

بیماری های التهابی روده، تازه های تشخیص و درمان

همایون واحدی^۱، شبنم ممتحن^۲، امیر صدرالدین کزازی^۳، آینا ریاحی^۳، رضا ملک زاده^۲

^۱ دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۲ پژوهشگر، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۳ استاد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

چکیده

کولیت اولسروز و بیماری کرون بیماری های مزمن التهابی روده هستند که اتیولوژی آنها هم چنان مبهم باقی مانده است. اما به نظر می رسد عوامل مختلف ژنتیکی، محیطی و فاکتورهای ایمنی در ایجاد آنها موثر باشد. میزان بروز بیماری کرون و کولیت اولسروز در مناطق جغرافیایی مختلف از ۰/۱ تا ۱۱ برای بیماری کرون و از ۰/۵ تا ۲۴/۵ برای کولیت اولسروز در هر ۱۰۰ هزار نفر متغیر است. طبق بررسی های انجام شده، در چند سال اخیر بروز بیماری کرون و کولیت اولسروز در سراسر دنیا روندی افزایش یافته است. با توجه به این موضوع که شیوع بیماری در مناطق با بروز بالا هر ۱۰ سال دو برابری شود و از آنجا که این بیماری به علت درگیری در سنین جوانی و ادامه بیماری با عود نزدیک به ۵۰٪ از کیفیت زندگی عده زیادی از بیماران می کاهد، می توان انتظار داشت که این بیماری حتی در کشورهای در حال پیشرفت نیز در آینده ای نه چندان دور به یک مشکل بزرگ بهداشتی تبدیل شود.

از آنجا که آشنایی با این بیماری های می تواند در بهبود روند سلامت بسیار موثر باشد، در این مطالعه بر آن شدیم که با مراجعه به مخازن علمی معتبر و مطالعه مقالات متعدد، اصول کلی مورد نیاز در زمینه شناخت بیماری های التهابی روده را فراهم سازیم.

کلیدواژه: بیماری های التهابی روده، بیماری کرون، کولیت اولسروز

گوارش / دوره ۱۳، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۷، ۲۳۹-۲۴۸

زمینه و هدف

مسواوی برخوردار است. (۲)، در دهه های اخیر افزایش شیوع بیماری التهابی روده به خصوص کرون در کشورهایی که پیشتر از نظر این بیماری نادر محسوب می شدند نشان داده است که باید به نقش عوامل محیطی در بروز این بیماری توجه کرد. (۱)

علائم کلینیکی در بیماران بین بالغین و اطفال مشابه است، با این حال کودکان ممکن است دچار مشکلاتی نظیر تاخیر در رشد و بلوغ نیز بشوند. اگرچه بیشتر کودکان دچار بیماری های التهابی روده در اواخر کودکی و اوایل بلوغ تشخیص داده می شوند، در هر دو بیماری کرون و کولیت اولسروز مواردی نیز در دوران شیر خوارگی گزارش شده است. (۳)

به نظر می رسد شیوع بیماری کرون در کودکان نیز در حال افزایش می باشد. به طور مثال در گزارشی از کشور سوئد شیوع کرون در ۱۰۰ هزار کودک در فاصله سال های ۱۹۹۲-۱۹۹۰ از ۲/۴ به ۵/۴ در فاصله سال های ۱۹۹۸ تا ۱۹۹۶ افزایش یافته است. در مقابل شیوع کولیت اولسروز هم چنان ثابت مانده است. (۴) در یک مطالعه دو ساله که بر پایه جمعیت ایالتی در ایالت ویسکانسین آمریکا انجام شده است، شیوع بیماری کرون و کولیت اولسروز در کودکان، ۴/۵۶ و ۲/۱۴ در هر ۱۰۰ هزار کودک گزارش شده است. (۵)، در مطالعات متعدد انجام شده در ایران در فاصله سال های ۱۹۶۹ تا ۲۰۰۲ افزایش بیماری های التهابی روده مشاهده شده است. یک گزارش که ۱۴۰ بیمار مبتلا به کرون را در فاصله

دو نوع اصلی بیماری های التهابی روده، کولیت اولسروز و بیماری کرون، اختلالات التهابی مزمن روده هستند که توسط روش های تشخیصی مختلف بالینی، آسیب شناسی، آندوسکوپی و رادیولوژی یک شناسایی می شوند. (۱)، انواع نادر بیماری کولیت میکروسکوپی (کولیت لنفوسیتیک و کلاژنوس) است. در بیماری کولیت اولسروز، کولون درگیری می شود در حالی که در بیماری کرون هر قسمت از دستگاه گوارش از دهان تا مقعد ممکن است درگیر شود. اگرچه این اختلالات خصوصیات پاتولوژی یک و بالینی متفاوتی دارند، با این حال علل بیماری زائی آنها هم چنان مبهم مانده است. بیشترین شیوع سنی بیماری های التهابی روده در دهه های دوم و سوم زندگی است. به طور تقریبی ۳۰-۲۵ درصد مبتلایان کرون و ۲۰ درصد مبتلایان کولیت اولسروز قبل از ۲۰ سالگی دچار بیماری شده اند. شیوع بیماری میان زنان و مردان از نسبت تقریباً

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات

بیماری های گوارش و کبد

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۰۰۰

نمابر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: vahedi@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۱۸ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۸/۱/۱۹

تاریخ پذیرش: ۸۸/۱/۲۰

یکدیگر است. (۱۵)، بیماری کرون و کولیت اولسروز هر دو در میان یهودیان نسبت به افراد غیر یهودی شایع تر است. (۱۶)، از طرف دیگر شیوع بیماری در افراد یهودی در مناطق مختلف جغرافیایی، در برخی گزارش ها مشابه جمعیت غیر یهودی بوده است. (۱۷)، شیوع بیشتر بیماری های التهابی روده در یهودیان، نظریه نقش ژنتیک در این بیماری را تأیید می کند، اگرچه تفاوت های شیوع بیماری در مناطق مختلف جغرافیایی نقش عوامل محیطی موثر را نیز مطرح می کند.

سن در بیماری های التهابی روده

مطالعه ۱۳۷۰ کودک (۱۷-۰ ساله) در شش مرکز اطفال در مناطق جغرافیایی متفاوت ایالات متحده در سال های ۲۰۰۲-۲۰۰۰، نشان داده است که متوسط سنی زمان تشخیص ۱۰/۳ سال بوده است. ۱۵ درصد از بیماران قبل از ۶ سالگی (۶ درصد قبل از ۳ سالگی)، ۴۸ درصد بین ۱۲-۶ سالگی و ۳۷ درصد بین ۱۷-۱۳ سالگی تشخیص داده شده اند. درگیری کولون به تنهایی، در هر سه بیماری کولیت اولسروز، کرون یا کولیت حد واسطه در کودکان کمتر از ۸ سال نسبت به کودکان بزرگ تر شایع تر بوده است. در میان کودکان زیر ۸ سال، کولیت حد واسطه و کولیت اولسروز نسبت به بیماری کرون شایع تر است. (۱۸)

اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی بیماری

اگرچه بیماری زایی دقیق این بیماری ها هنوز نامشخص مانده است، اما نقش عوامل ژنتیکی و محیطی مورد توجه است. درباره اساس و پایه بیماری زایی در بیماری های التهابی روده دو نظریه مطرح است.

- ۱- به هم خوردن نظم سیستم ایمنی مخاطی، سبب افزایش پاسخ های ایمنولوژیک در میکروفلور نرمال خواهد شد.
- ۲- تغییرات در محتوای فلور نرمال روده و یا بر هم خوردن نظم عملکرد اپی تلیوم سبب برانگیخته شدن پاسخ های پاتولوژیک در سیستم مخاط نرمال می شود. (۱۹)، در حقیقت بیماری زایی در بیماری های التهابی روده به صورت تعاملی از استعداد و شرایط زمینه ای خود بیمار، ایمنی مخاطی و میکروفلور روده بیماران است. (۲۰)

فلور میکروبی روده

تاکنون هیچ گونه میکروارگاناسمی که در ایجاد بیماری التهابی روده نقش مستقیم داشته باشد شناخته نشده است. با این حال مطالعات مختلف با روش های مختلف انجام شده و نشان داده اند که فلور میکروبی مدفوع در بیماران و افراد سالم متفاوت است. در برخی مطالعات و البته نه تمام آنها که از روش کشت میکروبی استفاده کرده اند، مطرح شده است که یک افزایش در میزان باکترئوئید وولگاتوس در مدفوع بیماران مبتلا به کرون و یک کاهش در لاکتوباسیل و بیفیدو باکترئوم مشاهده می شود. از طرف دیگر یک افزایش مشخص در انتروباکتیریا به طور مکرر چه در روش های وابسته به کشت و چه در روش های غیر وابسته به کشت در بیماران مبتلا به کرون فعال دیده شده است. هم چنین عنوان می شود که بیماران کرون

سال های ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۹ بررسی کرده است دلالت بر آن دارد که اگرچه بیماری کرون در ایران نادر است اما شیوع آن رو به فزونی دارد. در این مطالعه ۱۴۰ بیمار با تشخیص قطعی بیماری کرون در طول ۱۱ سال در ۳ مرکز فوق تخصصی در تهران که از سراسر ایران ارجاع داشته اند، مورد مطالعه قرار گرفتند. (۶)، در این مطالعه به تعداد اندک مطالعات انجام شده تا آن زمان اشاره می شود که برای یافتن همه بیماران التهابی روده طراحی شده بودند اما فقط تعدادی از بیماران کولیت اولسروز را یافته و گزارش کرده اند و از این رو بر نادر بودن کرون در ایران تأکید کرده است. (۷-۱۰)، برای مثال در یکی از این مطالعات که بیماران التهابی روده را در یک دوره ده ساله در فاصله سال های ۱۹۷۳ تا ۱۹۸۲ بررسی کرده است، ۱۱۲ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز مزمن بررسی شده اند و اگرچه عنوان شده است که کولیت اولسروز مزمن در کشور ما نادر نیست و در سال های اخیر رو به افزایش می باشد، اما با توجه به تعداد بسیار اندک موارد کرون یافته شده، به کمیاب بودن آن در ایران اشاره شده است. (۸)، هم چنین در مطالعه دیگری که در فاصله سال های ۲۰۰۲-۱۹۹۲ در ۴۰۱ بیمار کولیت اولسروز و ۴۷ بیمار کرون انجام شده است، هم چنان بر افزایش شیوع کولیت اولسروز و نادر بودن کرون تأکید شده است. (۱۱)، با توجه به این مطالب باید گفت مطالعات کامل تر و دقیق تری برای تخمین شیوع بیماری های التهابی روده در ایران لازم است. به نظر می رسد نه تنها کولیت اولسروز بلکه بیماری کرون نیز در حال افزایش است. از دلایل افزایش یافتن بیماری های التهابی روده در ایران، می توان به افزایش آگاهی در زمینه تشخیص این بیماری، تغییرات در شیوه زندگی و رژیم غذایی، افزایش جمعیت شهری، بالا رفتن سطح بهداشت و اکسیناسیون به عنوان عوامل تاثیرگذار در گسترش بیماری های التهابی روده اشاره کرد. به نظر می رسد روند مدرن شدن شیوه زندگی هم چون تغییر رژیم غذایی و بهداشت (با توجه به نظریه زنجیره سرما*) در کشورهای در حال توسعه نظیر ایران که نسبت به جوامع غربی چندین دهه دیرتر رخ داده است، سبب افزایش بیماری های التهابی روده در سال های اخیر شده است. (۱۲)

خصوصیات جغرافیایی

بروز و شیوع بیماری های التهابی روده بر اساس موقعیت جغرافیایی متفاوت است. اگرچه توزیع کلی بیماری کرون و کولیت اولسروز مشابه است اما هر دو بیماری در آمریکای شمالی، انگلستان و اسکاندیناوی نسبت به اروپای جنوبی، آسیا و آفریقا شایع تر گزارش شده است. (۱۳)

خصوصیات قومی و نژادی

مطالعات اولیه نشان داده اند که میزان شیوع بیماری های التهابی روده در جمعیت های غیر سفید پوست کمتر است. گرچه شیوع بیماری های التهابی روده در میان سیاه پوستان آفریقایی کمتر گزارش شده است. (۱۴)، اما آمار از مطالعات بر روی جمعیت های شهری آمریکای دلتا برای این دارند که شیوع این بیماری ها میان نژاد آفریقایی - آمریکایی و سفید پوستان مشابه

* Cold Chain Theory

کرون و کولیت اولسروز با تغذیه شیر مادر است. شیر مادر سبب تحریک تکامل و بلوغ مخاط دستگاه گوارش در شیرخواران می شود و از عفونت های گوارشی محافظت می کند. (۲۸)، در مطالعات بسیاری عنوان شده است که بیماران التهابی روده کمتر تغذیه با شیر مادر داشته اند. (۲۹) نویسندگان بسیاری معتقدند که مواجهه با عفونت در دوران جنینی نزدیک به تولد و یا در اوایل زندگی ممکن است منجر به ایجاد بیماری های التهابی روده شود. بیشتر به نظر می رسد که اشخاص مبتلا به بیماری کرون یا کولیت اولسروز در شیرخوارگی در معرض بیماری های اسهالی بوده اند. (۳۰)، نقش بیماری های ویروسی در بسیاری از مطالعات مطرح شده است. (۳۱)، برای مثال گفته می شود که عفونت سرخک ممکن است واسکولیت گرانولوماتوزی را ایجاد کند که سبب ساز بیماری کرون شود یا در ایجاد آن دخالت داشته باشد. (۳۲)، در یک مطالعه میان افراد متولد شده در زمان اپیدمی سرخک در سوئد بین سال های ۱۹۵۴ - ۱۹۴۵، افزایش بروز بیشتر بیماری کرون مشهود بوده است. این افزایش بروز در مورد کولیت اولسروز مشاهده نشده است. (۳۳)، در مقابل در مطالعه دیگری در انگلستان هیچ گونه ارتباطی بین بیماری کرون و تولد در زمان اپیدمی سرخک یافته نشده است. (۳۴)، هم چنین تناقض های بسیاری در خصوص نقش واکسیناسیون سرخک و بیماری کرون وجود دارد. در یک مطالعه ابتدایی در کودکان واکسینه شده سرخک، ریسک خطر نسبی برای ایجاد بیماری کرون و کولیت اولسروز به ترتیب ۳ و ۲/۵ گزارش شده است. (۳۵)، در یک مطالعه اخیر در ایران نیز نقش واکسیناسیون علیه سرخک و تغذیه با شیر مادر در میان ۱۴۳ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز و ۱۴۸ بیمار مبتلا به کرون با گروه کنترل مقایسه شد. در این مطالعه هیچ گونه ارتباط معناداری بین واکسیناسیون علیه سرخک و یا تغذیه با شیر مادر در ایجاد کولیت اولسروز و کرون مشاهده نشده است. (۳۶)

رژیم غذایی

با توجه به مواجهه دستگاه گوارش با آنتی ژن های متعدد غذایی، به نظر منطقی می رسد که ارتباطی میان رژیم غذایی و بیماری التهابی روده مطرح باشد. مطالعات مختلف این ارتباط را مطرح می کنند. ارتباط بیماری کرون با مصرف شکر. (۳۷)، ارتباط کولیت اولسروز با مصرف مارگارین. (۳۸) و ارتباط بیماری کرون با عدم مصرف میوه ها و سبزیجات مطرح کننده نقش رژیم غذایی است. ترکیبات دی گلیسرید و اسیدهای چرب دارای زنجیره بلند که در ساختمان آنها اسید لاکتیک، اسید استیک، اسید تارتریک و اسید سیتریک به کار رفته نیز از علل مستعد کننده به بیماری های التهابی روده ذکر شده اند. از این ترکیبات در ساخت آدامس، سس ها و مارگارین استفاده می شود. (۳۹)، مطالعات بسیاری گزارش کرده اند که می توان با مصرف روغن ماهی علائم بیماران التهابی روده را درمان نمود. (۴۰)، این ماده غذایی به واسطه کاهش سیتوکین ها و لوکوترین B₄ و دیگر واسطه های التهابی

نسبت به افراد سالم دارای تیتراهای بالاتر آنتی بادی در مقابل ای کولای* هستند. (۲۰)، هم چنین در مطالعه ای توسط دیکسون گزارش شده است که در نمونه های مدفوع بیماران مبتلا به کولیت اولسروز نیز ای کولای با مشخصات چسبندگی و تهاجم مشاهده شده است. (۲۱)، در مجموع مطالعات متعدد نشان داده اند که ای کولای و باکترئید و ولگاتوس اگرچه جزئی از فلور نرمال روده هستند اما افزایش آنها در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده مشهود است. برخی میکروارگانیسم ها مثل بیفیدو باکتریوم و لاکتوباسیل (و یا حداقل برخی دیگر از این گروه باکتری ها) به عنوان محافظت کننده از ایجاد بیماری التهابی روده محسوب می شوند. (۲۰ و ۲۱) در حال حاضر مطالعات مختلفی اثر پروبیوتیک ها را در این بیماری بررسی می کنند، با این حال مطالعات بالینی بیشتری در این زمینه لازم است تا مکانیسم های اثر کاملاً مشخص شود.

ژنتیک

به نظر می رسد بیماری های التهابی روده از مدل مندلی وراثت پیروی نمی کنند. شواهد مختلفی بر نقش ژنتیک در ابتلاء به این بیماری ها دلالت دارند: تفاوت های نژادی - قومی در شیوع بیماری، توده های خوشخوانی، بیماری در دو قلوها، ارتباط کروموزومی، مارکرهای ژنتیکی مرتبط با بیماری التهابی روده و سندرم های ژنتیکی همراه با بیماری التهابی. به طور تقریبی خطر ابتلا در اقوام درجه یک فرد مبتلا ۷ درصد است. مطالعات مختلف نشان داده است که این افراد ۲۰-۴ بار بیشتر در معرض بیماری قرار دارند. (۱۹)، هم چنین سابقه مثبت خانوادگی در مبتلایان با سن کمتر نیز مشهود است. (۲۲)، شیوع بیماری در کودکان متولد شده از والدین مبتلا به خصوص در میان یهودیان بیشتر است. (۲۳)، ارتباط ژنتیکی در دو قلوهای مبتلا به بیماری کرون نسبت به کولیت اولسروز بیشتر گزارش شده است. این ارتباط به خصوص در میان مونوزیگوت ها نسبت به دیزیگوت ها بیشتر بوده است. (۱۹)

مارکرهای ژنتیکی

با توجه به نظریه اختلال در سیستم ایمنی بیماران التهابی روده، بررسی مارکرهای ژنتیکی بیشتر روی ژن های وابسته به سیستم ایمنی انجام شده است. در این میان ارتباط آلل های MHC II، MACI و TNF α با این بیماری ها مطرح می باشد. (۲۴)، اهمیت جایگاه های متعدد بر روی کروموزوم های ۳، ۵، ۷، ۱۲ و ۱۶ در بیماران التهابی روده مورد توجه است. (۲۵ و ۲۶)، گزارش های بسیاری نیز جهش در ژن NOD2 (15 CARD) را که بر روی کروموزوم ۱۶ قرار دارد، مشخص کرده اند. (۲۷)

عوامل محیطی

علی رغم یافته های نشان دهنده نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد بیماری التهابی روده، مطالعات بیشتر در دو قلوها نشان داده است که عوامل دیگری نیز در ایجاد این بیماری موثرند. بررسی مطالعات نشان دهنده ارتباط بیماری

*E-Coli

سبب تعدیل پاسخ های ایمنی می شود. (۴۱)

استعمال سیگار به طور تخمینی سبب دو برابر شدن ریسک بیماری کرون خواهد شد. شواهد به نفع ارتباط بیماری التهابی روده با مصرف قرص های ضد بارداری نسبت به سیگار کمتر آشکار می باشد. برخی مطالعات گذشته نگر و آینده نگر پیشنهاد می کنند که مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی سبب افزایش هر دو بیماری کرون و کولیت اولسروز خواهد بود. (۴۲)، با این حال برخی مطالعات مورد-شاهدی نیز نشان می دهند که با این نتایج در تضاد بوده اند و هیچ ارتباطی را مطرح نکرده اند. (۴۳)، از دیگر موارد مرتبط با بیماری های التهابی روده کاهش خطر ابتلا به کولیت اولسروز در افرادی بوده است که آپاندکتومی شده اند. (۴۴)

نظریه زنجیره سرما*

این نظریه بر این باور است برخی از میکروارگانیسم هایی که قادر به زندگی در دمای یخچال های خانگی هستند می توانند نقش بارزی در ایجاد بیماری کرون داشته باشند. بر اساس این تئوری این گونه از باکتری ها که در اصطلاح به آنها سایکوتروپیک** گفته می شود و شامل کلستریدیوم دیفیسیل، باسیل سرئوس، لیستریا مونوسیتوزن و یرسینیا انتروکولا یتیس هستند، قادرند در دمای بالاتر از ۲۰ درجه سانتی گراد و پایین تر از ۱۰ درجه تا -۱ درجه رشد کنند.

یرسینیا در بسیاری از مواد خوراکی روزمره مانند شیر، گوشت، سس ها، پنیر و همبرگر یافت می شود. بیماری زایی کلستریدیوم بوتولینیوم و باسیل سرئوس وابسته به تولید سم در آنها می باشد. (۴۵ و ۴۶)

مطالعات انجام شده نشان داده است که یک افزایش در فراوانی بیماری کرون در اواخر قرن ۱۹ و اوایل قرن ۲۰ در آمریکا و اروپا وجود داشته است که با در نظر گرفتن مطالبی که آورده شد می تواند به رواج یخچال در این سال ها نسبت داده شود. (۴۶)

علائم بالینی و تشخیص

بیماری های التهابی روده در ابتدا بر اساس علائم بالینی مورد شک قرار می گیرند (به خصوص در موارد تاخیر رشد در کودکان، کم خونی، درد شکم، بیماری های اطراف مقعد، اسهال خونی و آتریت). علل عفونی التهاب روده که می توانند علائم کولیت اولسروز و کرون را تقلید کنند نیز باید مد نظر قرار گیرند. این عفونت ها سالمونلا، شیگلا، یرسینیا، کمپیلوباکتر، آئروموناس، کلستریدیوم دیفیسیل، ای کولای، آمیب و توپرکلوز هستند. پورپورای هنوخ شوئن لاین نیز ممکن است علائم مشابه ایجاد کند.

در کودکانی که خون ریزی اولیه رکتوم دارند، دیگر علل خون ریزی نیز باید رد شوند. این علل شامل فیشر آنال، هموروئید، پولیپ و دیورتیکول هستند. در بیماری کرون ۵۰ درصد از بیماران هم دچار درگیری در روده باریک (ایلئوم) و هم روده بزرگ (کولون) هستند. در ۲۰ درصد از بیماران بیماری محدود به کولون است. درصد کوچکی از بیماران علائم خود را به صورت

درگیری دهان یا معده-دوازدهه نشان می دهند. عده کمتری نیز دچار درگیری مری و قسمت های ابتدایی روده کوچک هستند. ۳۰ درصد از بیماران مشکلات اطراف مقعد دارند. ضعف و خستگی، اسهال طول کشیده به همراه درد شکم، کاهش وزن و تب با یا بدون خون ریزی مشخص، علائم مهم بیماری کرون هستند. تاخیر رشد در کودکان شایع است و ممکن است پیش از بروز علائم بیماری ایجاد شوند. علائم بیماران ممکن است مدت ها پیش از تشخیص بیماری ایجاد شده باشند. (۴۷)

در بیمارانی که بیماری محدود به کولون است نسبت به آنها که درگیری تا روده باریک گسترده شده است، فاصله بین علائم بیماری و تشخیص طولانی تر است. هم چنین افزایش سن در زمان تشخیص بیماری با طولانی تر بودن علائم همراه است.

زخم های آفتی و دردناک در دهان و لثه، و یا درگیری مری به همراه درد و اختلال در هنگام بلع مشاهده می شود. در ۵ درصد از بیمارانی که بیماری کرون در آنها به شکل درگیری معده و دوازدهه است، علائم بالینی شبیه زخم معده به همراه درد در قسمت های فوقانی و علائم انسداد در قسمت خروجی معده ایجاد می شود. سوء جذب چربی و علائم بالینی شبیه بیماری اسپرو در عده کمی از بیماران که درگیری اصلی آنها در روده باریک است مشاهده می شوند. (۴۸)

افتراق بین بیماری کرون و کولیت اولسروز

در بیشتر موارد با انجام رادیوگرافی از دستگاه گوارش فوقانی، کولونوسکوپی و آندوسکوپی و بررسی بافت شناسی می توان دو نوع بیماری کرون و کولیت اولسروز را از یکدیگر تشخیص داد. با این حال در موارد درگیری وسیع کولون و عدم وجود یافته های کلاسیک بیماری افتراق دو بیماری دشوار است. در کولیت اولسروز گسترش بیماری ممکن است به اشکال مختلف مشاهده شود: ۱- پروکتیت (درگیری رکتوم محدود به ۱۵ سانتی متر یا کمتر) در ۴۰ درصد موارد، ۲- کولیت سمت چپ در ۴۰ درصد موارد و ۳- پانکولیت (گسترده تر از خم طحالی) که در ۲۰٪ موارد در زمان تشخیص مشهود است. (۲)، در بیماری کولیت اولسروز، یافته های تیپیک در کولونوسکوپی شامل روند التهابی و منتشر است که در نواحی رکتوم و نزدیک به کولون ایجاد می شود. مخاط کولون اغلب به صورت قرمز رنگ، شکننده و به همراه زخم های کوچک مشاهده می شود.

با مزمن شدن کولیت اولسروز، پولیپ های کاذب نیز ممکن است ایجاد شوند. در کولونوسکوپی و آندوسکوپی فوقانی نمونه برداری های انجام شده از قسمت های مختلف دستگاه گوارش، ممکن است برای بررسی بافت شناسی استفاده شوند. کولیت اولسروز به شکل حمله های عود کننده التهاب محدود به لایه مخاطی کولون شناخته می شود. درگیری رکتوم معمولاً مشاهده می شود و ممکن است به قسمت های عمقی تر مخاط گسترش یابد. در موارد پیشرفته بیماری، روند التهاب ممکن است از مخاط

* Clod Chain Theory

** Psychotropic

روده باریک هستند، کارایی دارد. (۵۱ و ۵۲)

تشخیص کولیت اولسروز بر اساس تاریخچه بیماری، نمای آندوسکوپی و گزارش نمونه برداری مسجل می شود. سی تی اسکن نیز می تواند ضخیم شدگی در دیواره روده را نشان دهد. برای تایید تشخیص باید نمونه برداری از کولون انجام شود که آبسه های کریپتی و تغییرات مزمن شامل آتروفی غدد و کاهش موسین در سلول های گابلت مشاهده خواهد شد. این یافته ها کولیت اولسروز را از سایر اختلالات نظیر روند های عفونی خود محدود شونده حاد متمایز می سازد. در بیماران کولیت اولسروز از باریوم انما کمتر استفاده می شود. در موارد خفیف بیماری ممکن است باریوم انما نرمال گزارش شود. در برخی از مراکز اروپایی جهت بررسی گسترش کولیت اولسروز از سونوگرافی استفاده می شود.

در کولیت اولسروز نیز ممکن است عوارض موضعی و هم چنین عوارض خارج روده ای ایجاد شوند. خون ریزی شدید، کولیت حاد و ناگهانی، پارگی یا تنگی روده و سرطان روده ممکن است دیده شود. (۵۳)، خطر ایجاد سرطان کولون هم به دوره بیماری و هم به میزان گسترش آن مربوط می شود. به نظر می رسد که ریسک سرطان در بیماران کولیت اولسروز که در خانواده خود سابقه سرطان کولون داشته اند بیشتر باشد. (۵۴)

عوارض خارج روده ای

تعدادی از عوارض خارج روده ای در بیماران کرون و کولیت اولسروز مشترک است. این عوارض بیشتر مربوط به فعالیت التهابی بیماری است و شامل آرتریت یا التهاب در مفاصل محیطی، اختلالات کبدی (شامل هپاتیت مزمن فعال و کولانژیت اسکروزان)، التهاب چشمی و بیماری های پوستی (شامل پیویدرما گانگرنوزوم و اریتما نودوزوم) می شوند.

در بیماری کرون عوارض به صورت موضعی نیز ایجاد می شوند. این عوارض بیشتر به علت فعالیت التهابی ایجاد می شوند و شامل خون ریزی، پارگی حاد، ایجاد فیستول، آبسه و مگا کولون توکسیک هستند. (۵۵)

تعریف شدت بیماری کرون

مرحله خفیف - متوسط: بیماری که قدرت تحمل مایعات را دارد بدون این که دچار دهیدراتاسیون، تندر نس شکم، توده و انسداد شود. مرحله متوسط - شدید: بیماری که درمان بیماری خفیف - متوسط بر او موثر نیفتاده باشد و یا علائم وی بیشتر شامل تب، کاهش وزن، درد شکم و تندر نس، تهوع و استفراغ متناوب و کم خونی باشد.

مرحله شدید برق آسا: در این مرحله بیماران به رغم درمان استروئیدی دچار علائم پایدار می باشند. تب بالا، استفراغ مداوم، انسداد روده ای، آبسه، کاشکسی و ریپاند تندر نس از علائم این هنگام هستند.

مرحله بهبود: در این مرحله بیمار به علت درمان دارویی، درمان جراحی و یا به طور خود به خود بی علامت شده است. (۵۶)

شاخص فعالیت در بیماری کرون در جدول ۱ شرح داده شده است.

نیز فرا تر رود و لایه عضلانی کولون را نیز درگیر کند. در این موارد حرکت کولون مختل خواهد شد. کولون متسع شده و تعداد حرکات روده ای کاهش می یابد. هنگامی که کلون اتساع یابد (به هر دلیل) و حرکات کولون مختل شود به آن مگا کولون توکسیک گفته می شود. گسترش بیماری به سمت سرور کولون در نهایت ممکن است سبب پارگی روده شود. (۴۹)

در بیماران مبتلا به بیماری کرون بی نظمی در مخاط، ندولاریتی، تنگ و باریک شدگی و فیستول می توانند در بررسی های رادیولوژی مشاهده شوند. کولونوسکوپی ممکن است زخم های کانونی (ضایعات آفتی) را نشان دهد که به شکل قطعه ای در فواصل مخاط سالم مشاهده می شود. در موارد شدید یا مزمن، زخم های خطی، نمای قلوه سنگی و تنگی ممکن است وجود داشته باشد. مشخص کردن محدوده بیماری به معنای مشخص کردن محل استقرار بیماری یعنی مثلاً درگیری دهان، مری، معده، روده کوچک، روده بزرگ و مقعد می تواند باشد. با مشخص کردن مناطق درگیر در دستگاه گوارش، پزشکان می توانند روش بهتری را جهت درمان بیماران انتخاب کنند. در مواردی که کولونوسکوپی یافته های قطعی را نشان ندهد برای تعیین وسعت و محل تنگی هادر بیماران کرون می توان از دیگر مطالعات رادیولوژی یک مثل باریوم انما و یا گرافی از قسمت های فوقانی استفاده کرد. نمونه برداری از روده می تواند موید تشخیص باشد.

در تشخیص های افتراقی عدم تحمل لاکتوز و سندرم روده تحریک پذیر در بسیاری از بیماران در مراحل اولیه مطرح می شوند. هنگامی که بیماری کرون کولون را درگیر کند باید از کولیت اولسروز افتراق داده شود چرا که هم درمان دارویی و هم درمان های جراحی در این دو بیماری متفاوت هستند. در حدود ۱۵ - ۱۰ درصد از مبتلایان به بیماری های التهابی روده، افتراق بین کرون و کولیت اولسروز امکان پذیر نیست. این بیماران به عنوان کولیت حد واسط شناخته می شوند. در مواردی که بیماری به طور حاد بروز کرده است بیماری های عفونی نظیر شیگلا، سالمونلا، یرسینیا، کمپیلو باکتر، ای کولای و آمیبیازیس نیز باید در نظر قرار گیرند.

کلستریدیموم دیفیسیل در افرادی که اخیراً تحت درمان آنتی بیوتیک قرار داشته اند می تواند مطرح شود. در بیماران دچار نقص ایمنی عفونت با ویروس سیتومگال می تواند علائم بیماران کرون را تقلید کند. به علت درگیری به شکل قطعه ای در بیماران کرون، آپاندیسیت، دیورتیکولیت، کولیت دیورتیکولی، کولیت ایسکمیک و کارسینوم انسدادی همگی می توانند علائم بالینی مشابه بیماری کرون را ایجاد کنند. برای افتراق کرون از کولیت اولسروز هم چنین می توان از بررسی چندین آنتی بادی نیز استفاده کرد. (۵۰)

یکی دیگر از روش های تشخیصی، کپسول آندوسکوپی است که در مطالعات جدید به عنوان روش مهمی در تشخیص بیماران شناخته شده و یا مشکوک به کرون، به خصوص در آن دسته از بیماران که دچار علائم در

جدول ۱: شاخص فعالیت در بیماری کرون

ضریب	متغیر
۲	تعداد دفع مدفوع شل یا آبکی در هر روز به مدت ۷ روز
۵	درد شکم (۰: عدم درد، ۱-۲: متوسط، ۳: شدید)
۷	وضعیت کلی (۰: خوب، ۱-۲: متوسط، ۳: بد)
۲۰	تعداد عوارض (آرتراژی یا آرتريت، یووئیت، اریتما ندوزوم، پایودرما گانگرنوزوم، آفت دهانی، فیشر، فیستول و یا آبسه مقعدی، آبسه های دیگر، تب 37 درجه سانتی گراد طی هفته گذشته)
۳۰	استفاده از مخدر برای اسهال (۰: خیر، ۱: بلی)
۱۰	توده شکمی (۰: عدم توده، ۲: مشکوک، ۵: قطعی)
۶	هماتوکریت کمتر از ۴۷ درصد در مردان و کمتر ۴۲ درصد در زنان
۱	درصد انحراف از وزن استاندارد

* شاخص: حاصل جمع مقادیر به دست آمده از ضرب متغیرها در ضرایب: بهبود = ۱۵۰، بیماری شدید = ۴۵۰

تعریف شدت بیماری کولیت اولسروز

مرحله خفیف: خونریزی منقطع از رکتوم به همراه دفع موکوس، اسهال خفیف کمتر از ۴ بار در روز و درد خفیف کرامپی. مرحله متوسط: اسهال مکرر، مدفوع خونی، کم خونی خفیف، درد خفیف شکم و تب خفیف. مرحله شدید: علائم شدید و ناگهانی، اسهال (بیشتر از ۱۰ بار در روز) همراه با کرامپ های شدید، تب تا ۳۹/۹ درجه سانتی گراد، خونریزی، کاهش وزن و کم خونی شدید. (۵۵)

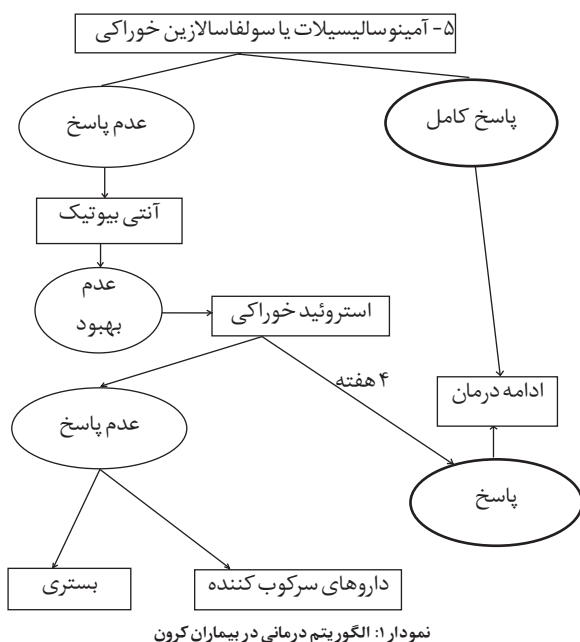
درمان

در درمان بیماران التهابی روده باید به دو عامل قبل از شروع درمان توجه کرد.

۱. شدت بیماری بر اساس علائم بالینی. ۲. وسعت درگیری روده. محل درگیری و چگونگی پاسخ به درمان از نکات قابل توجه هستند.

هدف اولیه از درمان، بهبود علائم*، نگهداری بیمار در این وضعیت** و پرهیز از اقدام به جراحی است. (۵۷)، بهبود در بیماران کولیت اولسروز: اداره نظارت بر غذا و دارو***، بهبود رادر این بیماران از میان رفتن علائم التهابی روده (خونریزی روده و اسهال) به همراه بهبود مخاط (از بین رفتن زخم ها و شکنندگی ها) تعریف کرده است. تعریف بهبود در بیماران کرون دشوارتر از کولیت اولسروز است زیرا هماهنگی میان علائم بالینی و یافته های آندوسکوپی بسیار کم است، بهبود در این بیماران به معنای از بین رفتن علائم، نگهداری بیماران در این وضعیت و بهبود در کیفیت زندگی است. (۵۸)، به طور کلی در درمان بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده، در ابتدا باید از درمان دارویی استفاده شود. گروه های دارویی مورد استفاده در بیماران التهاب روده شامل کورتیکواستروئیدها، آمینوسالیسیلات ها، تنظیم کننده های ایمنی، آنتی بیوتیک ها و داروهای حمایتی هستند. برای سال های متممادی درمان این بیماران محدود به سولفاسالازین و کورتیکواستروئیدها بوده است اما اکنون انواع مختلف آمینوسالیسیلات های خوراکی و رکتال به عنوان خط اول درمان مورد استفاده قرار می گیرند. کورتیکواستروئیدها هم

چنان به عنوان عوامل مؤثر در بهبود علائم در بیماران با شدت متوسط و شدید مورد استفاده قرار می گیرند. مصرف آنتی بیوتیک هایی نظیر مترونیدازول، کینولون هایی (نظیر سیپروفلوکساسین)، آموکسی سیلین و کلاریترومایدین در نگهداری و تداوم بیماران کرون در وضعیت بهبود، کاربرد دارد. در بیماران مقاوم به درمان های نام برده و یا وابسته به کورتیکواستروئیدها، داروهای تنظیم کننده ایمنی به طور گسترده به کار می روند. ۶- مرکاپتوپورین و آزاتیوپورین در این میان بیشترین کاربرد دارند. امامتور و کسات، سیکلوسپورین و عوامل آنتی TNF نیز در موارد انتخابی مورد استفاده قرار می گیرند. (۵۸)، در درمان ضایعات دهانی بیماران مبتلا به کرون می توان از هیدروکورتیزون، کربوکسی متیلن گلوکوز و یاسوکرالفیت موضعی استفاده کرد. در موارد درگیری معده و دوازدهه توسط بیماری کرون که کمتر دیده می شود و بیشتر با زخم پپتیک اشتباه می شود می توان از سوکرالفیت در کاهش علائم تا حدی بهره برد. (۵۹)، مطالعات اندکی نیز در خصوص استفاده از ترکیبات پروبیوتیک که حاوی میکروارگانیسم های زنده هستند، در درمان بیماری فعال تاکید می کنند. گفته می شود این داروها در کاهش التهاب در روده تاثیر گذارند. در بیماران که نمی توانند آزاتیوپورین و ۶- مرکاپتوپورین را تحمل کنند و یا نسبت به آن پاسخ نمی دهند می توان از متوتروکسات استفاده کرد. (۶۰)، الگوریتیم درمانی در بیماران کرون در نمودار ۱ و درمان پیشنهادی در بیماران کولیت اولسروز در جدول ۲ شرح داده شده است. اگرچه درمان دارویی در بیماران التهاب روده در اولویت قرار دارد اما درمان جراحی مناسب نیز در مواردی که عوارض شدید بیماری ایجاد شده است بسیار مؤثر می باشد. بهبود در کیفیت زندگی و حتی گاهی نجات جان بیماران می تواند به واسطه جراحی امکان پذیر باشد. (۶۱)



* Induction to Remission

** Maintain in Remission

*** FDA (Food and Drug Administration)

مرحله خفیف یا متوسط

کولیت دیستال: آمینوسالیسیلات (خوراکی یا رکتال)*، کورتیکواستروئید رکتال**
کولیت گسترده: آمینوسالیسیلات خوراکی

مرحله شدید

کولیت دیستال: کورتیکواستروئید خوراکی، کورتیکواستروئید رکتال
کولیت گسترده: کورتیکواستروئید خوراکی

مرحله برق آسا

کولیت گسترده: کورتیکواستروئید تزریقی، سیکلوسپورین وریدی***

مرحله بهبود

کولیت دیستال: آمینوسالیسیلات (خوراکی یا رکتال)، آزاتیوپرین خوراکی یا مرکاپتوپورین****
کولیت گسترده: آمینوسالیسیلات خوراکی، آزاتیوپرین خوراکی یا مرکاپتوپورین

* آمینوسالیسیلات رکتال ممکن است به تنهایی و یا همراه با نوع خوراکی آن تجویز گردد.
** کورتیکواستروئید رکتال ممکن است به تنهایی و یا همراه با نوع خوراکی آن و یا همراه آمینوسالیسیلات خوراکی تجویز گردد.
*** سیکلوسپورین برای درمان بیمارانی که به کورتیکواستروئید داخل وریدی گسترده پاسخ نداده اند، تجویز می شود.
**** آزاتیوپرین یا مرکاپتوپورین در درمان بیماران وابسته به کورتون و بیماران مبتلا به بیماری مقاوم، تجویز می شود.

متوتروکسات تزریقی در درمان مرحله فعال یا درمان نگهدارنده کاربرد دارد. سیکلوسپورین بیشتر در کولیت اولسروز به کار می رود. مصرف این دارو در بیماران کرون به علت نیاز به دوزاژ بالا همراه با ایجاد مسمومیت است. اگرچه مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک در بهبود علائم بیماران کولیت اولسروز بسیار موثر می باشند اما مقاومت به این درمان نیز در حال حاضر یکی از مشکلات بسیار مهم پزشکان و متخصصان شده است. در مطالعه ای که به بررسی این موضوع پرداخته است این گونه مطرح می باشد که اگر بیماری به استفاده از کورتیکواستروئید تزریقی پاسخ ندهد، برای ادامه درمان بر حسب شرایط بالینی و یافته های رادیولوژیک و آزمایشگاهی باید از یکی از سه روش مصرف سیکلوسپورین تزریقی، اینفلکسیماب و یا کولکتومی کامل استفاده شود. (۶۴)، در این مورد باید ذکر شود که اینفلکسیماب (آنتی بادی ضد TNF α) در مواردی از بیماری کرون یا کولیت اولسروز که بیمار به درمان های معمول پاسخ نمی دهد مورد استفاده قرار می گیرد. هم چنین در مواردی که بیمار مبتلا به کرون فیستول دار باشد و یا در مرحله قطع استروئید قرار داشته باشد مورد استفاده قرار می گیرد. (۶۵)

رژیم درمانی در بیماری های التهابی روده

به نظر می رسد استراحت روده و رژیم درمانی در شروع بیماری موثر باشد اما در طولانی مدت کمک چندانی به بهبود علائم نمی کند. رژیم ممکن است به تنهایی و یا معمولاً به همراه استروئیدها به کار رود. متآنالیز انجام شده در سال ۲۰۰۷ نشان داده است که مصرف کورتیکواستروئیدها در درمان بیماری فعال کرون نسبت به تغذیه روده ای موثرتر می باشد. هیچ گونه شواهدی مبنی بر اثربخشی رژیم کم چربی در بهبود علائم موجود نبوده است. با این حال پژوهش های بیشتری مورد نیاز هستند. (۶۶)، بهترین رژیم در زمان بهبودی رژیم معمول روزانه با حداقل مواد افزودنی خوراکی است. مواد معدنی، پروتئین، مایعات، ویتامین و انرژی باید به مقدار کافی فراهم شود. ممکن است نیاز به مصرف ویتامین و مواد معدنی به شکل مکمل نیز باشد. بیماران دچار کولیت اولسروز برای عدم ابتلا به یبوست نیازمند مصرف مقادیر فراوان فیبر و مایعات هستند. (۶۷)

نتیجه گیری

می توان گفت بیماری التهابی روده بیماری ناتوان کننده ای است. سوء تغذیه حتی در بیماری کم علامت نیز به چشم می خورد. این بیماری به طور مشخص شرایط بالینی و کیفیت زندگی بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد در سال های اخیر بیماری های التهابی روده به یکی از بزرگ ترین مشکلات موجود در علم پزشکی تبدیل شده اند. برخلاف این که گسترش این بیماری سبب پژوهش ها و تحقیقات بیشتری در این زمینه شده است،

* Infliximab

بر اساس راهنمای درمانی انجمن متخصصین آمریکا، سولفاسالازین و ۵ - آمینو سالیسیلات ها در درمان کولیت اولسروز یا کرون با شدت خفیف - متوسط و در درمان نگهدارنده بیماران کولیت اولسروز استفاده می شود. مطالعات جدید بسیاری نحوه تجویز این دسته از داروها را نیز مورد بررسی قرار داده و به مقایسه چگونگی تجویز دارو پرداخته اند. (۶۲ و ۶۳) برای مثال در یک بررسی در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز فعال تجویز تک دوز مزالازین و دوز منقسم آن بررسی شده و نتایج بیانگر بهبود علائم به شکل مشابه بوده است. (۶۳)، آنتی بیوتیک ها در کرون فعال (مترونیدازول)، کرون فیستول دار، پس از عمل جراحی و یا در مواردی که عوارض عفونی در بیمار ایجاد شده باشد به کار می روند.

مصرف کورتیکواستروئیدها به شرح زیر می باشد:

بودنوزاید در کرون ایلتال و کرون سمت راست کولون، پردنیزولون در موارد متوسط - شدید بیماری و در مواردی که درمان خط اول با شکست مواجه شده است و استروئید تزریقی در موارد شدید بیماری و مواردی که درمان خوراکی با شکست مواجه شود، پس از بستری شدن بیمار مورد استفاده قرار می گیرد. کورتیکواستروئید تزریقی در درمان نگهدارنده کرون و کولیت اولسروز استفاده نمی شود. هم چنین در مواردی که نمی توان کورتون را به تدریج قطع کرد بهتر است از داروهای آنتی متابولیت و یا اینفلکسیماب* استفاده کرد. آزاتیوپرین و ۶- مرکاپتوپورین در موارد بیماری مقاوم به درمان که تصمیم به قطع استروئید داشته باشیم مورد استفاده قرار می گیرند.

حال با توجه به اندک مقالات منتشر شده، به نظر می‌رسد شیوع بیماری‌های التهابی روده هم چون گذشته نادر نبوده و حتی رو به افزایش دارد. بنابراین نیاز به آشنایی هر چه بیشتر پزشکان با زمینه‌های مختلف بیماری شامل علت‌شناسی، تشخیص و درمان بیش از پیش احساس می‌شود.

اما هم‌چنان نکات مبهم در زمینه علت‌شناسی، تشخیص و درمان آنها وجود دارد. پژوهش‌های اندکی در کشور ما در خصوص این بیماری‌ها انجام شده است و بر خلاف این که بیشتر آنها نیز در خصوص اپیدمیولوژی بیماری بوده است، اما هنوز آمار دقیقی از میزان ابتلا در ایران در دسترس نیست. با این

REFERENCES

- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-34.
- Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-89.
- Gryboski JD. Ulcerative colitis in children 10 years old or younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 24-31.
- Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Incidence of pediatrics Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999; 354: 1179.
- Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Tellega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; 143: 525-31.
- Mikaeli J, Nobakht M, Sotudeh M, Malekzadeh R. Crohn's Disease: A review of 140 cases from Iran. *Iran J Med Sci* 2000; 25: 138-43.
- Ghavami A, Saidi F. Pattern of colonic disorders in Iran. *Dis Colon Rectum* 1969; 12: 462-6.
- Mir-Madjlessi SH, Forouzandeh B, Ghadimi R. Ulcerative Colitis in Iran :A Review of 112 Cases. *The American J Gastroenterol* 1985; 80: 862-5 .
- Feshareki R, Soleimany H. Crohn's Disease in Isfahan. Report of a case. *Pahlavi Medical Journal* 1976; 7: 565-75.
- Malekzadeh R. Ulcerative colitis in southern Iran a review of 64 cases. *Iran J Med Sci* 1986; 13:54-9.
- 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.
- Malekzadeh F, Alberti C, Nouraei M, Vahedi H, Zaccaria I, Meinzer U, et al. Crohn's disease and early exposure to domestic refrigeration. *PLoS ONE* 2009;4: e4288.
- Vahedi H, Momtahan S, Kazzazi AS, Olfati G, Nasserimoghaddam S, Tabrizian T, et al. Establishment of a wide registry in patients with inflammatory bowel disease referred to several clinics in Tehran from 2004-2007. *Govareh* 2007; 12S: 48-9.
- Molinie' F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004; 53: 843-8.
- Mayberry J, Mann R. Inflammatory bowel disease in rural sub-Saharan Africa: rarity of diagnosis in patients attending mission hospitals. *Digestion* 1989; 44: 172-6.
- Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology* 1992; 102: 1940-8.
- Acheson ED. The distribution of ulcerative colitis and regional enteritis in United States veterans with particular reference to the Jewish religion. *Gut* 1960; 1: 291-3.
- Grossman A, Fireman Z, Lilos P, Novis B, Rozen P, Gilat T. Epidemiology of ulcerative colitis in the Jewish population of central Israel 1970-1980. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 193-7.
- Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldasano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005; 146: 35-40.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-29.
- Marteau P, Lepage P, Mangin I, Suau A, Doré J, Pochart P, et al. Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 4): 18-23.
- Dickinson RJ, Varian SA, Axon AT, Cooke EM. Increased incidence of faecal coliforms with in vitro adhesive and invasive properties in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21: 787-972.
- Polito JM 2nd, Child's B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 580-6.
- Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517-24.
- Papadakis KA, Targan SR. Current theories on the causes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 283-96.
- Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-3.
- Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, McLeod RS, Griffiths AM, et al. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1863-70.
- Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: A cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1661-5.
- Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:

- 125- 41.
30. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998; 27: 397-404.
31. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, Smith C, Sherman P. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *Bmj* 1991; 302: 1580-1.
32. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999; 116: 796-803.
33. Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillion AP, Pittilo RM, Pounder RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 911-6.
34. Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet* 1994; 344: 508-10.
35. Haslam N, Mayberry JF, Hawthorne AB, Newcombe RG, Holmes GK, Probert CS. Measles, month of birth, and Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 801-3.
۳۶. واحدی همایون، رحیمی حجت الله، اصفهانی فاطمه، ملک زاده رضا. آیا تغذیه با شیر مادر و واکسیناسیون علیه سرخک در کودکی، عامل خطر برای بروز بعدی بیماری های التهابی روده هستند؟ گزارش ۱۳۸۷، دوره ۱۳، شماره ۲، ۸-۸۱.
37. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 354-9.
38. Traummuller F. Etiology of Crohn's disease: Do certain food additives cause intestinal inflammation by molecular mimicry of mycobacterial lipids?. *Med hypotheses* 2005; 65: 859-64.
39. Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Diet and Crohn's disease: characteristics of the pre-illness diet. *Br Med J* 1979; 2: 762-4.
40. A case-control study of ulcerative colitis in relation to dietary and other factors in Japan. The Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *J Gastroenterol* 1995; 30 Suppl 8: 9-12.
41. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1557- 60.
42. Hartmann G, Endres S. n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis. In: Yehoda S, Mostofsky D, editors. *Handbook of Essential Fatty Acid Biology: Biochemistry, Physiology, ad Behavioral Biology*. Totawa: Humana Press; 1997. p.103.
43. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 1101-3.
44. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: a community-based matched case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97: 1442-7.
45. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-14.
46. Forbes A, Kalantzis T. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 399-401.
47. Hugot JP, Corinne A, Dominique B, Edouard B, Cezard JP. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003; 362: 2012-15.
48. Burgmann T, Clara I, Graft L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort study: Prolonged symptoms before diagnosis-how much is irritable bowel syndrome?. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 614-20.
49. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627-35.
50. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz HD, et al. Outcome to toxic dilation in ulcerative colitis and crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 137-43.
51. Mehdizadeh S, Chen G, Enayati PJ, Cheng DW, Han NJ, Shaye OA, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in ulcerative colitis and inflammatory bowel disease of unclassified type (IBDU). *Endoscopy* 2008; 40: 30-5.
52. Ahmad NA, Iqbal N, Joyce A. Clinical impact of capsule endoscopy on management of gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 433-7.
53. Mow WS, Vasiliaskas EA, Lin YC, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 414-24.
54. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 73-82.
55. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-53.
56. Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease. An analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 249-54.
57. Ng SC, Kamm MA. Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008.
58. Wheeler JG, Slack NF, Dancan A, Whitehead PJ, Russell G, Harvey RF. The diagnosis of intraabdominal abscesses in patients with severe crohn's disease. *Q J Med* 1992; 82: 159-67.
59. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-88.

60. Perkal MF, Seashore JH. Nutrition and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 567-78.
61. Messori A, Brignola C, Trallor G, Rampazzo R, Bardazzi G, Belloli C, et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 692-8.
62. Andrews JM, Travis SP, Gibson PR, Gasche C. Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes?. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 459-69.
63. Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. International Salofalk OD Study Group. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blinded, double-dummy, randomized, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233-40.
64. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5508-11.
65. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Arch Surg* 2005; 140: 300-10.
66. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutrition therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (1): CD000542.
67. Middleton SJ, Naylor S, Woolner J, Hunter JO. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in the maintenance of remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1131-5.