

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

شناسنامه کتاب

نام کتاب: مجموعه مقالات دهمین همایش سالیانه بیماری های شایع گوارش و کبد کودکان

ناشر: انجمن علمی گوارش و کبد کودکان

صفحه آرایی و طراح: حمید رضا بیج آوری

تیراژ: ۵۰۰ عدد

لیتوگرافی: برند

چاپ و صحافی: چاپ اعطا

مجموعه مقالات
دهمین همایش سالیانه
بیماری های شایع کوارش و کبد کودکان
علی‌نهایت ۸ خرداد ماه ۱۳۹۴



برگزارکننده:
انجمن علمی گوارش و کبد کودکان ایران

بسمه تعالی

با نام خدا و سپاس فراوان به درگاه لایزال الهی، توفیق برگزاری دهمین همایش سالیانه انجمن علمی گوارش و کبد کودکان را در سایه عنایات پروردگار، افتخاری برای علاقمندان به بهبود سلامت کودکان کشورمان می دانیم و از اینکه همکاران پرتلاش ما با علاقه فراوان در جمع ما حضور یافته و در بحث های علمی و تبادل اطلاعات پزشکی شرکت فعال می نمایند، خوشحال هستیم و با تلاش بیشتری در انجام وظیفه خویش کوشا خواهیم بود. ما هر سال علاوه بر حضور پزشکان علاقمند، پذیرای استادان صاحب نظر در رشته گوارش کودکان هستیم که از سراسر کشور برای شرکت در محفل ما قبول زحمت فرموده و با رویی گشاده و علاقه ای وافر آخرین دستاوردهای پزشکی اطفال را در اختیار شرکت کنندگان قرار می دهند. وجود پربرکت این بزرگواران را ارج می نهیم و سلامتی و توفیق بیشترشان را از ایزد منان خواستاریم. حضوراستادان صاحب نام خارجی و سخنرانی آنان در این کنگره بر غنای علمی همایش افزوده و تبادل نظر علمی بین همکاران صاحب نظر ما و دانشمندان خارجی را آسان تر کرده است. امیدواریم با تداوم این همکاری ها بتوانیم پیوند علمی را با سایر انجمن های گوارش کودکان خارج کشور تقویت نموده و این انجمن را به جایگاه شایسته خود برسانیم. برگزاری همایش و تهیه کتاب خلاصه مقالات با همت سرکار خانم دکتر کتایون خاتمی انجام شد و ما مدیون زحمات بی شائبه ایشان هستیم. از عزیزانی که ما را در این راه یاری کردند تشکر می کنیم و توفیق همگان را از خالق یکتا مسئلت می نمایم.

دکتر غلامرضا خاتمی

رئیس همایش



فهرست

■ سلیاک

- ۱۲ کلیات بیماری سلیاک
دکتر مجید افلاطونیان
- ۱۴ تشخیص بیماری سلیاک
دکتر مریم شعاران
- ۱۶ مشکلات تشخیصی در بیماری سلیاک
دکتر فرید ایمان زاده، دکتر سید رامین مدنی
- ۱۹ مدیریت بیماران سلیاک (درمان)
دکتر محمد علی کیانی

■ دل درد مزمن

- ۲۶ مقدمه و کلیات دردهای شکمی در کودکان
دکتر بهار اله وردی
- ۲۸ درد شکمی مزمن ارگانیک در کودکان و نوجوانان
دکتر معصومه عسگر شیرازی
- ۳۱ دردهای مزمن عملکردی شکمی
دکتر نقی دارا
- ۳۴ درمان دل دردهای فانکشنال
دکتر فرهاد قهرمانی

■ آلرژی غذایی

- ۳۸ کلیات آلرژی غذایی
دکتر شهره ملک نژاد

- ۴۰..... تشخیص آلرژی غذایی
دکتر کتایون خاتمی
- ۴۲..... مشکلات و محدودیت های تشخیصی آلرژی های غذایی
دکتر حامد شفق
- ۴۴..... درمان آلرژی غذایی
دکتر مسعود موحدی
- ۴۵..... درمان کودک مبتلا به رکتوکولیت آلژیک
دکتر غلامرضا خاتمی
- ۴۶..... شیر خشک های رژیمی و اندیکاسیون مصرف آن ها در کودکان
دکتر منیژه خلیلی، دکتر علیرضا سنگ تراش

GER ■

- ۴۸..... کلیات، پاتوفیزیولوژی و اپیدمیولوژی ریفلاکس معده به مری
دکتر کامبیز افتخاری
- ۵۱..... علایم و نشانه های ریفلاکس گاستروازوفازیتال در کودکان
دکتر مهران اسماعیلی
- ۵۲..... تشخیص ریفلاکس معده به مری
دکتر سید علی جعفری
- ۵۴..... مشکلات تشخیصی GER
دکتر مهران حکیم زاده
- ۵۵..... درمان ریفلاکس گاستروازوفازیتال کودکان
دکتر حمیدرضا کیانی فر

اسهال مزمن ■

- ۵۸..... کلیات و اپیدمیولوژی اسهال مزمن در کودکان
دکتر زهره کاوه منش
- ۶۱..... تشخیص اسهال مزمن
دکتر فرزانه معتمد

- ۶۴ چالش های تشخیصی در اسهال مزمن
دکتر الهام طلاچیان
- ۶۷ درمان اسهال مزمن کودکان
دکتر ماندانا رفیعی، دکتر الهام دنیا دیده

■ کلستاز

- ۷۰ کلیات و اپیدمیولوژی کلستاز
دکتر حسن کرمی
- ۷۱ ارزیابی پاراکلینیک نوزاد مبتلا به کلستاز
دکتر صدیقه امینی رنجبر
- ۷۴ مشکلات تشخیصی کلستاز نوزادی
دکتر ناصر هنر
- ۷۶ درمان کلستاز
دکتر محسن دهقانی

■ سوء تغذیه

- ۸۰ کلیات سوء تغذیه و اپیدمیولوژی
دکتر پدرام عطایی
- ۸۳ تشخیص سوء تغذیه
دکتر محمد سبحانی
- ۸۴ مشکلات تشخیصی سوء تغذیه در کودکان و شیرخواران
دکتر مجتبی هاشمی
- ۸۶ درمان سوء تغذیه
دکتر شیده اوصیا
- ۸۸ علایم سوء تغذیه در کودکان
دکتر شهرزاد ریاضی

■ سیستیک فیبروزیس

- ۹۲ کلیات سیستیک فیبروزیس
دکتر آرمن ملکیان
- ۹۳ علایم بالینی بیماری سیستیک فیبروزیس
دکتر وجیهه مدرسی
- ۹۶ تشخیص فیبروکیستیک پانکراس
دکتر ابوالفضل ایرانی خواه
- ۹۸ درمان CF
دکتر عباس تقوی اردکانی

■ هیپاتیت اتوایمیون

- ۱۰۲ کلیات هیپاتیت اتوایمیون
دکتر فاطمه فاموری
- ۱۰۴ علایم هیپاتیت اتوایمیون
دکتر عزیزالله یوسفی
- ۱۰۶ تشخیص هیپاتیت اتوایمیون
دکتر مژگان صباغیان
- مقایسه اثربخشی و عوارض ترکیب دارویی (کتامین-میدازولام-آتروپین) عضلانی و (مپریدین-کلروپرومازین-پرومتازین) عضلانی جهت آمادگی برای بیوپسی کبد از راه پوست در ۸۰ کودک بستری در بخش گوارش مرکز
طبی کودکان
- ۱۱۰
دکتر حسین علی مددی
- ۱۱۵ مشکلات تشخیصی هیپاتیت اتوایمیون در کودکان
دکتر فریبا صیقلی
- ۱۱۹ درمان اتوایمیون هیپاتیت
دکتر مهناز صادقیان



سلیاک

کلیات بیماری سلیاک

دکتر مجید افلاطونیان^۱

بیماری سلیاک یک اختلال سیستمک با واسطه ایمنی می باشد که در شخصی که HLA DQ2, DQ8 مثبت داشته و گلو تن مصرف کرده است، ایجاد می گردد. این بیماری اولین بار توسط Gee در سال ۱۸۸۸ شرح داده شد. علت سلیاک تا زمانی که Dicke و همکارانش ارتباط مصرف گندم با اسهال عود کننده را پیدا کردند، ناشناخته بود.

پاتوژنز

فاکتورهای ژنتیکی: شیوع بیشتر سلیاک در خانواده فرد گرفتار و ارتباط نزدیک با HLA DQ2, HLA DQ8 نشان دهنده این است که سلیاک با تحریک یک عامل محیطی در شخصی که از نظر ژنتیکی مستعد باشد، ایجاد می گردد. به نظر می رسد ژن های غیر مرتبط با HLA نیز در ایجاد بیماری نقش دارند. مانند ژنی در کروموزوم 15q2 که در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ نیز دیده می شود. پاسخ ایمنی سلولی: در پاسخ به تحریک مکانیکی یا التهابی از فیبروبلاست ها و سلول های التهابی و اندوتلیال آنزیمی به نام ترانس گلوتامیناز بافتی آزاد می شود. این آنزیم به پروتیین حاوی گلوتامین متصل و آن را دامینه می کند و در نتیجه این پروتیین تمایل بیشتری جهت اتصال به HLA DQ2, DQ8 پیدا می کند و در نهایت تحریک بیشتر T Cell ایجاد می شود. در این بیماران اتو آنتی بادی علیه ترانس گلوتامیناز ایجاد می گردد. ترانس گلوتامیناز در تمایز سلول های اپی تلیال روده نقش دارد. با تولید این اتو آنتی بادی فعالیت آنزیم کم می شود ولی همین فعالیت کم برای ایجاد بیماری همان گونه که در بالا ذکر شد، کافی می باشد.

در بیماران سلیاکی رسپتور گلیادین در قسمت اپیکال اپی تلیال روده قرار می گیرد و گلیادین را به لامینا پروپیا جهت تحریک T cell منتقل می کند. بلوک این رسپتور مبنای درمان غیر رژیمی در بیماران سلیاکی می باشد.

اپیدمیولوژی

با استفاده از تست های سرولوژی جدید، بیوپسی روده و مشخص شدن موارد مخفی بیماری، شیوع آن در بسیاری از کشورهای جهان از ۱:۷۰ تا ۱:۳۰۰ متغیر بوده است. شیوع دقیقی از سلیاک در کودکان ایرانی در دسترس نیست. در بررسی انجام شده توسط دکتر فرهمند و همکارانشان، شیوع سلیاک بدون علامت در کودکان سنین مدرسه در تهران ۰/۵٪ گزارش گردید. در مطالعه دیگری توسط همین محقق، شیوع سلیاک در موارد درد شکمی راجعه در کودکان مراجعه کننده به کلینیک گوارش در تهران ۱/۳٪ گزارش گردید.

تقسیم بندی انواع سلیاک

نوع کلاسیک: این فرم بیشتر در سنین پایین و به شکل اختلالات سوء جذب و اسهال چرب خود را نشان می دهد. تست های سرولوژی مثبت و آتروفی مخاط روده وجود دارد.

نوع آتیپیک: این گروه از بیماران علائم گوارشی کمی دارند و با علائمی مانند تظاهرات پوستی، مفصلی، آنمی، عصبی و... خود را نشان می دهند. تست سرولوژی مثبت و آتروفی مخاط روده دارند.

فرم بدون علامت (silent): این بیماران تست سرولوژی مثبت و آتروفی مخاط را دارند ولی فاقد علائم بالینی واضح می باشند.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، مرکز تحقیقات اختلالات رشد دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

فرم مخفی (latent) : این بیماران بدون علامت هستند و بیوپسی نرمال دارند. دو گروه از این بیماران وجود دارند یک گروه تشخیص سلیاک در زمان کودکی داده شده و تحت درمان با رژیم فاقد گلوتن بوده اند که در حال حاضر علی رغم رژیم حاوی گلوتن بدون علامت می باشند. گروه دوم کسانی هستند که در حال حاضر بیوپسی نرمال دارند ولی بعداً سلیاک در این افراد ایجاد می گردد.

تشخیص بیماری سلیاک

دکتر مریم شعاران^۱

تشخیص بیماری سلیاک به علت غیراختصاصی بودن علائم و نشانه های آن و شباهت با سایر سندرم های سوء جذب، مشکل می باشد ولی خوشبختانه تست های آزمایشگاهی مناسبی برای تشخیص این بیماری در دسترس است. از آزمایشات سرولوژیک برای اندازه گیری سطح خونی آنتی بادی های مرتبط با سلیاک استفاده می شود که این روش ها نقش اساسی در تشخیص بیماری دارند. قبل از انجام این تست ها لازم است که فرد رژیم غذایی نرمال داشته باشد چون با اجتناب از مصرف گلوتن سطح خونی آنتی بادی ها نرمال نشان داده خواهد شد. مهمترین آنتی بادی که در تشخیص به کار می رود، IgA علیه ترانس گلوتامیناز بافتی ۲ می باشد (anti-TG2 IgA). حساسیت anti-TG2 IgA در محدوده ۱۰۰-۶۰٪ و به طور متوسط ۸۷٪ است. در حالی که اختصاصیت آن حدود ۹۰-۱۰۰٪ می باشد. در حال حاضر تقریباً استفاده از آنتی بادی ضد گلیادین منسوخ گردیده و تنها در تعداد کمی از بیماران که تشخیص آن ها قبل از ۲ سالگی داده شده و فاقد IgA anti-TG2 می باشند، ارزش تشخیصی دارد. آنتی بادی علیه پپتیدهای دامیده مشتق از گلیادین، در مطالعات جدید ارزش تشخیصی بالایی داشته ولی هنوز رایج نمی باشند. یک مشکل تشخیصی عمده در بیمارانی وجود دارد که کمبود IgA دارند به ویژه که شیوع این وضعیت در بیماران مبتلا به سلیاک ۱۰ برابر جمعیت عادی می باشد. در صورت کمبود IgA نام بدن از IgG علیه ترانس گلوتامیناز و IgG آنتی اندومیزینال استفاده می شود. سرولوژی منفی در صورت شک بالینی قوی رد کننده تشخیص نبوده و انجام بیوپسی روده لازم می باشد.

بیوپسی از روده باریک

اگر تست سرولوژیک مثبت بود، تشخیص سلیاک باید با بیوپسی از روده باریک تایید شود. این نمونه توسط آندوسکوپی فوقانی تهیه می شود. بررسی هیستوپاتولوژیک بیوپسی روده کوچک (Marsh) با درجه بندی جدید مارش صورت می گیرد که به تعداد لنفوسیت های داخل پوشش اپی تلیالی، میزان آتروفی پرزها و هیپرپلازی کریپت ها توجه دارد و بیوپسی روده به عنوان استاندارد طلایی تشخیص سلیاک مطرح شده است. در برخی مقالات اخیر مطرح شده که در صورت anti-TG2 بیشتر از ۲۰۰ می توان از بیوپسی روده صرف نظر نموده و رژیم درمانی را شروع نمود. تغییرات مخاطی در سلیاک به صورت تدریجی ظاهر شده و با داشتن یک بیوپسی طبیعی نمی توان کاملاً بیماری را رد کرد. هم چنین درگیری روده کوچک در سلیاک به صورت پراکنده بوده و در صورت عدم برداشت نمونه کافی احتمال تشخیص کمتر خواهد بود. گرفتن ۴-۶ نمونه از نقاط مختلف دئودنوم توصیه می شود. سیستم مارش به این صورت توصیف شده است:

مارش ۱: طرح مخاطی نرمال، با ارتشاح سلول های لنفوسیتی در اپی تلیوم ویلوس ها (بیش از ۳۰ لنفوسیت در ۱۰۰ سلول اپی تلیالی)
مارش ۲: مانند مارش ۱ به علاوه هیپرپلازی کریپت ها با افزایش میزان فعالیت میتوزی آن ها
مارش ۳: آتروفی ویلوس:

3a: آتروفی ویلوس پارسیل (وقتی نسبت ویلوس به کریپت کمتر از سه به یک باشد. (به همراه سایر موارد بالا)

3b: آتروفی ویلوس ساب توتال (همراه با موارد بالا)

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

3c: آتروفی کامل.

مارش 4: آتروفی کامل ویلوس بدون آماس قابل توجه و بدون هیپرپلازی کریپت

بر اساس کرایتریاهای ESPGHAN، برای اثبات بیماری یافته‌های هیستوپاتولوژیک ذکر شده و نیز بهبود کامل علائم بالینی پس از شروع رژیم فاقد گلوتن ضروری می‌باشد. بیوپسی مجدد در سیر بیماری تنها در صورتی اندیکاسیون دارد که پاسخ بالینی قابل توجهی نداشته باشیم. چالش گلوتن با ارایه مجدد گلوتن در رژیم غذایی توصیه نمی‌شود مگر اینکه تشخیص اولیه زیر سوال باشد؛ برای مثال بیوپسی روده در ابتدا انجام نشده و یا بی نتیجه بوده است.

روش های ژنتیک

با پیشرفت علم ژنتیک در حال حاضر بر اهمیت تست های ژنتیکی برای بررسی وجود دو HLA شایع در بیماری سلیاک یعنی HLA DQ2 و HLA DQ8 تاکید روزافزونی وجود دارد. باید توجه داشت در تعداد کمی از بیماران (حدود ۲٪) هیچ یک از دو HLA ذکر شده وجود ندارد و نیز در صد قابل توجهی از جمعیت عادی دارای یکی از دو HLA فوق می باشند. بنابراین روش تشخیصی اخیر با وجود ارزش پیشگویی کننده منفی بالا، ارزش پیشگویی کننده مثبت چندان ندارد.

غربالگری جمعیت عمومی با تست های سرولوژیک به طور روتین توصیه نمی شود و تنها در بستگان درجه ۱ فرد مبتلا و نیز در وضعیت های با افزایش احتمال بیماری سلیاک اندیکاسیون دارد. از موارد اخیر می توان به دیابت نوع ۱، تیروئیدیت یا بیماری کبدی اتوایمیون، کمبود IgA، سندرم داون، ترنر، درماتیت هرپتیفرم، تاخیر بلوغ، کوتاهی قد، بیماری آدیسون و آنمی فقر آهن توجیه نشده اشاره نمود.

تست های سوء جذب

فرد دارای سلیاک باید از نظر کمبود های غذایی هم بررسی گردد. تست های هماتولوژیک جهت بررسی فقر آهن، اسید فولیک، ویتامین ب ۱۲، کلسیم، ویتامین د و ویتامین کا انجام می شود. برخی متخصصین بررسی تراکم استخوان را نیز توصیه می کنند. اگر در این تست اثبات شود که فرد با کاهش تراکم استخوان مواجه شده است، باید درمان جهت جبران تراکم استخوان انجام شود.

مشکلات تشخیصی در بیماری سلیاک

دکتر فریدایمان زاده^۱، دکتر سید رامین مدنی^۲

تعریف:

بیماری سلیاک یک بیماری سیستمیک وابسته به سیستم ایمنی است که با خوردن گلیادین گندم و پرولامین های مرتبط با آن ایجاد می شود. شیوع بیماری ۱ در ۱۰۰۰ تولد زنده است و در زنان بیشتر دیده می شود. با توجه به این که میزان موارد تشخیص داده شده نسبت به شیوع واقعی بیماری کمتر است، این وضعیت را به قله ی یک کوه یخ تشبیه کرده اند. از آن جایی که وجود ترکیبی از علائم بالینی، سرولوژی، ژنتیک و هیستوپاتولوژی برای تشخیص بیماری لازم است و هر کدام نیز طیف گسترده ای را شامل می شود، لذا مشکلات مختلفی را در راه تشخیص بیماری پدیدار می سازد و همیشه روند تکمیل کرایتریاهای تشخیصی وجود ندارد. به طوری که آشنایی با هر کدام از این عوامل، شناخت اهمیت تشخیصی آن ها، امکان ارزیابی دقیق هر یک و چگونگی ترکیب آن ها مسیر چالش برانگیزی را پیش روی قرار می دهد. اگرچه طی سال های اخیر پیشرفت های زیادی در راه تشخیص بیماری صورت گرفته است، باز هم درصد قابل توجهی از بیماران بدون تشخیص باقی می مانند یا در سنین بالاتری تشخیص داده می شوند و با مشکلات و عوارض فراوانی روبرو می شوند.

علائم بالینی:

تظاهرات بالینی بیماری سلیاک به دو گروه گوارشی و خارج گوارشی تقسیم می شود. طیف گسترده ای از علائم وجود دارد و هرچه علائم بیشتری وجود داشته باشد، تشخیص محتمل تر می شود. حدود ۱/۳ بیماران سلیاکی، علائم گوارشی ندارند و بیشترین شیوع علائم گوارشی در زیر ۲ سال می باشد. همچنین تشخیص های افتراقی زیادی برای علائم گوارشی (اسهال مزمن، استفراغ، FTT و ...) وجود دارد که می تواند توجه به سلیاک را محدود نماید. علائم غیر گوارشی سلیاک هم شایع، متفاوت و غیر اختصاصی می باشند و مرتبط دانستن آن ها با سلیاک به ویژه اگر بدون حضور علائم گوارشی باشد، دقت نظر بالایی را می طلبد. اگر به موارد فوق، متغیر بودن علائم گوارشی در طول زمان، عدم شناخت کافی بسیاری از خانواده ها نسبت به علائم و کم اهمیت دانستن آن ها، عدم آگاهی تعداد قابل توجهی از پزشکان عمومی و متخصصین کودکان در مورد بیماری سلیاک را اضافه کنیم، مشخص می شود که مشکل اصلی در تشخیص بیماری، وارد نشدن گروه زیادی از بیماران به روند بررسی های تشخیصی است. همراهی سلیاک با گروه دیگری از بیماری های وابسته به ایمنی و توجه برخی علائم با آن ها را نیز باید به عنوان یک عامل تاثیر گذار در تشخیص مطرح کنیم.

سرولوژی:

با توجه به این که بیماری سلیاک یک بیماری وابسته به ایمنی بدن و مرتبط با تولید آنتی بادی می باشد، بررسی آنتی بادی ها موضوع بسیاری از مطالعات بوده است. نتایج تحقیقات مختلف نشان می دهد که آنتی بادی های موجود در سلیاک زودتر از تغییرات بافتی ظاهر می شوند و نقش تشخیصی بهتری در مراحل اولیه دارند. چند نوع آنتی بادی مرتبط با سلیاک شناخته شده است. امروزه آنتی گلیادین آنتی بادی به علت حساسیت و اختصاصی بودن پایین کارایی چندانی ندارد و از انواع جدیدتر و با اعتبار بالاتر از جمله EMA Anti TTG Ab (اندومیزیل آنتی بادی) و نیز انواع Deamidated آنتی گلیادین آنتی بادی (DGP) استفاده می شود.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. دستیار فوق تخصص بیماری گوارش و کبد کودکان

علی رغم حساسیت و اعتبار بالای این تست ها محدودیت هایی هم وجود دارد. آنتی TTG اگرچه که حساسیت و اختصاصی بودن بالای ۹۵٪ دارد ولی در موارد تغییرات بافتی کم و نیز در کودکان زیر ۲ سال حساسیتی پایین و گاهی نزدیک به ۳۰٪ دارد. لذا ارزش اخباری منفی (NPV) آن حدود ۲۶٪ می باشد. مطالعات نشان می دهد اختصاصی بودن تست EMA نزدیک به ۱۰۰٪ و حساسیت بین ۹۰ تا ۱۰۰ درصد است و در موارد مثبت بودن آنتی TTG به دلیل احتمال ۱۰٪ مثبت کاذب بودن تست، EMA نیز باید ارزیابی شود. باتوجه به اعتبار پایین این دو تست در زیر ۲سال، از آنتی بادی گلیادینی نوع Deamidated استفاده می شود. همچنین در گروهی از مبتلایان به سلیاک آنتی بادی سرمی ضد TTG و EMA وجود ندارد و در ترشحات روده ای آن ها دیده می شود. در گروهی از بیماران سلیاک با Ig A deficiency هم زمان، آنتی بادی ضد TTG و EMA از نوع Ig A منفی گزارش می شود و عدم ارزیابی Ig G تشخیص را مشخص نمی کند. مثبت شدن آنتی TTG در مواردی غیر از سلیاک از جمله Cow's milk protein Allergy و برخی عفونت ها (EBV و کوکساکسی)، بیماری کبدی، IBD، پسوریازیس از محدودیت های تست های سرولوژی می باشد. استفاده ی ترکیبی و تکرار تست های سرولوژی در مراکز معتبر می تواند راهگشا باشد.

پاتولوژی:

جزء بسیار مهم و قدیمی معیار تشخیصی سلیاک حتی طبق توصیف ESPGHAN، انجام بیوپسی روده ی باریک است. طبق توصیه قدیمی (۱۹۶۹)، انجام ۳ بیوپسی با و بدون رژیم حاوی گلوتن لازم بود ولی به دلیل تهاجمی و گران بودن و وابستگی به آندوسکوپی، پذیرش آن توسط خانواده، بیمار و حتی پزشکان به ویژه در موارد تکرار بیوپسی با مشکل روبرو بوده است. تلاش ها در جهت حذف بیوپسی دوم و سوم در گروه زیر ۲سال و حذف کامل آن در مواردی بوده که آنتی TTG در سطوح بالا (بیش از ۱۰ برابر ULN)، علائم بالینی و ژنتیک مثبت وجود داشته است. منفی بودن نتایج پاتولوژی در برخی بیماران در ابتدای بیماری که سرولوژی و ژنتیک مثبت می باشد، از جمله شرایطی است که تشخیص وابسته به بیوپسی مثبت است. تعداد ناکافی، عمق و محل نامناسب بیوپسی، درگیری های Patchy بافتی و نمونه گیری از نواحی غیر درگیر، اشکالات تکنیکی در مراحل آماده سازی نمونه ها و آشنایی ناکافی برخی پاتولوژیست ها از دیگر دلایل منفی شدن بررسی پاتولوژی می باشد. غیر اختصاصی بودن یافته های بافتی سلیاک (آتروفی ویلوس، هیپرپلازی کریپت ها و لنفوسیتوز اینترایلیال) و مشاهده آن در وضعیت ها و بیماری هایی مانند آرژزی به پروتیین شیرگاو، عفونت ها (ژیاردیا، هلیکوباکتر پیلوری، کریپتوسپوریدیوم و...)، اختلالات اتوایمیون (RA, SLE, MS) و پسوریازیس، حساسیت به مواد غذایی غیر از گلوتن (برنج، سویا، ماهی، پروتیین شیرگاو) و برخی نئوپلاسم ها (لنفوم) کارایی این روش را به ویژه به صورت منفرد و به عنوان استاندارد طلایی زیر سوال برده است، هرچند هنوز هم در بسیاری از مراکز کاربرد بالایی دارد و تشخیص بیماری بدون انجام بیوپسی مطرح یا رد نمی شود.

ژنتیک:

سلیاک یکی از شایع ترین بیماری های ژنتیکی می باشد. آلل های ژنی مختلفی با سلیاک مرتبط است ولی در سال های اخیر بیشترین ارتباط با HLA DQ2 و HLA DQ8 دیده شده است (بیش از ۹۶٪ بیماران). این تست دارای ارزش اخباری منفی (NPV) است و برای رد کردن بیماری ارزش بالایی دارد. نزدیک به ۳۰٪ (برخی منابع ۵۰٪) افراد جمعیت عمومی هم دارای این آلل ها می باشند. گران بودن، در دسترس نبودن و محدودیت های آزمایشگاهی و تکنیکی، کاربرد آن را محدود به شرایط خاص نموده است. (افراد با رژیم بدون گلوتن، خویشاوندان درجه اول فرد مبتلا). تنها ۴۰٪ آلل های ژنی مرتبط با سلیاک مربوط به HLA می باشد و بقیه با

آل های غیر HLA ارتباط دارد و لذا این تست نقش کمی در غربالگری بیماران دارد.

رژیم فاقد گلوتن (GFD):

پاسخ بالینی، سرولوژی و بافتی به رژیم فاقد گلوتن تشخیصی می باشد و در برخی موارد برای تایید تشخیص به کار می رود. رژیم فاقد گلوتن درمان بیماری تا پایان عمر محسوب می شود. گران بودن، توزیع نامناسب، ناخالص بودن، عدم رعایت کامل رژیم غذایی بدون گلوتن، طولانی بودن مدت به کارگیری رژیم، مشکلات عاطفی و روانی بیمار و خانواده برای داشتن رژیم سخت گیرانه به ویژه در موارد همراهی با یک بیماری دیگر دارای محدودیت های غذایی مانند دیابت ملیتوس تیپ I، کاربرد این روش را حداقل به عنوان یک روش کمک کننده به تشخیص با مشکل و محدودیت روبرو می کند. هرچند در موارد زیادی هم در کنار سایر عوامل کمک کننده بوده است.

تست Challenge گلوتن:

در این تست بیماران بعد از یک دوره رعایت رژیم فاقد گلوتن دوباره روی رژیم حاوی گلوتن قرار می گیرند و تغییرات بافتی و سرولوژی و یا بالینی آن ها بررسی می شود. به کارگیری این روش تشخیصی برخلاف معیارهای قبلی تشخیص سلیاک در همه بیماران لازم نیست و توصیه هم نمی شود. طولانی بودن زمان انجام تست (۶-۳ ماه)، نیاز به ارزیابی مجدد به ویژه از نظر بافتی، خطرهای ناشی از شروع مجدد رژیم به خصوص در سن زیر ۲ سال، نتایج ناامید کننده در سن زیر ۷ سال و دوران بلوغ، نیاز به مراقبت پزشکی شدید حین شروع تست از جمله مشکلات و دلیل عدم کاربرد روتین آن است.

بحث و نتیجه گیری:

شیوع بالای بیماری سلیاک، تشخیص کمتر از حد آن، همراهی با بیماری های مزمن دیگر، خطر مورتالیتی و موربیدیتی سلیاک و مشکلات و محدودیت های هر یک از اجزای تشخیصی بیماری، اهمیت سلیاک و تشخیص آن را مطرح می کند. بنابراین استفاده از معیارهای جامع و ساده تر و روش های آزمایشگاهی سریع، دقیق و ارزان تر برای تشخیص سریع بیماری و شروع زودرس درمان ضروری است.

افزایش آگاهی خانواده ها و آموزش بهتر پزشکان به ویژه در سطوح اولیه ی برخورد با بیماران، ایجاد و به کارگیری روش های غربالگری سریع و جامع، می تواند اولین قدم باشد. بهبود کیفیت روش های آزمایشگاهی بررسی سرولوژی و ژنتیک، محدود نمودن و اختصاصی تر کردن معیار های تشخیصی، بررسی افراد درجه اول فرد مبتلا و به اشتراک گذاشتن نتایج مطالعات با مراکز دیگر نیز کمک کننده است. حمایت های مالی، تغذیه ای و عاطفی از بیمار و خانواده ی وی، آشنایی بهتر با بیماری های احتمالی همراه و عوارض بیماری می تواند راه رسیدن به تشخیص و درمان بهتر بیماری و بهبود وضعیت سلامت جامعه و کاهش هزینه ها را به همراه داشته باشد و بخش بیشتری از کوه یخ شناور را آشکار سازد.

مدیریت بیماری سلیاک (درمان)

دکتر محمد علی کیانی^۱

سلیاک شرایط غیر طبیعی مخاط روده باریک است که با درمان بدون گلوتن مورفولوژی بهتر شده و هنگامی که با گلوتن مواجه شود تظاهر می کند.

مدیریت درمانی بیماران:

مشورت با مادر در تغذیه: C

ارزیابی بیماری: E

راهنمایی به سمت رژیم بدون گلوتن: L

شناسایی و درمان کمبود تغذیه ای: I

شناسایی گروه نیازمند حمایت: A

ارزیابی مداوم بیمار توسط یک تیم: C

درمان بیماران با مشورت تغذیه شروع می شود که باید غذاهای مورد نیاز لیست شود و حذف گلوتن مورد ارزیابی قرار گیرد. در مدیریت بیماران باید بیماری و عوارض آن مورد توجه قرار گیرد پاتوژنز، تظاهرات کلینیکی و تشخیصی جداگانه بررسی شود.

چه کسانی درمان شوند؟

• تمام بیماران باید با رژیم فاقد گلوتن درمان شوند. چون تشخیص سلیاک به پاسخ کلینیکی نسبت به رژیم فاقد گلوتن بستگی دارد. بیماران فرضی سلیاک قبل از شروع درمان باید مشخص گردند. اگر بیمار به رژیم بدون گلوتن پاسخ دهد یعنی علائم کلینیکی و سرولوژی (AntiTTG) اصلاح گردد تشخیص تأیید می شود.

حتماً باید تست های سرولوژی قبل از شروع رژیم بدون گلوتن انجام شوند چون سریعاً با رژیم فاقد گلوتن منفی می شوند.

درمان با رژیم بدون گلوتن برای هدف تشخیصی و درمانی انجام می شود.

• کودکان با یافته های مشخص بیوپسی روده + علائم سلیاک (شامل علائم غیر اختصاصی مانند یبوست و درد شکمی)

• کودکان با یافته های مشخص در بیوپسی روده که در گروه پر خطر قرار می گیرند (مانند وابستگان بیماران سلیاکی یا بیماران مبتلا به دیابت تیپ I چه علائم وابسته دیگر را داشته باشند چه نداشته باشند).

• در بیماران با درماتیت هرپتی فرم (که به وسیله بیوپسی پوست تأیید شده است) در صورت وجود یا فقدان پاتولوژی روده باریک رژیم بدون گلوتن علائم روده ای را درمان می کند و ریسک بدخیمی های گوارشی و عقیمی را کاهش می دهد.

۱. دانشیار و فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان

:Latent/ potential celiac dir

بیمارانی که تشخیص سلیاک در آن ها با Anti TTG + همراه یا بدون IgA endomesial antibody داده شده است ولی بیوپسی روده باریک نرمال بوده، استعداد پیدایش بیماری سلیاک با تأخیر در آن ها وجود دارد. در مورد این بیماران رژیم فاقد گلوتن توصیه نشده است ولی باید تحت monitoring و در صورت پیشرفت علایم تحت بیوپسی مجدد قرار گیرند. قبل از مشاوره با بیماران در معرض پیدایش سلیاک تاخیری باید مطمئن شد که بیوپسی کافی بوده است. تغییرات هیستولوژیک سلیاک می توانند تکراری باشند بنابراین بیوپسی های متعدد باید از دئودنوم دیستال و بولب گرفته شود و بیوپسی ها به وسیله پاتولوژیست مجرب بررسی گردد. به طور کلی تست های سرولوژیک بیشتر توصیه می شود (مانند آنتی بادی اندومیزیال)

تست های HLA ممکن است مفید باشد. اگر بیمار DQ2, DQ8 را نداشته باشد احتمال سلیاک کم می شود. چون بچه ها نمی توانند به طور واضحی علایم را بیان کنند باید ارزیابی دوره ای علایم و پایش رشد دوره ای و آندوسکوپی و بیوپسی (وقتی ریسک زیاد است مانند وجود علایم گوارشی و افزایش تیترا سرولوژی) انجام شود.

نکات مهم رژیم بدون گلوتن:

اساس درمان سلیاک حذف گلوتن از رژیم غذایی بیمار برای تمام عمر است. منبع گلوتن: گندم، چاودار و جو است. جو خالص ممکن است به خوبی در بیماران مبتلا به سلیاک تحمل شود ولی استفاده از آن مورد تردید است.

بیوشیمی سرآل:

گلوتن می تواند به دو گروه حلال (گلیادین) و غیر حلال در الکل (گلوتنین) تقسیم شود. Prolamin ها از بقیه حبوبات، گندم سیاه (چاودار) و مشتقات جو است. وابستگی سمی بین جوانه های cereal با بیماری سلیاک قابل پیش گیری است. به عنوان مثال گندم، گندم سیاه (چاودار)، جو و مشتقات آن ها. بنابراین آونین (پرولامین اصلی در جو دو سر) به طور ژنتیکی کمترین شباهت را به گلوتن دارد (نسبت به hordcin , secain)

جو دو سر:

جو دو سر خالص در بیشتر بیماران سلیاکی به خوبی تحمل می شود. مطالعات زیادی در بالغین پیشنهاد کرده است که جو در وضعیت تغذیه ای، علایم یا یافته های آزمایشگاهی و هیستولوژی بعد از ۱ تا ۵ سال تفاوتی ایجاد نکرده است متاآنالیز ۱۰ مطالعه نشان داد که استفاده از جو باعث آسیب مخاطی در بیماران سلیاکی نشده است. در ۱۶۵ بیمار فقط تغییرات هیستولوژی دیده شد. ۲ مطالعه در بچه ها نشان داد که نسبت به مصرف جو دو سر مقاومت داشتند و یافته کلینیکی، پاتولوژیک، بیوشیمی در پیگیری طولانی مدت تفاوتی نشان ندادند. ممکن است مقاومت نسبت به جو دو سر بستگی به کیفیت مصرف آن داشته باشد. جو دو سر شامل توالی همولوژی (QQQPF) شامل پپتیدهای گلیادین بیماری فعال را نشان می دهد.

به هر حال جو دوسر حاوی مقدار کم این توالی همولوک ممکن است T-cell ها را فعال نکنند. مصرف روزانه ۴۰ تا ۶۰ گرم جو در روز در بیماران سلیاکی به خوبی تحمل می شود و بیشتر از آن تحمل نمی شود به هر حال هنوز مصرف طولانی مدت جو خیلی مورد تأیید نیست و فقط در بیماران با بیماری خفیف پیشنهاد می شود. بیماران با بیماری شدید همچنان در مواردی که خلوص جو مشخص نیست باید از هر گونه مصرف جو خودداری کنند.

مشورت تغذیه:

حذف گلوتن تغییر زیادی در رژیم غذایی ساکنین کشورهای غربی ایجاد می کند. بنابراین ثبت اطلاعات تغذیه ای بسیار مهم است. کتاب های تغذیه، کتاب های آشپزی و سایت های اینترنتی مخصوص کمک کننده است.

قوانین کلی در تمام بیماران:

غذاهای شامل گندم، جو دو سر (چاودار) و جو باید حذف شود. چاشنی های حبوبات، نشاسته کاسا و یا مانیوک، برنج، ذرت، گندم سیاه و سیب زمینی مشکلی ندارد. خواندن برچسب غذاهای آماده با دقت انجام شود. موارد افزودنی نگهدارنده ممکن است گلوتن داشته باشند. غذای روزانه باید از نظر تحمل به لاکتوز ارزیابی شوند. بیشتر بیماران بعد از بهبود مخاطی تحمل لاکتوز دارند. محصولات حاوی کمتر از ۲۰ ppm گلوتن به عنوان بدون گلوتن در نظر گرفته می شوند. بیماران بدون علامت گوارشی که سلیاک آن ها توسط ترشح آنتی بادی تشخیص داده می شوند کنترل سخت تری دارند.

بدون علائم آشکار گاهی بیماران کمبود تغذیه ای مختلفی مانند اختلال استخوانی (به علت کمبود vitD) دارند. گزارشات متعددی از افزایش مرگ و میر (بیشتر بدخیمی ها) در بیماران سلیاکی در مقایسه با افراد نرمال در دست است. این ریسک با رژیم بدون گلوتن کاهش می یابد.

بیماری های همراه (دیابت تیپ I- بیماری های بافت همبند - تیروئیدیت هاشیماتو- گریوز) با مدت زمان مواجهه با گلوتن مرتبط است. مادران سلیاکی درمان نشده کودکان با وزن کم و پره ترم به دنیا می آورند.

فواید عدم مصرف گلوتن این دیدگاه را به وجود می آورد که حتی اگر با مصرف اندک علامتی نیز به وجود نمی آید باز هم حذف کامل گلوتن صورت گیرد. میزان گلوتن آسیب زنده در حد ۱۰ تا ۱۰۰ میلی گرم بیان شده است.

نقایص تغذیه ای:

ارزیابی آهن، فولیک اسید، کلسیم، vitD، B12 و درمان آن در صورت وجود کمبود در تمام بیماران باید انجام شود. در صورت یبوست، پسیلیوم یا متیل سلولز باید استفاده شود.

جلوگیری از نقص استخوانی:

استئوپنی و کمتر استئوپروز ممکن است در بیماران حتی بدون علامت گوارشی اتفاق بیفتد. بیشتر این موضوع ثانویه به هیپرپاراتیروئیدی و کمبود vitD است. بعد از ۶ تا ۱۲ ماه رژیم بدون گلوتن این مسائل به وجود می آید. دستورالعمل AGA اسکن DEXA را در بیماران سلیاکی غیر کمپلیکه رد کرده است (چون کاهش mass استخوانی شایع تر است).

ارزیابی پاسخ به رژیم بدون گلوتن:

۷۰٪ بیماران با رژیم بدون گلوتن پاسخ بالینی واضحی را در عرض ۲ هفته می دهند.

به عنوان یک قانون: علائم بالینی زودتر از علائم هیستولوژی بهبود می یابد (به خصوص بیوپسی پروگزیمال روده). ضایعات دیستال روده از پروگزیمال زودتر بهبود می یابند (احتمالاً به علت میزان مواجهه شدن با گلوتن)

تست های آنتی بادی:

Anti TTG و اندومیزیال آنتی بادی بعد از ۶ ماه از شروع رژیم ارزیابی می شوند. کاهش تیترا معیار خوبی جهت کنترل رژیم غذایی است. در یک مطالعه ۳۵٪ بیماران بعد از ۶ ماه و ۵۵٪ بعد از ۱ سال رژیم بدون گلوتن سرونگاتیو شدند. افزایش تیترا می تواند نشان دهنده

مصرف گلوتن باشد. در بیماران با کمبود IgG از IgA استفاده می شود.

بیوپسی:

وقتی از نظر کلینیکی بیمار بهبود می یابد، انجام بیوپسی بحث انگیز می شود. به خصوص این که تیترا AB ها بعنوان بهبود کمک کننده هستند، تکرار بیوپسی در بیماران با تشخیص قطعی که معیارهای زیر را دارند توصیه نمی شود:

- علائم بالینی سلیاک + افزایش ترانس گلوتامیناز یا آنتی آندومیزینال آنتی بادی در شروع بیماری

- بیوپسی اولیه تغییرات کاراکترستیک سلیاک را نشان می دهد (آتروفی ویلوس تیپ III مارش)

- کاهش علائم با حذف رژیم غذایی گلوتن دار.

- در بقیه بیماران بیوپسی ۹ تا ۱۲ ماه بعد از شروع رژیم بدون گلوتن جهت بررسی تغییرات هیستولوژیک توصیه می شود.

:Gluten rechallenge

ارزیابی بالینی با تجویز رژیم حاوی گلوتن معمولاً نیازی نیست مگر تشخیص قطعی نباشد. اگر بیمار پاسخ خوب بالینی و هیستولوژی داده باشد و تیترا آنتی آندومیزینال آنتی بادی کاهش داشته باشد، مصرف مجدد گلوتن مورد استفاده قرار نمی گیرد. در صورت انجام تست چالشی، روزانه ۱۰gI ۱۰ گلوتن برای ۴ تا ۶ هفته مصرف شده و سپس بیوپسی انجام می شود.

واکسیناسیون پنوموکوک:

در بالغین مبتلا به سلیاک، هیپوآپلنسیسم، پنوموکوک مقاوم زیاد است.

در مطالعه ای ۱/۳ بالغین درمان نشده سلیاکی هیپوآپلنسیسم داشتند و در کودکان کمتر هیپوآپلنسیسم اتفاق می افتد که این تغییر با رژیم بدون گلوتن معمولاً برگشت پذیر است. کودکان سلیاکی در معرض عفونت های پنوموکوکی قرار دارند (در مقایسه با کودکان سالم و در مقایسه با وضعیتی که رژیم بدون گلوتن را رعایت می کنند).

تزریق واکسن ۱۳ ظرفیتی پنوموکوک (Pcv13 برای کودکان زیر ۲ سال) و تزریق واکسن ۲۳ ظرفیتی پنوموکوک (Pcv23) در کودکان بالای ۲ سال توصیه شده است.

:Nonresponder

ارزیابی مجدد تغذیه، تشخیص، علائم، هیستولوژی، آنتی بادی های سرم ممکن است در روی برچسب مواد غذایی میزان گلوتن ذکر نشده باشد.

بیماران غیر پاسخ دهنده علی رغم مصرف رژیم بدون گلوتن به ۳ گروه تقسیم می شوند.

۱- کودکان با نمای بالینی و هیستولوژی که به علت بیماری دیگری اتفاق افتاده است.

۲- کودکان refractory sprue

۳- کودکان با ژنوتیپ اولسراتیو یا لنفوم روده ای

بیماری های دیگر:

- عدم تحمل به لاکتوز ثانویه یا متناوب ممکن است به صورت اسهال یا نفخ تظاهر کند.

- بیماران IBD

- بیماران دارای رشد بیش از حد باکتری (BOG) که به آنتی بیوتیک پاسخ می دهند.

- سوء تغذیه

اسپیروی سرکش:

معمولاً در بالین است. به دو گروه تقسیم می شوند.

۱- بیماران که به رژیم گلوتن پاسخ ندادند.

۲- بیمارانی که به رژیم بدون گلوتن به طور اولیه پاسخ دادند ولی بعد از مدتی عود کردند. در این بیماران سوء جذب پیشرونده و

مرگ اتفاق می افتد.



دل درد مزمن

مقدمه و کلیات دردهای شکمی در کودکان

دکتر بهار اله وردی^۱

مقدمه

درد شکم یکی از رایج ترین مشکلات کودکان است. اغلب موارد، بیماری های نه چندان مهم مانند یبوست یا عفونت های ویروسی به درد شکم در کودک می انجامند ولی ممکن است بیماری های خطیر و تهدید کننده حیات (ولولوس، انواژیناسیون) یا عفونت هایی که نیاز به درمان اختصاصی دارند (فارنژیت استرپتوکوکی، پنومونی) با درد شکم تظاهر کنند. طبیب باید با دقت و براساس سن، نشانه های همراه، تاریخچه قبلی و با معاینه دقیق بالینی به تشخیص درست دست یابد و راه کار مناسبی برای مداخله طراحی کند. عوامل متعددی نظیر سیستم عصبی، وراثت، حرکات دستگاه گوارش، آستانه درد و هیجانات در احساس درد دخیل هستند.

مبانی نورولوژیک درد شکم

آگاهی ما از چگونگی درک درد کامل نیست. احساس و درک درد به نوع محرک و تفسیر تکانه های دریافت شده در سیستم اعصاب مرکزی بستگی دارد. شرایط گوناگون بر انتقال تکانه و درک پیام درد موثرند. مخاط سالم معده نسبت به فشار یا محرک های شیمیایی حساس نیست ولی همین محرک ها در مخاط ملتهب و آسیب دیده معده ایجاد درد می کنند. پردازش تکانه های درد احشایی در سیستم اعصاب مرکزی از عوامل روانشناختی نیز اثر می پذیرد. آستانه دریافت درد از محرک های احشایی در افراد مختلف متفاوت است. ممکن است دردی که از احشا منشا گرفته، در مکانی دورتر احساس شود (درد ارجاعی). گیرنده های درد در شکم به محرک های مکانیکی و شیمیایی پاسخ می دهند. محرک مکانیکی اصلی در تولید درد احشایی کشش است. سایر محرک ها شامل اتساع، انقباض، فشار و پیچش می باشند. گیرنده های درد در دستگاه گوارش در سطح سروزی احشا، درون مزانتر و در جدار احشای توخالی (مابین عضله مخاطی و زیر مخاط) قرار دارند. گیرنده های مخاطی عمدتاً به محرک های شیمیایی (ماده P، برادی کینین، سروتونین، هیستامین و پروستاگلاندین ها) که در پاسخ به التهاب یا ایسکمی آزاد می شوند، حساس هستند. درد ارجاعی معمولاً در درماتوم های پوستی از نخاع هم سطح با همان عضو احشایی عصب دهی می شوند. به عنوان مثال محرک های حس درد از کیسه صفرا بین T₅ تا T₁₀ وارد نخاع می شوند و درد کیسه صفرای ملتهب ممکن است در کتف احساس شود. احساس درد مستقیم در ربع فوقانی راست در کله سیستیت حاد معمولاً ناشی از تحریک صفاق جداری پوشاننده کیسه صفرا می باشد که عصب سوماتیک دارد.

درد حاد شکم

درد شکمی حاد در کودکان شایع و معمولاً نیازمند بررسی فوری در مطب یا بخش اورژانس است. علل خطیر درد حاد شکم عبارتند از: ضربه به شکم، آپاندیسیت حاد، انسداد روده به علل گوناگون (مانند انواژیناسیون، مال روتاسیون، ولولوس میدگات، فتق اینگوینال گیر افتاده)، انتروکولیت نکروزان، ایلئوس، زخم پپتیک، کتواسیدوز دیابتی، انتروکولیت ناشی از هیرشپرونک، پریتونیت باکتریال اولیه و میوکاردیت. علل شایع تر دردهای حاد شکم شامل موارد ذیل است: یبوست، عفونت های گوارشی، عفونت ادراری، فارنژیت استرپتوکوکی، پنومونی، بیماری التهابی لگن، لنفادنیت مزانتر، کیست تخمدانی پاره شده، بلع جسم خارجی و کولیک.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش کودکان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان

درد مزمن شکم

درد شکمی مزمن در کودکان و نوجوانان شایع است و در حدود ۱۰ تا ۱۹ درصد کودکان دیده می شود. بروز درد مزمن شکم در کودکان ۴ تا ۶ ساله و نوجوانان به اوج می رسد. بر اساس یک پژوهش، ۱۷ درصد دانش آموزان دبیرستانی دست کم یک بار در هفته درد شکم داشتند و در ۲۱ درصد موارد شدت درد آن قدر بود که فعالیت نوجوان را تحت تاثیر قرار می داد. ارزیابی اولیه کودک یا نوجوان مبتلا به درد مزمن شکم شامل اخذ شرح حال، جستجوی "علائم هشدار"، معاینه کامل فیزیکی و بررسی های آزمایشگاهی مربوطه است. این موارد به تشخیص درد عملکردی از درد عضوی کمک می کنند. در رویکرد به درد مزمن شکمی کودکان عواملی چون محل درد، ارتباط با غذا یا استرسورها، وجود درد شبانه شکم، همراهی با تاخیر رشد، رنگ پریدگی، اتساع شکم و نشانه های خون ریزی گوارشی بسیار اهمیت دارند. بسیاری از موارد ذکر شده نیازمند ارجاع فوق تخصصی و ارزیابی های تکمیلی است. چنانچه شاخص های رشد طبیعی و کودک فاقد نشانه های هشدار و مدفوع نیز از نظر خون مخفی منفی باشد، احتمالاً کودک دچار یکی از بیماری های عملکردی دستگاه گوارش نظیر دیس پپسی، سندرم روده تحریک پذیر، سندرم درد عملکردی شکم و میگرن شکمی است.

تشخیص درد مزمن شکمی در کودکان و نوجوانان مانند سایر بیماری های عملکردی دستگاه گوارش بر مبنای معیارهای ROME-III است. برای تشخیص درد مزمن شکمی در کودکان ۴ تا ۱۸ ساله؛ حداقل مدت درد دو ماه، درد به شدتی که فعالیت کودک را تحت تاثیر قرار دهد، سه اپیزود درد شکم یا بیشتر و فقدان بیماری عضوی لازم است. براساس تاریخچه، معاینات بالینی، علائم و نشانه های همراه، انجام بررسی های آزمایشگاهی، تصویربرداری و اندوسکوپی ممکن است لازم باشد.

درد شکمی مزمن ارگانیک در کودکان و نوجوانان دکتر معصومه عسگر شیرازی^۱

از حدود ۴۰ سال پیش تعریف درد مزمن شکمی توسط Apley به صورت حداقل یک اپیزود درد در ماه که فعالیت بیمار را مختل کند، طی سه ماه پیایی عنوان شده است. در کار بالینی، دردی که طول مدت ۲-۱ ماه داشته را نیز می توان مزمن قلمداد کرد. درد مزمن شکمی ممکن است متناوب یا دائمی، ارگانیک یا فانکشنال باشد. در درصد کمی از کودکان، علت ارگانیک (آناٹومیک، متابولیک، عفونی، التهابی یا نئوپلاستیک) وجود دارد و اکثر موارد درد مزمن شکمی ناشی از اختلالات فانکشنال است. البته در بعضی از موارد تفکیک کامل درد ارگانیک و فانکشنال از هم ممکن نیست، به خصوص که اخیراً حتی در پاتوژنز دردهای فانکشنال نیز، التهاب مخاطی ناشی از عفونت، آلرژی یا بیماری های التهابی اولیه مطرح شده است (به عنوان علتی برای هایپرستزی احشایی یا تغییرات حرکتی). وجود شکایات یا علائم هشدار دهنده در بیمار مطرح کننده علل ارگانیک درد شکمی است که این علائم شامل دردی که شب بیمار را از خواب بیدار کند، کاهش وزن غیرارادی، کاهش رشد قدی، تعویق بلوغ، دفع خون از دستگاه گوارش، استفراغ واضح، دیسفاژی، اسهال مزمن یا شبانه، درد ناحیه RUQ یا RLQ، تب، سابقه فامیلی IBD، سلیاک و بیماری پپتیک یا علائم هشدار در معاینه مثل تندرns لوکالیزه در RUQ یا RLQ، توده یا احساس پری لوکالیزه، ارگانومگالی، ایکتر، تندرns CVA، تندرns روی ستون فقرات، آرتریت، بیماری و ضایعات پری آنال و یا هر نکته غیر طبیعی در معاینه فیزیکی می شود. درد مزمن شکمی در ۱۹-۱۰٪ کودکان دیده می شود و با افزایش سن تا دوره بلوغ، افزایش می یابد.

رسپتورهای احشایی درد در اثر عوامل مکانیکی و شیمیایی تحریک می شوند. از عوامل مکانیکی، stretch، دیستانسیون، انقباضات، traction، compression و تورشن موجب درد می شود. رسپتورهای درد روی سطح سروزی، در مزانتر و در دیواره احشای تو خالی (بین زیر مخاط و موسکولاریس موکوزا) به محرک های شیمیایی و مکانیکی پاسخ می دهند. رسپتورهای مخاطی معمولاً به محرک های شیمیایی (شامل substance P، برادی کینین، سروتونین، هیستامین و پروستاگلاندین ها) که در پاسخ به التهاب یا ایسکمی ترشح می شوند، پاسخ می دهند.

از علل شایع درد شکمی ارگانیک می توان اختلالات acid peptic شامل ازوفازیت ناشی از ریفلاکس، گاستریت و اولسره های پپتیک را نام برد. بیماری سلیاک نیز می تواند موجب درد شکمی مزمن شود. سوءجذب قندها (به خصوص کمبود لاکتاز)، بیماری های التهابی روده و گاستروآنتروپاتی ائوزینوفیلیک، پارازیت های روده ای (به خصوص ژiardیا)، مشکلات سیستم ادراری مثل هیدرونفروز، سنگ های ادراری و عفونت ها، ازوفازیت (ناشی از عوامل عفونی، شیمیایی و ائوزینوفیلیک)، بدخیمی ها مثل لنفوم، واسکولیت ها، ایسکمی مزانتر، بیماری های autoinflammatory مثل FMF، جسم خارجی و بزوار، مسمومیت ها (سرب)، بیماری های آلرژیک مثل آنژیوادم ارثی، هپاتیت مزمن، پانکراتیت مزمن، بیماری های سیستم صفراوی مثل دیسکنزی کیسه صفرا، سنگ صفراوی، کله سیستیت مزمن و کیست کلدوک، در دختران سنین بلوغ، دیسمنوره، میتل اشمیت، PID، هماتوکولپوس و بارداری، مال روتاسیون روده، هرنی، اختلالات خونی مثل همولیز و کریز sickle cell، اختلالات متابولیک مثل نارسایی آدرنال، DKA، پورفیری و دردهای موسکولواسکلتال می توانند از علل ارگانیک درد مزمن شکمی می باشند.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان

در برخورد با بیمار دچار درد شکمی مزمن ارزیابی با شرح حال و معاینه شروع می شود سپس بر اساس شک تشخیصی از تست های آزمایشگاهی مناسب، بررسی های تصویر برداری و بررسی های اختصاصی تر در موارد خاص (مثل تست هیدروژن تنفسی در موارد مشکوک به سوء جذب قندها و یا استفاده از آندوسکوپی و بیوپسی در IBD) استفاده می شود. نکاتی که باید به آنها توجه خاص شود شامل زمان بروز درد، ماهیت و طول مدت درد، محل و شدت آن، عوامل برانگیزاننده بهبود دهنده آن، سایر شکایات همراه، وضعیت کلی بیمار (حال عمومی و میزان ناراحتی)، پارامترهای رشد شامل وزن، قد و سرعت رشد، فشار خون، معاینه شکم (پوزیشن بیمار حین درد، لمس از نظر تندرns، توده و ارگانومگالی، وجود گاردینگ در موارد درد عمقی مثل پانکراتیت و رنال کولیک ممکن است مشخص نباشد)، ارزیابی carnett sign و psosas sign، معاینه پری آنال و TR، ارزیابی بلوغ جنسی و معاینه ناحیه تناسلی ادراری است.

در ارزیابی آزمایشگاهی و تصویر برداری براساس شک تشخیصی ناشی از شرح حال و معاینه باید تست مناسب را انتخاب کرد. براساس علایم هشدار دهنده مختلف، تشخیص افتراقی های مختلفی مطرح می شود مثلاً در کاهش وزن یا اختلال رشد باید احتمال سلیاک، IBD، پانکراتیت، ائوزینوفیلیک آنتروپاتی و بدخیمی را در نظر داشت. در اختلال بلع مثل دیسفاژی یا اذینوفاژی علل ازوفازیت (GERD)، ائوزینوفیلیک، دارویی و عفونی) و آسالاژی را باید مد نظر داشت. سابقه خانوادگی در IBD, peptic disease و سلیاک کمک کننده است. همراهی استفراغ با درد شکم به عنوان یک شکایت قابل توجه، در گاستریت، ازوفازیت و مشکلات سیستم صفراوی، پانکراتیت، اختلالات متابولیک مثل DKA، کریز آدرنال و افزایش فشار داخل جمجمه دیده می شود. استفراغ صفراوی و جهنده در موارد انسداد روده مثل مال روتاسیون و اینتوساسپشن همراه با lead point دیده می شود.

اسهال مزمن (۳ بار یا بیشتر دفع مدفوع شل در روز برای بیش‌تر از ۲ هفته) مطرح کننده عوامل عفونی و پارازیتی، IBD، سلیاک، نقص ایمنی یا آنتروپاتی آلرژیک است. اسهال شبانه و اسهال خونی مطرح کننده IBD است. تب مطرح کننده پروسه عفونی، التهابی، بدخیمی یا FMF می تواند باشد. علایم کلیوی مثل تغییر در فانکشن مثانه، دیزوری، هماچوری، درد پهلو و پشت در سنگ های ادراری، عفونت ها و هیدرونفروز (UPJS) دیده می شود. ملنا یا تست OB مثبت می تواند نشانه ای از بیماری پپتیک یا التهاب و اروزبون مخاطی ثانوی به سایر علل باشد. IBD، عفونت های روده ای و پولیپ ها نیز OB را مثبت می کنند. اختلال رشد قدی، اختلال رشد و تعویق بلوغ در IBD به خصوص کرون دیده می شود. ضایعات آفتوز دهان در IBD و بعضی از وسکولیت ها دیده می شود. درد و تندرns RUQ در بیماری هپاتوبیلیاری، درد و تندرns RLQ در آپاندیسیت مزمن، توده های تخمدانی و لنفوم دیده می شود. درد و تندرns هیپوگاستر و تندرns costovertebral angle در مشکلات و ضایعات genitourinary دیده می شود. ضایعات دیستال کولون نیز با درد هیپوگاستر تظاهر می یابد. هپاتومگالی مطرح کننده هپاتیت مزمن، توده های کبدی و بیماری های ذخیره ای است. اسپلنومگالی در بیماری های همولیتیک، آبسه طحال، بیماری های عفونی، ذخیره ای و انفیلتراتیو دیده می شود. ضایعات پری آنال مثل skin tag، فیشر و فیستول مطرح کننده احتمال IBD است.

وقتی درد مزمن شکمی همراه با علایم هشدار دهنده باشد، توصیه به انجام S/E همراه با CBC, diff, OBt و ESR/CRP، پانل متابولیک (الکترولیت ها، قند خون، BUN و Cr) و چک U/A و U/C می شود. LFT در موارد شک به ضایعات کبدی یا مشکلات بیلیری، پانل سلیاک در موارد مشکوک، TFT در مواردی که بیوست جزو مشکلات عمده ی بیمار است، توصیه می شود. به طور کلی بر حسب ظن تشخیصی باید work up مناسب را انتخاب کرد.

استفاده از سونوگرافی شکم و لگن (مثلاً در مشکلات هپاتوبیلیاری، و پانکراس و مشکلات سیستم ادراری تناسلی)، استفاده از

استفاده از اقدامات تهاجمی تر مثل آندوسکوپی و بیوپسی مثلاً در مواردی که شک به ضایعات پپتیک مخاطی یا سایر ضایعات مخاطی و IBD مطرح است، می تواند کمک کننده باشد.

دردهای مزمن عملکردی شکمی

دکتر نفی دارا^۱

درد مزمن و راجعه شکم از علایم شایع بیماری در کودکان و نوجوانان می باشد که در ۹ تا ۱۵ درصد از کودکان رخ می دهد. شیوع دردهای مزمن و راجعه شکمی در کودکان چهار تا شش سال و اوایل نوجوانی رو به افزایش است. درد مزمن شکم به دردی با مدت زمانی حداقل سه ماه گفته می شود، هر چند برخی از پزشکان درد بیش از یک تا دو ماه را نیز به عنوان مزمن در نظر می گیرند. تعریف کلاسیک بر چهار معیار استوار است: ۱- سابقه حداقل سه اپیزود از درد ۲- درد شدید بوده و فعالیت بیمار تحت تاثیر قرار دهد. ۳- اپیزودها در یک دوره سه ماه متوالی صورت گیرد. ۴- بدون علت شناخته شده پاتولوژیک ارگانیک رخ دهد. اختلالات عملکردی شریطی هستند که در آن بیماران دارای طیفی از علایم بدون اختلال مشخص ساختاری و یا بیوشیمیایی، با اختلالات نورو بیولوژیک هستند که شامل فعل و انفعال میان عوامل کنترل کننده در روده و سیستم عصبی مرکزی می باشند. اختلالات عملکردی گوارشی متعددی در کودکان مشخص شده است که شامل ۱- سوء هاضمه عملکردی (Functional dyspepsia) ۲- سندرم روده تحریک پذیر (Irritable bowel syndrome) ۳- درد شکم عملکردی (Functional abdominal pain) ۴- میگرن شکمی (Abdominal migraine) ۵- اروفاژیا (Aerophagia)

سوء هاضمه عملکردی (functional dyspepsia): سوء هاضمه، درد و ناراحتی است که در قسمت فوقانی شکم متمرکز بوده و دارای پاتوفیزیولوژی ناشناخته است. ناراحتی ممکن است به عنوان یک زخم- مشخص، با درد در قسمت فوقانی شکم به عنوان یک علامت غالب به صورت پری، سیری زودرس، نفخ، تهوع، اغ زدن و یا استفراغ، مشخص گردد. علل ارگانیک از نشانه های سوء هاضمه عبارتند از بیماری مربوط به اسید (ازوفاژیت، گاستریت، دئودنیت)، هلیکوباکتر پیلوری، ازوفاژیت ائوزینوفیلیک، گاستروانتریت ائوزینوفیلیک، بیماری کرون و بیماری سلیاک. اختلال در ریتم الکتریکی معده، تاخیر تخلیه معده، پاسخ حجم معده به تغذیه که کاهش می یابد و دیس موتیلیتی انترودودنال در برخی از کودکان و نوجوانان نشان داده شده است. بنابراین، علایم سوء هاضمه معمولاً نیاز به یک ارزیابی تشخیصی گسترده دارد.

سندرم روده تحریک پذیر (Irritable Bowel Syndrome): با درد شکمی مزمن و تغییر الگوی دفعی روده در غیاب هر علت ارگانیک مانند ژیا ردیا، عفونت ادراری، عدم تحمل کربوهیدرات، بیماری التهابی روده، گاستروانتریت ائوزینوفیلیک، بیماری سلیاک و سموم مشخص می شود. سندرم روده تحریک پذیر قبل از اواخر نوجوانی به ندرت رخ می دهد و ممکن است سابقه طولانی یبوست یا اپیزودی از گاستروانتریت مقدم باشد و تشخیص را به راحتی دارد و نیازی به رد سایر علل نباشد. کودکان با سندرم روده تحریک پذیر دارای آستانه درد رکتوم پایین تر و اختلال پاسخ انقباضی رکتال به وعده های غذایی هستند. همچنین این بیماران پس از اتساع رکتوم دارای درد ارجاعی غیرطبیعی هستند. علاوه بر این، نوجوانان دارای علایم سندرم روده تحریک پذیر از اضطراب و افسردگی بیشتری برخوردار هستند.

درد شکمی عملکردی: علایم در برخی از کودکان از معیارهای تشخیصی برای سندرم روده تحریک پذیر و یا سوء هاضمه عملکردی تبعیت نمی کنند و با بیماری ارگانیک سازگار نیستند. از اسامی دیگر درد شکمی غیر ارگانیک، درد شکمی سایکوزنیک می باشد. درد

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، استادیار بخش گوارش و کبد کودکان بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

عملکردی شکم ممکن است با درد احشایی، کاهش آستانه درد، ارجاع درد غیر طبیعی پس از اتساع رکتوم و یا اختلال در پاسخ شل شدن معده به وعده های غذایی همراه باشند. درد عملکردی شکم در کودکان ۴ تا ۱۸ ساله معمولاً می تواند به درستی پس از یک شرح حال کامل، معاینه فیزیکی و آزمایش مدفوع از نظر خون مخفی تشخیص داده شود، به شرطی که در ارزیابی هیچ یک از علائم و نشانه های بیماری ارگانیک را نشان ندهد. درد عملکردی شکم ممکن است در برخی از کودکان و نوجوانان زمینه سوء استفاده ثانویه فراهم آورد و یا ممکن است یک راه برای عدم حضور در مدرسه باشد و یا جهت دریافت توجه باشد.

میگرن شکمی: با حملات راجعه درد شکم، به طور معمول در خط وسط یا ضعیف، مبهم و با شدتی متوسط تا شدید مشخص می گردد. درد شکم با حداقل دو ویژگی اضافی شامل بی اشتها، تهوع، استفراغ و رنگ پریدگی همراه است. سردرد از ویژگی های برجسته در طول حملات نیست و ترس از نور و یا صدا رایج نیست. افزایش دمای بدن و اسهال وجود ندارد. میگرن شکمی در حدود ۲ تا ۴ درصد از کودکان و ۴ تا ۱۵ درصد از کودکان با درد شکم دوره ای مزمن دیده می شود. سن در زمان بروز علائم معمولاً بین ۲ تا ۱۰ سال است. **Aerophagia**: به بلع بیش از حد هوا گفته می شود که باعث اتساع شکم شده و ممکن است در مصرف وعده غذایی تداخل ایجاد نماید. نتیجه گیری: آکادمی طب اطفال آمریکا (AAP) و جامعه گوارش، کبد و تغذیه کودکان آمریکای شمالی (NASPGHAN) دستورالعمل زیر را برای ارزیابی و درمان کودکان مبتلا به درد مزمن شکم توصیه کرده است که شامل گرفتن تاریخچه، معاینه فیزیکی و آزمایش مدفوع برای خون مخفی در جهت شناسایی نشانه های بالقوه علت ارگانیک است. سونوگرافی، آندوسکوپی یا اندازه گیری اسیدیته مری در غیاب "یافته های زنگ خطر" نمی تواند سبب افزایش شناسایی بیماری ارگانیک گردند. بهر حال، تست ها ممکن است برای اطمینان بخشیدن به بیمار، خانواده و پزشک از عدم وجود بیماری های ارگانیک انجام شود.

Reference:

1. Walker LS. Pathways between recurrent abdominal pain and adult functional gastrointestinal disorders. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20:320.
2. Campo JV, Fritsch SL. Somatization in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:1223.
3. Dufton LM, Dunn MJ, Compas BE. Anxiety and somatic complaints in children with recurrent abdominal pain and anxiety disorders. *J Pediatr Psychol* 2009; 34:176.
4. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1868.
5. Ramchandani PG, Hotopf M, Sandhu B, et al. The epidemiology of recurrent abdominal pain from 2 to 6 years of age: results of a large, population-based study. *Pediatrics* 2005; 116:46.
6. Saps M, Seshadri R, Sztainberg M, et al. A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children. *J Pediatr* 2009; 154:322.
7. Oster J. Recurrent abdominal pain, headache and limb pains in children and adolescents. *Pediatrics* 1972; 50:429.
8. El-Matary W, Spray C, Sandhu B. Irritable bowel syndrome: the commonest cause of recurrent abdominal pain in children. *Eur J Pediatr* 2004; 163:584.
9. Croffie JM, Fitzgerald JF, Chong SK. Recurrent abdominal pain in children--a retrospective study of outcome in a group referred to a pediatric gastroenterology practice. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39:267.
10. Alfvén G. One hundred cases of recurrent abdominal pain in children: diagnostic procedures and criteria for a psychosomatic diagnosis. *Acta Paediatr* 2003; 92:43.
11. Ray BS, Neill CL. Abdominal Visceral Sensation in Man. *Ann Surg* 1947; 126:709.
12. Cervero F. Neurophysiology of gastrointestinal pain. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; 2:183.
13. Haupt P, Jänig W, Kohler W. Response pattern of visceral afferent fibres, supplying the colon, upon chemical and mechanical stimuli. *Pflugers Arch* 1983; 398:41.
14. Bentley FH. Observations on Visceral Pain : (1) Visceral Tenderness. *Ann Surg* 1948; 128:881.
15. Duarte MA, Goulart EM, Penna FJ. Pressure pain threshold in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:280.
16. Brown FR. The Problem of Abdominal Pain. *Br Med J* 1942; 1:543.
17. Ryle JA. Visceral pain and referred pain. *Lancet* 1926; 1:895.

درمان دل دردهای فانکشنال دکتر فرهاد قهرمانی^۱

دل درد فانکشنال شایع ترین علت دل درد مزمن در کودکان است. اولین قدم در برخورد درمانی با این بیماران توضیح علت بیماری به زبان ساده برای بیمار و والدین است. همچنین باید به آنان متذکر شد که این دل دردها تاثیر منفی بر سلامت کودک ندارند و هدف اصلی درمان رفع کامل دل درد نیست بلکه هدف ایجاد یک زندگی نرمال است تا کودک بتواند در فعالیت های روزمره زندگی خود اعم از مدرسه، ورزش و بازی به خوبی شرکت کرده، خواب کافی داشته باشد و مراحل رشد فیزیکی و روحی خود را به طور طبیعی طی کند. مرحله دوم حذف یا تغییر محرک های درد (Pain Triggers) است. این محرک ها فیزیکی یا روحی بوده و می توانند باعث شروع، تشدید یا تداوم دل درد شوند. استرس های روحی شایع در دوران کودکی عبارتند از: مشکلات خانوادگی، مشکلات درسی و مدرسه و ناراحتی های روحی ناشی از مهاجرت یا معلولیت. استرس های فیزیکی که درون لومن روده می توانند باعث تشدید دل دردهای فانکشنال شوند عبارتند از: Aerophagia، بیبوست، عدم تحمل لاکتوز، خوردن غذاهای تند و تیز، گاستریت ناشی از H.pylori و مصرف برخی داروهایی که GI Distress ایجاد می کنند (مانند قرص های آهن و NSAID ها).

- Pain Behavior نباید تقویت شود به عبارت دیگر باید بیمار را حمایت کرد نه درد وی را. در خانواده توجه بیش از حد اطرافیان به درد بیمار می تواند باعث تشدید رفتار دردگونه کودک جهت جلب توجه بیشتر شود.

- اصلاح الگوی تغذیه: کاهش مصرف چربی، افزایش مصرف فیبر غذایی همراه با افزایش دفعات تغذیه اما با حجم کمتر، پرهیز از مصرف نوشابه های گازدار و غذاهای تند و تیز توصیه می شود.

در Uicer Like Dyspepsia مصرف کاهنده های اسید معده (Proton Pump inhibitors, H2-Blockers) به مدت حداقل چهار تا شش هفته موثر تر از مصرف Placebo بوده است. در صورت شروع مجدد درد پس از قطع این داروها انجام آندوسکوپی فوقانی همراه با بیوپسی جهت رد بیماری های اسید پپتیک توصیه می شود. در Dysmotility Like Dyspepsia که با علائم Bloating، تهوع و سیری زودرس مراجعه می کنند، می توان از داروهای Prokinetic مانند Domperidon استفاده نمود. در انواع مختلف Dyspepsia چنانچه تست های تشخیصی غیر تهاجمی H.Pylori مثبت شوند، می توان مبادرت به درمان آن نمود (با وجودی که هنوز تاثیر آن ثابت نشده است).

- در سندرم روده تحریک پذیر همراه با اسهال، داروهای ضد اسپاسم (Loperamide) و عوامل متصل شونده به اسیدهای صفراوی (Cholestyramin) قابل تجویز است. با توجه به اینکه Loperamide از Blood Brain Barrier عبور نمی کند، عوارض عصبی داروهایی چون دی فنوکسیلات را ندارد. در بزرگسالان آنتاگونیست های HT3 - 5 (Alosetron) در کاهش دفعات و شدت اسهال موثر بوده اند. در سندرم روده تحریک پذیر همراه با بیبوست مصرف Non-Stimulating Laxatives مانند MOM، Lactulose، PEG و Mineral oil در رفع دردها موثرند. داروهای آنتی کولینرژیک و نیز کپسول های حاوی روغن نعنا ریلکس کننده عضلات صاف روده ها بوده و در درمان هر دو نوع IBS موثرند.

- جهت رفع نفخ علاوه بر پرهیز از مصرف نوشابه های گازدار، آدامس و کلم، از داروهایی چون Simethicone و شارکول استفاده می شود.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان

در صورت عدم بهبود می توان یک دوره آنتی بیوتیک (مترونیدازول) جهت کاهش میزان باکتری های کولون و رفع عفونت احتمالی ژیلار دیا را تجویز نمود.

- پیشگیری از دردهای میگرن شکمی با Propranolol و Cyproheptadin امکان پذیر است. در دل درد های شکمی فانکشنال که همراه با استرس های روحی باشند می توان از ضد افسردگی های سه حلقه ای با دوز پایین (ایمی پرامین) با وجودی که هنوز تاثیر ثابت شده ای ندارند، استفاده نمود. البته مشاوره با روانپزشک یا روانشناس کودکان نیز در این گروه اهمیت به سزایی دارد. پیش آگهی: تعداد قابل توجهی از بیماران (۵۰-۳۰٪) در عرض ۲ تا ۶ هفته با Reassurance و درمان های ساده اولیه به طور کامل بهبود می یابند. در بقیه احتمال تداوم علائم تا بزرگسالی وجود دارد اگر چه اغلب آنان هم زندگی نرمالی خواهند داشت. فاکتورهایی که تاثیر منفی بر پیش آگهی دارند عبارتند از: جنس مذکر، سن کمتر از ۶ سال در زمان تشخیص، گذشت بیشتر از ۶ ماه از شروع دردها تا تشخیص بیماری و در نهایت داشتن یک Painful Family .

■ ■
■ **آرژى غذايى**

کلیات آلرژی غذایی

دکتر شهره ملک نژاد^۱

آلرژی غذایی گروهی از اختلالات هستند که علائم آن ها ناشی از پاسخ ایمنولوژیک به آنتی ژن های غذایی خاص است. عوارض واکنش به غذا می تواند به آلرژی غذایی که یک واکنش ایمنولوژیک می باشد و سایر مواردی که غیر ایمنولوژیک هستند، تقسیم گردد. در بیشتر واکنش های آلرژیک تعداد محدودی از غذاها نقش دارد. این گروه غذاها شامل شیر، تخم مرغ، سویا، مغزهای درختی، ماهی، صدف و دانه ها می باشد که ۹۰٪ موارد حساسیت در کودکان را تشکیل می دهد. در حقیقت هر غذایی می تواند واکنش آلرژیک در بعضی از اشخاص ایجاد کند. بیشتر آلرژی های غذایی در اولین یا دومین سال زندگی کسب می گردد. حداکثر شیوع آلرژی غذایی (تقریباً ۸-۶ درصد) در یک سال اول زندگی می باشد اگرچه این میزان ۱۰٪ نیز گزارش شده است. سپس به طور تدریجی تا دوران کودکی کاهش می یابد و بعد شیوع آن تا حدود ۴-۳ درصد ثابت باقی می ماند. انواع متعدد آلرژی غذایی وجود دارد. یک دسته با واسطه IgE و دسته دیگر بدون واسطه IgE می باشد. مورد دیگر حساسیت غذایی مخلوط می باشد که هر دو مکانیسم در ایجاد آن نقش دارند. حساسیت غذایی با واسطه IgE: شروع آن سریع می باشد و به طور ناگهانی چند دقیقه تا ۲ ساعت از زمان بلع آن ماده شروع می گردد. علائم و نشانه های آن پوست، دستگاه های تنفس، گوارش و قلبی و عروقی را درگیر می کند. به سبب آزاد شدن مدیاتورها از سلول های ماست سل و بازوفیل ایجاد می گردد. تظاهرات شامل کهیر، آنژیوادم، رینوکونژنکتیویت و آنافیلاکسی دستگاه گوارش که به صورت شروع ناگهانی تهوع، درد کرامپی شکم، استفراغ یا اسهال است. آنافیلاکسی سیستمیک و سندرم حساسیت دهانی نیز از سایر تظاهرات می باشد.

حساسیت بدون واسطه IgE: نشانه ها به صورت تحت حاد و یا مزمن است و به صورت تیپیک دستگاه گوارش و یا پوست را درگیر می کند که به صورت سندرم آنتروکولیت ناشی از غذا، آنترو پاتی ناشی از غذا، پروکتوکولیت آلرژیک، بیماری سلیاک، درماتیت هرپتی فرم و هموسیدوز ریوی (سندرم هایپر) می باشد.

فرم حساسیت غذایی مخلوط: می تواند ترکیبی از هر دو مکانیسم با و بدون واسطه IgE باشد. این نوع معمولاً دستگاه گوارش و یا پوست را درگیر می کند و شامل درماتیت آتوپیک و ازوفازیت ائوزینوفیلیک می باشد.

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که آلرژی به پروتئین گاوی حدود ۲/۵ درصد از شیرخواران و در کل حدود ۰/۹ درصد از جمعیت را درگیر می کند. تحمل به پروتئین گاوی اغلب تا سن ۳ تا ۵ سالگی حاصل می شود. نوع غیرواسطه IgE سریع تر از نوع با واسطه IgE بهبود می یابد. واکنش به پروتئین گاوی می تواند شدید و حتی در حد آنافیلاکسی و کشنده باشد. در بعضی موارد آلرژی به پروتئین گاوی میزان کم پروتئین شیر گاو که عمدتاً به صورت پروسس شده می باشد توسط بیمار تحمل می شود. در بررسی ها نشان داده شده است که واکنش متقابل بالایی بین شیر گاو، گوسفند و بز وجود دارد. به هر حال ۴٪ کودکان با CMA واکنش آلرژیک به شیر مادیان نشان می دهند. شیر الاغ، ممکن است در آن هایی که آلرژی به پروتئین گاوی دارند، کمتر آلرژیک باشد.

شیرخواران با حساسیت با واسطه IgE سویا را ۸۵ درصد و شیر extensive هیدرولیز شده را ۹۵ درصد تحمل می کنند. کودکان با حساسیت یر سویا را تحمل می کنند. بین ۲۰-۱۳ درصد از کودکان با سابقه آلرژی به پروتئین گاوی با واسطه IgE، حساسیت

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان - دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی گیلان

به گوشت گاو دارند. حرارت دادن و سایر تغییرات پخت پز می تواند حساسیت را کاهش دهد. آلرژی به تخم مرغ در ۲/۵ درصد از شیرخواران و کودکان و ۰/۳ درصد جمعیت مشاهده می گردد. میزان بهبود آلرژی به تخم مرغ ممکن است آهسته باشد. عمده ترین پروتیین های ایجاد کننده آلرژی در سفیده تخم مرغ پیدا شده است. آلرژی به بادام زمینی تقریباً در ۰/۷۵ درصد از جمعیت عمومی دیده می شود. میزان شیوع حداقل در میان کودکان در حال افزایش می باشد. اگر آلرژی به بادام زمینی در کودکی ثابت گردد، در تمام طول عمر باقی می ماند. اگرچه بعضی از کودکان با آلرژی به بادام زمینی توانسته اند در آینده تحمل به بادام زمینی پیدا کنند. آلرژی به بادام زمینی شدید است. حساسیت به بادام زمینی عمدتاً شایع ترین سهم را در ایجاد واکنش های آنافیلاکسی ناشی از غذا دارد. نوجوانان مبتلا به آسم گروه در معرض خطر می باشند. آلرژی به سویا به طور وسیع مطالعه نشده است ولی شیوع آن حدود ۰/۷ درصد در جمعیت است. آلرژی به سویا موقت است. به نظر می رسد روغن های تهیه شده از دانه های سویا برای بیماران با آلرژی به سویا قابل تحمل است. آلرژی به گندم حدود ۰/۵ درصد می باشد. شیوع آلرژی به سایر غلات از قبیل جو، چادار، جودوسر و برنج کاملاً مطالعه نشده است.

حساسیت به میوه ها و سبزیجات با واسطه IgE شایع ترین نوع آلرژی غذایی در بزرگ سالان گزارش شده است. واکنش به طور تیپیک خفیف است.

تشخیص آلرژی غذایی دکتر کتابون خاتمی^۱

آلرژی غذایی واکنش ناخواسته ای است که در اثر پاسخ ایمنی هنگام مواجهه با غذای خاص ایجاد می شود. واکنش ایمنی ممکن است با یا بدون واسطه IgE و یا مخلوط آن دو باشد. آلرژی به پروتئین شیر گاو (Cow's Milk Protein Allergy [CMPA]) شایع ترین علت آلرژی غذایی در شیرخواران و کودکان زیر ۳ سال است. در این مقاله مروری اجمالی بر تشخیص آلرژی به پروتئین شیر گاو در شیرخواران و کودکان داریم.

تظاهرات گوارشی CMPA غیراختصاصی است. در شیرخواران شرح حال و معاینه فیزیکی ممکن است نتواند بین ریفلاکس و آلرژی غذایی افتراق گذارد. اولین قدم در تشخیص آلرژی غذایی گرفتن شرح حال کامل و انجام معاینه فیزیکی است. اگر علائم زیر در شیرخوار یا کودک وجود داشته باشد و علت آن مشخص نباشد، ممکن است تشخیص CMPA مطرح شود: دیسفاژی، رگورژیتاسیون مکرر، درد شکم، کولیک، استفراغ، بی اشتها، اسهال، دفع خون، یبوست، راش اطراف مقعد، FTT، آنمی، خس خس سینه، استریدور، سرفه مزمن، کهیر، اگزما آتوپیک، آنژیوادم و آنافیلاکسی.

تشخیص CMPA باید به وسیله حذف آلرژن و تست چالش تایید یا رد شود. در شرایط خاص که احتمال CMPA خیلی زیاد است یا انجام تست چالش خیلی خطرناک می باشد، این تست انجام نمی شود. IgE اختصاصی در خون و تست پوستی پریک، (Skin Prick test [SPT]) تست های مفید تشخیصی در تمام سنین هستند ولی انجام هر دو برای تشخیص لازم نیست. هرچه تیتر آنتی بادی بیشتر و قطر راکسیون SPT بزرگتر باشد احتمال وجود راکسیون CMP بیشتر است. تست IgE اختصاصی منفی در بچه هایی که علائم گوارشی CMPA را دارند، بیشتر از بیمارانی است که تظاهرات پوستی دارند. پاسخ منفی تست، CMPA را رد نمی کند. Atopy Patch test جهت تشخیص توصیه نمی شود به علت این که در خصوص استاندارد کردن روش آماده سازی و استفاده از آنتی ژن اتفاق نظر وجود ندارد و خواندن تست مشکل و وابسته به فرد است.

در بیمارانی که علائم گوارشی مداوم غیرقابل توجیه، FTT و آنمی فقر آهن دارند، آندوسکوپی فوقانی یا تحتانی با بیوپسی متعدد مناسب است. ضایعات ماکروسکپیک و سیتولوژیک مانند آتروفی مخاط یا انفیلتراسیون ائوزینوفیلیک برای CMPA اختصاصی نیستند. این اقدامات کمک به تشخیص علل دیگر به جز CMPA می کنند. اگر علائم مرتبط با CMPA بوده و احتمال آن زیاد باشد، حذف پروتئین شیر گاو از رژیم شیرخوار یا مادر شیرده برای دوره محدود انجام می شود. مدت حذف آلرژن بستگی به علائم دارد و باید تا جایی که ممکن است کوتاه ولی به حدی باشد که بتوان قضاوت کرد که علائم بالینی بهبود می یابند یا پایدار هستند. در مورد راکسیون های بالینی فوری (آنژیوادم، استفراغ، بدتر شدن اگزما) این مدت ۳ تا ۵ روز است. در بچه هایی که علائم بالینی تاخیری دارند (بدتر شدن اگزما، خون ریزی از رکتوم) یک تا دو هفته و در بیمارانی که راکسیون های گوارشی دارند (اسهال مزمن، کاهش رشد) ممکن است ۲ تا ۴ هفته رژیم فاقد CMP لازم باشد تا بتوان در مورد پاسخ بالینی قضاوت کرد. اگر در این مدت پیشرفتی در بهبود علائم نبود، احتمال CMPA ضعیف است. در شیرخوارانی که از شیرهای هیدرولیزه و سویا استفاده می کنند و علائم گوارشی آنها

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بهبود نیافته است، مصرف فرمولای آمینو اسید قبل از رد تشخیص CMPA کمک کننده است. در بیمارانی که حساسیت به چند ماده دارند رژیم آمینو اسید هم مفید نیست. اگر علایم بالینی با رژیم آمینواسید هم بهتر نشد بعید است که آلرژی به پروتیین شیر گاو علت مشکلات بیمار باشد بنابراین اندیکاسیون برای استفاده طولانی مدت این فرمولا نیست.

به طور خلاصه در بیمارانی که در شرح حال و معاینه، علایمی به نفع آلرژی به پروتیین شیر گاو دارند، در صورت وجود علایم واکنشی زودرس و تاخیری (استفراغ و اگزمای اتوپیک) حذف پروتیین شیر گاو به مدت ۲-۱ هفته و در صورت وجود علایم گوارشی (یبوست، اسهال) رژیم فاقد آلرژن به مدت ۴-۲ هفته توصیه می شود. در صورت عدم بهبود، تشخیص آلرژی به پروتیین شیر گاو قابل قبول نیست و در صورت بهبود علایم، تست چالش انجام می شود که اگر مثبت باشد، رژیم فاقد پروتیین شیر گاو توصیه می شود.

مشکلات و محدودیت‌های تشخیصی آلرژی‌های غذایی

دکتر حامد شفق^۱

واکنش‌های ناخواسته به غذاها به طور کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند. گروه اول ناشی از واکنش‌های ایمنولوژیک هستند که این گروه را به نام آلرژی غذایی می‌شناسیم و گروه دوم در نتیجه واکنش‌های ایمنولوژیک نیستند و غالباً با آلرژی غذایی اشتباه می‌شوند و معمولاً در یکی از گروه‌های سندرم‌های کلینیکی زیر قرار می‌گیرند.

۱- مشکلات آنزیمی و متابولیک مانند عدم تحمل به لاکتوز

۲- واکنش‌های توکسیک مانند مسمومیت‌های غذایی ناشی از میکروب‌ها

۳- واکنش‌های ناشی از دارو و یا گزش حشرات که می‌توانند همزمان با مصرف یک ماده غذایی نیز باشند

۴- رینیت ناشی از مصرف مواد تند و ادویه‌ای

۵- سندرم اوریکولو تمپورال که فلاشینگ ناشی از مصرف بعضی غذاها می‌باشد

۶- واکنش‌های فارماکولوژیک ناشی از موادی مانند کافئین، تریپتامین و یا الکل

۷- مسایل سایکولوژیک مانند آنورکسیا نروزا و یا بولمیا

بنابراین در درجه اول باید این دو گروه عمده را از هم جدا کرد که این مسئله با یک شرح حال دقیق و معاینه بالینی مشخص خواهد شد که اگر گروه دوم باشد راه و روش تشخیصی با گروه اول متفاوت است قدم دوم باید این باشد که آیا این واکنش وابسته یا غیروابسته به ایمنوگلوبولین E است که این نیز با شرح حال و معاینه بالینی مشخص خواهد شد.

در مواردی که بیماری مزمن مانند درماتیت آتوپیک و یا گاستروانتریت ائوزینوفیلیک وجود دارد متهم کردن یک غذای معین و مخصوص به عنوان عامل آلرژی سخت می‌باشد چرا که این غذا در تمام طول روز و یا روزهای متمادی مصرف شده است و علائم در روزهای مختلف براساس مصرف آلرژن شدت و ضعف خواهد داشت.

از طرف دیگر در مواردی که به واکنش‌های وابسته به ایمنوگلوبولین E مشکوک هستیم و از تست‌های پوستی و یا تست‌های سرمی برای مشخص کردن این ایمنوگلوبولین استفاده می‌کنیم، باید توجه شود که حساسیت این تست‌ها در حد ۸۰ تا ۹۵ درصد می‌باشد اما اختصاصیت آنها پایین و چیزی حدود ۳۰ تا ۶۰ درصد است.

نکته مهمی که باید به آن دقت کرد این است که یک تست پوستی مثبت و یا تست سرمی مثبت از نظر ایمنوگلوبولین E فقط نشان دهنده حساس بودن است و این مترادف با آلرژی کلینیکی نیست یعنی ممکن است یک واکنش متقاطع با سایر پروتیین‌ها باشد که معلوم نیست در رابطه با بیماری فعلی ارزش کلینیکی داشته باشد. بنابراین آکادمی اطفال آمریکا استفاده گسترده از پانل تشخیصی آلرژی را در برخورد با یک موقعیت کلینیکی آلرژی بدون توجه به شرح حال به هیچ وجه توصیه نمی‌کند چرا که یک سری نتایج مثبت نامربوط به دست می‌آید که در نهایت باعث اشتباه در تشخیص و سردرگمی پزشک و اضطراب والدین می‌شود. بنابراین تست‌های آلرژی باید انتخاب شوند و در زمینه تظاهرات بالینی تفسیر شوند. تاریخچه کلید مهم در انتخاب تست و تفسیر آن می‌باشد. نتایج تست‌ها براساس سن بیمار تماس با آلرژن و کارایی اختصاصی تست متفاوت است. بعضی مواقع علی‌رغم این که

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان - دانشیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران

ایمونوگلوبولین E اختصاصی نسبت به یک ماده غذایی هم چنان مثبت است اما علائم آلرژیک ممکن است بهبود داشته باشند. مواقعی که پاتوفیزیولوژی منطبق بر واکنش های غیروابسته به ایمونوگلوبولین E می باشد، تست های مبتنی بر تشخیص ایمونوگلوبولین E قاعدتاً منفی خواهد بود. اگر چه واکنش های آنافیلاکسی حاد علی رغم نتایج منفی تست ممکن است اتفاق افتد. بنابراین باید هوشیاری کامل در این موارد وجود داشته باشد.

یکی از موارد کلینیکی شایع پروکتوکولیت آلرژیک است که باعث وجود خون در مدفوع می شود. این حالت در نتیجه واکنش های غیر وابسته به ایمونوگلوبولین E می باشد. بنابراین انجام تست های مبتنی بر نقش ایمونوگلوبولین E مانند تست پوستی و یا تست سرمی که امروزه به صورت گسترده انجام می شود، اشتباه است.

هرچه میزان سطح سرمی ایمونوگلوبولین E بالاتر باشد و یا این که اندازه تظاهرات پوستی بزرگتر باشد ریسک آلرژی کلینیکی بیشتر است. در تست پوستی اگر اندازه ضایعه بیش از ۵ میلیمتر باشد شدیداً به نفع آلرژی کلینیکی است. البته در شیر خواران کم سن، بیش از ۲ میلیمتر ارزش دارد. اما به این نکته باید دقیقاً توجه شود که بالاتر بودن سطوح سرمی و یا بزرگتر بودن ضایعات پوستی به معنای شدیدتر بودن بیماری نیست و هیچ گونه رابطه مستقیمی بین آن ها نیست.

بر خلاف واکنش های وابسته به ایمونوگلوبولین E که می توان از تست های سرمی و یا پوستی استفاده کرد در واکنش های غیروابسته به ایمونوگلوبولین E تست مشخصی تا به حال تایید نشده است و حذف ماده غذایی و شروع مجدد آن تست طلایی تشخیصی است. هر چند اخیراً تست پوستی استفاده می شود که به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت آلرژن غذایی را در تماس با پوست نگه می دارد و سپس تظاهرات پوستی ارزیابی می شوند اما این روش به مطالعه بیشتری نیاز دارد و هنوز تاییدیه کامل نگرفته است.

مواقعی که تاریخچه و یا تست های معمول نتوانستند آلرژی را تایید کنند و یا این که احتمال تولرانس وجود داشته باشد یک تست غذایی (Oral Food Challenge Test) کمک کننده است که در این حالت تحت نظارت دقیق پزشکی کم کم و به تدریج ماده غذایی مصرفی افزایش می یابد. این روش می تواند به صورت باز (open) که بیمار از مصرف ماده غذایی آگاه است باشد و یا اینکه به صورت دو سو کور (double blind) انجام شود، که البته روش دوم ارجح است و تست طلایی تشخیصی تلقی می شود. در این مواقع کلیه اقدامات حفاظتی و درمانی برای جلوگیری و درمان عوارض شدید و خطرناک باید پیش بینی شود.

بعضی از روش های تشخیصی مانند اندازه گیری ایمونوگلوبولین G ارزشی در تشخیص ندارند.

درمان آلرژی غذایی دکتر مسعود موحدی^۱

آلرژی غذایی شایع و بالقوه خطرناک است. درمان موفقیت آمیز آن براساس پرهیز غذایی و درمان واکنش های آلرژیک و آنافیلاکسی می باشد که بر این اساس ضروری است در مورد پرهیز غذایی به بیمار آموزش مناسب داده شود و بیمار نحوه صحیح استفاده از اپی نفرین خود تزریق را بداند. استراتژی های درمانی متعددی در دست بررسی است مانند حساسیت زدایی غذایی. استراتژی های پرهیز از آلرژن های غذایی متعددی (www.foodallergy.org). یکی از این موارد پرهیز مطلق است که موجب جلوگیری از هر واکنش آلرژیک می شود ولی همیشه لازم نیست مثلاً بعضی بیماران ممکن است شیر یا تخم مرغی را که در حرارت زیادی قرار گرفته، تحمل کنند و یا مادران شیرده بعضی از موارد را بتوانند مصرف کنند که از روی شرح حال و یا چالش غذایی می توان این موارد را مشخص نمود ولی در مورد آنافیلاکسی باید بسیار محتاط بود. نکته دیگر این است که بر روی غذاهای آماده و کارخانه ای باید بر چسب صحیحی وجود داشته باشد و وجود مواد غذایی مانند شیر، تخم مرغ، بادام زمینی، tree nuts، ماهی، آبزیان، گندم و سویا به فارسی نوشته شود زیرا این ها آلرژن های اصلی هستند. موضوع مهم دیگر آلودگی متقابل بین غذاها است که مثلاً در کارخانه، رستوران ها و یا منزل به وجود می آید؛ مثلاً از چنگالی که در تماس با کره بادام زمینی بوده است در غذاهای دیگر استفاده شود و یا از یک ظرف مشترک برای طبخ غذاهای متنوع استفاده شود. راه های تماس با مواد غذایی متنوع اند مانند تماس از طریق دست، استنشاق و یا خوردن. ولی مشکل بزرگتر وقتی به وجود می آید که در یک رستوران و یا در مسافرت غذا خورده شود که رعایت موارد فوق بسیار سخت تر است. توجه دقیق به غذای مدرسه و یا وقتی کودک به اردو می رود، بسیار اهمیت دارد. از طرفی این موارد موجب تاثیر بر روی کیفیت زندگی بیمار می شود حتی می تواند موجب تاخیر رشد در کودکان گردد.

موضوع بسیار مهم دیگر درمان اورژانسی بیمار است. بیماری که دچار آنافیلاکسی ناشی از غذا شده است باید فوراً درمان شود. عوامل خطر آنافیلاکسی کشنده عبارتند از: تاخیر درمان با اپی نفرین، آلرژی به بادام زمینی، tree nuts، ماهی و آبزیان، افراد جوان، سابقه آسم، سابقه بیماری های قلبی و عروقی و عدم وجود علائم پوستی. همچنین اگر بیماری از داروهای آنتاگونیست بتا آدرنرژیک، وقفه دهنده های ACE و یا آلفا – آدرنرژیک بلوکر استفاده کند ممکن است به درمان به خوبی جواب ندهد. درمان های جدیدتری که برای آلرژی غذایی پیشنهاد می شود شامل حساسیت زدایی و ایجاد تحمل، استفاده از منوکلونال آنتی بادی ضد IgE، طب سنتی چینی، پروبیوتیک ها و پریبیوتیک ها است.

۱. فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی بالینی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

درمان کودک مبتلا به رکتوکولیت آلرژیک دکتر غلامرضا خاتمی^۱

برای درمان شیرخوار مبتلا به خون ریزی رکتوم (رکتوکولیت) ناشی از آلرژی به شیر گاو نکات زیر پیشنهاد می گردد.

- در مواردی که دفع خون از مدفوع خفیف و به صورت رگه های خون است از مادر می خواهیم که رژیم غذایی خود را به صورت کامل ادامه دهد و با شیر خود شیرخوار را تغذیه نماید. ضمناً به مادر اطمینان می دهیم که وجود رگه های خون مشکلی در سلامت و رشد کودک ایجاد نمی کند و شیرخوار را همچنان تحت نظر قرار می دهیم.
- در صورتی که دفع خون بیشتر باشد (موارد متوسط رکتوکولیت) فقط حذف شیر گاو را از رژیم مادر توصیه می کنیم و برای جبران آن برای مادر قرص کلسیم تجویز می نماییم و وی را به تغذیه شیرخوار با شیر خود تشویق می کنیم. در صورت عدم بهبود شیرخوار همه لبنیات را از رژیم غذایی مادر حذف کرده و شیردهی از پستان مادر ادامه می یابد.
- در موارد شدید (دفع خون زیاد) سایر علل خون ریزی نظیر دیورتیکول مکل، کولیت عفونی و غیره را مطرح نموده و با بررسی های لازم و کشف علت آن، درمان مناسب را انجام می دهیم.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

شیر خشک‌های رژیمی و اندیکاسیون مصرف آن‌ها در کودکان دکتر منیژه خلیلی^۱ - علیرضا سنگ تراش^۱

شیر مادر منبع مناسب و مهمترین تغذیه برای شیرخواران محسوب می‌شود. تغذیه انحصاری با شیر مادر در ۴-۶ ماه اول زندگی برای شیرخواران ضروری می‌باشد. گاهی به دلایل متعددی شیر مادر در دسترس نیست و تغذیه شیرخوار باید تامین گردد. آکادمی کودکان آمریکا در شرایطی که محرومیت از شیر مادر وجود دارد و یا تغذیه انحصاری با شیر مادر مقدور نمی‌باشد، شیر غنی شده با آهن را تا ۱۲ ماهگی پیشنهاد می‌کند. فرمولاهای شیرخواران نارس که با وزن‌های ۲۵۰۰-۱۵۰۰ گرم متولد می‌شوند باید حاوی پروتئین، ویتامین و مینرال‌های بیشتری باشند. اگرچه پیشگیری از مسمومیت با ویتامین‌ها نیز باید در نظر گرفته شود.

حدود ۳-۶٪ از شیرخواران مبتلا به آلرژی غذایی هستند که شایع‌ترین آن شیر گاو و بالاخص حساسیت به پروتئین آن می‌باشد. حالت اخیر عموماً به دلیل مواجهه زودرس با شیر گاو پدید می‌آید و علائم متعددی از جمله اسهال حاد و مداوم یا بدون استفراغ را در پی دارد. فرمولاهایی که فاقد فعالیت آلرژیک بوده و منجر به تولید سیتوکین‌های آسیب‌رسان نمی‌شوند، برای پیشگیری در کودکان مستعد مفید می‌باشند. در این راستا فرمولاهای با خاصیت هیپوآلرژن، تاخیر شروع غذاهای جامد تا ۶ ماهگی و سپس شروع غذاهای با خاصیت آلرژنی کم یا فاقد خاصیت آلرژن پیشنهاد می‌شوند. فرآورده‌های مناسب برای درمان شیرخواران حساس به پروتئین شیر گاو تا ۹۰٪ موارد قادر به بهبود آن‌ها می‌باشد. علاوه بر حساسیت به پروتئین شیر گاو موارد دیگری چون کمبود لاکتاز، سندرم‌های سوء جذب مانند لنفا نژکتازی، سیستیک فیبروزیس، بیماری‌های متابولیک ارثی مانند تیروزینمی، گالاکتوزمی و بالاخره بیماری ریفلاکس مری به معده وجود دارند که باید از فرمولاهایی رژیمی استفاده کنند. در این مقاله به بحث پیرامون فرمولاهای رژیمی و بیماری‌های مرتبط می‌پردازیم.

۱. مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوجوانان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان



کلیات، پاتوفیزیولوژی و اپیدمیولوژی ریفلاکس معده به مری دکتر کامبیز افتخاری^۱

ریفلاکس معده به مری (GER) به عبور غیر ارادی محتویات معده به مری اطلاق می شود. در هر فرد سالمی ممکن است چندین بار در روز ریفلاکس فیزیولوژیک معده به مری، به خصوص بعد از غذا روی دهد. اکثر حملات ریفلاکس، کوتاه مدت، بدون علامت و محدود به بخش دیستال مری هستند. به طور تیپیک، حملات ریفلاکس در اثر شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری (TRLER)، بدون همراهی با بلع روی می دهد. تعداد کمی از حملات ریفلاکس ثانویه به افزایش فشار داخل شکمی که توام با افزایش فشار LES نباشد و یا زمانی که فشار LES به طور مزمن کاهش می یابد، اتفاق می افتد. ریفلاکس فیزیولوژیک به ریفلاکسی اطلاق می شود که فاقد علامت بوده و یا در طول ماه اول زندگی همراه با رگورژیتاسیون و گاهی استفراغ باشد. بیماری ریفلاکس (GERD) زمانی است که برگشت محتویات معده به مری، منجر به بروز علائم یا عوارض شود. این بیماری شایع ترین اختلال مری در کودکان تمام سنین است. بیماری ریفلاکس (GERD) توام با آسیب مخاطی و یا علائم شدیدی است که باعث اختلال در کیفیت زندگی می شود. تشخیص GERD در کودکان کم سن دشوار است زیرا قادر به ابراز صحیح علائم نیستند. افراد سالم و بیمار از نظر وجود یا عدم وجود GER با هم تفاوت ندارند اما در تعداد، مدت زمان، شدت GER و ارتباط آن با علائم یا عوارض متفاوت هستند. عوامل تعیین کننده تظاهرات مری ریفلاکس شامل مدت تماس مری با مواد ریفلاکس شده (تعداد دفعات و مدت اپیزودهای ریفلاکس)، سوزاندگی مواد ریفلاکس شده و حساسیت مری به آسیب است.

ریفلاکس فیزیولوژیک در موارد زیر پاتولوژیک می شود. پاکسازی مری ناکافی باشد، خنثی سازی اسید ناکافی باشد، تخلیه معده با تأخیر باشد، اختلال در التیام اپیتلیال رخ داده باشد، اختلالات آناتومیک مانند فتق هیاتال وجود داشته باشد و غیره. رگورژیتاسیون، سف کردن و ریختن به بیرون مترادف هم هستند و به عنوان برگشت محتویات معده به حلق، دهان و گاهی اوقات خارج از دهان در نظر گرفته می شود. اگر چه رگورژیتاسیون عمدتاً بدون تقلا صورت می گیرد ولی ممکن است گاهی با تلاش نیز اتفاق بیفتد. رگورژیتاسیون از استفراغ، توسط عدم وجود رفلکس مرکزی استفراغ، انقباضات روده ای رتروگراد بالا رونده، تهوع و اغ زدن متمایز می شود. استفراغ یک پاسخ هماهنگ بین سیستم اتونوم و حرکتی ارادی است و باعث خروج پرفشار محتویات معده می شود.

عوامل محیطی و ژنتیکی:

بیماری ریفلاکس (GERD) در سفید پوستان بیشتر از آمریکایی های آفریقایی تبار و یا بومیان آمریکا دیده می شود. از آنجا که امروزه شیوه زندگی زنان شبیه مردان شده است، اختلاف شیوع GERD بین دو جنس از بین رفته است. الکل، سیگار، مواد مخدر، ترکیبات غذایی، افزایش وزن از جمله عوامل موثر بر بروز GER هستند. طبق گزارشات اخیر در کودکان، ازوفازیت آروزیو در پسران کمی بیشتر شایع شده است. در بالغین، نژاد، جنس، شاخص توده بدنی (BMI) و سن به طور مستقل با هرنی هیاتال و ازوفازیت مرتبط هستند. نژاد مهم ترین عامل خطر محسوب می شود. تأثیر ژنتیکی GERD توسط افزایش علائم ریفلاکس در بستگان فرد مبتلا به GERD و همچنین با افزایش تطابق GER در دوقلوهای همسان نسبت به غیر همسان، تایید می شود.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، استادیار و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

پاتوفیزیولوژی:

مهم ترین مکانیسم پاتوفیزیولوژیک مسبب GER در هر سنی (از پره مچوریتی تا بزرگسالی) شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری (TLESRs) است. این شلی گذرا یک رفلکس عصبی است که عمدتاً توسط اتساع پروگزیمال معده تحریک شده و در ساقه مغز سازمان دهی می شود و با مسیرهای وایبران و آوران عصب واگ منتقل می شود، نورون مهار کننده اینترامورال را فعال می کند و منجر به آزاد سازی اکسید نیتریک و شلی LES می شود. ریفلاکس تحت تأثیر عوامل ژنتیک، محیطی (به عنوان مثال رژیم غذایی، سیگار کشیدن)، آناتومیک، هورمونال و عصبی قرار می گیرد. شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری (TLESRs) منجر به کاهش فشار LES به $2-0$ mmHg به مدت بیش از ۱۰ ثانیه می شود. اتساع معده، محرک اصلی برای TLESRs است. سایر عوامل موثر بر دینامیک فشار-حجم در معده، از قبیل افزایش حرکت، زور زدن، چاقی، غذاهای هیپراسمولار و حجیم و افزایش تلاش تنفسی (سرفه، ویزینگ) آثار مشابهی دارند.

سه دسته عمده سیستم دفاعی به منظور محدود کردن درجه GER و به حداقل رساندن آسیب مری ثانویه به ریفلاکس وجود دارد. خط اول دفاع "سد آنتی ریفلاکس" است که متشکل از LES، دیافراگم و زاویه آن است. وقتی این خط دفاعی می شکند، خط دفاعی دوم که شامل پاکسازی مری است، اهمیت بیشتر پیدا می کند و مدت زمان تماس محتویات ریفلاکس شده و اپیتلیوم مری را محدود می کند. قدرت جاذبه و حرکات دودی مری منجر به حذف حجم داخل مری می شود، در حالی که بزاق و ترشحات مری حاصل از غدد زیر مخاطی مری به خنثی کردن اسید کمک می کند. خط دفاعی سوم، مقاومت بافت و مخاط مری است، مخصوصاً زمانی که مدت تماس (اسید) طولانی شده باشد.

شیرخواران مری داخل شکمی کوتاهی داشته و نسبت به بزرگ سالان بیش از دو برابر حجم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، غذا می خورند ($150-100$ ml/kg/day در مقایسه با $50-30$ ml/kg/day) که منجر به اتساع بیشتر معده شده و در نتیجه TLESRs بیشتر روی می دهد. تعداد دفعات تغذیه در شیرخواران نسبت به بزرگ سالان بیشتر است، در نتیجه دوره پس از غذا بیشتر و TLESRs شایع تر است. در بزرگ سالان، تعداد TLESRs در گروه کنترل و گروه مبتلا به GERD مساوی است، اما در بیماران مبتلا به GERD، بیش از دو برابر موارد TLESRs توام با ریفلاکس اسید هستند. افراد عادی به ندرت در طول خواب دچار TLESRs می شوند. وضعیت خوابیده به پشت، به طور کامل اثر مفید جاذبه زمین را حذف می کند و مواد مضر بیشتر از گاز، در کاردیا قرار داشته و در زمان TLESRs به راحتی به طرف مری حرکت می کنند. احتمال رسیدن مواد ریفلاکس شده به حلق در وضعیت خوابیده، نسبت به حالت نشسته بیشتر است. در هنگام خواب ترشح بزاق و عمل بلع، به طور قابل توجهی کاهش می یابد، در نتیجه اختلال در پاک سازی مری بیشتری می شود. از طرفی اسفنکتر فوقانی مری نیز در هنگام خواب آتونیک می شود که اجازه دسترسی آزاد مواد ریفلاکس شده به راه های هوایی را می دهد. تأخیر تخلیه معده منجر به افزایش بروز ریفلاکس پس از غذا به واسطه افزایش میزان TLESRs می شود. تأخیر تخلیه معده در شیرخواران و کودکان مبتلا به GER، به ویژه در کسانی که مبتلا به اختلالات عصبی هستند، ثابت شده است. تماس مری با اسید در بیماران مبتلا به GERD، به طور مستقیم بستگی به زمان تخلیه معده دارد. وجود فتق هیاتال، تعداد دفعات ریفلاکس را افزایش داده و منجر به تأخیر پاک سازی مری توسط جریان رتروگراد در محل اتصال معده به مری می شود. مواد ریفلاکس شده می تواند اسید، اسید ضعیف، غیر اسید، ترکیبی از گاز و مایع یا مایع خالص، با یا بدون صفرا باشد. عناصر مضر موجود در ریفلاکس شامل پپسین، نمک، اسید صفراوی و تریپسین هستند. دو مورد آخر بستگی به ریفلاکس دئودنوگاستریک و سپس گاستروازوفازیتال

دارند و در پیدایش تنگی و مری بارت دخیل هستند.

قسمت عمده اسید ریفلاکس شده به مری، توسط پریستالتیسم اولیه از مری تخلیه می شود، باقیمانده توسط بزاق بلعیده شده خنثی می گردد. پریستالتیسم ثانویه در پاسخ به اتساع مری توسط هوا یا آب ایجاد می شود و در طول خواب که پریستالتیسم اولیه کاهش می یابد، بسیار مهم است. بیماران ممکن است پریستالتیسم اولیه طبیعی، اما پریستالتیسم ثانویه غیر طبیعی داشته باشند. بنابراین، ریفلاکس غیر اسید که بعد غذا رخ می دهد، ممکن است به طور کامل پاک سازی نشده و باعث ناراحتی شود. ریفلاکس از راه های مختلف مانند میکرو آسپیراسیون یا التهاب با واسطه عصب واگ باعث علائم تنفسی می شود.

نقش اسفنکتر فوقانی مری در GERD و بیماری های مزمن تنفسی، التهاب حنجره، گرفتگی صدا، سرفه و غیره به اندازه کافی مورد مطالعه قرار نگرفته است. کودکان مبتلا به بیماری راه هوایی فوقانی یا تظاهرات گوش، حلق و بینی (ENT) تا حدودی از اختلال اسفنکتر فوقانی مری رنج می برند، در حالی که بیماران مبتلا به ازوفاجیت، دارای ریفلاکس عناصر مضر، مکانیسم پاک سازی ناکافی یا یک مقاومت ضعیف مخاط مری هستند.

اپیدمیولوژی:

ریفلاکس شیرخواری در ماه های اول زندگی آشکار شده و در حدود ۴ ماهگی به پیک خود می رسد و تا ۸۸٪ در ۱۲ ماهگی و تقریباً همگی تا ۲۴ ماهگی بهبود می یابد. بر اساس مطالعات انجام شده، شیوع علائم مختلف ریفلاکس معده به مری ۱/۸-۸/۲ درصد بوده است. شیوع GERD در بزرگ سالان در غرب حدود ۲۰-۱۰ درصد است. بر خلاف باورهای قبلی، به نظر نمی رسد GERD محدود به کشورهای غربی باشد. به نظر می رسد GERD در کودکان در سراسر جهان در حال افزایش است. هر چند معلوم نیست که آیا این افزایش ثانویه به افزایش تشخیص بیماری، افزایش چاقی و یا شرایط دیگر مسبب GERD باشد. شیوع بالاتری از GERD در میان کودکان مبتلا به اختلالات عصبی-عضلانی مانند دیستروفی عضلانی و فلج مغزی دیده می شود. کودکان مبتلا به سندرم داون نیز بنا به دلایل نامعلوم در معرض خطر GERD و اختلالات حرکتی مری هستند. این گروه از کودکان در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عوارض تنفسی مربوط به GERD هستند. همچنین به نظر می رسد GERD در کودکان مبتلا به چاقی و یا فیبروز کیستیک نسبتاً شایع است.

علائم و نشانه های ریفلاکس گاستروازوفازیال در کودکان دکتر مهران اسماعیلی^۱

ریفلاکس گاستروازوفازیال (GER) یا برگشت غیر اختیاری محتویات معده به مری، یک پروسه فیزیولوژیک است که در همه انسان ها چندین بار در روز به خصوص پس از غذا اتفاق می افتد. اکثر اپیزودهای ریفلاکس کوتاه مدت، بدون علامت و محدود به انتهای مری می باشد. GER فیزیولوژیک ریفلاکسی است که هیچ گونه علامتی ندارد و یا در ماه های اول عمر به صورت رگورژیتاسیون می باشد و یا ممکن است گاهی با استفراغ همراه باشد.

علائم کلینیکی :

GERD ریفلاکسی است که همراه با صدمات مخاطی و یا علایمی است که به اندازه ای زیاد یا شدید می باشند که بر کیفیت زندگی اثر می گذارند. در کودکان کم سن از آن جا که بیان علایم وجود ندارد؛ تعیین آن که چه زمانی علایم مسئله ساز هستند، مشکل است. کودکان سالم و بیمار گاهی به جز در فرکانس؛ مدت و شدت GER تفاوتی با هم ندارند. چنان چه کلیرنس مری به میزان کافی نباشد، خنثی سازی اسید ناکافی باشد، تخلیه معده با تاخیر باشد، اختلالات آناتومیک مانند هرنی هیاتال موجود باشد و یا در ترمیم اپی تلیال اختلالی وجود داشته باشد، ریفلاکس پاتولوژیک می گردد. از این رو باید بین واژه های GERD, Regurgitation, Vomiting و Rumination تفاوت قایل شد. علایم بالینی بیماری GERD بسته به سن متفاوت است. علایم غیرتپیک شامل درد اپیگاستر، تهوع، نفخ، سسکه، سرفه مزمن، آسم، درد قفسه سینه و گرفتگی صدا مسؤل ۳۰٪ تا ۶۰٪ تظاهرات GERD می باشد. همراهی احتمالی بین GERD و آسم، پنومونی، برونشکتازی، سینوزیت و حملات شبیه به آپنه (تهدید کننده جان کودک)، لارنگوتراکئیت و پوسیدگی های دندان وجود دارد اما میزان و علت این همراهی مشخص نیست. پزشک باید آگاه باشد که تمامی موارد برگشت محتویات معده در شیرخواران و کودکان کم سن الزاماً GERD و GER نمی باشند. استفراغ صفراوی، خون ریزی های گوارشی، استفراغ های جهنده مداوم، کاهش وزن و یا وزن نگرفتن، اسهال، یبوست، تب، لتارژی، هپاتو اسپلنومگالی، تندرns شکمی و یا اتساع شکمی باید احتمال یک تشخیص افتراقی دیگر را مطرح کند. فونتال برجسته، ماکرو و میکروسفالی و تشنج، احتمال وجود سندرم های ژنتیک و متابولیک را بالا می برد.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تشخیص ریفلاکس معده به مری

دکتر سید علی جعفری^۱

مقدمه:

ریفلاکس معده به مری یا همان عبور محتویات معده به مری یک فرآیند فیزیولوژیک طبیعی است که در شیر خواران، کودکان و بزرگ سالان سالم رخ می دهد. هنگامی که این اپی زودهای ریفلاکس همراه با نشانه های بالینی یا عوارض باشد، از آن به عنوان یک بیماری یاد می شود. طیف علایم و نشانه های ریفلاکس در کودکان، با سن طفل تغییر می کند. تظاهر بالینی اصلی ریفلاکس در دوره شیر خوارگی رگورژیتاسیون می باشد که عبارت است از ورود مواد ریفلاکس شده به حفره دهان، اکثر اپی زودهای ریفلاکس در یک شیرخوار با رگورژیتاسیون همراه خواهد بود که البته با بالا رفتن سن تعداد آن کاهش خواهد یافت به طوری که بروز رگورژیتاسیون بعد از ۱۸ ماهگی نامعمول است. در سال های بعدی زندگی رگورژیتاسیون به صورت متناوب و کم، سوزش سردل و نیز علایم و نشانه های ازوفازیت، تظاهر بالینی اصلی ریفلاکس را تشکیل خواهند داد.

روش های تشخیصی:

شیوه ای که برای تشخیص ریفلاکس معده به مری به کار می رود تا حد زیادی به سن و تظاهر بالینی آن بستگی دارد. از جمله روش های تشخیصی می توان به موارد ذیل اشاره کرد.

۱- درمان تجربی: مهار ترشح اسید با یک مهارکننده پمپ پروتون و ارزیابی پاسخ بالینی حاصل شده در کودکانی که سوزش سردل بدون عارضه دارند، پیشنهاد می گردد. ارزش این شیوه در شیرخواران و کودکان کم سن پایین است چرا که در آن ها نشانه های ریفلاکس غیر اختصاصی است. مطالعات انجام شده در بزرگسالان این شیوه را یک برخورد تشخیصی مقرون به صرفه می داند.

۲- آندوسکوپی و هیستولوژی: آندوسکوپی فوقانی در بیمارانی با شواهد ازوفازیت و گاستریت شامل کودکانی با هماتمز و یا درد شکمی اپی گاستر که به درمان تجربی پاسخ ندهد و یا سریعاً عود کند، اندیکاسیون دارد. مزیت اصلی آندوسکوپی امکان انجام بیوپسی و ارزیابی بافت شناسی جهت تشخیص مواردی همچون ازوفازیت ائوزینوفیلیک، آلرژیک، عفونی و مری بارت است.

۳- pH مانیتورینگ یا ایمپدانس مانیتورینگ:

در pH مانیتورینگ مری، فرکانس و طول مدت مواجهه مری با اسید و نیز ارتباط این مواجهه با سمپتوم ها ارزیابی می گردد. در این شیوه یک میکروالکتروود که دارای سنسور pH است، در قسمت تحتانی مری قرار می گیرد و مواجهه با اسید در دیستال مری را در مدت مانیتورینگ ثبت می کند. هر چه زمان مانیتورینگ طولانی تر باشد، قابل اعتماد تر است. بیان نتایج به صورت اندکس ریفلاکس یعنی درصدی از زمان که pH مری کمتر از ۴ است، بسیار با ارزش در نظر گرفته می شود. در بعضی مراکز pH مانیتورینگ مری در ترکیب با ایمپدانس مانیتورینگ چند کاناله انجام می شود. در شیوه اخیر اپی زود های ریفلاکس قلیایی یا اسیدی ضعیف نیز سنجش می گردند. از جمله موارد کاربرد pH مانیتورینگ یا ایمپدانس مانیتورینگ می توان به ریفلاکس با سمپتوم های آتپیک مثل نشانه های حنجره ای یا آسم، عدم پاسخ سمپتوم های ریفلاکس به درمان دارویی یا جراحی و شیرخواران با حملات آپنه اشاره کرد. در مورد آخر بهتر است pH مانیتورینگ در همراهی با پلی سمنوگرافی انجام شود. در pH مانیتورینگ اختلالات آناتومیک یا حضور و شدت ازوفازیت سنجیده

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نمی شود و از سویی انجام آن در کودکان کم سن و غیر همکار بسیار مشکل است.

۴- رادیوگرافی با باریوم: این شیوه در تشخیص ریفلاکس حساس و اختصاصی نیست. اندیکاسیون انجام آن هنگامی است که به حضور یک ضایعه آناتومیک مظنون هستیم (مثلاً در موارد دیسفاژی، ادینوفاژی و وجود استفراغ های صفاوی).

۵- لاواژ برونکوالوئولار: در این شیوه در صورت وجود آسپیراسیون مکرر درصد بالایی از ماکروفاژهای محتوی لیپید شناسایی می شود. این تکنیک حساسیت و ویژگی پایینی دارد و در مجموع برای تشخیص ریفلاکس مفید نیست.

۶- سینتی گرافی هسته ای: در این روش فرمولا یا ماده غذایی نشان دار با تکنسیوم توسط بیمار بلع می شود سپس توزیع ایزوتوپ در معده، مری و ریه ها سنجیده می شود. مزیت آن در مقایسه با pH مانیتورینگ، توانایی آن در نشان دادن ریفلاکس غیر اسیدی و نیز ارزیابی سرعت تخلیه معده است اما حساسیت آن در تشخیص ریفلاکس اسید ضعیف است و در مجموع در تشخیص و مدیریت ریفلاکس کودکان جایگاه محدودی دارد.

۷- مانومتري مری: در تشخیص ریفلاکس کودکان نقش محدودی دارد. شاید تنها جایگاه انجام آن قبل از اقدام به جراحی آنتی ریفلاکس است تا ارزیابی عملکرد پرستالتیک برای رد اختلالات حرکتی اصلی و اولیه مری صورت پذیرد.

شیوه تشخیصی ارجح :

رویکرد تشخیصی ارجح بر اساس سن بیمار، نوع و شدت علائم بالینی متغیر خواهند بود.

استفراغ و رگورژیتاسیون مکرر: کودکی که تنها تظاهر بالینی وی استفراغ و رگورژیتاسیون مکرر باشد و از سایر جهات سالم است در صورتی که سن بالاتر از ۱۸ ماه داشته باشد باید با رادیوگرافی دستگاه گوارش فوقانی با ماده حاجب مورد ارزیابی قرار گیرد. هدف از این ارزیابی رد اختلالات آناتومیک است. البته در این راستا آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی همراه با بیوپسی جهت رد التهاب های مخاطی ناشی از آلرژی غذایی نیز پیشنهاد می گردد. پر واضح است که علل متابولیک و نورولوژیک را نیز باید رد کرد.

سوزش سردل: کودکان و نوجوانانی که این علامت تظاهر بیماری آن ها می باشد را می توان به صورت تجربی با تغییر در شیوه زندگی و تجویز مهار کننده اسید درمان کرد و تشخیص داد. عدم بهبود سمپتوم ها، انجام آندوسکوپی با بیوپسی را پیشنهاد می کند.

دیسفاژی: در بیماران مراجعه کننده با این سمپتوم انجام رادیوگرافی با کنتراست و آندوسکوپی را باید در نظر گرفت.

آسم و سرفه مزمن: در این تظاهر بالینی انجام pH مانیتورینگ روشی مطلوب است. هر چند بسیاری از صاحب نظران در صورت وجود تظاهرات بالینی سازگار با ریفلاکس در فرد مبتلا به آسم، تجویز تجربی یک مهار کننده اسید و ارزیابی پاسخ درمانی را ترجیح می دهند. نتیجه گیری: نوع تظاهر بالینی ریفلاکس معده به مری و سن مراجعه بیمار، عوامل اصلی تعیین کننده انتخاب روش تشخیصی خواهند بود.

مشکلات تشخیصی GER

دکتر مهران حکیمزاده^۱

تشخیص ریفلاکس در بالغین براساس شرح حال بوده، اما در کودکان زیر ۸ سال گرفتن شرح حال ریفلاکس مشکل می باشد. بررسی ها نشان داده اند که با استفاده از پرسش نامه های تشخیصی، ۲۶٪ از شیرخواران مبتلا به GERD تشخیص داده نمی شوند و از طرفی در ۸۱٪ از شیرخواران با بررسی pH و هیستولوژی مری نرمال، این روش مثبت می شود، به عبارت دیگر می توان گفت که ارتباط کمی بین اطلاعات به دست آمده از پرسش نامه ها با دیگر اقدامات تشخیصی برای ریفلاکس وجود دارد.

رادیوگرافی با باریوم و سونوگرافی در بررسی ریفلاکس بعد از غذا کمک کننده بوده ولی اطلاعات اندکی در مورد تخلیه معده در اختیار قرار می دهند و مقادیر نرمال آن ها نیز مشخص نشده است. استفاده از باریوم در تشخیص اولیه توصیه نشده و بیشترین کمک آن در تعیین ابنورمالی های آناتومیک مانند وجود تنگی یا آشالازی است. نتایج سونوگرافی نیز به فرد انجام دهنده بستگی داشته و ارتباط بین ریفلاکس دیده شده در سونوگرافی و علائم بیمار مشخص نشده اند.

آندوسکوپی امکان مشاهده مستقیم مخاط مری را فراهم کرده، عوارض ماکروسکوپی ریفلاکس مانند زخم، تنگی و فتق هیاتال را مشخص می کند. وجود قرمزی در قسمت انتهایی مری، یک یافته طبیعی در شیرخواران کوچک (به دلیل زیاد بودن عروق خونی کوچک) است. آندوسکوپی نرمال در موارد با ریفلاکس شایع بوده و ارتباط کمی بین شدت علائم و وجود یا عدم وجود ازوفازیت گزارش شده است. شواهد ناکافی در مورد استفاده از هیستولوژی جهت تشخیص GERD وجود دارد.

کنترل pH متری ۲۴ ساعته مری تنها در تعیین وقوع و طول مدت ریفلاکس های اسیدی کمک کننده بوده در حالی که ایمپدانس قادر به اندازه گیری تمام موارد ریفلاکس است. به عبارت دیگر فقط ریفلاکس های اسیدی ایجاد علائم در فرد نمی کنند و از طرفی تمام ریفلاکس های اسیدی نیز علامت دار نیستند. استفاده از pH متری در ارزیابی درمانی کاهش ریفلاکس های اسیدی کمک کننده است. اما بیشترین اندیکاسیون استفاده از pH متری و ایمپدانس در تعیین ارتباط بین وجود ریفلاکس و بروز علائم در فرد می باشد. به نظر می رسد که ایمپدانس در بیماران با علائم ریفلاکس کارایی بیشتری دارد ولی در تعیین ازوفازیت کمک کننده نیست. بیشترین کمک ایمپدانس در تعیین وجود ارتباط بین علائم بیمار و بروز ریفلاکس بوده که البته ارتباط بین یافته ها و ارزش آنها در کودکان نسبت به بالغین محدودتر می باشد. قیمت بالای این وسیله و الکترودهای آن، زمان مورد نیاز جهت ارزیابی و بررسی آن از جمله مشکلات استفاده از ایمپدانس می باشد.

به نظر می رسد که هر یک از تکنیک های تشخیصی ریفلاکس، جنبه های مختلف تشخیص ریفلاکس را بررسی می کنند. بنابراین وجود ارتباط کم بین نتایج به دست آمده در روش های مختلف تعجب آور نمی باشد. هیچ تکنیک تشخیصی همیشه بهترین نیست، چون شرایط کلینیکی هر بیمار می تواند متفاوت از بقیه باشد. اگر به دنبال وجود ازوفازیت باشیم، آندوسکوپی به همراه بیوپسی بهترین روش تشخیصی است ولی اگر هدف تعیین ریفلاکس های اسیدی باشد، pH متری ۲۴ ساعته توصیه می شود. اگر به دنبال تعیین نوع ریفلاکس باشیم، ایمپدانس انتخاب ارجح است و می تواند ریفلاکس های اسیدی ضعیف و قلیایی را نیز مشخص نماید.

۱. هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

درمان ریفلاکس گاستروازوفازیال کودکان

دکتر حمید رضا کیانی فر^۱

در نوزادان سالم و کودکان، ورود مواد غذایی از معده به سمت مری می تواند یک پروسه نرمال باشد. در چنین مواردی فرد هیچگونه علائمی ندارد و مدت ورود غذایی کوتاه است، همچنین آزار و صدمه ای به مری وارد نمی شود. هرگاه ورود مواد غذایی از معده به مری دارای علامت باشد، اصطلاح GERD به کار می رود و بسته به سن کودک علائم می تواند تغییر کند. هر چند درمان های متفاوتی برای پیشگیری و بهبود عوارض و علائم GERD ذکر شده است اما درمان مناسب بستگی به سن، مدت و شدت علائم، نوع علامت ایجاد شده و نیز پاسخ اولیه به درمان دارد.

به طور خلاصه درمان GERD به صورت زیر دسته بندی می شود:

الف) تغییر سبک زندگی (lifestyle): شامل پرهیز از مصرف غذاهای خاص و وضعیت مناسب فرد می باشد که در بزرگسالان به طور نسبی سبب بهبود علائم ریفلاکس می شود.

ب) درمان های سرکوب کننده اسید معده: براساس منطق درمان های مطمئن و مناسبی هستند. مهار کننده های پمپ پروتونی مناسب ترین درمان برای سرکوب کوتاه مدت و همچنین دراز مدت اسید هستند و برای درمان ازوفازیت و علائم آسم ناشی از ریفلاکس مناسب هستند.

ج) درمان با پروکینتیک ها باعث افزایش خروج مواد از معده و یا بهبود عملکرد LES می شوند و سبب بهبود ریفلاکس های اسیدی و غیر اسیدی می شوند. از این جهت که بی ضرری آن ها در کودکان اثبات نشده است، به عنوان درمان روتین در کودکان توصیه نمی شوند.

د) سوزش و درد قفسه سینه: در کودکان با سوزش قفسه سینه، تغییر life style شامل کاهش وزن، عدم تماس با دود سیگار، بالا قرار گرفتن سر در موقع خواب و عدم مصرف شکلات، کافئین غذاهای تند و ... توصیه می شود. در موارد متوسط تا شدید و عدم پاسخ به تغییر روش زندگی توصیه به درمان با H_2 بلوکر یا PPI برای ۴-۲ هفته می شود و در موارد مقاوم توصیه به انجام آندوسکوپی می شود.

ه) ازوفازیت: برای کودکان مبتلا به ازوفازیت تشخیص داده شده با آندوسکوپی درمان با PPI توصیه می شود. تغییر سبک زندگی نیز در کنار درمان باید مدنظر قرار گیرد. مدت درمان ۸-۴ هفته و بسته به شدت باقی ماندن علائم بررسی مجدد توصیه می شود. در مواردی که ازوفازیت آروزیو وجود دارد بهتر است آندوسکوپی ۶-۳ ماه بعد انجام شود. در موارد ازوفازیت مزمن، درمان طولانی مدت توصیه می شود. درمان با H_2 بلوکر در مواردی توصیه می شود که بتوان به صورت دوره ای درمان را انجام داد و علائم خفیف است.

و) دیس فازی: اگرچه GERD می تواند سبب دیس فازی شود، اما در فرد مبتلا به دیس فازی توجه به ازوفازیت اتوزینوفیلیک و دارویی و نیز دیس موتیلتی باید مد نظر باشد. در موارد اودینوفازی باید توجه به CMV، هرپس و کاندیدا باشد. در موارد دیس فازی و اودینوفازی درمان تجربی GERD مجاز نیست.



اسهال مزمن

کلیات و اپیدمیولوژی اسهال مزمن در کودکان

دکتر زهره کاوه منش^۱

در صورتی که دفع اسهالی بیش از ۱۴ روز طول بکشد اسهال پایدار تلقی می شود. اگر این دفع اسهالی بیش از ۴ هفته به طول انجامد به آن اسهال مزمن گفته می شود. از نظر تعریف اسهال به دفع مدفوع آبی که حداقل سه بار در روز تکرار شود، گفته می شود. البته از نظر علمی هرگاه حجم دفعی مدفوع در روز بیش از ۱۰ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن یا بیش از ۲۰۰ گرم در کودکان بزرگتر باشد، به آن اسهال گفته می شود. البته استفاده از این ارقام در عمل مقدور نمی باشد.

برخی شروع اسهال پایدار را ناگهانی و شروع اسهال مزمن را تدریجی بیان نموده اند. به طور کلی اسهال پایدار یا مزمن در ۳ تا ۵ درصد جمعیت کودکان ممکن است به وقوع پیوندد. به طور کلی اسهال مزمن و پایدار در جنس مذکر شایع تر است. وقوع اسهال پایدار در کشورهای توسعه یافته اصولاً کمتر از کشورهای در حال توسعه می باشد.

اساس پاتوفیزیولوژیک اسهال جذب ناکافی آب از لومن روده ناشی از کاهش سرعت جذب آب خالص (به علت اختلال در جذب الکترولیت ها یا افزایش ترشح الکترولیت ها می باشد). حتی اگر جذب آب یک درصد هم کاهش یابد ممکن است منجر به اسهال شود. در کشورهای توسعه یافته، علل غیر عفونی اسهال در ایجاد اسهال مزمن نقش بیشتری دارند. البته طیف وسیعی از علل مثل اسهال عفونی، فونکسیونل و بیماری های ارثی نظیر اختلالات تنظیم سیستم ایمنی، اختلالات جذب مواد غذایی یا عملکرد سد مخاطی و جذب مواد غذایی ممکن است منجر به اسهال شود.

اسهال فونکسیونل اسهالی است که با دفع بدون درد مدفوع با حجم زیاد و شل بیش از سه بار در روز و در ساعات بیداری شیرخواران و کودکان سنین پیش از دبستان رخ می دهد، بدون این که موجب اختلال وزن گیری طفل شود. علت شناخته شده ای برای آن ذکر نشده، ولی عارضه خوش خیمی است و به آن اسهال نوپایان یا اسهال غیراختصاصی مزمن کودکان گفته می شود. در این کودکان معمولاً مدفوع صبحگاهی نیمه شل است و به تدریج در طی روز از قوام اسهال کاسته می شود. خوشبختانه همگی ایشان از ۴ سالگی به بعد مدفوع طبیعی پیدا می کنند. در برخی این اسهال همراه مصرف آب میوه زیاد یا کربوهیدرات های با خاصیت اسموتیک زیاد است. در این بیماران محدودیت رژیم غذایی از این نظر به بهبود ایشان کمک خواهد نمود. توصیه می شود از مصرف آب سیب، آلو و گلابی خودداری کنند. افزایش میزان چربی به ۳۵ تا ۵۰ درصد کل کالری دریافتی نیز ممکن است کمک کننده باشد.

بیشتر عفونت های منجر به اسهال در کودکان سالم کمتر از ۱۴ روز بهبود می یابند و منجر به اسهال پایدار نمی شوند. اما در برخی از بیماران دچار گاستروانتریت حاد می تواند با آسیب مخاطی روده باریک منجر به اسهال پایدار شده که آن را Post-entritis Syndrome می نامند. مکانیسم این نوع اسهال به خوبی معلوم نیست. قبلاً تصور می شد که حساسیت به آنتی ژن های غذایی و کمبود ثانویه دی ساکاریداز (مثل لاکتاز) ممکن است در ایجاد این سندرم دخالت داشته باشد. در برخی موارد ممکن است تجویز پروبیوتیک ها به بهبود آن کمک نماید. همان باکتری هایی که در افراد سالم موجب اسهال حاد می شوند (مثل کمپیلوباکتر)، ممکن است در افراد دچار نقص ایمنی

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه ...

سبب اسهال مزمن شوند. در کودکانی که اخیراً آنتی بیوتیک دریافت کرده اند باید به فکر کلستریديوم دیفیسیل باشیم که ممکن است سبب کولیت پسو دو ممبرانو شود. می توان با بررسی توکسین A و B کلستریديوم اقدام به رد این بیماری نمود.

پارازیت های روده ای علت شایعی برای اسهال مزمن در کشورهای توسعه یافته نیستند، مگر بیمار دچار نقص ایمنی باشد. در این موارد به خصوص باید به فکر ژیا ریدیوزیس باشیم. هر گاه در بیمار دچار اسهال مزمن متوجه وجود یک پارازیت روده ای خاص شویم، باید اقدام به درمان کنیم، هر چند که ممکن است عامل اسهال مزمن نباشد.

تجویز درمان اولیه ضد باکتری یا پارازیتی در بیماران دچار اسهال مزمن توصیه نمی شود، مگر در شرایط خاص در کشورهای توسعه یافته. در شرایط نقص ایمنی نیز ممکن است با اسهال مزمن روبرو شویم مثلاً اسهال مزمن ممکن است نشانه ای از بیماری HIV باشد. در این گونه موارد باید به فکر عفونت هایی مثل کریپتوسپوریدیوم، ایزوسپورا بلی و سیکلوسپورا باشیم. حتی ایشان مستعد به ابتلای مزمن به انتروزن های معمولی مثل روتاویروس هستند. در صورتی که کودکی با انتروزن های غیر معمول دچار اسهال مزمن شود یا عفونت های مکرر و متعدد روده ای پیدا کند، باید از نظر نقص ایمنی بررسی شود. گاهی ممکن است در افراد دچار نقص ایمنی واکسن های زنده ضعیف شده ویروسی سبب اسهال مزمن شوند.

بیماری سلیاک منجر به التهاب روده باریک با واسطه ایمنی می شود. این بیماری به واسطه وجود گلوتن موجود در غذا ایجاد می شود و نسبتاً شایع بوده و نیم تا یک درصد از افراد جوامع مبتلا به این بیماری هستند. اگر چه ممکن است بیماری علایم دیگری داشته باشد ولی اغلب با اسهال مزمن در اواخر شیرخوارگی یا اوایل کودکی خود را نشان می دهد. بیماری التهابی روده معمولاً با اسهال مزمن با یا بدون خون خود را نشان می دهد. معمولاً شروع اسهال در این بیماران تدریجی است و بیشتر در اواخر کودکی تا بزرگ سالی شروع می شود. انتروپاتی آلرژیک پاسخ غیر طبیعی سیستم ایمنی به پروتیین موجود در مواد غذایی نیز ممکن است سبب پروکتیت، کولیت یا انتروپاتی شود. کولیت و پروکتیت آن منجر به وجود خون در مدفوع می شود ولی انتروپاتی آن خون در مدفوع نمی دهد. در مبتلایان معمولاً شروع اسهال تدریجی است. گاستروانتریت ائوزینوفیلیک نیز یک بیماری التهابی دستگاه گوارش است که می تواند هر جای دستگاه گوارش را درگیر نماید. بیشتر موارد با آلرژی های غذایی همراه است و ممکن است به صورت اسهال مزمن خونی یا غیر خونی خود را نشان دهد. کولیت های کلاژنوز یا میکروسکپیک نیز از دلایل اسهال مزمن هستند، اگر چه در اطفال بسیار نادر هستند و بیشتر در بالغین گزارش شده اند. معمولاً در ایشان رسوب باند ضخیم کلاژنی را در زیر اپی تلیوم می توان در زیر میکروسکپ دید. انتروپاتی های اتوایمون بیماری های نادری هستند که با اسهال شدید در دوران شیرخوارگی و اوان کودکی مشخص می شوند. ممکن است همراه اسهال، دیابت، درماتیت و اندوکرینوپاتی نیز داشته باشند. در بررسی ایشان ممکن است آنتی بادی ضد انتروسیت یافت شود. برخی اوقات اسهال مزمن چرب وجود دارد. در این موارد به خصوص باید به فکر برخی بیماری های خاص نظیر نارسایی پانکراس مثل CF، شوآخن دیاموند، سندرم پیرسون و جانسن بیلزارد باشیم. بیمارانی که ایلئوم ترمینال ایشان برداشته شده است نیز به علت اختلال جذب املاح صفراوی ممکن است دچار اسهال ترشحی شوند. بیمارانی که کله سیستکتومی شده اند هم ممکن است به علت ترشح مداوم صفرا به روده باریک، اگر بیش از ظرفیت باز جذب ایلئوم ترمینال باشد، دچار اسهال مزمن کلر تیک شوند.

دفع پروتیین از راه دستگاه گوارش نیز ممکن است سبب هیپو آلبومینمی، کاهش ایمونوگلوبولین های سرم، ادم و حتی اسهال شود.

این دفع پروتیین ممکن است به علت آسیب مخاطی (نظیر آنچه در بیماری التهابی روده رخ می دهد) یا به علت افزایش نفوذپذیری مخاطی (مثل بیماری سلیاک) باشد و منجر به نشت از لومن روده و کاهش جذب ویتامین های محلول در چربی شود. لنفانژکتازی اولیه روده با گشادی مجاری لنفاوی روده به صورت منتشر یا موضعی مشخص می شود. این حالت ممکن است ارثی یا ثانویه به عفونت های روده ای، کموتراپی و یا مواد سمی باشد.

انسداد یا اختلالات حرکتی روده نیز می تواند منجر به اسهال مزمن شود. بیماری هیرشپرونک در این دسته قرار دارد که بر خلاف تصور عموم که سبب یبوست می شود می تواند سبب اسهال تهدید کننده حیات و مگاکولون توکسیک نیز بشود. انسداد کاذب روده نیز که معمولاً خود را با یبوست نشان دهد ممکن است با اسهال تظاهر نماید.

تشخیص اسهال مزمن دکتر فرزانه معتمد^۱

اسهال در کودکان همواره از اهمیت خاصی برخوردار است. صرف نظر از عوارض فوری و آنی اسهال حاد از جمله اختلال آب و الکترولیت و اسید و باز که عامل مورتالیته در جریان این گونه اسهال ها می باشند، همواره ما از مزمن شدن اسهال و به عبارت دیگر اسهال *persistant* یعنی طول مدت < ۳ هفته که عامل بزرگ سوء تغذیه و مرگ و میر ناشی از آن به ویژه در کشورهای در حال توسعه می باشد؛ بسیار نگران هستیم. شاخص های مهم در جریان بررسی یک اسهال از این قرار است: آیا اسهال حاد است یا مزمن؟ آیا از زمان تولد آغاز شده است؟ آیا کودک سالم و دارای رشد مناسب می باشد؟ یافته های بارز در سابقه و معاینات کودک چیست؟

شایع ترین و مهم ترین علت اسهال غیر قابل کنترل در دوره ی شیرخواری، آتروفی مخاط ثانویه به صدمه مخاطی توسط یک عامل عفونی یا آلرژن است. این حالات سبب اسهال آبکی، سوء جذب الکترولیت ها و مواد مغذی (کربوهیدرات و چربی) و گاهی افزایش ترشح از مخاط روده می شوند. عدم تحمل به پروتیین شیرگاو، سویا و غیره می توانند سبب بروز انتروکولیت آلرژیک در شیرخواران شوند. بررسی سابقه و شرح حال شامل سیر پری ناتال از جمله یبوست، CF، سابقه اعمال جراحی قبلی (سندرم روده کوتاه، رزکشن ایلئوم ترمینال) و سابقه خانوادگی بیماری هایی از جمله سلیاک و IBD مهم می باشد.

توجه به سابقه و نوع رژیم دریافتی، تیپ اسهال، وزن قبلی و نمودار رشد بیمار، علایم حیاتی، وضعیت توده عضلانی و چربی زیر جلدی، مرحله ی بلوغ، تکامل سایکوموتور، وضع پوست به خصوص سوختگی منطقه ی پری آنال، معاینه گوش و حلق و بینی، معاینه شکم از لحاظ ارگانومگالی، تندرئس و معاینه رکتوم از اهمیت خاصی برخوردار هستند. علایم خطر در بیمار دچار اسهال مزمن که بیانگر پاتولوژی جدی می باشند شامل وجود خون، خلط و اسید در مدفوع (راش دور مقعد)، اسهال شبانه، کاهش وزن و علایم همراه از جمله تب، راش و آرتریت هستند.

بررسی اولیه یک اسهال مزمن قدم به قدم شامل موارد زیر می باشند:

قدم اول: سابقه (مدت < ۳ هفته اسهال)، پاترن و فرکانس دفع (آیا شبانه هست یا خیر؟)، تیپ اسهال: آیا آبکی، کف آلود، خلطی، خونی یا چرب است؟ و یا حاوی مواد هضم نشده می باشد؟

آیا علایم همراه دارد؟ از جمله کرامپ شکمی، نفخ، تب و علایم خارج گوارشی، سابقه رژیم غذایی دریافتی چیست؟

قدم دوم: معاینه شامل پارامترهای رشد، مخاطات (زخم های دهانی)، اتساع شکم، وجود توده در شکم، آنومالی های رکتوم، علایم مفصلی ریوی، کبدی، چشمی و جلدی وجود دارند یا خیر

قدم سوم: پارامترهای التهابی، وضع الکترولیت ها، آنمی، ویتامین های محلول در چربی، افزایش ترانس آمینازها، بیلی روبین و اسیدهای صفراوی، افزایش آنزیم های پانکراس، کاهش سطح آلبومین، کاهش تری گلیسرید و کلسترول سرم، افزایش سطح TIG Ab و یا EMA Ab و کشت مدفوع

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان - استاد دانشگاه تهران

اقدامات بعدی جهت ارزیابی علل اسهال مزمن شامل موارد زیر هستند:

- ارزیابی پارامترهای آلرژی از جمله IgE و وضع سایر ایمونوگلوبولین های سرم، تست RAST
- چک سطح ویتامین های A، E، D، B12، Ca، فولات، فریتین
- چک تست های عملکرد تیروئید، بررسی استئاتوکریت و رنگ آمیزی سودان ۳ جهت تعیین میزان چربی مدفوع، بررسی میزان الاستاز مدفوع، ارزیابی چربی ۷۲ ساعته مدفوع، a1 آنتی تریپسین مدفوع، اسموتیک گپ مدفوع
- تست های تنفسی شامل تست تنفسی لاکتوز C13، تست تنفسی لاکتوز H2 و تست تنفسی تری گلیسرید C13
- تست عرق
- عکس ساده شکم جهت ارزیابی کلسیفیکاسیون آدرنال (بیماری ولمن)
- فالوترو و ترانزیت روده باریک
- اسکن WBC

تست های تهاجمی: در مرحله بعدی قرار دارند که شامل: آندوسکوپی به همراه بیوپسی روده باریک جهت رد سلیاک

- سیگموئیدوسکوپی با بیوپسی جهت رد کولیت التهابی یا آلرژیک

- ایلئو کولونوسکوپی با بیوپسی جهت رد IBD

- انتوباسیون اثنی عشر جهت ارزیابی صفرا و آنزیم های پانکراس

- آنورکتال مانومتری / بیوپسی عمقی رکتوم جهت رد بیماری هیرشپرونک

- در زمانی که با استئاتوره یا اسهال چرب حجیم بدبو و رنگ پریده مواجه هستیم می توان از بررسی های زیر کمک گرفت.

- ارزیابی ویتامین های محلول در چربی، تری گلیسرید، کلسترول، هموگلوبین، آلبومین و پارامترهای التهابی، تست عرق (در موارد مشکوک آنالیز ژنتیک موتاسیون $\Delta F508$)، بیوپسی روده باریک جهت رد سلیاک و آبتالیپوپروتینمی و در نهایت ارزیابی میزان ترشح آنزیم های پانکراس با و بدون تحریک، از طریق انتوباسیون اثنی عشر می توانند کمک کننده باشند. این مطلب کاملاً ثابت شده است که تغذیه انترال جهت ترمیم مخاط ضروری است و تغذیه وریدی مطلق و طولانی سبب بروز یک سیکل معیوب در بازسازی مخاطی خواهد شد.

تشخیص افتراقی اسهال مزمن:

همان گونه که قبلاً اشاره شد شایع ترین علت اسهال مزمن در شیرخواران، علل عفونی و سوء جذب و آتروفی مخاط متعاقب آن می باشند. به علاوه آلرژی و سوء تغذیه نیز به این مطلب دامن می زنند. از علل مادرزادی آتروفی ویلوس می توان به بیماری انکلوزیون و انتروپاتی Tufting اشاره نمود.

عیوب متابولیک از جمله اسهال مادرزادی ترشح کلراید که سبب اسهال ترشچی شدید آبکی با آلکالوز متابولیک می شود، نقایص تعویض سدیم با هیدروژن، آبتالیپوپروتینمی، سوء جذب فولات و B12، گالاکتوزمی، تیروزینمی، ولمن، آکرودرماتیت انتروپاتیکی می توانند به صورت مادرزادی از اوایل تولد سبب اسهال گردند.

از موارد سوء جذب کربوهیدرات می توان به سوء جذب گلوکز، گالاکتوز، نقص لاکتاز و سوء جذب فروکتوز اشاره نمود.

از پاتولوژی های روده باریک سلیاک، اسپروی تروپیکال، ویپل، لنفانژکتازی، گاستروآنتریت ائوزینوفیلیک، کمبود انتروکیناز، سندرم

روده کوتاه، ایسکمی، لنفوم روده و اختلالات حرکتی شامل سندرم سودوایستراکشن را باید در نظر داشت. مشکلات پانکراس شامل بیماری CF و شواخمن، مشکلات کبدی مسبب کلستاز، نقایص ایمنی اولیه و ثانویه، IBD، ایمپاکشن مدفوع منجر به بی اختیاری حاصل از overflow (در جریان هیرشسپرونک و یبوست عملکردی) همگی می توانند با مکانیسم های متفاوت سبب بروز اسهال مزمن گردند. پرخوری و زیاد خوردن مایعات شیرین (آبمیوه)، عامل بروز اسهال نوبایان می باشد. علل غیر گوارشی شامل هیپرتیروییدی، گانگلیونوروما، نورویلاستوما و غیره نیز می توانند از علل مسبب اسهال مزمن باشند. در این موارد هیپوکالمی اغلب وجود دارد و این علامت یک معیار بارز جهت اسهال های حاصل از تومور خواهد بود.

چالش های تشخیصی در اسهال مزمن دکتر الهام طلاچیان^۱

انتخاب استراتژی مناسب برای تشخیص اسهال مزمن در کودک به تظاهر بیماری بستگی دارد. در اغلب موارد، شرح حال کامل و معاینه ی فیزیکی طیف تشخیصی را محدود می سازد. سن تظاهر بیماری و محل زندگی (مانند استعداد ژنتیکی آن جامعه) نیز از عوامل مهمی هستند که باید در نظر گرفته شوند. در کشورهای توسعه یافته، محتمل ترین علت در کودکان خردسال اسهال فونکسیونل (اسهال مزمن غیر اختصاصی یا اسهال نوپایان) است. در کودکان بزرگ تر و نوجوانان اسهال فونکسیونل با سندرم روده ی تحریک پذیر همراه است. بیماری سلیاک نیز نسبتاً شایع می باشد. اگر این تشخیص ها رد شد، سپس می توان سایر بررسی های تشخیصی را انجام داد.

شرح حال و معاینه ی فیزیکی: شرح حال دقیق اغلب به تشخیص کمک می کند.

• **زمان شروع:** شروع اسهال آبیکی از دوران نوزادی، اسهال مادرزادی را مطرح می کند. اسهال های مزمنی که متعاقب یک عفونت روی می دهند (شامل عدم تحمل لاکتوز متعاقب عفونت و اسهال ناشی از آنتی بیوتیک) شروع ناگهانی دارند. شروع تدریجی اسهال مزمن خفیف در نوپای سالم، اسهال فونکسیونل را مطرح می نماید. شروع نشانه های بیماری سلیاک بسیار متفاوتند، اما قبل از شروع غذاهای حاوی گلوتن روی نمی دهند.

• **ویژگی های مدفوع:** در اسهال فونکسیونل قوام مدفوع با گذشت زمان از صبح تا عصر شل تر می شود. مدفوع اسهالی شبانه، بیش تر علت زمینه ای ارگانیک را مطرح می کند. مدفوع حاوی خون آشکار یا مخفی، اسهال التهابی شامل عدم تحمل پروتئین رژیم غذایی، بیماری التهابی روده یا به ندرت عفونت مزمن با پاتوژن روده ای را مطرح می نماید.

• **سایر نشانه ها:** شرح حال تأخیر رشد یا کاهش وزن، احتمال سوء جذب (مانند بیماری سلیاک، فیبروز کیستیک)، هیپرتیروییدی یا آنورکسی نوروزا در کودک مدرسه ای یا نوجوان و شرح حال عفونت های مکرر، نقص ایمنی زمینه ای یا فیبروز کیستیک را مطرح می کند.

• **شرح حال خانوادگی بیماری های روده، بیماری های ارثی را مطرح کرده اما شرح حال خانوادگی منفی، بیماری سلیاک یا بیماری التهابی روده را رد نمی کند.**

• **درد شدید یا اتساع شکم به خصوص با وجود خون در مدفوع ممکن است به دلیل انسداد روده یا انتروکولیت باشد. این نشانه ها نیاز به ارزیابی فوری انسداد یا عفونت دارند.**

ارزیابی آزمایشگاهی

در حال حاضر، با ارزش ترین تست سرولوژی سلیاک آنتی بادی های ضد ترانس گلوتامیناز بافتی (anti-tTG) هستند که نتایج مثبت و منفی کاذب دارند. در مدفوع آبیکی می توان pH و غلظت الکترولیت های مدفوع را بررسی کرد.

شکاف اسموتیک مدفوع (osmotic gap) $= ([Na^+] + [K^+]) - 290$ ، سهم الکترولیت و غیر الکترولیت ها در احتباس آب در

۱. فوق تخصص گوارش و کبد کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

لومن روده را نشان می دهد.

در اسهال اسموتیک، غیر الکترولیت ها سبب احتباس آب می گردند. اگر رژیم غذایی حاوی قندهای احیاکننده (گلوکز، لاکتوز و فروکتوز) باشد، وجود مواد احیاکننده در مدفوع، سوءجذب کربوهیدرات را مطرح می کند.

خون مخفی و لکوسیت در مدفوع روند التهابی را نشان می دهند گرچه حساسیت و اختصاصی بودن آن ها کم است. برای مثال در بیماری التهابی روده و پاتوژن های روده ای و برخی موارد بیماری سلیاک و اسهال روتاویروس خون مخفی در مدفوع مثبت است. کالپروتکتین (calprotectin) مدفوع در التهاب روده افزایش می یابد اما نتیجه ی آن در رد یا تأیید قطعی بیماری خاصی کمک نمی کند.

استاندارد طلایی تشخیص سوءجذب چربی (steatorrhea) تخمین کمی دفع ۷۲ ساعته در حالی است که بیمار رژیم غذایی حاوی ۱۰۰ گرم چربی در روز مصرف می کند. چون جمع آوری چربی مدفوع ۷۲ ساعته مشکل است، تست کیفی به کار می رود که شامل رنگ آمیزی سودان III و acid steatocrit می باشد که حساسیت و قابل اعتماد بودن سودان به دلیل تفاوت در نحوه ی انجام و تفسیر آن کم است. سایر تست های تشخیصی بر مبنای ویژگی های بیمار و ملاحظات تشخیصی انتخاب می شوند. در موارد مشکوک به بیماری التهابی روده شمارش کامل سلول های خونی، آلبومین سرم و ESR یا CRP اندازه گیری می شود. بر اساس ظن بالینی، رادیوگرافی روده ی باریک با ماده ی حاجب و یا اندوسکوپي فوقانی و تحتانی انجام می شود. در موارد گاستروانتروباتی اتلاف پروتیین، اندازه گیری آلفا-۱ آنتی تریپسین مدفوع برای بررسی دفع پروتیین از مدفوع کمک می کند. در موارد مشکوک به فیروز کیستیک تست عرق انجام می شود. در نارسایی پانکراس، تست های غیر مستقیم عملکرد پانکراس شامل اندازه گیری الاستاز-۱ و/یا کموتریپسین مدفوع درخواست می شود که در نارسایی پانکراس کاهش می یابد. دقت تشخیصی این تست ها کم است. در اسهال جعلی (Factitious diarrhea) با شک به سوءمصرف مسهل، اندازه گیری اسمولالیتیه ی مدفوع کمک کننده است. اگر افزایش یافته باشد ($> 290 \text{ mosm/kg}$) وجود مسهل های اسموتیک در مدفوع را مطرح کرده و چنان چه کاهش یافته باشد ($< 290 \text{ mosm/kg}$) نمونه با آب یا ادرار رقیق آلوده شده است.

رویکرد تشخیصی

با توجه به شیوع بالای بیماری سلیاک و دردسترس بودن تست های غیر تهاجمی، حساس و اختصاصی این بیماری، تمام کودکان مبتلا به اسهال مزمن که گلو تن برای آن ها شروع شده، باید از این نظر بررسی شوند. غربالگری با تست های سرمی anti-tissue transglutaminase antibodies توصیه می شود. هم چنین، برای پرهیز از نتیجه ی منفی کاذب، سطح ایمونوگلوبولین A (IgA) سرم به طور هم زمان اندازه گیری می گردد.

اسهال فونکسیونل (chronic nonspecific diarrhea of childhood or toddler's diarrhea) با ویژگی های زیر همراه است:

- شروع اسهال بین ۶ تا ۳۶ ماهگی
- دفع بدون درد ≤ 3 بار مدفوع بی شکل و حجیم در روز
- دفعی که معمولاً در ساعات بیداری است
- تأخیر رشد وجود ندارد (به شرط دریافت کافی کالری)

پس از رد بیماری سلیاک، کودکانی که این ویژگی ها را دارا می باشند را می توان با تشخیص اسهال فونکسیونل تحت نظر گرفت. در

بعضی از موارد، علت آن دریافت بیش از حد کربوهیدرات های اسموتیک (مانند آب سیب، آب آلو و آب گلابی و غذاهای بدون قند حاوی سوربیتول یا مقادیر زیاد فروکتوز) و یا محدود کردن چربی در رژیم غذایی است. اگر شرح حال غذایی این احتمال را مطرح نماید، یک دوره ی محدود نمودن آب میوه ها و افزایش چربی رژیم غذایی حدود ۵۰-۳۵٪ کل کالری توصیه می شود. پاسخ به این مداخله ی تغذیه ای، تشخیص اسهال فونکسیونل را تأیید نموده و نیاز به بررسی های دیگر وجود ندارد. اگر کماکان تشخیص معلوم نباشد، در مرحله ی بعد سایر بررسی های تشخیصی براساس شرح حال و نوع مدفوع (آبکی، چرب یا التهابی) درخواست می شود. در بعضی از موارد، ترکیبی از این حالات مدفوع وجود دارد مانند اسهال ناشی از عفونت که التهابی و آبکی است. مشاهده ی مدفوع نیز می تواند کمک کننده باشد، اما تست های آزمایشگاهی معمولاً برای طبقه بندی دقیق ضرورت دارد.

محتوای آب مدفوع می تواند ناشی از روند ترشحاتی، اسموتیک یا هر دو باشد. افتراق این ها با اندازه گیری الکترولیت های مدفوع، pH، مواد احیا کننده و محاسبه ی اسموتیک گپ به طبقه بندی و مکانیسم مولد اسهال کمک می نماید. اسهال ترشحاتی معمولاً با دفع مدفوع حجیم آبکی همراه است و برخلاف اسهال اسموتیک، هنگام ناشتایی ادامه می یابد. اسهال ترشحاتی خالص نادر است و در برخی اسهال های مادرزادی، عفونت های روده ای و تومورهای نورواندوکراین روی می دهد. اسهال اسموتیک حجم کم تری ($>200 \text{ mL/day}$) دارد اما در صورت آسیب مخاطی ناشی از عدم تحمل لاکتوز متعاقب عفونت پایدار می گردد. وجود مواد احیا کننده یا $\text{pH} < 6$ مدفوع، سوء جذب کربوهیدرات را مطرح می کند. در اسهال اسموتیک، غلظت سدیم نسبتاً پایین ($>70 \text{ mEq/L}$)، $\text{pH} < 5/5$ و اسموتیک گپ بالا ($<125 \text{ mosm/kg}$) است. اسهال های ناشی از هر دو مکانیسم اسموتیک گپ بینابینی بین $125-50 \text{ mosm/kg}$ دارند.

وجود خون مخفی یا آشکار، لکوسیت در مدفوع یا افزایش کالپروتکتین (پروتیین لکوسیت ها) در مدفوع بیانگر اسهال التهابی است اما در موارد آسیب پوستی مانند راش ناحیه ی پوشک یا فیشر آنال، تست مثبت خون مخفی اسهال التهابی را مطرح نمی کند. موارد زیاد خون آشکار در مدفوع می تواند به دلیل منابع غیر التهابی خون در دستگاه گوارش مانند دیورتیکول مکل، پاتوژن های روده ای از جمله *C. difficile* و بیماری های التهابی مزمن هم چون بیماری التهابی روده و عدم تحمل پروتیین رژیم غذایی باشد.

برای تشخیص سوء جذب چربی (steatorrhea) اندازه گیری کمی و کیفی چربی مدفوع در سوء جذب شدید ناشی از نارسایی پانکراس یا نقص در ترشح اسیدهای صفراوی کمک کننده است. این تست ها در سایر موارد اسهال، حساسیت کمی داشته و خیلی اختصاصی نیستند.

بنابراین، باید بیماری های عفونی و ساختاری مطابق با شرح حال بیمار کنار گذاشته شده و سپس، تست های اختصاصی درخواست شوند و متعاقب آن از آندوسکوپی یا تست ژنتیک کمک گرفته شود. باید توجه داشت که بدون در نظر گرفتن علت اسهال، ارزیابی و درمان سوء تغذیه یک قدم مهم برای بهبود است.

درمان اسهال مزمن کودکان دکتر ماندانا رفیعی^۱ - دکتر الهام دنیادیده^۱

در کشورهای توسعه یافته عوامل زمینه ای می تواند علتی برای ایجاد اسهال مزمن در کودکان باشد. علت های مربوط به تکامل تغذیه ای، بیماری هایی که ایجاد سوء جذب یا اختلال جذب می کنند و عفونت های دستگاه گوارش به خصوص در کودکان مبتلا به نقص سیستم ایمنی را می توان از موارد عمده آن دانست. در کشورهای در حال توسعه اسهال مزمن به طور مشخص با عفونت های روده ای سریال یا عفونت های ثانویه به سوء تغذیه همراه است. بررسی کودکان مبتلا به اسهال مزمن براساس تاریخچه و معاینه بالینی صورت می گیرد.

حیطه وسیعی از علل مختلف می تواند عامل ایجاد اسهال مزمن در کودکان باشد که شامل عوامل فونکسیونل، عفونی، بیماری های ارثی و نقص سیستم ایمنی است ولی همواره باید کمبود مواد ریزمغذی و ماکرونوترینت ها را هم به خاطر سپرد زیرا با اختلال در عملکرد مخاطی و اختلال مواد منجر به اسهال مزمن و تداوم آن می شوند. برای اثبات تشخیص و بررسی بیماری نیاز به الگوریتم وجود دارد. در مرحله اول تاریخچه می تواند کمک زیادی بکند برای مثال اسهال فونکسیونل می تواند عامل اسهال مزمن در گروه سنی نوپایان باشد. حذف آب میوه و آزاد نمودن دریافت چربی کمک کننده است.

توصیه می گردد در هر کودکی که مبتلا به اسهال مزمن است بیماری سلیاک به وسیله آزمایشات سرولوژیک بررسی گردد. اگر تشخیص کاملاً واضح نمی باشد، تقسیم بندی اسهال از طریق نوع مدفوع می تواند کمک کننده باشد. درمان با تکیه بر بیماری اصلی باید براساس پیشگیری از سوء تغذیه و جایگزینی مواد از دست رفته باشد. درمان هایی مثل لوپرامید و فنوکسیلات برای درمان اسهال مزمن پیشنهاد نمی شود.

اسهال مزمن همراه اختلال وضعیت تغذیه ای کودک می باشد که می تواند وضعیت خطرناکی را برای وی ایجاد کند. فراهم نمودن مقدار کافی کالری کمک به افزایش وزن گیری کودک خواهد نمود. تداوم تغذیه خوراکی و وریدی بسیار کمک کننده است و هنگامی که نتوان انرژی کافی به کودک رساند، باید از تغذیه وریدی استفاده نمود. تجویز ویتامین و افزایش کالری جزء اصلی درمان در این بیماران است. این کودکان اغلب در معرض کمبود ویتامین A، روی و اسیدفولیک هستند. کمبود این ریزمغذی ها می تواند سیستم ایمنی را مختل نموده و اثر سیستمیک بر ساختمان و عملکرد مخاط داشته باشد. کمبود روی نیز دارای اهمیت است و تجویز آن در اسهال مزمن توصیه می گردد. به صورت کلی درمان اسهال مزمن براساس بیماری زمینه ای خواهد بود.

پروبیوتیک ها: بسیاری از موارد اسهال همراه با اختلال در میکروبیوتای روده می باشد و از پروبیوتیک ها در بعضی از موارد می توان استفاده نمود.

داروهای ضداسهالی: داروهایی چون لوپرامید ممکن است علائم بالینی را کمی تخفیف دهند ولی عوارض فراوانی داشته و ریسک مگالوکون توکسیک را بالا خواهند برد و توصیه نمی گردند.

ترکیبات Somatoastatin: گاهی برای تنظیم پروسه پاتوفیزیولوژی از آن استفاده می شود. در اسهال های شدید ترشی (تومورهای نورواندوکراین، Microvillus inclusion) از آنالوگ های سوماتواستاتین (Octreotide) ممکن است استفاده شود.

References:

1. Bhutta ZA, Nelson EA, Lee WS, Tarr PI, Zablah R, Phua KB, Lindley K, Bass D, Phillips A: Recent advances and evidence gaps in persistent diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 47:260–265.
2. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB: Chronic diarrhoea in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012, 26:649–661.
3. Udall JN Jr, Bhutta ZA, Firmansyah A, Goyens P, Lentze MJ, Lifschitz C: Malnutrition and diarrhea: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 35:S173–S179.
4. Zella GC, Israel EJ: Chronic diarrhea in children. *Pediatr Rev* 2012, 33:207–217



کستاز

کلیات و اپیدمیولوژی کلستاز

دکتر حسن کریمی^۱

کلستاز به معنی کاهش یا توقف جریان صفرا است. نمود بالینی آن زردی طول کشیده در شیرخوار می باشد و تشخیص بیوشیمیایی آن زمانی داده می شود که در سطح بیلی روبین توتال بالاتر از 5mg/dl ، نوع مستقیم آن بیشتر از 2mg/dl و یا بیشتر از 20% سطح توتال باشد. مادامی که سطح کلی بیلی روبین کمتر از 5mg/dl باشد، نوع مستقیم بالاتر از 1 غیر طبیعی تلقی می شود. در حالت نرمال صفرا علاوه بر آب حاوی بیلی روبین، اسیدهای صفراوی، کلسترول و Trace elements می باشد که از طریق مجاری صفراوی به درون روده کوچک تخلیه می گردد. در حالت استاز و رکود صفراوی، برگشت و ریفلاکس این مواد به درون خون و افزایش سطح بیلی روبین، اسیدهای صفراوی و کلسترول در سرم ایجاد می شود که منجر به تظاهرات بالینی ایکتر، خارش و پیامدهای پاتولوژیک نکروز و فیبروز در کبد می گردد. از طرف دیگر کاهش داخل لومینال صفرا باعث سو جذب چربی و کاهش جذب ویتامین های محلول در چربی می گردد و به تدریج علائم و عوارض کمبود ویتامین های A, D, K, E نیز هویدا می شود.

در رویکرد بالینی باید در هر نوزاد با سن بیشتر از ۲ هفته با تداوم زردی به فکر کلستاز بود چرا که عمدتاً زردی فیزیولوژیک در ۱۴ روزگی مرتفع می گردد و فقط ۱۵-۲۰٪ شیرخواران بعد از دو هفته ممکن است همچنان زرد باشند که علت اصلی آن نیز زردی ناشی از شیر مادر است. لذا باید در صورت وجود زردی طول کشیده در اولین فرصت اقدام به اندازه گیری جزء مستقیم زردی نماییم و در صورت وجود کلستاز اقدامات تشخیصی لازم را به عمل آوریم.

شیوع کلی کلستاز بیش از $\frac{1}{۳۵۰۰}$ تولد زنده است که بخشی از آن مربوط به هپاتیت های نئوناتال و بخشی دیگر ناشی از انسداد مجاری صفراوی خارج کبدی است. شیوع کلی آترزی صفراوی از $\frac{1}{۸۰۰۰}$ تا $\frac{1}{۲۱۰۰۰}$ تولد زنده متغیر است. لازم به ذکر است در گروه انسدادهای مجاری صفراوی خارج کبدی، تعدادی از بیماری های متابولیک مثل CF و کیست های کلدوک نیز قرار دارند که شیوع درگیری مجاری صفراوی خارج کبد را بالا می برند.

در صورت تاخیر تشخیص، کلستاز یک سیر پیشرونده و آسیب زا در پارانشیم کبدی ایجاد می کند و به تدریج کبد را به سمت سیروز صفراوی و فیبروز می برد. از این جهت یک زمان طلایی ۸ هفتهگی را برای تشخیص و درمان کلستاز پیشنهاد می کنند. تشخیص علل قابل درمان کلستاز از قبیل عفونت های ادراری، اندوکرینوپاتی ها، بعضی از بیماری های متابولیک مثل گالاکتوزمی و آترزی مجاری صفراوی قبل از بروز ضایعه پاتولوژیک شدید پارانشیمال بسیار حائز اهمیت است. سیر بالینی زردی، زمان شروع کلستاز، وجود علائم همراه مثل هپاتومگالی، سوفل قلبی و دقت نظر روی تیتراژ آنزیم های کبدی و وجود اختلالات عملکرد کبد می تواند در تشخیص اتیولوژی کمک کننده باشد. از مجموعه علائم بالینی، معاینات، یافته های بیوشیمیایی و مطالعات رادیوگرافی در جهت تشخیص سریع کلستاز قبل از بروز سیروز می توان بهره گرفت.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان

ارزیابی پاراکلینیک نوزاد مبتلا به کلستاز

دکتر صدیقه امینی رنجبر^۱

مقدمه:

زردی یکی از شکایات شایع در سه ماهه اول زندگی است. این علامت در ۱۵-۲/۴ درصد نوزادان مشاهده می شود. کلستاز حدود یک در ۲۵۰۰ نوزاد دیده می شود. براساس دستورالعمل آکادمی طب کودکان آمریکا باید هر نوزاد مبتلا به ایکنر طول کشیده بیش از دو هفته و یا شیرمادرخواری که ایکنر طول کشیده بیش از سه هفته دارد به شرط نداشتن ادرار پررنگ و مدفوع کم رنگ از نظر کلستاز بررسی گردد. (یعنی زمانی که بیلی روبین مستقیم بیش از یک باشد به شرط آن که کل بیلی روبین کمتر از پنج باشد و یا بیلی روبین مستقیم ۱۵ تا ۲۰ درصد بیلی روبین تام را تشکیل دهد) منطقی است که در برخورد با هر نوزاد مبتلا به زردی که مدفوع بی رنگ و ادرار پر رنگ دارد بدون توجه به سن از نظر کلستاز بررسی گردد و از طرفی در مواجهه با شیرخوار زرد جهت تشخیص زودرس کلستاز حداقل یک نوبت سطح بیلی روبین تام و مستقیم اندازه گیری شود. لوژیک با توجه به اهمیت تشخیص و درمان به موقع کلستاز توصیه می شود که در برخورد با هر نوزاد زرد کلستاز کنار گذاشته شود و در برخورد با هر کودک مبتلا به کلستاز به عنوان اولین قدم ویتامین K با دوز زیاد تجویز نمود چرا که ممکن است کودک قبل از هر اقدام تشخیصی به دلیل خونریزی داخل کرانیال از هرگونه کمک محروم بشود.

شرح حال و معاینه فیزیکی پایه و اساس تشخیص در هر نوزاد مبتلا به کلستاز است. استفاده از اقدامات پاراکلینیک جهت رد یا ثابت نمودن افتراق های مطرح شده براساس یافته های بالینی می باشد لذا در اینجا به اختصار به ارزیابی پاراکلینیک نوزاد مبتلا به کلستاز می پردازیم. اولین قدم بعد از اخذ شرح حال و انجام معاینه فیزیکی کامل، کنار گذاشتن علل قابل درمان است. علل قابل درمان شایع عبارتند از:

۱- آترزی مجاری صفراوی: کلستاز در یک شیرخوار دختر با وزن مناسب و حال عمومی خوب که از بدو تولد زرد نبوده و در معاینه هیپاتواسپلنومگالی و به طور مداوم مدفوع بی رنگ دارد (مدفوع حاوی رنگدانه صفراوی آترزی مجاری صفراوی را رد می کند)، شک به آترزی مجاری صفراوی را برمی انگیزد. جهت رسیدن به تشخیص اندازه گیری آمینوترانسفرازها، آلکالین فسفاتاز، گاماگلوتامیل ترانسفراز، زمان پروترومبین، بیلی روبین تام و مستقیم، سونوگرافی شکم در حالت ناشتا و بعد از تغذیه (دینامیک) و اسکن Hida کمک کننده است. گاهی اوقات بیوپسی کبد لازم می باشد. دیدن ساختمان فیبروتیک سه گوش یا لوله ای با ضخامت ۴ میلی متر توسط افراد با تجربه در سونوگرافی و یا سی تی اسکن جهت تشخیص آترزی صفراوی اختصاصی است.

۲- سپتی سمی: وجود تب، بی حالی، خوب شیرنخوردن، بی قراری، حال عمومی بد و تشنج پیشنهاد کننده عفونت می باشد هر چند که علل متابولیک را نیز باید در نظر داشت. در این گونه موارد باید کشت از کلیه مایعات استریل بدن تهیه و آنتی بیوتیک وسیع الطیف شروع شود. علاوه بر آن آزمایش هایی چون قند خون، شمارش گلبولی، گازهای خون، الکترولیت ها، آمینوترانسفرازها و رادیوگرافی سینه باید انجام گردد.

۳- کیست کوله دوک: این ناهنجاری به دلیل انسداد نسبی و متناوب، ایجاد کلستاز به درجات متفاوت می نماید. در معاینه فیزیکی در یک سوم موارد توده ای در ربع فوقانی راست شکم به دست می خورد. جهت تشخیص آن علاوه بر انجام تست های کبدی، سونوگرافی

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان

توصیه می‌شود. در صورت شک زیاد و منفی بودن جواب سونوگرافی می‌توان از اسکن Hida و یا MRCPI استفاده کرد.

۴- کم کاری تیروئید / کم کاری هیپوفیز: در هر نوزاد مبتلا به کلسیتاز که دچار نیستاگموس، کریپتورکیدیسم، میکروفالوس، سرگرد و کوچک، فتق نافی، پایین بودن خط رویش مو روی پیشانی، زبان بزرگ، پرخوابی، یبوست و گرفتگی بینی باشد، باید به فکر کم کاری تیروئید با یا بدون کم کاری هیپوفیز بود. اندازه گیری سطح کورتیزول سرم و انجام پانل تیروئید (T3, T4, TSH) می‌تواند کمک کننده باشد.

۵- سندرم صفرای غلیظ شده: این سندرم را باید در هر نوزاد با سابقه تعویض خون و فتوتراپی در نظر داشت چراکه گاهی اوقات علائم آن با دو هفته تاخیر بروز می‌کند. این نوزادان در معاینه ممکن است رنگ پریده و یا برنزه بوده و هپاتومگالی داشته باشند. با ارزیابی گروه خون مادر و نوزاد، تست کومبس، G6PD، شمارش رتیک، لام خون محیطی و هموگلوبین می‌توان به تشخیص پی برد.

۶- گالاکتوزمی: این بیماری را در نوزادان با والدین منسوب، با سابقه بیماری کبدی در خانواده و یا سابقه مرگ زودرس شیرخوارگی باید مد نظر قرار داد. این نوزادان ممکن است دچار بی قراری، تشنج، خوب شیر نخوردن باشند و در معاینه آنان هپاتواسپلنومگالی، آسیت و کاتاراکت وجود داشته باشد. گاهی اوقات این نوزادان به عفونت ادراری ناشی از ای کولای مبتلا هستند. اندازه گیری قندخون، گازهای خون، ماده احیاکننده و کروماتوگرافی قندهای ادرار علاوه بر تست های کبدی در تشخیص کمک کننده هستند. تشخیص قطعی آن با اندازه گیری آنزیم گالاکتوز یک فسفات یوریدیل ترانسفراز است که این کار در همه جا عملی نیست.

دومین قدم پیدا کردن علل اختصاصی است. در این مرحله باید به صورت زیر عمل نمود:

- جدا کردن علل خارج کبدی از علل داخل کبدی

- پیدا کردن علل اختصاصی شایع

- پیدا کردن علل اختصاصی غیرشایع

۱- جدا کردن علل خارج کبدی از علل داخل کبدی: ۱۰ درصد علل خارج کبدی ممکن است با علل داخل کبدی اشتباه شود. موارد زیر بیشتر بر علل داخل کبدی دلالت دارد:

- وجود زردی از بدو تولد، والدین منسوب، سابقه مرگ در سایر فرزندان در سنین شیرخوارگی، وزن پایین و یا عدم وزن گیری،

تب، بی قراری، تشنج، خوب شیر نخوردن، اسهال، سرفه، مدفوع زرد و یا سبز

- صورت خاص، بی حالی، کاهش سطح هوشیاری، کریپتورکیدیسم، سر کوچک گرد، میکروفالوس، نیستاگموس، کاتاراکت، آسیت،

ادم، کم خونی، سایر علائم بیماری کبدی مزمن، ویزینگ و سوفل قلبی

- آلکالین فسفاتاز و گاماگلوتامیل ترانسفراز نرمال یا پایین، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، اختلالات انعقادی و عدم پاسخ به ویتامین K،

آمینوترانسفرازهای بالا، گاز خون غیر طبیعی (اسیدوز / آلکالوز)، هیپوگلیسمی، هیپوفسفاتی و هیپوکلسمی

- افزایش اکوی کبد و وجود مایع آزاد در شکم در سونوگرافی

- سلول های زانت، آپوپتوزیس، توده های صفراوی خشن، نمای موزائیک مانند سلول های کبدی، ارتشاح چربی در داخل سلول کبدی،

کمبود مجاری صفراوی در گزارش پاتولوژیست

موارد زیر بیشتر در علل خارج کبدی مشاهده می‌گردد:

- شروع زردی بعد از هفته اول تولد، جنس مونث، وزن خوب، مدفوع بی رنگ مداوم

- دکستروکاردی، هتروتاکسی داخل شکمی و هپاتواسپلنومگالی

- آلکالین فسفاتاز و گاماگلوتامیل ترانسفراز بالا، اختلال انعقادی همراه با جواب مناسب به ویتامین K
- ساختمان فیبروتیک سه گوش یا لوله ای با ضخامت ۴ میلی متر، اتساع سیستیک مجرای مشترک صفراوی، عدم مشاهده کیسه صفرا در نوزاد در حالت ناشتا، طحال های متعدد در سونوگرافی و یا سی تی اسکن و یا MRCP
- عدم ترشح ماده حاجب به داخل روده باریک بعد از ۲۴ ساعت علی رغم تجویز فنوباریتال با استفاده از اسکن Hida
- پرولیفراسیون مجاری صفراوی با نمای طبیعی سلول های کبدی

۲- بررسی علل شایع تر کلستاز

اندازه گیری آلفایک-آنتی تریپسین، تست عرق، آلفا- فیتو پروتئین، سوکسینیل استون ادرار، بررسی ژنتیک از نظر سندرم آلاژیل، بریک و بابلر، مطالعات سرولوژی جهت رد بیماری های عفونی (HIV, HSV, GMV, TORCH, HBSAg, پاروویروس B 19)

۳- بررسی علل نادر کلستاز

اسیدهای صفراوی سرم، آمینواسیدهای سرم و ادرار، رادیوگرافی استخوان های دراز و قفسه سینه، اسپیراسیون مغز استخوان (بیماری ذخیره چربی)، مشاوره قلب و چشم، ارزیابی متابولیت های اسیدهای صفراوی ادرار با استفاده از Fast atom bombardment mass spectroscopy، اندازه گیری آمونیاک سرم، ارزیابی نسج کبد با استفاده از میکروسکپ الکترونیک، سطح فریتین و آهن سرم، اسیدهای ارگانیک ادرار، ANA anti-RO، anti-la antibodies، آنالیز آنزیم های خاص در لکوسیت ها و یا نسوج

به عنوان حسن ختام می توان نتیجه گرفت که هیچ گونه تست واحدی جهت افتراق دقیق کلستاز وجود ندارد لذا توصیه می شود با استفاده از شرح حال، معاینه فیزیکی و اقدامات پاراکلینیک به ترتیب ذکر شده بیمار را درمان نمود.

مشکلات تشخیصی کلستاز نوزادی

دکتر ناصر هنر^۱

کلستاز یا افزایش طولانی مدت بیلی روبین کونژوگه ناشی از اختلال در ترشح یا جریان صفرا می باشد. علل متعددی باعث ایجاد کلستاز در دوره نوزادی می شوند. در نهایت این اختلالات باعث برگشت محتویات صفرا (از قبیل بیلی روبین، اسیدهای صفراوی و کلسترول) به کبد و سرم شده و سبب ایجاد عوارض متعددی خواهد شد.

عللی که باعث کلستاز نوزادی می شوند شامل انسداد خارج کبدی (از قبیل آترزی صفراوی، کیست کله دوک، صفراوی تغلیظ شده، سنگ مجرای صفراوی، تومورها و غیره)، عفونت (عفونت های ویروسی، باکتریایی و قارچی)، بیماری های متابولیک و ژنتیک (اختلالات متابولیسم کربوهیدرات ها، اختلال در متابولیسم آمینو اسیدها، اختلالات متابولیسم چربی ها، اختلال در سنتز اسیدهای صفراوی و اختلالات میتوکندریال)، اختلالات ایدیوپاتیک (مثل سندرم آلاژیل، کلستاز داخل کبدی فامیلی پیشرونده (PFIC))، علل توکسیک (مثل داروها و تغذیه وریدی)، علل آلوایمون (هموکروماتوز نوزادی) و علل دیگر از قبیل هیپاتیت نوزادی ایدیوپاتیک، شوک و انسداد روده می باشند و به همین دلیل تشخیص افتراقی این علل مشکل بوده و نیازمند تست های تشخیصی خواهد بود. البته شایع ترین علل کلستاز نوزادی شامل آترزی صفراوی، هیپاتیت نوزادی ایدیوپاتیک، هیپاتیت عفونی، کمبود آلفا یک-آنتی تریپسین، سندرم آلاژیل، PFIC و کلستاز ناشی از تغذیه وریدی می باشد که در این میان ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد ناشی از آترزی صفراوی و هیپاتیت نوزادی ایدیوپاتیک می باشد.

با توجه به این که یک سری از علل کلستاز در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع باعث صدمات جبران ناپذیری به کبد می شوند، تشخیص سریع و درمان اورژانس آن ها در پیش آگهی بیماران تاثیر به سزایی خواهد داشت. از اورژانسی ترین علل کلستاز که نیاز به تشخیص و درمان فوری دارند می توان به عفونت خون (sepsis)، هیپوتیرویدی، هیپوپیتوتاریسم، اختلالات متابولیسم (مثل گالاکتوزمی و تیروزینمی) اشاره کرد. همچنین آترزی صفراوی جزو عللی است که در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع در نهایت باعث سیروز و از کار افتادن کبد می شود. یکی از راه های افتراق علل متعدد کلستاز گرفتن تاریخچه و معاینه بالینی در این بیماران است. به عنوان مثال تاخیر در دفع مدفوع به نفع فیبروسیستیک و یا هیپوتیرویدی می باشد در حالی که کلستاز ناشی از عفونت، بیماری های متابولیک و PFIC ممکن است با اسهال همراه باشد. وجود تاریخچه مشابه مثبت در بقیه فرزندان یا والدین به نفع کلستاز ناشی از اختلالات ارثی مثل فیبروسیستیک، کمبود آلفا یک-آنتی تریپسین، PFIC و سندرم آلاژیل است.

معاینه بالینی نیز در افتراق علل کلستاز کمک کننده است. به عنوان مثال در بیماری های متابولیک معمولاً شیر خوار بی حال به نظر می رسد در حالی که در آترزی صفراوی شیرخوار در مراحل ابتدایی سر حال بوده و همین مسئله ممکن است باعث تاخیر در تشخیص به موقع شود. همچنین معاینه چشم در تشخیص عفونت های مادرزادی، بیماری ذخیره ای، سندرم آلاژیل، سופل قلبی یا علایم نارسایی قلبی (آترزی صفراوی، سندرم آلاژیل، پتشی (کواگولوپاتی ناشی از علل متابولیک و عفونت) و سایر علایم در معاینه بالینی در افتراق علل گوناگون کمک کننده می باشد.

در بررسی های آزمایشگاهی، تست عملکرد کبدی و زمان پروترومبین نیز در تشخیص کمک کننده است. به عنوان مثال در آترزی صفراوی

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، استادیار گروه کودکان و دانشگاه علوم پزشکی شیراز

در مراحل اولیه، افزایش خفیف بیلی روبین توتال و مستقیم همراه با افزایش خفیف تا متوسط آنزیم های کبد دیده می شود و زمان پروترومبین طبیعی است. به همین دلیل در این شیرخواران، باتوجه به زردی خفیف و معاینه بالینی طبیعی، تشخیص به تاخیر افتاده و درنهایت ممکن است در زمان طلایی (هشت هفته اول زندگی) اقدام خاص صورت نگیرد. از طرف دیگر افزایش قابل توجه زمان پروترومبین نسبت به بقیه تست های عملکرد کبد به نفع علل متابولیک مثل گالاکتوزمی و تیروزینمی می باشد. افزایش گاما گلوبولین ترانس پپتیداز بیشتر به نفع آترزی صفراوی یا علل دیگر کلستاز با منشا درگیری مجاری صفراوی می باشد.

اندازه گیری اسیدهای صفراوی (از قبیل کولیک اسید و کنوداکسی کولیک اسید) در تشخیص کلستاز ناشی از اختلال متابولیسم یا ترشح اسیدهای صفراوی کمک کننده است. به عنوان مثال در PFIC یا اختلالات سنتز اسیدهای صفراوی، افزایش قابل توجه اسیدهای صفراوی و کلسترول همراه با افزایش نسبی بیلی روبین کونژوگه و گاماگلوبولین ترانس پپتیداز دیده می شود. از آزمایشات دیگر مورد استفاده در بررسی کلستاز: بررسی کامل خون (CBC)، آنالیز ادراری همراه با بررسی مواد احیا کننده در ادرار (جهت گالاکتوزمی)، بررسی عملکرد تیروئید، کشت ادرار و خون، بررسی کمبود آلفا یک آنتی تریپسین و تست عرق می باشد.

مطالعات تصویر برداری:

در شیرخواران با کلستاز روش های تصویر برداری متعددی مورد استفاده قرار می گیرد که می توان به سونوگرافی شکم، سینتی گرافی هپاتوبیلیاری، کلانژیو پانکراتوگرافی رزونانس مغناطیسی (MRCP) و کلانژیو پانکراتوگرافی رتروگرد اندوسکوپیک (ERCP) اشاره کرد. با توجه به اینکه سونوگرافی یک روش غیر تهاجمی بوده و به راحتی در دسترس می باشد، به عنوان اولین روش تصویر برداری تشخیصی مورد استفاده قرار می گیرد. بیشترین استفاده سونوگرافی در تشخیص کیست کله دوک است ولی در تشخیص آترزی صفراوی نیز کمک کننده می باشد. علایم کمک کننده در تشخیص آترزی صفراوی شامل علامت *triangular cord*، عدم دیده شدن کیسه صفرا، شکل نامنظم و یا دیواره نامنظم کیسه صفرا می باشد.

یکی دیگر از روش های تشخیص کلستاز شیرخوارگی سینتی گرافی هپاتوبیلیاری است که در افتراق آترزی صفراوی از هپاتیت نوزادی و علل دیگر کلستاز کمک کننده می باشد. در صورت اختلال در فعالیت سلول های هپاتوسیت و یا اشکال در مجاری صفراوی سینتی گرافی غیر طبیعی خواهد بود. البته در مواردی که اختلال شدید در عملکرد سلول های کبدی وجود داشته باشد، هیچ ترشحاتی در مجاری صفراوی دیده نمی شود و به این دلیل عدم رویت کیسه صفرا و یا فقدان ترشح به درون مجاری صفراوی همیشه نشان دهنده آترزی صفراوی نیست. به طور کلی سینتی گرافی در بررسی کلی کلستاز شیرخوارگی کمک چندان نمی کند ولی در خصوص باز بودن مجاری صفراوی و رد آترزی صفراوی ممکن است کمک کننده باشد.

در بعضی از نوزادان و شیر خواران علی رغم بررسی های انجام شده تشخیص قطعی مشخص نیست. در تعدادی از این موارد از روش های دیگر استفاده می شود. یکی از این روش ها کلانژیوگرافی باز (کلانژیوگرافی *intraoperative*) است که روش استاندارد طلایی در تشخیص آترزی صفراوی می باشد. در نهایت اکثر شیرخواران با کلستاز نیاز به نمونه برداری کبد دارند که معمولاً از راه پوست انجام می شود. در کل برای بررسی کلستاز شیرخوارگی در ابتدا باید علل اورژانسی طبی و قابل جراحی را به موقع تشخیص داد و درمان نمود، چون عدم تشخیص و درمان به موقع باعث عوارض شدید غیر قابل جبران شده و در مواردی باعث مرگ بیمار خواهد شد.

درمان کلستاز

دکتر محسن دهقانی^۱

در اکثر موارد کلستاز علت قابل درمانی برای آن پیدا نمی شود و درمان طبی آن عمدتاً درمان حمایتی است. هدف بهبود وضعیت رشد و تغذیه و به حداقل رساندن عوارض و نیز کمک به کودک و خانواده در جهت سازگاری با آثار روانی و اجتماعی بیماری مزمن کبدی می باشد.

سوء تغذیه پروتیین و کالری یکی از عوارض شایع کلستاز می باشد و منجر به اختلال رشد می شود. در این بیماران استاتوره نیز شایع است. کاهش ترشح اسیدهای صفراوی باعث اختلال در جذب روده ای تری گلیسیریدهای با زنجیره طولانی می شود و در نتیجه قسمت عمده چربی ها از مدفوع دفع می شود. به علت استاتوره و افزایش مصرف انرژی این بیماران باید معادل ۱۲۵ درصد نیاز روزانه براساس وزن ایده آل کالری دریافت کنند. خیلی از بیماران کمبود وزن شدید دارند و برای وزن گیری به کالری اضافه نیاز دارند. روش ترجیحی تغذیه این بیماران تغذیه دهانی می باشد اما ممکن است به علت بی اشتها و کاهش توده عضلانی در اثر بیماری کبدی نیاز به تغذیه از راه لوله NG به صورت مداوم یا شبانه باشد تا بتوان کالری مورد نیاز برای برطرف کردن سوء تغذیه را تامین نمود.

درمان سوء جذب چربی عمدتاً از طریق جایگزینی رژیم غذایی می باشد. در بیماران بزرگتر یک رژیم غذایی غنی از کربوهیدرات و پروتیین می تواند جایگزین یک رژیم غذایی حاوی تری گلیسیرید با زنجیره طولانی شود. این کار ممکن است در شیرخواران امکان پذیر نباشد و جایگزین کردن یک شیر خشک حاوی تری گلیسیرید با زنجیره متوسط توصیه شود. این نوع تری گلیسیرید ها قبل از جذب روده ای نیاز به محلول سازی به وسیله اسیدهای صفراوی ندارند و می توانند کالری مورد نیاز شیر خوار را تامین کنند. در شیرخوارانی که بیماری پیشرونده کبدی دارند و دچار نارسایی کبد می شوند در نهایت پیوند کبد انجام می شود که در صورت عدم وجود سوء تغذیه پیش آگهی بهتری دارند.

مصرف کافی پروتیین ۲-۳ گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن در شیر خواران توصیه می شود که اغلب خوب تحمل شده و هیپراآمونمی ایجاد نمی کند مگر در موارد نارسایی کبد پیشرونده که توصیه به محدود کردن پروتیین می شود. کازیین هیدرولیزه موجود در شیر خشک های حاوی MCT مناسب است و گاهی مقادیر تا ۴ گرم به ازای هر کیلو گرم وزن در روز داده می شود تا سوء تغذیه بیمار قبل از پیوند کبد اصلاح شود. اما دادن این مقدار پروتیین نیاز به مونیتورینگ دقیق دارد.

شیر خواران مبتلا به کلستاز همچنین در ریسک ایجاد کمبود ویتامین های محلول در چربی می باشند که باید با تجویز مقادیر کافی این ویتامین ها به صورت خوراکی پیشگیری شود. این یکی از عوارض شایع و جدی کلستاز می باشد و باید در مورد آن دقت شود. ترکیبات دارویی ویتامین های محلول در چربی A, D, E, K در این بیماران اغلب بی خطر و موثر می باشند. فرم استر محلول در آب این ویتامین ها نیز در دسترس بوده و بسیار موثر است. همچنین ویتامین های محلول در آب با دو برابر دوز معمولی در این بیماران توصیه می شود. در خیلی از بیماران مکمل هایی نظیر کلسیم، فسفر، منیزیم، روی، سلنیم و آهن نیز لازم است.

خارش ناشی از کلستاز مزمن یکی از علایم آزار دهنده و ناتوان کننده می باشد و اغلب از سه ماهگی ایجاد می شود. داروهای مختلفی برای کنترل خارش مورد استفاده قرار می گیرد که یکی از مهم ترین آن ها Ursodeoxycholic acid می باشد. این دارو یک اسید صفراوی سنتزی آب دوست می باشد که با دوز ۲۰-۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز می شود. این دارو باعث

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، پیوند کبد، استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز

تحریک جریان صفرا و جابجایی اسیدهای صفراوی توکسیک از کبد می شود اما گاهی باعث ایجاد اسهال می گردد و در بیمارانی که جریان صفرا ضعیف است ممکن است هپاتوتوکسیک باشد. ترکیبات باندکننده اسیدهای صفراوی مثل کلستیرامین نیز ممکن است موثر باشد. اما مصرف آنها به خصوص در شیرخواران مشکل است و گاهی باعث افزایش استاتوره می شود. از عوارض دیگر این دارو ها ایجاد انسداد روده است. گاهی برای درمان خارش از فنوباریتال استفاده می شود که موجب تحریک جریان صفرا می گردد. اما این دارو به خاطر ایجاد تغییرات رفتاری و خواب آلودگی خیلی توصیه نمی شود. داروی دیگری که برای خارش استفاده می شود Rifampicin است. این دارو باعث تحریک مسیر متابولیسم اسیدهای صفراوی هیدرو فوبیک و دیگر ترکیبات خارش زا می شود. این دارو با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن در روز در برخی بیماران موثر است. Naltrexone ، آنتی هیستامین هایی نظیر دیفن هیدرامین و هیدروکسی زین، کاربامازپین و اشعه ماوراء بنفش B نیز به صورت محدود برای درمان خارش های شدید به کار می روند. در برخی بیماران که خارش غیر قابل کنترل و یا زانتوماهای شدید دارند از اعمال جراحی مختلف biliary diversion استفاده می شود. به نظر می رسد این نوع جراحی با خارج کردن اسیدهای صفراوی، ترکیبات هیدروفوبیک و ترکیبات توکسیک دیگر که باعث آسیب کبدی و ایجاد خارش می شوند، پروسه کلستاز را بهبود می بخشند. تعدادی از بیماران به هیچ کدام از درمان های گفته شده پاسخ نداده و نیاز به پیوند کبد دارند.

References:

- 1- Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004; 25: 388-396.
- 2- Ng VL, Balistreri WF. Treatment options for chronic cholestasis in infancy and childhood. *Cure Treat Option Gastrol* 2005; 8: 419-430.
- 3- Imam MH, Gossard AA, Sinakos C, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:1150-1158.
- 4- Schneider BL, MAGEE JC, Bezerra JA, et al. Efficacy of fat soluble vitamin supplementation in infants with bailey atresia. *Pediatrics* 2012; 130: 607-614.



سوء تغذيه

کلیات سوء تغذیه و اپیدمیولوژی دکتر پدram عطائی^۱

رشد تحت تأثیر فاکتورهای ژنتیکی و عوامل محیطی می باشد. سوء تغذیه و FTT یک پدیده حاد نیست بلکه کاهش سرعت رشد (Flatering) یک رخداد تدریجی است و ممکن است در ابتدا والدین متوجه بروز آن نشوند. با پیش رشد (اندازه گیری منظم وزن، قد و دور سر) می توان قبل از ایجاد عارضه های غیر قابل برگشت، مداخله های لازم را انجام داد.

کمبود یک ماده مغذی مثالی از کم غذایی یا سوء تغذیه است اما کمبود یک ماده مغذی معمولاً با کمبود چندین ماده مغذی دیگر همراه می باشد. سوء تغذیه پروتیین انرژی (PEM) عمدتاً با دریافت ناکافی پروتیین و انرژی رژیم غذایی، به دلیل دریافت غذایی این دو ماده مغذی کمتر از مقدار لازم برای رشد طبیعی یا نیاز رشد بیش از آنچه که با دریافت کافی تأمین می گردد، تظاهر می یابد.

انواع سوء تغذیه:

الف) سوء تغذیه اولیه / ثانویه: سوء تغذیه اولیه به علت عدم دریافت کافی مواد مغذی رخ می دهد اما سوء تغذیه ثانویه به علت ابتلا به بیماری های زمینه ای همچون سوختگی، HIV و سیستیک فیبروزیس دیده می شود. در کشورهای جهان سوم سوء تغذیه اولیه شایع تر بوده اما در کشورهای پیشرفته سوء تغذیه ثانویه شیوع بیشتری دارد.

ب) ماراسموس / کواشیور کور / ماراسموس کواشیور کور: ماراسموس سوء تغذیه بدون ادم با لاغری شدید است که به علت دریافت ناکافی انرژی یا دریافت ناکافی انرژی و پروتیین رخ می دهد. در حالی که کواشیور کور سوء تغذیه ادم دار است که به دلیل دریافت ناکافی پروتیین ایجاد می شود. در ماراسموس کواشیور کور هر دو اختلال (لاغری و ادم) دیده می شود. در کل این ۳ حالت تظاهرات بالینی و متابولیک مجزایی دارند اما تظاهرات مشابه به هم در آن ها دیده می شود.

ج) تقسیم بندی آنتروپومتریک: بر اساس وضعیت وزن، قد و دور سر سه الگو (pattern) تعریف شده است. پاترن I سوء تغذیه، شایع ترین نوع سوء تغذیه است و عمدتاً وزن را متأثر نموده و ناشی از عدم دریافت کالری مناسب می باشد. در پاترن II کاهش قد و وزن به نسبت مساوی یا قد اندکی نسبت به وزن کمتر است که مطرح کننده اندوکرینوپاتی، کوتاهی قد ژنتیکی و تأخیر رشد سرشتی می باشد. در پاترن III دور سر، قد و وزن به یک نسبت کاهش داشته که در اثر عوامل کروموزومی، اختلالات متابولیک، تأخیر رشد داخل رحمی (IUGR) و سوء تغذیه شدید رخ می دهد.

د) سوء تغذیه حاد / مزمن / حاد روی مزمن: کاهش وزن به تنهایی نشانگر سوء تغذیه حاد است ولی اگر قد و وزن هر دو کاهش داشته باشند، به شرط این که علل ژنتیک یا سرشتی رد شده باشد، نشانه سوء تغذیه مزمن است. اگر وزن نسبت به سن و نسبت به قد هر دو کاهش داشته باشد، نشانگر بروز سوء تغذیه حاد بر روی سوء تغذیه مزمن است. بهترین معیار سوء تغذیه حاد، منحنی وزن برای قد است که بر اساس تقسیم بندی (Acute) Waterlow، بیماران دسته بندی می شوند. عوارض سوء تغذیه اخیر و مزمن را می توان توسط منحنی وزن برای سن (wasting)، مورد بررسی قرار داد که از تقسیم بندی Gomez استفاده می شود. آثار تدریجی سوء تغذیه در کودک توسط منحنی قد برای سن (stunting) ارزیابی می شود که معیارهای (chronic) Waterlow کاربرد دارد.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کردستان

	Weight for Age (wasting) Or Gomez	Height for Age (stunting) Or Waterlow (chronic)	Weight for Height Or Waterlow (Acute)
Normal	>90	>95	>90
Mild	75-90	90-95	81-90
Moderate	60-74	85-89	70-80
Severe	<60	<85	<70

ه) تقسیم بندی اتیولوژیک:

A) علل ارگانیک: ۱۸ درصد

B) علل غیر ارگانیک (روانی-اجتماعی): ۵۸ درصد

C) Mixed (نامشخص): ۲۴ درصد

بیماری غیر ارگانیک	بیماری ارگانیک
۱) رد نمودن قاشق و بطری	در ابتدا قاشق و بطری را می پذیرد
۲) وجود اغ زدن شدید و نگه داشتن غذا در دهان	وجود ندارد
۳) دست چین کردن نوع و حالت غذا	خوردن غذاهای متنوع
۴) وجود عملکرد تغذیه ای غیر طبیعی (تغذیه شبانه/ تغذیه اجباری، وعده غذایی طولانی)	وجود ندارد
۵) ظهور علائم بعد از یک حادثه تروماتیک (اپیزودهای choking یا تغذیه طولانی با NG tube)	معمولاً وجود ندارد
۶) شیرخوار با نشاط	شیرخوار خواب آلوده
۷) اشتها کم	اشتیاق برای خوردن
۸) عدم وجود علائم بالینی خاص	وجود علائمی همچون اسهال و اتساع شکم

نشانه های بالینی برای افتراق علل سوء تغذیه ارگانیک از غیر ارگانیک

و) تقسیم بندی بر اساس محیط میانی بازو (Mid Upper Arm Circumference): MUAC در شرایط اورژانسی و برای غربالگری به کار می رود. میزان نرمال MUAC در نوزاد ترم و در بدو تولد ۱۰/۵cm است. اگر در انتهای ۱ ماهگی ثابت بماند، نشان دهنده ی اختلال در وزن گیری است. در یک سالگی دور بازو به ۱۶/۵cm می رسد. اگر دور بازو (MUAC) در یک سالگی به اندازه ۱۳/۵cm باشد، نشانه سوء تغذیه خفیف است و اگر کمتر از ۱۱ cm باشد نشانه سوء تغذیه شدید می باشد.

ز) تقسیم بندی براساس انحراف معیار (Z score): استفاده از روش Z score قبلاً جنبه تحقیقاتی داشت اما امروزه طبق نظر WHO روش مناسب جهت بررسی اختلال رشد و ارزیابی سوء تغذیه در کودکان محسوب می شود. در این شیوه Z score یا انحراف معیار (SD) >1 -1 نرمال، بین -1 تا -2 mild، بین -2 تا -3 moderate و کمتر از -3 severe در نظر گرفته می شود.

معیارهای تشخیصی FTT:

- ۱- وزن یا وزن برای قد کمتر از پرستایل سوم یا پنجم
- ۲- وزن برای سن کمتر از ۷۵٪ یا وزن برای قد کمتر از ۸۰٪
- ۳- وزن برای سن کمتر از ۹۰٪
- ۴- Z score وزن برای سن، وزن برای قد و قد برای سن -2 و کمتر از آن
- ۵- اگر منحنی وزن یا قد بیش از دو منحنی اصلی رشد را قطع کند و افت نماید.

شیوع:

۱-۵ درصد کودکان بستری در بیمارستان های آکادمیک اطفال و ۲۰-۱۰ درصد مراجعه کنندگان به کلینیک های خصوصی اطفال، مبتلا به FTT هستند. ۱۷۰ میلیون کودک زیر ۵ سال در دنیا دچار کمبود وزن و ۲۲۶ میلیون کودک دچار کوتاهی قد و ۶۷ میلیون کودک لاغر هستند. ۳ میلیون نفر از کودکان مبتلا به FTT در هر سال از بین می روند. در ایران در مطالعه ای که در سال ۱۳۷۴ انجام شد، حدود ۲۰٪ کودکان زیر ۵ سال دچار کوتاهی قد، ۱۶/۶ درصد کمبود وزن و ۷/۱ درصد دچار لاغری بوده اند. در سال ۱۳۷۷ به ترتیب ۱۳/۹ و ۹/۵ و ۵/۳ درصد کاهش یافته است. شایع ترین زمان شروع FTT، هنگام از شیر گرفتن (weaning) است. ریسک فاکتورهای سوء تغذیه: پره مچوریتی، IUGR، آنومالی مادرزادی، حاملگی چندقلویی، تماس داخل رحمی با الکل، عفونت ها، مسمومیت با سرب، آنمی، تغذیه با شیر مصنوعی، کار زیاد والدین، اختلالات متابولیکی، اختلالات هضم و جذب، بیماری حاد و شدید، بیماری های نورولوژیک و اختلالات Autistic، بیماری های کروموزومی و ژنتیک، اختلالات تکاملی، افسردگی و بی سوادی مادر، والد تنها، Abuse/neglect، تکنیک های غلط تغذیه

تشخیص سوء تغذیه دکتر محمد سبحانی^۱

سوء تغذیه کودکان یک عدم تعادل بین میزان انرژی و دریافت آن است که منجر به کمبود پیشرونده انرژی، پروتئین یا ریز مغذی ها می گردد و تاثیر منفی بر رشد و تکامل و موارد دیگر می گذارد.

در مواجهه با کودکی که نارسایی رشد دارد علل مختلفی مطرح می گردد که از بین آن ها علاوه بر سوء تغذیه به عنوان اصلی ترین عامل نارسایی رشد، اندوکرینوپاتی ها، دیستروفی های استخوانی، علل کروموزومی، مشکلات دوران جنینی و کاهش رشد فامیلی و ژنتیکی را هم باید در نظر داشت. با این تفصیل هر مورد نارسایی رشد، سوء تغذیه محسوب نمی گردد. اگرچه عکس این مسئله تقریباً صحیح است و اکثر موارد سوء تغذیه در نهایت منجر به نارسایی رشد می گردد.

بر اساس اتیولوژی سوء تغذیه به دو دسته تقسیم می گردد: دسته اول، ناشی از بیماری که یک یا چند اختلال ارگانی سبب عدم تعادل انرژی می شود و دسته دوم ناشی از علل محیطی و فاکتورهای رفتاری که سبب دریافت ناکافی می گردند. علل محیطی و اجتماعی شامل فقر، مشکلات ناشی از عدم آشنایی مراقبت کننده با نحوه تغذیه کودک و شروع غیر اصولی تغذیه شیرخواران، مشکلات روانی و حتی child abuse می باشند. کارگروه سوء تغذیه کودکان که در آوریل ۲۰۱۰ تشکیل شده، ارزیابی عملی و قابل اجرای بیمار مشکوک به سوء تغذیه را در پنج حیطه به صورت زیر پیشنهاد کرده است:

۱- متغیرهای انتروپومتریک (تن سنجی): وزن، قد، دورسر، BMI، MUAC (محیط قسمت میانی بالای بازو)، TSF (ضخامت پوست ناحیه عضله تریسپس) سپس صدک های وزن به سن، قد به سن، وزن به قد. مجموعه اندازه گیری های بالا میزان انحراف از رشد نرمال را در صدک های رشد، انحراف معیار و Z-Score مشخص می کنند.

۲- سرعت رشد یا velocity تعیین و نزول منحنی به عنوان یک نشانه مهم تلقی گردد.

۳- تعیین حد یا مزمین بودن سوء تغذیه بر اساس کمتر از سه ماه (حاد) و یا بیشتر از سه ماه (مزمن).

۴- بررسی علت و پاتوژنز سوء تغذیه: مکانیسم های اصلی در کودکان به این ترتیب هستند: الف- کاهش دریافت و گرسنگی (محدودیت دریافت مایعات، بی اشتهاهی عصبی و بی اشتهاهی ناشی از بیماری های زمینه ای، نارسایی قلبی). ب- افزایش نیاز به انرژی و متابولیسم زیاد (سوختگی). ج- از دست دادن انرژی (اسهال مزمن، پروتیینوری). د- سوء جذب و سوء هضم که گروه بسیار وسیعی از بیماری ها را تشکیل می دهند.

۵- ارزیابی وضعیت کارکردی بیمار: تاخیر تکاملی، قدرت عضلانی، توان شناختی، رفتاری، اجتماعی و دیگر موارد.

در ارزیابی پاراکلینیک که بعد از شرح حال و اطمینان از کفایت دریافت انجام می گردد، باید بیماری های مهمی را در نظر داشت و اقدامات تشخیصی لازم را انجام داد. مهمترین این ارزیابی ها عبارتند از: آنتی بادی های سلیاک، الاستاز مدفوع، آلفا یک آنتی تریپسین مدفوع، آندوسکوپی و کولونوسکوپی، تست عرق، تست های پانکراس، تست های کبدی، کاربوتایپ، سطح روی و ویتامین های سرمی و غربالگری های متابولیک. در بعضی از موارد پیدا کردن علت سوء تغذیه ممکن است عملی نباشد و درمان حمایتی و لازم در راستای اقدامات تشخیصی و حتی قبل از آن شروع می شود.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش، کبد و تغذیه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

مشکلات تشخیصی سوء تغذیه در کودکان و شیر خواران

دکتر سید مجتبی هاشمی^۱

دانستن مطالب زیر کمک می کند که ما با الگوهای متفاوت رشد آشنا شده و ارزیابی های غیر ضروری جهت سوء تغذیه انجام ندهیم. رشد پدیده ای ممتد و مداوم است ولی یکنواخت نیست و روند آن در نوزادان ترم و پره مچور متفاوت است و در نوزادان پره مچور باید از منحنی های ویژه آن ها استفاده شود. در نوزادان پره مچور جهش رشد در مورد دور سر در ۱۸ ماهگی، وزن در ۲۴ ماهگی و قد در ۴۰ ماهگی رخ می دهد. در نوزادی که وزن تولدش کمتر از ۱۵۰۰ گرم است جهش رشد تا سن مدرسه حاصل نمی شود. رشد و تکامل کودک تابع قانون خاصی است به طوری که ابتدا دور سر سریع تر رشد می کند، بعد از ۶ ماهگی دور سینه و در ۹-۱۲ ماهگی اندامها رشد خواهند کرد. در مورد مبتلایان به سندرم داون و سندرم ترنر نیز منحنی های رشد جداگانه وجود دارد.

دو پدیده طبیعی

در این جا لازم است به دو پدیده فیزیولوژیک در رابطه با کوتاه قدی اشاره شود تا در جریان رشد کودکان مدنظر قرار گیرد :

(۱) کوتاه قدی ژنتیکی

به طور کلی در فاصله زمانی تولد تا دو سالگی تغییرات وزنی کودک همان روندی را خواهد داشت که زمینه ژنتیکی وزن و قد والدین دارا می باشد. در این مرحله از رشد، کودکانی که زمینه ژنتیکی کوتاه قدی دارند، تدریجاً دچار افت رشد می شوند و منحنی رشد ایشان سیر نزولی پیدا کرده، منحنی های دیگر را قطع می کند. معهداً بیشتر این قبیل کودکان در حدود سه سالگی روند معمولی رشد خود را پیدا می کنند که اغلب زیر منحنی سه درصد است. با وجود این، نسبت وزن به قد کودکان دچار کوتاه قدی ژنتیکی طبیعی و سن استخوانی آنان با سن تقویمی شان مطابقت دارد. بلوغ این افراد به موقع اتفاق می افتد ولی در نهایت کوتاه قدرتر از معمول خواهند شد. این دسته از افراد چنان چه قبل از بلوغ مورد توجه و ارزیابی قرار گیرند، می توانند با استفاده از هورمون ها تحت نظر متخصصین غدد داخلی از رشد بیشتری بهره مند گردند.

(۲) کوتاه قدی سرشتی

در این گونه موارد سابقه خانوادگی تأخیر رشد در دوران کودکی و نیز تأخیر در بروز آثار بلوغ وجود داشته است و رشد این کودکان در دو سال اول عمر نیز با تأخیر همراه و به طور موازی اما زیر سومین صدک منحنی رشد سیر می کند. در این افراد گر چه بلوغ با تأخیر صورت می گیرد اما در نهایت قدشان طبیعی خواهد شد. وجوه افتراق بین این دو دسته از تأخیر رشد آن است که در دسته اول (کوتاه قدی ژنتیکی) سن استخوانی با سن تقویمی مطابقت دارد و بلوغ به موقع انجام و قد نهایی کوتاه تر است اما در دسته دوم (کوتاه قدی سرشتی) سن استخوانی و بلوغ با تأخیر همراه است و قد نهایی مانند سایر افراد خانواده طبیعی خواهد شد.

نکته ای دیگری که در خصوص شیر خواران باید به آن توجه نمود پدیده ای به نام frequency day است یعنی زمان هایی که شیر خواران در حال رشد، تقاضای بیشتری برای شیر دارند. عدم آگاهی باعث می شود پزشکان و مادران فکر کنند کودک گرسنه است و سیر نمی شود و یا شیر آنان کم است و برای کودک کافی نیست و آن را به عنوان مشکلی در تغذیه کودکان خود می دانند. frequency day در ۴-۶ ماه اول زندگی پیش می آید و نشانه شروع مشکل نیست بلکه از مشکل جلوگیری می کند. راهی است که با تقاضای بیشتر کودک میزان تولید شیرمادر افزایش می یابد و او می تواند نیازهای تغذیه ای افزایش یافته کودک در حال رشد را

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک

بر آورده نماید. F. day بسیار معمول و در سنین دو هفتگی، ۶ هفتگی و ۱۲ هفتگی مشاهده می‌شود. اگر در این زمان‌ها، مادران براساس تقاضای کودک شیر بدهند، متوجه خواهند شد که شیرشان بیشتر شده و کودک آرام می‌گیرد. ضمناً باید توجه داشت کودکان پس از بیماری یعنی در دوره نقاهت، تقاضای شیر بیشتری می‌کنند. تغذیه مکرر و با زمان طولانی‌تر در دوره نقاهت باعث دریافت مواد مغذی بیشتر شده و کودک به وزن اولیه برمی‌گردد و سرعت رشد او نیز افزایش می‌یابد، این پدیده را Catch up Growth یا وزن‌گیری در دوره نقاهت می‌نامند که در این حال استفاده از منحنی رشد بهترین راهنما خواهد بود. توجه به این نکته موجب می‌شود که ارزیابی غیر ضروری برای شیرخوار انجام نشود.

نکته‌ی دیگری که در ارزیابی تغذیه شیرخواران ممکن است مورد اشتباه قرار گیرد، افتراق بین آهسته وزن گرفتن شیرخوار و FTT است. بین شیرخواری که با شیر مادر تغذیه می‌شود و آهسته وزن می‌گیرد و آن که درست وزن نمی‌گیرد، نکات مفید افتراق دهنده‌ای وجود دارد. باید پارامترهای جدول زیر را در ارزیابی هر شیرخواری که با شیرمادر تغذیه می‌شود در اولین ملاقات مدنظر قرار داد.

شیرخواری که آهسته وزن می‌گیرد.	شیرخواری که درست وزن نمی‌گیرد
۱. هوشیار و در ظاهر سالم به نظر می‌رسد.	۱. بی‌توجه است یا گریه می‌کند.
۲. قدرت عضلانی او خوب است.	۲. قدرت عضلانی او خوب نیست.
۳. تورگور پوست خوب است.	۳. تورگور پوست خوب نیست.
۴. حداقل ۶ کهنه خیس در روز دارد.	۴. تعداد کهنه‌ی تر، از چند عدد بیشتر نیست.
۵. ادرار بی‌رنگ و رقیق است.	۵. بوی ادرار و رنگ آن تند است.
۶. دفعات مدفوع مکرر و اگر دفعات دفع کم باشد حجیم و نرم است.	۶. دفعات مدفوع کم و مقدار آن ناچیز است.
۷. دفعات شیرخوردن ۸ بار یا بیشتر در ۲۴ ساعت است و هر بار ۱۵ تا ۲۰ دقیقه طول می‌کشد.	۷. کمتر از ۸ بار در شبانه روز و هر بار به مدت کوتاه شیر می‌خورد.
۸. رفلکس جهش شیرخوب برقرار شده است.	۸. علامتی از رفلکس جهش شیر دیده نمی‌شود.
۹. وزن‌گیری آهسته و پیوسته است.	۹. وزن‌گیری نامنظم بوده و ممکن است وزن از دست بدهد.

افرادی خاصی هستند که در معرض سوء تغذیه قرار دارند که باید مورد توجه قرار گیرند تا دچار عوارض نشوند. این افراد غالباً به لحاظ سوء تغذیه مورد غفلت قرار می‌گیرند:

بیماران بستری: بیماران بستری شده به‌ویژه شیرخواران که بیشتر بستری می‌شوند تا ۲۵٪ ممکن است دچار سوء تغذیه حاد شوند.
بیماران تب دار: بیماران تب دار در فاز کاتابولیک قرار می‌گیرند طوری که در این فاز افزایش دفع ادراری پروتیین بدن، مواد معدنی و ویتامین‌ها را دارند. این بالانس منفی تا زمان بهبود باقی می‌ماند و سه هفته طول می‌کشد تا مواد از دست رفته جایگزین شوند. عدم توجه به اپیزودهای مکرر و کوتاه مدت تب از نظر تغذیه سیکل معیوبی ایجاد می‌کنند که در هر مرحله وضعیت تغذیه‌ای بیمار بدتر می‌شود و بیمار را به عفونت‌های بیشتر مستعدتر می‌کند. سایر مواردی که کودکان را در معرض سوء تغذیه قرار می‌دهند و باید مورد توجه باشند؛ شامل دارو درمانی، آنمی، آلرژی غذایی، developmental disability، عدم تحرک یا تحرک بیش از حد، tube feeding (از طریق گاستروستومی، ژژنوستومی و ...) و مشکلات دندان‌ها هستند.

درمان سوء تغذیه دکتر شیده اوصیا^۱

سوء تغذیه وضعیتی مزمن است که به علل متنوع طبی، تغذیه‌ای، مشکلات تکاملی و استرس‌های اجتماعی ایجاد می‌شود. درمان سوء تغذیه بسته به شدت سوء تغذیه، علل زمینه‌ای و توانایی فرد برای تغذیه و هضم طبیعی غذا متفاوت است. برای درمان موارد خفیف سوء تغذیه، دریافت کالری مصرفی را افزایش می‌دهیم و از مکمل‌هایی نظیر ویتامین‌ها، آهن و اسید فولیک استفاده می‌کنیم. برای افزایش کالری مصرفی می‌توانیم تعداد وعده‌های غذایی را زیادتر کنیم، از غذاهایی با انرژی زیاد استفاده نماییم و یا کالری اضافی به غذا اضافه کنیم تا مقدار کالری غذای مصرفی به $30-24 \text{ kcal/oz}$ برسد. باید وعده‌های میوه و سبزیجات در رژیم غذایی گنجانده شود. کودک را به طور هفتگی یا ۲ بار در هفته ویزیت نموده و بیماری‌های مزمن، عفونت‌ها و مسمومیت با سرب را درمان کنیم.

موارد حاد و شدید سوء تغذیه مواردی است که نسبت وزن به قد زیر منهای 3 Z SCORE باشد، یا اندازه دور قسمت میانی بازو کمتر از 115 mm بوده و یا ادم گوده گذار دو طرفه موجود باشد. در سوء تغذیه شدید و حاد بدون عارضه، درمان به صورت سرپایی انجام می‌شود ولی در موارد عارضه دار کودک را بستری می‌کنیم. در صورت بستری، درمان شامل سه مرحله اولیه، نوتوانی و پی‌گیری می‌شود. در فاز اولیه، درمان هیپوگلسیمی، هیپوترمی، کم‌آبی، عفونت‌ها، اصلاح الکترولیت‌ها، رفع کمبودهای ریزمغذی‌ها و ویتامین‌ها انجام می‌شود. تزریق خون در موارد کم‌خونی شدید و واکسیناسیون طبق دستور انجام می‌شود. تغذیه به میزان $100-80 \text{ kcal/kg}$ در روز (130 cc/kg/day) و در وعده‌های متعدد شروع می‌شود. از اجبار در تغذیه باید خودداری شود. وزن‌گیری در این مرحله نشانه وجود عارضه‌ای شدید است. به طور مرتب فرد باید از نظر تغییرات وزن، ادم، درجه حرارت بدن، علائم بالینی و نحوه تغذیه بررسی شود. در شیرخواران زیر ۶ ماه مبتلا به سوء تغذیه حاد شدید، تاکید بر تغذیه انحصاری با شیر مادر است. جهت پیشگیری از ابتلا به سندرم Refeeding در بیماران در معرض خطر، باید Ca, P, Mg, K چک شده، تیامین به میزان $300-200 \text{ mg}$ روزانه تجویز شود، سپس تغذیه به میزان کم شروع شده و در عرض $4-7$ روز به تدریج افزایش یابد. تظاهرات بیوشیمیایی در سندرم Refeeding به صورت اختلالات تعادل مایعات، اختلال متابولیسم گلوکز، هیپوفسفاتیسم، هیپومیزیمی، هیپوکالمی و کمبود تیامین می‌باشد. در مرحله Rehabilitation، درمان آنتی‌بیوتیکی و واکسیناسیون ادامه یافته، میزان کالری به $220-150 \text{ kcal/kg}$ در روز افزایش می‌یابد. زمانی که کودک اشتهاش بهبود یافته و شروع به وزن‌گیری کند، درمان با آهن شروع می‌شود. از مولتی‌ویتامین به میزان $1/5$ برابر طبیعی، اسید فولیک 5 mg در ابتدا و سپس روزانه 1 mg ، روی و ویتامین A باید استفاده شود. در موارد شکست درمانی، کودک و مراحل درمانی باید به طور مجدد ارزیابی شده و بررسی از نظر عفونت‌ها، اختلالات جذب، نقایص ایمنی و بیماری‌های متابولیک انجام شود.

در دیسفاژی و یا عدم توانایی بلع، گفتار درمان‌گر باید کودک را ویزیت نماید و در موارد عدم وزن‌گیری بعد از $4-6$ هفته از شروع درمان، باید تغذیه از طریق NG برای بیمار شروع شود. بیشترین علل مرگ را در سوء تغذیه، موارد هیپوگلسیمی، هیپوترمی، کم‌آبی، عفونت‌ها و کم‌خونی شدید تشکیل می‌دهند. هنگامی که نسبت وزن به قد کودک به حدود 90% میزان مرجع برسد، قادر به تغذیه

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان

به میزان ۴-۶ بار در روز باشد، در دو معاینه متوالی ادم یافت نشود و کودک در بالین هوشیار و خوب باشد، قابل ترخیص است. در پی‌گیری، کودک باید به طور هفتگی ویزیت شود، افزایش کالری تغذیه جهت جبران کمبود وزن، تحریک هیجانی و حسی کودک، محیط و روابط بین افراد خانواده مورد توجه باشد.

با توجه به آن که سوء تغذیه منجر به نقایص تکاملی و اختلالات یادگیری می‌شود، باید به والدین درباره راه کار بهبود تکامل آموزش داده شود. یادمان باشد که هدف از درمان بهبود کودک در خانواده و محیطی سالم است.

علائم سوء تغذیه در کودکان

دکتر شهرزاد ریاضی^۱

پیشگیری از بروز سوء تغذیه با توصیه های مناسب تغذیه ای و پایش ادواری رشد کودکان امکان پذیر می باشد لذا آگاهی از علائم و نشانه های بالینی سوء تغذیه به تشخیص زودرس آن کمک می کند. شاخص های سوء تغذیه بر مبنای مقایسه با منحنی استاندارد تعریف می شود.

کم وزنی: وزن بر حسب سن کمتر از منهای دو انحراف معیار

لاغری (wasting): وزن بر حسب قد کمتر از منهای دو انحراف معیار

کوتاهی قدی (Stunting): طول قد کمتر از منهای دو انحراف معیار

از میان آن ها کوتاهی قد که نشانه ی محرومیت دراز مدت تغذیه ای است، در صورت بروز در سال های اولیه زندگی ممکن است برگشت ناپذیر باشد.

با تعیین اندازه دور سر، وزن، طول قد، نسبت وزن به قد، سن قدی و آشنایی با معیارهای Waterlow، Gomez و Welcome شدت سوء تغذیه کودک را ارزیابی می کنیم. سوء تغذیه پروتیین انرژی (PEM) از نظر کلینیکی به سه صورت دیده می شود که این تقسیم بندی بر حسب وجود یا عدم وجود ادم انجام می گیرد. PEM همراه با ادم را کواشیور کور و بدون ادم را ماراسموس می گویند.

ماراسموس:

مشخصه ماراسموس، از دست رفتن حجم عضله (muscle wasting) و ذخایر چربی بدن می باشد و شایع ترین نوع PEM بوده که به علت کمبود تمام مواد مغذی به خصوص انرژی است. معمولاً کودکان مبتلا به ماراسموس یبوست شدید دارند و در موقع شروع Refeeding گرسنگی شدیدی از خود نشان می دهند. علائم فیزیکی شامل موارد زیر می باشد: کمبود وزن و قد نسبت به سن، بزرگی نسبی سر با چشم هایی که حالت خیرگی دارند، ظاهر ضعیف و شکننده و حساس، برادیکاردی، کاهش فشار خون، هیپوترمی، پوست نازک خشک و شکننده، دست ها و باسن تحلیل رفته و چروکیدگی پوست به علت از دست رفتن چربی زیر پوست و موی نازک و کم پشت که به راحتی کنده می شود.

کواشیور کور:

مشخصه کواشیور کور تحلیل عضلات در زمینه چربی نرمال یا افزایش یافته و ادم محیطی (آناسارکا) می باشد. کواشیور کور به دنبال کمبود پروتیین و انرژی دیده می شود اما پاتوژنز آن مشخص نیست. این بیماران تقریباً همیشه بی اشتها بی اشتها بی اشتها دارند و علائم فیزیکی آن ها شامل موارد زیر می باشد: وزن نرمال یا نزدیک به نرمال برای سن، ادم شدید جنرالیزه (آناسارکا)، ادم گوده گذار در نیمه پایینی بدن و ناحیه دور چشم، ظاهر آپاتیک، برجستگی گونه ها، پوست خشک و آتروفیک همراه با پوسته شدن و نواحی هیپریپگمانته و هیپرکراتوزیز، موی خشک، کدر و کمرنگ که به راحتی جدا می شود، هیپاتومگالی به علت کبد چرب و شکم برآمده با روده دیلاته بدون آسیت ممکن است وجود داشته باشد. Flag sign در موها دیده می شود که به دلیل بهبود نسبی تغذیه به صورت گاهگاهی می باشد.

۱. متخصص بیماری های کودکان بیمارستان مرکزی شرکت نفت

Mixed ماراسموس - کواشیورکور:

این حالت در کودکی دیده می شود که کمبود کلیه مواد تغذیه‌ای را دارد ولی علائم بالینی با یک بیماری عفونی معمولی ظاهر می شود. این افراد اغلب کم اشتها و درماتیت دارند و گاه علائم نورولوژیک (مانند افسردگی و بی احساسی) و کبد چرب دارند. علت این حالت معمولاً از دست رفتن حاد مواد غذایی در فردی است که به طور مزمن دچار سوءتغذیه بوده و حالا به علت پاسخ التهابی، علائم مذکور ظاهر می شود. تبدیل ماراسموس به نوع Mixed معمولاً مرگ و میر بالایی دارد که شاید به علت همراهی عفونت حاد مذکور باشد. البته علائم دیگری نیز وجود دارد که در سوءتغذیه به صورت کلی دیده می شود:

۱. Cheilosis به علت کمبود آهن
۲. خون ریزی لثه به علت کمبود ویتامین C
۳. استوماتیت
۴. تغییرات ناخن به صورت شیاردار شدن و شکننده شدن
۵. تغییرات کاردیوواسکولار مانند کوچک شدن قلب و هیپوتانسیون
۶. تغییرات اسکلتی مانند درد مفاصل و راشیتیس به دلیل کمبود ویتامین D
۷. تغییرات چشم مانند شب کوری، حساسیت به نور، خشکی چشم، کراتومالاسی و Bitot's spot به علت کمبود ویتامین A
۸. اختلالات املاح و الکترولیت مثل کمبود کلسیم، منیزیم، فسفر، روی، سلنیم و آلومینیم.
۹. اختلال سیستمیک مثل خستگی، سرگیجه و هیپوترمی
۱۰. فقر آهن و اسید فولیک
۱۱. اسهال مکرر یا یبوست
۱۲. عدم توجه به اطراف و از دست دادن رفلکس‌ها، تعادل و هیپوتونی
۱۳. بزرگی تیروئید، کاهش انسولین، آتروفی غدد عرق، اشکی و بزاقی
۱۴. کاهش پاسخ ایمنی و افزایش ریسک به عفونت
۱۵. آتروفی غدد لنفاوی و تیموس
۱۶. عفونت ادراری مکرر، توقف عادت ماهیانه و تاخیر بلوغ
۱۷. کاهش GFR
۱۸. عوارض ناشی از کمبود ویتامین‌های محلول در چربی و آب
۱۹. آتروفی پانکراس و مخاط روده باریک، کاهش آنزیم‌های دستگاه گوارش و اختلال جذب
۲۰. افزایش ترشح اسید
۲۱. کاهش سنتز پروتئین توسط کبد
۲۲. کاهش توانایی کبد برای دفع سموم و تغییرات متابولیسم داروها
۲۳. کاهش ترشح صفرا
۲۴. پوسیدگی و خرابی دندان که خود مانع جویدن غذا و ایجاد اشکال در هضم می شود و گاه منجر به عفونت لثه هم می گردد.



سیستیک فیبروزیس

کلیات سیستیک فیبروزیس دکتر آرمن ملکیان^۱

بیماری سیستیک فیبروزیس که برای اولین بار در سال ۱۹۳۰ تشخیص داده شد، یک بیماری اتوزومال مغلوب بوده و همراه با موتاسیون ژن CFTR است. این بیماری مولتی سیستم با درگیری ارگان های تنفسی، اگزوکرین پانکراس همراه است. شیوع آن ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده در جمعیت سفید پوست می باشد. شایع ترین موتاسیون $\Delta F508$ است. تشخیص CF براساس فنوتیپ بالینی (بیماری ریوی و نارسایی پانکراس) و افزایش میزان کلر عرق (بالای 60 mmol/l) می باشد. حدود ۲۰٪ موارد ممکن است بیماری خفیف و بدون درگیری پانکراس بوده و میزان کلر عرق کمتر از 60 mmol/l باشد. در موارد مشکوک تست های تشخیصی دیگر عملکرد پانکراس و تست های ژنتیک انجام می شود. ۹۰-۸۰٪ بیماران نارسایی پانکراس دارند و دچار علائم سوءجذب و سوءهضم می شوند. این بیماران مدفوع حجیم، چرب و بدبو و دفع مکرر دارند. ادم، آسیت و علائم کمبود ویتامین های محلول در چربی نشانه نارسایی اگزوکرین پانکراس است. مشخص کردن بیماران بدون درگیری پانکراس مهم است چون آنها نیازی به جایگزینی آنزیم ندارند. اگر مقدار چربی مدفوع بیشتر از ۷٪ دریافت چربی باشد، نشانه سوءجذب است، اگر کمتر از ۸٪ باشد، جذب نرمال است. میزان الاستاز پانکراس بیشتر از $400 \mu\text{g/g}$ مدفوع در افراد نرمال است. در بیماران با نارسایی پانکراس مقدار آن زیر ۱۰۰ می باشد. درمان بیماری جایگزینی آنزیم و ویتامین های محلول در چربی، تامین پروتئین و کالری مناسب و حمایت های تنفسی می باشد. این بیماران باید مکمل نمک دریافت کنند و مقدار آن را در هنگام ورزش و هوای گرم به دو برابر افزایش دهند. در صورت استفاده از آنزیم ها به روش صحیح و تداوم سوءجذب، توصیه به استفاده از عوامل کاهش دهنده اسید می شود. تعدادی از بیماری ها می توانند همراه با CF باعث تداوم سوءجذب شوند که شامل بیماری سلیاک، ژیاودییا، بیماری کلستاتیک کبدی، سندرم روده کوتاه و رشد بیش از حد باکتری ها در روده است.

در دوره نوزادی بیماری CF ممکن است با کلستاز و ۲۰-۱۵٪ موارد با ایلئوس مکنونیوم تظاهر پیدا کند. این بیماران با علائم انسداد روده، استتفراغ صفاوی، عدم دفع مکنونیوم و پریتونیت مکنونیومی مشخص می شوند. این گروه از بیماران در آینده ممکن است دچار مالروتاسیون، ولولوس و آترزی روده شوند.

کلستاز، سنگ کیسه صفرا، کلانژییت اسکروزان، کلانژیوکارسینوما و کیسه صفرای کوچک و آترتیک در این بیماران دیده می شود. درگیری کبد به صورت استئاتوز، سیروز صفاوی فوکال (اختصاصی برای بیماری)، سیروز صفاوی مولتی لوبولار، هیپرتانسیون پورت و نارسایی کبد است.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان

علائم بالینی بیماری سیستیک فیبروزیس دکتر وجیهه مدرسی^۱

برای بیماری سیستیک فیبروزیس دو نوع کلاسیک و غیر کلاسیک تعریف می شود.

سیستیک فیبروزیس نوع کلاسیک: فرم تیپیک بیماری است که با درگیری حداقل یکی از ارگان های پانکراس، سیستم تنفسی و سیستم تناسلی در جنس مذکر، به همراه میزان کلر عرق بالای ۶۰ میلی مول در لیتر مشخص می شود. سیستیک فیبروزیس نوع غیر کلاسیک: در این نوع، درگیری ارگان ها ممکن است فقط به یک سیستم محدود باشد مثلاً پانکراتیت مزمن و آزوآسپریمی انسدادی. در این بیماران درگیری ریه شدید نبوده و ممکن است علائم گوارشی ناچیز یا اصلاً وجود نداشته باشد و به همین دلیل ممکن است تا بزرگسالی، بیماری تشخیص داده نشود. درصد موتاسیون که شایع ترین $\Delta F508$ نوع موتاسیون در سیستیک فیبروزیس است، در این گروه بسیار کمتر می باشد. در حدود ۲ درصد از بیماران تست عرق نرمال یا بینابینی دارند. در این موارد برای تشخیص بیماری، تست DNA برای ژن CFTR و یا اندازه گیری اختلاف پتانسیل غشای بینی کمک کننده است.

تشخیص بیماری:

در گذشته اغلب بیماران پس از بروز علائم بالینی تشخیص داده می شدند. اما امروزه به سبب تست غربالگری نوزادی، تشخیص قبل از بروز علائم بالینی امکان پذیر شده است. به طور مثال در سال ۲۰۱۱ تا ۶۰ درصد بیماران در هنگام غربالگری نوزادی تشخیص داده شدند. بروز علائم بالینی برحسب نوع موتاسیون ژن گرفتار متنوع بوده و در سنین مختلف تظاهرات متغیری دارد.

تشخیص قبل از تولد:

بروز بیماری در مواردی که افزایش ضخامت روده‌های، دیلاتاسیون روده‌های، عدم وجود کیسه صفرا و یا علایمی از پریتونیت در سونوگرافی‌های قبل از تولد ذکر شده، بسیار بالاتر از جمعیت نرمال بوده است. لذا پیشنهاد شده در صورت مشاهده چنین تغییراتی در سونوگرافی‌های قبل از تولد، والدین از نظر ناقل بودن برای ژن بیماری بررسی شوند.

علائم بالینی در نوزادان و شیرخواران

از تظاهرات معمول بیماری در این سنین می توان به ایلئوس مکونیوم در بدو تولد (۲۰٪)، درگیری تنفسی در (۴۵ درصد) و اختلال رشد (۲۰ درصد) در بیماران اشاره نمود. سایر موارد شامل آنمی، هیپوآلبومینمی، ادم و اسهال مزمن می باشد. برای مواردی که با ایلئوس مکونیوم مشخص می شود متوسط سن زمان تشخیص ۲ هفته و برای سایر نشانه های ذکر شده متوسط سنی ۱۴/۵ ماهگی یعنی بین ۴/۲ تا ۶۲ ماهگی بوده است.

علائم بالینی در بزرگسالی:

حدود ۷ درصد از افراد در سن بالای ۱۸ سال تشخیص داده می شوند. این افراد بیشتر علائم غیر تیپیک بیماری را نشان می دهند. همچنین بروز نشانه های گوارشی، دیابت ملیتوس و نازایی به عنوان اولین علائم بیماری در بالغین از کودکان شایع تر است. نرمال بودن تست های پانکراس، تست عرق و وجود موتاسیون های غیر معمول نیز در این افراد از کودکان شایع تر است.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، بیمارستان شهدای کارگر، مدیریت درمان تامین اجتماعی یزد

علائم تنفسی:

علائم مشخص سیستم تنفسی در بیماری سیستیک فیبروزیس شامل سرفه های پروداکتیو مزمن، پر هوایی ریه در گرافی قفسه سینه و نشانه ی بیماری انسدادی راه های هوایی در تست عملکرد ریه می باشد. شروع علائم بالینی بسته به نوع موتاسیون ژن و شرایط فردی متغیر است اما اختلال عملکرد ریوی حتی در بیماران بدون علامت در تست ریه دیده می شود. هم زمان با پیشرفت بیماری برونشیت مزمن با یا بدون برونشکتازی بروز نموده و همراه با تشدید حاد علائم به صورت افزایش سرفه، تاکی پنه، دیس پنه، افزایش ترشحات راه های هوایی، بی حالی، بی اشتها و کاهش وزن می باشد. کلابینگ انگشتان اغلب در بیماری متوسط تا شدید بروز می کند. کلونیزاسیون راه هوایی با باکتری های بیماری زا در اوایل زندگی شروع می شود و شایع ترین جرم ها استاف اورئوس و هموفیلوس انفلونزا در دوران کودکی است اما پسودوموناس آئروژینوزا در نهایت از ریه اغلب بیماران جدا می شود. این خصوصیت ممکن است مربوط به عدم پاک سازی صحیح راه های هوایی به سبب اختلال در CFTR باشد.

درگیری سینوس ها:

عده زیادی از بیماران درگیری سینوس دارند به طوری که در گرافی ۹۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران بالای ۸ ماه کدورت منتشر سینوس های پارانازال مشهود است. پولیپوز نازال نیز در ۱۰ تا ۳۲ درصد بیماران گزارش شده است که علائم بالینی آن به صورت رینوسینوزیت مزمن می باشد.

درگیری پانکراس:

چندین نوع درگیری پانکراس ممکن است در سیستیک فیبروزیس مشاهده شود.

۱- نارسایی پانکراس: تا دو سوم بیماران علائم بالینی و تا ۹۰ درصد بیماران علائم آزمایشگاهی سوء جذب را تا یک سالگی نشان می دهند. درگیری پانکراس پیشرونده بوده و بسیاری از موارد تا سنین بزرگسالی شدید می شود و در نهایت در ۸۵ درصد بیماران نارسایی پانکراس دیده می شود. نشانه های شایع نارسایی پانکراس شامل استئاتوره (مدفوع چرب حجیم و بدبو) و اختلال وزن گیری می باشد. در بیمار با تشخیص قطعی سیستیک فیبروزیس غالباً بروز علائم سوء جذب همراه با تست های تشخیصی مثل الاستاز مدفوعی و در نهایت پاسخ مناسب درمانی به تجویز آنزیم های پانکراس دیده می شود. در شیرخوارانی که نارسایی پانکراس دارند و هنوز درمان با آنزیم های پانکراسی شروع نشده است، ادم، کمبود پروتئین، کاهش الکترولیت ها، کم خونی و کمبود درشت مغذی ها و ریز مغذی ها و نیز نشانه های کمبود ویتامین های محلول در چربی E, D, A و K دیده می شود.

۲- پانکراتیت: نقص ترشح داکتولار و آسینار منجر به تخریب پیشرونده پانکراس و در نتیجه پانکراتیت حاد یا عود کننده می شود. پانکراتیت در ۱۰ درصد بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس که نارسایی پانکراس ندارند، بروز می کند و در بین آن ها که نارسایی پانکراس دارند، نادر است.

دیابت وابسته به CF

بیماران با نارسایی اگزوکربین پانکراس اغلب دچار اختلال عملکرد پانکراس اندوکربین نیز هستند که منجر به عدم تحمل گلوکز و دیابت وابسته به CF می شود. تقریباً ۲۵ درصد بیماران تا سن ۲۰ سالگی دچار دیابت ناشی از CF می شوند.

ایلئوس مکنونیوم و انسداد انتهای ایلئوم:

۱۰ تا ۲۰ درصد نوزادان دچار CF با مکنونیوم ایلئوس تظاهر می کنند و ۸۰ تا ۹۰ درصد بیمارانی که مکنونیوم ایلئوس دارند مبتلا به

CF هستند. البته نوزادان نارس ممکن است بدون این که مبتلا به سیستیک فیبروزیس باشند، دچار مکونیوم ایلئوس باشند. شانس بروز پرفوراسیون، آترزی ژژنوم و ایلئوم نیز بالا است. حملات انسداد انتهایی ایلئوم (DIOS) در ۱۵ درصد بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس روی داده و در بیماران با علائم ریوی شدیدتر و در موارد وجود نارسایی پانکراس شایع تر است. این انسداد اکثر مواقع با درمان طبی بهبود می یابد اما گاهی نیاز به اقدام جراحی می شود. در ۲۰ درصد بیماران مبتلا به CF پرولاپس رکتوم روی می دهد که به علت یبوست و عدم مصرف صحیح آنزیم های پانکراسی می باشد.

درگیری سیستم صفراوی

سیروز صفراوی فوکال به علت صفراوی تغلیظ شده در بسیاری از بیماران دیده می شود که باعث افزایش آنزیم آلکالن فسفاتاز و بزرگی لبولار کبد می گردد. درگیری کبد بدون علائم بالینی نیز یک یافته شایع در اتوپسی بیماران است. در عده کمی از بیماران، بیماری کبدی پیشرونده بوده همراه با فیبروز پری پورتال، سیروز، افزایش فشار پورت و خونریزی از واریس می باشد. بیماری سیستیک فیبروزیس سومین علت پیوند کبد در اواخر کودکی است.

تا ۱۲ درصد از بیماران دچار سنگ کیسه صفرا می شوند که ممکن است ناشی از دفع زیاد از حد اسیدهای صفراوی در مدفوع و افزایش تولید صفراوی سنگ ساز باشد. سنگ صفراوی بدون علامت معمولاً نیاز به درمان ندارد اگر چه کله سیستکتومی پروفیلاکتیک قبل از انجام پیوند ریه در برخی مراکز پیشنهاد می شود.

درگیری سیستم تناسلی

نازایی در ۹۵ درصد افراد مذکر به علت نقص در انتقال اسپرم گزارش می شود. در افراد مونث شانس نازایی در حدود ۲۰ درصد است و ثانویه به آمنوره و غیرطبیعی بودن موکوس سرویکال می باشد. در خانم هایی که حامله می شوند، در صورتی که FEV1 در حد ۵۰ تا ۶۰ درصد نرمال باشد، شانس تولد نوزاد و حاملگی موفق بالاتر است.

درگیری استخوان و عضلات

در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس به علت کاهش نسج مینرال استخوان بروز شکستگی و کیفواسکولوز بالاتر است. کاهش دانسیته استخوانی در بیماران تا ۳۰ درصد برای همه ی سنین و تا ۷۵ درصد در بالغین گزارش می شود. از عوامل آن می توان به کمبود ویتامین D، سوءتغذیه، کمبود فعالیت فیزیکی، درمان با کورتون، تاخیر بلوغ و هیپوگنادیسم اشاره کرد. استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک که ناشی از پرولیفراسیون غیر طبیعی پوست و بافت استخوانی اطراف قسمت های دیستال اندام ها می باشد، ممکن است در گرافی از این نواحی به صورت تشکیل بافت استخوانی جدید مشاهده شود و تا حدود ۵ درصد بیماران را درگیر کند. ۲ تا ۹ درصد بیماران حملاتی کوتاه مدت از درد و تورم مفاصل را نشان می دهند که ممکن است همراه با باندول های دردناک پوستی و پورپورا در محل باشد.

ترومبوز راجعه وریدی

ترومبوز وریدی در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس از افراد عادی شایع تر است و اغلب موارد آن به دنبال کاتترهای ورید مرکزی روی می دهد.

سنگ کلیه

سنگ کلیه و نفروکلسینوز در این بیماران شایع می باشد و ۲۷ تا ۹۲ درصد آنان را درگیر می کند. علت بروز سنگ های ادراری عمدتاً هیپراگزالوری (ناشی از سوءجذب چربی به علت کاهش ترشح آنزیم های پانکراسی) و کاهش دفع ادراری سیترات (به علت اسیدوز متابولیک مزمن) ذکر شده است.

تشخیص بیماری فیبروز کیستیک پانکراس دکتر ابوالفضل ایرانی خواه^۱

بیماری کیستیک پانکراس تقریباً یک در ۲۵۰۰ تولد زنده در جمعیت سفید پوست دیده می شود. این بیماری در قسمت های جنوب آسیا نادر است. به طور کلاسیک تشخیص بیماری کیستیک پانکراس بر پایه ی فنوتیپ بالینی در زمان تظاهر بیماری است (بیماری ریه، نارسایی پانکراس و افزایش میزان کلر عرق به بیش از ۶۰ میلی مول در لیتر). میزان کلر عرق شیرخواران دچار بیماری کیستیک پانکراس ممکن است در حد مرزی بین ۴۰ تا ۶۰ میلی مول در لیتر باشد و در بعضی از بالغین نرمال ممکن است میزان تا ۶۰ میلی مول در لیتر را داشته باشند. علاوه بر این تا ۲۰ درصد از بیماران دچار بیماری خفیف تر و بدون نارسایی پانکراس ممکن است مقادیر کمتر از ۶۰ میلی مول در لیتر را داشته باشند اما مقادیر متوسط حتی برای این گروه در حدود ۸۵ میلی مول در لیتر است. در مواردی که مقادیر کلر عرق در حد مرزی یا حتی نرمال است، اندازه گیری اختلاف پتانسیل نازال، ژنوتیپ و تست های کمی پانکراس با اندازه گیری ترشح یون بی کربنات، در تایید تشخیص ارزشمند است.

تشخیص و درمان سریع نارسایی پانکراس در بهبود سلامت و پیامد بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک از اهمیت خاصی برخوردار است. بررسی میزان عملکرد پانکراس در تمام بیماران به منظور یافتن افراد با نارسایی پانکراس، تایید تشخیص به خصوص در بزرگسالان و برای پیگیری میزان کاهش عملکرد پانکراس در مدت بیماری در بیماران با پانکراس رسا به کار می رود. برای این منظور آزمون هایی وجود دارد که به صورت مستقیم و غیرمستقیم به ارزیابی عملکرد قسمت برون ریز غده ی پانکراس می پردازد. استاندارد طلایی در این زمینه آزمون سکرترین-پانکرئوزیمین یا یکی از آزمون های تعدیل یافته ی آن است. اما این آزمون تهاجمی، وقت گیر و بسیار گران است و هنوز برای کودکان به صورت استاندارد در نیامده است. هم اکنون به طور معمول از کموتریپسین مدفوع به منظور تایید تشخیص و نیاز به استفاده ی تکمیلی از آنزیم های پانکراس استفاده می شود. اما از آن جا که این آنزیم ها مختص انسان نیست، در نتیجه تحت تاثیر استفاده از آنزیم های موجود در داروها و منابع خارجی آنزیم قرار می گیرد. الاستاز-۱ پانکراسی یک پروتئاز مخصوص انسان است که توسط سلول های آسینار پانکراس ساخته و به عنوان یکی از آنزیم های الاستولیتیک پانکراس طبقه بندی می شود. در آزمون الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی از آنتی بادی مونوکلونال علیه آنزیم الاستاز پانکراس انسانی استفاده می شود. با به کار گیری یک کیت ELISA که مخصوص این آنزیم طراحی شده است، اندازه گیری کمی الاستاز-۱ پانکراسی در شیره دئودنال، سرم و مدفوع نسبتاً آسان است. همچنین این آنزیم برخلاف کموتریپسین، در خلال عبور از روده دچار تخریب نمی شود و بسیار پایدار است و از آن جایی که مختص انسان است، تجویز داروهای حاوی این آنزیم موجب اختلال در نتیجه آزمایش نمی شود. اخیراً مطالعاتی در زمینه بررسی میزان الاستاز-۱ پانکراسی مدفوعی در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک انجام شده است و به نظر می رسد که در بیماران با عملکرد طبیعی پانکراس، الاستاز-۱ پانکراس مدفوعی در محدوده طبیعی قرار دارد ولی در بیماران با نارسایی پانکراس این مقدار بسیار پایین است. بر اساس این مطالعات نتیجه آزمون الاستاز-۱ پانکراسی با نتایج آزمون هایی که به طور مستقیم عملکرد پانکراس را مورد ارزیابی قرار می دهند، هم خوانی و ارتباط خوبی دارد. این آنزیم در دمای اتاق تا هفت روز در مدفوع پایدار می ماند.

References:

1. NCCLS (2000) Sweat testing: sample collection and quantitative analysis: approved guideline. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA Document C34-A2. Clinical Laboratory Standards Institute formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards
2. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M et al (2004) Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep* 53:1-36
3. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002; 110(1 Pt 1):e7.
4. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5(2):71-6.
5. Littlewood JM. Management of malabsorption in cystic fibrosis: influence of recent developments on clinical practice. *Postgrad Med J* 1996; 72 Suppl 2:S56-62.
6. Littlewood JM. Implication of the committee safety of medicine 10.000 IU lipase/kg/day recommendation for use of pancreatic enzymes in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 7: 466-8.
7. Go VL, Dimagno EP. Assessment of exocrine pancreatic function by duodenal intubation. *Clin Gastroenterol* 1984; 13(3):701-15.
8. Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH. Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretincholecystokinin test in patients with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(2):202-7.
9. Cade A, Walters MP, McGinley N, Firth J, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol J* 2000; 29(3):172-6.
10. Mallory PA, Travis J. Human pancreatic enzymes: purification and characterization of a nonelastolytic enzyme, protease E resembling elastase. *Biochem J* 1975; 25; 14(4):722-30.
11. Amanquah SD, Darko R, Maddy SQ, Duah OA. Faecal pancreatic elastase--1 a non invasive measure of exocrine pancreatic function. *West Afr J Med* 2004; 2

درمان CF

دکتر عباس تقوی اردکانی^۱

بیماری CF یک بیماری ژنتیکی با درگیری چند ارگان می باشد. با توجه به درگیری ارگان های مختلف، درمان بیماری CF یک درمان تیمی است. دیده شده که ویزیت مکرر، مانیتورینگ و دخالت های درمانی مناسب سبب بهبود پیش آگهی آن ها می گردد. این بیماران به دلایل مختلف از قبیل سوء هضم، سوء جذب، بی اشتهاپی در زمان عفونت ها و نیز افزایش متابولیسم دچار اختلال تغذیه و سپس سوء تغذیه و اختلال رشد می گردند. استفاده از تغذیه مناسب و کالری کافی، مصرف منظم و کافی هورمون پانکراس می تواند در جلوگیری از این عوارض موثر باشد.

ارزیابی دقیق و مکرر وضعیت تغذیه ای سبب کشف زودرس اختلالات تغذیه ای و در نتیجه اختلال رشد این بیماران می گردد. در هر ویزیت باید وضعیت تغذیه آن ها بررسی شود. به علاوه تشخیص زودرس و درمان سریع و مناسب سوء تغذیه در این بیماران می تواند سبب کاهش آسیب های ریوی، افزایش طول عمر و بهبود کیفیت زندگی آن ها گردد.

در اکثریت بیماران (در حدود ۸۵٪) نارسایی پانکراس وجود دارد که منجر به استئاتوره، اختلال رشد و کمبود ویتامین های محلول در چربی می شود. برای جلوگیری از این عوارض استفاده از هورمون پانکراس لازم است. در بیشتر بیماران، نارسایی پانکراس در ایجاد سوء تغذیه نقش مهمی دارد. تشخیص و درمان مناسب آن نقش کلیدی در مدیریت تغذیه بیماران دارد. به جز نارسایی پانکراس، بیماری کبدی و اختلالات صفراوی به وجود آمده ناشی از بیماری، رشد بیش از حد باکتری ها در روده کوچک نیز می تواند سبب اختلالات تغذیه ای در این بیماران گردد.

در بیماران مبتلا به CF بسته به سن و وضعیت بیمار، کالری به میزان ۱/۵-۱ برابر بیشتر از نیاز معمول روزانه داده می شود. پروتئین به میزان ۲-۱/۵ برابر توصیه شده و ۴۰-۳۵٪ کالری از چربی ها تامین می شود. ویتامین های محلول در آب به میزان ۲ برابر مورد نیاز روزانه توصیه شده و به خصوص ویتامین های محلول در چربی اضافه داده می شود. استفاده از روی و اسیدهای چرب ضروری نیز توصیه می شود. با توجه به از دست دادن اضافی سدیم توسط بیماران به خصوص در فصول گرم مصرف بیشتر سدیم توصیه می شود. در خیلی از بیماران تاخیر بلوغ دیده می شود که بیشتر ناشی از اختلال رشد و سوء تغذیه می باشد. در بیماران مبتلا به CF به دلایل مختلف کاهش دانسیته استخوانی و گاهی شکستگی های مکرر دیده می شود که عبارتند از:

دریافت ناکافی مینرال ها، اختلال جذب مینرال ها، بیماری کبدی و کلستاز ناشی از بیماری، کاهش فعالیت بدنی و مصرف کورتیکواستروئید مصرف کافی مینرال ها شامل کلسیم، فسفر و ویتامین D در پیشگیری از عوارض فوق موثر می باشد. اندازه گیری سالیانه سطح کلسیم، فسفر، ویتامین D و هورمون PTH در پیشگیری از این کمبودها موثر می باشد.

یکی از مشکلات گوارشی دیگر در بیماران مبتلا به CF که نیاز به درمان دارد (Gastroesophageal Reflux Disease) GERD می باشد که در این بیماران ۶-۸ برابر بیشتر دیده می شود. اصول درمان آن مشابه سایر موارد GERD است. از دیگر مشکلات گوارشی این بیماران (Distal Ileal Obstruction Syndrome) DIOS می باشد که به دلیل محتویات غلیظ روده ایجاد شده و سبب انسداد ناقص و یا کامل، بیشتر در ناحیه ایلئوسکال می گردد. درمان شامل مایع درمانی و استفاده از مواد اسموتیک می باشد. در موارد کمی

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

ممکن است به عمل جراحی نیاز داشته باشد.

بیماران مبتلا به CF مستعد رشد بیش از حد باکتری ها در روده کوچک (SIBO) هستند که منجر به نفخ شکم، دل درد، اسهال آبکی، دیس پپسی و اختلال رشد می گردد. درمان آنتی بیوتیکی در آن ها ضروری می باشد. از مشکلات گوارشی دیگر این بیماران پرولاپس رکتوم می باشد که در حدود ۲۰٪ آن ها و به خصوص در نوپایان دیده می شود. علت ایجاد آن می تواند اسهال، یبوست، سوءتغذیه و مصرف ناکافی آنزیم پانکراس باشد. اصلاح موارد فوق سبب بهبود می شود و به ندرت به درمان جراحی نیاز دارد.

در حدود ۱۰٪ بیماران که نارسایی پانکراس ندارند ممکن است به ندرت پانکراتیت اتفاق بیفتد که نیاز به درمان دارد. در حدود ۲۵٪ بیماران در سن حدود ۲۰ سالگی دچار دیابت می شوند که شانس آن با افزایش سن، حضور نارسایی پانکراس، ژنوتیپ $\Delta F508$ homozygous و جنس مونث افزایش می یابد. تغذیه بهتر سبب نرمال تر شدن متابولیسم گلوکز می گردد. در این بیماران بعد از ۱۰ سالگی بررسی سالیانه با انجام تست تحمل خوراکی گلوکز توصیه می شود. ایجاد دیابت در این بیماران می تواند سبب بدتر شدن وضعیت تغذیه ای، اختلال رشد و عملکرد ریوی و افزایش شانس موربیدیتی و مورتالیتی گردد.

درگیری کبدی بیماران مبتلا به CF به صورت های مختلف دیده می شود که بیشترین فرم آن به صورت افزایش آنزیم های کبدی و هپاتواسپلنومگالی می باشد. فرم های دیگر درگیری کبدی شامل کلستاز نوزادی، کله سیستیت و سنگ صفراوی است. در موارد کمی بیماری کبدی ممکن است سبب سیروز و عوارض ناشی از آن شود. در موارد درگیری کبدی ناشی از بیماری CF استفاده از ursodeoxycholic acid (UCDA) می تواند سبب بهبود گردد.

در بیش از ۹۰٪ بیماران، بیماری ریوی ناشی از این بیماری سبب موربیدیتی و مورتالیتی می شود. درگیری ریوی به دلیل انسداد مجاری تنفسی، ایجاد التهاب و عفونت در آن ها می باشد. بنابراین جهت بهتر شدن عملکرد ریوی باید کلیرانس مخاطی در راه های هوایی بهبود یابد و هرگونه التهاب و عفونت راه های هوایی درمان گردد. برای رسیدن به اهداف فوق می توان از داروهای خلط آور و موکولیتیک، فیزیوتراپی قفسه صدری، داروهای ضدالتهابی، برونکودیلاتورها، استروئیدهای استنشاقی و یا در صورت لزوم خوراکی و تزریقی و نیز آنتی بیوتیک های استنشاقی، خوراکی و یا تزریقی استفاده نمود.



هیاتیت اتوایمیون

کلیات هیپاتیت اتوایمیون دکتر فاطمه فاموری^۱

اپیدمیولوژی و پاتوژنز

هیپاتیت اتوایمیون علت مهم هیپاتیت مزمن در کودکان و بزرگسالان است. این بیماری در تمام گروه های نژادی و سنی دیده می شود و در جنس مونث شایع تر است. مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد بیماری هیپاتیت اتوایمیون کم است. پره والانس گزارش شده به این صورت است که از ۱/۹ مورد در ۱۰۰,۰۰۰ در نروژ، ۱ در ۲۰۰,۰۰۰ در ایالات متحده تا ۲۰ در ۱۰۰,۰۰۰ در دختران بالای ۱۴ سال در اسپانیا متغیر است. تقریباً ۲۰٪ بیماران با هیپاتیت مزمن در نژاد سفید پوست امریکای شمالی و اروپای غربی هیپاتیت اتوایمیون دارند. همراهی قابل توجه HLA-DR3 و HLA-DR4 در بیماران مبتلا وجود دارد. در آسیا و افریقا بروز هیپاتیت های ویروسی در اثر هیپاتیت های B و C بسیار بالا می باشد، بنابراین هیپاتیت مزمن ثانویه به هیپاتیت اتوایمیون بسیار کمتر از غرب است. سندرم های اتوایمیون خارج کبدی مانند تیروئیدیت، ویتیلیگو، آرتریت روماتوئید و بیماری های التهابی روده ممکن است با هیپاتیت اتوایمیون همراه باشند.

هیپاتیت اتوایمیون بر اساس نوع اتوآنتی بادی به دو ساب تایپ اصلی تقسیم بندی می شود: تیپ ۱ که در آن اتوآنتی بادی های ANA و یا ASMA وجود دارند و تیپ ۲ که در آن آنتی بادی های ALKM (Anti Liver Kidney Microsomal) یا LC-1 (Liver Cyrosol type 1 antibody) حضور دارند. نسبت بروز هیپاتیت اتوایمیون تیپ ۱ به تیپ ۲ در شمال و غرب امریکا و ژاپن ۱:۶-۷ است اما در اروپا و کانادا ۱:۵ است. سومین ساب تایپ حضور اتوآنتی بادی علیه SLA/LP (Soluble Antigen/Liver Pancreas Antigen) است، اما حضور این ساب تایپ مورد ابهام است. حضور SLA ممکن است بیانگر مورد شدید تر هیپاتیت اتوایمیون باشد.

پاتوژنز

صدمه کبدی در هیپاتیت به علت پاسخ اتوایمیون سلولی (T cell) و هومورال (B cell) کنترل نشده علیه هپاتوسیت ها است. علت شروع کننده این پدیده اتوایمیون شناخته نشده اما این فرضیه مطرح است که یک عفونت ویروسی شروع کننده یک آسیب کبدی است، به طوری که به دنبال عفونت ویروسی در افرادی که از نظر ژنتیک مستعد هستند، پاسخ اتوایمیون غیرطبیعی روی می دهد. ساختار ملکولی مشترک بین ویروس ها و هپاتوسیت ها ممکن است باعث ایجاد این مشکل شود.

ایمنی سلولی

هیپاتیت اتوایمیون وقتی روی می دهد که تولرانس ایمنی به پروتئین ها یا آنتی ژن های هپاتوسیت ها از بین می رود. سپس لنفوسیت های T، ماکروفاژ ها و پلاسماسل ها به تعداد فراوان تجمع می یابند و سلول های CD4 کمکی و CD8 سیتوتوکسیک به صورت منتشر کبد را در گیر می کنند و از طریق تولید سیتو توکسین های پیش التهابی مانند Interferon - α و TNF- α یا از طریق مکانیسم های granzyme - perforin باعث آسیب هپاتوسیت ها می شوند. پس از آن ماکروفاژها و سلول های NK پروسه التهابی را تکمیل کنند. کاهش تعداد و عملکرد سلول های تنظیم کننده (T regulatory cells) در بیماران باعث افزایش احتمال هیپاتیت اتوایمیون می شود.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

ایمنی هومورال

فعالیت سلول های B و تولید اتو آنتی بادی ها از پلاسما سل ها نیز در ایجاد هپاتیت اتوایمیون دخیل هستند، تعداد زیادی از این اتو آنتی بادی ها شناخته شده اند که در واقع مارکر بیماری هستند تیپ ۱ هپاتیت اتوایمیون ANA و یا ASMA مثبت هستند. ANA غیر اختصاصی ترین بیومارکر هپاتیت اتوایمیون است و می تواند در ۱۵٪ افراد نرمال مثبت باشد. برای افزایش ویژگی این تست تیتراژ سرمی ۱/۱۸۰ اغلب مثبت شناخته می شود.

چون هدف ASMA بسیاری از سیتواسکلتون های داخل سلول می باشد مانند ANA اختصاصی برای هپاتیت اتوایمیون نیست و در بقیه بیماری های اتوایمیون نیز مشاهده می شود. در هپاتیت اتوایمیون تیپ ۱ مثبت شدن ANA و ASMA در ۵۰٪ بیماران وجود دارد. ANA در ۱۵ - ۱۰٪ و ASMA در ۳۵ - ۳۰٪ موارد مثبت می شوند. شیوع هپاتیت اتوایمیون تیپ ۱ اتو آنتی بادی منفی، کمتر از ۵٪ است. این تست ها ممکن است در ابتدا منفی باشند و بعد با گذشت زمان مثبت شوند. هپاتیت اتوایمیون تیپ ۲ همراه با anti LKM1 مثبت می باشد که برای سیتوکروم P450IID6 اختصاصی است که در کبد و لوله های پروگزیمال کلیه وجود دارد. ۹۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون تیپ 2 anti LKM1 مثبت دارند. تقریباً ۵۰٪ بیماران هپاتیت اتوایمیون تیپ ۲ از نظر LC-1 مثبت هستند، اما LC-1 فقط در ۱۰٪ موارد قابل شناسایی است. سطح LC-1 با شدت بیماری تطابق دارد (شدید بودن صدمه به هپاتوسیت ها و پیشرفت سریع به سمت سیروز) یک اتو آنتی بادی ممکن است در هر دو نوع هپاتیت اتوایمیون مثبت باشد و آن SLA/LP است. anti SLA در تقریباً ۲۰٪ هپاتیت اتوایمیون تیپ ۱ و ۵۰٪ تیپ ۲ مثبت است و بیماری شدیدتری را ایجاد می کند. حضور anti SLA ویژگی تشخیصی ۹۹٪ برای هپاتیت اتوایمیون دارد. این اتو آنتی بادی ممکن است تنها اتو آنتی بادی قابل تعیین در بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون باشد (وقتی که بقیه آنتی بادی ها منفی هستند). افزایش سطح anti ASGP-R با التهاب هپاتوسیت ها تطابق دارد و ممکن است یک روش مفید برای مانیتور کردن پاسخ به درمان باشد. در نهایت PANCA در بسیاری از موارد هپاتیت اتوایمیون تیپ ۱ شناسایی شده است، با وجود این که PANCA ویژگی کمی برای هپاتیت اتوایمیون دارد اما در بیماری کلانژیت اسکالروزان اولیه (PSC) و هپاتیت های ویرال ممکن است مثبت باشد و می تواند جزو روش های تشخیصی هپاتیت اتوایمیون باشد.

استعداد ژنتیکی

قویترین همراهی ژنی در بیماری های اتوایمیون لوکوس HLA روی کروموزوم 6 است. انواع HLA خاص با هپاتیت اتوایمیون همراه هستند. در امریکا و اروپا اغلب بزرگ سالان با هپاتیت اتوایمیون تیپ ۱، HLA DRB10301 که HLA DR3 را کد می کند یا HLA - DRB10401 که HLA - DR4 را کد می کند یا هر دو را دارند. در ژاپن HLA - DR4 همراه با هپاتیت اتوایمیون است. HLA - DR3 در هپاتیت اتوایمیون تیپ ۲ غالب است. اما استعداد به هپاتیت اتوایمیون تیپ ۲ با هر دو HLA - DR3 و HLA - DR7 همراه است. قابل توجه است که HLA - DR7 با بیماری شدیدتر همراه است.

References:

Textbook of liver disease, Suchy sokol 2014(forth edition)

علایم هپاتیت اتوایمیون دکتر عزیزالله یوسفی^۱

هپاتیت اتوایمیون یک هپاتیت مزمن می باشد که در تمام سنین ایجاد می شود و با تظاهرات ایمونولوژیک و اتوایمونولوژیک که شامل اتوآنتی بادی های در گردش خون و گلوبولین بالای سرم می باشد، مشخص می شود.

اپیدمیولوژی

این بیماری در تمام گروه های سنی و در تمام نژادها ایجاد می شود و در جنس مونث شایع تر از جنس مذکر است. به طور کلی ۲۰٪ موارد هپاتیت مزمن را تشکیل می دهد. همراهی هپاتیت اتوایمیون و HLA DR3 و HLA DR4 همچنین همراهی با بیماری های اتوایمیون خارج کبدی مثل تیرویدیت اتوایمیون، وتیلیگو، آرتريت روماتوئید و بیماری های التهابی روده وجود دارد.

علایم بالینی

به طور کلی هپاتیت اتوایمیون به دو گروه تیپ یک و تیپ دو تقسیم می شود.

تیپ یک: فرم کلاسیک هپاتیت اتوایمیون می باشد که با وجود آنتی بادی ضد هسته ای (ANA) و یا آنتی بادی ضد عضلات صاف (ASMA) مشخص می شود.

تیپ دو: هپاتیت اتوایمیون تیپ دو با وجود آنتی بادی ضد کبد، کلیه و میکروزوم (ALKM 1) و یا آنتی بادی علیه آنتی ژن سیتوزول کبد (ALC-1) مشخص می شود.

هپاتیت اتوایمیون ماهیت هتروژن و نوسانی دارد و طیف علایم بالینی بسیار متغیری دارد، به طوری که از فرم بدون علامت که به طور اتفاقی حین انجام آزمایشات با بالا بودن آنزیم های کبد مشخص می شود تا فرم هپاتیت فولمینانت متغیر است. بچه های مبتلا به هپاتیت اتوایمیون اغلب قبل از بلوغ و بیماران مبتلا به تیپ دو در سنین خیلی پایین علامت دار می شوند. ۱/۳ موارد بچه های مبتلا به هپاتیت اتوایمیون با تابلوی شبیه هپاتیت حاد ویروسی شامل تب خفیف، ضعف، بی حالی، بی اشتها، تهوع، استفراغ، درد شکم و به دنبال آن زردی مراجعه می کنند. ۱/۳ موارد دیگر شروع بیماری بسیار بی سر و صدا می باشد و با تابلوی خستگی پیشرونده، کاهش وزن و زردی متناوب طول کشیده چند ماه قبل از تشخیص، مراجعه می کنند. کمتر از ۱۰٪ موارد بیماران زردی ندارند و با علایم هیپرتانسسیون پورت که شامل بزرگی طحال، آسیت و خونریزی واریس مری می باشد، مراجعه می کنند. درصد کمی از بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون با تابلوی نارسایی حاد کبدی ($INR > 2$) با یا بدون علایم آنسفالوپاتی کبدی) مراجعه می کنند. ۲۰٪ موارد بیماران بدون علامت بوده و به طور اتفاقی حین انجام آزمایشات با بالا بودن آنزیم های کبد، تشخیص داده می شوند.

در مطالعات انجام شده در بزرگسالان علایم بالینی شامل درد شکم، خارش، بی اشتها، میالژی، اسهال، راش پوستی، هیرسوتیسم، آمنوره و کاهش وزن می باشد و یافته های معاینه بالینی شامل هپاتومگالی (۸۳٪)، زردی (۶۰٪)، اسپلنومگالی (۳۲٪)، آسیت (۲۰٪) و آنسفالوپاتی (۱۲٪) می باشد. در حالی که در کودکان شایع ترین علایم بالینی زردی (۶۰٪)، ضعف و بی حالی (۵۷٪)، بی اشتها (۴۷٪)، درد شکم (۳۸٪) و رنگ پریدگی (۲۰٪) است. در مطالعات انجام شده در ایران شایع ترین علایم کودکان مبتلا به هپاتیت

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران

اتوایمیون به ترتیب شامل زردی، هپاتومگالی، اسپلنومگالی و آسیت می باشد. بچه های مبتلا به هپاتیت اتوایمیون تیپ ۱ بیشتر با تابلوی سیروز و مبتلایان به هپاتیت اتوایمیون تیپ ۲ بیشتر با نارسایی حاد کبد مراجعه می کنند. در بیمارانی که با علائم هپاتیت اتوایمیون مراجعه می کنند باید شرح حال مصرف داروها به خصوص مینوسیکلین را بگیریم چون مصرف این دارو منجر به هپاتیت شبیه به هپاتیت اتوایمیون می شود. همچنین سابقه خانوادگی هپاتیت اتوایمیون در ۴۰٪ بیماران مثبت است. هپاتیت اتوایمیون به خصوص تیپ ۲ می تواند با بیماری های دیگری مثل هیپر اسپلنیسم، آنمی همولیتیک اتوایمیون، آنمی همولیتیک کومبس مثبت، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، بیماری های التهابی روده، شوگرن، واسکولیت لوکوسیتو کلاستیک، آرتریت روماتوئید، سلیاک، تیروئیدیت اتوایمیون و دیابت ملیتوس همراه باشد.

تشخیص هپاتیت اتوایمیون دکتر مژگان صباغیان^۱

هپاتیت اتوایمیون (AIH) یک بیماری مزمن با منشا ناشناخته است و مشخصه‌ی آن التهاب و نکروز هپاتوسیت ها و در نهایت سیروز است. در این بیماری مارکرهای اتوایمیون اختصاصی ضد کبد (Liver Specific) و نیز مارکرهای غیر اختصاصی برای کبد و IgG افزایش می‌یابد. یکی از ارکان تشخیصی بیماری رد سایر علل از جمله هپاتیت های ویرال، دارویی و متابولیک است. پزشکان باید در هر مورد هپاتیت حاد و فوق حاد، این بیماری را مد نظر داشته باشند. مارکرهای اتوایمیون، الکتروفورز پروتئین های سرم، سطح ایمونوگلوبولین ها و بیوپسی کبد برای تشخیص بررسی می‌گردد.

تشخیص: بر اساس سرولوژی، یافته‌های هیستولوژیک و رد سایر بیماری های مزمن کبدی می‌باشد. در اغلب موارد بر اساس شواهد کلینیکال و آزمایشگاهی می‌توان بیماری را تشخیص داد و لذا در یک بیمار با علائم آزمایشگاهی تیپیک در تست های غیر تهاجمی، ممکن است بیوپسی کبد هم لازم نباشد. American association for the study of liver disease 2010 تشخیص بیماری را با علائم، یافته‌های کلینیکی و آزمایشگاهی پیشنهاد می‌کند.

یافته های آزمایشگاهی:

به عنوان یک قانون عمومی افزایش آمینو ترانسفرازها به طور مشخص در AIH بیشتر از افزایش سطح Bile و Alkp است. در تعداد قلیلی از بیماران AIH با تصویر کلستاتیک بیماری، Bile کونژوگه و Alkp افزایش دارد، در این بیماران انسداد خارج کبدی و فرم های کلستاتیک هپاتیت ویرال، سیروز صفراوی اولیه و کلانژیت اسکلروزان اولیه باید افتراق داده شود. یک یافته آزمایشگاهی اختصاصی افزایش سطح گلوبولین ها به خصوص گاما گلوبولین و عموماً IgG می‌باشد. از طرف دیگر کمبود نسبی IgA در هر دو نوع بیماری به خصوص نوع II دیده می‌شود.

اتوانتی بادی‌ها:

مارکر سرولوژیک اصلی در AIH آنتی‌بادی‌های در گردش می‌باشند. اتوانتی‌بادی‌ها در هپاتیت اتوایمیون نوع ۱ شامل: ANA, ASMA, Anti SLA/LP, P-ANCA, ANCA, AMA, AAA, anti ds DNA است و در هپاتیت اتوایمیون نوع ۲ شامل Anti-LKM-1 و Anti-LC-1 می‌باشد. اتوانتی بادی‌ها در پاتوژنز بیماری دخیل نبوده و با شدت هیستولوژی و پاسخ درمانی مرتبط نمی‌باشد. اهمیت آن ها در تشخیص و طبقه‌بندی نوع ۱ و ۲ بیماری می‌باشد. در AIH نوع ۱ ANA شایع‌ترین اتوانتی‌بادی است، اختصاصی بودن آن از ASMA, AAA و Anti SLA/LP کمتر است. تیتراژ آنتی‌بادی به سن و روش اندازه‌گیری مرتبط است. در بالغین تیتراژ مساوی یا بیشتر از ۱/۸۰ و در اطفال بیشتر و مساوی ۱/۲۰ مثبت است. ASMA دومین آنتی بادی شایع در نوع ۱ بیماری است، شیوع این آنتی‌بادی از ANA کمتر ولی اختصاصی تر می‌باشد. در بالغین تیتراژ مساوی یا بیشتر از ۱/۸۰ و در اطفال بیشتر و مساوی ۱/۲۰ مثبت است. Anti SLA/LP در ۱۰ تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون دیده می‌شود و اختصاصی‌ترین آنتی‌بادی در این بیماری می‌باشد.

آنتی‌اکتین آنتی‌بادی (AAA) از سایر آنتی‌بادی‌ها برای تیپ ۱ بیماری اختصاصی تر است. اما تا به حال در آزمایشگاه‌های آمریکا

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی البرز

نیز به طور روتین اندازه‌گیری نشده است و تیتراژ ASMA بیش از ۱/۳۲۰ بیانگر وجود AAA است. AAA مرتبط با HLA B8 و DR3 می‌باشد و با پروگنوز بد در AIH مرتبط است. anti SLA/LP در ۱۰ تا ۳۰٪ بالغین مبتلا به AIH تیپ ۱ و در کودکان مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون تیپ ۱ و ۲ به طور شایع دیده می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها به خصوص در بیماران seronegative AIH در تشخیص کمک‌کننده می‌باشد.

ANCA: این آنتی‌بادی‌ها پروتیین‌های نوتروفیل را تشخیص می‌دهند. آنتی‌بادی مرتبط با بیماری گرانولوماتوزیس وگنر و پلی‌آرتریت می‌باشد. این آنتی‌بادی با پترن سیتوپلاسمیک یا C-ANCA و با پترن پری‌نوکلئار PANCA در ایمونوفلورانس دیده می‌شود. Atypical PANCA در IBD و کلانژیت اسکروزان اولیه نیز دیده می‌شود. این آنتی‌بادی در ایمونوفلورانس پترن پری‌نوکلئار یا پترن رنگ‌آمیزی آنتی‌بی‌کال دارد. PANA یا آنتی‌بی‌کال PANCA در تایپ ۱ بیماری دیده می‌شود و در تایپ ۲ وجود ندارد. AMA آنتی‌بادی‌های ضد میتوکندریال می‌باشد که برای سیروز صفراوی اولیه اختصاصی و حساس هست و در تیپ ۱ بیماری دیده می‌شود.

در بیماران مبتلا به AIH نوع I آنتی‌بادی‌های دیگری مانند anti ds DNA, ANCA و anti SS DNA دیده می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها با شیوع بالا در کلانژیت اسکروزان اولیه، کولیت اولسراتیو ایدیوپاتیک و نوع AIH I دیده می‌شود. Anti LKM1 و ALC/1 شایع‌ترین آنتی‌بادی در نوع ۲ بیماری است و به طور شایع در دختران و زنان جوان دیده می‌شود. تیتراژ بیشتر در حد ۱/۱۰ ارزش تشخیصی برای Anti LKM1 دارد. ALC/1 نیز در نوع ۲ بیماری دیده می‌شود. Anti SLA / LP نیز در نوع ۲ هیپاتیت اتوایمیون در کودکان دیده می‌شود. LKM1 ضد آنزیم سیتوکروم P450 است. در ۵٪ بیماران مبتلا به HIV و ۲۵٪ هیپاتیت ناشی از هالوتان و GVHD نیز دیده می‌شود. در بیماران مبتلا به هیپاتیت HCV، هاپرگاما گلوبولینمی و آنتی‌بادی‌های در گردش دیده می‌شود. در ۵٪ بیماران مبتلا به هیپاتیت HCV تیتراژ $ANA \geq 1/100$ وجود دارد. در یک مطالعه در پترن ایمونوفلورسنت در AIH بیشتر پترن هموژنوس دیده می‌شود. مبتلابان به هیپاتیت C، انفیلتراسیون شدید پلازما سل در بیوپسی کبد ندارند. در حالی که AIH به علت انفیلتراسیون شدید این سلول‌ها قبلاً هیپاتیت پلازما سل نامیده می‌شده است. LKM1 با شیوع مشابه یا بیشتر در HCV دیده می‌شود، در این بیماران آنتی‌بادی ضد اپی‌توپ‌های متفاوت از Cyp2d6 می‌باشد. ASMA در HCV نیز دیده می‌شود اما تیتراژ آن کمتر است. بیماران AIH مشخصاً IgG بالا دارند که در هیپاتیت HCV غیرمعمول است. در موارد نادر HCV همراه AIH دیده می‌شود. در این موارد باید AIH اول درمان گردد.

هیستولوژی:

AIH یک بیماری مزمن Necroinflammatory است و در بیوپسی کبد با یافته‌های غیراختصاصی زیر دیده می‌شود:

- ۱- انفیلتراسیون سلول‌های مونو نوکلئار در فضای پورت به طور عموم از نوع لنفوپلاسموسیتیک و تعداد کمی ائوزینوفیل می‌باشد که از Limiting Plate فراتر رفته است.

۲- نکروز تکه‌ای (Piecemeal Necrosis) که گاه از صفحه محدود کننده رد می‌شود (Interface Hepatitis).

۳- درجات متفاوت فیروز و کلاپس پارانشیم که در فضای پورت مجاور یا بین فضای پورت و ورید مرکزی کشیده شده است (Bridging necrosis).

۴- درجات متغیر آسیب اپی‌تلیوم مجرای صفراوی

Scoring System

در موارد نامشخص مانند بیماری‌هایی که یافته‌های آنتی‌بیکال یا اندک دارند، از تست‌های scoring استاندارد شده، استفاده می‌شود. International Autoimmune Hepatitis Group بر اساس تیتراوت‌آنتی‌بادی‌ها، سطح IgG، هیستولوژی کبد و رد سایر هیپاتیت‌های ویرال، Scoring System را به صورت زیر تعیین نموده است.

- ANA یا ASMA با تیترا ۱ به ۴۰ یا ۱ امتیاز
- ANA یا ASMA با تیترا بیشتر یا مساوی ۱ به ۸۰ یا ۲ امتیاز
- یا LKM1 با تیترا بیشتر یا مساوی ۱ به ۴۰ یا SLA مثبت با ۲ امتیاز
- IgG بیشتر از Upper Limit نرمال ۱ امتیاز، IgG بیشتر از ۱/۱ برابر Upper Limit نرمال ۲ امتیاز
- هیستولوژی Typical برای AIH، ۲ امتیاز (Interface Hepatitis, Lymphocytic / Lymphoplasmocytic Infiltration)
- در پورتال تراکت با انتشار به لبول (Roset formation)
- هیستولوژی Compatible با AIH، ۱ امتیاز (هیپاتیت مزمن با انفیلتراسیون لنفوسیتی بدون سایر موارد ذکر شده در Typical)
- عدم وجود هیپاتیت ویرال ۲ امتیاز (رد هیپاتیت نوع HBV و HCV و بر اساس علایم بالینی ممکن است سایر علل هیپاتیت ویرال نیز رد شود)

• امتیاز ۶ به عنوان Probable و امتیاز بیشتر یا مساوی ۷ به عنوان تشخیصی Definite محسوب می‌گردد. از نقاط ضعف Scoring system عدم استاندارد بودن برخی از تست‌های اتوآنتی‌بادی می‌باشد. به علاوه در افتراق AIH و overlap syndrome نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

• برخی بیماران تمام علایم AIH را دارند اما ANA, ASMA یا Anti LKM1 را ندارند. این موارد به عنوان Cryptogenic Chronic Hepatitis اطلاق می‌گردند، در مواردی که تست‌های اتوآنتی‌بادی معمول منفی است، سایر اتوآنتی‌بادی‌ها باید بررسی شوند که حداقل شامل Anti-SLA و atypical PANCA است. گاهی در این بیماران پاسخ درمانی به داروهای ضد التهابی تنها راه تشخیص می‌باشد، مطالعات کلانژیوگرافیک جهت رد کلانژیت اسکروزان اولیه در بالغین که مقاوم به درمان کورتیکواستروئید می‌باشند بعد از سه ماه ضروری است. در کودکان مطالعات کلانژیوگرافیک برای رد کلانژیت اسکروزان اتوایمیون انجام می‌شود. در همه‌ی بیماران با هیپاتیت اتوایمیون و بیماری التهابی روده باید کلانژیوگرافی برای رد کلانژیت اسکروزان اولیه انجام گردد.

dSDAN: double Stranded DNA

SSDNA: Single Stranded DNA

ANA: Antinuclear Antibody

ASMA: Anti Smooth Muscles Antibody

LC1: Liver Cyto sol

Anti SLA/ LP: Soluble Liver Antigen / Liver Pancreas

Atypical PANCA: Atypical Perinuclear Anti Neutrophil or Cyto Plasmic

PANA: Anti Neutrophil Nuclear Antibody

LKM: liver kidney

AMA: Anti Mitochondrial

AAA: Anti Actin Antibody

LKL1: Anti Liver Kidney Microsomal – 1 Antibody

مقایسه اثربخشی و عوارض ترکیب دارویی (کتامین-میدازولام-آتروپین) عضلانی و (مپریدین-کلروپرومازین-پرومتازین) عضلانی جهت آمادگی برای بیوپسی کبد از راه پوست در ۸۰ کودک بستری در بخش گوارش مرکز طبیب کودکان دکتر حسین علی مددی^۱

بیوپسی کبد از راه پوست ابزار مهمی در تشخیص و پیگیری بیماری های کبدی- صفراوی کودکان است. کودکان در مقابل آثار روانی وقایع دردناک حساس ترند. سداسیون و آنستزی یک روش انسانی اما ضروری برای انجام این اقدامات ناخوشایند در کودکان کم سن و سال به شمار می رود که ایمنی و سلامت بیمار را افزایش داده، انجام پروسیجر را تسهیل می کند و ترس را به ویژه در بیماری که ممکن است دوباره به انجام پروسیجر نیاز پیدا کند، کاهش می دهد.

داروها در سداسیون و کنترل درد کودکانی که تحت اقدامات تشخیصی- درمانی قرار می گیرند، از نظر اثربخشی و بی خطر بودن با هم تفاوت دارند. ترکیب عضلانی مپریدین، کلروپرومازین و پرومتازین با دوزهای مختلف (تحت عنوان کوکتل لیتیک، Demerol, DPT, torento mixture) از سال ۱۹۵۸ مورد استفاده قرار گرفته است. قبل از مطالعه ما، این ترکیب به عنوان ترکیب دارویی رایج در بیوپسی کبدی کودکان در بخش گوارش بیمارستان مرکز طبیب کودکان استفاده می شد. کتامین یک ترکیب منحصر به فرد با خاصیت ساداتیو، آمنستیک و آنالژژیک است که از دهه ۱۹۷۰ با توجه به عدم سرکوب قلبی- عروقی و تنفسی برای سداسیون، بی دردی و آنستزی در خارج از اتاق عمل بسیار رایج مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو با قطع ارتباط سیستم های تالامو کورتیکال و لیمبیک به طور موثری دستگاه عصبی مرکزی را از محرک های محیطی (مثل نور، صدا و درد) منفک می کند و این باعث اثر قوی ضد دردی، سداسیون و فراموشی ناشی از آن و در عین حال حفظ پایداری قلبی- عروقی، تنفس خود به خودی و رفلکس های محافظتی مجاری هوایی می شود. متون علمی قویا حامی اثر بخشی و ایمن بودن کتامین برای سداسیون در انواع اقدامات دردناک مختصر در کودکان و بالغین هستند.

در مرور متون موجود مطالعه ای که در آن مقایسه اثر بخشی و عوارض جانبی کتامین با کوکتل لیتیک (DPT یا ترکیب مپریدین + کلروپرومازین + پرومتازین) جهت سداسیون کودکان برای بیوپسی کبد انجام شده باشد، یافت نشد. هر چند تعدادی از بیماران مورد بررسی قرار گرفته در چند مطالعه را کودکانی تشکیل می دادند که مورد بیوپسی کبد قرار گرفته بودند اما در مطالعات انجام شده تاکنون در هیچ مطالعه ای به طور مجزا به اثر بخشی و عوارض کتامین در سداسیون برای بیوپسی کبد کودکان از راه پوست پرداخته نشده است. همچنین این مطالعات به صورت گذشته نگر و توسط متخصصین سایر رشته ها (رادیولوژیست و متخصص ICU) انجام شده است. با توجه به این موارد مطالعه حاضر به صورت آینده نگر برای مقایسه اثر بخشی و عوارض دو ترکیب دارویی مورد استفاده در سداسیون کودکان برای بیوپسی کبد از راه پوست (DPT و کتامین + میدازولام + آتروپین) توسط فلوهای گوارش کودکان طراحی شد.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور بر روی ۸۰ کودک ۱۲ ماهه تا ۱۵ ساله بستری شده در بیمارستان مرکز طبیب کودکان برای بیوپسی کبد از راه پوست انجام شد. در این مطالعه برای سداسیون هر یک از بیماران به صورت تصادفی از یکی از دو ترکیب دارویی (کتامی ۴ mg/kg + آتروپین ۰/۱ mg/kg) یا ترکیب DPT (مپریدین ۱ mg/kg + کلروپرومازین

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۰/۵/mg/kg + پرومتازین ۰/۵/mg/kg) به صورت یک تزریق عضلانی منفرد استفاده شد. در گروه کتامین در همه بیماران بالای ۷ سال و در گروه DPT، در صورت عدم سداسیون کافی، میدازولام نیز به ترکیب دارویی افزوده شد. سپس مدت زمان لازم برای حصول سداسیون کافی، مدت زمان لازم تا هوشیاری کامل بیمار، میزان درد احساس شده توسط بیمار، سطح سداسیون حاصله و عوارض ایجاد شده طی زمان بستری و بعد از آن تا زمان آماده شدن جواب بیوپسی در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج مطالعه با نرم افزار آماری SPSS16 و با استفاده از آزمون های آماری Mann-whitney test و Fishers Exact test مورد آنالیز قرار گرفتند. با توجه به افزوده شدن میدازولام به ترکیب دارویی بیماران دریافت کننده ی کتامین بالای سن ۷ سال و نیز تفاوت مقیاس درد سنجی در بیماران با سن کمتر و بیشتر از ۷ سال، آنالیز نتایج برای این دو گروه سنی جداگانه انجام شد.

نتایج: در هر دو گروه سنی مورد مطالعه، از نظر سن و جنس تفاوت معنی داری بین دو گروه دارویی مشاهده نشد. مدت زمان لازم برای سداسیون و فاصله زمانی تزریق دارو تا هوشیاری کامل بیماران در گروه کتامین به طور معنی داری کمتر از گروه DPT بود. همه بیماران بالای ۷ سال و ۸۳ درصد بیماران زیر ۷ سال در گروه کتامین در مدت بیوپسی اصلا حرکت نکردند، در حالی که در گروه DPT، تنها ۹/۵ درصد بیماران زیر ۷ سال و ۷/۸ درصد بیماران بالای ۷ سال به این سطح از سداسیون رسیدند. فراوانی عوارض ماژور در بیماران گروه کتامین ۵/۷ درصد و در گروه DPT ۵/۲ درصد بود که این تفاوت معنی دار نبود. عوارض مینور در ۶۰٪ بیماران گروه کتامین و ۵/۳۷ درصد بیماران گروه DPT مشاهده شد که تفاوت معنی دار نبود. تغییرات گذرا و خفیف علائم حیاتی (ضربان قلب و فشارخون) در هر دو گروه مشاهده شد که نیازی به اقدام درمانی نبود. شایع ترین عارضه در بیماران گروه کتامین، استفراغ بود (۲۷٪ درصد) که فراوانی آن در بیماران بالای ۷ سال به طور معنی داری بالاتر از گروه DPT بود (P=۰/۰۰۱). ۵/۲۲ درصد بیماران گروه DPT دچار افت گذرای فشارخون شدند که در بیماران زیر ۷ سال این تفاوت معنی دار بود (P=۰/۰۱۹). همه عوارض ماژور گروه کتامین در بیماران زیر ۷ سال دیده شدند (استریدور، دیسترس تنفسی و لارنگواسپاسم) که در همه این موارد، اقدامات اولیه احیا (ساکشن، اکسیژن کمکی، تهویه با آمبوبگ) منجر به رفع عارضه در کمتر از ۵ دقیقه شد و هیچ گونه سکل ماندگاری نداشت.

نتیجه گیری: استفاده از ترکیب کتامین (۴mg/kg) + آتروپین (۰/۰۱mg/kg) + میدازولام (۰/۱mg/kg) برای سداسیون کودکان بالاتر از یک سال که تحت بیوپسی کبد از راه پوست قرار می گیرند در مقایسه با ترکیب DPT (مپریدین ۱mg/kg + کلرپرومازین ۰/۵mg/kg + پرومتازین ۰/۵mg/kg) به طور معنی داری با احساس درد کمتر بیمار، موفقیت بیشتر در حصول سداسیون مطلوب، مدت زمان کمتر آمادگی برای بیوپسی و مدت زمان کمتر ریکاوری همراه است. هر چند وقوع عوارض در استفاده از کتامین در مطالعه ما در مقایسه با ترکیب DPT بیشتر بوده اما کلاً این تفاوت معنی دار نیست. همچنین تغییرات علائم حیاتی (ضربان قلب و فشار خون) خفیف، گذرا و بی نیاز از مداخله درمانی بوده اند. عوارض مستلزم مداخله درمانی (استریدور ناشی از لارنگواسپاسم) در این بیماران به خوبی به اقدامات اولیه احیا (ساکشن و O2 کمکی و تهویه با آمبوبگ) ظرف کمتر از ۵ دقیقه پاسخ داده و رفع می شوند. برای کاهش فراوانی وقوع این عارضه توصیه می شود از کتامین برای بیوپسی کبد در بیماران کم سن و سالی که عفونت فعال تنفسی یا آسبم فعال دارند، استفاده نشود. همچنین در صورت استفاده از کتامین، باید امکانات احیا در دسترس باشند، بیمار به طور منظم توسط فرد ماهر (پزشک یا پرستار) از نظر عوارض تنفسی پایش شود و پزشک استفاده کننده از کتامین و پرسنل بخش با اصول احیای کودکان آشنا باشند. با توجه به فراوانی قابل توجه استفراغ به عنوان عارضه کتامین به ویژه در بیماران بالای ۷ سال پیشنهاد می شود در این گروه سنی از اندانسترون تزریقی به عنوان پیشگیری همراه با کتامین عضلانی استفاده شود. برای کاهش عوارض ناشی از بیوپسی

کبد نظیر هماتوم کیسه صفرا، بهتر است در کودکان علاوه بر استفاده از روش موثر سداسیون، بیوپسی کبد با راهنمایی سونوگرافی انجام شود.

جدول فراوانی عوارض در دو گروه کتامین و DPT بر حسب درصد

متغیر	گروه کتامین	DPT گروه
دیسترس تنفسی	۵	۰
استریدور	۵	۰
افزایش فشار خون	۱۵	۷/۵
افت فشار خون	۰	۲۲/۵
تاکی کاردی	۲۵	۲۲/۵
برادی کاردی	۲/۵	۲/۵
استفراغ	۲۷/۵	۰
راش	۲/۵	۰
لرز	۲/۵	۰
آژیتاسیون	۲/۵	۰
حرکات غیر هدفمند	۲/۵	۰
سیالوره	۲/۵	۰
تعریق	۲/۵	۰
سردرد	۲/۵	۰
تاکی پنه	۰	۲/۵
هماتوم کیسه صفرا	۰	۲/۵
عوارض ماژور	۷/۵	۲/۵
عوارض مینور	۶۰	۳۷/۵

فراوانی متغیرهای مورد مطالعه در بیماران بالای ۷ سال و مقایسه آنها

P value	گروه کتامین (کتامین آتروپین - میدازولام)	گروه DPT (مپریدین، کلرپرومازین، پرومتازین، میدازولام)	متغیر
۰/۷۸۲	۱۳۱	۱۲۸/۵	میانگین سن (ماه)
۰/۲۷۳	F:۷(۰/۳۱/۸) m:۱۵(۰/۶۸/۲)	F:۱۱(۰/۴۷/۸) m:۱۲(۰/۵۲/۲)	جنس
<۰/۰۰۱	۱/۲۷	۵	VAS نمره (درد)
<۰/۰۰۱	۴/۱۸	۳۶/۹	فاصله زمانی تزریق دارو تا شروع بیوپسی (دقیقه)
<۰/۰۰۱	۷۸/۴	۱۷۰/۴	فاصله زمانی تزریق دارو تا هوشیاری کامل بیمار
-	A:۲۲(۰/۱۰۰) B,C :۰	A:۲(۰/۸/۷) B:۲(۰/۸/۷) C:۱۹(۰/۸۲/۶)	سطح سداسیون
-	۰	۰	دیسترس تنفسی
-	۰	۰	استریدور
۰/۳۴۶	۳(۰/۱۳/۶)	۱(۰/۴/۳)	هیپرتانسیون گذرا
۰/۱۰۹	۰	۴(۰/۱۷/۴)	هیپوتانسیون گذرا
۱	۵(۰/۲۲/۷)	۵(۰/۲۱/۷)	تاکی کاردی خفیف
۰/۰۰۱	۸(۰/۳۶/۴)	۰	استفراغ
-	۰	۰	راش
۰/۴۸۹	۱(۰/۴/۵)	۰	لرز
-	۰	۰	آژیتاسیون
۰/۴۸۹	۱(۰/۴/۵)	۰	حرکات بی هدف
-	۰	۰	سیالوره
۰/۴۸۹	۱(۰/۴/۵)	۰	تعریق
۰/۴۸۹	۱(۰/۴/۵)	۰	سردرد
-	۰	۰	تاکی پنه
-	۰	۰	هماتوم کیسه صفرا
-	۰	۰	عوارض مازور
۰/۲۳۸	۱۳(۰/۵۹/۱)	۹(۰/۳۹/۱)	عوارض مینور

فراوانی متغیرهای مورد مطالعه در بیماران زیر ۷ سال و مقایسه آن ها

P value	DPT گروه (مپریدین، کلرپرومازین - پرومتازین + میدازولام)	گروه کنامین (کتامین - آتروپین)	متغیر	ردیف
۰/۲۵۷	۴۴/۵±۲۳	۳۶/۲ ± ۱۸	سن (ماه)	۱
۰/۸۴۵	F: /۵۸/۸ m: /۴۱/۲	F: /۵۵/۶ m: /۴۴/۴	جنس	۲
<۰/۰۰۱	۱۱/۰۵	۶/۲۷	(احساس درد) نمره CHEOPS	۳
<۰/۰۰۱	۳۷/۶	۴/۳۳	فاصله زمانی تزریق دارو تا شروع بیوپسی (دقیقه)	۴
<۰/۰۰۱	۱۷۶/۴	۹۱/۹	فاصله زمانی تزریق دارو تا هوشیاری کامل پس از بیوپسی (دقیقه)	۵
-	A: /۵/۹ B: /۰ C: /۹۴/۱	A: /۸۳/۳ B: /۵/۶ C: /۱۱/۱	سطح سداسیون	۶
۰/۴۸۶	۰ (/۰)	۲ (/۱۱/۱)	دیسترس تنفسی	۷
۰/۴۸۶	۰ (/۰)	۲ (/۱۱/۱)	استریدور	۸
۱	۲ (/۱۱/۸)	۳ (/۱۶/۷)	هیپرتانسیون گذرا	۹
۰/۰۱۹	۵ (/۲۹/۴)	۰ (/۰)	هیپوتانسیون گذرا	۱۰
۱	۴ (/۲۳/۵)	۵ (/۲۷/۸)	تاکی کاردی خفیف	۱۱
۰/۲۲۹	۰ (/۰)	۳ (/۱۶/۷)	استفراغ	۱۲
۱	۰ (/۰)	۱ (/۵/۶)	راش	۱۳
-	۰ (/۰)	۰ (/۰)	لرز-تعریق- اختلال خواب- حرکات بی هدف سردرد	۱۴
۱	۰ (/۰)	۱ (/۵/۶)	اژیتاسیون	۱۵
۱	۰ (/۰)	۱ (/۵/۶)	سیالوره	۱۶
۰/۴۸۶	۱ (/۵/۹)	۰ (/۰)	تاکی پنه	۱۷
۰/۴۸۶	۱ (/۵/۹)	۰ (/۰)	هماتوم کیسه صفرا	۱۸
۰/۶۰۳	۱ (/۵/۹)	۳ (/۱۶/۷)	عوارض ماژور	۱۹
۰/۱۸۱	۶ (/۳۵/۳)	۱۱ (/۶۱/۱)	عوارض مینور	۲۰

مشکلات تشخیصی هپاتیت اتوایمیون در کودکان

دکتر فریبا صیقلی^۱

تشخیص هپاتیت اتوایمیون در کودکان بر اساس علائم بالینی، یافته‌های سرولوژیک، بافتی و با رد سایر علل بیماری مزمن کبدی از جمله: هپاتیت ویروسی، دارویی، کبد چرب، ویلسون، کمبود آلفا یک آنتی تریپسین و هموکروماتوزیس است. یافته‌های آزمایشگاهی: شامل تست‌های بیوشیمیایی کبدی غیرطبیعی، افزایش گاماگلوبولین سرم، مارکرهای سرولوژیک مثبت از قبیل موارد زیر:

Antinuclear antibodies [ANA]

Antismooth muscle antibodies [ASMA]

Anti-liver-kidney microsome-1 [anti-LKM-1]

Anti-liver cytosol antibody-1 [anti-LC1]

و وجود هپاتیت Interface در بیوپسی کبد می‌باشد: (جدول ۱)

چالش‌های تشخیصی در این بیماری وجود دارد:

۱- موارد بالینی آتیپیک و نامشخص در این موارد از سیستم نمره دهی باید استفاده کرد. (جدول ۲)

۲- منفی بودن اتوآنتی‌بادی‌های معمول در این صورت موارد خاص آنتی‌بادی مفید است نظیر:

Anti-soluble liver/liver pancreas antigen (anti-SLA/LP)

Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA)

همچنین افزایش گلوبولین سرم به خصوص گاما گلوبولین و عموماً IgG وجود دارد.

۱- هم پوشانی تست‌های سرولوژیک (serologic overlap): وجود شواهد سرولوژیک سایر اختلالات از جمله آنتی میتوکندریال آنتی‌بادی بدون وجود شواهد درگیری صفراوی. در این موارد نیز سیستم نمره دهی کمک می‌کند. سایر بیماری‌های حاد و مزمن کبدی مثل کبد چرب غیر الکلی و الکلی، عفونت‌های ویروسی حاد و مزمن، و هپاتیت‌های دارویی نیز از این موارد هستند. قطع دارو معمولاً منتهی به منفی شدن سرولوژی می‌شود. موارد مشابه اتوایمیون با آنتی‌بادی‌های مثبت را می‌توان در مصرف داروهای گیاهی و واکسیناسیون مشاهده کرد.

۲- در کودکان با علائم اختلالات غددی متعدد، سندرم APECED با تست ژنتیک باید رد شود.

۳- تفاوت‌های قومی و ژنتیکی: علائم بالینی هپاتیت اتوایمیون در اقوام مختلف متفاوت گزارش شده است. به عنوان مثال در نژاد آفریقایی سیروز و در آلاسکایی‌ها ایکتر حاد گزارش شده است، در حالی که در خاورمیانه کلستاز و در کل آسیا سیر بیماری خفیف و دیررس گزارش شده است.

۴- بروز هپاتیت حاد: اکثر موارد با هپاتیت ویروسی یا مسمومیت‌ها اشتباه می‌شود. گاه هپاتیت اتوایمیون به صورت نارسایی حاد کبدی بروز می‌کند که درمان استروئید در کنترل التهاب بسیار موثر است و تأخیر در درمان موجب بد شدن عاقبت بیماری می‌شود.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان

۵- همراهی بیماری های ایمنی: گاهی علایم بیماری کبد را می پوشانند. شایع ترین این ها در کودکان کلانژیت اسکروزان اتوایمیون با یا بدون همراهی التهابی روده است. در صورت وجود علایم مجاری و یا روده ای، جهت رد این بیماری کلانژیوگرافی توصیه می شود.

۶- عدم پاسخ به درمان پس از سه ماه در هپاتیت اتوایمیون تیپ ۱: در ۵۰٪ بیماران مقاوم به درمان، اختلالات مجاری منطبق با کلانژیت اسکروزان دیده شده است.

یافته های آزمایشگاهی:

افزایش ترانس آمینازها نسبت به بیلی روبین و آنزیم های مجاری بارزتر است. هپاتیت اتوایمیون کلستاتیک: سطح بالای بیلی روبین کونژوگه، گاما گلوتامین ترانس پپتیداز و آلکالن فسفاتاز. در این صورت باید انسداد مجاری صفراوی، هپاتیت ویروسی کلستاتیک، PSC و PBC را مد نظر قرار داد. همراهی کمبود نسبی IgA با تیپ ۱ و به خصوص تیپ ۲ شایع است.

بافت شناسی:

هپاتیت اتوایمیون یک بیماری مزمن همراه با التهاب و نکروز با یافته های هیستولوژیک زیر است: ارتشاح سلول های تک هسته ای در مناطق پورت، یافته های اطراف فضای پورت شامل نکروز Peacemeal یا interface hepatitis. تغییرات مجاری از جمله داکتوپی، کلانژیت تخریبی و غیر تخریبی و فیبروز خفیف. فیبروز شدید از نوع پلی و ندول در موارد مزمن و سیروز دیده می شود.

اتو آنتی بادی ها:

تیپ ۱: antinuclear, anti-smooth muscle, and/or antiactin antibodies و گاه antimitochondrial antibodies و

Anti soluble liver/liver pancreas antigen

تیپ ۲: ALKM-1 به تنهایی یا همراه با ALC-1 (LC1) antibodies یا به ندرت ANA در مواردی تمامی آنتی بادی ها منفی است. شاید در آینده اتوآنتی بادی شناخته شود. اکنون اکثراً به عنوان هپاتیت مزمن یا سیروز کریپتوزنیک شناخته می شوند. در این موارد پاسخ به درمان تنها راه تشخیص است.

سیستم نمره دهی:

این سیستم توسط International Autoimmune Hepatitis Group ابداع و بازنگری شد.
جدول ۱- تشخیص افتراقی هپاتیت اتوایمیون

سایر بیماری های اتوایمیون کبدی
سیروز صفراوی اولیه
کلانژیت اسکروزان اولیه
سندرم overlap هپاتیت اتوایمیون / سیروز صفراوی اولیه
سندرم overlap هپاتیت اتوایمیون / کلانژیت اسکروزان اولیه
کلانژیوپاتی اتوایمیون
هپاتیت های ویروسی مزمن
هپاتیت B مزمن
هپاتیت C مزمن
هپاتیت دلتا مزمن
هپاتیت مزمن به علیت سایر ویروس ها
سایر علل
هپاتیت مزمن ناشی از دارو
کمبود آلفا یک آنتی تریپسین
بیماری ویلسون
کلانژیوپاتی مربوط به AIDS
استئاتوهپاتیت غیرالکلی / الکلی
هپاتیت گرانولوماتوز
لوپوس اریتماتوس سیستمیک
راکسیون بافت پیوندی علیه میزبان
هپاتیت مزمن یا سیروز کریپتوژنیک

جدول ۲: سیستم نمره دهی هپاتیت اتو ایمنون

Hepatitis Parameters/features	Score
Female sex	+2
Alkaline phosphatase:AST (or ALT) ratio	
<1.5	+2
1.5-3	0
>3	-2
Serum globulin or IgG above normal	
>2	+3
1.5-2	+2
1-1.5	+1
<1	0
ANA, SMA, or LKM1	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
AMA positive	-4
Hepatitis viral markers	
Positive	-4
Negative	+3
Drug history	
Positive	-4
Negative	+1
Liver histology	
Interface hepatitis	+3
Predominantly lymphoplasmacytic	+1
Rosetting of liver cells	+1
None of the above	-5
Biliary changes	-3
Other changes	-3
Other autoimmune diseases	+2
Optional additional parameters	
Seropositive for other defined autoantibodies	+2
HLA DR3 or DR4	+1
Response to therapy	
Complete	+2
Relapse	+3
Interpretation of aggregate score Pretreatment	
Definite AIH	>15
Probable AIH	10-15
Post-treatment	
Definite AIH	>17
Probable AIH	12-17

درمان اتوایمیون هپاتیت دکتر مهناز صادقیان^۱

بیماری هپاتیت اتوایمیون یک بیماری مزمن کبدی با اتیولوژی نامشخص است که با حضور هیپر گاما گلوبولینمی، حضور اتو آنتی بادی‌ها و تغییرات التهابی در کبد مشخص می‌گردد. بیشتر موارد این بیماری به درمان با کورتون، آزاتیوپرین و یا ۶ مرکاپتوپورین جواب می‌دهد. تیپ یک هپاتیت اتوایمیون که با حضور آنتی بادی‌های ANA و ASMA مشخص می‌گردد، شکل شایع بیماری در بزرگ سالان و نوجوانان است. تیپ دو هپاتیت اتوایمیون با اتومره آنتی بادی ALKM-1 و ALC-1 بیشتر در شیر خواران، دختران و زنان جوان دیده می‌شود. اندیکاسیون‌های درمان هپاتیت اتوایمیون براساس شدت علائم بالینی، سطح آمینو ترانسفرازها و گاما گلوبولین‌ها، یافته‌های هیستولوژیک و عوارض بالقوه داروها متفاوت می‌باشد.

درمان برای بیماران که معیارهای زیر را دارند شروع می‌گردد.

- افزایش آنزیم‌های کبد به بیش از ۱۰ برابر حد نرمال
- میزان گاما گلوبولین بیش از دو برابر حد نرمال
- افزایش آنزیم کبدی بیش از دو برابر نرمال همراه با:
- افزایش سطح گاما گلوبولین حتی کمتر از دو برابر حد نرمال
- بالا بودن سطح بیلی روبین مستقیم
- هپاتیت interface در بیوپسی کبد
- یافته‌های پاتولوژیک دال بر bridging necrosis و یا multiacinar necrosis
- وجود سیروز با هر میزان از التهاب در بیوپسی
- کودکان

در بسیاری مراکز تجربه نشان داده است که سطح ترانسفرازها و گاما گلوبولین ارتباطی با میزان التهاب هیستولوژیک ندارد. بنابراین توصیه‌های دو مرکز AASLD و BSG در پاره‌ای موارد با هم متفاوت است. بنابراین عده‌ای از اطباء صاحب نظر درمان را برای مواردی که میزان ترانسفرازها بیش از ۵ برابر نرمال بدون وجود سایر معیارها می‌باشد، شروع می‌کنند. درمان در شرایط زیر پیشنهاد نمی‌گردد:

• بیماران بدون علامت با آمینو ترانسفرازهای نرمال و یا نزدیک نرمال که در بیوپسی کبد فعالیت التهابی خفیف دارند. این بیماران باید از نظر پیشرفت بیماری تحت نظر باشند و در صورت لزوم درمان شروع گردد.

• درمان برای بیماران مبتلا به سیروز غیر فعال شروع نمی‌گردد. این بیماران در معرض بروز عوارض کورتون می‌باشند.

درمان القایی: شروع درمان هپاتیت اتوایمیون با گلوکوکورتیکوئید با یا بدون آزاتیوپرین و یا ۶ مرکاپتوپورین است. قبل از شروع درمان با آزاتیوپرین لازم است بیمار برای فعالیت آنزیم TPMT بررسی گردد. ارزیابی سل نهفته برای بیماران کاندید درمان با کورتون لازم است. همچنین بیماران باید پیش از درمان علیه هپاتیت‌های A and B واکسینه گردند. بیماران با تابلوی نارسایی حاد کبد باید در

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان

بیمارستان بستری گردند و برای پیوند کبد اقدامات لازم صورت گیرد.

درمان منوترابی با کورتون و یا درمان ترکیبی کورتون و آزاتیوپرین در کلینیکال تریال های وسیع تفاوتی در اثر بخشی در درمان القایی نداشته است. درمان منوترابی با آزاتیوپرین در درمان نگهدارنده موثر است ولی برای شروع درمان القایی پیشنهاد نمی گردد. ارزیابی پاسخ به درمان در درمان القایی: درمان القایی پیش گویی کننده طول مدت درمان و نحوه درمان است. از این نظر بیماران به گروه های زیر تقسیم می شوند:

- رمیسیون: ۶۵ تا ۸۰ درصد بیماران به رمیسیون می روند.
 - درمان ناکامل: ۱۳ درصد بیماران
 - عدم پاسخ به درمان و شکست درمانی: در حدود ۱۰ درصد بیماران
 - بروز عوارض: ۱۰ درصد بیماران که منجر به قطع دارو می گردد.
- رمیسیون: در حدود ۶۵ تا ۸۰ درصد بیماران در عرض ۱۸ ماه تا ۳ سال به فاز رمیسیون می روند. بعد از ۲ سال احتمال بهبود کاهش می یابد. در صورت پاسخ، بیمار روی درمان نگهدارنده قرار می گیرد. تعریف بهبود عبارت است از:

__ از بین رفتن علائم بیماری

__ نرمال شدن سطح آمینو ترانسفراز ها

__ نرمال شدن سطح بیلی روبین و گاما گلوبولین

__ بهبود هیستولوژیک به صورت بیوپسی نرمال و یا التهاب خفیف در کبد

پاسخ ناکامل به درمان :

این حالت به صورت عدم بهبود یا بهبود مختصر در علائم بالینی، آزمایشگاهی و بافت شناسی علی رغم کامپلینانس مناسب بیمار و بعد از ۲ تا ۳ سال درمان و بدتر نشدن علائم بیماری تعریف می شود.

شکست درمانی: ۱۰ درصد بیماران علی رغم درمان مناسب و پذیرش بیمار همچنان بیماری از نظر سطح آنزیم ها و فعالیت بافتی پیشرفت کرده و منجر به بدتر شدن شرایط بیمار و بروز سیروز و در نهایت مرگ می گردد و لازم است برای این بیمار پیوند اورتو توپیک کبد انجام داد. در صورت بروز عدم پاسخ به درمان باید به بیماری ویلسون و یا کلانژیت اسکروزان فکر کرد. معمولاً شکست درمانی در موارد زیر اتفاق می افتد:

• بیماران با سیروز ثابت شده

• بروز بیماری در سنین پایین و تاخیر طولانی تا شروع درمان

• افرادی با HLA-B8 و یا HLA-DR3 phenotypes

• سن زیر ۲۰ و بالای ۶۰ سال

• نرمال شدن ناکامل ALT تا ۶ ماه .

• پایین بودن آلبومین در زمان تشخیص

ادامه درمان:

ادامه درمان برای گروهی در رمیسیون هستند: زمانی که بیمار به مدت ۱۸ تا ۲۴ ماه در رمیسیون هست، می توان برای قطع دارو تصمیم گرفت. بیوپسی کبد قبل از تصمیم به قطع درمان لازم است. البته لازم به ذکر است که احتمال عود در بعضی مطالعات در حدود ۵۰ تا ۹۰ درصد می باشد. دستورالعمل جامعه پزشکان گوارش انگلستان به ادامه درمان بیماران ALKM-1 و soluble liver antigen مثبت تاکید دارد. در صورت تصمیم به قطع درمان اولین قدم کاهش تدریجی دوز کورتون است که هر هفته ۱۰ میلی گرم کاسته می شود تا به دوز ۲۰ میلی گرم رسانده شود. سپس با دوز ۵ میلی گرم در هفته کم می شود تا به دوز روزانه ۱۰ میلی گرم در روز برسد و پس از آن هر هفته ۲/۵ میلی گرم از دوز کم می گردد تا دارو قطع شود. در زمان دریافت دارو باید میزان آمینو ترانسفرازها به صورت هفتگی و توتال بیلی روبین و گاماگلوبولین هر ۳ هفته اندازه گیری شود و بعد از قطع دارو نیز هر ۳ ماه این مونیتورینگ ادامه می یابد. این فاصله به مرور زمان به شش ماه و سپس سالیانه تغییر می یابد. در رژیم هایی که از آزاتیوپرین هم برای بیمار تجویز گردیده است، ۵۰ میلی گرم هر ۳ ماه از دوز آزاتیوپرین کم می شود. در بیمارانی که دوز کورتون بالای ۵۰ میلی گرم دریافت می کنند، می توان به راحتی آزاتیوپرین را قطع کرد.

درمان موارد عود:

یک استراتژی خردمندانه در مورد اولین حمله عود، استفاده از همان رژیم درمانی اولیه است که بیمار با آن به رمیسیون رفته است. بعد از رفتن مجدد بیمار به مرحله رمیسیون مجدداً می توان جهت قطع دارو اقدام نمود زیرا شواهدی در دست است که احتمال بهبود دائمی حتی در موارد عود های مکرر نیز حدود ۱۲ تا ۱۳ درصد می باشد. بیمارانی که درمان نگهدارنده می گیرند به همان روش سنتی دوز حداقل کورتون و یا آزاتیوپرین می گیرند سپس برحسب شرایط یکی از این دو دارو برای مدت طولانی با دوز کم ادامه می یابد. یک راه آلترناتیو به جای روش سنتی، استفاده از بودسونید به جای پردنیزون است اگرچه تاثیر بخشی آن برای نگاه داشتن بیمار در رمیسیون هنوز ثابت نگردیده است.

بیماران با پاسخ ناکافی به درمان:

چنانچه بیمار فقط کورتون دریافت می کند، آزاتیوپرین به رژیم درمانی وی اضافه می شود و اگر درمان ترکیبی می گیرد، دوز آزاتیوپرین را به ماکزیمم می رسانیم.

بیماران با بدتر شدن علایم علی رغم درمان مناسب:

در این بیماران اگر پاسخی به درمان دوز کامل کورتون و آزاتیوپرین دیده نشد، درمان های آلترناتیو مانند mycophenolate mofetil, budesonide, cyclosporine و tacrolimus ممکن است لازم باشد. در صورت عدم پاسخ به این خط از درمان پیوند کبد لازم است. در موارد نادر هم زمانی هپاتیت C با هپاتیت اتوایمیون اول باید هپاتیت اتوایمیون درمان می شود. اندیکاسیون های پیوند کبد عبارت است از نارسایی برق آسای کبد، سیروز جبران نشده و بیماران با هپاتوسلولار کارسینوما. در ۲۰ تا ۳۰٪ بیمارانی که پیوند کبد می شوند احتمال عود بیماری در کبد پیوندی وجود دارد.