ایران

### اپیدمیولوژی بیماری های التهابی روده در ایران

تاکنون مطالعات اپیدمیولوژیک وسیع و استاندارد در مورد میزان های شیوع و بروز بیماری های التهابی روده در ایران انجام نشده است. شاید به این دلیل که انجام چنین کاری نیازمند برنامه ریزی و امکانات گسترده است. در وضعیت فعلی که بیماری های شایع تر و مهمتری وجود دارد، پرداختن به بیماری های التهابی روده چندان به صلاح نیست.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۵ روی ۲۲۵۷ بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده که طی ۱۲ سال اطلاعات آنها در پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جمع آوری شده است، نشان داد شیوع و بروز بیماری التهابی روده در دهه اخیر نسبت به زمان مشابه در گذشته افزایش داشته است. چندین مقاله توصیفی در مورد گروه هایی از بیماران مبتلا به بیماری های التهابی روده در مجله های داخلی و بین المللی به چاپ رسیده است که عمده این مطالعات را پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام داده است.

### جنبه های دموگرافیک

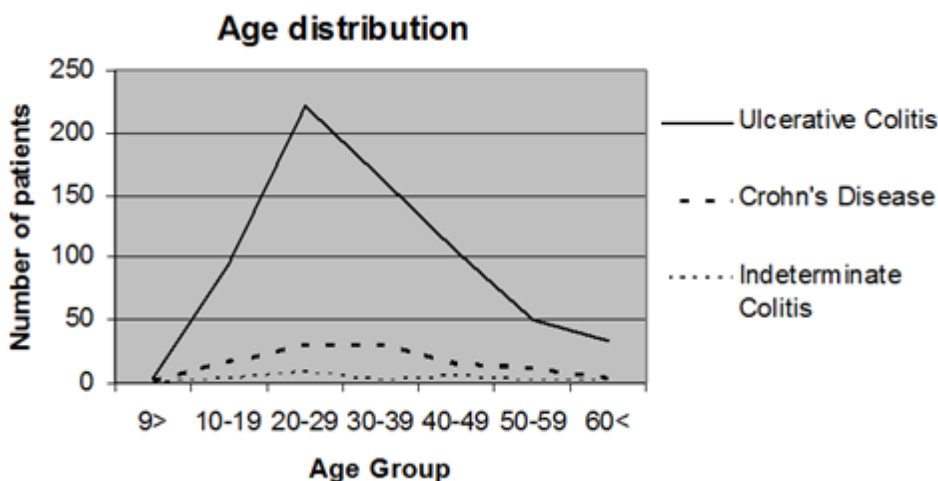
به نظر می رسد که در بروز بیماری های التهابی روده، تفاوت های مختصری در دو جنس وجود داشته باشد. به طور کلی، بیماری کرون تاحدی در جنس مونث شایع تر است، اگر چه در مناطق با میزان بروز پایین، بیماری در جنس مذکر غالب تر است. غالب بودن جنس مونث به ویژه در سنین اواخر نوجوانی و ابتدای جوانی، بیانگر احتمال وجود نقش عوامل هورمونی در بیماری است. از طرف دیگر، مقالات دیگر نیز وجود دارند که غلبه مختصر جنس مذکر را گزارش کرده اند.

بیماری کرون و کولیت اولسروز از همه بیشتر در اواخر نوجوانی و اوایل جوانی تشخیص داده می شوند. در مطالعه ای که در پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به انجام رسید، طی ۱۲ سال



متوسط سن بیماران کولیت السروز ۳۳/۶ و کرون ۳۲/۵ بود. در مطالعات کوهورت جمعیتی در مورد بیماری کرون در آمریکای شمالی، متوسط سن در زمان تشخیص بیماری ۴۵-۳۳/۴ سال بوده است. در حالی که سن میانه در زمان تشخیص ۲۹/۵ سال گزارش شده است. در مورد بیماری کولیت اولسروز، متوسط و میانه سن در زمان تشخیص به‌طور کلی ۱۰-۵ سال دیرتر از بیماری کرون است.

به‌طور معمول، سن ابتلا در هر دو بیماری بین ۱۵ تا ۴۰ سال است. در عین حال، مطالعات نشان داده که بیماری‌های التهابی روده توزیع سنی دوگانه<sup>۱</sup> از خود نشان می‌دهند، یعنی حداکثر بروز در دومین یا سومین دهه زندگی است که متعاقباً یک افزایش بروز دیگری را با شدت کمتر در دهه‌های بعدی بین دهه ۵۰ تا ۸۰ به دنبال خواهد داشت. در نمودار ۱، میزان فراوانی بیماری‌های التهابی روده بر حسب سن نشان داده شده است. نسبت مرد به زن در کولیت اولسروز ۰/۷۸ به یک است که به معنی غالب بودن جنس زن در این بیماری است. برخلاف این، نسبت مرد به زن در کرون ۱/۱۸ به یک است.



نمودار ۱- توزیع سنی بیماران ایرانی مبتلا به بیماری التهابی روده

### تفاوت‌های نژادی - قومی

علی‌رغم وجود اطلاعات محدود، به‌نظر می‌رسد که آمریکایی‌های آسیایی تبار و پرتغالی تبار و نیز اهالی بومی آمریکای شمالی کمتر به بیماری التهابی روده (به‌ویژه بیماری کرون) مبتلا می‌شوند. شیوع بیماری‌های التهابی روده در سیاه‌پوستان و زردپوستان در مقایسه با سفیدپوستان کمتر است. مطالعات انجام شده روی جمعیت‌های مهاجر نشان می‌دهند که تفاوت‌های قومی و نژادی ممکن است به همان اندازه که در پیشینه ژنتیکی موثر است، به شیوه زندگی و عوامل محیطی مربوط باشند. از طرفی، فقدان مطالعات دقیق منجر به اظهار نظر نادرست شده است. برای مثال، تا همین اواخر این‌گونه تصور می‌شد که بیماری‌های التهابی روده در شبه قاره هند کمیاب است، ولی

<sup>1</sup> Bimodal

همین اهالی آسیای جنوبی که به کشور بریتانیا مهاجرت کردند و همچنین نوادگان آنها نسبت به سفیدپوستان احتمال بیشتری می‌رود به بیماری التهابی روده مبتلا شوند. همین مساله در مورد افرادی که به سنگاپور مهاجرت کردند نیز صادق دانست زیرا نسبت به ساکنان چینی تبار به میزان بیشتری به این بیماری مبتلا بوده‌اند. متأسفانه به دلیل عدم وجود اطلاعات کافی و نیز عدم وجود مطالعات اپیدمیولوژیک استاندارد در این زمینه، نمی‌توان در مورد میزان‌های شیوع و بروز بیماری التهابی روده در بین قومیت‌های مختلف کشورمان قضاوت کرد. در چند مورد مطالعه انجام شده روی گروهی از بیماران توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، هیچ تفاوت معنی‌داری بین قومیت‌های مختلفی ایرانی مشاهده نشده است.

### عوامل خطر بیماری‌های التهابی روده

**مصرف سیگار:** مطالعات انجام شده حاکی از این هستند که بین افرادی که هم اکنون سیگار می‌کشند و ابتلا به بیماری کولیت اولسروز رابطه مستقیم وجود ندارد و شاید نقش پیشگیری داشته باشد. نسبت شانس برای ایجاد بیماری کولیت اولسروز در افرادی که هم اکنون سیگار مصرف می‌کنند کمتر از ۱ است. به بیانی دیگر، به نظر می‌رسد مصرف کنندگان سیگار از خطر کمتری برای ابتلا به بیماری کولیت اولسروز برخوردارند. متأسفانه در سال ۱۹۸۹ انجام شد حاکی از آن بود که احتمال ابتلای افراد سیگاری، ۴۰٪ افراد غیر سیگاری است. ساز و کار این همراهی غیرمعمول همچنان مبهم باقی مانده است. اثرات نیکوتین روی جریان خون رکتوم، مخاط کولون، سیتوکین‌ها و ایکوزانوئیدها به‌عنوان عامل این ارتباط مورد بررسی قرار گرفته است و مطالعات بالینی در استفاده از برچسب‌های پوستی نیکوتین در درمان علائم موارد خفیف و متوسط کولیت السروز ثابت شده است. جالب این‌جاست که همراهی معکوس مشابهی بین مصرف سیگار و بیماری‌های دیگری مانند کلانژیت اسکلروز اولیه (با یا بدون بیماری التهابی روده) و نیز التهاب پاوچ<sup>۱</sup> نیز دیده شده است. بنابراین، اثر محافظی که در مقابل کلانژیت اسکلروز اولیه دیده می‌شود در واقع بیشتر محافظ سیستمیک است تا فقط یک اثر موضعی در کولون افراد. بسیاری از مطالعات انجام شده این‌گونه نتیجه گرفته‌اند که خطر ابتلا به بیماری کولیت اولسروز در افرادی که قبلاً سیگار می‌کشیده و هم اکنون ترک کرده‌اند در مقایسه با کسانی که هیچگاه سیگاری نبوده‌اند، بالاتر است. در واقع افرادی که قبلاً سیگار می‌کشیده‌اند ۷۰٪ بیشتر از افرادی که هیچگاه سیگاری نبوده‌اند، احتمال ابتلا به کولیت اولسروز دارند. علت این امر نیز تاکنون نامشخص مانده است. برخی از پژوهشگران معتقدند که شاید بروز علائم زودرس گوارشی منجر به ترک سیگار در این افراد شده باشد ولی حتی ترک سیگار در گذشته دور نیز با افزایش خطر ابتلا به بیماری کولیت اولسروز همراهی داشته است. مصرف سیگار ممکن است حتی بر سیر بیماری کولیت اولسروز تاثیر داشته باشد. احتمال بستری شدن به علت بیماری کولیت اولسروز در سیگاری‌ها نصف افراد غیر سیگاری است.

مبتلایان به کولیت اولسروز که قبلاً سیگار بوده‌اند، ۵۰٪ بیشتر احتمال بستری شدن در بیمارستان دارند و نیز دو برابر افراد سیگاری و افرادی که هیچگاه سیگار نکشیده‌اند، در معرض خطر کولکتومی هستند. در حدود ۴۵٪

<sup>۱</sup> Pouchitis

بیماران مبتلا به کولیت اولسروز که مجدداً سیگار کشیدن را از سر گرفته‌اند علایم، بهبود یافته است. افرادی که علایم آنها بهبود یافته، به طور متوسط دو برابر افرادی که علایمشان بهبود نیافته است، سیگار می‌کشیده‌اند. همچنین مبتلایان به کولیت اولسروزی که سیگار کشیدن را کنار گذاشته‌اند، در مقایسه با افرادی که به کشیدن سیگار ادامه داده‌اند، نیاز بیشتری به مصرف کورتیکوستروئیدها یا آزاتیوپرین دارند. در دو کارآزمایی بالینی، تجویز نیکوتین جلدی در مبتلایان به کولیت اولسروز فعال سبب بهبود بالینی در ۴۰ تا ۵۰ درصد بیماران شده است، ولی در هیچکدام از مطالعات میزان خاموشی بالاتری با نیکوتین دیده نشده است. در یک کارآزمایی بالینی دیگر، تجویز نیکوتین جلدی به عنوان درمان نگهدارندهٔ خاموشی، سودمند نبوده است. نیکوتین جلدی در مقایسه با مصرف پردنیزولون خوراکی، تاثیر کمتر و عوارض جانبی بیشتری داشته است. احتمال دارد که اثر مفید کشیدن سیگار بر بیماری کولیت اولسروز در اثر سطوح بالاتری از نیکوتین سرم به دست آید که نیکوتین جلدی قادر به ایجاد آن نیست یا این که سایر اجزای دود سیگار است که به اثر محافظتی سیگار، کمک می‌کند.

برخلاف کولیت اولسروز، مطالعات متعددی سیگار کشیدن را عامل خطری برای ابتلا به بیماری کرون دانسته‌اند. افرادی که سیگار می‌کشند بیش از دو برابر احتمال ابتلا به بیماری کرون دارند. افرادی که قبلاً سیگار می‌کشیده‌اند نیز در معرض خطر قرار دارند، ولی میزان آن کمتر از افراد است که هم اکنون سیگار می‌کشند. همراهی بین مصرف سیگار و ابتلا به بیماری کرون را ممکن است نتوان به تمام اقوام و مناطق جغرافیایی تعمیم داد.

مصرف سیگار می‌تواند بر سیر بالینی بیماری کرون نیز تاثیر داشته باشد. مبتلایان به بیماری کرون که سیگار می‌کشند بیشتر احتمال دارد که درگیری ایلئال (انتهای روده بزرگ) داشته باشند تا درگیری کولونی یا ایلئوکولیک و نیز در بیمارانی که سیگار می‌کشند، احتمال اینکه بیماری کرون صرفاً از نوع التهابی باشد کمتر است (در مقابل بیماری کرون فیستولیزان یا استنوتیک). ادامهٔ مصرف سیگار متعاقب برش<sup>۱</sup> جراحی، خطر عود بیماری را زیاد می‌کند. بیماران کرونی که سیگار می‌کشند با احتمال بیشتری به داروهای ایمونوساپرسیو نیاز پیدا خواهند کرد. اگر بیماران مبتلا به کرون سیگار را ترک کنند، کمتر دچار تشدید بیماری خود می‌گردند و برای کنترل علایم بیماری، در مقایسه با بیمارانی که به کشیدن سیگار ادامه می‌دهند، به داروهای کورتیکوستروئید یا ایمونوساپرسیو کمتری نیاز خواهند داشت. یافته‌های چند مطالعه توصیفی در ایران نشان داده‌اند که مصرف سیگار در بیماران کولیت السروز و کرون پایین است. کشیدن قلیان در کشور ما بسیار مرسوم است، اگرچه مشخص شده است که میزان آلاینده حاصل از مصرف توتون این وسیله چندین برابر سیگار است، ولی مطالعه دقیق در این مورد در ایران به انجام نرسیده است.

**آپاندکتومی:** مطالعات متعددی نشان داده‌اند که آپاندکتومی نقش پیشگیری در ابتلا به بیماری کولیت اولسروز ایفا می‌کند، اگرچه مکانیسم اثر آن مشخص نیست. در یک مطالعهٔ کوهورت، خطر ابتلا به کولیت السروز به میزان ۵۵٪ کاهش نشان داد، اگرچه این‌ها افرادی بودند که پیش از ۲۰ سالگی تحت عمل آپاندکتومی قرار گرفته بودند. همانند اثر سیگار کشیدن، آپاندکتومی نه تنها بر میزان وقوع کولیت اولسروز، بلکه بر سیر بالینی آن نیز تاثیر دارد.

<sup>۱</sup> Resection

در مطالعه‌ای روی بیماران کولیت اولسروز متعاقب آپاندکتومی، نشان داده شد که اولاً در این موارد سن شروع بیماری بالاتر می‌رود و ثانیاً احتمال به وجود آمدن علایم بازگشتی در این‌گونه بیماران نسبت به افرادی که آپاندکتومی نشده‌اند، کمتر است. در مطالعه‌ای دیگر، این نتیجه به دست آمد که در بیماران مبتلا به کولیت اولسروزی که قبلاً آپاندکتومی شده بودند، احتمال نیاز به کولکتومی و نیز نیاز به درمان با داروهای ایمونوساپرسیو برای کنترل بیماری، کمتر بود. بر خلاف آنچه در مورد ارتباط آپاندکتومی با بیماری کولیت اولسروز ذکر گردید، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که انجام آپاندکتومی با خطر ابتلا به بیماری کرون همراهی دارد.

سازوکارهایی که از طریق آنها آپاندکتومی در برابر ابتلا به بیماری کولیت اولسروز محافظت‌کننده است و برای ابتلا به بیماری کرون افزایش خطر را در پی دارد، شناخته شده نیستند. ولی در این میان فرضیه‌هایی مطرح شده است. ایجاد التهاب آپاندیس یا آدنیت مزانتر ممکن است برای ابتلا به کولیت اولسروز محافظت‌کننده و برای کرون مستعدکننده باشد و یا اینکه از دیدی دیگر، برداشتن آپاندیس ممکن است بر سیستم دفاع مخاطی روده به‌نحوی تاثیر بگذارد که خطر ایجاد بیماری کولیت اولسروز را کاهش و خطر ایجاد بیماری کرون را افزایش دهد. در مطالعه‌ای که مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در کشورمان انجام داد، ارتباط بین آپاندکتومی و بیماری التهابی روده بررسی گردید. در این پژوهش مشخص شد که آپاندکتومی برای بیماری کرون عامل خطر و برای بیماری کولیت اولسروز عامل محافظت‌کننده است. همچنین، در این مطالعه همراهی تونسلیکتومی نیز با بیماری التهابی روده مورد بررسی قرار گرفت، ولی هیچ‌گونه ارتباط معنی‌دار آماری به دست نیامد.

**قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری:** مطالعات مورد - شاهدهی و کوهورت متعددی احتمال افزایش بیماری‌های التهابی روده را در زنان مصرف‌کننده قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری و یا هورمون درمانی، نشان داده‌اند که احتمالاً ناشی از اثرات ایجاد ترومبوز در شبکه مویرگی است. در مطالعات کوهورت انجام شده در ایالات متحده آمریکا و بریتانیا، احتمال ابتلا به بیماری‌های التهابی روده از ۰/۴ تا ۳ برابر افزایش داشته است، ولی در بیشتر موارد این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. نتایج مطالعات مورد - شاهدهی نیز تا حدی متناقض بوده‌اند. با این حال، در متآنالیزی که نتایج مطالعات کوهورت و مورد شاهدهی را مورد بررسی قرار داده است، نسبت شانس به دست آمده برای بیماری کرون در افرادی که قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری مصرف می‌کردند، ۱/۴ گزارش شده است. زنانی که قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری مصرف می‌کردند، ۲۹٪ بیشتر احتمال ابتلا به کولیت اولسروز داشتند. در یک مطالعه آینده‌نگر در ۱۰۰۸۸۴۴ زن یائسه که از هورمون درمانی جایگزین استفاده می‌کردند، خطر ابتلا به کولیت السروز افزایش نشان داد ولی ابتلا به بیماری کرون تغییر نکرد. مطالعات مورد - شاهدهی دیگر از ایالات متحده و ایتالیا که در متآنالیز گنجانده نشده بودند نیز همبستگی بین قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری و بیماری‌های التهابی روده، به‌ویژه بیماری کرون را نشان می‌دادند. بعضی مطالعات ارتباط دوز قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری را با احتمال بیشتر ابتلا به بیماری‌های التهابی روده در مصرف‌کنندگان درازمدت این داروها یا در افرادی که داروهایی با دوزهای بالای استروژن مصرف می‌کنند، نشان

می‌دهند. اینکه آیا مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری سیر بیماری مبتلایان به بیماری‌های التهابی روده را تغییر می‌دهد یا خیر، هنوز مشخص نیست. به‌طور کلی، شواهد موجود حاکی از همراهی ضعیف بین مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری و بیماری‌های التهابی روده است. ساز و کار این همراهی کاملاً شناخته شده نیست، ولی به‌نظر می‌رسد که خواص ترومبوژنیک قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری با ایجاد انفارکت‌های چندکانونی در عروق کوچک دستگاه گوارش می‌تواند در ابتلا به بیماری، نقش داشته باشد.

**رژیم غذایی:** با توجه به اینکه آنتی‌ژن‌های رژیم غذایی، در کنار باکتری‌ها، شایع‌ترین آنتی‌ژن‌های گوارشی را تشکیل می‌دهند، منطقی است که رژیم غذایی در ایجاد بیماری‌های التهابی روده نقش داشته باشد. همچنین وجود اختلاف‌ها در رژیم غذایی می‌تواند توضیحی برای تفاوت‌های قابل توجه احتمال ابتلا به بیماری‌های التهابی روده در مناطق جغرافیایی مختلف باشد و در جمعیت‌های مهاجر موجب افزایش احتمال ابتلا گردد. ولی با این که تا کنون مطالعات متعددی دربارهٔ عوامل رژیم غذایی در بیماری‌های التهابی روده انجام گرفته، هیچ نتیجهٔ قطعی‌ای حاصل نشده است. مطالعات برای بررسی همراهی بین رژیم غذایی و بیماری بسیار مشکل است، زیرا یادآوری ضعیف رژیم غذایی مصرف شده و احتمال تغییر غیرآگاهانهٔ رژیم غذایی زیاد است. بیشترین همراهی در مطالعات رژیم غذایی بین افزایش مصرف شکر و بیماری‌های التهابی روده، به‌ویژه بیماری کرون، به‌دست آمده است که حتی در ۲۵ سال قبل نیز گزارش شده بود. مطالعات مورد-شاهدی متعددی نیز همراهی بین مصرف شکر و بیماری کرون را اثبات کرده‌اند. در یک مطالعه مورد-شاهدی مبتنی بر جمعیت، مصرف کولا و شکلات نیز به‌عنوان عامل‌های خطر احتمالی برای ابتلا به بیماری‌های التهابی روده مطرح شده است. با اینکه در چند مطالعهٔ اپیدمیولوژیک نقش چربی‌های اشباع نشده در بیماری کرون و کولیت اولسروز بررسی شده است، نقش مصرف چربی در بیماری‌های التهابی روده مورد تردید است. در برخی مطالعات چنین بیان شده که مصرف زیاد میوه‌ها، سبزی‌ها و فیبرهای غذایی می‌تواند در کاهش ایجاد بیماری کرون موثر باشد، ولی روی بیماری کولیت السروز تاثیر ندارد.

**عوامل پیش از تولد و کودکی:** نشان داده شده است که در ابتدای کودکی عواملی مانند چگونگی تغذیه، وضعیت بهداشت عمومی یا عفونت‌های قبل از تولد می‌توانند در ایجاد بیماری‌های التهابی روده موثر باشند. اثر حفاظتی تغذیه با شیر مادر برای ابتلا به بیماری‌های التهابی روده، هنوز به اثبات نرسیده است. با این حال بسیاری بررسی‌ها، همراهی معکوسی بین تغذیه با شیر مادر و بیماری‌های التهابی روده را نشان داده‌اند. به‌طور کلی، این همراهی در بیماری کرون قویتر از کولیت اولسروز بوده است. همانند مطالعات رژیم غذایی، این پژوهش‌ها نیز با مشکل یادآوری اطلاعات به علت گذشت زمان طولانی و اشتباه در به‌خاطر آوردن همراه هستند. عفونت‌های قبل از تولد، در نوزاد یا مادر، می‌تواند در ایجاد بیماری‌های التهابی روده موثر باشد. در مطالعه‌ای در سوئد، نوزادانی که در زمان تولد دچار عفونت یا بیماری شدید (در مادر یا نوزاد) بوده‌اند، احتمال ابتلا به بیماری‌های التهابی روده در آنها ۴ برابر افزایش داشته است. در کودکان خانواده‌هایی که وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایینی داشتند نیز احتمال ابتلا به بیماری‌های التهابی روده سه برابر بیشتر بوده است. بسیاری از مطالعات

نشان دهنده فراوانی بیشتر بیماری های اسهال یا التهاب دستگاه گوارش در نوزادی بیمارانی است که در آینده دچار بیماری های التهابی روده شده اند. تاریخچه عفونت های مکرر یا تماس با آنتی بیوتیک در کودکی نیز به عنوان عامل خطری برای بیماری های التهابی روده مطرح شده اند.

از سوی دیگر، گروهی از مطالعات عدم وجود عفونت های قبل از تولد را عامل خطری برای ابتلا به بیماری های التهابی روده ذکر کرده اند. بیماری کرون و نه کولیت اولسروز، در افرادی که در کودکی در منازلی با امکانات لوله کشی آب گرم زندگی می کرده اند، شایع تر بوده است و سایر مطالعات بیانگر ارتباط معکوس بین مرگ نوزادی و بروز بیماری های التهابی روده در جوامع مختلف هستند.

**عفونت ها:** ابتلا به سرخک در دوران جنینی یا کودکی ممکن است موجب عفونت مداوم اندوتلیوم عروق مزانتریک گردد که می تواند موجب واسکولیت گرانولوماتوز مزمن و بیماری کرون شود. در دهه پس از جنگ جهانی دوم، اپیدمی های متعدد سرخک در اروپا به وجود آمد و در افرادی که در ۳ ماه پس از هر اپیدمی متولد شدند، بیماری کرون، ۴۶٪ بیش از حد انتظار تشخیص داده شد. در همین بررسی ۴ زن مبتلا به سرخک مورد مطالعه قرار گرفتند که از ۴ فرزند متولد شده، ۳ فرزند به کرون مبتلا شدند. همچنین، در مطالعات ایمونوهیستوشیمی، آنتی ژن ویروس سرخک در بافت روده این سه بیمار یافت گردید ولی با توجه به کل مطالعات، شواهد مبنی بر وجود این ارتباط اثبات نشده باقی مانده است. نظریه عفونت مزمن سرخک به عنوان علت بیماری کرون منجر به بررسی ارتباط واکسیناسیون با ویروس زنده سرخک و احتمال ابتلا به بیماری های التهابی روده گردید. ولی با توجه به شواهد موجود، مطرح کردن واکسیناسیون سرخک به عنوان عامل خطر بیماری های التهابی روده بسیار مشکل است. سال ها پیش شباهت هایی بین بیماری کرون و توپرکولوز شناخته شد. مایکوباکتریوم در ابتدا از بافت روده مبتلایان به کرون در اوایل ۱۹۸۰ کشت داده شد و سال ها موضوع بحث بسیاری از پژوهشگران بود و نتایج بسیار متفاوتی گرفته شد زیرا کشت مثبت گونه های غیرمعمول مایکوباکتریوم از بافت روده افراد غیر مبتلا نیز به دست می آمد.

مطالعات ابتدایی در مورد شیوع سرمی گونه های غیرمعمول مایکوباکتریوم نشانگر افزایش میزان تولید آنتی بادی ضد گونه های غیرمعمول مایکوباکتریوم در بیماری کرون بود، ولی در بررسی های بعدی این یافته ها تایید نگردید. روند مشابهی در مطالعات با استفاده از تکنولوژی PCR<sup>۱</sup> برای یافتن DNA گونه های غیرمعمول مایکوباکتریوم از بیماران مبتلا به کرون مشاهده گردید. ولی مطالعات متعددی اخیراً نشان داده اند که فرضیه اثر مایکوباکتریوم ها بر بیماری کرون در حال حاضر کاملاً قابل رد نیست. DNA گونه های غیرمعمول مایکوباکتریوم از ۴۰٪ گرانولوم های زیر اپیتلیومی مربوط به بیماری کرون استخراج شده است، در صورتی که در هیچ یک از گرانولوم های ناشی از سایر علل مانند اجسام خارجی و سارکوئیدوز، DNA گونه های غیرمعمول مایکوباکتریوم قابل شناسایی نبوده است. در مطالعه ای دیگری که از نمونه های بیوپسی موکوس ایلئوکولیک تازه استفاده کرده بود، در ۹۲٪ بیماران کرون و

<sup>۱</sup> Polymerase chain reaction

۲۶٪ نمونه‌های شاهد، DNA گونه‌های غیرمعمول مایکوباکتریوم، مثبت گزارش شد. پس از کشت بافت در محیط اختصاصی، DNA گونه‌های غیرمعمول مایکوباکتریوم در ۴۲٪ نمونه‌های بیماران و فقط ۹٪ موارد شاهد قابل شناسایی بود.

نظریه فوق از این جهت قابل توجه است که اگر گونه‌های غیرمعمول مایکوباکتریوم پاتوژن مهمی در بیماری کرون باشد، باید درمان آنتی‌بیوتیکی مفید واقع شود. از سوی دیگر، بعضی از داروهای ضد مایکوباکتریال، آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف وسیع هستند که بسیاری از فلور نرمال روده را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهند. اگرچه بسیاری مطالعات روی رژیم‌های مختلف آنتی‌بیوتیکی با فعالیت ضد مایکوباکتریایی نشان‌دهنده بهبود علایم بالینی بوده‌اند، نتایج کارآزمایی‌های بالینی این نکته را تایید نکرده است. با توجه به نتایج تمام این پژوهش‌ها، در حال حاضر نمی‌توان بر اساس این شواهد، درمان ضد مایکوباکتریال را برای کرون پیشنهاد نمود.

### اپیدمیولوژی بیماری‌های التهابی روده از نقطه نظر ژنتیک

شواهد متعددی به نفع نقش ژنتیک در پاتوژنز بیماری‌های التهابی روده وجود دارد که شامل شیوع متفاوت بیماری در نژادها و قومیت‌های مختلف، تجمع خانوادگی آن، شیوع بیشتر در دوقلوها، و نیز همراهی بیماری با دیگر سندرم‌های ژنتیکی است که در ادامه هر یک به‌طور اجمال مورد بررسی قرار می‌گیرد.

**پژوهش‌های قومی و نژادی:** مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از شیوع و بروز بسیار متفاوت بیماری‌های التهابی روده، بر اساس محل جغرافیایی زندگی و زمینه نژادی - قومی فرد است. میزان بروز کرون در طول سه دهه گذشته تقریباً در تمام کشورهای غربی افزایش داشته است. ولی به‌نظر می‌رسد که در مورد بیماری کولیت اولسروز میزان بروز در کشورهای غربی ثابت باقی مانده است. به‌طور کلی، خطر ایجاد بیماری‌های التهابی روده در مناطق شهری نسبت به مناطق روستایی، در سطح بالاتر اجتماعی اقتصادی و همچنین در کشورهای توسعه‌یافته بیشتر از کشورهای در حال توسعه است. میزان بروز در جمعیت‌هایی که از مناطق جغرافیایی با خطر کم به مناطق جغرافیایی با خطر بالا مهاجرت می‌کنند، افزایش می‌یابد. میزان شیوع بیماری‌های التهابی روده در میان رنگین پوستان ایالات متحده به‌طور ثابتی پایین تر است. به‌نظر می‌رسد که میزان بروز بیماری کرون در آمریکایی‌های آفریقایی تبار در حال افزایش است که این موضوع با تاثیر تغییرات عوامل محیطی در بروز بیماری همراه است. در میان گروه‌های نژادی، یهودیان (در ایالات متحده) بیشترین خطر را برای ابتلا به بیماری‌های التهابی روده، در مقایسه با سفیدپوستان غیریهودی نشان داده‌اند. در چنین جمعیت‌هایی میزان بروز بیماری ۲ تا ۴ برابر و شیوع آن ۲ تا ۹ برابر غیریهودیان است. در مطالعات مختلف افزایش میزان بیماری‌های التهابی روده در جمعیت یهودیان اشکنازی مورد تایید قرار گرفته است که حاکی از تاثیر بیشتر عوامل ژنتیکی در ایجاد بیماری‌های التهابی روده، به ویژه در جمعیت‌های یهودی، است.

**تجمع خانوادگی در بیماری های التهابی روده:** بررسی پراکندگی بیماری های التهابی روده، وجود تجمع خانوادگی را در این بیماری نشان داده است که بیانگر نقش قابل توجه عوامل ژنتیکی در ایجاد استعداد ابتلا به بیماری های التهابی روده است. در مطالعات مبتنی بر جمعیت، تقریباً ۱۰-۲۵ درصد افراد مبتلا به بیماری های التهابی روده، سابقه خانوادگی مثبت داشته اند. در واقع بیشترین عامل خطر برای ایجاد بیماری های التهابی روده، ابتلای یکی از افراد خانواده به این بیماری است. خطر نسبی بیماری های التهابی روده در میان بستگان درجه اول را می توان با استفاده از یک مطالعه کوهورت یا مورد - شاهدهی ارزیابی نمود. در یک مطالعه کوهورت، خطر نسبی برای ابتلای افراد خانواده بیماران کولیت اولسروز، ۱۰ و برای بیماران کرون ۱۴ بوده است. مشابه همین خطر نسبی (۱۴ تا ۱۵ برابر افزایش خطر) برای افراد خانواده درجه یک بیمار در دو مطالعه مورد-شاهدهی نیز گزارش گردیده است. در چهار مطالعه که در ایران انجام شده است ارتباط خانوادگی در بستگان بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده تایید شده است. میزان سابقه مثبت خانوادگی در بستگان درجه اول برای کولیت اولسروز و کرون به ترتیب ۱۰/۲٪ و ۷/۵٪ بود. در مورد تجمع خانوادگی بیماری های التهابی روده شایان ذکر است که در خانواده های دارای چند فرد مبتلا در ۷۵٪ موارد، نوع بیماری یکسان بوده است (همگی مبتلا به کرون یا کولیت اولسروز بوده اند). در ۲۵٪ موارد باقیمانده، نوع بیماری مختلف بوده است (بعضی مبتلا به کرون و بعضی دیگر مبتلا به کولیت اولسروز بوده اند). این نکته مطرح کننده وجود چندین ژن مستعد برای ابتلا به بیماری است که بعضی از این ژن ها بین کولیت اولسروز و کرون مشترک هستند و بعضی دیگر مخصوص یکی از آن دو هستند.

وجود آنتی بادی های P-ANCA و ASCA نیز به صورت خانوادگی در بیماری های التهابی روده مشاهده گردیده است. در بیماری کولیت اولسروز میزان سرمی ANCA بالا بوده و این یافته نشانه قوی از بیماری است. چندین مطالعه وجود ANCA مثبت را در افراد خانواده غیربیمار مبتلایان به کولیت اولسروز نیز گزارش کرده اند. البته این موضوع در تمام مطالعات تایید نشده است. چنین اطلاعات متناقضی در مورد مثبت بودن ANCA در افراد خانواده غیربیمار مبتلایان به کولیت اولسروز نشان دهنده پیچیدگی بیماری کولیت اولسروز است. در بیماری کرون، ASCA یک نشانگر سرمی برای اکثر افراد مبتلا به بیماری است. با این حال، هیچ یک از آنتی بادی های ANCA و ASCA به حد کافی حساسیت ندارد تا بتوان از آنها به عنوان یک آزمون غربالگری به تنهایی استفاده کرد، زیرا در بعضی از جمعیت ها شیوع بالایی از ANCA و ASCA در افراد خانواده غیرمبتلای بیماران کرون دیده شده است. تا ۶۴٪ بیماران کرون و ۸۳-۴۲ درصد بیماران کولیت اولسروز، ASCA مثبت داشته اند. با این حال، استفاده همزمان از هر دو آزمون برای تشخیص کرون یا کولیت اولسروز تاحدی اختصاصی است.

**مطالعات روی دوقلوها:** مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از نقش مشترک عوامل ژنتیکی و محیطی در بیماری های التهابی روده است. قوی ترین پشتیبان تاثیر دوگانه عوامل ژنتیکی و محیطی در بیماری های التهابی روده، مطالعات روی دوقلوها به ویژه در بیماری کرون است. ابتلای همزمان دوقلوهای تک تخمکی در بیماری کرون ۵۸-۴۲ درصد گزارش گردیده است، در صورتی که چنین توافقی در مورد دوقلوهای دوتخمکی قابل توجه نیست. میزان ابتلای



همزمان دوقلوهای تک‌تخمکی به بیماری کولیت اولسروز ۱۷-۶ درصد و در دوقلوهای دوتخمکی ۵-۰ درصد بوده است. این حقیقت که در مورد دوقلوهای تک‌تخمکی چنین توافقی به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از ۱۰۰٪ است، حاکی از نفوذ کاهش یافته ژنوتیپ بیماری‌های التهابی روده و احتمالاً ناشی از عوامل غیرژنتیکی مانند عوامل آغازگر محیطی است.

**بیماری‌های التهابی روده خانوادگی و تک‌گیر:** از آنجایی که تعداد محدودی از بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده سابقه خانوادگی مثبت دارند، لزوم مشخص شدن ارتباط بیماری التهابی روده‌ای خانوادگی در برابر تک‌گیر ضروری می‌نماید. شاید بیشترین یافته ثابت در مطالعات مختلف، شروع بیماری در سن پایین‌تر در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده خانوادگی در مقایسه با بیماران تک‌گیر باشد. برای کرون، سن متوسط شروع بیماری خانوادگی در حدود ۲۲ سال و در نوع تک‌گیر آن ۲۷ سال گزارش شده است. همچنین در مطالعات انجام شده در ایالات متحده، میانگین سن تشخیص برای بیماری کولیت اولسروز در نوع خانوادگی ۲۳/۳ و در نوع تک‌گیر ۳۸/۶ سال بوده است. سن پایین‌تر شروع بیماری در موارد خانوادگی یافته ثابتی در بیماری‌های ژنتیکی است و منطق طبقه‌بندی اطلاعات بر اساس سن تشخیص را تشکیل می‌دهد. برای مثال، لوکوس‌های IBD1 و IBD5 (به ترتیب روی کروموزوم‌های ۱۶ و ۵) شواهدی از پیوستگی ژنتیکی<sup>۱</sup> با بیماری‌های التهابی روده را نشان داده‌اند و در صورتی که بر اساس سن شروع بیماری طبقه‌بندی صورت گیرد، در گروه مبتلایان با سن شروع پایین‌تر، شواهد قویتری از پیوستگی ژنتیکی مشاهده می‌گردد. این طبقه‌بندی روشی برای افزایش قدرت آماری<sup>۲</sup> در مطالعات همبستگی ژنتیکی است. از طرفی جالب توجه است که با طبقه‌بندی خانواده‌ها بر اساس جنس افراد مبتلا، تفاوت‌های وابسته به جنس نیز مشاهده می‌شود. برای مثال، لوکوس IBD3 در ناحیه HLA در بازوی کوتاه کروموزوم ۶ ارتباط قوی بین جنس مرد و ابتلا به بیماری‌های کرون و کولیت اولسروز را نشان داده است. یافته جالب توجه در مقایسه بیماری التهابی روده‌ای خانوادگی و تک‌گیر، فراوانی بیشتر جنس زن در مبتلایان به بیماری التهابی روده‌ای خانوادگی است، به طوری که نسبت زن به مرد بین ۱/۲۳ تا ۱/۶۸ به ۱ در کرون خانوادگی گزارش شده است. این در حالی است که در کل بیماران کرون، نسبت زن به مرد اندکی بالاتر از ۱ است. جالب توجه این که بیماری کرون با شروع در سن پایین تمایل بیشتری به درگیری پسرها دارد که این موضوع با نسبت بیشتر ابتلای زن به مرد در کرون خانوادگی مغایر است (زیرا کرون خانوادگی نسبت به نوع تک‌گیر در سنین پایین‌تری ایجاد می‌شود). در کولیت اولسروز فراوانی بیشتری در ابتلای زنان دیده می‌شود و افزایش فراوانی ابتلای بیماران زن در کولیت اولسروز خانوادگی با نسبت زن به مرد ۱/۳ تا ۱/۵ به ۱ در دو مطالعه جداگانه به دست آمده است. ساز و کار زمینه‌ای برای این یافته تا کنون به اثبات نرسیده است ولی می‌تواند نشان‌دهنده اثر عوامل اپی‌ژنتیک در پاتوژنز بیماری التهابی روده باشد.

<sup>1</sup> Linkage analysis

<sup>2</sup> Statistical power

**شناسایی ژن های بیماری های التهابی روده:** دو رویکرد برای شناسایی نمایه های ژنتیکی حساسیت به بیماری التهابی روده به طور معمول مورد استفاده قرار می گیرد، که یکی همبستگی ژنتیکی و دیگری بررسی همراهی ژن های<sup>۱</sup> داوطلب است. مطالعات همبستگی ژنتیکی از اسکن گسترده ژنوم برای ثبت نشانگرهای ژنتیکی در خانواده هایی که بیش از یک عضو بیمار داشته اند با هدف شناسایی مناطق کروموزومی مرتبط انجام می گیرد. اگر ژن مستعدکننده بیماری به اندازه کافی به نشانگر ژنتیکی نزدیک باشد، احتمال جدا شدن این دو در حین میوز کاهش می یابد و در نتیجه با هم به نسل بعد منتقل خواهند شد. شناسایی مناطق گسترده ژنومی با نشان دادن آلل های مشترک در بین دو فرد بیمار یک خانواده (برای مثال دو خواهر مبتلا) بیانگر وجود ژن های بیماری در آن منطقه خاص کروموزومی است. هنگامی که همبستگی ژنتیکی ای تشخیص داده می شود، شناسایی ژن های خاص آن منطقه نیازمند انجام مطالعات همراهی ژنتیکی است. مطالعات همراهی ژنتیکی، تفاوت فراوانی آلل ها را در بیماران و شاهد ها می سنجد.

مطالعات همبستگی ژنتیکی، ارتباط گسترده وسیعی از مناطق ژنومی را با بیماری التهابی روده نشان داده اند، ولی در مطالعات همراهی ژنتیکی، همراهی با بیماری در مناطق بسیار محدودتر کروموزومی مورد بررسی قرار می گیرد که هر یک شامل یک تا چند ژن داوطلب می شوند. اکثر ژن های داوطلب بیماری های التهابی روده که تا کنون مورد مطالعه قرار گرفته اند، به ژن های تنظیم کننده سیستم ایمنی و التهاب مربوط بوده اند.

**مطالعات همبستگی ژنتیکی در بیماری های التهابی روده:** بیماری التهابی روده از نظر ژنتیکی اختلال پیچیده ای است و ژن های بسیاری بر بیان بیماری تأثیر می گذارند. به همین دلیل تعیین یک لوکوس منفرد مستعدکننده برای ابتلا به بیماری، امکان پذیر نیست. در حال حاضر، بیش از ۱۶۰ لوکوس مرتبط با بیماری التهابی روده مشخص شده اند. شناسایی ابتدایی نشانگرهای همبستگی ژنتیکی در یک بیماری باید در مطالعات متعددی مورد تأیید قرار گیرد، ولی به دلیل پیچیدگی و تنوع ژنتیکی، بیشتر نتایج حاصل از مطالعات همبستگی ژنتیکی بیماری های التهابی روده یکسان نیستند. یک راه برای کاهش تأثیر تنوع ژنتیکی، انجام مطالعات در جمعیت های همسان (مثلاً در یهودیان اشکنازی) یا انجام بررسی ها صرفاً روی بخشی از اطلاعات، مثلاً در قومیت خاص یا محل جغرافیایی خاص است. از آنجایی که تعداد آلل های خطر در بیماری هایی که از نظر ژنتیکی پیچیده هستند زیاد است، لزوماً ژن های مهم از نظر پاتوفیزیولوژی در مطالعات همبستگی ژنتیکی بیشترین ارتباط را با بیماری نشان نمی دهند. در نتیجه امکان دارد همراهی های مهم ژنی در مناطق کروموزومی ای پیدا شوند که هم اکنون در مطالعات همبستگی ژنتیکی مورد توجه قرار نگرفته اند. از زمان نخستین مطالعه در سال ۱۹۹۶ توسط هوگو و همکاران، بررسی های گسترده ژنومی لوکوس های مربوط به بیماری التهابی روده را تعیین کرده اند. جدول ۳ نشانگر لوکوس های شناخته شده مهم مرتبط با بیماری هاست.

<sup>1</sup> Genetic association studies

جدول ۳- لوکوس‌های کروموزومی شناخته شده مهم مرتبط با بیماری‌های التهابی روده و ژن‌های مرتبط با آن‌ها

ژن‌های مرتبط	نوع بیماری	کروموزوم مربوطه	IBD های لوکوس‌های
NOD2	کرون	16 q 12	IBD 1
VDR, IFN- $\gamma$	کولیت	12 q 13	IBD 2
MHC I, II, TNF- $\alpha$	کرون و کولیت	6 p 13	IBD 3
TCR complex	کرون	14 q 11	IBD 4
IL-3,4,5,13	کرون	5 q 31	IBD 5
ICAM-1, TBXA2R	کرون و کولیت	19 p13	IBD 6
TNF-R family	کرون و کولیت	1 p 36	IBD 7
TNF related Pr.	کرون و کولیت	16 p	IBD 8
HGFR, EGFR,	کرون و کولیت	3 p	IBD 9
MUC-3, MDR-1	کرون و کولیت	7 q	IBD دیگر لوکوس‌های

با وجود انجام پژوهش‌های متعدد در طول سالیان دراز هنوز جنبه‌های مختلفی از بیماری التهابی روده نامعلوم باقی مانده است. با توجه به این نکته مهم که یافتن درمان‌های قطعی‌تر و موثرتر برای این بیماری نیازمند دانستن پاتوفیزیولوژی دقیق آن است، انجام پژوهش‌های بیشتر روی سه پایه مهم پاتوژنز بیماری التهابی روده یعنی عوامل خطر، ژنتیک و ایمونولوژی ضروری به‌نظر می‌رسد.

## منابع

- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 1:S3-9.
- Andus T, Gross V. Etiology and pathophysiology of IBD-environmental factors. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:29-43.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504-17.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142:46-54.
- Darakhshan F, Vali Khojeini E, Balaii H, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Iran: A review of 803 cases. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench* 2008; 1:19-24.
- Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, et al. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1691-5.
- Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R, Zali MR. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21:155-9.
- Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61:1686-92.
- Moum B, Vatn MH, Ekbo A, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:355-61.

10. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39:690-7.
11. Trallori G, Palli D, Saieva C, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:892-9.
12. Ranzi T, Bodini P, Zambelli A, et al. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a 4-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:657-61.
13. Tragnone A, Corrao G, Miglio F, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: a nationwide population-based study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Int J Epidemiol* 1996; 25:1044-52.
14. Tragnone A, Hanau C, Bazzocchi G, Lanfranchi GA. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Bologna, Italy--incidence and risk factors. *Digestion* 1993; 54:183-8.
15. Manousos ON, Giannadaki E, Mouzas IA, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:893-8.
16. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:542-9.
17. Morita N, Toki S, Hirohashi T, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol* 1995; 30:1-4.
18. Niv Y, Abuksis G, Fraser GM. Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:693-8.
19. Brahme F, Lindström C, Wenckert A. Crohn's disease in a defined population. An epidemiological study of incidence, prevalence, mortality, and secular trends in the city of Malmö, Sweden. *Gastroenterology* 1975; 69:342-51.
20. Hellers G. Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1979; 490:1-84.
21. Binder V, Both H, Hansen PK, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the County of Copenhagen, 1962 to 1978. *Gastroenterology* 1982; 83:563.
22. Halme L, von Smitten K, Husa A. The incidence of Crohn's disease in the Helsinki metropolitan area during 1975-1985. *Ann Chir Gynaecol* 1989; 78:115-9.
23. Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988; 29:49-56.
24. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:609-14.
25. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46:336-43.
26. Balaii H, Asadzadeh Aghdaii H, et al. Time trend analysis and demographic features of inflammatory bowel disease in Tehran. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8:253-261.
27. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:143-9.
28. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29:913-20.
29. Roth MP, Petersen GM, McElree C, et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97:900-4.
30. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100:350-8.

31. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61:1686-92.
32. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, et al. Inflammatory bowel disease in Jews. *Front Gastrointest Res* 1986; 11:135-40.
33. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; 316:707-10.
34. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1462-71.
35. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:364-71.
36. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330:811-5.
37. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Olfati G, Kazzazi AS, Tabrizian T, et al. Epidemiologic characteristics of 500 patients with inflammatory bowel disease in Iran studied from 2004 through 2007. *Arch Iran Med* 2009; 12:454-60.
38. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1691-5.
39. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:1464-71.
40. Sandler RS. Appendectomy and ulcerative colitis. *Lancet* 1998; 352: 1797-98.
41. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 2000; 119:502-6.
42. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37:668-73.
43. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:309-15.
44. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:47-51.
45. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:47-52.
46. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:154-63.
47. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2016-25.
48. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, et al. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1008-13.
49. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, et al. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *BMJ* 1991; 302:1580-1.
50. Norouzinia M, Naderi N. Personalized management of IBD; is there any practical approach? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8:1-3.
51. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84-8.
52. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111:597-603.

53. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111:573-9.
54. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29:990-6.
55. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312:95-6.
56. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, et al. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1075-81.

## سلیاک

دکتر رامین شاکری، دکتر بیژن شهبازخانی، دکتر رضا ملک زاده

در طول دو دهه اخیر میزان تشخیص بیماری سلیاک یا آسیب روده‌ای حساس به گلوتن در اغلب کشورهای غربی و همینطور در کشور ما، ایران، سیر صعودی قابل توجهی داشته است. پیش از این دوره، اغلب پزشکان تصور می‌کردند که بیماری سلیاک در کشور ما بسیار نادر است و بندرت این بیماری را در تشخیص افتراقی بیمارانی که علایمی از سوء جذب داشتند قرار می‌دادند. با ظهور طیف جدیدی از آزمون‌های سرولوژیک که برای بررسی‌های تشخیصی اولیه بیماری سلیاک و غربالگری این بیماری استفاده می‌شوند، امکان تشخیص این بیماری بهتر شده و با استفاده از این آزمون‌ها مطالعات فراوانی جهت بررسی شیوع بیماری سلیاک در اغلب کشورهای اروپایی، آمریکای شمالی و جنوبی، هند و خاورمیانه از جمله کشور ما ایران انجام شد. نتایج این مطالعات نشان داد که بر خلاف تصورات قبلی است که بیماری سلیاک را مخصوص کشورهای اروپایی، به‌ویژه اسکانندیناوی، می‌پنداشتند شیوع بیماری سلیاک در اغلب این مناطق نیز بالا می‌باشد. در کشور ما نیز نخستین مطالعات غربالگری بیماری سلیاک اوایل دهه ۸۰ توسط پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد و مشخص شد که شیوع این بیماری در ایران نیز بالا می‌باشد.

گندم، برنج و ذرت سه گیاه پر مصرف هستند که قسمت اعظم کالری جمعیت کنونی زمین را تأمین می‌کنند. قدیمی‌ترین، وسیع‌ترین و بیشترین غلات مورد استفاده از میان این سه گیاه، گندم است. به نظر می‌رسد فعالیت‌های کشاورزی انسان در هلال حاصلخیز بین‌النهرین یعنی منطقه‌ای در خاورمیانه، شروع شده است (۱). در واقع شواهد نشان می‌دهد که کشت گندم و جو ابتدا در نواحی شرقی و غرب رشته کوه زاگرس ایران شروع شده و به آهستگی به سمت غرب یعنی اروپا و بریتانیا گسترش پیدا کرده است. تغییرات ایجاد شده در رژیم غذایی ناشی از این انقلاب کشاورزی به همراه خود منجر به ظهور حساسیت‌ها و بیماری‌های جدیدی شد. گندم جزء هشت ماده غذایی حساسیت‌زای رایج<sup>۱</sup> می‌باشد و بنظر می‌رسد در کشور ما بیشتر از سایر آلرژن‌ها مصرف می‌شود. این ماده غذایی بعنوان یکی از مواد غذایی که باعث بروز علائم سندرم روده تحریک پذیر می‌شود، شناخته شده است (۲). اینکه چه موادی در گندم باعث این واکنش می‌شوند هنوز مشخص نیست، ولی بنظر می‌رسد دو گروه از مواد تشکیل دهنده گندم، شامل پروتئین‌ها (آلبومین، گلوبولین، گلیادین و گلوتن) و کربوهیدرات‌های موجود در آن مسئول این واکنش‌ها باشند.

<sup>۱</sup> شیر، تخم مرغ، ماهی، حلزون صدف دار، آجیل درختی، بادام زمینی و سویا

بسته به اینکه بدن به کدام یک از این مواد حساسیت دارد واکنشهای متفاوت و در نتیجه بیماریهای متفاوتی در بدن ایجاد می شود که مهمترین آنها عبارتند از:

۱. بیماری سلیاک<sup>۱</sup> یا انتروپاتی حساس به گلوتن (GSE)<sup>۲</sup>
۲. حساسیت به گلوتن غیر سلیاکی (NCGS)<sup>۳</sup>

## بیماری سلیاک

نخستین توصیف از این بیماری توسط Aretaeus پزشک هم عصر جالینوس که در نیمه دوم قرن دوم قبل از میلاد زندگی می کرد انجام شده است. کلمه یونانی که Aretaeus برای علایم این بیماری استفاده کرد، Koiliakos بوده که به معنی «آسیب روده‌ها» است (۳). Samuel Gee در سال ۱۸۸۸ مشخصات بالینی کودکان و بزرگسالان مبتلا به سلیاک را توصیف کرد و برای اولین بار ارتباط بین تغذیه و سلیاک را نشان داد و تاکید کرد که تنظیم و تعدیل غذایی قسمت اصلی درمان این بیماران است (۴). به افتخار این پزشک بریتانیایی، ۱۳ سپتامبر، روز تولد او، بعنوان روز ملی آشنایی با سلیاک در انگستان تعیین شده است. در سال ۱۹۵۲ Willem Karel Dicke پزشک متخصص کودکان اتریشی، ارتباط بین مصرف گندم و پروتئین‌های موجود در آن و بروز بیماری سلیاک را نشان داد و بعد از آن ۱۵ فوریه هر سال بعنوان روز جهانی آشنایی با بیماری‌های مرتبط با گلوتن تعیین شد. تا اواخر قرن بیستم میلادی تصور می شد که سلیاک بیماری نادری بوده و مختص کشورهای شمال اروپا است، ولی در طول دو دهه گذشته عرصه جدیدی در اپیدمیولوژی بیماری سلیاک ظهور کرده و الگوی شیوع و علائم سلیاک در نواحی مختلف جهان با جزئیات کاملتری از گذشته مشخص شده است. کشور ما ایران نیز از این قاعده مستثنی نبوده است.

## انواع بیماری سلیاک

۱. **بیماری سلیاک کلاسیک:** این نوع به‌طور عمده در سنین ۶ تا ۱۸ ماهگی تشخیص داده می‌شود و با آتروفی پرزهای روده باریک و علائم تیپیک سوء تغذیه مشخص می‌شود.
۲. **سلیاک خارج روده ای یا غیر تیپیک:** در این حالت بیماری بدون نشانه‌ها یا علائم گوارشی و یا با نشانه‌ها یا علائم گوارشی خفیف به همراه علائم غیر گوارشی تظاهر می‌یابد. بیماران این گروه به‌طور عمده با علائم و نشانه‌های خارج روده‌ای مثل آنمی، استئوپروز و نوروپاتی محیطی و همچنین نازایی تشخیص داده می‌شوند.
۳. **سلیاک بی‌صدا یا بدون علامت:** در این حالت سرولوژی مثبت بیماری سلیاک همراه آسیب روده‌ای وجود دارد و بیمار بطور مشخص علامتی ندارد.

<sup>1</sup> Celiac Disease

<sup>2</sup> Gluten Sensitivity Enteropathy

<sup>3</sup> Non celiac Gluten Sensitivity



۴. **سلیاک نهفته:** در این حالت فرد استعداد ژنتیکی بیماری سلیاک، شامل وجود مولکولهای HLA-DQ2 و/یا HLA-DQ8 را دارد و حتی ممکن است سرولوژی مثبت به نفع بیماری سلیاک را داشته باشد و می‌تواند با یا بدون علامت باشد ولی مخاط روده‌ای نرمال دارد. در این گروه از بیماران تغییرات وابسته به گلوتن در سنن بالاتر بروز پیدا می‌کند(۵).

### اپیدمیولوژی بیماری سلیاک در ایران

براساس جستجوی در پایگاه‌های اطلاعاتی، به‌نظر می‌رسد مقاله "بررسی شیوع بیماری سلیاک در جمعیت سالم اهداکننده خون در تهران" (۶) نخستین مطالعه‌ای باشد که در مورد شیوع بیماری سلیاک در ایران، به‌چاپ رسیده است. این مطالعه توسط گروه تحقیقاتی بیماری سلیاک پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران واقع در بیمارستان دکتر شریعتی انجام شده است. این گروه در سال ۱۳۸۰ با هدف بررسی شیوع بیماری سلیاک در ایران، تعیین تظاهرات متنوع و شایع آن در جمعیت ایرانی و تسهیل شرایط برای تشخیص و درمان مناسب این بیماری شروع به فعالیت نمود و تاکنون موفق گردیده علاوه بر اجرای چندین پروژه تحقیقاتی و چاپ مقالات متعدد در مجلات معتبر داخلی و خارجی، بانک اطلاعاتی به نسبت جامعی از بیماران سلیاکی تهیه و تسهیلاتی در جهت تولید و عرضه رژیم غذایی فاقد گلوتن را در سطح کشور فراهم آورند.

در مطالعه "بررسی سلیاک در جمعیت سالم اهداکننده خون" در تهران ۲۰۰۰ نمونه خون از اهداکنندگان سالم در سازمان انتقال خون تهران از نظر آنتی‌بادی آنتی‌گلیادین<sup>۱</sup> توسط آزمون الیزا بررسی شد و افرادی که نتیجه آزمون آنها مثبت بود توسط روش ایمونوفلوروسانس تحت بررسی از نظر آنتی‌بادی IgA<sup>۲</sup> ضد اندومیزوم (EMA) قرار گرفتند. یافته‌های آسیب‌شناسی منطبق بر بیماری سلیاک در نمونه بیوپسی هر ۱۲ بیماری که هر دو آزمون آنها مثبت بود مشاهده گردید و مشخص شد که از هر ۱۶۶ نفر اهداکننده سالم خون در تهران یک نفر مبتلا به آنتروپاتی حساس به گلوتن می‌باشند. در صورتیکه مبنای تشخیص سلیاک، گزارش بافت‌شناسی مارش III باشد، شیوع سلیاک بر اساس داده‌های این مطالعه یک در ۴۰۰ مورد می‌باشد. از نقاط مثبت این مطالعه پیگیری یک ساله این بیماران تحت رژیم غذایی فاقد گلوتن بود. با این وجود، نمونه گرفته شده در این مطالعه نمی‌توانست نمونه کاملی از جامعه ایرانی باشد، زیرا نمونه‌ها شامل بیشتر افراد مذکر و کاملاً سالم که حاضر به اهداء داوطلبانه خون بودند انجام شد، لذا میزان شیوع بدست آمده به عنوان حداقل میزان شیوع بیماری در ایران قلمداد گردید.

به نظر می‌رسد کاملترین پژوهشی که برای تعیین شیوع بیماری سلیاک یا آنتروپاتی حساس به گلوتن در ایران انجام شده مطالعه‌ای است که توسط پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری دانشگاههای علوم پزشکی کرمان و مازندران انجام شد(۷). از نقاط قوت این مطالعه، نخست نحوه نمونه‌گیری این مطالعه است که به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای تصادفی از جمعیت سالم دو شهر کرمان و ساری انجام شده است و دوم حجم نمونه قابل توجه این مطالعه می‌باشد (۲۷۹۹ نفر). تمام شرکت‌کنندگان در این مطالعه از نظر دو آزمون IgA-

<sup>1</sup> Anti-Gliadin Antibody

<sup>2</sup> Anti-Endomysial Antibody

EMA و آنتی ترانس گلوتامیناز بافتی<sup>۱</sup> (TGAb) بررسی شدند و افرادی که حداقل یک آزمون مثبت داشتند تحت بیوپسی روده کوچک قرار گرفتند. در ۲۹ مورد تست tTG Ab مثبت بود در حالیکه فقط در پنج مورد بطور همزمان EMA مثبت گزارش شد. از ۲۹ بیمار مورد مطالعه بجز دو مورد که هیستولوژی روده کوچک آنها طبیعی بود (مارش ۰) بقیه، یافته‌های بیوپسی منطبق با بیماری سلیاک داشتند. اغلب افرادی با تشخیص سلیاک، علایمی را ذکر می‌کردند که مرتبط با بیماری سلیاک بود، به‌علاوه ۵۲٪ از این بیماران درجاتی از فقر آهن داشتند. براین اساس شیوع آنتروپاتی حساس به گلوتن در این مطالعه از هر ۱۰۴ نفر یک نفر گزارش گردید. نویسندگان مقاله ذکر کرده‌اند که اگر تعریف ما از بیماری سلیاک موارد با سرولوژی مثبت همراه هیستولوژی مارش III باشند شیوع این بیماری در کشور یک در ۷۰۰ می‌باشد که در این صورت می‌توان نتیجه گرفت که در حال حاضر در کشور ما حداقل ۱۰۰,۰۰۰ فرد مبتلا به بیماری سلیاک وجود دارد که اکثر قریب به اتفاق آنها هنوز تشخیص داده نشده‌اند. در مطالعه دیگری که بر روی ۱۲۰۹ نفر از ساکنان شهر گنبد کاووس و برخی از روستاهای اطراف انجام شد، شیوع آنتروپاتی حساس به گلوتن در منطقه گنبد کاووس ۱٪ به دست آمد (۸) که با آمار بدست آمده در سایر نقاط ایران تفاوتی ندارد. در مطالعه‌ای، میزان شیوع سرولوژی مثبت سلیاک در استان فارس (۹) کمتر از سایر نقاط کشور و حدود ۰/۵٪ گزارش شده است، ولی مطالعه دیگری که در این استان و در میان دانش آموزان سالم انجام شد، شیوع ۲٪ موارد مثبت سرولوژی بیماری سلیاک را نشان داد (۱۰). در استان سیستان و بلوچستان در میان اهداکنندگان سالم خون، از هر ۱۱۴ نفر، یک نفر سرولوژی مثبت سلیاک داشته است (۱۱).

### پاتوفیزیولوژی بیماری سلیاک

نقش هر دو عامل ژنتیکی و محیطی در پاتوفیزیولوژی بیماری سلیاک مورد بررسی قرار گرفته است. همزمانی شیوع آن در دو قلمروهای تک تخمکی حدود ۷۵٪ (۱۲) و در فامیل درجه اول بیماران سلیاکی حدود ۱۵٪-۱۰ می‌باشد (۱۳). مولفه اصلی استعداد ژنتیکی به بیماری سلیاک در ناحیه HLA روی کروموزوم شماره شش قرار دارد. این بیماری همراهی قابل توجهی با آنتی‌ژنهای HLA class II به‌ویژه DQ2 و DQ8 دارد و تقریباً ۹۰٪ از بیماران اروپایی هتروداپمرهای آلفا/بتا DQ2 ویژه‌ای را که توسط آللهای DQA1\*0501 یا DQB1\*0201 کدگذاری می‌شوند را دارند (۱۴). البته آللهای HLA فقط بخشی از استعداد ژنتیکی به بیماری سلیاک را توجیه می‌کنند. در اغلب جمعیت‌های اروپایی، فراوانی DQ2 بالا و حدود ۳۰٪-۱۵ است ولی فقط تعداد اندکی از افراد DQ2 مثبت بیماری سلیاک دارند. اگرچه لوکوس مستعدکننده دیگری تا کنون بخوبی شناسایی نشده است ولی شواهدی بر وجود عامل خطر ژنتیکی روی کروموزوم‌های ۹p11 و ۱۰q5 دیده شده است. در مطالعه‌ای در ایران، در حدود ۹۲٪ بیماران سلیاکی هتروداپمرهای HLA-DQ2 و/یا HLA-DQ8 مثبت بودند در حالیکه این نسبت در افراد گروه شاهد ۷۳٪ بود (۱۵). مطالعه دیگری از ایران میزانهای شیوع مشابهی را گزارش کرده است، ۹۷٪ در بیماران سلیاکی و ۵۸٪ در شاهدتها (۱۶).

<sup>1</sup>Tissue transglutaminase

آنتروپاتی موجود در سلیاک به احتمال فراوان ناشی از آسیب ایمنی به سلولهای مخاطی روده باریک است. تغییر در نفوذپذیری مخاط روده به پپتیدهای گلیادین، می‌تواند شروعی برای رویدادهای پاتوفیزیولوژیک در بیماری سلیاک باشد. این پپتیدها که در برابر آنزیم‌های معده و پانکراس مقاوم هستند با استفاده از تغییرات بوجود آمده در نفوذپذیری دیواره روده به لامینا پروپریای روده کوچک می‌رسند. ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG) نقش مهمی را در پاسخ ایمنی بازی می‌کند و در بافت‌های متعدد بدن وجود دارد. این آنزیم اصلی‌ترین اتوانتی‌ژن در بیماری سلیاک است و علاوه بر سایر عملکردها می‌تواند باقیمانده‌های گلوتامین را دامینه کند. پپتیدهای حاصل از دامیناسیون که شارژ منفی دارند تمایل بسیار زیادتری به HLA-DQ2 و DQ8 دارند و نقش کلیدی در پاسخ ایمنی در بیماری سلیاک دارند. یکی از این پپتیدها دارای توالی ۳۳ اسید آمینه‌ای و فعال کننده قوی رده خاصی از سلولهای T بیماران سلیاک می‌باشد. انفیلتراسیون لنفوسیت‌های CD4+ T، به درون لامینا پروپریا مشخصه بیماری سلیاک فعال است. شناسایی پپتیدهای گلوتن باند شده با HLA منجر به فعال شدن لنفوسیت‌ها و گسترش کلونی سلول‌های B و تولید آنتی‌بادی می‌شود. سایر سیتوکین‌ها که توسط سلولهای CD4+ T فعال شده تولید می‌شوند مکانیسم‌های التهابی مختلف را تقویت کرده و باعث ضایعات روده‌ای می‌شوند (شکل ۱). اخیراً توجه فراوانی به شناسایی پپتیدهای گلوتن که محرک از بین رفتن تحمل در بیماران سلیاک هستند ایجاد شده است. این موضوع می‌تواند مسیری را برای شناسایی آلترناتیوهای ایمونوتراپی برای رژیم فاقد گلوتن یا به عبارت دیگر ایجاد تحمل نسبت به گلوتن در بیماران سلیاک بگشاید. متأسفانه تعداد پپتیدهای گلوتن که توسط سلولهای T روده کوچک در بیماران سلیاک شناسایی می‌شوند، متعدد است. بررسی‌های نشان داده است که ۱۲۸ نوع از این پپتیدها با تعداد ۱۸ یا بیشتر اسید آمینه، محرک اصلی می‌باشند و اگر بتوان این پپتیدها را قبل از مصرف گلوتن یا پس از مصرف و قبل از جذب در روده با استفاده از آنزیم مناسب به اسید آمینه تبدیل نمود درمان مناسبی برای بیماری سلیاک فراهم خواهد گردید.

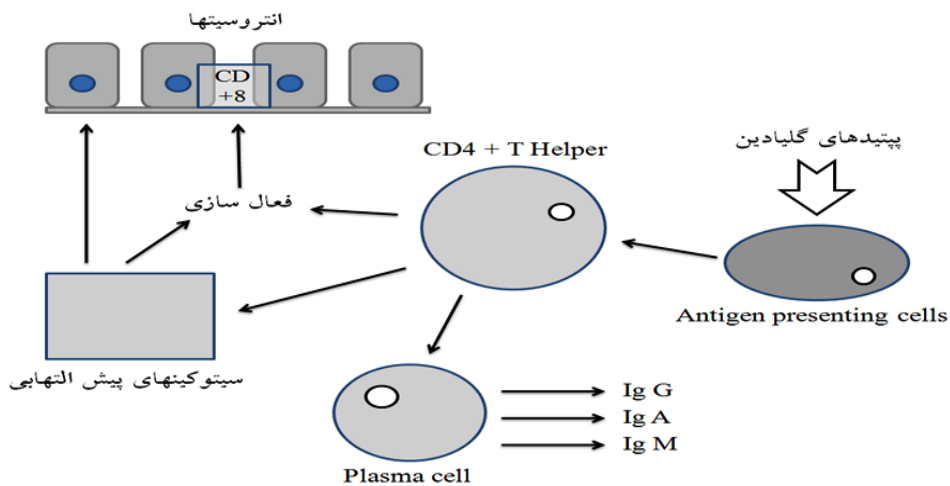
### غربالگری و تشخیص بیماری سلیاک

استفاده از پروفایل‌های آنتی‌بادی مثل آنتی‌بادیهای آنتی‌گلیادین<sup>۱</sup> (IgG و IgA) آنتی‌اندومیزیال<sup>۲</sup> (EMA) و آنتی‌بادی ترانس گلوتامیناز بافتی در تشخیص اولیه سلیاک بخوبی شناخته شده است. اندازه‌گیری آنتی‌بادی آنتی‌گلیادین بدلیل حساسیت و ویژگی بسیار پایین (حدود ۵۰٪) بطور کامل منسوخ شده است. آنتی‌بادی IgA آنتی‌اندومیزیال، اتوانتی‌بادی‌هایی بر عیله ماتریکس کلاژنی در بافت‌های انسانی می‌باشند. آزمون آنتی‌اندومیزیال بر یافته‌های ایمونوفلورسنت از الگوی رنگ آمیزی رتیکولار، زمانی که EMA به اندومیزیوم متصل است استوار می‌باشد. یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان داده است که آزمون آنتی‌اندومیزیال چه با استفاده از کیت‌های حیوانی و چه با استفاده از کیت‌های انسانی در کودکان و بزرگسالان از ویژگی بسیار بالا و نزدیک به ۱۰۰٪

<sup>1</sup> Anti-Gliadin

<sup>2</sup> Anti-Endomysial

برخوردار است. با این وجود، مطالعات جدید نشان داده‌اند که بر خلاف تصورات قبلی حساسیت این آزمون بسیار پایین می‌باشد بویژه زمانی که بیماری در مراحل نخستین خود است. ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG)، پروتئین سیتوزولی است که اتصال عرضی پروتئینهای مختلف ماتریکس خارج سلولی را برقرار می‌سازد و همانطور که ذکر شد گلیادین سوسترای ترجیحی برای tTG است. امروزه کیت‌هایی در دسترس هستند که با استفاده از tTG انسانی آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی را به روش الایزا تشخیص می‌دهند. با توجه به مطالعاتی که در مورد حساسیت و ویژگی این آزمون انجام شده، ویژگی آن ۹۵-۹۹٪ و حساسیت نوع انسانی این آزمون تا ۱۰۰٪ گزارش شده است. ترکیبی از حساسیت و ویژگی بالای این آزمون موجب شده که برای بررسی بیماران مشکوک به سلیاک و یا غربالگری بعنوان آزمون انتخابی نخست پیشنهاد شود. نتایج مثبت، با استفاده از EMA و بیوپسی قسمت دوم دئودنوم تأیید می‌شوند.



شکل ۱- پاتوژنز بیماری سلیاک

یک پاتولوژیست با تجربه و علاقمند باید یافته‌های بیوپسی قسمت دوم دئودنوم را بر اساس معیارهای مارش گزارش کند. حداقل چهار تا شش نمونه مناسب از این قسمت باید تهیه شود، زیرا ضایعه‌های بیماری سلیاک اغلب بصورت نامنظم و تکه‌تکه پراکنده‌اند. ضایعه‌های پاتولوژیک تیپیک این بیماری عبارتند از مسطح شدن مخاط روده باریک با انفیلتراسیون لنفوسیتیک و افزایش پرولیفراسیون سلول‌های لنفوسیت. اصول تقسیم‌بندی مارش در جدول شماره ۱ آمده است. احتمال تشخیص بیماری سلیاک ممکن است بر اساس علائم بالینی و یا نتایج آزمایشگاهی بالا رود، ولی بیوپسی روده هنوز به عنوان معیار طلایی در پروسه تشخیص معرفی می‌شود. در مواردی نیز در صورت مثبت بودن آزمون سرولوژیک و منفی بودن پاسخ پاتولوژی نتایج بیوپسی باید دوباره توسط یک پاتولوژیست مجرب دیده شود. مطالعات متعدد با پیگیری طولانی مدت بیمارانی که سرولوژی مثبت داشته ولی بیوپسی روده طبیعی

دارند نشان داده‌اند که پس از چند سال بیوپسی مجدد یافته منطبق بر سلیاک را نشان می‌دهد و در این افراد با حذف گلوتن در رژیم غذایی مجدداً بیوپسی طبیعی و سرولوژی مثبت و علائم بالینی از بین می‌رود. در مواردی هم که نتایج بافت‌شناسی مبهم است استفاده از HLA typing می‌تواند مفید باشد. برخی از منابع، پاسخ بیمار به رژیم فاقد گلوتن را نیز به عنوان یکی از راه‌های تشخیص این بیماری مطرح کرده‌اند.

انجمن‌های مختلفی مثل انجمن گوارش انگلستان، کالج گوارش آمریکا، جامعه گوارش دنیا و جامعه گوارش و تغذیه کودکان اروپا دستورالعمل‌هایی را برای تشخیص و کنترل بیماری سلیاک منتشر کرده‌اند. نکات مشترک این دستورالعمل‌ها شامل لزوم عملکرد فعال برای پیدا کردن و تشخیص موارد بیماری سلیاک و رعایت رژیم غذایی بدون گلوتن تحت نظر یک متخصص تغذیه می‌باشد. تمامی این دستورالعمل‌ها بجز جامعه گوارش و تغذیه کودکان اروپا، که اجازه تشخیص بیماری را بر اساس شک بالینی بالا، تیترا بالای آنتی‌بادیهای اختصاصی سلیاک و هاپلوتیپ HLA متناسب می‌دهد، لزوم بیوپسی دئونوم را برای تشخیص بیماری سلیاک ذکر کرده‌اند. نکته جالب توجه اینکه در مطالعه‌ای که اخیراً در ایران چاپ شده ارتباط معنی داری بین درجات آسیب دئونوم و تیترا آنتی‌بادی tTG دیده شد (۱۷).

جدول ۱- تقسیم بندی مارش

Marsh IIIc	Marsh IIIb	Marsh IIIa	Marsh II	Marsh I	Marsh 0	
>40	>40	>40	>40	>40	<40*	IEL
Hypertrophic	Hypertrophic	Hypertrophic	Hypertrophic	Normal	Normal	Crypts
Absent	Marked atrophy	Mild atrophy	Normal	Normal	Normal	Villi

\*تعداد لنفوسیت‌های داخل سلولی در ۱۰۰ سلول اپی تلیال

### علائم و بیماری‌های همراه

تا اوایل دهه ۱۹۸۰ الگوی غالب تظاهرات بیماری سلیاک در بیماران به صورت استئاتوره، اتساع شکم، ادم، لتراژی شدید و کاهش وزن، بود (۱۸) و نوع کلاسیک این بیماری با شروع علائم در شش تا ۱۸ ماهگی مشخص می‌گردید. در حال حاضر مشخص شده است که سلیاک می‌تواند در هر سنی و بصورت طیفی از تظاهرات ظهور کند و تظاهرات بالینی سلیاک متناسب با سن بیمار، طول دوره بیماری و شدت آن تغییر می‌کند (۱۹). در واقع بر خلاف تصور گذشته که سلیاک را یک بیماری گوارشی می‌پنداشت سلیاک یک بیماری سیستمیک است.

برخی از بیماری‌ها با توجه به پایه ژنتیکی مشترک و همپوشانی ژنتیکی در ژن‌های HLA و غیر HLA بصورت هم‌ابتلائی<sup>۱</sup> و یا اختلال همراه با بیماری سلیاک تظاهر پیدا می‌کنند. آنمی فقر آهن، کمبود فولات، بی‌اشتهایی،

<sup>1</sup> comorbidity

درد استخوانی، اسهال، سستی، تهوع و استفراغ، دردهای مکرر شکمی، قد کوتاه و کاهش وزن بعنوان عوارض<sup>۱</sup> بیماری سلیاک اتفاق می افتند.

### بیماریهای اتوایمیون

شیوع بیماری سلیاک در بسیاری از بیماری های اتوایمیون به ۵٪ می رسد. همراهی با بیماری سلیاک اغلب دوسویه می باشد، بدین معنی که بیماران سلیاکی قبل و بعد از تشخیص بیماریشان در معرض افزایش خطر ابتلا به بیماری های اتوایمیون هستند. بیماری سلیاک با بیماریهای اتوایمیون متعددی مثل دیابت نوع I، تیروئیدیت اتوایمیون، هپاتیت اتوایمیون، درماتیت هرپتی فرم، افت مکرر دهانی همراهی دارد.

### دیابت نوع یک

ارتباط بین بیماری سلیاک و دیابت نوع یک در بسیاری از مطالعات بررسی شده است. مطالعات قبلی سلیاک را در ۸-۳٪ بیماران مبتلا به دیابت نوع یک گزارش کرده اند (۲۰، ۲۱). ارتباط بین سلیاک و بیماری دیابت نوع یک در ایران نیز با بررسی ۲۵۰ بیمار دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفته است. تمام شش بیماری که آنتی بادی IgA اندومیزال مثبت داشتند و تحت آندوسکوپی قرار گرفتند یافته های پاتولوژیک موافق بیماری سلیاک نشان دادند. براین اساس شیوع سلیاک در بیماران دیابتی نوع یک ۲/۴٪ می باشد که در مقایسه با جمعیت عمومی قابل توجه است (۲۲). این یافته همسو با نتایج مطالعه ای است که در برزیل انجام شده و شیوع ۲/۶٪ را گزارش کرده است (۲۳). با توجه به فقدان علائم گوارشی در اغلب این بیماران تشخیص بیماری سلیاک در بیماران دیابتی بر اساس علائم گوارشی مناسب نیست لذا آزمون های غربالگری سلیاک در این بیماران توصیه می گردد.

### هپاتیت اتوایمیون

از جمله بیماری های اتوایمیون دیگری که ارتباط آن با بیماری سلیاک در کشور ما بررسی شده هپاتیت اتوایمیون است. در مطالعه ای که بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به بیماری های اتوایمیون کبدی (AILD) ۲ انجام شد، سه بیماری هپاتیت اتوایمیون، سیروز بیلیاری اولیه (PBC) و کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC)، ۱۲ نفر آزمون tTG مثبت داشتند. بر اساس نتایج بدست آمده از این مطالعه، شیوع سلیاک در بیماران AILD ۵٪، می باشد که بطور معنی داری بالاتر از جمعیت اهدا کنندگان خون در ایران است. از این رو، غربالگری بیماران مبتلا به بیماری های اتوایمیون کبدی از نظر بیماری سلیاک توصیه می شود (۲۴).

<sup>1</sup> complications

<sup>2</sup> Autoimmune Liver Disease

## درماتیت هرپتی فرم

مهمترین بیماری پوستی مرتبط با بیماری سلیاک درماتیت هرپتی فرم است. درماتیت هرپتی فرم، ضایعات خارش‌دار پاپولووزیکولری دارد که اغلب مواقع زانو، آرنج، باسن و پشت را بطور قرینه درگیر می‌کند. در این بیماری IgA بین لایه‌های درم و اپیدرم پوست رسوب می‌کند. گرچه این بیماران ممکن است علائم گوارشی اندکی داشته باشند ولی همه بیماران مبتلا به درماتیت هرپتی فرم، درجاتی از انتروپاتی روده باریک را دارند که با حذف گلوتن از رژیم غذایی بهبود می‌یابد. گرچه برخی مطالعات شیوع بالای پسونیازیس در بیماران مبتلا به سلیاک (۲۵) و شواهدی از افزایش سطح آنتی بادی IgA ضد گلیادین در این بیماران را گزارش کرده‌اند (۲۶)، ولی نتایج مطالعه‌ای که در پژوهشکده گوارش و کبد علوم پزشکی تهران با همکاری بیمارستان پوست رازی در بین ۳۲۸ بیمار مبتلا به پسونیازیس طراحی و اجرا شد نتوانست این ارتباط را نشان دهد (۲۷).

## آفت مکرر دهانی

آفت مکرر دهانی یکی از شایع‌ترین مشکلات مخاطی است. آفت می‌تواند تظاهراتی برای بیماری سلیاک باشد، در واقع ۵٪ از بیماران سلیاکی فقط با آفت مکرر مراجعه می‌کنند. از ۲۴۷ بیماری که با مشکل آفت مکرر دهانی به کلینیک بهجت بیمارستان شریعتی مراجعه کرده بودند، هفت بیمار آزمون tTG مثبت داشتند که از میان این بیماران، پاتولوژی پنج نفر منطبق با بیماری سلیاک بود. بعد از شش ماه رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن بهبودی قابل توجهی در سه بیمار مشاهده شد. گرچه ارتباط بین آفت مکرر دهانی و بیماری سلیاک از ۲۰ سال قبل مطرح شده است ولی در مورد شیوع واقعی این بیماری در بین بیماران سلیاکی اختلاف نظر وجود دارد. در مقایسه با سایر مطالعاتی که برای بررسی ارتباط آفت مکرر با سلیاک انجام شد، این مطالعه از حجم نمونه بالایی برخوردار بود و بر اساس نتایج بدست آمده (پنج نفر از ۲۸۸ نفر)، پژوهشگران این مطالعه پیشنهاد کرده‌اند که غربالگری در مبتلایان آفت مکرر از نظر بیماری سلیاک بطور معمول انجام شود (۲۸).

## علائم همراه بیماری

### علائم مشترک با سندرم روده تحریک پذیر

بیماری سلیاک بسیاری از علائمی که جزئی از معیارهای مورد استفاده برای تشخیص سندرم روده تحریک پذیر است مثل اسهال، کرامپهای شکمی و نفخ را نشان می‌دهد. از این رو بنظر می‌رسد بررسی بیمارانی که تحت عنوان سندرم روده تحریک پذیر درمان می‌شوند از نظر نوع آنتیپیک بیماری سلیاک ضروری باشد چرا که احتمال تشخیص اشتباه این بیماران بر اساس معیارهای فعلی وجود دارد. در مطالعاتی که در ایران انجام شده است شیوع به نسبت بالای بیماری سلیاک در افرادی که تشخیص سندرم روده تحریک پذیر داشتند مشاهده شده است (۲۹). مطالعه‌ای روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر و ۱۰۵ نفر از بستگان درجه یک بدون علامت آنها از نظر وجود یا عدم وجود بیماری سلیاک انجام شد (۳۰). در ۱۲ نفر از ۱۰۵ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر،

آزمون آنتی‌بادی ضد اندومیزوم مثبت و یافته‌های بافت‌شناسی آنها منطبق با بیماری سلیاک بود (دو نفر Marsh II و ۹ نفر Marsh III). نکته جالب توجه این بود که سه مورد فقط با اسهال بوده، چهار مورد فقط با یبوست و پنج مورد بصورت متناوب با اسهال و یبوست همراه بود. فقط ۱۱ نفر از ۱۲ بیمار قبول کردند که رژیم فاقد گلوتن را شش ماه رعایت کنند، بعد از شش ماه، سه بیمار بطور کامل بهبود یافته بودند و هشت بیمار دیگر نیز پاسخ قابل قبول نشان داده بودند (۳۰). با توجه به آسیب وارده به پرزهای روده باریک در بیماران سلیاکی و از بین رفتن این پرزها و مسطح شدن مخاط روده باریک جذب مواد در این بیماران دچار اختلال می‌شود و در نتیجه علائم مرتبط با سوء جذب مواد غذایی مثل اسهال مزمن، خستگی، اسهال چرب، اختلال رشد، خستگی و نفخ، اختلال در جذب آهن و کلسیم در این بیماران شایع است.

### اسهال مزمن

با توجه به این که در بیماران سلیاکی که در سالهای قبل تشخیص داده می‌شدند اسهال مزمن یکی از تظاهرات اصلی بود، لزوم غربالگری بیماران مبتلا به اسهال مزمن از نظر بیماری سلیاک مورد سوال بود. براین اساس مطالعه‌ای بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به اسهال مزمن (بدون خون) انجام شد (۳۱) در ۲۰ بیمار Iga EMA مثبت بود که ۱۹ نفر (۱۹٪) از آنها تشخیص سلیاک داشتند. شایع‌ترین علائم بالینی در این بیماران سلیاکی عبارت بودند از درد شکم، نفخ و کاهش وزن. در این بیماران نیز مثل بیماران دیابتی شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی آنمی فقر آهن بود (۶۰٪). بعد از شش ماه رعایت رژیم فاقد گلوتن ۱۵ نفر (۷۵٪) از این بیماران پاسخ بالینی و آزمایشگاهی کاملی دادند، ۱۵٪ پاسخ خوب (چهار یا کمتر از چهار مورد اجابت مزاج) و یک بیمار پاسخ نسبتاً مناسب (پنج تا شش مورد اجابت مزاج) دادند. دسترسی به یک بیمار نیز امکان نداشت. در واقع سلیاک بعنوان شایع‌ترین علت اسهال مزمن (غیرخونی) در ایران می‌باشد. در حال حاضر اسهال در کمتر از ۵۰٪ بیماران سلیاکی در زمان تظاهر بیماری دیده می‌شود که در مقایسه با ۱۰۰٪ بیماران در سال ۱۹۶۰ نصف شده است. ۳۳ این آمار با افزایش قابل توجه در تشخیص بیماران بدون علامت در سالهای اخیر قابل توجیه است. یک مطالعه مورد-شاهدی در سال ۲۰۰۵ نشان داد که ۶/۵٪ کودکان مبتلا به اسهال و ۰/۸٪ کودکان سالم گروه شاهد، مبتلا به بیماری سلیاک بودند (۳۲). این نتایج نشان دهنده شیوع بالای بیماری سلیاک در مبتلایان به اسهال و همینطور تایید شیوع حدود ۱٪ آن در جمعیت عادی می‌باشد. از طرف دیگر، مطالعه‌ای که در شمال شرق کشور در ۱۹۳ فرد بزرگسال مبتلا به سلیاک انجام شده، نشان داد که تظاهرات غیر اسهالی مثل درد شکم، آنمی و اختلالات استخوانی شایع‌ترین تظاهرات بیماری سلیاک در این منطقه می‌باشد (۳۳).

### آنمی فقر آهن

انتهای حساس به گلوتن در ۱۴/۶٪ از افرادی که کم خونی فقر آهن با منشاء نامشخص داشتند دیده شده است (۳۴) و این میزان در مقایسه با جمعیت عمومی بسیار بالا است. حدود نیمی از بیماران سلیاکی از فقر آهن رنج می‌برند (۷). در واقع همانطور که بررسی بیماران سلیاکی از نظر میزان آهن آنها و مصرف مکمل های آهن در صورت



فقر آهن ضروری است، بررسی افراد مبتلا به کم خونی فقر آهن با علت نامشخص، از نظر بیماری سلیاک هم ضروری به نظر می‌رسد.

### استئوپنی و استئوپروز

استئوپنی و استئوپروز از عوارض شناخته شده و شایع بیماری سلیاک هستند که می‌تواند ناشی از اختلال در جذب کلسیم در این بیماران باشد. شیوع ۵۵ درصدی استئوپنی و ۳۶ درصدی استئوپروز در بیماران سلیاکی گزارش شده و غربالگری بیماران سلیاکی از نظر وجود استئوپروز توصیه شده است (۳۵). از طرف دیگر مطالعه دیگری نشان داده که شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به پوکی استخوان آنقدر بالا نیست که این غربالگری را توجیه کند. در عین حال نویسندگان این مقاله توصیه کرده‌اند که افراد مبتلا به استئوپروز که علائم دیگری به نفع بیماری سلیاک، مثل کم خونی فقر آهن یا آفت مکرر دهانی و... دارند از نظر ابتلا به بیماری سلیاک ارزیابی شوند (۳۶).

### بارداری

منارک دیررس، منوپوز زودرس، نازائی و سقط مکرر به عنوان علایم سلیاک، در برخی مطالعات گزارش شده است. مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۶ شیوع نازائی را ۴/۱٪ (۳۷) و مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۹ شیوع ۳/۰۲٪ در بیماران سلیاکی گزارش کرده‌اند (۳۸). در ایران در یک مطالعه مورد-شاهدی، از هر ۱۲۵ فرد مبتلا به ناباروری اولیه فقط سه مورد از نظر آزمون tTGAb مثبت بود که گزارش پاتولوژی این سه نفر شامل دو مورد Marsh I و یک مورد Marsh II بود و هیچکدام از این بیماران علامتی به نفع سلیاک نداشتند. گرچه نویسندگان این مقاله با توجه به عدم پیدا کردن اختلاف معنی‌دار نتوانستند با قاطعیت غربالگری بیماران مبتلا به نازایی از نظر سلیاک را توصیه کنند، ولی ضمن توصیه به انجام مطالعات بزرگتر، اضافه کرده‌اند که منطقی به نظر می‌رسد که در بیماران با ناباروری اولیه که علائمی مثل آنمی فقر آهن یا اسهال مزمن دارند به فکر بیماری سلیاک نیز باشیم (۳۹). مطالعه مورد-شاهدی دیگری که در سال ۲۰۱۱ و با همکاری ۱۰۰ زوج نابارور بدون علت شناخته شده و ۲۰۰ زوج بارور انجام شد نشان داد که شیوع بیماری سلیاک در زوج‌های نابارور نسبت به زوج‌های بارور بیشتر است و شانس وجود بیماری سلیاک در زوج‌های نابارور نسبت به زوج‌های بارور بیش از ۲ برابر است (۴۰). با این حال هنوز در مورد وجود ارتباط بین بیماری سلیاک و ناباروری اتفاق نظر وجود ندارد. مطالعه‌ای که با استفاده از اطلاعات کوهورت مبتنی بر جمعیت سوئد در سال ۲۰۱۰ انجام شد نشان داد که زنان مبتلا به بیماری سلیاک، باروری طبیعی دارند و فقط در طول ۲ سال قبل از تشخیص بیماری سلیاک باروری آنها کاهش می‌یابد (۴۱).

### عوارض عصبی

گزارش‌های فراوانی در مورد ارتباط بیماری سلیاک و بیماری‌های اعصاب و روان مثل آتاکسی مخچه‌ای، نوروپاتی محیطی، صرع، فراموشی و افسردگی وجود دارد. اگرچه مطالعه‌های اولیه، درگیری سیستم عصبی را به عنوان عارضه بیماری سلیاک تشخیص داده نشده ذکر کرده‌اند ولی مطالعه‌هایی که اخیراً انجام شده نشان داده که طیف

وسیعی از سندروم های نورولوژیک ممکن است به عنوان تظاهرات خارج روده‌ای حساسیت به گلوتن با یا بدون پاتولوژی روده‌ای باشند. سندرومی که شامل کلسیفیکاسیون اکسیپیتال، صرع و بیماری سلیاک است بطور مشخص در بیماران ایتالیایی تعریف شده است و به نظر می‌رسد صرع یکی از تظاهرات در بیماری های اتوایمیون مثل سلیاک باشد. در مطالعه‌ای که توسط بخش نورولوژی بیمارستان شریعتی و مرکز تحقیقات گوارش و کبد انجام شد، از ۳۶۰ بیماری که با تشخیص صرع به درمانگاه نورولوژی مراجعه کرده بودند پنج مورد آزمون tTG مثبت داشتند که از این پنج نفر فقط سه نفر حاضر به آندوسکوپی شدند. نتایج بیوپسی دئودنوم این بیماران نیز منطبق با بیماری سلیاک نبود. از ایرادات احتمالی به این مطالعه، نمونه‌گیری از بیماران مبتلا به صرع بود که بیماری آنها با دارو کنترل شده بود در حالیکه بهتر بود بیمارانی که مقاوم به درمان دارویی بودند وارد مطالعه می‌شدند. از طرف دیگر، بهتر بود در این مطالعه IgG Anti-tTG بررسی می‌شد.

### بدخیمی‌ها

در بیماران سلیاکی بروز انواع خاصی از سرطان‌ها افزایش می‌یابد. مطالعات قبلی نشان‌دهنده افزایش ۱۰ برابری خطر لنفوم غیرهاچکین در بیماران سلیاکی بود. ولی مطالعات جدیدتر نشان می‌دهد که خطر کلی لنفوم غیرهاچکین بسیار کمتر از آن چیزی است که قبلا تصور می‌شد. به نظر می‌رسد رعایت دقیق رژیم فاقد گلوتن تاثیر مهمی در کاهش خطر ایجاد این نوع لنفوم در بیماران سلیاکی دارد. از طرف دیگر، مطالعات نشان می‌دهند که بروز این لنفوم‌ها بیشتر در بیمارانی است که مبتلا به سلیاک مقاوم به درمان هستند. از میان بدخیمی های گوارشی نیز بیشترین میزان افزایش خطر مربوط به آدنوکارسینوم روده کوچک است. مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیتی که در کشور سوئد و با پیگیری ۱۲۰۰۰ نفر بیمار مبتلا به سلیاک یا درماتیت هرپتی فرم انجام شد، نشان داد که خطر کلی سرطان فقط بطور متوسطی در بزرگسالی افزایش می‌یابد و در کودکی و نوجوانی افزایشی را نشان نمی‌دهد و البته خطر نسبی مشاهده شده در این مطالعه با وجود افزایش اندک، نسبت به نتایج مطالعات قبلی پایین تر بوده است (۴۲).

### امید به زندگی و مرگ و میر در بیماران سلیاکی

مساله افزایش میزان مرگ و میر در بیماران سلیاکی هنوز مشخص نیست و نتایج مطالعات مختلف در این زمینه یکسان نبوده است. بنظر می‌رسد میزان مرگ و میر در این بیماران به سن بیماران در زمان تشخیص و نوع علامت بالینی موجود، میزان رعایت رژیم فاقد گلوتن و خود بیمار سلیاکی بستگی دارد (۴۳). همچنین این نظریه مطرح شده است، که میزان گلوتن مصرف شده قبل از تشخیص بیماری سلیاک می‌تواند در ایجاد عوارض و در نتیجه افزایش میزان مرگ و میر تاثیر داشته باشد (۴۴). برخی مطالعات نشان داده‌اند که تفاوتی در میزان مرگ و میر بین جمعیت عمومی و بیماران سلیاکی تشخیص داده نشده وجود ندارد (۴۵، ۴۶)، در حالیکه نتایج یک مطالعه کوهورت در آمریکا نشان می‌دهد که سلیاک تشخیص داده نشده حدود ۴ برابر خطر مرگ را افزایش می‌دهد (۴۷). این نتیجه اهمیت تشخیص به موقع بیماری سلیاک را بیش از پیش خاطر نشان کرده بود. بطور کلی

می‌توان گفت که بیماری سلیاک باعث کاهش طول عمر افراد نمی‌شود و بیشتر بر روی کیفیت زندگی بیماران تاثیر می‌گذارد و با تشخیص درست و در اختیار گذاشتن مواد غذایی فاقد گلوتن به بیماران می‌توان در رفع علائم و عوارض این بیماری کمک شایانی کرد. تشخیص به موقع بیماری سلیاک و اشتباه نگرفتن آن با سایر بیماری‌هایی که علائم مشابه به سلیاک دارند، اهمیت زیادی در افزایش کیفیت زندگی بیماران دارد.

## کنترل و درمان بیماری

رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن برای تمام عمر، درمان بیماری سلیاک است. توصیه می‌شود که در ابتدا رژیم با لاکتوز پایین رعایت شود و در صورت لزوم مکمل‌هایی مثل کلسیم و آهن و فولات به رژیم اضافه شود. به نظر می‌رسد تشویق بیمار به مشارکت در انجمن‌های محلی و کشوری سلیاک در رعایت بهتر رژیم کمک کننده باشد. بطور معمول در صورت تشخیص صحیح و رعایت دقیق رژیم، ۷۰٪ بیماران بهبود بالینی در عرض دو هفته و به تقریب در همه آنها بعد از شش هفته بوجود می‌آید. آزمون‌های سرولوژیک در طول شش تا چهار هفته بهبود می‌یابند در حالیکه یافته‌های پاتولوژیک امکان دارد تا دو سال باقی بمانند. غذاهای مجاز فاقد گلوتن در رژیم غذایی بیماران سلیاک عبارتند از گوشت، ماهی، تخم‌مرغ، جو دوسر، میوه‌ها، شیر و پنیر، لوبیا، گندم سیاه، سیب‌زمینی، سویا، برنج، ذرت، ذرت خوشه‌ای، ارزن. در اغلب کشورهای پیشرفته این درمان از طریق استفاده از غلاتی که گلوتن ندارند، مثل برنج، و تهیه مواد غذایی خوش طعم فاقد گلوتن که از نظر اقتصادی نیز قابل تهیه باشند، بخوبی انجام می‌شود. متأسفانه این مساله در اغلب کشورهای در حال توسعه از جمله کشور ما حل نشده است، از این رو رعایت این رژیم برای بیماران سلیاک کشور ما بسیار سخت می‌باشد. به ویژه که گندم در کشور ما و بسیاری از کشورهای در حال توسعه ماده غذایی غالب بسیاری از مردم می‌باشد.

غیر از رژیم فاقد گلوتن، درمان‌های غیر رژیمی دیگری که در مرحله پژوهش هستند عبارتند از (۴۸):

- ✓ مصرف اندوپپتیدازهای<sup>۱</sup> دهانی برای هضم پپتیدهای گلیادین
- ✓ جلوگیری از جدا شدن گروه آمیدی گلوتن یا باند شدن پپتیدها به HLA DQ2 از طریق مسدود کردن پپتیدها
- ✓ ایمن سازی از طریق مواجهه سیستمیک به پپتیدهای غالب ایمنی<sup>۲</sup> گلیادین
- ✓ تنظیم سیستم ایمنی از طریق آنتی بادیهای مونوکلونال

<sup>۱</sup> Endopeptidases

<sup>۲</sup> Immunodominant

## حساسیت به گندم در غیاب سلیاک (NCGS)

علاوه بر حساسیت به (پروتئین های) گندم و بیماری سلیاک، اصطلاح "حساسیت به گلوتن در غیاب سلیاک" یا "حساسیت به گلوتن غیر سلیاکی" توجه محققین را به خود جلب نموده است. تشخیص حساسیت به گلوتن در غیاب سلیاک بعد از بیماری سلیاک که بعنوان تشخیص اصلی در تعدادی از بیماران مبتلا به سندروم روده تحریک پذیر مطرح شده است، محدوده بیماری سندرم روده تحریک پذیر را باریک تر کرده است. علاوه بر این اصطلاح ها، تعاریف دیگری شامل حساسیت به گندم غیر سلیاکی، حساسیت به پروتئین گندم (یکی از چهار گروه پروتئین موجود در گندم) و یا حتی حساسیت به کربوهیدرات های گندم، شامل مونو، دی، الیگو ساکاریدها و قندهای الکلی قابل تخمیر<sup>۱</sup> گندم هم در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر مطرح شده است و اغلب این بیماران از رعایت رژیم های بدون گندم و یا با قند الکلی قابل تخمیر پایین سود می برند. واکنش بدن در این موارد به طور معمول بصورت تولید آنتی بادی توسط سیستم ایمنی بدن می باشد. این واکنش اغلب کوتاه مدت بوده و آسیب جدی به بافتهای بدن وارد نمی کند، اگرچه به ندرت باعث واکنش آنافیلاکتیک هم می شود. هنوز تعریف دقیقی از این بیماری ارائه نشده ولی در مقایسه با بیماری سلیاک که حساسیت به گلوتن به همراه آسیب روده ای است، این افراد گروهی از بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر هستند که به گلوتن حساسیت دارند و با مصرف گندم علایمی شبیه بیماری سلیاک نشان می دهند. با این تفاوت که این بیماری اتوایمیون نبوده و باعث ایجاد آسیب روده ای نمی شود. علایم سندرم آنها ۶ ماه بعد از رعایت رژیم بدون گلوتن بهبود می یابد و بعد از قطع این رژیم علایم سندرم روده تحریک پذیر دوباره ظاهر می شود. در یک کارآزمایی بالینی، تعداد قابل توجهی از افراد مبتلا به سندروم روده تحریک پذیر، حساسیت به گلوتن داشتند. بررسی و تعیین وضعیت حساسیت به گلوتن در بیماران مشکوک به سندرم روده تحریک پذیر حتی در صورت منفی بودن آزمون های آزمایشگاهی و پاتولوژی، باید جزء نخستین رویکردها باشد. علاوه بر این در صورت عدم بهبودی با رژیم فاقد گلوتن، در قدم بعدی رژیم بدون سایر کربوهیدرات ها می تواند برای بیمار در نظر گرفته شود (۴۹).

## بحث

برای سالها تصور می شد که بیماری سلیاک یا انتروپاتی حساس به گلوتن بیماری ویژه مردم اروپاست و در سایر نقاط جهان بیماری نادری است. دسترسی به آزمون های سرولوژیک حساس و با ویژگی بالا برای بیماری سلیاک در طول سه دهه گذشته اطلاعات بالینی و اپیدمیولوژیک ما را از بیماری سلیاک تغییر داده است. براساس اطلاعات بدست آمده جامعه پزشکی ایران هم در گذشته نه چندان دور، بدلیل نبود اطلاعات کافی و شک بالینی پایین برای تشخیص بیماری سلیاک، این بیماری را به عنوان بیماری نادری می پنداشتند، تا حدی که در برخی منابع حتی بعنوان تشخیص های افتراقی سندرم سوءجذب در ایران نیز ذکر نشده است. با این وجود، بررسی های اپیدمیولوژیکی انجام شده حاکی از این است که این بیماری در شمال و جنوب آمریکا، شمال آفریقا و آسیای

<sup>1</sup> Fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAPs)

جنوب غربی و در هند و کشورهای خاورمیانه، از جمله ایران بیماری شایعی است (۵۰، ۵۱). طی چند سال اخیر نه تنها بیماری سللیاک از یک بیماری ناشایع بعنوان بیماری شایع معرفی شده بلکه این تصور که سللیاک بیماری خاص کودکان است نیز از بین رفته است. امروزه مشخص شده که شروع بیماری ممکن است در هر سنی اتفاق بیافتد و امکان دارد در بخش قابل توجهی از بیماران بعد از مدت‌ها که بیماری بصورت خاموش است در دوره بلوغ تشخیص داده شود (۵۲). مطالعات غربالگری مختلف در اغلب کشورها از جمله کشور ما ایران نشان داده که وضعیت شناخت ما از شیوع بیماری سللیاک مثل کوه یخ می‌باشد و این بدان معناست که نه تنها قسمت اعظم بیماران سللیاکی ناشناخته می‌مانند، بلکه علی‌رغم افزایش هر ساله موارد تشخیص سللیاک، تاخیر قابل توجهی در تشخیص این بیماران وجود دارد. یک مطالعه در انگلیس متوسط تاخیر ۴/۹ سال را در تشخیص این بیماری ذکر کرده و اشاره کرده است که ۱۴٪ این بیماران سابقه آندوسکوپی قبلی بدون بیوپسی دئودنوم را داشته‌اند. همچنین مطالعه ای که اخیراً در سوئد انجام شده نشان داده که متوسط مدت تاخیر در تشخیص بیماری سللیاک بعد از بروز نخستین علامت ۹/۷ سال و بعد از نخستین مراجعه به پزشک ۵/۸ سال می‌باشد (۵۳). بطور طبیعی این مدت در افرادی که بیماری نهفته دارند طولانی‌تر می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که تظاهر بیماری سللیاک با علائم غیر اختصاصی یا بدون علائم به اندازه اروپا در کشورهای خاورمیانه نیز شایع می‌باشد. مطالعه‌ای که در ایتالیا انجام شده نشان داده که نسبت بیمارانی که از طریق بالینی و آنهایی که توسط غربالگری تشخیص داده شده‌اند یک به هفت می‌باشد (۵۴). با توجه به مطالب ذکر شده در مورد تاخیر در تشخیص بیماری سللیاک و اینکه در حال حاضر تعداد قابل توجهی از بیماران سللیاکی ویژگی‌های بالینی یا عملکردی تبیین این بیماری را ندارند. لزوم توجه بیشتر پزشکان برای بررسی بیماران مشکوک از نظر بیماری سللیاک بیش از پیش حس می‌شود. بیماران با خطر بالا (برای مثال افراد مبتلا به بیماری‌های اتوایمیون یا با علائم سندرم روده تحریک پذیر یا آنمی فقر آهن و غیره) باید در ابتدا با استفاده از آزمون‌های سرولوژیک مورد ارزیابی قرار گیرند و در صورت مثبت بودن آزمون، تأیید بافت‌شناسی از طریق بیوپسی قسمت دوم دئودنوم صورت گیرد. اهمیت تشخیص به موقع بیماری از دو نظر قابل توجه است: در بیماران دارای علائم بالینی، علامت‌ها با رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن برطرف می‌شوند و در نتیجه کیفیت زندگی بیماران بهبود می‌یابد. بعلاوه، عوارض بیماری که مرتبط با سوء تغذیه است کاهش می‌یابد یا برطرف می‌شود. از طرف دیگر نشان داده شده است که خطر ابتلا به بیماری سللیاکی به بیماری‌های اتوایمیون و لنفوم‌های روده‌ای در ارتباط با طول مدت تماس آنها با گلوتن است. از اینرو تشخیص سریع سللیاک برای به حداقل رساندن عوارض آن ضروری است.

از اولویت‌های پژوهشی سللیاک در کشور ما راه اندازی نظام جامع ثبت بیمارانی سللیاکی است. بدیهی است دستیابی به این مهم مستلزم همکاری جمعی پزشکان و بیماران و همینطور وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی است. با توجه به سیاست‌های وزارت بهداشت، و با موافقت و همکاری معاونت تحقیقات و فن‌آوری مراحل اولیه ایجاد چنین نظام جامعی در گروه سللیاک پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران تکمیل شده است. در این راستا گروه پژوهشی سللیاک در صدد است با امضای تفاهم‌نامه‌های همکاری با دانشگاه‌های کشور با همکاری این دانشگاه‌ها پوشش قابل توجهی را برای این نظام ثبت تامین کند. اولویت بعدی برای بیماران سللیاکی

دسترسی آسان تر به رژیم غذایی فاقد گلوتن بعنوان تنها درمان موجود برای این بیماری است. خوشبختانه در حال حاضر گروه‌های پژوهشی موجود در دانشگاه های کشور نخست در جهت اطلاع رسانی بهتر به بیماران و پزشکان محترم در حال فعالیت بوده و دوم با برخی از افراد و شرکتهایی که می‌توانند در تهیه مواد غذایی فاقد گلوتن موثر باشند ارتباط هایی را ایجاد نموده‌اند و لذا روند تشخیص و کنترل بیماری در حال بهبود می باشد. امیدواریم با اطلاع رسانی بهتر و با همکاری دانشگاه های علوم پزشکی کشور با ایجاد نظام ثبت جامع بیماران سلیاک و دسترسی دقیق تر به آمار این بیماران، تسهیلات بیشتر و هدفمندتری در اختیار این بیماران قرار بگیرد.

## منابع

1. Furon R. Manual de Prehistoire Generale. Paris: Payor, 1958.
2. Golley S, Corsini N, Topping D, et al. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public health nutr* 2015;18:490-9.
3. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, et al. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig Liver Dis* 2004;36:694-7.
4. Gee S, Herter CA, Dicke WK. On the celiac disease. *St Bart Hosp Rep* 1888;24:17-20.
5. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:204-13.
6. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:475-8.
7. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1181-6.
8. Khoshnia M, Pourshams A, Mohammadkhani A, et al. Celiac disease in gonbad-kavoos. *Govareh* 2012;10:131-3.
9. Saberi-Firouzi M, Omrani GR, Nejabat M, et al. Prevalence of celiac disease in Shiraz, southern Iran. *Saudi J Gastroenterol* 2008;14:135-8.
10. Dehghani SM, Haghghat M, Mobayen A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Iranian school children. *Ann Saudi Med* 2013;33:159-61.
11. Ali Bahari M, Mehrbod Karimi M, Ismail Sanei-Moghaddam M, Farzad Firouzi M. Prevalence of celiac disease among blood donors in Sistan and Balouchestan Province, Southeastern Iran. *Arch Iran Med* 2010;13:301-5.
12. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
13. Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:61-5.
14. Tighe MR, Ciclitira PJ. The implications of recent advances in coeliac disease. *Acta paediatrica* 1993;82:805-10.
15. Bahari A, Izadi S, Karimi M, et al. HLA-DQ2 and HLA-DQ8 Genotyping in a Sample of Iranian Celiac Patients and Their First-Degree Relatives. *Govareh* 2014;18:242-5.
16. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:6302-8.
17. Rahmati A, Shakeri R, Sohrabi M, et al. Correlation of tissue transglutaminase antibody with duodenal histologic marsh grading. *Middle East J Dig Dis* 2014;6:131-6.
18. Walker-Smith JA, Murch S. Coeliac disease: Medical College of Saint Bartholomew's Hospital, London, England, Audio Visual Teaching Department; 1975.

19. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol* 2006;12:6546-50.
20. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.
21. Vitoria JC, Castano L, Rica I, et al. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:47-52.
22. Shahbazkhani B, Faezi T, Akbari MR, et al. Coeliac disease in Iranian type I diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004;36:191-4.
23. Tanure MG, Silva IN, Bahia M, Penna FJ. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:155-9.
24. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis* 2010;42:620-3.
25. Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C, et al. High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2574-5.
26. Michaëlsson G, Gerdén B, Ottosson M, et al. Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* 1993;129:667-73.
27. Zamani F, Alizadeh S, Amiri A, et al. Psoriasis and coeliac disease: is there any relationship? *Acta Derm Venereol* 2010;90:295-6.
28. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, et al. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol* 2009 17;9:44.
29. Bakhshipour A, Nezam SK, Zakeri Z, et al. Coeliac disease in irritable bowel syndrome (Rome III) in Southeast Iran. *Arab J Gastroenterol* 2012;13:24-7.
30. Shahbazkhani B, Foorotan M, Merat S, et al. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 15;18:231-5.
31. Shahbazkhani B, Mohamadnejad M, Malekzadeh R, et al. Coeliac disease is the most common cause of chronic diarrhoea in Iran. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:665-8.
32. Imanzadeh F, Sayyari AA, Yaghoobi M, et al. Celiac disease in children with diarrhea is more frequent than previously suspected. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:309-11.
33. Ganji A, Esmailzadeh A, Aafzal Aghayee M, et al. The clinical presentation of celiac disease: experiences from northeastern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2014;6:93-7.
34. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008;14:7381-5.
35. Ganji A, Esmailzadeh A, Hatf M. Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis in Patients with Celiac Disease in Northeastern Iran. *Govareh* 2012;16:223-7.
36. Shahbazkhani B, Aletaha N, Khonche A, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in adult idiopathic osteoporosis? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8:140-5.
37. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, et al. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996;39:382-4.
38. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999;14:2759-61.
39. FROOTAN M, Al-Yasin A, FROOTAN M, et al. Prevalence of Celiac Disease in Unexplained Infertility  
40. in Shariati Hospital, Tehran, Iran. *MEJDD* 2009; 1:12-15
41. Khoshbaten M, Rostami Nejad M, Farzady L, et al. Fertility disorder associated with celiac disease in males and females: fact or fiction? *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1308-12
42. Zugna D, Richiardi L, Akre O, et al. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut* 2010;59:1471-5.
43. Asklung J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.

44. Biagi F, Corazza GR. Do different patients with coeliac disease have different mortality rates? *Gut* 2015;64:1187-8.
45. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:158-62.
46. Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, et al. Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2010;139:763-9.
47. Canavan C, Logan RF, Khaw KT, West J. No difference in mortality in undetected coeliac disease compared with the general population: a UK cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1012-9.
48. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.
49. Woodward J. Coeliac disease. *Medicine* 2011;39:173-7.
50. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 2015;7:4542-54.
51. Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:492-8.
52. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Digestive diseases* 2015;33:141-6.
53. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002;78:31-3.
54. Norstrom F, Lindholm L, Sandstrom O, et al. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC gastroenterology* 2011;11:118.
55. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996;412:29-35.



## کبد چرب غیر الکلی

پیمان ادیبی

کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)<sup>۱</sup> از نظر بافت شناسی با دیده شدن دانه‌های بزرگ (ماکرووزیکول) چربی در پارانشیم کبد مشخص می‌شود. این دانه‌های چربی در تعریف رایج باید در حداقل ۵٪ از هیاتوسیت‌ها مشاهده شوند، گرچه در برخی منابع حد تشخیصی ۱۰٪ نیز آورده شده است (۱). از نظر زیست شناسی مراحل ایجاد بیماری کبد چرب شامل تجمع چربی در کبد، به عنوان ضربه اول محرک روند، و مجموعه‌ای از اختلالات التهابی در بدن، به عنوان ضربه‌های موازی متعدد<sup>۲</sup>، است. در شروع مرحله دوم علیرغم روند خوش خیم اولیه، یعنی تجمع تری گلیسیریدها و افزایش لپتین، در نهایت توان بدن برای مقابله با اثرات مضر تجمع پایان می‌پذیرد و سمیت چربی (لیپوتوکسیسیتی)<sup>۳</sup> آغاز می‌شود. یکی از عوامل دیگر دخیل در مرحله ضربه دوم، محیط دستگاه گوارش شامل میکروارگانیزم‌های موجود در آن و تعامل آنها با مخاط و تغییرات آنها بر اساس مواد مغذی ورودی به بدن است. برای مثال سوخت و ساز کربوهیدرات‌ها و ایجاد اسیدهای چرب زنجیر کوتاه در ایجاد روند التهابی در کبد چرب نقش مؤثری را ایفا می‌کنند (۲). تعریف بالینی بیماری کبد چرب شامل دو جزء اساسی است: نخست، اثبات وجود چربی در کبد در حد قابل توجه که از راه بیوپسی یا تصویربرداری نشان داده می‌شود. (واضح است که تمامی بیماران از ابتدا با نتیجه بافت شناسی مراجعه نمی‌کنند) و دوم رد سایر علل محتمل شامل مصرف اتانول، هیپاتیت‌های ویروسی، کبد چرب دارویی، بیماری ویلسون و تغذیه کامل وریدی (TPN)<sup>۴</sup> (۳).

وجود التهاب و صدمات بافتی و درجاتی از فیبروز اولیه کبدی همراه با استئاتوز به عنوان استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)<sup>۵</sup> خوانده می‌شود. برای افتراق بافت شناسی استئاتوز از استئاتوهپاتی روشهای گزارش‌دهی استاندارد<sup>۶</sup> ارائه شده است (۴). یکی از معیارهای تشخیصی رایج شدت این بیماری توسط مؤسسه ملی تحقیقات امریکا (NIH)<sup>۶</sup> ارائه شده است که به صورت مخفف NAS<sup>۷</sup> خوانده می‌شود. عدد NAS بالای ۴، NASH تلقی می‌شود و بین ۳-۴ نیز احتمال وجود NASH است. توصیه می‌شود قبل از نمره‌دهی‌های شدت مانند NAS ابتدا وجود یا عدم وجود NASH اثبات گردد (۵).

<sup>1</sup> Non-alcoholic fatty liver disease

<sup>2</sup> Multiple Parallel Hits

<sup>3</sup> Lipotoxicity

<sup>4</sup> Total Parenteral Nutrition

<sup>5</sup> Nonalcoholic steatohepatitis

<sup>6</sup> National Institutes of Health

<sup>7</sup> NAFLD Activity Score

در نمای سونوگرافی کبد چرب گسترده، یافته‌هایی به عنوان معیارهای تشخیصی مطرح شده‌اند. اولی افزایش اکو نمای نزدیک<sup>۱</sup> بافت یا اصطلاحاً کبد روشن و براق<sup>۲</sup> است. دومین یافته بالاتر بودن اکوژنیسیته کبد به نسبت کلیه و یافته سوم محو شدگی عروق<sup>۳</sup> است. برای گزارش کبد چرب حداقل دو یافته لازم است. در تصویربرداری توموگرافی کامپیوتری (CT) نسبت کبد به طحال کمتر از یک، تأیید کننده کبد چرب تلقی می‌شود(۶). قبل از تشخیص کبد چرب غیر الکلی باید عدم مصرف الکل به عنوان یک عامل ایجاد کننده پاتولوژی در این گروه از بیماران در نظر گرفته شود. طبق تعریف قراردادی هر ۱۰ گرم اتانول یک دوز استاندارد تلقی می‌شود. واضح است که بر اساس غلظت الکل در محلول مصرفی و حجم آن در هر بار مصرف، تعداد دوز استاندارد خورده شده در هر مرتبه محاسبه می‌شود. گرچه در مطالعه‌های بالینی، مصرف بیش از ۲۱ واحد در هفته برای مردان و ۱۴ واحد در هفته برای زنان به عنوان معیار خروج از کارآزمایی تعیین شده است (۵)، اما حد تعریف مصرف پر خطر الکل برای ایجاد بیماری کبدی توسط مرکز ملی سوء مصرف الکل در آمریکا اندازه‌های کمتری است، مصرف هفته‌ای ۱۴ واحد در مردان یا ۷ واحد در زنان در یک هفته پر خطر تلقی شده است و اگر در مصرف کننده مرد حتی یک بار بیش از ۴ دوز و زن بیش از ۳ دوز مصرف کند، خطرناک تلقی می‌شود (۷).

## اپیدمیولوژی توصیفی

### بروز و شیوع

در بررسی جامعی که با مرور نظام‌مند بیش از ۷۰۰ مطالعه از ۲۲ کشور شامل ۸/۵ میلیون نفر، به انجام رسیده است، شیوع کبد چرب غیر الکلی در سطح جهان ۲۵٪ (با حدود اطمینان ۹۵ درصد بین ۲۲ تا ۲۸ درصد) محاسبه شده است. کمترین شیوع در آفریقا با حدود ۱۳٪ (با حدود اطمینان ۹۵ درصد بین ۶ تا ۲۹ درصد) و بالاترین شیوع در خاورمیانه و آمریکای جنوبی با حدود ۳۰٪ گزارش شده است (۸). بروز NAFLD بر اساس روش تعریف شروع بیماری متفاوت است، ولی احتمالاً در حد ۳۰ در ۱۰۰ شخص - سال است (۹). در بررسی جهانی تمامی جوامع شیوع از حدود ۲۲ درصد در دهه چهارم عمر به حدود ۲۹٪ در دهه هفتم عمر رسیده است (۸). بنابراین به نظر می‌رسد بروز تجمعی قبل از سی سالگی روی می‌دهد.

### عوامل خطر

حدود نیمی از افراد با کبد چرب در مرحله استئاتوز در سطح جهانی، چاق هستند و این نسبت در بین افراد استئاتوهپاتیت به سه چهارم می‌رسد(۸). شیوع سندرم متابولیک در بیماران NAFLD حدود ۴۰٪ و در بین افراد مبتلا به NASH حدود ۷۰٪ است، نسبت افراد با اختلال‌های چربی خون در هر دو گروه ۷۰ درصد گزارش شده است. با توجه به افزایش شیوع اضافه وزن و چاقی که عامل مستعدکننده کبد چرب تلقی می‌گردد، شیوع این

<sup>1</sup> Near field

<sup>2</sup> Bright

<sup>3</sup> Blurring

بیماری در جوامع مختلف در بازه‌های ۱۰ تا ۱۵ ساله حدود ۲ برابر شده است. این افزایش چه در جوامع شرقی مانند چین و ژاپن و چه در جوامع غربی مانند آمریکا گزارش شده‌اند (۱۰). روند ایجاد کبد چرب مانند سایر اجزای سندرم متابولیک تابعی از اضافه وزن تدریجی است (۱۱). واضح است که حتی در حدودی از BMI که طبیعی تلقی می‌شوند، افزایش وزن با افزایش احتمال بروز کبد چرب همراه است. اگر فردی از BMI ۲۲ به ۲۵ صعود کند، خطر ابتلا ممکن است تا ۲ برابر در او افزایش یابد. چنین روندی در افرادی که به ظاهر هنوز چاق نیستند ولی کبد چرب دارند، متصور است.

بروز کبد چرب می‌تواند پیشگویی‌کننده پدید آمدن نشانگان کامل متابولیک و دیابت باشد. مطالعه‌های مبتنی بر جامعه با حجم بالای ده هزار نفر افزایش خطر دیابت را در بیماران با کبد چرب در یک بازه پنج ساله نشان داده‌اند (OR = ۷/۶) (۱۲). گرچه کبد چرب غیر الکلی به عنوان جزئی از مجموعه سندرم متابولیک قابل طبقه‌بندی است، اما به نظر می‌رسد که جدای از اجزای شناخته شده‌تر آن مانند اضافه وزن، فشار خون، قند خون و چربی خون، خود نیز به عنوان عامل پیشگویی خطر آسیب‌های عضوی مطرح است. مجموعه‌ای از نتایج متآنالیز انجام شده روی اثرات احتمالی وجود کبد چرب در جدول ۱ آورده شده است. در مجموع، کبد چرب به عنوان عامل خطر بروز بیماری مزمن کلیوی، سکته قلبی، سکته مغزی ایسکمیک و مرگ حاصل از آنها معرفی شده است (۱۳). از سوی دیگر، با وجود مطالعه‌های اندک، به نظر می‌رسد احتمال بروز سرطان کولورکتال در این بیماران افزایش یابد. برخی راهکارهای بالینی اخیراً سن غربالگری سرطان کولورکتال در بیماران چاق را پنج سال زودتر از جامعه عادی در نظر می‌گیرند.

جدول ۱ - یافته‌های متآنالیز روی حالات کبد چرب و بروز عوارض

بروز در ۱۰۰۰ شخص-سال	برون‌داد	جمعیت
۴/۷۹	مرگ قلبی عروقی	استئاتوز
۰/۴۴	سرطان کبد	استئاتوز
۰/۷۷	مرگ کبدی	استئاتوز
۱۵/۴۴	مرگ و میر	استئاتوز
۶۷/۹۵	فیبروز پیشرفته	استئاتوهپاتیت
۵/۲۹	سرطان کبد	استئاتوهپاتیت
۱۱/۷۷	مرگ کبدی	استئاتوهپاتیت
۲۵/۵۶	مرگ و میر	استئاتوهپاتیت

گرچه وجود چربی در کبد به تنهایی و بدون همراهی با التهاب نشانگری از افزایش احتمال ابتلا به سایر اجزاء نشانگان متابولیک است، اما اکثر مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بروز فیروز قابل توجه و پیشرفته که در نهایت به سیروز کبدی منجر می‌گردد در این گروه از بیماران یعنی استئاتوز تنها (NAFLD) اندک است. بروز تخمین زده شده سیروز کمتر از ۲ در ۱۰۰۰ شخص-سال محاسبه شده است (۱۴). یکی از نشانگرهای افزایش بروز و شیوع کبد چرب در جامعه، نسبتی از بیماران کاندیدای پیوند کبد است که در آنها سیروز مرتبط با استئاتوهپاتیت به عنوان علت ایجاد بیماری کبدی مشخص شده است. در یک دوره ده ساله (۲۰۱۳ - ۲۰۰۴) این سهم ۱۷٪ افزایش یافته و کبد چرب به عنوان دومین عامل در میان بیماران در انتظار پیوند کبد آمریکا مشخص شده است (۱۵). مطالعه‌های آینده‌نگر بر اساس بافت شناسی اولیه کبد در بیماران کبد چرب نشان داده‌اند که در یک بازه زمانی بیش از ده سال بروز سیروز در بیماران استئاتوز تنها، حدود ۲٪ است، در حالی که همین مورد در بیماران با استئاتوهپاتیت ابتلا به سایر اجزاء نشانگان متابولیک مانند چاقی (به ویژه چاقی احشایی)، فشار خون و دیابت به عنوان عوامل خطر افزایش احتمال ابتلا به فیروز و سیروز شناخته شده‌اند (۱۶).

## عوامل ژنتیکی

یکی از موارد نامعمول کبد چرب، نوعی است که بدون ارتباط با هیپولیپیدمی یا سندرم متابولیک بروز می‌کند. ال ژنتیک 3 PNPLA به عنوان عامل مستقل ایجاد استئاتوز، فیروز و سیروز و حتی سرطان کبد مرتبط با کبد چرب مطرح شده است. این یافته ژنتیکی در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران کبد چرب موجود است و عامل اختلال در تخریب و سوخت و ساز چربی و تحریک ساخت تری گلیسیرید در سلول‌های کبدی است. جالب توجه است که نوع چربی سلولی در بیماران واجد ال عمدتاً غیر اشباع است، در حالی که در بیماران کبد چرب با سندرم متابولیک این ترکیب عمدتاً اشباع شده است (۱۷).

## اپیدمیولوژی کبد چرب غیر الکلی در ایران

خلاصه یافته‌های مطالعه‌های انجام شده در ایران که در سال‌های اخیر منتشر شده‌اند در جدول (۲) آورده شده است (۱۸-۲۱). تمامی این مطالعه‌ها که در پنج سال اخیر به انجام رسیده‌اند، نشان دهنده شیوع قابل توجه کبد چرب در جامعه بالغ ایرانی است که بین ۲۲ تا ۴۴ درصد افراد را مبتلا کرده است. یافته‌های اخیر تماماً مبتنی بر یافته‌های سونوگرافی هستند و سایر مطالعه‌ها که صرفاً بر پایه ترانس آمینازها انجام شده‌اند، لحاظ نگردیدند. بررسی‌های انجام شده در شیراز و آمل احتمال وجود اجزای سندرم متابولیک به صورت منفرد و مجموعه آن‌ها را در بیماران کبد چرب بالاتر از جامعه نشان داده‌اند. در مطالعه آمل، احتمال وجود قند خون ناشتای غیر طبیعی ۴ برابر در افراد کبد چرب بیشتر بوده است و نسبت شانس فشار خون در حدود ۳ گزارش شده است (۱۸، ۱۹). یک پرسش متداول همه گیرشناسی بالینی، احتمال اثبات کبد چرب به عنوان تشخیص نهایی در افرادی است که با افزایش پایدار ترانس آمینازها مراجعه می‌کنند. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ به چاپ رسیده است، نشان داد که حدود ۶٪ از اهداء کنندگان خون ایرانی که در بررسی‌ها، افزایش پایدار ترانس آمیناز داشتند، با رد کردن سایر علل

کبدی مانند هپاتیت‌ها، به استئاتوهپاتیت مبتلا بودند (حدود ۹۰٪ چنین بیمارانی در نهایت تحت عنوان NASH طبقه‌بندی شدند) (۲۲).

با توجه به تغییر شیوه زندگی شامل کم تحرکی و تغذیه ناسالم و افزایش بروز و شیوع اضافه وزن و چاقی از سنین پائین‌تر در جامعه، واضح است که احتمال بروز کبد چرب در کودکان و نوجوانان ایرانی نیز دور از انتظار نیست. در مطالعه‌ای که در مجله بین‌المللی کبد منتشر شده است، حدود ۷٪ کودکان و نوجوانان ۷ تا ۱۸ ساله ایرانی به کبد چرب مبتلا بودند. در همین گروه سنی وجود کبد چرب به صورت معنادار با نشانگرهای تن سنجی مثل شاخص توده بدنی مرتبط بود و BMI بیماران به نسبت بقیه جامعه نزدیک به ۷ کیلوگرم بر متر مربع بیشتر بود و میانگین دور کمر مبتلایان به تقریب ۱۷ سانتی‌متر بیش از افراد بدون کبد چرب بود. افزایش نمای چربی‌های خون (کلسترول تام، تری‌گلیسیرید و LDL) نیز در گروه کبد چرب مشاهده شد (۲۳). مطالعه‌ای که در کودکان و نوجوانان ۶ تا ۱۸ ساله ایرانی انجام شد، نشان داده است که کبد چرب در نیمی از افراد چاق در سونوگرافی مشاهده می‌شود، در حالی که این نسبت در اضافه وزن ۱۰٪ و در افراد طبیعی، ۱٪ است (۲۴).

جدول ۲ - خلاصه شیوع کبد چرب غیر الکلی در ایران

نویسنده	سال انتشار	جمعیت	مکان	شیوع (%)
لنکرانی (۱۸)	۲۰۱۳	۸۱۹	شیراز	۲۲
امیرکلانی (۱۹)	۲۰۱۴	۵۰۲۳	آمل	۴۴
منتظری فر (۲۰)	۲۰۱۴	۱۵۲۹	زاهدان	۴۱
استوانه (۲۱)	۲۰۱۵	۷۷۲۳	آمل	۳۵

## پیشگیری و کنترل

پیشگیری از کبد چرب غیر الکلی در سه سطح انجام می‌گیرد:

نخستین سطح پیشگیری، تغییر در شیوه زندگی به عنوان عامل اصلی ایجاد کننده بیماری است. مبتلایان به کبد چرب باید ترغیب به افزایش تحرک با هدف کاهش وزن شوند. انجام ۳۰ دقیقه تحرک و ورزش هوازی برای این بیماران مناسب به نظر می‌رسد. از سوی دیگر باید میزان مصرف کربوهیدرات‌ها به خصوص قندهای ساده در رژیم غذایی یابد. کاهش وزن تدریجی حداکثر یک کیلوگرم در هفته برای افراد چاق مناسب است. اصلاح ترکیب مواد مغذی از جمله محتوای چربی غذا یک توصیه کلی به همه بیماران خواهد بود. اجتناب از مصرف الکل یک توصیه جدی در این بیماران است (۲۵).

دومین سطح، توجه به اجزای سندرم متابولیک و آسیب‌های ناشی از آن است. با توجه به شیوع بالای دیابت، چربی خون بالا و پرفشاری خون، تمامی مبتلایان به کبد چرب باید از این نظر مورد توجه و غربالگری قرار گیرند. احتمالاً فاصله مراقبت تشخیصی در چنین بیمارانی باید کاهش یافته، مداخله زودتر و جدی‌تر انجام شود. بررسی از نظر شرح حال قلبی-عروقی و تعیین خطر آن با روش‌های غیرتهاجمی می‌تواند سودمند باشد.

پیشگیری سطح سوم توجه به التهاب و فیروز در کبد است. علاوه بر درمان‌های ذکر شده در پیشگیری سطح اول و دوم در بیماران با فیروز کبدی قابل توجه یا پیشرفته، درمان متمرکز بر کبد نیز توصیه می‌گردد. همان گونه که پیش از این اشاره شد، سرنوشت نهایی و سیر طبیعی بیماری کبد چرب غیر الکلی با نمای بافتی کاملاً مرتبط است. بنابراین، تشخیص NASH یا استئاتوهپاتیت که مشخصات آن التهاب و صدمه بافتی است، یک مبحث مهم در بیماری تلقی می‌گردد. مهمترین عامل پیشگویی احتمال پیشرفت بیماران به سمت سیروز و عوارض ناشی از آن فیروز پیشرفته است. فیروز پیشرفته در اکثر منابع با درجه بالاتر از ۲ مشخص می‌گردد. مشکل اصلی در مطالعه‌های سیر طبیعی بیماری و نیز مطالعه‌های بالینی دیگر در بیماری کبد چرب، امکان تشخیص فیروز است چرا که معیار طلایی برای تشخیص، بیوپسی کبد می‌باشد که بیماران اغلب مایل به انجام آن نیستند و به همین دلیل بسیاری از داده‌های پژوهشی در این زمینه با حجم نمونه اندک و نتایج ناهمگون به انجام رسیده‌اند. روش‌های جایگزین تعیین فیروز کبد به همین علت بسیار مورد توجه هستند: روش‌های مبتنی بر یک نشانگر مثل ALT (که عمدتاً به نتایج مناسب منجر نشده‌اند)، روش‌های محاسباتی بر پایه معادله‌ای حاصل از چند نشانگر آزمایشگاهی که با روش‌های آماری بتوان از آنها به عنوان عامل تمایز استفاده کرد، مثال‌هایی از این دسته Fibrotest و ELF هستند. دسته سوم روش‌های تصویربرداری پیشرفته است که بتوانند نشانه‌های فیروز را مشخص کنند (مانند الاستوگرافی با نام تجاری فیرواسکن). خلاصه‌ای از صحت بالینی این روش‌ها که در شرایط معمول در دسترس هستند، بر پایه مرور جامع تمامی اطلاعات پژوهشی منتشر شده در جدول ۳ آورده شده است (۱۳).

جدول ۳ - ارزش تشخیصی روش‌های جایگزین بیوپسی در ارزیابی فیروز پیشرفته در کبد چرب

شاخص	سطح زیر منحنی
نسبت AST به PLT	APRI ۰/۷۴
نسبت ALT به AST	ALT / AST ۰/۷۹
شاخص محاسباتی بر مبنای هیالورونیک اسید، TIMP1، P3NP	FLF ۰/۹۷
شاخص محاسباتی بر مبنای آلفا ۲ ماکروگلوبولین، هاپتوگلوبین، آپولیپوپروتئین A1، GGT، بیلی روبین و ALT	Fibrotest ۰/۸۱
روش تصویربرداری الاستوگرافی با پروب M	Fibroscan ۰/۹۱

بر مبنای همین یافته‌ها و داده‌های محاسبه هزینه / اثربخشی مؤسسه ملی تعالی خدمات بالینی (NICE)، روش Fibrotest، FLF یا بکارگیری فیرواسکن توصیه شده‌اند. الاستوگرافی یا Fibroscan احتمالاً دارای نتایج مثبت کاذب بالاتری به نسبت منفی کاذب است. به عبارت دیگر ارزش اخباری منفی بالاتر از ارزش اخباری مثبت دارد، بخصوص مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ارزش تشخیص آن برای سیروز بهتر از فیروز است (۲۱). مسأله مهم دیگر در این آزمون کاهش ارزش اخباری در حضور BMI بالای ۳۰ است و در برخی گزارش‌ها ۳۵-۲۰٪ نتایج آن قابل استناد نبود (۱۷).

درمان در کوتاه مدت ویتامین E در حد ۴۰۰ واحد روزانه و در دراز مدت تجویز پیوگلیتازون است. چنین بیمارانی که NASH همراه فیبروز دارند، برای ارزیابی کبدی باید هر دو سال تحت بررسی با روش‌های تعیین فیبروز و سیروز قرار گیرند. به محض تشخیص سیروز، بیمار روی برنامه پیش آن قرار خواهد گرفت که بررسی پرفشاری ورید پورت و غربالگری سرطان کبد را شامل خواهد شد و در فواصل کمتر برای بررسی عملکرد کبدی مورد معاینه و آزمایش‌های کبد قرار می‌گیرد. (۳، ۱۷، ۲۶-۲۹).

## منابع

1. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19.
2. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010 ;52:1836-46
3. Fan JG, Jia JD, Li YM, et al. Diagnosis and management of NAFLD. *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12:38-44.
4. Bedossa P. FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565-75
5. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
6. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD, Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 775-7.
7. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. End points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011; 54: 344-53.
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73-84.
9. Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015; 62:15-17.
10. Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:42-51
11. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163:427-36.
12. Chon CW, Kim BS, Cho YK, et al. Effect of nonalcoholic Fatty liver disease on the development of type 2 diabetes in nonobese, nondiabetic Korean men. *Gut Liver* 2012; 6:368-73.
13. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Assessment and Management NICE Guideline, No. 49 London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016:185.
14. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:274-85.
15. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148:547-55.

16. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99–112
17. European Association for the Study of the Liver (EASL),; European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO).EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64:1388-402.
18. Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, et al.Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. *Hepat Mon.* 2013 May 23; 13: e9248.
19. Amirkalali B, Poustchi H, Keyvani H, et al.Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Predictors in North of Iran. *Iran J Public Health* 2014; 43:1275-83.
20. Montazerifar F, Karajibani M, Ansari-Moghaddam A. Evaluation of Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Adult Population of Zahedan, Iran. *Zahedan J Res Med Sci* 2014; 16: 12-15.
21. Ostovaneh MR, Zamani F, Ansari-Moghaddam A, Sharafkhah M, Saedian FS, Rohani Z, et al H. Nonalcoholic Fatty Liver: The Association with Metabolic Abnormalities, Body Mass Index and Central Obesity--A Population-Based Study. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13:304-11.
22. Pourshams A, Malekzadeh R, Monavvari A, et al. Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:229-33.
23. Alavian SM, Mohammad-Alizadeh AH, Esna-Ashari F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2009; 29:159-63.
24. Adibi A, Kelishadi R, Beihaghi A, et al.Sonographic fatty liver in overweight and obese children, a cross sectional study in Isfahan. *Endokrynol Pol* 2009; 60:14-9.
25. <http://rethinkingdrinking.niaaa.nih.gov/IsYourDrinkingPatternRisky/WhatsAtRiskOrHeavyDrinking.asp>.
26. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al.The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142:1592-609.
27. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, et al.Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015; 50:364-77.
28. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, et al.World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:467-73.
29. Lee HC, Koh H, Kim KM, et al. KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19:325-48.



## اختلال‌های عملکردی دستگاه گوارش

پیمان ادیبی

اختلال‌های عملکردی گوارش<sup>۱</sup> (FGIDs) طیف وسیعی از ناخوشی‌ها را در بر می‌گیرند که محور مشترک تعریف آن‌ها، احساس و ابراز ناخوشی گوارشی توسط بیماران بدون ایجاد آسیب قابل توجه عضوی در کوتاه مدت یا دراز مدت است. از آن‌جا که پاتوفیزیولوژی این اختلال‌ها که بتواند اکثر تظاهرات را در اغلب بیماران توجیه نماید، هنوز بطور کامل روشن نشده است، مدل بایوسایکوسوشیال یا زیست- روانی- اجتماعی در تبیین آن‌ها بکار گرفته می‌شود(۱). در این مجموعه اختلال‌ها از تعامل مغز - روده<sup>۲</sup> نام برده می‌شود تا نشان‌دهنده پاتوفیزیولوژی احتمالی در سطح ایجاد، انتقال و ادراک درد احشایی در بدن باشد. اختلال‌های عملکردی گوارش بر اساس توافق صاحب‌نظران از نظر محل احساس علائم (که احتمالاً پاتوفیزیولوژی مرتبطی هم بتوان با آن جستجو کرد) به دسته‌های مروی، معدی- دوازده‌ه‌ای، روده‌ای، صفاوی و مقعدی- راست روده‌ای تقسیم می‌شوند. اخیراً یک دسته مجزا تحت عنوان اختلال‌های با منشأ مرکزی<sup>۳</sup> نیز تعریف شده است (۲). نشانگرهای تشخیصی در این گروه از بیماران شامل شکایت‌های اظهار شده از زبان خود آن‌ها است. تلاش‌های سه دهه اخیر با هدف تنظیم این شکایت‌ها و دسته‌بندی آن‌ها، به شاخص‌های تشخیصی منجر شده‌اند که معمول‌ترین آن‌ها معیار رم است. این شکایت‌ها از احساس درد در ناحیه اپیگاستر، سوزش پشت جناغ، حس توده در ناحیه گلو (گلوبوس) و اتساع بالای شکم بعد از غذا به عنوان نشانه‌های گوارش فوقانی تا علایمی مانند دفع دیر به دیر، احساس درد مرتبط با اجابت مزاج در شکم، عدم تخلیه کامل مدفوع و تغییرات قوام مدفوع مثل آبکی و شل بودن آن به عنوان نشانه‌های گوارشی تحتانی، است. وجود یا عدم وجود مجموعه‌ای از همین شکایت‌ها با لحاظ تواتر واقعه درزندگی فرد است که احتمال عملکرد گوارش را تعریف می‌کند (۳). از سوی دیگر مطالعه‌های وسیع و دامنه‌داری در حوزه تفاوت‌های جوامع مختلف در حس درد و ناخوشی احشایی و بیان و شکایت از آن به انجام رسیده است. مجموعه این مطالعه‌ها، گستره‌ای از تنوع پاتوفیزیولوژی این ناخوشی‌ها را در جمعیت‌های مختلف بر پایه ژنتیک، تغذیه، شرایط اجتماعی و حتی الگوهای زبان‌شناختی برای ابراز نوع ناخوشی در بروز و شیوع این اختلال‌ها دخیل می‌دانند (۴). نمودار ۱ نمایی کلی از این روند بیمار‌یابی را ارائه می‌کند.

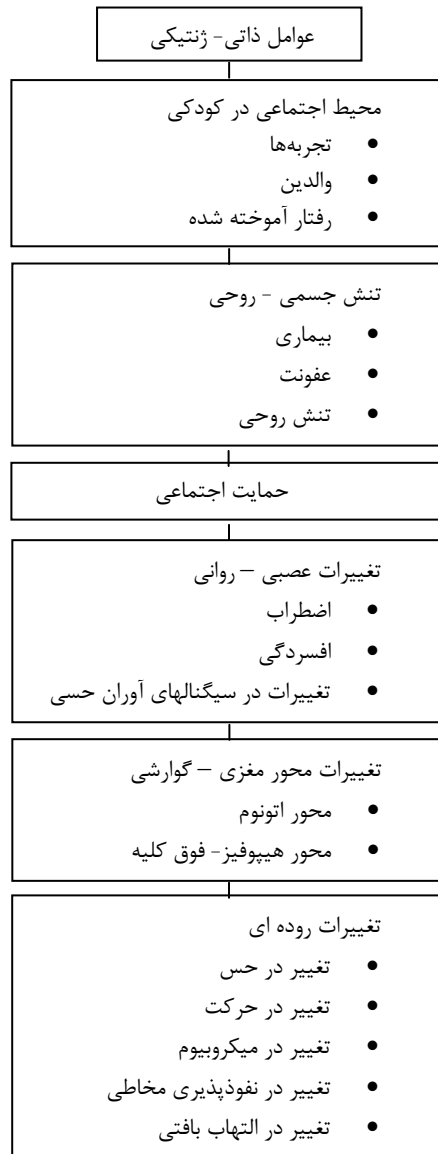
<sup>1</sup> Functional GI disorders

<sup>2</sup> Gut – Brain Interaction

<sup>3</sup> Centrally Mediated

## نشانه‌های روده تحریک پذیر

نشانه‌های روده تحریک پذیر<sup>۱</sup> (IBS)، یک نمونه بارز از اختلال‌های عملکردی گوارشی است که بسیاری از مطالعه‌ها در این حوزه بر آن متمرکز است. این نشانه‌ها به دردی احشایی که با اجابت مزاج مرتبط است اتلاق می‌شود.



نمودار ۱- الگوی سیر بیماریزایی اختلال‌های عملکردی گوارش

<sup>1</sup> Irritable bowel disease

در این بیماران تواتر یا قوام دفع مدفوع در هنگام درد متفاوت است و یا انجام عمل دفع باعث تغییر در شدت درد به سمت کاهش یا افزایش می‌شود. بر اساس قوام مدفوع، بیماران روده حساس به چند دسته تقسیم می‌شوند: ۱- روده حساس با غلبه اسهال (IBS-D)، این افراد در حداقل یک چهارم موارد، مدفوعی شل دارند، ۲- روده حساس با غلبه یبوست (IBS-C) که در یک چهارم موارد مدفوع سفت دارند، ۳- روده حساس با اجابت مزاج مخلوط (IBS-M) که دارای تناوب در دو حالت اسهال و یبوست هستند. بقیه موارد در زیر گروه طبقه بندی نشده قرار می‌گیرند. در تعریف رم از روده حساس، درد باید در طی سه ماه منتهی به تشخیص حداقل هفته ای یک بار وجود داشته باشد.

### همه گیر شناسی نشانگان روده حساس

شیوع بیماری در سطح جهانی تنوع قابل توجهی دارد. در یک بررسی سیستماتیک روی گزارش‌هایی از ۴۰ کشور، شیوع IBS بین ۱ تا ۳۵ درصد گزارش شده است. بالاترین آمارها از مناطق آمریکای جنوبی با متوسط ۱۷/۵ درصد ارائه شده است (۱۴). مطالعه‌های مختلف از مناطق متفاوت در سطح جهانی از ابزارهای متفاوتی برای بررسی شیوع استفاده کرده‌اند و به همین علت گروه رم پس از انتشار نسخه چهارم معیارهای تشخیصی یک پروژه بین‌المللی در بیست کشور را برای همین هدف طراحی نموده است. در یک مرور سیستماتیک مطالعه‌های در دسترس درباره شیوع IBS در ایران را تا پایان ۲۰۱۱، شیوع آن بر اساس نتایج ۱۸ مطالعه بین ۱ تا ۲۵ برآورد شده است (جدول ۱).

جدول ۱- شیوع نشانگان روده حساس در مطالعه‌های ایرانی

نویسنده	محل	جمعیت	میانگین سن	تعداد نمونه	شیوع (%)
امینی	تهران	دانشجو	۲۲	۱۹۷	۱۷
لنکرانی	شیراز	دانشجو	۲۳	۸۰۱	۱۶
گنجی	تهران	بیماران سرپایی	-	۷۹۸۵	۲۵
حاتمی	تهران	اهداکنندگان خون	۳۷	۳۵۱۷	۶
حسینی اصل	شهرکرد	جامعه	۳۸	۲۶۶۸	۶
حسینی اصل	شهرکرد	جامعه زنان	۳۸	۴۷۶۲	۶
خادم الحسینی	شیراز	جامعه	۵۰	۱۹۷۸	۱۱
منصوری	تهران	جامعه	۳۹	۱۸۱۸۰	۱
محمودی	تهران	دانشجو	۱۹	۳۰۰۸	۴
قناعی	رشت	دانشجو	۲۴	۴۲۲	۱۳
معصومی	فارس	عشایر	۴۳	۷۱۷	۱۲
مسرت	تهران	عشایر و کارگران	۴۳	۹۴۷	۳
پورشمس	تهران	دانشجو	۱۹	۳۰۰۸	۵
روشندل	تهران	بیماران سرپایی	۴۱	۱۰۲۳	۱۱
سمنانی	گرگان	دانشجو	۲۴	۴۷۳	۱۱
صلح پور	فیروزکوه	جامعه	۳۵	۵۷۳۳	۵
یارندی	تهران	بیماران سرپایی	۳۸	۶۴۷۶	۲۱
قنادی	خرم آباد	دانشجو	۲۲	۶۱۸	۱۸

طیف گسترده شیوع به علت استفاده از ابزارهای متفاوت در سنجش بیماری و زمان مطالعه می‌باشد. بالاتر بودن شیوع در زنان در این بررسی‌ها مشهود است (۹). در یک مطالعه بر روی ۵۰۰۰ فرد بالغ غیر مسن در ایران، حدود یک پنجم علایم منطبق با نشانگان روده حساس داشتند (%۲۴ زنان و %۱۸ مردان). زن بودن با زیر گروه یبوست (IBS - C) و مرد بودن با زیر گروه‌های مخلوط (IBS-M) و اسهال (IBS-D) ارتباط داشتند (۷). مطالعه مبتنی بر جامعه در استان تهران (۱۷) در فاصله ۲۰۰۶-۲۰۰۷ نشان داد که حداقل سه چهارم بیماران IBS دچار نشانه‌های ریفلاکس و سوء هاضمه هستند.

### عوامل مرتبط با تغذیه در نشانگان روده حساس

از آنجا که علایم IBS از زبان بیماران بیان می‌شوند، الزاماً نمی‌توانند یک پاتوفیزیولوژی مشترک را نشان دهند. یک نکته جالب و مهم در این میان، همپوشانی علایم IBS با نشانگان سوء جذب مواد غذایی است. مثال بارز این سوء جذب‌ها، در علایم عدم تحمل مواد لبنی دیده می‌شود. دسته بزرگی از افرادی که نمی‌توانند مواد لبنی به ویژه انواع غیر فرآوری شده، مانند شیر را تحمل کنند، درجاتی از کمبود آنزیم هضم‌کننده لاکتاز دارند. این افراد هم، مانند بیماران IBS از دل پیچه و نفخ و تغییر قوام مدفوع شاکی هستند. در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۹، حدود نیمی از ۱۰۰۰ دانشجوی سالم ایرانی شرکت‌کننده در مطالعه، نشانه‌های عدم تحمل لبنیات را گزارش کردند و این علایم منجر به اجتناب از مصرف لبنیات در یک دهم جامعه شده بود (۱۲). مطالعه دیگری در شیراز بر روی حدود دو هزار فرد، شیوع عدم تحمل لبنیات را در حدود یک سوم افراد جامعه گزارش کرد (%۲۸) و در بیماران منطبق با نشانگان روده حساس این شیوع بالاتر بود (۱۲). افتراق IBS از بیماری‌های مشابه کم‌علامت با شرح حال امکان پذیر نیست. یکی از این بیماری‌ها سلیاک یا بیماری سوء جذب در روده باریک حاصل از واکنش نامناسب مخاط روده به پروتئین گلوتن (عمدتاً موجود در گندم) و ایجاد التهاب مخاطی و آتروفی ویلوس‌های جذبی حاصل از آن است. در بسیاری از راهکارهای بالینی، آزمون‌های غربالگری این بیماری در خط اول بررسی IBS به ویژه در زیر گروه IBS - D قرار دارند. مطالعه انجام شده در زاهدان روی بیماران IBS ایرانی نشان دهنده ۵/۵ درصد شیوع اتوانتی‌بادی‌های سلیاک بود که با علایم اسهال و نفخ ارتباط واضح‌تری داشتند (۱۸). مطالعه دیگری در کرمانشاه سطح کلی آنتی‌بادی را در مبتلایان به IBS با افراد سالم مقایسه کرده است که تفاوتی مشاهده نشد (۱۹) که البته به دلیل شیوع کم سلیاک حتی در بیماران مبتلا به IBS، این یافته از پیش هم قابل انتظار بود.

مسئله الگوهای تغذیه<sup>۱</sup> که به مجموعه مواد غذایی مصرفی نگاه کلی دارد، در مبتلایان به نشانگان روده حساس در ایران مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه سپاهان چهار الگوی غذایی، استخراج شده است. الگوی Lacto-vegetarian با کاهش احتمال بیماری و الگوی Fast food با افزایش احتمال بیماری مرتبط بودند. دو الگوی سنتی و غربی غذا خوردن تأثیری بر تغییر شیوع بیماری نداشتند (۵). در یکی از جدیدترین مطالعه‌ها، احتمال

<sup>۱</sup> Dietary Pattern

ارتباط بین وضعیت دندان‌ها و وجود نشانگان روده حساس بررسی شده است (۶). اساس این مطالعه بر این پایه است که هضم و جذب مواد غذایی با جویدن آغاز می‌شود و این احتمال وجود دارد که اختلال در توان جویدن به علت مشکلات دندانی، باعث شود فرد نتواند به سهولت غذای معمول را تحمل کند. این فرضیه قویاً در زیر گروه بی‌دندانی IBS-C در جامعه ایرانی به اثبات رسید. در همین مطالعه از دست دادن تعداد کمتری دندان نیز با افزایش متوسط IBS در کل همراه بود (۶)

یکی از موارد قابل توجه اثر رژیم غذایی بر IBS وجود افزودنی‌ها مانند ادویه است. در مطالعه انجام شده روی جامعه ایرانی که در مجله بین‌المللی گوارش منتشر شده است و به ادویه‌های فلفل، کاری، زنجفیل، دارچین و زردچوبه پرداخته است، مصرف مکرر ادویه‌ها با غذا (بیش از ده بار در هفته) نزدیک به ۱۰۰ درصد با احتمال بالاتر شیوع IBS همراه بود. این اثر در بین زنان به صورت مستقل و قوی‌تری در این بررسی گزارش شده است (۸).

### عوامل مرتبط با روحیه

بنظر می‌رسد که شخصیت و محورهای آن استعداد به اختلال‌های روان-تنی، مانند نشانگان روده حساس را تغییر می‌دهند. یکی از بررسی‌های انجام شده درباره احتمال ارتباط شخصیت و IBS، فراوانی نسبی شخصیت D را در بین بیماران IBS حدود ۴۰ درصد گزارش کرده است. به علاوه، چنین بیماری‌هایی کیفیت زندگی پائین‌تری نسبت به سایر مبتلایان به IBS داشتند. خلق منفی به عنوان خویی از این شخصیت به صورت معنی‌داری با افت کیفیت زندگی مرتبط با بیماری ارتباط داشت (۱۰). مطالعه‌ای بر روی حدود ۱۲۰ بیمار IBS نشان داد که ویژگی‌های مثبت شخصیت مانند بخشودگی<sup>۱</sup> تا حدودی می‌توانند نقش محافظتی در برابر ابتلا به IBS داشته باشند. (۱۵). از نظر تئوری تجربه‌های ناخوشایند جسمی یا روحی در افراد با IBS بیش از سایرین است و این فرضیه در مطالعه‌ها نیز به اثبات رسیده است. بسیاری از بیماران می‌توانند یک واقعه ناخوشایند تشدیدکننده بیماری را مشخص کنند. بردارهای شخصیت روان‌نژندی در چنین بیماری‌هایی حاصل از زمینه ژنتیکی و مجموعه‌ای از تجربه‌های زندگی، شکل بارزتری نسبت به جامعه سالم دارد. در مطالعه‌ای از تبریز روی شخصیت، همین یافته را در ایران نیز گزارش کرده است (۱۶). یکی از عوامل تنش‌زای جسمی و احتمالاً روحی که می‌تواند روند IBS را تسریع کند، جراحی‌های روی شکم و لگن است. مدل مشهود این حالت در زنانی است که تحت عمل جراحی هیستریکتومی قرار می‌گیرند. دستکاری اعصاب لگنی و ایجاد التهاب عصبی از فرضیه‌های پاتوفیزیولوژی چنین حالتی است. در همین حوزه یک مطالعه ایرانی به صورت مورد شاهدهی در بیماران مرد تحت پروستاتکتومی به انجام رسیده است (۱۱). این مطالعه نشان داد که مردانی که تحت عمل باز پروستات قرار می‌گیرند نشانه‌های طولانی از تغییرات اجابت مزاج مرتبط با درد و ناخوشی شکم که نشانه‌های محوری IBS است را ذکر می‌کنند.

گروه بزرگی از بیماران IBS علائم اضطراب و حدود یک سوم درجاتی از نشانه‌های افسردگی را دارند. البته شیوع اختلال‌های خلقی-اضطرابی وابسته به جامعه مورد مطالعه در IBS متفاوت است. واضح است که بیماران IBS در

<sup>1</sup> Forgiveness

سطح سوم ارجاع، یعنی بالاترین سطح ارجاع، احتمالاً به درجات بالاتری مشکل‌های قابل تشخیص در قالب اختلال روان شناختی دارند. مهارت‌های مقابله با تنش‌ها در بیماران IBS به نسبت جامعه متفاوت است و از روش‌های نامتناسب‌تری برای رفع یا مقابله یا حذف تنش بهره می‌گیرند و این در حالی است که مطالعه‌ها به اختلال در مهارت‌های کسب حمایت اجتماعی و فقدان این حمایت‌ها در بیمارانی که می‌توانند تنش را مدیریت کنند، اشاره دارند. نکته دیگر در تحلیل پاتوفیزیولوژی بیماری، جسمانی سازی است. در بیماران IBS علائم حجم تنش وارده، عدم مقابله و اختلال‌های روانشناختی حاصله به صورت نشانه‌های جسمی از جمله نشانگان عملکردی خود را نشان می‌دهند. بر پایه داده‌های مطالعه سپاهان با افزایش شدت افسردگی و اضطراب تعداد علائم و نشانگان گوارشی افزایش می‌یابد و علاوه بر آن رفتار مراقبت خواهی نیز تغییر کرده، افزایش می‌یابد. بسیاری از بیماران IBS علائم جسمانی دیگر را ذکر می‌کنند، زیر گروه کوچکی از بیماران در چندین دستگاه بدن علائم ذکر می‌کنند که تحت عنوان نشانگان زجر بدنی<sup>۱</sup> نامیده شده است.

### عوامل مرتبط با فیزیولوژی

اکوسیستم درون روده از حوزه‌های پاتوفیزیولوژی مورد توجه در توجیه ایجاد بیماری و تغییرات علائم در IBS است. میکروارگاناسم‌های دستگاه گوارش چه از نظر تعداد کل و چه از نظر تعداد گونه‌ها و سویه‌ها با IBS مرتبط هستند. این میکروارگاناسم‌ها با تخمیر مواد غذایی باقی مانده جذب شده که عمدتاً از دسته ساکاریدهای کوچک یا پلی‌اول هستند، گاز تولید می‌کنند که در بیماران منجر به ایجاد علامت می‌شود. ارتباط افزایش بیش از حد باکتری‌های روده باریک با IBS نشان داده شده است به طوری که احتمال فزونی باکتری‌ها در بیماران IBS ایرانی سه برابر گروه شاهد (۳۷ در مقابل ۱۲ درصد) گزارش شده است. مطالعه دیگری روی بلاستوسیتیس هومیتیس که یک تک یاخته بی‌آزار در دستگاه گوارش است، نشان داد که دو زیرگونه ST1 و ST2 در بیماران IBS و ST3 در گروه بدون بیماری فراوان‌تر است. پژوهش‌ها برای بررسی نسبت جمعیت میکروبیولوژیک روده از جمله نسبت فرمیکت و باکتریوید و استخراج گونه یا سویه‌های مرتبط با ناخوشی در سطح جهانی در جریان است و هنوز داده‌های همگون در دسترس نیست.

### راهکارهای درمانی

جدول ۲ سیاهه‌ای از روش‌های درمانی در دسترس را نشان می‌دهد که انتخاب آن‌ها بر اساس هر فرد متفاوت بوده و گاهی در ترکیب با هم استفاده می‌شوند. در رویکرد درمانی به بیماران نشانگان روده حساس درمان چند بعدی بسیار مهم است. برای سهولت انتخاب درمان منطقی ابتدا مشخص می‌شود که بیمار در چه طبقه‌ای از نشانگان روده حساس قرار دارد: غلبه اسهال یا یبوست یا دفع مخلوط یا طبقه بندی نشده. این که بیمار دچار فوریت در دفع و بی‌اختیاری احتمالی حاصل از آن می‌شود نیز بسیار مهم خواهد بود. شدت و تواتر درد شکم انتخاب دارویی و نحوه مصرف منظم یا علامتی آن را تعیین می‌کند. نفخ شکم و دفع گاز، جنبه دیگری در تشریح بیماری فرد

<sup>۱</sup> Bodily Distress

است که به ویژه با شرایط اجتماعی و فرهنگی مرتبط است. یکی از موارد مهم که در سال‌های اخیر مورد توجه بیشتری قرار گرفته است ارتباط علایم با مواد تخمیرپذیر موجود در غذا است که عمده آن‌ها مونو-دی-الگوساکارید یا پلی اول<sup>۱</sup> (FODMAP) هستند. کارازمایی‌های بالینی اثر سودمند حذف این مواد از رژیم غذایی را در کاهش علایم، نشان داده‌اند. در عین حال، به عوامل تشدید کننده ناخوشی مثل ارتباط با مصرف و وعده‌های غذایی یا ترکیب غذا باید دقت می‌شود.

دسته دیگر متغیرهایی که در درمان باید مورد توجه قرار گیرند ویژگی‌های روانشناختی است. تلاش در جهت تشخیص اختلال‌هایی که می‌توان آن‌ها را بر اساس DSM طبقه بندی کرد در این بین از اهمیت خاصی برخوردار است. به علاوه، باید به عوامل تنش‌زای اخیر یا جاری در زندگی فرد توجه شود. بر همین اساس بخشی از درمان بیماری بر روش‌های غیر دارویی روانشناختی شامل شیوه‌های مقابله با تنش و روش‌های ادراکی رفتاری، بنیان نهاده شده است.

مطالعه گروه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی هزینه‌های اختلال‌های عملکرد گوارشی در ایران را به تفکیک نوع اختلال و روش مراقبت‌جویی (مراجعه به پزشک یا غیر آن) محاسبه کرده است. در این مطالعه که در ۲۰۰۷ منتشر شده است و بر یافته‌های واقعی مبتنی بر ۱۰۰۰ بیمار پایه‌گذاری شده است، هزینه کلی IBS (نرخ تعدیل شده بر اساس قدرت خرید دلار) را در ایران سه میلیارد دلار بر آورد کرده است (۲۰).

جنبه دیگر در همه‌گیرشناسی بالینی بیماری، خود مراقبتی است. گرچه راهکارهای نوین درمان به نقش بیمار در روند مراقبت اشاره جدی دارند، اما باید توجه کرد که انتخاب گزینه‌های درمانی توسط بیمار با آموزش مناسب همراه باشد. در مطالعه‌ای در فسا، آمار خود درمانی حدود ۸۰٪ گزارش شده است که در این بین نزدیک یک سوم بیماران از داروهای نامناسب برای درمان استفاده می‌کردند (۱۳). مهارکننده‌های گیرنده ۲ هیستامین مانند رانیتیدین در رأس این درمان‌های نامناسب بودند.

<sup>1</sup> Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides and Polyols

جدول ۲- راهکارهای درمانی در نشانگان روده حساس

<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ کاهش سرعت خوردن</li> <li>✓ اصلاح مصرف مایعات زیاد باغذا</li> <li>✓ کاهش حجم وعده غذایی</li> <li>✓ کاهش افزودنی‌های سر سفره</li> </ul>	اصلاح عاداتها	اصلاح تغذیه
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ کاهش مصرف مواد تخمیر پذیر</li> <li>✓ آزمون اجتناب از مواد لبنی</li> <li>✓ کاهش چربی</li> <li>✓ اجتناب از غذاها با تجربه ناخوشایند</li> </ul>	اصلاح محتوا	
روش‌های تدبیر تنش و آرامش بخش	اصلاح تنش	روان درمانی
روش‌های شناختی - رفتاری	اصلاح اضطراب	
TCA SSRI SNRI	درمان اختلال خلقی	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ آنتی اسپاسمودیک</li> <li>✓ مهار کننده گیرنده ۳ سروتونین</li> </ul>	درد	درمان علائم
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ضد اسهال</li> <li>✓ کلستیرامین</li> </ul>	اسهال	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ حجم زاها</li> <li>✓ اسموتیک‌ها</li> <li>✓ مسهل محرک</li> </ul>	یبوست	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ آنتی بیوتیک</li> <li>✓ جاذب گاز</li> </ul>	نفخ	

منابع

1. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355–1367
2. Francisconi C, Sperber A, Fang X, et al. Multicultural Aspects in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1344–1354
3. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, et al. Development and Validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for Adults. *Gastroenterology* 2016;150:1481–1491
4. Drossman D, Hasler W. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257–1261
5. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1393–1407.



6. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. 2016; 27. Pii: gutjnl-2015-311240. 10.1136/gutjnl-2015-311240
7. Jahangiri P, Jazi MS, Keshteli AH, et al. Irritable Bowel Syndrome in Iran: SEPAHAN Systematic Review. *Int J Prev Med*. 2012; 3:S1-9.
8. Keshteli AH, Dehestani B, Daghighzadeh H, Adibi P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome and its subtypes among Iranian adults. *Ann Gastroenterol* 2015; 28:253-258.
9. Pourhoseingholi A, Vahedi M, Pourhoseingholi MA, et al. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: overlap analysis using loglinear models. *Arab J Gastroenterol*. 2012; 13:20-3.
10. Adibi P, Mirshahzadeh P, Sadeghizadeh A. Dairy intolerance syndrome in Iranian young adult. *J Res Med Sci* 2009; 14:357-66.
11. Saberi-Firoozi M, Khademolhosseini F, Mehrabani D, et al. Subjective lactose intolerance in apparently healthy adults in southern Iran: Is it related to irritable bowel syndrome? *Indian J Med Sci* 2007; 61:591-7.
12. Bakhshipour A(1), Nezam SK, Zakeri Z, Gharibi R, Bahari A, Kaykhaei MA. Coeliac disease in irritable bowel syndrome (Rome III) in Southeast Iran. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13:24-7.
13. Mehdi Z(1), Sakineh E, Mohammad F, Mansour R, Alireza A. Celiac disease: Serologic prevalence in patients with irritable bowel syndrome. *J Res Med Sci* 2012; 17:839-42.
14. Khayyatizadeh SS, Esmailzadeh A, Saneei P, et al. Dietary patterns and prevalence of irritable bowel syndrome in Iranian adults. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28:1921-1933.
15. Esmailzadeh A, Keshteli AH, Saneei T, Saneei P, Savabi O, Adibi P. Is tooth loss associated with irritable bowel syndrome? *Oral Rehabil* 2015; 42:503-11.
16. Esmailzadeh A, Keshteli AH, Hajishafiee M, et al. Consumption of spicy foods and the prevalence of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 14:19:6465-71.
17. Sararoudi RB, Afshar H, Adibi P, et al. Type D personality and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Res Med Sci* 2011; 16:985-92.
18. Mazaheri M, Nikneshan S, Daghighzadeh H, Afshar H. The Role of Positive Personality Traits in Emotion Regulation of Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Iran J Public Health* 2015; 44:561-9.
19. Farnam A, Somi MH, Sarami F, Farhang S. Five personality dimensions in patients with irritable bowel syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4:959-62.
20. Adibi P, Mazdak H, Derakhshandeh A, Toghiani A. Change in functional bowel symptoms after prostatectomy: a case-control study. *J Res Med Sci* 2011; 16:130-5.
21. Budtz-Lilly A, Schröder A, Rask MT, et al. Bodily distress syndrome: A new diagnosis for functional disorders in primary care? *BMC Fam Pract* 2015; 16:180.
22. Chumplitazi BP, Cope JL, Hollister EB, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:418-27
23. Abbasi MH, Zahedi M, Darvish Moghadam S, et al. Small bowel bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome: the first study in Iran. *Middle East J Dig Dis* 2015; 7:36-40.
24. Azizian M, Basati G, Abangah G, et al. Contribution of Blastocystishominis subtypes and associated inflammatory factors in development of irritable bowel syndrome. *Parasitol Res* 2016; 115:2003-9.

# EPIDEMIOLOGY AND CONTROL OF COMMON DISEASES IN IRAN

4th Edition



Fereidoun Azizi, M.D

Hossein Hatami, M.D

Mohsen Janghorbani, Ph.D

*Research Institute for Endocrine Sciences  
Shahid Beheshti University of Medical Sciences*



ISBN 978-600-209-248-9



9 786002 092489