

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سرشناسه: همایش بیماریهای شایع گوارش و کبد کودکان ( یازدهمین : ۱۳۹۵ : تهران)  
عنوان و نام پدیدآور: مجموعه مقالات یازدهمین همایش سالیانه بیماری های شایع گوارش و کبد کودکان  
۲۹ لغایت ۳۱ اردیبهشت ۱۳۹۵ / برگزارکننده انجمن علمی گوارش و کبد کودکان ایران؛ [گردآورنده کتابیون خاتمی قزوینی].  
مشخصات نشر: تهران: انتشارات هم صدا، ۱۳۹۵.  
مشخصات ظاهری: ۱ ج. ( بدون شماره گذاری): جدول.  
شابک: 978-600-96095-6-7  
وضعیت فهرست نویسی: فیبا  
موضوع: کودکان -- بیماری های گوارشی -- کنگره ها  
موضوع: Pediatric gastroenterology -- Congresses  
موضوع: کبد -- بیماری ها -- کنگره ها  
موضوع: Liver -- Diseases -- Congresses  
موضوع: کودکان -- بیماری ها -- کنگره ها  
موضوع: Children -- Diseases -- Congresses  
شناسه افزوده: خاتمی قزوینی، کتابیون، گردآورنده  
شناسه افزوده: انجمن علمی گوارش و کبد کودکان ایران  
رده بندی کنگره: RJ446/58 1395  
رده بندی دیویی: 618/9233  
شماره کتابشناسی ملی: 4602228

#### شناسنامه کتاب

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

ناشر: انجمن علمی گوارش و کبد کودکان

صفحه آرایی و طراحی: حمیدرضا بیج آوری

تیراژ: ۵۰۰ عدد

لیتوگرافی: هم صدا

چاپ و صحافی: هم صدا

# مجموعه مقالات

یازدهمین همایش سالیانه

بیماری های شایع کوارش و کبد کودکان

۲۹ لغایت ۳۱ اردیبهشت ۱۳۹۵



برگزارکننده:

انجمن علمی گوارش و کبد کودکان ایران



## بسمه تعالی

خداوند بزرگ را شاکریم که به ما توفیق عنایت فرمود تا یازدهمین همایش سالیانه انجمن علمی گوارش و کبد کودکان ایران را در جمع علاقمندان به بهبود وضع کودکان و اصلاح مشکلات گوارشی آنها برگزار نماییم. صاحب نظران این رشته با حضور در محفل ما و ایراد سخنرانی و ارائه تجارب ارزشمند خود شرکت کنندگان را بهره‌مند می‌نمایند. بیانات این عزیزان توسط همکار پرتلاش ما سرکار خانم دکتر کتایون خاتمی جمع‌آوری شد و به صورت کتاب در اختیار همکاران قرار گرفت. از استادان گرامی جناب آقای دکتر سید محمود طباطبایی ریاست محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران، جناب آقای دکتر سید علی ابطحی معاون محترم علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی و آقایان دکتر ملک مدنی و احمدی (ریاست و معاونت محترم بیمارستان فرهیختگان) تشکر می‌نمایم که همکاری لازم را برای برگزاری همایش در این بیمارستان مقرر نمودند و با پذیرایی از میهمانان کنگره، ما را مورد محبت خویش قرار دادند. آرزوی توفیق خدمت بیشتر برای این بزرگواران دارم.

دکتر غلامرضا خاتمی

رئیس انجمن علمی گوارش و کبد کودکان ایران



## فهرست

### ■ ریفلاکس گاستروازوفازیال

- ۱۴..... کلیات ریفلاکس گاستروازوفازیال  
دکتر محمود حقیقت
- ۱۶..... علل ریفلاکس گاستروازوفازیال  
دکتر زهره کاوه منش
- ۱۸..... برخورد تشخیصی در بیمار مبتلا به ریفلاکس گاستروازوفازیال  
دکتر نقی دارا
- ۲۱..... درمان ریفلاکس گاستروازوفازیال در کودکان  
دکتر سید علی جعفری
- ۲۳..... ریفلاکس مقاوم به درمان  
دکتر مهران حکیم زاده

### ■ دل درد مزمن

- ۲۶..... کلیات درد شکم در کودکان  
دکتر علی اکبر سیاری
- ۲۸..... بیماری پپتیک اولسر  
دکتر شهرزاد ریاضی
- ۳۰..... دل درد فونکسیونل  
دکتر مریم شعاران
- ۳۲..... برخورد بالینی با دردهای شکمی در کودکان  
دکتر کرمعلی کثیری

## ■ آلرژی غذایی

- ۳۶ ..... کلیات آلرژی غذایی  
دکتر حامد شفق
- ۳۸ ..... علایم آلرژی‌های غذایی  
دکتر فرهاد قهرمانی
- ۴۰ ..... تشخیص آلرژی غذایی  
دکتر بهار اله وردی
- ۴۱ ..... درمان آلرژی غذایی  
دکتر مسعود موحدی
- ۴۲ ..... سندرم آلرژی دهانی  
دکتر سید مجتبی هاشمی
- ۴۴ ..... بررسی ارتباط آسم، آلرژی غذایی و آلرژی به پروتیین شیرگاو با بیماری‌های التهابی روده در کودکان  
دکتر ریتا باقریان

## ■ اسهال مزمن

- ۴۸ ..... کلیات اسهال مزمن  
دکتر شهربانو نخعی
- ۴۹ ..... علل اسهال آبکی  
دکتر محمد سبحانی شهمیرزادی
- ۵۰ ..... درمان اسهال آبکی در کودکان  
دکتر کامبیز افتخاری
- ۵۳ ..... تغذیه درمانی در اسهال حاد  
دکتر بهشته النگ
- ۵۴ ..... علل اسهال چرب  
دکتر شهره ملک نژاد
- ۵۶ ..... درمان اسهال چرب  
دکتر پدram عطایی

## ■ خون‌ریزی گوارشی

- ۶۰..... کلیات خون‌ریزی دستگاه گوارش  
دکتر عباس تقوی اردکانی
- ۶۲..... علل شایع خون‌ریزی گوارشی فوقانی در کودکان  
دکتر معصومه عسگرشیرازی
- ۶۳..... علل خون‌ریزی گوارشی تحتانی در کودکان  
دکتر شیده اوصیا
- ۶۵..... درمان خون‌ریزی گوارشی تحتانی در کودکان  
دکتر مژگان زحمتکشان
- ۶۸..... انتروکولیت نکروزان در نوزادان  
دکتر شهین بهجتی

## ■ یبوست

- ۷۰..... کلیات یبوست در کودکان  
دکتر محمدرضا اسماعیلی
- ۷۱..... علل یبوست در کودکان  
دکتر فاطمه فاموری
- ۷۳..... تشخیص یبوست در کودکان  
دکتر عزیزاله یوسفی
- ۷۶..... درمان یبوست  
دکتر حسن کرمی
- ۷۸..... بی‌اختیاری مدفوعی  
دکتر آرمن ملکیان

## ■ کولیت اولسروز

- ۸۲ ..... کلیات کولیت اولسروز  
دکتر غلامحسین فلاحی
- ۸۳ ..... علایم بالینی کولیت اولسروز در کودکان  
دکتر سیمین پرتوی
- ۸۵ ..... درمان کولیت اولسراتیو  
دکتر ابوالفضل ایرانی خواه
- ۹۳ ..... تشخیص افتراقی کولیت اولسروز در کودکان  
دکتر مهران اسماعیلی

## ■ سیستیک فیبروزیس

- ۹۸ ..... کلیات بیماری سیستیک فیبروزیس  
دکتر فرید ایمان زاده
- ۱۰۰ ..... تشخیص بیماری سیستیک فیبروزیس  
دکتر وجیهه مدرسی
- ۱۰۲ ..... تازه‌های درمان بیماری سیستیک فیبروزیس در کودکان  
دکتر منیژه خلیلی

## ■ بیماری‌های کبدی

- ۱۰۶ ..... کلیات هپاتیت عفونی  
دکتر فاطمه فرهمند
- ۱۰۹ ..... درمان هپاتیت B  
دکتر مهناز صادقیان
- ۱۱۲ ..... رویکرد بالینی به درمان هپاتیت C  
دکتر صدیقه امینی رنجبر

- ۱۱۵ ..... واکسیناسیون در بیماران کبدی قبل و بعد از عمل پیوند کبد  
دکتر محسن دهقانی
- ۱۱۷ ..... درمان بیماری ویلسون  
دکتر غلامرضا یوسفی

## ■ کلستاز

- ۱۲۳ ..... علل کلستاز خارج کبدی  
دکتر مجید افلاطونیان
- ۱۲۴ ..... درمان کلستاز خارج کبدی  
دکتر شاه صنم غیبی
- ۱۲۶ ..... علل کلستاز داخل کبدی  
دکتر حسین صانعیان
- ۱۲۸ ..... درمان کلستاز داخل کبدی  
دکتر ماندانا رفیعی، دکتر فریناز امیری کار
- بررسی حساسیت و ویژگی تست سرمی TNF $\alpha$  در تشخیص آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی در شیرخواران  
زیر ۶ ماه بستری در بخش گوارش مرکز طبی کودکان  
۱۳۰ ..... دکتر محمدرضا فریبرزی، دکتر سیده معصومه هاشمی

## ■ هیپاتیت اتوایمیون

- ۱۳۴ ..... تشخیص هیپاتیت اتوایمیون  
دکتر کتایون خاتمی
- ۱۳۶ ..... تشخیص افتراقی هیپاتیت اتوایمیون  
دکتر مژگان شمس
- ۱۳۸ ..... درمان هیپاتیت اتوایمیون  
دکتر فرزانه معتمد

## ■ دارو و کبد

- ۱۴۲ ..... کبد و داروها  
دکتر الهام طلاچیان
- ۱۴۵ ..... مکانیسم اثر داروها بر کبد  
دکتر مزگان صباغیان
- ۱۴۸ ..... عوارض کبدی ناشی از دارو  
دکتر نوشین سجادی
- ۱۵۰ ..... درمان عوارض کبدی ناشی از داروها  
دکتر ناصر هنر

## ■ تغذیه

- ۱۵۴ ..... تغذیه درمانی در کودکان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه  
دکتر پژمان روحانی
- ۱۵۵ ..... مروری بر فرمولاهای مخصوص و محصولات تغذیه‌ی روده‌ای کودکان  
دکتر حسین علیمددی

## ■ متفرقه

- ۱۶۰ ..... سکسکه مزمن و مقاوم به عنوان تظاهر بالینی در بیمار مبتلا به مالفورماسیون کیاری  
دکتر سید محمود طباطبایی
- ۱۶۱ ..... مقایسه اثر سداتیو میدازولام خوراکی و تزریقی در آندوسکوپي فوقانی کودکان  
دکتر ساناز مهربانی





ریفلاکس گاستروازوفازیا

## کلیات ریفلاکس گاستروازوفازیال دکتر محمود حقیقت<sup>۱</sup>

ریفلاکس گاستروازوفازیال یکی از شایع ترین مشکلات گوارشی است که در تمام سنین دیده می شود. اگر چه علایم بالینی آن در بزرگسالان و کودکان بزرگ تر به خوبی شناخته شده است ولی متاسفانه در نوزادان، شیرخواران و کودکان سنین پایین با علایم بالینی مختلف و گاه ناشناخته بروز می نماید. به همین دلیل در خیلی از موارد سبب گمراهی پزشکان، تشخیص دیررس و بروز مشکلاتی در بیماران می شود. به طور کلی ریفلاکس گاستروازوفازیال به دو دسته تقسیم می شود:

۱- ریفلاکس فیزیولوژیک (GER): این حالت در تمام افراد نرمل و در تمام سنین دیده می شود ولی هیچگونه علامت بالینی و عارضه ای به همراه ندارد.

۲- ریفلاکس گاستروازوفازیال (GERD): در این حالت بازگشت محتویات معده و دئودنوم به مری سبب بروز علامت بالینی، ناراحتی و بروز عوارض متعدد در بیماران می شود.

نکات قابل توجه و مشکل ساز GERD در کودکان:

۱- علایم بالینی ناشناخته و گول زنده

۲- مشکلات تشخیصی

۳- مشکلات درمانی

به طور کلی GERD در اثر اختلال حرکتی ( Motility disorder ) در مری و معده ایجاد می شود و به همین دلیل این بیماری معمولاً مزمن، عود کننده و طی سالیان متمادی وجود خواهد داشت و موجب ناراحتی بیماران می باشد. علایم بالینی: این علایم به دو دسته تقسیم می شوند.

۱- علایم تیپیک (کلاسیک): در این حالت علایم مربوط به درگیری مری و عوارض آن خواهد بود.

۲- علایم غیر تیپیک (خارج مری): در این حالت بیماری با علایم درگیری سایر قسمت ها به ویژه سیستم تنفسی بروز می نماید.

به طور کلی تعداد بیمارانی که با علایم بالینی ریفلاکس به پزشکان مراجعه می نمایند تشخیص داده شده و تحت درمان قرار می گیرند نسبت به کل بیماران مبتلا به این بیماری به کوه یخ تشبیه می شود که قسمت عمده زیر آن قرار دارد و از چشم پنهان است و دیده نمی شود.

**علایم بالینی GERD در شیرخواران و کودکان سنین پایین:** این علایم عبارتند از: تهوع، استفراغ، کاهش اشتها، امتناع از خوردن شیر و غذا، ولع در نوشیدن آب و مایعات، اختلال رشد، بدخوابی و بی خوابی، آبریزش از دهان، گریه و بی قراری شدید، انگشت مکیدن،

دندان قروچه در خواب، خونریزی گوارشی، آنمی و سندرم سانديفر.

**علایم بالینی GERD در کودکان بزرگ و بزرگسالان:**

تهوع، استفراغ، سوزش پشت جناغ، شکم درد، احساس ترشی یا تلخی در دهان، درد در هنگام بلع و دیسفاژی.

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

### علائم خارج گوارشی GERD:

سرفه مزمن، پنومونی‌های مکرر، تابلوی آسم، خس خس، گرفتگی و دو رگه شدن صدا، احساس جسم خارجی در پشت حلق، سینوزیت مزمن، گوش درد، گرفتگی و اختقان بینی، فارنژیت، ترشحات پشت حلق، بوی بد دهان، تخریب دندان‌ها، سر درد، احساس خستگی، افسردگی و اختلال در تمرکز می‌شود. این مشکلات در کودکان بزرگ تر سبب اختلال در رفتار روزمره، بد خوابی، بی حوصلگی و عدم تمرکز و در بسیاری موارد افت تحصیلی می‌شود. بنابراین آشنایی کامل با علائم و عوارض این بیماری به ویژه در شیرخواران و کودکان مبتلا به GERD از نظر تشخیص زود هنگام و درمان مناسب و به موقع از اهمیت بسیار زیادی برخوردار می‌باشد.

تشخیص: متاسفانه تاکنون هیچگونه تست تشخیصی واحدی (golden test) جهت این بیماری وجود ندارد. مهمترین تست‌های تشخیصی که از سال‌ها قبل تا کنون به کار گرفته شده است، عبارتند از:

- ۱- علائم بالینی و تشخیص براساس حدس بالینی.
- ۲- Barium swallow: امروزه به کار نمی‌رود.
- ۳- Manometry: این تست در تشخیص ریفلاکس ارزشی ندارد.
- ۴- pH monitoring: امروزه از این تست به عنوان یکی از بهترین روش‌های تشخیصی GERD استفاده می‌شود. اگر چه اشکالاتی هم دارد.

۵- Endoscopy: اندوسکوپی به تنهایی در تشخیص ریفلاکس ارزشی ندارد ولی اگر با نمونه برداری همراه شود و به وسیله پاتولوژیست خبره مطالعه و گزارش شود، ارزشمند است.

۶- Ultrasonography: این روش ارزش زیادی در تشخیص ریفلاکس ندارد اگرچه متاسفانه به صورت روزمره و فراوان در این مورد انجام می‌شود.

۷- Intraluminal impedance: با توجه به این که در این روش هم اسید و هم صفراندازه گیری می‌شود، یکی از بهترین روش‌های تشخیص ریفلاکس می‌باشد.

۸- Scintigraphy: از این روش تنها در مواردی که احتمال آسپیراسیون مواد به درون ریه‌ها وجود داشته باشد و نیز از نظر ارزیابی زمان تخلیه معده استفاده می‌شود.

۹- دارو درمانی: با توجه به مشکلات تشخیصی، اکثر صاحب نظران به ویژه در بزرگسالان پیشنهاد می‌نمایند در افرادی که علائم مشکوک به GERD دارند حداقل ۲ هفته با داروهای مهارکننده پمپ پتاسیم \_ هیدروژن (PPI) درمان شوند. در صورتی که بیماران با این درمان بهبود یابند، تشخیص تایید می‌شود و باید به مدت مناسب درمان ادامه یابد.

به طور کلی درمان GERD شامل موارد زیر می‌باشد:

۱- تغییر در روش زندگی بیماران (Life style change)

۲- دارو درمانی

۳- درمان با استفاده از اندوسکوپی

۴- جراحی

در غالب موارد درمان شامل روش‌های اول و دوم می‌باشد و با توجه به این که بیماری مزمن و عود کننده می‌باشد، معمولاً بیماران نیازمند درمان‌های طولانی مدت هستند و در شرایطی که عوارض بیماری بروز نماید و یا بیماران از مصرف دراز مدت دارو خسته و ناتوان شوند و ادامه درمان با مشکل روبرو شود، از روش جراحی استفاده می‌شود.

## علل ریفلاکس گاستروازوفازیال دکتر زهره کاوه منش<sup>۱</sup>

### مقدمه:

ریفلاکس به برگشت محتویات معده به داخل مری گفته می‌شود. این مسئله معمولاً سبب علایمی نظیر سوزش سردل، ترش کردن، استفراغ و نفخ خواهد شد. همچنین ممکن است سبب سکسکه، سرفه، خس خس در بلع شود. اگر از این علایم غفلت شده و درمان نشوند ممکن است سبب ازوفازیت، مری بارت یا تنگی مری شود.

ریفلاکس گاستروازوفازیال به طور عمده به انواع زیر تقسیم می‌شود:

### بیماری ریفلاکس گاستروازوفازیال اروزیو

بیماری ریفلاکس بدون اروزیو: که علایم ناشی از ریفلاکس در غیاب ایجاد اروزیو در مری ایجاد شده و بیشتر این موارد به داروهای مهارکننده اسید به خوبی پاسخ می‌دهند.

بیماری ریفلاکس خارج از مری: ریفلاکس علایم آتی پیک داشته و علایم مربوط به خارج از دستگاه گوارش بوده و علایم تنفسی، لارنگو فارنژیال و نازوفارنژیال داده و موجب نشانه‌هایی نظیر سرفه مزمن، برونشیت و آسم، پنومونی مکرر، آپنه حین خواب، خرابی دندان‌های ناشی از اسید، درد قفسه سینه و اختلالات ریتم قلبی می‌شود.

همانطور که معلوم شد گاهی ریفلاکس به صورت ساکت وجود داشته و بدون ایجاد علایم تیپیک بیمار را دچار عوارض کرده و حتی ممکن است در بزرگسالی سبب مری بارت و کانسر مری شود.

### عللی که ممکن است سبب ریفلاکس شوند به طور عمده عبارتند از:

#### • هرنی هیاتال

معلوم شده که فشار معدی لازم برای باز شدن اسفنکتر تحتانی مری در افراد مبتلا به هرنی هیاتال کمتر از افراد بدون هرنی هیاتال می‌باشد. در افراد دچار هرنی هیاتال حجم و مدت زمان ریفلاکس بیش از افراد بدون هرنی است و همچنین کلیرانس اسید و تخلیه‌ی معده نیز در بیماران با هرنی هیاتال بیش از افراد غیر مبتلا می‌باشد. در یک مطالعه پرسشنامه‌ای در خصوص بروز علایم ریفلاکس در شب و روز افراد مورد مطالعه تکمیل شد و سپس تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گرفتند و افراد با و بدون هرنی هیاتال از نظر وجود و شدت علایم شبانه ریفلاکس مقایسه شده و افزایش قابل توجه علایم ریفلاکس شبانه در افراد دچار هرنی هیاتال دیده شده است.

#### • چاقی

مطالعات نشان داده که چاقی به خصوص چاقی شکمی با افزایش ریسک ۱/۵ تا ۳ برابری ریفلاکس و نیز عوارض آن شامل ازوفازیت، مری بارت و آدنوکارسینوم مری همراه است. همچنین مطالعات نشان می‌دهند که اختلالات موتیلیتی مری در افراد چاق شایع‌تر می‌باشد. افزایش فشار داخل شکمی ناشی از افزایش بافت چربی نیز منجر به افزایش احتمال ریفلاکس در ایشان می‌شود. حتی میزان هرنی هیاتال هم در افراد چاق بیش از دیگران است. معلوم شده بافت آدیپوز احشایی می‌تواند هورمون‌هایی ترشح کند که منجر به مدیاتورهای هورمونی شده و باعث مری بارت و آدنوکارسینوم شود. مطالعات اولیه نشان می‌دهند که مقادیر لپتین ارتباط مستقیم و مقادیر آدیپونکتین ارتباط عکس با مری بارت دارد. البته مطالعات نتوانسته اثر مفید کاهش وزن را در کاهش علایم ریفلاکس بیماران نشان دهد، مگر برخی مطالعات اندک که نشان داده اعمال جراحی چاقی توانسته ریفلاکس این بیماران را نیز کاهش دهد.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...

#### • افزایش فشار داخل شکمی

افزایش فشار داخل شکمی ناشی از زور زدن به علت یبوست یا هر علت دیگری که با افزایش احتمال ریفلاکس همراه است. در یک مطالعه کودکان دچار یبوست مزمن بر اساس معیارهای Rome III پرسشنامه‌ای را در مورد وجود علائم ریفلاکس پر کرده و سپس مانیتورینگ pH ۲۴ ساعته برای ایشان انجام شد و معلوم گردید که ۳۹٫۵ درصد این بیماران دچار ریفلاکس می‌باشند. در گروهی که ریفلاکس داشته‌اند سرفه و ترش کردن شیوع بالایی داشته ولی در گروهی که ریفلاکس نداشته‌اند، علائمی نظیر آروغ زدن و سکسکه بیشتر دیده شده است.

#### • تاخیر تخلیه معده

به صورت اولیه یا ثانویه در مصرف برخی داروها مثل نارکوتیک‌ها، کلونیدین، مهارکننده‌های کانال کلسیم، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای یا برخی بیماری‌ها نظیر مالروتاسیون که سبب تنگی نسبی و افزایش فشار ما قبل آن در روده و معده می‌شود، افزایش علائم ریفلاکس دیده می‌شود. پس هرگاه بیمار دچار ریفلاکس به درمان طبی خوب پاسخ نمی‌دهد علاوه بر مرور لیست داروهای دریافتی وی، باید از بیمار باریم میل به عمل آمده و بیماری‌هایی نظیر مالروتاسیون برای وی کنار گذاشته شود. مطالعه‌ای به بررسی میزان تاخیر تخلیه معده و مقایسه آن در بیماران دچار ازوفازیت آروزیو و غیر آروزیو پرداخته و نشان داده که تاخیر تخلیه معده در بیماران دچار ازوفازیت آروزیو به مراتب بیشتر از افراد مبتلا به ریفلاکس غیر آروزیو بوده‌اند.

#### • انقباضات نابجای مری

مطالعات مانومتریک که روی بیماران دچار علائم ریفلاکس انجام شده، نشان داده که انقباضات موجود در مری نسبت به بیماران بدون ریفلاکس با تکرار و قوت بیشتر رخ می‌دهد.

#### • خوابیدن بلافاصله پس از صرف غذا به خصوص پس از صرف غذای حجیم و چرب

مطالعاتی که با pH متری با رزولیشن بالا و مانیتورینگ ۲۴ ساعته امپدانس مولتی کانال انجام شده نشان داده که در حالت خوابیده کلیرنس ریفلاکس بیشتر بوده و توقف پرستالتیسم نیز در این حالت طولانی‌تر بوده است. همچنین مطالعات با انجام PH مانیتورینگ قبل و بعد از بالا بردن سر، نشان داده که بالا بردن سر هنگام خواب در کاهش ریفلاکس حین خواب موثر بوده است. مشخص گردیده که ریفلاکس شبانه احتمال عوارض را در بیماران افزایش می‌دهد.

#### • کشیدن سیگار

مطالعات نشان می‌دهد ترک سیگار در کاهش علائم ریفلاکس بسیار موثر می‌باشد.

#### • حاملگی

علائم ریفلاکس در حاملگی به نحو چشمگیری افزایش یافته (تا ۵۰٪) و به خصوص با افزایش سن حاملگی نیز تشدید می‌شود. عوامل مکانیکی و هورمونی در حین حاملگی ساختمان و عملکرد مری برای مقابله با ریفلاکس را تحت تاثیر قرار می‌دهند. بیشتر کسانی که قبل از حاملگی علائمی نداشته‌اند، پس از زایمان نیز بدون علائم خواهند شد.

#### • صرف برخی غذاهای محرک

مثل ادویه، فلفل، سیر، پیاز، کاکائو، میوه‌های سیترا، گوجه فرنگی.

#### • صرف برخی نوشیدنی‌ها

مثل الکل، کربناته و گازدار، چای و قهوه

#### • مصرف برخی داروها

مثل بروفن و آسپیرین

## برخورد تشخیصی در بیمار مبتلا به ریفلاکس گاستروازوفازیال

دکتر نقی دارا<sup>۱</sup>

چکیده: ریفلاکس گاستروازوفازیال یکی از مشکلات شایع گروه سنی کودکان می باشد که به خروج غیر ارادی محتویات داخل معده به مری گفته می شود. اکثریت حملات ریفلاکس بدون هرگونه نیرویی بوده و بیشتر محدود به انتهای تحتانی مری، کوتاه مدت و فاقد علامت هستند. در صورت خروج محتویات از معده به مری و خارج از دهان اصطلاح رگورژیتاسیون اطلاق می گردد. به رگورژیتاسیون، *possetting*، *spilling* و *spitting-up* نیز گفته می شود که غالباً در شیرخواران سالم به خصوص در ماه های اول با پیک سنی شیوع بین ۳ تا ۴ ماهگی پس از مصرف حجم زیاد شیر صورت می گیرد. در این مقاله به تفصیل در خصوص اقدامات تصویربرداری با ماده حاجب، آندوسکوپی، پی اچ متری و ایمپدانس، سونوگرافی و سایر اقدامات توضیح داده خواهد شد.

تعریف: همان گونه که در چکیده اشاره شد ریفلاکس گاستروازوفازیال به خروج محتویات معده به مری گفته می شود. در صورت خروج از حلق به دهان و خارج از دهان رگورژیتاسیون نامیده می شود و یکی از مشکلات شایع گروه سنی کودکان به خصوص اوایل تولد با پیک سنی ۳-۴ ماهگی بوده و اکثریت اپیزودها در شیرخواران کاملاً سالم به خصوص پس از یک تغذیه با حجم زیاد شیر صورت می گیرد که بیشتر محدود به قسمت انتهایی مری، بدون علامت و غیرارادی می باشد. میزان شیوع اپیزودهای ریفلاکس مری به معده با افزایش سن ۶۰٪ تا شش ماهگی، ۸۰ درصد تا ۱۲ ماهگی کاهش و بهبود می یابد. ریفلاکس گاستروازوفازیال به دو گروه ۱- ریفلاکس فیزیولوژیک ۲- ریفلاکس پاتولوژیک تقسیم می شود. در گروه ریفلاکس فیزیولوژیک شیرخوار بیمار نبوده و پس از هر بار بروز اپیزودهای ریفلاکس، شیرخوار باز هم تمایل به خوردن شیر داشته، کاملاً سالم و نمودار رشد مطابق چارت رشد بوده و از هر لحاظ فاقد علامت می باشد. بروز ریفلاکس در صورت وجود بیماری های زمینه ای مانند کیستیک فیبروزیس، فلج مغزی، آلرژی غذایی، بیماری مزمن ریوی، آسم، پیوند ریه، دیس موتیلیتی در محل آناستوموز تنگی مری و فتق هیاتال از شیوع بیشتری برخوردار است. اما ریفلاکس پاتولوژیک به ریفلاکس هایی گفته می شود که در آن شیرخوار علامت دار و بیمار شده، علامت ها شامل علایم گوارشی یا غیر گوارشی می باشد از جمله سندرم سندیفیر، بی قراری زمان خوردن شیر، گریه زیاد، اجتناب از خوردن شیر یا غذا، سرفه، آسپیراسیون ریوی، آپنه، درد گوش، عفونت گوش میانی، سرفه، ویزینگ، اختلال رشد و در سنین بالاتر خشونت صدا می باشد. کمتر از ۱۰ درصد شیرخواران مبتلا به GERD می شوند.

### اقدامات تشخیصی برای ریفلاکس:

**History and questionnaires:** در بزرگسالان تشخیص ریفلاکس بر پایه شرح حال و تکمیل فرم پرسشنامه مخصوص استاندارد می باشد لیکن در کودکان و شیرخواران زیر ۸ سال و یا حتی زیر ۱۲ سال نیز پرسشنامه مخصوص ریفلاکس قابل اعتماد نمی باشد. به هر حال اخذ شرح حال دقیق در پیش گویی و تشخیص ریفلاکس اسیدی مفید و قابل استفاده بوده ولی در ریفلاکس های غیر اسیدی نسبت به پی اچ متری و ایمپدانس از ارزش پایین تری برخوردار است. فرم پرسشنامه و شرح حال ویژه ریفلاکس توسط آقای ارنشتاین به منظور افزایش قابلیت اعتماد در تشخیص *infant GERD (I-GERDQ)* طراحی و تکمیل شده است.

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

**Empirical test:** انجام یک دوره درمانی بالینی با داروهای مهار کننده اسیدی در کودکان بزرگ تر و نوجوانان با شرح حال ترش کردن یک روش تشخیصی می باشد. داروها شامل مهار کننده ی ترشح اسید ( رانیتیدین، سایمتیدین، فاموتیدین ) و یا مهار کننده ی پمپ هیدروژن - پتاسیم مانند امپرازول با یک دوره درمانی به مدت ۲ تا ۴ هفته بوده که البته در شیرخواران و کودکان خردسال به ویژه با علائم غیر اختصاصی ریفلاکس از ارزش تشخیصی برخوردار نیست.

**Barium contrast radiography:** مطالعات با باریم از مری در مقایسه با پی اچ متری مری در خصوص تشخیص GERD اختصاصی (۸۳٪ - ۲۱٪) و حساس (۸۶٪ - ۳۱٪) نیست. بنابراین روش تشخیصی مری با ماده حاجب مانند بلع باریم در تایید و رد GERD قابل استفاده نیست. از بلع باریم بیشتر جهت بررسی آناتومیک مری مانند فیستول مری به نای، واسکولار رینگ، تنگی ناشی از آناستوموز، آشالازی مری و فتق هیاتال، مالروتاسیون، تنگی یا دپوندال وب استفاده می شود. به هر حال بر اساس آخرین راهنمای بالینی و تشخیصی ریفلاکس NASPEGHAN ۲۰۱۵ بلع باریم به عنوان اولین اقدام تشخیصی توصیه نمی گردد.

**Nuclear scintigraphy:** سینتی گرافی نوکلیدار ممکن است آسپیراسیون ریوی یا تاخیر تخلیه معده را نشان دهد لیکن علاوه بر تهاجمی بودن این روش در کودکان و شیرخواران و نقش تاخیر تخلیه معده در بروز ریفلاکس مورد بحث و اختلاف نظر بوده و نیازمند تایید می باشد.

**Ultrasonography:** اکثریت شیرخواران و کودکان در ساعات اولیه تغذیه دارای اپیزودهای مکرر ریفلاکس مری هستند، لذا انجام سونوگرافی وابسته به مهارت فرد بوده و ارتباطی بین ریفلاکس مشاهده شده در سونوگرافی و شدت علائم به اثبات نرسیده است لذا انجام سونوگرافی در تایید تشخیص و درمان ریفلاکس مری توصیه نمی گردد. تنها مورد انجام سونوگرافی جهت تایید یا رد بیمار مشکوک به استنوز هیپرتروفیک پیلور می باشد.

**Esophageal manometry:** مانومتری مری ارزش تشخیصی کمی در ریفلاکس مری دارد. از این روش تشخیصی بیشتر در تایید آشالازی مری به خصوص در صورت داشتن یافته ی رادیوگرافی مثبت مطرح کننده آشالازی استفاده می گردد.

**Esophageal pH monitoring or impedance monitoring:** پایش اسیدیته مری بهترین روش تشخیصی ریفلاکس های اسیدی می باشد و این امکان را فراهم می سازد تا مدت زمان تماس با اسید، فرکانس و ارتباط بین علائم و ریفلاکس مورد ارزیابی قرار گیرد. البته نه تمام ریفلاکس هایی که سبب علامت شده اسیدی بوده و نه تمام ریفلاکس های اسیدی علامت دار می گردند. یکی از روش های تشخیصی دیگر Multichannel intraluminal impedance بوده که می تواند ریفلاکس اسیدی ( $pH < 4$ ) را از غیر اسیدی ( $pH > 7$ ) یا اسید ضعیف ( $pH: 4-7$ ) افتراق دهد. استفاده هم زمان pH-Metry و ایمپدانس از ارزش تشخیصی بیشتری نسبت به پی اچ متری به تنهایی در تشخیص ریفلاکس های اسیدی از غیر اسیدی و ارتباط علائم با ریفلاکس برخوردار می باشد.

**Esophagogastroduodenoscopy:** آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی شامل مری هر چند یک روش تهاجمی بوده لیکن این امکان را فراهم می کند که مخاط به صورت مستقیم مشاهده شده و از لحاظ مخاطی مانند ازوفازیت، تنگی، زخم و فتق هیاتال و یا سایر موارد مانند ازوفازیت عفونی قارچی مورد بررسی قرار گیرد. همچنین با مطالعه میکروسکوپی التهاب ناشی از ریفلاکس نسبت به ریفلاکس های ناشی از آلرژی غذایی (ایوزینوفیلیک ازوفازیت) و ازوفازیت عفونی مورد بررسی قرار داد و نسبت به درمان به موقع در موارد خاص اقدام نمود.

**Bronchoalveolar lavage:** گاهی به منظور تشخیص آسپیراسیون های مکرر استفاده می گردد. در صورت وجود درصد بالایی از

lipid laden macrophage در مایع آسپیره شده مطرح کننده آسپیراسیون می باشد، لیکن این روش در کودکان و شیرخواران تهاجمی بوده و تفسیر آن و ارتباط آن با ریفلاکس و شدت علائم مورد بحث می باشد.

بحث ونتیجه گیری: در بیمار مبتلا به ریفلاکس هیچکدام از روش های تشخیصی فوق از ارجحیت خاصی نسبت به همدیگر برخوردار نبوده و بر اساس علائم و تشخیص افتراقی های موجود و رد علل دیگر استفاده از ابزارهای تشخیصی متفاوت می باشد.

منابع:

- 1- Wyllie Pediatric gastrointestinal and liver disease, Fifth edition 2016
- 2- Walkers Pediatric gastrointestinal and liver disease, 2008
- 3- Naspeghan Gastroesophageal reflux guideline 2014

## درمان ریفلاکس گاستروازوفازیال در کودکان

دکتر سید علی جعفری<sup>۱</sup>

مقدمه:

از آنجایی که نشانه‌های منتسب به ریفلاکس گاستروازوفازیال شایع و غیراختصاصی هستند و نیز هیچ تکنیک تشخیصی ثابت و استاندارد برای این پدیده وجود ندارد، بسیاری از شیرخواران و کودکان به صورت غیرلازم و بیش از اندازه با درمان ضد ریفلاکس مواجه می‌شوند و از سویی دیگر بسیاری از کودکان مبتلا به بیماری ریفلاکس گاستروازوفازیال نیز تشخیص داده نمی‌شوند. بسیاری از تظاهرات ریفلاکس همچون رگورژیتاسیون شیرخوارگی گرچه برای والدین به شدت ایجاد اضطراب می‌کند ولی نیازمند درمان نیست. مداخلات درمانی می‌تواند شامل اطمینان بخشی، مداخلات تغذیه‌ای و وضعیتی، مداخلات دارویی و در نهایت جراحی باشد.

**مداخلات درمانی غیردارویی - غیرجراحی:**

این مداخلات شامل اطمینان بخشی به والدین، انجام تغییرات در رژیم غذایی و نیز تغییر وضعیت است. کاهش در حجم تغذیه یک توصیه کلاسیک و عمومی است. هرچند هنوز مدارک مستندی در تایید آن نیست ولی به نظر می‌رسد یک نظریه منطقی باشد. مطالعات نشان دهنده تاثیر مثبت فرمولاهای ضد رگورژیتاسیون در کاهش تعداد اپیزودهای رگورژیتاسیون هستند. لذا توصیه به استفاده از این شیرخشک‌ها در رگورژیتاسیون‌های دردمساز و مکرر شده است. از سویی فرمولاهایی که پروتئین آن‌ها هیدرولیزه است نیز در تخفیف حملات رگورژیتاسیون مؤثر بوده اند که این می‌تواند با دو مکانیسم توجیه گردد. یکی اینکه ریفلاکس می‌تواند تظاهری از آلرژی به پروتئین شیرگاو باشد و دیگری این که تخلیه معده‌ای پروتئین هیدرولیزه بهتر است. پر واضح است که چنین توصیه‌هایی مربوط به شیرخوارانی است. که با فرمولا تغذیه می‌شوند. نقش درمان از طریق تغییر وضعیت در مرحله بعد از تغذیه در هنگام خواب به شدت مورد بحث است. هرچند برخی مطالعات نشان داده اند که وضعیت خوابیده به پهلو راست در ساعت اول پس از تغذیه می‌تواند تخلیه معده را تسریع کند. از سویی وضعیت آنتی ترندلنبرگ ۴۰ درجه نیز می‌تواند رگورژیتاسیون و ریفلاکس اسید را کاهش دهد.

**مداخلات دارویی:**

### ۱- آنتی اسیدها و محافظت کننده‌های مخاطی

بیشترین کاربرد آن‌ها در کودکان بزرگ‌تر و بزرگسالان جهت کاهش فوری برخی از نشانه‌های ریفلاکس همچون سوزش بالای شکم است. به دلیل طعم بد و نیز برخی از عوارض جانبی در کودکان کم سن و به ویژه شیرخواران مورد پذیرش واقع نمی‌گردند.

### ۲- عوامل مهارکننده ترشح اسید

در بین این عوامل استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون نسبت به آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین در بزرگسالان و کودکان ارجح هستند. از گروه PPIs امپرازول و لنزوپرازول برای کودکان بالاتر از یک سال مورد تایید هستند. از امپرازول در ایالات متحده آمریکا برای استفاده در شیرخوارانی که مبتلا به ریفلاکس همراه با ازوفازیت آروزیو هستند، در سن ۱ تا ۱۲ ماه برای مدت کوتاه مورد تایید است.

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

مزیت استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین آسان بودن تجویز آن است چرا که رانیتیدین به شکل مایع خوراکی در همه جا موجود است.

در مجموع می‌توان گفت اگر استفاده از داروهای کاهنده اسید در درمان ریفلاکس اندیکاسیون داشته باشد، مهارکننده‌های پمپ پروتون از آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین موثرتر هستند.

### ۳- عوامل پروکینتیک

در بین عوامل پروکینتیک می‌توان به ترکیباتی چون سیزاپراید، متوکلوپرامید، دومپریدون، بتانکول و بکلوفن اشاره کرد. در این بین سیزاپراید از بازار دارویی آمریکا و اروپا به دلیل عوارض قلبی زیاد حذف شده است. اثر بخشی متوکلوپرامید، دومپریدون و بتانکول مورد شک است و مطالعات در ارتباط با اثر بخشی بکلوفن محدود است. در مجموع انجمن‌های گوارش و کبد کودکان اروپا و آمریکا به این نتیجه رسیده‌اند که شواهد موجود برای استفاده روتین از عوامل پروکینتیک ناکافی است.

### مداخله جراحی:

مداخله جراحی در ریفلاکس گاستروازوفازژیال هنگامی اندیکاسیون دارد که نشانه‌های تهدیدکننده حیات بروز کند یا کودک بعد از سن ۲ تا ۳ سالگی وابسته به درمان مزمن مهارکننده اسید باشد. انجام جراحی به شیوه لاپاراسکوپی بر جراحی باز ارجح است. البته مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده، وجود تجربه کافی در نوع مداخله جراحی است.

## ریفلاکس مقاوم به درمان

دکتر مهران حکیم زاده<sup>۱</sup>

حدود ۱۰ تا ۴۰ درصد بیماران با GERD پاسخ علامتی مناسبی به درمان با دوز مناسب داروهای مهارکننده پمپ پروتونی نشان نمی‌دهند. به دلیل این که GERD مقاوم به درمان یک شکایت مطرح از طرف بیمار است، تعریف مشخصی نمی‌توان از آن بیان کرد. در بعضی از منابع موارد عدم پاسخ درمانی مناسب به PPI (با مصرف دارو دو نوبت در روز) به عنوان بیماران GERD مقاوم به درمان معرفی شده‌اند و در منابع دیگر مصرف دارو یک بار در روز را کافی بیان کرده‌اند.

**عللی که می‌تواند منجر به عدم پاسخ درمانی به مصرف PPI شوند:**

- عدم مصرف دوز مناسب دارو و یا مصرف آن در زمان نامناسب (نیم ساعت قبل از صبحانه)، عدم تداوم در مصرف دارو
- وجود مشکلات سایکولوژیک که منجر به عدم پاسخ درمانی مناسب به داروهای PPI می‌شود.
- توجه به مشکلات دیگر در بیماران با GERD مقاوم به درمان ضرورت دارد:**

- آشالازی: تخمیر مواد غذایی می‌تواند ایجاد سوزش نماید.
- تنگی مری: وجود دیسفاژی همراه با ریفلاکس مقاوم به درمان می‌تواند از علایم آن باشد.
- آلرژی‌های غذایی
- ازوفازیت ائوزینوفیلیک
- Cyclic vomiting and Rumination syndrome
- Functional dyspepsia
- توجه به مواردی که باعث آسیب مخاطی می‌شوند (مواد سوزاننده، داروها مانند NSAIDs، عفونت‌ها مانند کاندیدیا و هرپس، Radiation)
- تأخیر در تخلیه معده
- مشکلات عصبی و اختلالات متابولیک
- Child abuse و Neglected child

**بررسی‌های تشخیصی:**

- در بیماران با GERD مقاوم به درمان انجام اقدامات تشخیصی می‌باید پس از بررسی میزان دوز مصرفی و زمان مناسب دارو و رضایتمندی از شیوه زندگی و تغذیه بیمار انجام شوند. در بیماران بدون علایم خطر (دیسفاژی، اودینوفاژی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، خون ریزی گوارشی فوقانی و....) دو برابر کردن دوز داروی PPIs و مصرف دو بار در روز آن یا تغییر دارو به یک PPI دیگر قبل از اقدامات تشخیصی می‌تواند کمک کننده باشد.
- **Upper GI Endoscopy:** در بیماران تحت درمان با PPI با علایم خطر، انجام اندوسکوپی همراه با بیوپسی ضرورت دارد.
- **Esophageal pH testing:** جهت تعیین ارتباط علایم فرد با ریفلاکس انجام می‌شود.
- **Ambulatory impedance-pH monitoring:** انجام ایمپدانس همزمان با بررسی pH مری در تشخیص ریفلاکس اسیدی و غیر اسیدی

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

در بیماران تحت درمان با دارو کمک کننده است.

- **Barium Study**: جهت بررسی وجود ابنورمالیتی های ساختمانی گوارشی از این روش استفاده می شود.

- **Esophageal Manometry**: در بررسی اختلالات حرکتی مری مانند آشالازی و در تمامی بیمارانی که به دلیل GERD تحت عمل جراحی قرار گرفته اند و همچنان علامتدار هستند، انجام مانومتری توصیه می شود.

#### درمان:

در شیرخواران با شک حساسیت به پروتئین شیرگاو، قطع مصرف شیر توسط مادر و در شیرخواران شیرخشکی استفاده از شیر خشک های Extensive hydrolyzed یا آمینو اسیدی و بررسی پاسخ درمانی می تواند کمک کننده باشد. کاهش مصرف غذاهای چرب، شکلات، کافئین و غذاهای Spicy، کاهش تماس با دود سیگار و کاهش وزن در افراد چاق در کنترل GERD کمک کننده هستند.

در بیماران GERD با عدم پاسخ مناسب به PPI، تغییر در درمان با داروهای مهار کننده پمپ پروتونی (نوع دارو، دوز دارو و زمان مصرف دارو) اولین اقدام درمانی می باشد. دو برابر کردن دوز داروی مصرفی با تقسیم دو بار در روز (نیم ساعت قبل از صبحانه و شام) آن می تواند مؤثر باشد.

اضافه کردن آنتاگونیست های رسپتورهای H2 در زمان خواب در بیمارانی که به افزایش دوز PPI و تقسیم دو بار در روز پاسخ نداده اند، مفید است. در صورت بروز Tolerance به دارو، مصرف متناوب این داروها می تواند کمک کننده باشد.

در بیمارانی که به اقدامات فوق پاسخ ندهند، داروهای پروکینتیک، آنتی اسید و سوکرآلفیت را می توان انتخاب کرد.

در بیماران با ریفلاکس اسیدی مقاوم به درمان، استفاده از داروهایی که باعث کاهش در میزان Transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR) می شوند، مانند Baclofen در کنار داروهای PPI می تواند موثر باشد. به دلیل عبور این داروها از سد خونی مغزی، توجه به عوارض عصبی آن ها ضرورت دارد.

مصرف داروهای ضدافسردگی تری سیکلیک در بیماران با GERD مقاوم به درمان و ریفلاکس غیر اسیدی به عنوان مسکن احشایی کمک کننده است. از درمان جراحی تنها در مواردی که علائم بیماری باعث ایجاد شرایط خطر در زندگی فرد شود، یا کودک بعد از سن ۲ تا ۳ سالگی، وابستگی مزمن به مصرف داروهای ضد ریفلاکس پیدا کند، ممکن است استفاده شود (شانس عدم پاسخ درمانی ۲۲٪ است). فواید و مضرات انجام این اقدام در کودکان با مشکلات عصبی باید به دقت مورد ارزیابی قرار بگیرد.



## دل درد مزمن

## کلیات درد شکم در کودکان

دکتر علی اکبر سیاری<sup>۱</sup>

درد شکم از مشکلات شایع سنین کودکی محسوب شده و به ندرت بیماری ارگانیک باعث این حالت می‌گردد. لذا در هر کودک بیمار که با درد شکم به پزشک مراجعه می‌کند ضمن در نظر گرفتن علل ارگانیک مهم و شایع، باید بیمار را با شرح حال و معاینه کامل و در صورت نیاز با بررسی‌های پاراکلینیک بررسی کرد و در هر مورد توصیه‌های لازم به خانواده ارائه شود. از نظر تعریف همواره با ۲ مدل کلی از دل درد مواجه هستیم:

**\*دل درد حاد:** درد شکم که کمتر از ۷ تا ۱۰ روز از شروع آن می‌گذرد و شدت آن در حدی است که برای بیماران و اطرافیان اهمیت داشته و آن‌ها را به مراجعه به پزشک و مراکز درمانی وادار می‌کند.

**\*دل درد مزمن:** به عنوان درد شکمی ثابت یا مکرر طولانی مدت که معمولاً عملکردی محسوب می‌شود و علت ارگانیک خاصی برای آن وجود ندارد. معمولاً حداقل زمان لازم برای اطلاق دل درد مزمن ۲ ماه است و علائم بیمار حداقل یک بار در هفته باید اتفاق بیافتد.

در بررسی درد شکم توجه به تاریخچه بیماری بسیار مهم است. این موارد عبارتند از:

مدت زمان درد، محل درد، علائم همراه (اسهال، استفراغ، تب و علائم ادراری)، وجود خون در مدفوع، عواملی که درد را تشدید یا کم می‌کند، شرح حال مسافرت اخیر، تاریخچه خانوادگی مثبت از بیماری التهابی روده، بیماری سللیاک، پانکراتیت، سنگ کیسه صفرا و سندرم روده تحریک پذیر.

در معاینه فیزیکی بیمار با درد شکم، علاوه بر گوش کردن به صداهای روده‌ای و لمس عمقی شکم و توجه به ضایعات پوستی شکم یا سایر نقاط بدن، معاینه توشه رکتال هم باید مدنظر قرار گیرد. توجه به رنگ پوست، وجود ایکتر و ارگانومگالی، لمس توده شکم، معاینه سایر قسمت‌های بدن از جمله معاینه حلق از نظر فارنژیت و ریه از جهت پنومونی و سیستم ادراری تناسلی هم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

در هر درد شکم باید وجود یک سری علائم خطر را در بیمار مدنظر قرار داد. در این موارد بیماری ارگانیک بیشتر برای بیمار مطرح خواهد شد:

(۱) کاهش وزن ناخواسته

(۲) افت یا اختلال وزن گیری و رشد قدی

(۳) تب غیر قابل توجیه

(۴) اسهال مزمن شدید و استفراغ قابل توجه و اسهال شدید

(۵) تاریخچه خانوادگی از بیماری التهابی روده و سللیاک

(۶) درد ثابت و دائمی در RUQ یا RLQ

(۷) پانکراتیت مزمن

(۸) دردی که بیمار را از خواب بیدار کند

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۹) دیسفاژی

۱۰) آرتريت

۱۱) بیماری و ضایعات اطراف مقعد

۱۲) خون ریزی گوارشی

در صورت وجود موارد فوق بیمار نیاز به بررسی‌های تشخیصی (آزمایشگاهی/ رادیولوژیک/ آندوسکوپی و پاتولوژیک) خواهد داشت. درد شکم در کودکان علل بسیار زیادی دارد و تشخیص‌های افتراقی مختلفی را شامل می‌شود: به طور مثال در یک کودک سالم با حال عمومی خوب عللی چون علل عملکردی، یبوست، اختلال عملکرد معده- مری و حساسیت غذایی مطرح می‌شود. در کودکی که هم زمان دچار تب باشد عللی چون گاستروانتریت، آدنیت مزانتر، عفونت‌های ادراری، پنومونی و آبسه‌های شکمی مطرح خواهد شد. عللی چون DKA، زخم پپتیک، هپاتیت، پانکراتیت، بیماری لنفوم و نارسایی حاد آدرنال در بیماران بدحال از تشخیص‌های مهم محسوب می‌شوند. شکم حاد جراحی در هر دل درد باید مدنظر قرار داده شود و بررسی‌های لازم در این خصوص برای بیمار انجام شود. این علل شامل آپاندیسیت، انسداد روده، آبسه‌های شکمی، پریتونیت، کله سیستیت، سنگ صفراوی، سنگ‌های ادراری و تورشن بیضه‌ها می‌باشد.

در نهایت علل دارویی مثل مصرف زیاد پاراستامول، آهن و نیز مصرف اریترومايسين باعث درد شکم خواهد شد. با توجه به تشخیص‌های افتراقی که برای بیمار مطرح شده است، بررسی‌ها و اقدامات درمانی لازم در خصوص هر بیمار باید انجام شود.

## بیماری‌های پپتیک اولسر

دکتر شهرزاد ریاضی<sup>۱</sup>

شیوع بیماری‌های پپتیک اولسر در اطفال کمتر از بزرگسالان است و ممکن است با عوارضی مانند خون ریزی شدید یا پرفوراسیون همراه باشد. علائم PUD بر حسب سن متفاوت است. در دوره نوزادی ممکن است اولین علامت با پرفوراسیون باشد. در شیرخواران و بچه‌های کوچک‌تر علائم به صورت هماتمز و ملنا، استفراغ یا پرفوراسیون است. حال آن که بچه‌های بزرگ‌تر و نوجوانان اغلب با علائمی شبیه بزرگسالان یعنی دردهای اپیگاستر که چند ساعت پس از غذا خوردن شدت می‌یابد، مراجعه می‌نمایند. علائم کلاسیک PUD مانند دردی که با غذا خوردن بهتر می‌شود، در اطفال کمتر دیده می‌شود و اغلب با دردهای مبهم شکمی که ممکن است گاه دور ناف باشند، مراجعه می‌کنند. البته قسمت اعظم بیماران که با درد دور ناف یا اپیگاستر می‌آیند، دچار PUD نمی‌باشند و اغلب بیماری‌های فانکشنال مانند IBS یا Nonulcer dyspepsia دارند.

PUD در اطفال را می‌توان به دو نوع اولیه و ثانویه تقسیم کرد. موارد اولیه را می‌توان به دو بخش مرتبط با HP و غیر مرتبط با HP (ایدیوپاتیک) تقسیم کرد. زخم‌های ثانویه اغلب به دنبال مصرف داروهایی مانند NSAID یا کورتیکواستروئید بوجود می‌آیند، البته در مواردی به دنبال استرس شدید (استرس اولسر) دیده می‌شود. در بسیاری از موارد زخم‌های ثانویه عملاً به جای زخم، آروزبون در معده یا اثنی عشر وجود دارد و منشا درد یا خون‌ریزی می‌باشد.

روش انتخابی برای اثبات تشخیص آندوسکوپی بوده که می‌توان در تمام سنین انجام داد. آندوسکوپی علاوه بر اثبات وجود یا عدم وجود زخم از طریق نمونه برداری، تشخیص HP را نیز ممکن می‌سازد. همچنین در صورت لزوم می‌توان اقدامات درمانی جهت کنترل خون ریزی را نیز توسط آندوسکوپی انجام داد. در صورتی که بیمار با خون ریزی حاد مراجعه نماید، درمان حمایتی مانند هیدراتاسیون و حفظ همودینامیک بیمار و در صورت لزوم، تزریق خون انجام می‌شود. از لوله نازوگاستریک جهت تشخیص وجود خون ریزی فعال یا توقف آن استفاده می‌شود. به بیماران که با خون ریزی مراجعه می‌کنند باید دوز بالای PPI به صورت وریدی داده شود که ریسک خون ریزی مجدد را کاهش می‌دهد. در بعضی از مراکز Octrotide نیز استفاده می‌شود که گردش خون احشایی و تولید اسید را کاهش می‌دهد. بعد از پایدار شدن همودینامیک بیمار، ممکن است آندوسکوپی برای تشخیص و درمان خونریزی استفاده شود. در صورتی که وجود HP ثابت شود باید آنتی بیوتیک‌های مربوطه برای ریشه کنی HP استفاده شود، که آموکسی سیلین و کلاریترومایسین به مدت ۱۴ روز و PPI به مدت یک ماه از روش‌های متداول درمان می‌باشد. گاهی به جای کلاریترومایسین از مترونیدازول استفاده می‌شود. داروهای مهار کننده گیرنده H<sub>2</sub> مانند رانیتیدین نیز در کاهش اسید موثر هستند. اما PPIها بسیار قویتر بوده و درمان انتخابی می‌باشند. PPIهای مختلف از نظر درمان PUD مشابه اند و حداکثر اثر خود را وقتی دارند که قبل از غذا استفاده شوند.

با توجه به درمان‌های جدید (PPI و ریشه کنی HP) نیاز به درمان جراحی بسیار نادر می‌باشد و فقط در مواردی که پرفوراسیون، انسداد یا خون ریزی غیر قابل کنترل باشد، استفاده می‌گردد. در مواردی که علت زخم داروهای NSAID می‌باشد، لازم است داروها قطع شود. در بعضی بیماران درمان فوق موثر نبوده و مقاومت به درمان دیده می‌شود (refractory peptic ulcer) یا پس از قطع

۱. متخصص اطفال - بیمارستان مرکزی نفت تهران

درمان، علایم بر می‌گردد (recurrent peptic ulcer).

در این گونه موارد گاه علت وجود میکروب HP می‌باشد که تست تشخیصی اولیه منفی کاذب بوده است یا داروی مناسب برای ریشه‌کنی داده نشده است. البته مقاومت دارویی به خصوص به مترونیدازول و کلاریترومایسین و یا عدم مصرف صحیح دارو توسط بیمار نیز نقش دارد.

یکی از علل مهم دیگر refractory PUD، ادامه‌ی داروی ایجاد کننده‌ی زخم مانند NSAID می‌باشد. به ندرت اگر زخم مزمن یا با التهاب شدید همراه باشد، به علت اسکار شدید خون‌رسانی مخاط مختل شده و لذا مانع بهبود زخم می‌گردد. از علل دیگر عدم تجویز داروی ضد اسید مناسب (استفاده از H2RA به جای PPI)، همچنین بیماری‌های همراه با ترشح زیاد اسید مانند گاسترینوما (zollinger-ellisson) می‌باشد.

وجود بیماری‌های همراه دیگر مثل اورمی، سیروز و نارسایی ریوی نیز ترمیم زخم را با تاخیر و اختلال همراه می‌کند. از موارد نادر دیگر بیماری‌هایی مانند کرون، سل، گاستروانتریت ائوزینوفیلی، لنفوم، ایسکمی و بعضی عفونت‌های ویروسی مثل CMV است. درمان موارد ذکر شده بر اساس علت می‌باشد که اغلب در این بیماران لازم است PPI دراز مدت و با دوز بالا استفاده شود.

## دل درد فونکسیونل

دکتر مریم شعاران<sup>۱</sup>

اختلالات عملکردی دستگاه گوارش در کودکان گروهی از بیماری‌ها هستند که از تعامل عوامل بیولوژیکی، روانی و اجتماعی متعدد به وجود می‌آیند. یک ویژگی مشترک تمام این اختلالات عدم وجود یک ناهنجاری قابل مشاهده یا قابل شناسایی پس از معاینه و بررسی‌های ضروری می‌باشد. کرایتریای تعریفی براساس معیارهای Rome III می‌باشد. این بیماری‌ها به ۵ دسته تقسیم می‌شوند، شامل دیس پپسی فانکشنال، سندرم روده تحریک پذیر، میگرن شکمی، دل درد فانکشنال کودکی و سندرم دل درد فانکشنال کودکی. در دیس پپسی فانکشنال درد در قسمت فوقانی شکم متمرکز بوده و ارتباطی با اجابت مزاج ندارد. در سندرم روده تحریک پذیر دل درد با دفع بهبود می‌یابد و یا با تغییر در قوام مدفوع و فرکانس دفع همراهی دارد. در میگرن شکمی علاوه بر درد شکم، آنورکسی، تهوع، استفراغ، فتوفوبیا، سردرد و رنگ پریدگی نیز وجود دارد. دل درد فانکشنال کودکی دل درد اپیزودیک یا مداومی است که کرایتریای تشخیصی برای سایر اختلالات ذکر شده کافی نبوده و دل درد حداقل یک بار در هفته به مدت حداقل ۲ ماه قبل از تشخیص وجود داشته باشد.

مکانیسم دقیق ایجاد حملات درد ناشناخته است ولی برخی عوامل شامل سیگنال‌های عصبی و مواد نوروهورمونی ترشح شده به ویژه سروتونین منجر به کاهش آستانه حساسیت روده و معده به محرک‌هایی مانند کشش و وجود هوا در لومن شده و در نتیجه احشا به محرک‌های معمول حساس می‌شوند در حالی که در شرایط طبیعی انتظار درد با چنین محرک‌هایی را نداریم. فاکتور ژنتیک نیز موثر بوده و همراهی در دوقلوهای مونوزیگوت درصد بالایی دارد.

این گروه از دل دردها یکی از شایع‌ترین موارد ویزیت فوق تخصص‌های گوارش اطفال را تشکیل می‌دهد و در درصد قابل توجهی از بیماران با اختلالات روانشناختی شامل استرس، افسردگی، اضطراب و وسواس همراهی دارد. درد ممکن است خیلی شدید و مختل‌کننده فعالیت‌های روزمره باشد. برخی عوامل از قبیل استرس‌های روانی و عفونت دستگاه گوارش می‌توانند آغازگر درد باشند. تکرر حملات درد منجر به اختلالات خلقی و عاطفی می‌گردد. دل درد ممکن است منجر به غیبت کودکان از مدرسه و مرخصی اجباری والدین شود. وجود مواردی از قبیل خون ریزی گوارشی، تب و کاهش وزن جستجو برای سایر علل درد شکم را ضروری می‌سازد.

به والدین باید اطمینان داده شود که مشکل تهدیدکننده حیات وجود ندارد ولی دل درد ممکن است منجر به اختلال عملکرد کودک در انجام تکالیف مدرسه و فعالیت‌های ورزشی شده و حتی منجر به تغییرات اشتها و به هم خوردن برنامه خواب کودک شود. اقدامات درمانی در هر مورد بسته به تظاهرات بالینی متفاوت است و هدف از درمان نه قطع کامل حملات دل درد بلکه دستیابی به عملکرد روزانه طبیعی می‌باشد. توضیح، آموزش کافی و رفع استرس کودک و والدین ضروری است. ممکن است نیاز به مداخلات رژیمی شامل افزایش فیبر خوراکی، حذف آلرژن‌ها و اجتناب از لاکتوز باشد. عوامل فارماکولوژیک شامل H2 بلوکرها، عوامل سروتونرژیک و ضداسفردگی‌ها می‌باشد.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات سلامت کودکان

برخی تحقیقات اثربخشی پروبیوتیک‌ها در بهبود علایم را نشان داده‌اند، هرچند تحقیقات بیشتری برای ارائه پیشنهادات شفاف درباره آثار مفید پروبیوتیک‌ها مورد نیاز است. محصولات سین‌بیوتیک که حاوی پروبیوتیک و پره‌بیوتیک می‌باشند، در بهبود علایم این بیماران مؤثر بوده‌اند. در این محصولات علاوه بر باکتری، ترکیب فروکتو اولیگوساکارید وجود دارد. یکی از مکانیسم‌های مشکلات فونکسیونل می‌تواند (اختلال) بالانس باکتری‌ها در روده باشد. با مصرف محصولات سین‌بیوتیک، باکتری‌ها شروع به بازسازی فلور نرمال نموده و فروکتو اولیگوساکارید نیز که مواد غذایی اختصاصی باکتری‌های مفید روده است، شرایط رشد را برای باکتری‌های مفید مهیا می‌کند. روش‌های درمانی دیگر شامل مداخلات رفتاری، هیپنوتراپی، ماساژدرمانی و طب سوزنی می‌باشند.

## برخورد بالینی با دردهای شکمی در کودکان دکتر کرملی کثیری<sup>۱</sup>

تقریباً تمام کودکان دچار درد شکم می‌شوند. درد شکم به درد تمام حفره شکم از پائین قفسه صدری تا لگن گفته می‌شود و اغلب اوقات یک مشکل جدی پزشکی نیست ولی بعضی مواقع می‌تواند بیماری خطرناک و حتی کشنده ای مطرح باشد. زمانی که یک کودک از دل درد شاکی است اول باید ببینیم آن را چگونه توضیح می‌دهد. درد ژنرالیزه یا دردی که بیشتر از ۵۰ درصد کل شکم را بگیرد معمولاً ناشی از گاستروانتریت‌های ویروسی، سوءهاضمه، وجود گاز در دستگاه گوارش یا یبوست می‌باشد. درد کرامپی معمولاً در نتیجه وجود گاز است و یا به دنبال اسهال دیده می‌شود و معمولاً شدید نیست. دردهای کولیکی مثل موج هستند و شروع و پایانشان ناگهانی است و اغلب شدید هستند. دردهای لوکالیزه در یک ناحیه شکم حس می‌شوند و ممکن است به علت آپاندیسیت، گرفتاری‌های کیسه صفرا و یا اولسر معده باشند.

کودکان با درد شکم بهانه‌گیر شده، پاها را در شکم جمع می‌کنند و کم اشتها می‌شوند. همانطور که گفته شد اغلب موارد علل جدی و خطرناکی وجود ندارد و عللی مانند یبوست، وجود گاز، حساسیت غذایی و عدم تحمل غذا، ریفلاکس، مسمومیت غذایی، گلو درد چرکی، بلع هوا، میگرن شکمی و یا درد ناشی از اضطراب یا افسردگی مطرح است. اگر درد بیشتر از ۲۴ ساعت ادامه داشت، ممکن است مشکل جدی در کار باشد و باید به فکر آپاندیسیت، سنگ کیسه صفرا، اولسر معده، فتق‌ها، پیچ خوردگی روده، انسداد و یا بیماری التهابی روده، انواژیناسیون، عفونت ادراری و حتی کانسر و کریزیسکل سل باشیم. اغلب می‌توان کودک را به منزل فرستاد ولی اگر درد شکم بیشتر از ۲۴ ساعت طول کشیده است و یا وضعیت بالینی مناسب نیست، بیمار باید تحت نظر قرار گیرد. در صورتی که بیمار اشتها داشته باشد، می‌توان به وی آب یا مایعات داده ولی غذای جامد مصرف نکند و همچنین از مصرف غذاهای محرک مانند: قهوه، مرکبات، نوشابه، محصولات لبنی، غذای چرب و گوجه فرنگی خودداری کند. به بیمار آسپرین، بروفن، استامینوفن و یا هرداروی مسکن دیگر داده نشود. برای پیشگیری از درد شکم توصیه‌های زیر انجام شود:

۱- غذاهای چرب و سنگین مصرف نکند.

۲- هر روز مقداری آب بنوشد.

۳- غذاهای سبک مصرف کند.

۴- مصرف غذاهایی که گاز تولید می‌کنند، محدود شود.

۵- رژیم غذایی روزانه از نظر مقدار فیبر متعادل باشد و حاوی مقداری آب میوه و سبزیجات باشد.

تشخیص درد شکم یک چالش است و بستگی به سن نیز دارد. مثلاً ولولوس در نوزادان و انواژیناسیون در نوپایان است و آپاندیسیت در این سنین کمتر مطرح می‌شود.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

علل شایع درد شکم بر اساس سن

<b>Neonates</b>	
Intestinal Obstruction (ie. Volvulus, Hirshsprung, Pyloric stenosis)	Peritonitis (i.e. necrotizing enterocolitis, GI perforation)
Hernia	Gastroesophageal Reflux
Trauma	
<b>Infant (&lt;2 years)</b>	
Constipation	Toxin ingestion
Acute gastroenteritis	Trauma
Hernia, Volvulus, Intussusception	Infantile dyschezia
Colic	Respiratory illness
<b>Children (2 – 18 years)</b>	
Acute gastroenteritis	Urinary tract infection/ Pyelonephritis
Constipation	Toxin ingestion, Food poisoning
Intestinal obstruction	Trauma (child abuse)
Testicular torsion	Henoch-Schoenlin Purpura
Respiratory illness, Pneumonia,	Appendicitis, Pancreatitis, Cholecystitis
Mesenteric adenitis	
<b>Adolescents (12 – 18 years)</b>	
Trauma(child abuse)	Toxin ingestion, Food poisoning
Dysmenorrhea	Pregnancy (i.e. ectopic)
Pelvic inflammatory disease	Testicular torsion
Ovarian torsion/cysts	Gastroenteritis
Constipation	

زمانی که کودک با درد شکم مراجعه می‌کند باید تمام ارگان‌هایی که در حفره شکم وجود دارد (گوارشی و غیر گوارشی) در نظر گرفته شود. حتی مشکلات داخل قفسه صدری مانند گرفتاری لوب‌های تحتانی ریه، قلب، پریکارد و..... می‌تواند به صورت درد شکم احساس شود. درد حاد چند ساعت تا چند روز است و درد مزمن چندین روز، هفته و یا ماه است و کودک که با درد شکم مراجعه می‌کند باید به وضعیت قرارگیری روی تخت و حتی به نحوه بالا و پایین رفتن از تخت دقت شود.

**علائم خطر شامل:** استفراغ صفاوی، استفراغ خونی، بیدار شدن شبانه ناشی از درد شکم، عدم ثبات همودینامیک، کاهش وزن، درد تیر کشنده به کتف یا کشاله ران و یا پشت، ESR بالا، لکو سیتوز، CRP بالا، آنمی، ادم، سابقه فامیلی بیماری التهابی روده و سلیاک می‌باشد که همه موارد فوق به نفع ارگانیک بودن درد شکم نیز هستند. در زمان معاینه به محل درد دقت شود و کودک محل درد را با انگشت یا با تمام کف دست نشان می‌دهد. دردهای شارپ مثل تروما لوکالیزه هستند و دردهای احشایی گنگ و منتشر هستند. نحوه انتشار درد باید پرسیده شود. زمان شروع درد، مدت، سیر آن در طول روز، بیدار شدن شبانه و تعداد حملات، عوامل کاهش دهنده درد مثل حرکت، پوزیشن بدن، استفاده از داروها و یا عوامل تشدید کننده مثل پوزیشن، غذا و حرکت باید سوال شود.

درمورد علائمی مثل همتامز، استفراغ، تهوع، هماتوشیزی، ملنا، اسهال، تب، کاهش وزن سوال شود. باید در مورد اختلال مزاج (سختی، سبزی و بو) پرسیده شود. در مورد خوردن توکسین، اجسام خارجی، تروما و همچنین رژیم غذایی سوال شود. مثلاً مصرف زیاد شیر در نو پایان یبوست می‌دهد. همین‌طور سابقه بیماری‌های قبلی مثل سیستمیک فیبروزیس، سنگ کیسه صفا، گرفتاری ستون فقرات مانند اسپاینابیفیدا، فلج مغزی و اختلالات تکاملی، یبوست می‌دهد. آنمی سیکل سل اینفارکشن طحال می‌دهد و عفونت‌های مجاری تنفسی آدنیت مزانتر ایجاد می‌کند. سابقه بیماری در فامیل مثل بیماری التهابی روده، سابقه مسافرت، مشکلات روحی و استرس باید پرسیده شود.

**معاینه فیزیکی: بعد از انجام معاینه کامل سایر قسمت‌های بدن، در زمان معاینه شکم به نکات زیر باید دقت شود:**

**نگاه:** به وضعیت خوابیدن، تقارن، پریتالیتیس، اختلالات عروقی، وضعیت دیواره شکم مثل فتق‌ها، آثار ضربه و دیستانسیون شکم دقت شود.

**گوش کردن:** باید قبل از لمس باشد زیرا لمس شکم باعث افزایش پریتالیتیس می‌شود. صداهای روده و هرگونه جریان داخل شکم باید شنیده شود.

**دق:** وضعیت دق تیمپانیک یا غیر تیمپانیک دقت شود. همچنین span کبد و طحال مشخص شود و نیز وجود آسیت بررسی شود. **لمس:** تندرنس و ریپاند تندرنس، لمس سطحی و عمقی شکم، لمس کبد و طحال، کلیه‌ها، توده‌های شکمی از جمله فکالوئید بررسی شود. لازم به ذکر است لمس شکم در اتاق گرم و با دستانی گرم انجام شود و بیمار قبل از آن دستشویی رفته باشد.

**توشه رکتال:** فیشر، تگ‌های پوستی، وجود یا عدم وجود مدفوع یا خون در رکتوم، تنوسیت و محل اسفنکتر آنال بررسی شود. **پاراکلینیک:** استفاده از اقدامات آزمایشگاهی نیز براساس نیاز و شک بالینی صورت می‌گیرد. در کودکان در صورت کوچکترین شک به انواژیناسیون باید سونوگرافی شکم انجام شده و کودک کاملاً تحت نظر قرار گیرد.



آرژى غذايى

## کلیات آلرژی غذایی

دکتر حامد شفق<sup>۱</sup>

واکنش‌های ناخواسته به مواد غذایی به دو گروه عمده تقسیم می‌شوند. گروه اول آلرژی غذایی است که ناشی از واکنش‌های ایمنولوژیک می‌باشد که خود به سه دسته تقسیم می‌شود. واکنش‌های وابسته به ایمنوگلوبولین E، غیر وابسته به ایمنوگلوبولین E و فرم مخلوط مانند درماتیت آتوپیک و بیماری ائوزینوفیلیک دستگانه گوارش. گروه دوم عدم تحمل مواد غذایی است که ناشی از واکنش‌های غیرایمنولوژیک می‌باشد که به چند دسته دیگر تقسیم می‌شوند، مثلاً ناشی از عدم تحمل به لاکتوز و یا میگردن ناشی از تیمین موجود در پنیر کهنه، دسته بعدی ناشی از توکسین میکروبا و بروز مسمومیت غذایی است و در نهایت مسایل سایکولوژیک و نورولوژیک مانند آنورکسی نوروزا.

شیوع واکنش‌های ایمنولوژیک در سالیان اخیر افزایش یافته است. عواملی مانند فاکتورهای ژنتیکی، اپی ژنتیک، برخورد با توکسین‌ها و پولن‌ها، کاهش برخورد سیستم ایمنی با میکروب‌ها به خاطر بهبود مسایل بهداشتی و هم چنین تغییر در فلور میکروبی روده را مسئول این افزایش می‌دانند.

واکنش‌هایی که بلافاصله بعد از مصرف ماده غذایی ایجاد می‌شوند حاد هستند و به طور مشخص وابسته به ایمنوگلوبولین E می‌باشند. در نتیجه واکنش این ایمنوگلوبولین با ماست سل‌های بافتی و ائوزینوفیل‌های خون، مدیاتورهایی مانند هیستامین آزاد می‌شود و علایمی در پوست، دستگانه گوارش، دستگانه تنفسی و سیستم قلبی عروقی پدیدار می‌گردد.

گروه دیگر از مواد غذایی به صورت اولیه دستگانه گوارش را تحت تاثیر قرار می‌دهند مانند آنتروپاتی و هم چنین آنتروکولیت ناشی از حساسیت به پروتیین‌های غذایی. این واکنش‌ها معمولاً تحت حاد و یا مزمن هستند و به صورت اولیه ایمنی سلولی مسئول آن‌ها می‌باشد. درماتیت آتوپیک و ضایعات ائوزینوفیلیک دستگانه گوارش گروه سوم از این واکنش‌ها هستند که معمولاً به صورت مزمن بروز می‌کنند و در واقع مجموعه‌ای از واکنش‌های وابسته به ایمنوگلوبولین ایی و ایمنی سلولی هستند.

اغلب آلرژن‌های غذایی گلیکوپروتیین‌های محلول در آب به اندازه ۱۰ تا ۷۰ کیلو دالتون هستند که تا حدی به حرارت، اسید و پروتئاز مقاوم هستند. آلرژن‌های مهم دوران کودکی عبارتند از: شیر گاو، تخم مرغ، بادام زمینی و مغزهایی مانند گردو و فندق، ماهی، صدف، خرچنگ، گندم و سویا در کنار این‌ها کنجد نیز می‌تواند یک آلرژن بالقوه باشد.

بعضی از میوه‌ها و سبزیجات به صورت تیپیک علائم خفیفی ایجاد می‌کنند مانند خارش در دهان که احتمالاً پروتیین‌های ناپایداری می‌باشند که قادر هستند در جریان هضم دست نخورده وارد جریان خون شوند.

بعضی از مواد غذایی که معمولاً در یک گروه غذایی هستند در محیط آزمایشگاه با همدیگر واکنش متقاطع دارند اما در بالین معمولاً واکنش قابل ملاحظه‌ای انجام نمی‌شود مانند بادام زمینی در برابر باقلا، لوبیا و یا نخود.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش اطفال، دانشیار دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

افزودنی‌های غذایی گروه دیگری از آلرژن‌ها هستند. بر خلاف انتظار افزودنی‌های طبیعی مانند موادی که از فلفل گرفته می‌شوند در مقایسه با افزودنی‌های شیمیایی واکنش بیشتری ایجاد می‌کنند و شایع‌تر هستند. در بین افزودنی‌های شیمیایی تارترازین می‌تواند واکنش‌های قابل توجه ایجاد کند.

## علایم آلرژی‌های غذایی دکتر فرهاد قهرمانی

آلرژی‌های غذایی عبارتند از واکنش‌های ایمنولوژیکی که در افراد مستعد به دنبال مصرف آنتی ژن غذایی خاص بروز می‌کند. این واکنش‌ها در ۳ ارگان مختلف ممکن است بروز کنند: دستگاه گوارش، تنفس و پوست. هر قسمتی از دستگاه گوارش (از دهان تا مخرج) می‌تواند درگیر شود. ۹۰٪ آلرژی‌های غذایی مربوط به شیر گاو، سویا، تخم مرغ، ماهی، بادام زمینی و گندم است. این واکنش‌ها با مکانیزم‌های ایمنی مختلفی ممکن است بروز کنند.

علایم بیماری در واکنش‌های IgE-Mediated خیلی سریع (چند دقیقه و تا حداکثر ۲ ساعت) بروز کرده و در عرض چند ساعت هم برطرف می‌شوند و عبارتند از تهوع، استفراغ، اسهال، دل درد، علایم دهانی، پوستی، ویزینگ و ادم مجاری هوایی. گاهی این علایم به صورت واکنش‌های آنافیلاکتیک خطرناک (انسداد مجاری هوایی، کاهش شدید فشارخون و کولاپس عروقی) ظاهر می‌شوند. Food protein induced enterocolitis وابسته به IgE نیست و حدود یک تا شش ساعت پس از خوردن غذای مربوطه رخ می‌دهد. علامت اصلی آن اسهال و استفراغ است که در صورت شدید بودن باعث کم‌آبی و شوک می‌شود. در صورت تداوم تماس با غذای مربوطه، سوءجذب روده‌ای، مدفوع خونی به دلیل التهاب روده، کاهش هموگلوبین و آلبومین سرم بروز خواهد کرد.

Eosinophilic Esophagitis or Eos. Gastroentropathy یک بیماری Mixed است که به دلیل یک IgE Mediated T-Cell response در فردی که زمینه ژنتیکی آن را دارد به دنبال تماس با آنتی ژن خاصی ظاهر می‌شود. علایم EOS. Esophagitis: تهوع، رگورژیتاسیون، درد قفسه سینه، گلوبوس و بی‌اشتهایی هستند. با طولانی شدن بیماری بتدریج اختلال حرکتی مری، دیسفاژی، اختلال رشد و هماتم نیز بروز خواهد کرد. حدود نیمی از بیماران در خود یا خانواده سابقه تظاهرات آلرژیک دیگر مانند آسم، اگزما، رینیت یا آلرژی‌های غذایی دیگر دارند.

جهت افتراق آن از Gastroesophageal Reflux باید توجه داشت که در Eos. Esophagitis دیسفاژی، اختلال رشد، اسهال، ائوزینوفیلی در خون محیطی و سابقه آلرژی در خانواده بیشتر از GERD دیده می‌شود و در ضمن pH Metry آن نرمال است و به داروهای کاهنده ترشح اسید پاسخ چندانی نمی‌دهد. جهت تشخیص دقیق‌تر می‌توان اندوسکوپی و بیوپسی مری انجام داد. ظاهر اندوسکوپیک مری حالت حلقوی دارد و پلاک‌های سفید کوچکی روی مخاط دیده می‌شود که در واقع آبسه‌های ائوزینوفیلی است. در بیوپسی مخاط مری هم بیشتر از ۱۵ ائوزینوفیل در HPF دیده می‌شود.

Eosinophilic Gastroentropathy خود را به صورت اسهال، استفراغ، اختلال رشد، سوء جذب، دل دردهای کولیکی، خون‌ریزی گوارشی، آنمی با ادم و کمبود آلبومین به دلیل protein losing enteropathy نشان می‌دهد.

در ۹۵٪ موارد آنتروم معده درگیر می‌باشد و می‌تواند به صورت انسداد خروجی معده شبیه به تنگی پیلور تظاهر نماید.

Eos. Proctocolitis: یکی از علل شایع خون‌ریزی رکتوم در شیرخواران است.

مخاط GI در چند ماه اول زندگی بلوغ کافی نداشته و نمی‌تواند از ورود پروتیین‌های درشت و آلرژیک جلوگیری کند، در نتیجه با ورود

این آنتی ژن‌ها و برخورد آن‌ها با سیستم ایمنی پاسخ ایمنونولوژیک ظاهر می‌شود. شایع‌ترین علت آن شیر گاو و سویا است. شیر گاو ۲۵ پروتئین آنتی ژنیک دارد که بیشترین آن Casein و Beta-Lactoglobulin است. علائم: در حدود سن دو تا ۳ ماهگی اسهال و خون‌ریزی رکتوم همراه با ترشح زیاد موکوس شروع می‌شود ولی اغلب ظاهر بیمار کاملاً نرمال بوده و اختلال رشد، کم‌خونی و استفراغ در آن نادر است. در صورت انجام کولونوسکوپی، مخاط کولون قرمز رنگ و شکننده همراه با زخم‌های پراکنده و نودولاریتی دیده می‌شود. سایر علائم مربوط به آلرژی‌های غذایی عبارتند از: کولیک شیرخواران، ریفلاکس معده به مری، یبوست و قرمزی ناف یا آنوس.

## تشخیص آلرژی غذایی دکتر بهار اله وردی<sup>۱</sup>

واکنش‌های نامطلوب نسبت به غذا غالباً غیر وابسته به سیستم ایمنی هستند. ممکن است این موارد به خطا به عنوان حساسیت غذایی طبقه‌بندی و بررسی شوند. در پی تشخیص نادرست، احتمال درخواست آزمایش‌های غیرلازم وجود دارد و چه بسا در بسیاری از بیماران درخواست‌های پاراکلینیکی مربوط به آلرژی صورت گرفته است. چنانچه در نظر بگیریم واکنش نامطلوب به دنبال مواجهه با غذا ایمنولوژیک است، ممکن است نوع فوری (وابسته به IgE) یا نوع تاخیری (غیر وابسته به IgE) یا فرم مختلط باشد. انواع فوری معمولاً از چند دقیقه تا چند ساعت پس از مواجهه با ماده غذایی ایجاد علامت می‌کنند. نوع غیر فوری از چند ساعت تا روزها یا هفته‌ها پس از مواجهه با ماده غذایی به بروز علائم منجر می‌شوند و طبیعتاً نوع مختلط بسته به غالب بودن واکنش مربوطه با فاصله زمانی متغیر کودک را علامت دار خواهند کرد. علائم ممکن است گوارشی یا غیر گوارشی باشند که در فرم وابسته به IgE احتمال علائم غیر گوارشی همانند کهیر، آنژیوادم، اسپاسم حنجره یا راه‌های هوایی کوچک، افت فشار خون و حتی شوک بیشتر است. علائم گوارشی معمولاً شامل درد شکم، تهوع، استفراغ، اسهال، خون ریزی گوارشی، دفع پروتیین از دستگاه گوارش، علائم مشابه بازگشت معده‌ای - مروی یا نشانگان روده تحریک پذیر و ... می‌باشد. از فرم مختلط می‌توان موارد اتوپیک و گاستروانتروباتی ائوزینوفیلیک را نام برد.

در بسیاری از موارد، تشخیص صرفاً بالینی است و نیازی به صرف هزینه و وقت و سرانجام رویارویی با نتایج تست‌هایی که با از پیش قابل انتظار هستند یا به سردرگمی بیشتر پزشک و خانواده بیمار می‌انجامد، نخواهد بود. در موارد زیادی نیز با افزایش سن بهبود علائم روی می‌دهد. به عنوان یک قانون، استاندارد طلایی تشخیص آلرژی غذایی چالش خوراکی دوسوکور همراه با دارونما (DBPCFC) است. ولی گاه انجام آزمایش برای تشخیص قطعی ضرورت می‌یابد. بسته به پاتوفیزیولوژی واکنش ایمنی، بررسی‌های پاراکلینیکی گوناگونی به تشخیص کمک خواهند کرد. همچنین ممکن است مواجهه خوراکی با آلرژن، در موارد حساسیت فوری با عارضه خطرناک سیستمیک همراه باشد. اینجا اندازه‌گیری IgE اختصاصی (RAST) تست مناسبی است و حتی با انجام آن نیازی به DBPCFC نیست. تست پوستی (Skin Prick Test) هم از بررسی‌های نوع فوری آلرژی است. باید برای انجام آن بیمار به دقت انتخاب شده باشد زیرا بدون حضور فرد متبحر و امکانات می‌تواند خطرناک باشد.

سطح بالاتر IgE اختصاصی یا هاله پوستی بزرگ تر در SPT به نفع آلرژی به ماده خاص و احتمال تداوم بیشتر پدیده آلرژی است. گاه گزارش ائوزینوفیلی در خون محیطی یا بالا بودن IgE تام نیز موید تشخیص بالینی است ولی اغلب چندان کمک کننده نیست. Patch Test یا تست‌های اینترادرمال برای تشخیص آلرژی غذایی استاندارد نیستند و در شرایط کنونی توصیه نمی‌شوند. در برخی موارد به ویژه انواع تاخیری حساسیت غذایی نیز اخذ شرح حال و سابقه خانوادگی و معاینه دقیق کافی است. اثبات وجود کولیت میکروسکوپی با درخواست گسترش نمونه مدفوع نخواهد توانست بیش از شرح حال مادر مبنی بر رویت رگه‌های خون و بلغم در مدفوع شیرخوار، به پزشک کمک کند. مواردی هم هست که با بروز انتروکولیت وسیع و نمای سوء جذب، پزشک را ناگزیر از درخواست پروفایل الکترولیتی و بیوشیمی و پارامترهای مربوط به جذب می‌کند. در نهایت مصاحبه‌ی دقیق و معاینه ریزبینانه و کامل بیمار می‌تواند دامنه درخواست‌های پاراکلینیکی را تعیین کند.

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

## درمان آلرژی غذایی

دکتر مسعود موحدی<sup>۱</sup>

آلرژی غذایی شایع و بالقوه خطرناک است. درمان موفقیت آمیز آن بر اساس پرهیز غذایی و درمان واکنش‌های آلرژیک و آنافیلاکسی می‌باشد که بر این اساس ضروری است در مورد پرهیز غذایی به بیمار آموزش مناسب داده شود و نحوه صحیح استفاده از اپی‌نفرین خود تزریق را بیمار بداند. استراتژی‌های درمانی متعددی در دست بررسی است مانند حساسیت زدایی غذایی.

استراتژی‌های پرهیز از آلرژن‌های غذایی متعددی ([www.foodallergy.org](http://www.foodallergy.org)) که از آن جمله پرهیز مطلق است که موجب جلوگیری از هر واکنش آلرژیک می‌شود ولی همیشه لازم نیست، مثلاً بعضی بیماران ممکن است شیر یا تخم مرغی که در حرارت زیادی قرار گرفته باشد را تحمل کنند و یا مادران شیرده بعضی از موارد را بتوانند مصرف کنند که از روی شرح حال و یا چالش غذایی می‌توان این موارد را مشخص نمود ولی در مورد آنافیلاکسی باید بسیار محتاط بود. نکته دیگر این است که بر روی غذاهای آماده و کارخانه‌ای باید بر چسب صحیحی وجود داشته باشد و وجود مواد غذایی مانند شیر، تخم مرغ، بادام زمینی، tree nuts، ماهی، آبیژان، گندم و سویا به فارسی نوشته شود زیرا این‌ها آلرژن‌های اصلی هستند. موضوع مهم دیگر آلودگی متقابل بین غذاها می‌باشد مثلاً در کارخانه، رستوران‌ها و یا منزل به وجود می‌آید به طور مثال 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. راه‌های تماس با مواد غذایی متنوع هستند مانند تماس از طریق دست، استنشاق و یا خوردن ولی مشکل بزرگتر وقتی به وجود می‌آید که در یک رستوران و یا در مسافرت غذا خورده شود که رعایت موارد فوق بسیار سخت‌تر است. توجه دقیق به غذای مدرسه و یا وقتی کودک به اردو می‌رود بسیار اهمیت دارد. از طرفی این موارد موجب تاثیر بر روی کیفیت زندگی بیمار می‌شود و حتی می‌تواند 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 اپی‌نفرین، آلرژی به بادام زمینی، Tree nuts، ماهی و آبیژان، افراد جوان، سابقه‌ی آسم، سابقه بیماری‌های قلبی و عروقی و عدم وجود علائم پوستی. همچنین اگر بیماری از داروهای آنتاگونیست‌های بتا آدرنرژیک، وقفه دهنده‌های ACE و یا آلفا-آدرنرژیک بلوکر استفاده کند، ممکن است به درمان به خوبی جواب ندهد. درمان‌های جدیدتری که برای آلرژی غذایی پیشنهاد می‌شود شامل حساسیت زدایی و ایجاد تحمل، استفاده از منوکلونال آنتی بادی ضد IgE، طب سنتی چینی، پروبیوتیک‌ها و پریبیوتیک‌ها است.

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

## سندرم آلرژی دهانی دکتر سید مجتبی هاشمی<sup>۱</sup>

OAS Polen food allergy syndrome (PFAS) = oral allergy Syndrome از اشکال نسبتاً شایع آلرژی غذایی می‌باشد و در افرادی رخ می‌دهد که آلرژی گیاهی (poolen allergy) دارند. اگر چه همه‌ی مبتلایان تب یونجه (hayfever) آلرژی فصلی ندارند، علامت بیماران خارش، تورم خفیف لب، دهان و حلق متعاقب خوردن برخی میوه‌های خام یا سبزیجات خام می‌باشد. مکانیسم پاتوژنیک در سیستم تنفسی با حساسیت به آلرژن‌های تنفسی شروع می‌شود، سپس سمپتوم‌ها متعاقب oral contact خوردنی‌های گیاهی که حاوی آلرژن‌های همولوگ با آلرژن‌های استنشاقی هستند، رخ می‌دهد. علائم در نتیجه تماس پروتئین‌های گیاهی موجود در این محصولات با اوروفارنکس است. واکنش‌ها به واسطه IgE (Ige mediated) می‌باشد. بیماران که با آلرژن‌های درختی به ویژه birch pollen حساس می‌شوند، بیشترین میزان PFAS را دارند. افرادی که علائم نازال، چشمی و تنفسی در پاسخ به آلرژن‌های گیاهی دارند، ریسک بیشتری برای PFAS در مقایسه با افراد بدون علامت دارند.

PFAS معمولاً با خارش و تورم لب، دهان و حلق بعد از خوردن سبزیجات و میوه‌جات تازه رخ می‌دهد. علائم اوروفارنژیال معمولاً سریع بهبود می‌یابند. خوراکی‌های پخته شده معمولاً تحمل می‌شوند چرا که آلرژن‌های مسئول به اسید معده و آنزیم‌های گوارشی و حرارت حساس هستند. کمتر از ۱۰٪ بیماران با PFAS ممکن است علائم سیستمیک را تجربه کنند که ممکن است شدید نیز باشد. بادام، بادام زمینی، هلو و خردل با علائم سیستمیک شدیدتر نسبت به سایر خوراکی‌ها همراه است. جهت تشخیص بیماری از موارد زیر کمک گرفته می‌شود:

۱. شرح حال شامل خارش، (مورمور شدن) tingling، اریتم خفیف و گاهی آنژیوادم لب‌ها، مخاط دهان، کام و حلق ۵ تا ۱۰ دقیقه بعد از خوردن میوه، آجیل یا سبزی خام اتفاق می‌افتد و مدت زمان کوتاهی بعد از بلع ماده خوراکی علائم از بین می‌روند.

۲. شواهدی از حساسیت به ماده‌ی غذایی

۳. شواهدی از واکنش‌های حساسیتی به آلرژن‌های گیاهی

۴. Specific IgE برای غذا یا Pollen

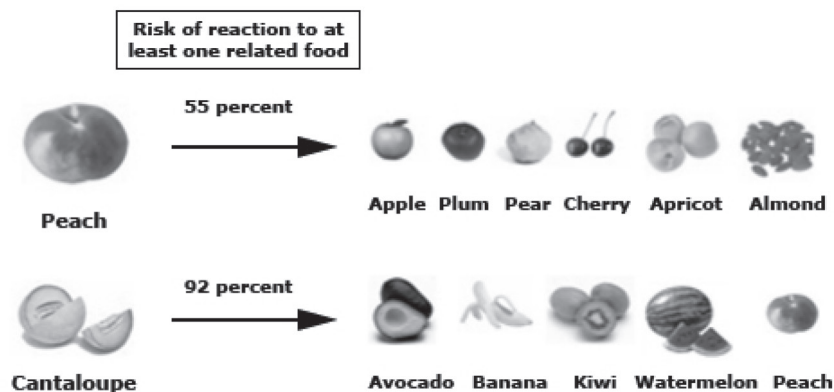
۵. تست پوستی و در صورت لزوم از oral food challenge استفاده می‌کنیم.

همه موارد فوق لازم نیست برای یک بیمار انجام شود. در بیماران با علائم خفیف اوروفارنژیال ارزیابی وسیع نیاز نیست ولی برای بیماران با علائم سیستمیک ارزیابی کامل باید انجام شود.

اثبات حساسیت به آلرژن‌های گیاهی (pollen) با تست پوستی (حساسیت بیشتر) یا اندازه‌گیری IgE انجام می‌شود. این مورد در بیماران با علائم شدید سیستمیک یا بیمارانی که مشخص نیست آلرژی به pollen دارند، انجام می‌شود. در نهایت oral food challenge

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک

تنها راه تشخیص قطعی در موارد خاص است. همچنین oral food challenge در بیمارانی که علائم سیستمیک را در گذشته تجربه کرده‌اند و نمی‌دانند خوراکی‌های پخته را تحمل می‌کنند یا نه، به کار می‌رود. بر خلاف آلرژن‌های مسئول ایجاد PFAS، isolated food allergy (در نبود حساسیت به poolen) به گرما، اسید معده و آنزیم‌های گوارشی مقاوم هستند و همین دلیل علائم GI ایجاد می‌کند.



## بررسی ارتباط آسم، آلرژی غذایی و آلرژی به پروتئین شیر گاوی با بیماری های التهابی روده در کودکان

دکتر ریتا باقریان<sup>۱</sup>

### مقدمه:

بیماری های التهابی مزمن روده شامل بیماری کرون، کولیت اولسراتیو و کولیت نامشخص می باشد. این بیماری ها علت شناخته شده ی واحدی نداشته و تصور می شود با تعامل بین عوامل مختلف محیطی، ژنتیکی و ایمنولوژیک ایجاد می شوند. هدف ما از انجام این مطالعه، بررسی فرضیه ی وجود ارتباط بیماری های آلرژیک با خطر بروز بیماری های التهابی روده در کودکان می باشد.

### روش کار:

این مطالعه از نوع مورد شاهدهی بوده و در آن ۱۰۰ بیمار کودک مبتلا به بیماری های التهابی روده مستدل شده، براساس معیارهای تشخیصی با طیف سنی ۱ تا ۱۸ سال در قالب گروه مورد، تحت مطالعه قرار گرفتند. این بیماران در بین سال های ۱۳۸۸ لغایت ۱۳۹۳ به مرکز طبی کودکان تهران مراجعه داشته و با ۱۰۰ کودک سالم گروه شاهد، پس از مطابقت مورد مقایسه قرار گرفتند. در این دو گروه، اطلاعات آماری مربوط به سن، جنس و محل اقامت و نیز همراهی بیماری آلرژی غذایی، آلرژی به پروتئین شیر گاوی و بیماری آسم بررسی شده و با استفاده از آنالیز رگرسیون Logistic تحت آنالیز آماری قرار گرفت.

### نتایج:

یک صد بیمار گروه مورد متشکل از ۴۰ بیمار مبتلا به بیماری کرون و ۶۰ بیمار مبتلا به بیماری کولیت اولسراتیو بودند. میانگین سنی این بیماران در زمان تشخیص بیماری التهابی روده به ترتیب  $1/4 \pm 9/8$  سال و  $4/3 \pm 2/8$  سال مشخص شد. در گروه بیماران مبتلا به بیماری کرون ۱۸ نفر دختر، ۲۲ نفر پسر و در گروه بیماران مبتلا به بیماری کولیت اولسراتیو ۳۱ نفر دختر و ۲۹ نفر پسر بودند. گروه شاهد متشکل از ۲۴ دختر و ۷۶ پسر با میانگین سنی  $4 \pm 7$  سال بودند. براساس نتایج این مطالعه بیماری آلرژی غذایی با بروز بیماری کولیت اولسراتیو همراهی داشته است. با فاصله اطمینان ۹۵٪  $398 - 12$  مقدار P کمتر از  $0/05 < p \text{ value}$  و مقدار خطر نسبی (OR=69) محاسبه شده است. همچنین بر طبق این نتایج بیماری آلرژی غذایی با بروز بیماری کرون نیز همراهی داشته است.

با فاصله اطمینان ۹۵٪  $228 - 6$  مقدار p کمتر از  $0/05 < p \text{ value}$  و  $38$  OR برآورد شده است. بیماری آلرژی به پروتئین شیر گاوی در دوران شیرخوارگی مرتبط با بروز بیماری کولیت اولسراتیو بوده است. با فاصله اطمینان ۹۵٪  $466 - 9/13$  و مقدار p کمتر از  $0/05 < p \text{ value}$  و  $78$  OR محاسبه شده است. در این مطالعه بیماری آلرژی به پروتئین شیر گاوی با بیماری کرون مرتبط شناخته شد. با فاصله اطمینان ۹۵٪  $156 - 3$  مقدار p کمتر از  $0/05 < p \text{ value}$  و  $24$  OR به دست آمد. مطابق با نتایج حاصله در این مطالعه، بیماری آسم دوران کودکی تنها با بیماری کرون مرتبط دانسته شده است. با فاصله اطمینان ۹۵٪  $62 - 3$  و  $14$  OR کسب شد.

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

نتیجه گیری:

بیماری آلرژی غذایی و نیز بیماری آلرژی به پروتئین شیرگاو در شیرخواران به عنوان عوامل خطر (risk factor) بروز بیماری‌های التهابی روده در کودکان محسوب می‌گردند. همچنین بیماری آسم دوران کودکی به عنوان عامل خطر بروز بیماری کرون و نه بیماری کولیت اولسراتیو در کودکان شناخته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: کودکان، کرون، کولیت اولسراتیو، آلرژی غذایی، آلرژی به پروتئین شیرگاو، آسم





## اسهال مزمن

## کلیات اسهال مزمن

دکتر شهربانو نخعی<sup>۱</sup>

به دفع آبی بیش از ۴ بار در روز و به مدت بیشتر از ۲ هفته اسهال مزمن گفته می‌شود. بیمار مبتلا به اسهال مزمن نیاز به بررسی سیستماتیک دارد، سن عامل مهمی برای تعیین علت اسهال است. به عنوان مثال در دوره ی نوزادی بعد از رد کردن علل عفونی، حساسیت به پروتئین شیر گاوی، بیماری هیرشسپرونگ، CF، سندرم آدرنو ژنیتال، لنفانژکتازی، آتروفی میکروویلوس مادرزادی و کلریدریا مادرزادی از علل اسهال مزمن هستند.

اسهال خونی در دوران نوزادی مطرح کننده ی NEC و در سنین بالاتر مطرح کننده IBD است. علل ایجاد کننده ی اسهال مزمن در سنین ۶ ماه تا ۲ سال، اسهال نوپایان، postenteritis syndrome و بیماری سلیاک می‌باشد. در کشورهایی که HIV شیوع بالایی دارد باید HIV به عنوان علت اسهال مزمن در نظر گرفته شود. در اینجا به اختصار به بعضی از عوامل ایجاد کننده ی اسهال مزمن اشاره می‌کنیم:

### • Chronic infectious diarrhea

هنوز عوامل عفونی از شایع‌ترین علل اسهال مزمن در همه ی رده‌های سنی کودکان است.

### • Postenteritis syndrome (persistent diarrhea)

معمولاً بعد از حمله ی اسهال حاد علی‌رغم این که ارگانیزم عفونی از دستگاه گوارش پاک شده است، اسهال ادامه می‌یابد. علت آن مولتی فاکتوریال است. فاکتورهایی نظیر ارگانیزمی که باعث صدمه مخاطی شده است، سن کم، سوء تغذیه، عدم استفاده از شیر مادر، نقص ایمنی و مصرف آنتی بیوتیک.

۱- فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

## علل اسهال آبکی

دکتر محمد سبحانی شه‌میرزادی<sup>۱</sup>

مدفوع حداکثر تا ۷۵ درصد حاوی آب است. افزایش مقدار کمی در دفع آب می‌تواند سبب اسهال آبکی شود. در شیرخواران حجم مدفوع بیش از ده گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، غیرطبیعی محسوب می‌شود. اسهال به دفع مکرر و زیاد مدفوع (بیش از سه بار در روز) اطلاق می‌گردد. مدفوع اسهالی ممکن است آبکی، اسیدی یا چرب باشد و ممکن است حاوی خون، موکوس یا تکه‌های غذای هضم نشده باشد. والدین اغلب در مورد رنگ مدفوع کودک شان نگران هستند. مدفوع قرمز (خونی) و سفید (کلستاز) هشدار دهنده می‌باشند ولی مدفوع زرد، قهوه ای یا سبز موردی ندارند.

در مورد مکانیسم‌های جذب و ترشح آب و الکترولیت‌ها تحقیقات زیادی انجام شده است. در بچه‌های بزرگتر و بزرگسالان دریافت خوراکی و ترشحات روده‌ای سبب ورود حدود ۹ لیتر آب به قسمت لیگامان تریترز می‌شود. باز جذب مایعات در روده کوچک با گرادیان اسموتیک تعیین می‌گردد. سدیم، پتاسیم، کلر، بی کربنات و گلوکز نقش مهمی دارند. باز جذب سدیم با گرادیان اسموتیک سبب جذب آب هم می‌شود. پمپ سدیم (ATPase) در قسمت بیرونی مامبران آنتروسیتی قرار دارد که با این مکانیسم غلظت سدیم داخل سلولی را پایین نگه می‌دارد. در بالغین حجم مایعی که به دریچه ایلئوسکال می‌رسد به حدود یک لیتر کاهش پیدا می‌کند. باز جذب کولونی آب، میزان آبکی بودن مدفوع را تعیین می‌نماید.

در اسهال‌های اسموتیک، مواد غیرقابل هضم مثل مونو و دی ساکاریدها سبب افزایش بار اسموتیک در دیستال روده کوچک و کولون می‌شوند. محتوای الکترولیتی روده کمتر از میزان سرمی می‌شود و بنابراین شکاف اسموتیک (اسموتیک گپ) یا (osmotic gap) قابل محاسبه خواهد بود:  $[(\text{stool osmotic gap} = 290 - 2 \times (\text{Na} + \text{K}))]$

در حضور مولکول‌های اسموتیک، اسموتیک گپ بیشتر از ۵۰ می‌باشد. در اسهال اسموتیک ناشی از سوء جذب کربوهیدرات‌ها، مدفوع اسیدی و pH کمتر از ۵ است و عدم تغذیه خوراکی سبب بهبود علائم می‌شود. شربت منیزیم هیدروکسید که به عنوان ملین استفاده می‌شود، سبب اسهال اسموتیک بدون کاهش اسیدیته مدفوع می‌گردد.

در موارد اسهال ترش‌جی، یک عامل مضر سبب می‌شود که ترشح آب و الکترولیت‌ها از اپی تلیوم روده‌ای افزایش یابد. اسموتیک گپ وجود ندارد (کمتر از ۵۰ است) و روند قطع تغذیه بر شکایات تاثیر چندانی ندارد. مثال‌های آن توکسین‌های باکتریال هستند و همچنین بعضی از پپتیدهای سیستم گوارشی، اسیدهای صفراوی، اسیدهای چرب و ملین‌ها که روی فعالیت آدنیلات سیکلاز تاثیر می‌گذارند.

### References:

Pediatric Gastrointestinal And Liver Disease, Fourth Edition, Chap: 10, Page: 107,

Clinical Observations of Types of Diarrhea, by Gigi Veereman-Wauters, Jan Taminiau

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش، کبد و تغذیه کودکان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

## درمان اسهال آبکی در کودکان دکتر کامبیز افتخاری<sup>۱</sup>

**تعریف اسهال:** اسهال یکی از علل عمده‌ی مورتالیتی کودکان در کشورهای در حال توسعه (۱۸٪) است. طبق تعریف، افزایش ناگهانی میزان مایع مدفوع بیشتر از میزان طبیعی آن (در شیرخواران بیشتر از ۱۰ gr/kg/day و در بزرگسالان بیشتر از ۲۰۰ gr/day) که کمتر از ۱۴ روز تداوم یابد را اسهال حاد گویند. تعریف جدید WHO: کاهش غلظت مدفوع (شلی یا آبکی بودن آن) همراه با افزایش تعداد دفعات اجابت مزاج (بیش از ۳ بار در روز) را اسهال گویند. به طور کلی هر گونه انحراف از الگوی معمولی دفع کودک مخصوصاً زمانی که همراه با خون، موکوس یا دزهیدراتاسیون باشد را اسهال گویند.

### تداخلات درمانی:

اصول درمان گاستروانتریت حاد شامل رهیدراتاسیون و تغذیه خوراکی، رژیم غذایی مناسب، ضمیمه سازی با روی و درمان‌های دیگر نظیر پروبیوتیک‌ها است. احیای مایعات با محلول‌های ایزوتونیک باید به سرعت در کودکانی که دزهیدراتاسیون متوسط تا شدید یا اختلال در گردش خون محیطی دارند، آغاز گردد.

اکثر کودکان نیازمند مایعات وریدی نیستند. محلول‌های رهیدراتاسیون خوراکی (ORS) در این کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرند و خط اول درمانی آب و الکترولیت در کودکان با کم‌آبی خفیف تا متوسط هستند.

### از جمله محدودیت‌های درمان رهیدراتاسیون خوراکی:

- ۱- شوک
- ۲- ایلئوس
- ۳- انواژیناسیون
- ۴- عدم تحمل کربوهیدرات
- ۵- استفراغ‌های مکرر و مقاوم
- ۶- اسهال شدید و حجیم (بیش از ۱۰ cc/kg/h)

### انواع ORS‌ها:

۱- ORS استاندارد: همان ORS قدیمی پیشنهادی توسط WHO است که حاوی ۹۰ mmol/L سدیم، ۱۱۱ mmol/L گلوکز و اسمولالیت توتال ۳۱۱ mmol/L است. برای درمان ویبرو کلرا بسیار مناسب است زیرا دفع سدیم در این بیماری بسیار بالا می‌باشد.

۲- ORS هیپواسمولار: میزان سدیم و گلوکز پایین تر و با نسبت مساوی دارد (۷۵ mmol/L سدیم و گلوکز)، اسمولالیت آن نیز پایین است (۲۴۵ mmol/L). این محلول فواید دیگری نیز دارد: باعث کاهش حجم مدفوع نسبت به ORS استاندارد شده و باعث حفظ هیدراتاسیون و کاهش استفراغ می‌شود. خطر ایجاد هیپوناترمی ندارد. در دوره نوزادی و شیرخواران کم سن نیز Safe و بی خطر است.

۳- Super ORS: این محلول دارای پایه غلات مثل برنج است. در ۲۴-۱۲ ساعت اول بیماری، باعث کاهش حجم مدفوع شده و در کودکانی که دچار سوءتغذیه نیز هستند، بسیار مناسب است.

۴- New ORS: در سال‌های اخیر نشاسته مقاوم به هیدرولیز، به ORS اضافه شده است که می‌تواند منجر به تحریک جذب آب از

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان، استادیار و عضو هیات علمی دانشگاه تهران

کولون شود که به علت رهایی اسیدهای چرب ثانویه به تخمیر نشاسته توسط میکروفلورای کولون، باعث کاهش میزان دفع مایعات از طریق مدفوع و کوتاه شدن دوره اسهال می‌شود.

#### میزان مصرف ORS:

الف) در دهیدراتاسیون خفیف (برنامه درمانی گروه الف): زیر ۲ سال ۱۰۰-۵۰ cc و بالای ۲ سال ۲۰۰-۱۰۰ cc به ازای هر بار اسهال داده می‌شود. در موارد خفیف معمولاً دهیدراتاسیون واضحی وجود ندارد و فقط نیاز به جبران دفع جاری (Ongoing Loss) دارد.

ب) در دهیدراتاسیون متوسط (برنامه درمانی گروه ب): ۷۵ cc/kg برای جبران دهیدراتاسیون داده می‌شود و در صورت تداوم اسهال می‌توان این میزان را افزایش داد و هر ۳-۴ ساعت ۵۰-۱۰۰ cc/kg مایع خورانید.

ج) در دهیدراتاسیون شدید: کودک قادر به خوردن نیست، می‌توان NGT گذاشت و یا از طریق وریدی (سرم) احیا را شروع کرد تا زمانی که پرفیوژن و هوشیاری بهتر شود و سپس از ORS با دوز ۱۰۰ cc/kg هر ۴ ساعت استفاده نمود.

تغذیه مجدد: در اسهال‌های طولانی نیز که حاشیه مساکی روده و آنزیم‌های روده ای تحت تاثیر قرار می‌گیرند، جذب کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و چربی‌ها به طور رضایت بخشی صورت می‌گیرد. بنابراین به محض این که رهایداتاسیون تکمیل شد، باید غذا را مجدداً شروع کرد و همراه با غذا برای جبران دفع جاری مایعات ORS را ادامه داد و سریعاً شیردهی را شروع کرد. کربوهیدرات‌های کمپلکس مثل برنج، گندم، سیب زمینی، غلات، گوشت بدون چربی و ماست به خوبی تحمل می‌شوند. غذاهای پرچرب و قندهای ساده مانند آبمیوه‌ها و نوشابه‌ها نباید داده شوند. شروع سریع تغذیه می‌تواند از اختلالات ثانویه به افزایش نفوذپذیری روده در زمان آنتریت بکاهد. عدم تحمل لاکتوز یک مشکل بزرگ اسهال در کودکان است که تاخیر در شروع تغذیه با شیر خشک داشته‌اند. اگر pH مدفوع کاهش یابد و بیش از ۱٪ مواد احیاء کننده در مدفوع وجود داشته باشد، باید عدم تحمل به لاکتوز را مد نظر داشت و از شیر خشک‌های فاقد لاکتوز استفاده نمود. در درمان اسهال پایدار رژیم غذایی حاوی برنج، عدس، ماست، موز سبز و پکتین (نوعی ژلاتین گیاهی) مؤثر هستند. درمان ضد میکروبی: به دلیل این که ویروس‌ها عامل اصلی اسهال حاد می‌باشند، آنتی بیوتیک تراپی نباید به طور روتین مصرف شود. مگر این که یک عامل میکروبی باکتریال یا انگلی قابل درمان به عنوان علت اسهال مشخص شود. استفاده روتین از آنتی بیوتیک‌ها ممکن است منجر به افزایش مقاومت میکروبی شود. از طرفی می‌تواند حالت ناقل بودن بیماری را طولانی کند. جهت درمان آنتی بیوتیکی در بیماران با ایمنی سالم چند گروه وجود دارد:

الف) عواملی که همیشه درمان آنتی بیوتیکی لازم دارند: ویبریو کلرا، شیگلا، ژیا رادیا

ب) عواملی که در برخی موارد نیاز به درمان دارند.

۱. عفونت با E.coli انتروپاتوژن زمانی که دوره بیماری طولانی و مداوم شود.

۲. عفونت با E.coli مهاجم روده ای زمانی که از نظر سرولوژی، ژنتیک و پاتولوژیک مشابه شیگلا شود.

۳. عفونت با یرسینیا در مواردی که توام با بیماری سیکل سل باشد.

۴. سالمونلا در شیرخواران خیلی کم سن، همراه با تب و کشت خون مثبت

**داروهای ضد اسهال:** این داروها در درمان اسهال حاد جایی ندارند زیرا عوارض جدی به دنبال دارند. داروهای ضد اسهال ۳ گروه هستند:

۱. داروهای که سبب تغییر موتیلیتی روده می‌شوند، مثل Opiate (لوپروماید) عوارضی مثل خواب آلودگی، ایلئوس آدینامیک، مگاکولون توکسیک، دپرسیون CNS، کوما و حتی مرگ دارند. سیر اسهال عفونی مثل شیگلا را نیز طولانی می‌کند.

۲. داروهایی که سبب تغییر در مکانیسم جذب روده می شوند (مثل Attapuligite).

۳. داروهایی که سبب تغییر در مکانیسم ترشح روده می شوند (مثل بیسموت).

**داروهای ضد استفراغ:** این دسته از داروها نیز معمولاً در اسهال حاد جایی ندارند. مخصوصاً فنوتیازین‌ها که ارزش کمی در درمان داشته و عوارض بالقوه جدی دارند از جمله لتارژی، دیس تونی و افزایش بدخیم درجه حرارت. آنتی هیستامین‌ها نیز می توانند سبب دپرسیون تنفسی شوند. اوندانسترون داروی مؤثری بوده و کمتر مسمومیت ایجاد می کند. در مواردی که استفراغ مداوم وجود دارد که مانع ORT می شود، می توان از این دارو به صورت زیر زبانی استفاده نمود. در کودکان با وزن ۸-۱۵ kg با دوز ۲ mg، در کودکان با وزن ۱۵-۳۰ kg با دوز ۴ mg، در کودکان با وزن بالای ۳۰ kg با دوز ۸ mg ( $0.15 - 0.1$  mg/kg) **ضمیمه سازی روی:** کمبود ریزمغذی‌ها مخصوصاً کمبود روی، در کودکان سوءتغذیه ای مبتلا به اسهال دیده می شود. شواهد قوی وجود دارد که ضمیمه سازی با روی در کودکان مبتلا به اسهال باعث کاهش طول مدت و شدت اسهال می شود. جبران روی در اسهال حاد مخصوصاً در کودکان دچار سوءتغذیه باعث کوتاهتر شدن مدت اسهال، کمتر شدن حجم مدفوع و بهتر شدن وزن گیری می شود. توصیه می شود که در طول مدت اسهال و بعد از بهبود تا ۱۴ روز از مکمل‌های روی استفاده شود. در شیرخواران زیر ۶ ماه به میزان ۱۰ mg/kg/day و در بالای ۶ ماه به میزان ۲۰ mg/kg/day توصیه می شود.

**پروبیوتیک‌ها:** استفاده از باکتری‌های غیر پاتوژن (پروبیوتیک‌ها) برای پیشگیری و درمان اسهال در کشورهای در حال توسعه موثر می باشد. مهمترین موارد مصرف این داروها، پیشگیری و درمان اسهال عفونی حاد است. اثر این داروها در اسهال‌های ویروسی بسیار بارزتر است. شایع ترین گونه از این ارگانیسیم‌ها، لاکتوباسیل و بیفیدوباکتر است. این داروها می توانند دوره اسهال روتاویروسی را کوتاه کنند حتی می توانند سبب کاهش مدت دفع ویروس شوند. در مواردی که به صورت هم زمان با آنتی بیوتیک مصرف شوند، می توانند باعث کاهش تعداد مدفوع و افزایش قوام آن شود. گونه دیگر از این باکتری‌های غیرپاتوژن، ساکرومایسیس بولاردی است که در پیشگیری از اسهال ناشی از آنتی بیوتیک‌ها و هم زمان با آنتی بیوتیک برای پیشگیری از کلستریدیوم دیفیسیل و همچنین در پیشگیری از اسهال مسافران مؤثر است. ساکرومایسیس و لاکتوباسیل GG در اسهال آنتی بیوتیکی و کلستریدیوم دیفیسیل مؤثر هستند.

## تغذیه درمانی در اسهال حاد

دکتر بهشته النگ<sup>۱</sup>

اسهال حاد یکی از علل اصلی مرگ و میر در دوران کودکی و مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه است.

مکانیسم‌های مسبب اسهال در دستگاه گوارش عبارتند از:

- افزایش ترشح

- جذب کاهش

راه حل مایع درمانی خوراکی

توصیه‌های خاص:

- کربوهیدرات باید یا گلوکز یا قند پلیمر در غلظت بین ۷۴ و ۱۱۱ میلی مول در لیتر باشد.
- سدیم ۶۰ تا ۷۵ میلی مول در لیتر (توصیه WHO)
- پتاسیم باید به میزان مدفوع جایگزین اضافه شده (۲۰ میلی مول در لیتر)
- اسمولالیته باید پایین باشد (۲۰۰-۲۵۰ میلی اسمول بر کیلوگرم H<sub>2</sub>O) برای اطمینان از جذب بهینه آب.

تغذیه در طول اسهال حاد

- در شیرخوار شیر مادر خوار تا ۶ ماهگی، تغذیه با شیر مادر ادامه داده شده و دفعات بیشتر شود.
- شیرخوار شیر مادر خوار بعد از ۶ ماهگی، تغذیه با شیر مادر ادامه داده شود به علاوه تغذیه کمکی
- شیرخوار شیر خشک خوار باید با ORS به تنهایی به مدت ۲۴ ساعت داده شود و سپس شیر وی رقیق شده و غذای کمکی برای بچه‌های بزرگتر از ۶ ماه شروع شود.

۱. استاد یار تغذیه کودکان، بیمارستان کودکان مفید، بخش گوارش و کبد کودکان

## علل اسهال چرب

### دکتر شهره ملک نژاد<sup>۱</sup>

وقتی سابقه اسهال مزمن چرب، حجیم و بدبو همراه با کاهش وزن وجود داشته باشد، باید به سوء جذب چربی و علل آن توجه گردد. سه مرحله برای جذب نرمال مواد غذایی لازم می باشد. ۱- پروسه داخل نومیال ۲- جذب در مخاط روده ۳- انتقال به سیستم گردش خون سوء جذب می تواند ناشی از اختلال در هر یک از این سه فاز باشد. سوء جذب ممکن است به صورت global یا partial باشد. سوء جذب گلوبال ناشی از بیماری هایی است که درگیری منتشر مخاطی یا یک کاهش سطح جذبی داشته باشیم که منجر به اختلال در جذب تقریباً همه مواد غذایی می گردد. مثال بارز آن بیماری سلپاک است. سوء جذب پارشیال یا ایزوله ناشی از بیماری هایی است که اختلال در جذب ماده غذایی خاصی است.

بیشتر چربی رژیم غذایی در ۳/۲ پروگزیمال ژنوم جذب می گردد. جذب تحت تاثیر برخی فاکتورها که شامل نوع چربی رژیم غذایی و وجود سایر مواد غذایی بلع شده است، می باشد. به صورت طبیعی، بیشتر از ۹۴٪ از چربی رژیم غذایی جذب می شود و عدم جذب چربی بیشتر از ۶٪ به نفع سوء جذب چربی است. در نتیجه در یک رژیم که شامل ۱۰۰ گرم چربی در روز باشد، وجود بیشتر از ۵ گرم چربی در مدفوع ۲۴ ساعته نشان دهنده سوء جذب چربی است.

چربی رژیم غذایی حاوی میزان زیادی تری گلسیرید می باشد که باید امولیزاسیون صورت گیرد تا به آنزیم های لیپولیز عرضه شود. امولیزاسیون از قسمت بالای لوله گوارشی از طریق مخلوط شدن با ترشحات معده شروع می گردد. ذرات چربی جدا شده توسط این مکانیسم با فسفولیپید پوشیده می شود و تشکیل یک امولسیون کامل (stable) را می دهد.

فسفولیپیدهای بلع شده (بیشتر فسفاتیدیل گولین) در یک نسبت تقریباً ۱/۳۰ به تری گلیسیریدها قرار دارد که برای پوشش چربی کافی است. هیدولیز چربی در معده به وسیله لیپاز زبانی که از غدد و ابن ترشح می شود و لیپاز گاستریک (معدوی) صورت می گیرد.

در بزرگسالان لیپاز لینگوال کمتر از دوران نوزادی مهم می باشد. در دوران نوزادی ۵۰ درصد هیدرولیز چربی مربوط به آن می باشد. اسیدهای چرب آزاد که به دنبال هیدرولیز در معده آزاد گردیده، باعث تحریک ترشح لیپاز و کولیباز پانکراسی شده در نتیجه باعث هیدرولیز کامل چربی می گردد. ۲ فاکتور دیگر که تأثیر در این آنزیم پانکراسی دارد عبارتند از:

۱- ورود یون هیدروژن از معده به دئودنوم باعث افزایش ترشح بی کربنات از پانکراس شده که منجر به تنظیم pH به تقریباً ۶/۵ می گردد که این pH مناسب برای جذب چربی می باشد. بیماری های که pH دئودنوم را کاهش می دهد از قبیل سندرم زولینگر ایلسون باعث مهار جذب می گردد.

۲- نمک های صفاوی باعث افزایش حلالیت چربی می گردد. تولید یک امولسیون از میسل های حاوی تری گلیسیرید و استرهای کلسترول و بعضی دی گلیسیریدها می شود که توسط فسفولیپید پوشیده می گردد. امولسیون در معرض لیپاز پانکراس قرار گرفته که باعث می شود هر مولکول تری گلیسیریدی تبدیل به دو مونوگلیسیرید و ۲ اسید چرب می شود. عملکرد ایده آل لیپاز پانکراس وابسته

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان

به حضور آنزیم دیگری در پانکراس به نام کولیپاز است. فسفولیپیدهای غذایی، صفراوی و کلسترول توسط فعالیت فسفولیپاز A2 و کلسترول استراز پانکراسی هیدولیز می شوند. نتیجه این امر مخلوطی از محصولات لیپولیتیک بوده که این محصولات همراه با سایر لیپیدها و ویتامین‌های محلول در چربی با نمک‌های صفراوی مخلوط شده و باعث تشکیل میسل‌ها و یا لیپوزوم می‌گردد. سپس از طریق غشای آپیکال انتروسیت‌ها جذب می‌گردد. نمک‌های صفراوی به قسمت انتهایی ایلئوم رسیده و در این ناحیه به صورت فعال جذب و وارد سیستم پورت می‌گردد و در نهایت به داخل صفرا ترشح می‌گردد. به این سیکل چرخه انتروپاتیک اطلاق می‌گردد. بیماری یا برداشت بیش از ۱۰۰ سانتی متر از ناحیه انتهایی ایلئوم باعث اختلاف شدید در سیر کولاسیون انتروپاتیک نمک‌های صفراوی گردیده که در نهایت منجر به عدم توانایی کبد در جایگزینی کافی اسیدهای صفراوی و نیازهای فیزیولوژیک شده و منجر به سوء جذب چربی می‌گردد. در ضمن به دنبال دکونژوگه شدن اسیدهای صفراوی به علت رشد بیش از حد باکتری در روده کوچک اسیدهای صفراوی غیرفعال شده و سبب سوء جذب چربی‌ها می‌شود. شکل خفیف رشد بیش از حد باکتری‌ها به دنبال گاستریت آتروفیک و یا استفاده از داروهای PPI اتفاق افتاده، باعث سوء جذب چربی‌ها می‌گردد. اگر چه این امر با توانایی جذب vit B12 تداخل ایجاد می‌نماید.

جذب اسیدهای چرب از طریق انتشار غیرفعال صورت می‌پذیرد ولی مطالعات اخیر نیز نشان دهنده پدیده فعال در این امر می‌باشد. یک پروتیین دخیل در جذب چربی‌های با شاخه بلند به نام FATP4 شناسایی گردیده ولی نقش کامل آن به طور دقیق تعیین نشده است. این پروتیین عضوی از نسل پروتیین‌های انتقال دهنده اسیدهای چرب در ناحیه غشای آپیکال سلول‌های انتروسیت در روده کوچک می‌باشد. شناخت کامل این پروتیین می‌تواند به تولید داروهای جدید در درمان چاقی بیانجامد. در داخل سلول‌های جذبی موجود در ویلوس‌های روده ای، اسیدهای چرب به شبکه اندوپلاسمیک منتقل گردیده که در این مکان تری گلیسیریدها مجدد سنتز می‌گردند. تری گلیسیریدها، استرهای کلسترولی، فسفولیپیدها و آپوپروتیین‌ها باعث تشکیل شیلومیکرون شده که به ناحیه غشای پایه‌ای متصل گردیده و بعد به سوی لنفاتیک روده‌ای انتقال یافته و وارد سیستم گردش خون عمومی بدن می‌شود.

اختلال در هر یک از مراحل فوق باعث اسهال چرب و استئاتوره می‌گردد. علل سوء جذب چربی و استئاتوره بیشتر از سوء جذب کربوهیدرات و پروتیین می‌باشد. سوء جذب چربی ممکن است ناشی از کمبود لیپاز یا کولیپاز به صورت ایزوله یا نارسایی اگزوکراین پانکراس به صورت کامل باشد. همچنین اختلالات در سنتز، ترشح و دکونژوگه شدن و باز جذب نمک‌های صفراوی می‌تواند سبب سوء جذب چربی گردد. اختلال در ساخت مجدد تری گلیسیرید، تشکیل شیلو میکرون و یا ترشح آن (آبتالیپوپروتیین، بیماری آندرسون) و یا اختلال انسداد در سیستم لنفاتیک روده ای (لنفانژکتازی) نیز باعث سوء جذب چربی می‌گردد.

## درمان اسهال چرب

### دکتر پدram عطایی<sup>۱</sup>

درمان اسهال چرب برحسب اتیولوژی ایجاد کننده آن متفاوت است.

درمان اسهال چرب در زمینه بیماری کبدی: در جریان بیماری‌های کبدی به علت اختلال در ترشح املاح صفراوی و کلستاز، در تشکیل امولسیون و جذب چربی‌ها مشکل ایجاد می‌شود. بنابراین درمان شامل درمان بیماری کبدی زمینه ای بوده و در کنار آن می‌توان از روغن MCT که جهت جذب نیاز به آنزیم‌های صفراوی ندارد، استفاده نمود. MCT (تری گلیسیرید با زنجیره متوسط) جهت جذب نیاز به آنزیم‌های پانکراس نداشته یا نیاز مختصر می‌باشد، نیاز به املاح صفراوی ندارد، از مخاط دستگاه گوارش آسیب دیده هم جذب خواهد شد و مستقیم وارد جریان خون می‌شود و احتیاجی به عروق لنفاتیکی ندارد؛ برای ورود به میتوکندری هم نیاز به کارنی تین ندارد. درمان اسهال چرب در زمینه بیماری‌های مخاطی روده: در صورت تشخیص سلیاک لازم است رژیم فاقد گلوتن را برای تمام عمر رعایت نمود و با این کار مدفوع چرب رفع خواهد شد. در شرایطی که انتروپاتی ناشی از آلرژی غذایی (CMSE) مطرح باشد، رژیم هیپوآلرژن سبب کنترل علائم می‌گردد.

اگر اسهال چرب در زمینه عفونت ژiardیا باشد، درمان ژiardیا سبب رفع علائم می‌شود. در بیماران مبتلا به کرون به علت درگیری مخاط روده باریک و نیز اشکال در جذب املاح صفراوی توسط ایلئوم ترمینال ممکن است سوء جذب چربی‌ها و مدفوع چرب رخ دهد که با درمان بیماری زمینه ای علائم کنترل خواهد شد.

در جریان اسهال حاد ویرال ممکن است به علت آسیب به ویلی‌های روده برای مدتی سوء جذب چربی‌ها رخ دهد که با بهبود اسهال، مدفوع چرب رفع می‌شود. در بیماری کمبود انتروکیناز، به علت کمبود آنزیم انتروکیناز مخاطی، فعال سازی آنزیم‌های پانکراس رخ نمی‌دهد و بنابراین لازم است آنزیم‌های پانکراس از طریق خوراکی جایگزین گردد.

در بیماران مبتلا به سوء تغذیه، با چندین مکانیسم اسهال چرب رخ می‌دهد که یکی از مهم ترین دلایل آن نارسایی ثانویه پانکراس به علت آسیب مخاطی روده و کمبود آنزیم انتروکیناز است که با استفاده از حمایت تغذیه ای و نیز جایگزینی آنزیم‌های پانکراس، این مشکل را می‌توان درمان نمود. در بیماران مبتلا به لنفانژکتازی روده لازم است بیماری زمینه‌ای درمان شود. در صورت سگمنتال بودن بیماری، می‌توان آن بخش از روده را خارج نمود و چربی MCT را جایگزین LCTها نمود تا از آسیب بیشتر به عروق معیوب لنفاوی جلوگیری شود.

درمان اسهال چرب در زمینه بیماری پانکراس: در کودکان شایع ترین علت ژنتیکی نارسایی پانکراس، بیماری CF است و درمان شامل جایگزینی آنزیم‌های پانکراس می‌باشد. بیماری‌های دیگر از جمله سندرم شواخن دیاموند و جانسون بلیزارد هم سبب اختلال عملکرد پانکراس می‌شوند، پانکراتیت مزمن می‌تواند یکی از علل اسهال چرب محسوب شود.

آنزیم‌های پانکراس از طریق دارویی با نام تجاری Creon جایگزین می‌گردد. Creon دارای دو فرم ۱۰,۰۰۰ و ۲۵,۰۰۰ واحدی بر اساس دوز لیپاز می‌باشد. دوز مورد استفاده شامل ۲۵۰۰-۵۰۰ واحد لیپاز به ازای هر کیلوگرم در هر وعده غذایی است و سعی بر این

۱. استادیار دانشگاه علوم پزشکی کردستان - عضو انجمن گوارش و کبد کردستان - فوق تخصص گوارش و کبد و تغذیه کودکان

است که در کل روز ۵۰۰۰ واحد لیپاز به ازای هر کیلوگرم به کار رود و در صورت تداوم اسهال چرب با این مقدار دارو می توان تا ۱۰،۰۰۰ واحد لیپاز به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، دوز دارو را افزایش داد. دوزهای بالاتر از ۴۰،۰۰۰ واحد لیپاز به ازای هر کیلوگرم وزن سبب بروز کولونوپاتی فیبروزان می گردد که با دفع خون در مدفوع، درد شکم و علائم انسدادی خود را نشان می دهد.

Creon به صورت کپسول حاوی گرانول می باشد که گرانول ها همراه با غذا به کودک داده می شود. در صورت تداوم اسهال چرب با وجود مصرف مناسب دارو باید به موارد زیر فکر کرد:

- ۱- هم زمانی CF و سلپاک ۲- عفونت ژیا ردا یا ۳- اثر اسید معده بر دارو

با رفع موارد فوق مشکل بیمار برطرف خواهد شد.





# خون ریزی گوارشی

## کلیات خون ریزی دستگاه گوارش دکتر عباس تقوی اردکانی<sup>۱</sup>

خون ریزی گوارشی در اثر صدمه موضعی یا عواملی ایجاد می‌شود که سبب خراش یا زخم مخاط دستگاه گوارش می‌شوند. و به دو دسته با منشأ فوقانی و تحتانی تقسیم می‌شوند. خون ریزی‌هایی که از قسمت لیگامان Treitz به بالا رخ داده باشند، خون ریزی دستگاه گوارش فوقانی نامیده می‌شوند.

### نشانه‌های خون ریزی:

خون ریزی گوارشی به صورت زیر می‌تواند ظاهر شود:

- ۱ - استفراغ خون روشن با موادی قهوه‌ای رنگ که نشانه خون ریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش است.
- ۲ - ملنا یا مدفوع قیری و بدبو که بر وجود خون ریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش دلالت می‌کند.
- ۳ - عبور خون قرمز روشن یا خرمایی مایل به قرمز در مدفوع که این تظاهر بیشتر مربوط به خون ریزی قسمت تحتانی دستگاه گوارش است. اگر چه در شیرخواران و نوپایان که سرعت ترانزیت روده سریع می‌باشد، خون ریزی‌های وسیع دستگاه گوارش فوقانی نیز می‌توانند چنین تظاهری داشته باشند.
- ۴ - خون ریزی مخفی گوارشی که در آزمایشات اختصاصی مربوط به مدفوع تشخیص داده می‌شود. این نوع خون ریزی ممکن است با علایمی نظیر کم خونی مزمن همراه باشد.

### علل خون ریزی گوارشی :

در کودکان علل شایع خون ریزی گوارشی بسته به سن و منطقه جغرافیایی متفاوت است. در کشورهای غربی علل مالوری ویس، اولسر معده و دئودنوم، ازوفاژیت، گاستریت و واریس مری شایع هستند.

علل شایع دوره نوزادی شامل بلع خون مادری، کمبود ویتامین K، گاستریت ناشی از استرس، آنومالی‌های مادرزادی، اختلال انعقادی، آلرژی به پروتئین شیر گاو، NEC، مالروتاسیون، ولولوس و فیشر آنال و بیماری هیرشپرونک می‌باشند.

علل شایع دوره شیرخواری شامل گاستریت ناشی از استرس، عفونت‌ها، آلرژی به پروتئین شیرگاو، فیشر آنال، دیورتیکول مکل، انواژیناسیون، هیپرپلازی لنفوندولار، سندرم همولیتیک اورمیک و بیماری هنوخ می‌باشد.

در این سن جسم خارجی هم به علل اضافه می‌شود. عللی مثل همانژیوما و ضایعات عروقی، فیستول بین آئورت و مری، تلانژکتازی‌های ارثی، کیست دوپلیکاسیون، واسکولیت‌ها، پارازیت‌ها، پولیپ معده و روده نیز می‌توانند سبب خون ریزی گوارشی شوند.

در دوران کودکی و نوجوانی علل خون ریزی گوارشی مشابه بالغین می‌باشد. علل شایع شامل مالوری ویس، گاستریت و زخم‌های پپتیک، واریس و ازوفاژیت ناشی از مصرف قرص هستند. عفونت‌ها، فیشر آنال به خصوص در کودکان مبتلا به بیبوست، پولیپ‌ها و بیماری‌های التهابی روده نیز از علل شایع خون ریزی گوارشی تحتانی می‌باشند.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

### تشخیص:

جهت رسیدن به تشخیص در ابتدا شرح حال و معاینه فیزیکی کمک کننده است. باید از بیمار و یا همراهان وی موارد زیر پرسیده شود: مقدار و مدت خون ریزی، رنگ خون، قوام مدفوع علائم همراه (مثل تب، دل درد، اسهال، کاهش وزن و ...)، سابقه بیماری خونریزی دهنده، سابقه خونریزی گوارشی قبلی، استفاده اخیر از دارو، شرح حال تروما و .....

معاینه فیزیکی شامل بررسی علائم حیاتی بیمار، بررسی محل احتمالی خون ریزی، معاینه حلق، بررسی وجود کبودی و ایکتر روی پوست، معاینه کامل شکم و بررسی علائم هیپرتانسیون پورت، ارگانومگالی، توده شکمی و علائم شکم حاد می باشد. معاینه توشه رکتال نیز مفید می باشد. نیاز به انجام تست های اختصاصی بستگی به وضعیت بالینی، سن بیمار و تشخیص احتمالی دارد.

### درمان:

زمانی که بیمار، با خون ریزی گوارشی مراجعه می کند، پس از ثابت کردن علائم حیاتی بیمار از طریق مایع درمانی مناسب، برای وی لوله معده گذاشته، شستشوی معده انجام شد و وضعیت و شدت خون ریزی بیمار تخمین زده می شود.

پس از آن برای تشخیص و درمان خونریزی، به تشخیص و صلاحدید پزشک و توسط وی، بسته به منشا خونریزی، آندوسکوپی، سیگموئیدوسکوپی و یا کولونوسکوپی انجام می شود. جهت درمان از مداخلات طبی و در بعضی از موارد از مداخلات جراحی استفاده می شود.

## علل شایع خون‌ریزی گوارشی فوقانی در کودکان

### دکتر معصومه عسگر شیرازی<sup>۱</sup>

خون‌ریزی گوارشی حاد یک عامل اورژانس و بالقوه تهدید کننده حیات می‌باشد. اصطلاح خون‌ریزی گوارشی فوقانی به مواردی اطلاق می‌شود که منشأ خون‌ریزی در پروکسیمال لیگامان تریترز است و علائم آن شامل هماتمز، یا ملنا و در موارد خون‌ریزی ماسیو، هماتوئیزی می‌شود.

در دوره کودکی بر حسب سن بیمار شایع‌ترین علل خون‌ریزی گوارشی می‌تواند متفاوت باشد و دوره‌های سنی به دوره نوزادی، دوره شیرخوارگی (۱ ماه تا ۱ سال)، سن ۱-۲ سال و بعد از آن تقسیم می‌شود.

در دوره نوزادی بلع خون مادری، گاستریت هموراژیک (۲۴ تا ۴۸ ساعت اول)، گاستریت استرسی (در نوزادان بد حال و پرترم و زیر رسپیراتور)، ازوفازیت ناشی از ریفلاکس و آلرژی به پروتیین شیر، اولسر پپتیک و ثانویه به ترومای OGT و ثانویه به استرس سیستمیک، مصرف داروهای مثل NSAIDs، هپارین و tolazoline، اختلالات انعقادی ارثی یا ناشی از کمبود ویتامین K (زودرس اثر بیماری‌ها یا داروهای مصرفی مادر، کلاسیک- دیررس در رابطه با مشکلات جذبی و مصرف دارو در خود نوزاد)، اشکالات عروقی، دوپلیکاسیون‌ها، webهای مری، معده و دئودنوم از علل upper GIB هستند.

در دوره شیرخوارگی علل شایع‌تر شامل ازوفازیت (ناشی از ریفلاکس- آلرژی- جسم خارجی و مواد سوزاننده و ائوزینوفیلیک)، گاستریت اولیه یا ثانویه، اشکالات عروقی، دوپلیکاسیون‌ها، webهای مری، معده و دئودنوم، پارگی مخاط مری ناشی از افزایش فشار داخل قفسه سینه (Mallory weiss tearb) و واریس‌های مری و معده می‌شود.

در سن ۱-۲ سال، اولسر پپتیک (ناشی از H.Pylori یا ثانویه به مصرف داروها، هایپرگاسترینمی و یا استرس ناشی از تروما یا درگیری‌های سیستمیک)، ازوفازیت (ناشی از ریفلاکس- آلرژی- جسم خارجی و مواد سوزاننده و ائوزینوفیلیک)، Mallory weiss tear و واریس‌های مری یا معده شایع‌تر هستند.

در سن بالای ۲ سال، اولسر پپتیک، واریس‌های مری و معده ناشی از هیپرتانسیون پورت، اولسرهای دئودنوم، ازوفازیت و گاستریت، Mallory weiss، واسکولیت‌ها، انسداد روده و Dieulafoy lesion شایع‌تر هستند.

در هر سنی بعد از دوره نوزادی گاستریت و اولسر پپتیک ممکن است اولیه (ناشی از H.Pylori) یا ثانویه به داروها، ترومای موضعی و استرس سیستماتیک باشد.

در بیماران دچار هیپرتانسیون پورت علاوه بر واریس‌ها، گاستروپاتی کونژستو یا هایپرتنسیو، اولسرپپتیک و GAVE (gastric antral vascular ectasia) نیز ممکن است علت خون‌ریزی باشند.

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

## علل خون ریزی گوارشی تحتانی در کودکان

دکتر شیده اوصیا<sup>۱</sup>

خون ریزی گوارشی تحتانی (LGIB) به موارد خون ریزی پروگزیمال به لیگامان Treitz اطلاق می‌شود که به صورت ملنا و یا هماتوئیزی تظاهر می‌کند. در برخورد با بیمار مبتلا به LGIB در شرح حال بیماران باید برای تایید وجود خون در مدفوع، تعیین منشا خون ریزی از دستگاه گوارش فوقانی یا تحتانی، مدت خون ریزی و مقدار آن، رنگ خون و قوام مدفوع، وجود نشانه‌های همراه در بیمار، تاریخچه خون ریزی قبلی و بیماری‌های خون ریزی دهنده، سابقه مصرف NSAID و سایر داروها سوال شود. در معاینه فیزیکی باید علائم حیاتی، وضعیت همودینامیک بیمار، وجود تندرین شکمی، معاینه اوروفارنکس و وجود خون در آن، رویت پوست از نظر پتشی، اکیموز، تلانژکتازی، زردی، نشانه‌های بیماری مزمن کبدی مورد بررسی قرار گرفته و معاینه مقعد انجام شود. انجام تست‌های تشخیصی بستگی به تظاهرات بالینی، سن کودک و تشخیص‌های احتمالی دارد و شامل انما با کنتراست هوا، کولونوسکوپی (روش انتخابی)، اسکن هسته‌ای، آنژیوگرافی (CT angio) می‌باشد.

در دوره نوزادی، شایع‌ترین علل خون ریزی گوارشی تحتانی، شامل بلع خون مادر توسط نوزاد، شقاق مقعد، انتروکولیت نکرروزان، مالروتاسیون، ولولوس، بیماری هیرشپرونک و وجود اختلالات انعقادی در نوزاد می‌باشند. بیماری‌های خون ریزی دهنده نوزادی، در موارد تولد نوزاد در منزل یا عدم تزریق ویتامین K به کودک مطرح می‌شوند و در ۷۲-۴۸ ساعت بعد از تولد به حداکثر میزان می‌رسند. بیماری‌های کبدی و متابولیک در این نوزادان باید رد شوند. در موارد بلع خون مادر توسط جنین در بسیاری از موارد سابقه شیردهی دردناک وجود داشته و تشخیص با انجام Apt test یا بررسی spectrophotometric محتویات معده انجام می‌شود. ۶۰٪ موارد ولولوس در ماه اول زندگی و ۷۵٪ تا ۱ سالگی رخ می‌دهند و به صورت شروع ناگهانی درد شکم و استفراغ صفرای در کودک تظاهر می‌یابند. در آنتروکولیت نکرروزان (NEC)، علت ناشناخته بوده ولی ایسکمی روده، کولونیزاسیون با باکتری‌های پاتوژن و وجود پروتیین‌های اضافی در لومن روده از دلایل احتمالی عنوان شده‌اند. سن متوسط بروز NEC در نوزادان ترم ۵-۴ روزگی و در نوزادان نارس ۱۰ روزگی است.

در سنین شیرخوارگی یعنی از ۱ ماه تا ۲ سالگی، علل شایع LGIB موارد شقاق مقعد، کولیت آلرژیک و Intussusception، دیورتیکول مکل، سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)، پورپورای هنوخ شوین لاین (HSP)، هایپر پلازی لنفوندولار و دوپلیکاسیون‌های دستگاه گوارش می‌باشند.

Intussusception شایع‌ترین علت انسداد روده در سنین ۳ ماهگی تا ۵ سالگی با نسبت ابتلای مذکر به مونث ۱/۲ می‌باشد. دیورتیکول مکل به علت انسداد ناکامل مجرای امفالومزانتریک در ۲٪ افراد رخ می‌دهد. نسبت M/F در آن ۲/۱ می‌باشد. در فاصله ۲ فوت از دریچه ایلئوسکال، با طول ۲ اینچ دیده می‌شود. ۲ سالگی شایع‌ترین سن تظاهر آن است و ممکن است حاوی دو نوع مخاط اکتوپیک (معده و یا پانکراس) باشد و در ۲٪ افراد مبتلا عارضه دار می‌شود. در HSP، در ۵۰٪ موارد تست خون مخفی مدفوع، مثبت می‌شود. در موارد هایپر پلازی لنفوندولار علت مشخص نیست و معمولاً به طور خود به خود بهبود می‌یابد. این اختلال

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان

علت شایعی برای LGIB در سنین بالای ۷ سال نمی باشد. در دوپلیکاسیون‌های گوارشی مخاط معده در ۵۰٪ موارد دیده می‌شود و ایجاد فیستول به کولون از دلایل ناشایع LGIB در آن می‌باشد. موارد آلرژی به پروتئین شیر گاو ۶۰-۵۰٪ با علائم گوارشی و ۳۰٪ با علائم تنفسی خود را نشان می‌دهد. در یک مطالعه بر روی ۴۰ کودک با شکایت هماتوئیزی با سن متوسط ۲/۷ ماه، در ۱۸٪ موارد مشکوک به کولیت آلرژیک هیچگونه عاملی مشخص نشد و ابتلا به ویروس‌ها به عنوان عوامل ایجاد کننده مطرح گردید.

در سنین پیش از مدرسه، عفونت‌ها، پولیپ و شقاق مقعد از دلایل شایع LGIB هستند. در کودکان با تظاهر LGIB همراه با علائم دیسانتری، باید از نظر وجود اسهال عفونی توسط ایزولاسیون ارگانیسیم‌ها از خون یا مدفوع و یا با آزمایش مدفوع از نظر خون مخفی، لکوسیت‌ها و یا لاکتوفرین بررسی شوند. پولیپ‌های JUVENILE، هامارتوم خوش خیم هستند و بین سنین ۲ تا ۸ سالگی و به خصوص در ۳-۴ سالگی تظاهر می‌یابند. ۶۰٪ موارد پولیپ با معاینه رکتوم مشخص می‌شود.

در کودکان سنین مدرسه و نوجوانان، انتریت عفونی، پولیپ‌ها، شقاق مقعد، دیورتیکول مکل، هموروئید و بیماری التهابی روده از علل LGIB هستند. سایر علل خون ریزی گوارشی تحتانی مالفورماسیون‌های عروقی، پولیپ‌های آدنوماتوز، تومورهای استرومایی دستگاه گوارش، solitary rectal ulcer syndrome (SRUS) می‌باشند.

در مجموع با وجود تعداد قابل ملاحظه مراجعین مبتلا به LGIB به درمانگاه‌های اطفال، گزارش شده است که با استفاده از روش‌های تشخیصی در دسترس علل خون ریزی گوارشی تحتانی در ۹۴٪ بیماران قابل تشخیص هستند.

## درمان خونریزی گوارشی تحتانی در کودکان دکتر مژگان زحمتکشان<sup>۱</sup>

مقدمه:

خونریزی گوارشی تحتانی در کودکان و شیرخواران به طور شایع دیده می‌شود، اگرچه از نظر اپیدمیولوژی شیوع واقعی آن مشخص نشده است و در یکی از بزرگترین مطالعات که بر روی ۴۰۰۰۰ کودک مراجعه کننده به اورژانس کودکان انجام شده است، شیوع آن حدود ۰/۳ درصد تخمین زده شده است.

تعاریف:

**خونریزی گوارشی تحتانی** به خونریزی‌هایی اطلاق می‌شود که دیستال به لیگامان تیرتز اتفاق بیافتد و شامل خونریزی‌های روده باریک و کولون می‌باشد.

**هماتوشزی:** به عبور خون روشن از رکتوم گفته می‌شود و معمولاً بیانگر خونریزی تحتانی دستگاه گوارش است و اغلب از کولون و یا رکتوم منشأ گرفته است. به ندرت هماتوشزی می‌تواند به دلیل خونریزی فوقانی دستگاه گوارش در کودکانی باشد که ترانزیت دستگاه گوارش در آن‌ها کوتاه است و یا حجم خونریزی بسیار زیاد باشد.

**ملنا:** به مدفوع سیاه رنگ و تیره اطلاق می‌شود و معمولاً بیانگر خونریزی فوقانی دستگاه گوارش است و می‌تواند به دلیل بلع خون ناشی از خونریزی بینی و یا خونریزی از نواحی پروگزیمال روده باریک باشد.

**خون مخفی در مدفوع:** خونی است که توسط بیمار و پزشک قابل رویت نباشد و معمولاً به دلیل ایجاد آنمی فقر آهن یا مثبت شدن تست‌های شناسایی خون در آزمایش مدفوع ثابت می‌شود.

**علل خونریزی تحتانی گوارش:** علت خونریزی در کودکان بستگی به سن دارد. در شیرخواران، فیشرآنال و حساسیت به پروتئین شیرگاو و سویا علت اصلی است در حالی که در کودکان بالاتر از یک سال گاستروانتریت عفونی و فیشر آنال مطرح هستند.

**دوران نوزادی:** شایع‌ترین علل خونریزی تحتانی در نوزادان عبارتند از:

بلع خون مادر، فیشر آنورکتال، انتروکولیت نکروزان، مالروتاسیون و ولولوس، هیرشپرونک، اختلالات انعقادی و خونریزی فوقانی شدید

**دوران شیرخوارگی و نوپایی:**

در شیرخواران و نوپاها شایع‌ترین علل خونریزی فوقانی عبارتند از:

فیشر آنال، آلرژی به شیر گاو و سویا، انواژیناسیون، کولیت عفونی، دیورتیکول مکل، هایپرپلازی لنفونوئرالار، کیست و دوپلیکاسیون، اختلال انعقادی

**سنین پیش از دبستان:**

از سنین ۲ تا ۵ سال برخی از علل خونریزی در شیرخواران مطرح می‌باشد مانند: فیشرآنال، انواژیناسیون و دیورتیکول مکل علاوه بر این علل سایر بیماری‌هایی که در این سنین مطرح می‌باشند، عبارتند از: کولیت عفونی، HUS، پورپورای خون شونلین، پولیپ جوانان

۱. فوق تخصص بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## سنین مدرسه و نوجوانی

در این سنین عوامل شبیه پیش از دبستان است با این تفاوت که شیوع HUS و انواژیناسیون بسیار کم می‌شود. علل شایع تر در این سنین عبارتند از: فیشر آنال، پورپورای هنوخ شوئن لاین، دیورتیکول مکل، کولیت عفونی، پولیپ جوانان و بواسیر

### بررسی تشخیصی:

برای تشخیص عامل اصلی ایجاد کننده خون ریزی تحتانی براساس الگوریتم زیر عمل می‌کنیم:

پرسش‌هایی وجود دارد که در ابتدا باید به آنها پاسخ داد:

آیا کودک از نظر همودینامیک ثبات دارد؟

آیا واقعا خون ریزی اتفاق افتاده است؟

آیا خون ریزی از قسمت‌های تحتانی دستگاه گوارش می‌باشد؟

علل اصلی این خون ریزی چیست؟

### مدفوع برای آزمایش خون

در اغلب بیماران مشکوک به خون ریزی گوارشی آزمایش مدفوع انجام می‌شود. این آزمایش به خصوص در مواردی که بیمار با سابقه مدفوع قرمز مراجعه کرده و علائم کلینیکی واضحی ندارد، ضروری به نظر می‌رسد. مثبت کاذب در موارد مصرف سبزیجات حاوی پراکسیداز مانند کلم، شلغم و بروکلی دیده می‌شود. برای تمایز مثبت کاذب درست گایاک از تست‌های تشخیصی دیگر مانند اندازه‌گیری هموگلوبین مدفوع و آلفا ۱ آنتی تریپسین مدفوع می‌توان استفاده کرد.

### تاریخچه بیماری

در بیماری که با سابقه خون ریزی رکتوم می‌آید چند سوال باید پرسیده شود.

مدت زمان و مقدار خون ریزی

رنگ و خون دفع شده

قوام خون موجود در مدفوع

خون ریزی دیستال: وجود علائم همراه به نفع خون ریزی دیستال است مانند وجود فیشر آنال، هموروئید و پولیپ سابقه ی علائم همراه به طور اختصاصی باید مورد بررسی قرار گیرد حتی اگر کودک به ظاهر خوب به نظر برسد: اگر کودک ظاهر خوب دارد. تشخیص‌های زیر بیشتر مطرح است.

فیشر آنال، حساسیت به پروتیین شیر گاو و شیر سویا، پولیپ جوانان و دیورتیکول مکل

اگر بچه با اسهال و درد شکمی مراجعه کرده، کولیت مطرح می‌شود شامل کولیت ناشی از آلرژی، کولیت عفونی، بیماری التهابی روده و HUS

وجود تب به نفع کولیت عفونی است مثل کولیت هیرشپرونک و IBD

کاهش وزن، خستگی و تاخیر در بلوغ به نفع بیماری سیستمیک مانند IBD است.

سابقه خون ریزی غیر گوارشی به نفع اختلال انعقادی، مثل هموفیلی، HUS و هنوخ است.

استفاده اخیر از داروهای NSAID می‌تواند در ایجاد یا تشدید خون ریزی گوارشی تحتانی نقش داشته باشد.

سابقه بیماری زمینه‌ای مثل نقص ایمنی مهم است. در این‌ها شیوع کولیت عفونی و Typhilitis بیشتر است.

### مدیریت خون ریزی:

مرحله اول در مدیریت خون ریزی تحتانی ارزیابی وضعیت همودینامیک بیمار است. اندازه گیری علائم حیاتی، سطح هوشیاری، وجود علائم شوک از جمله تاکی کاردی، کاهش فشارخون، اختلال در capillary refill و تغییر سطح هوشیاری بررسی شود. کودکانی که علائم و شواهدی به نفع شوک، سپسیس و انسداد شکمی دارند باید سریعاً درمان شوند. در بیمارانی که ثبات دارند (Stable) در معاینه ی بالینی باید به دنبال محل احتمالی خون ریزی بوده و آنوس برای فیشر بررسی شود. وجود skin tag، فیستول یا هر دو به نفع IBD است. توشه رکتال برای بررسی پولیپ و نیز برای تهیه مدفوع برای تست گایاک انجام می شود. خروج با فشار مایع و گاز همراه مدفوع بعد از توشه رکتال بنفع کولیت هیرشپرونک است. در معاینه نواحی نازوفارنکس باید بررسی شود. وجود آفت در دهان به نفع بیماری کرون است. پوست برای خون ریزی و پتشی ارزیابی می شود که در HUS و هنوخ است. وجود همانژیوم پوستی به خصوص به تعداد بیشتر یا مساوی ۵ عدد احتمال وجود همانژیوم گوارشی را مطرح می کند. در معاینه سیستمیک وجود یرقان، بزرگی کبد، بزرگی طحال، عروق برجسته شکمی، توده شکمی و شواهد هیپرتانسیون پورت ارزشمند است.

### تست های تشخیصی و آزمایشگاهی:

شیرخوار و کودکی که با خون ریزی قابل توجه رکتوم مراجعه می کند از نظر آنمی باید بررسی شود. در کودکانی که stable نیستند تست های تشخیصی گسترده تری نیاز است شامل CBC، ESR، CRP، آلبومین، تست مدفوع برای کلستری دیوم دیفیسیل، OB و WBC، اندازه گیری لاکتوفیرین و Calprotectin در مدفوع می باشد. با وجود شواهد خون ریزی غیر گوارشی مثل خون دماغ و پتشی تست های کامل انعقادی ضرورت دارد. معاینه ی شکمی غیرعادی ضرورت انجام سونوگرافی شکمی را مطرح می کند که در تشخیص انواژیناسیون نیز کمک کننده است. انجام کولونوسکوپی، آندوسکوپی فوقانی، کپسول آندوسکوپی بسته به شرایط بیمار و تشخیص های افتراقی مطرح برای وی دارد.

## انتروکولیت نکروزان در نوزادان

دکتر شهین بهجتی<sup>۱</sup>

یکی از اورژانس‌های طب نوزادان انتروکولیت نکروزان است که با نکروز مخاط روده همراه با التهاب و تهاجم گازهای روده که توسط ارگانیسم‌ها ایجاد شده و بین لایه‌های روده و سیستیم پورت انتشار می‌یابد، همراه است. حتی اگر تشخیص سریع داده شود و درمان زودرس و کافی صورت گیرد ممکن است همراه با موربیدیت طولانی مدت در بیماران زنده به خصوص نوزادان با وزن خیلی کم باشد. شیوع آن ۱ تا ۳ درصد در هر ۱۰۰۰ نوزاد زنده متولد شده و ۱ تا ۷ درصد نوزاد بستری در بخش مراقبت‌های ویژه می‌باشد. شیوع با افزایش سن حاملگی کاهش و با کاهش وزن افزایش می‌یابد. شیوع در پسر و دختر برابر می‌باشد. اگرچه اکثریت بیماران مبتلا نارس بوده ولی ۱۳ درصد در نوزادان ترم دیده می‌شود و اغلب این بیماران زمینه مستعد کننده مانند بیماری قلبی مادرزادی، سپتی سمی، تشنج، هیپوگلیسمی و ... دارند.

علائم بالینی: در اکثریت موارد نوزاد نارس سالم بوده و خوب تغذیه شده سپس عدم تحمل تغذیه و احتباس معده پیدا کرده، دیستانسیون شکم، استفراغ و ترشحات صفاوی از دیگر علائم می‌باشد. خون در مدفوع در این بیماران دیده می‌شود.

تشخیص انتروکولیت نکروزانت براساس وجود علائم بالینی و یافته‌های رادیوگرافی و وجود هوا در جدار روده می‌باشد. رادیوگرافی شکم تشخیص را تایید و با تکرار آن پیشرفت بیماری مشخص می‌شود، ولی تصمیم درمانی براساس شک کلینیکی می‌باشد. اولترا سونوگرافی داپلر رنگی برای تشخیص به کار می‌رود. بعضی از یافته‌های آزمایشگاهی ممکن است به تشخیص کمک کند مثل کمبود پلاکت، اسیدوز متابولیک و افزایش گلوکز سرم. پاراسنتز تشخیصی شکم در موارد پریتونیت به دنبال پارگی روده برای به دست آوردن ارگانیسم گاهی مفید می‌باشد.

درمان براساس علائم بالینی با قطع تغذیه خوراکی، مایع درمانی، تغذیه وریدی و استفاده از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف با پوشش گرم منفی‌های روده ای و در موارد خاص درمان جراحی می‌باشد.

۱. متخصص کودکان و نوزادان، استاد دانشگاه تهران، بیمارستان مرکز طبی کودکان



یبوست

## کلیات یبوست در کودکان دکتر محمدرضا اسماعیلی<sup>۱</sup>

یبوست مشکل شایعی در کودکان می‌باشد. شیوع آن را حدود ۷/۰ تا ۳۰٪ در جوامع مختلف دنیا گزارش کرده‌اند. ۱۰ تا ۳۰٪ مراجعات سرپایی به پزشک کودکان و ۲۵٪ بیماران گاستروانترولوژیست اطفال را شامل می‌گردد. بعد از مقطع نوزادی برای اکثر موارد یبوست کودکان، علت ارگانیک مشخصی پیدا نمی‌شود و در بیش از ۹۰٪ موارد، منشاء فونکسیونل مطرح است. با گرفتن شرح حال و انجام معاینه فیزیکی و در نظر داشتن علائم خطر و شواهد علل ارگانیک نظیر تاخیر در دفع مکونیوم و با استفاده از معیارهای Rome III برای یبوست فونکسیونل می‌توان به خوبی علت یبوست را مشخص کرد. در موارد کمی نیاز به اقدامات تشخیصی بیشتری خواهد شد، نظیر بررسی سرولوژی سللیاک، تست‌های هیپوتیروئیدی، تعیین میزان الکترولیت‌ها، باریم انما، تعیین زمان ترانزیت کولون، مانومتري آنورکتال و بیوپسی رکتوم.

یبوست فونکسیونل ممکن است در هر سنی از دوران کودکی دیده شود که در ۳ مقطع احتمال وقوع آن بیشتر است. در دوره شیرخواری با شروع غذای کمکی و قطع تدریجی شیر مادر و در دوران نوپایی در زمان آموزش جهت اجابت مزاج و کنترل آن و در سنین بالاتر هنگامی که به مدرسه یا مهد کودک می‌روند، به طوری که از انجام اجابت مزاج در آن مکان پرهیز می‌کنند. در اکثر کودکان شکل‌گیری یبوست مزمن زمانی اتفاق می‌افتد که کودک به علت ترس از دفع مدفوع سفت و دردناک امتناع می‌کند و سیکل معیوب تداوم یبوست ادامه می‌یابد که به تدریج علائم دیگر یبوست نظیر درد شکمی، توده مدفوعی و بی‌اختیاری مدفوع بروز می‌کند.

درمان یبوست کودکان، رفع علت ارگانیک در صورت پیدا شدن آن است در صورت یبوست فونکسیونل بسته به سن بیمار بیماران معمولاً ۴ مرحله دارد: (۱) آموزش به کودک و والدین او (۲) رفع توده مدفوعی در صورت وجود آن (۳) پیشگیری از تجمع مجدد مدفوع (۴) پیگیری روند درمان.

حدود نیمی از بیماران مبتلا به یبوست فونکسیونل ۶ تا ۱۲ ماه بعد از شروع درمان بدون داروهای ملین اجابت مزاج طبیعی خواهند داشت، ولی بقیه نیاز به ادامه درمان دارند. در عین حال عود در بیماران درمان شده نیز دور از انتظار نمی‌باشد.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش اطفال، استاد مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر کودکان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل

## علل یبوست در کودکان دکتر فاطمه فاموری<sup>۱</sup>

پاتوفیزیولوژی یبوست در کودکان مولتی فاکتوریال است و هنوز کاملاً شناخته نشده است. در گروهی از کودکان یبوست به دنبال علل ارگانیک خاص ایجاد می‌شود. در بیش از ۹۰٪ از کودکان علل ارگانیک خاص پیدا نمی‌شود لذا به عنوان یبوست فانکشنال طبقه بندی می‌شود.

یبوست ممکن است در هر سن روی دهد، اما کودکان در یکی از این سه فاز برای یبوست مستعد تر هستند: (۱) شیرخواران، با شروع غذای جامد، غلات و هنگام از شیر گرفتن. (۲) نوپایان در زمان از پوشاک گرفتن و آموزش دستشویی. (۳) کودکان بزرگتر در سن مدرسه که از رفتن به دستشویی ممانعت می‌کنند.

یبوست در نوزادان و اوایل شیرخواری یک وضعیت خاص است، زیرا احتمال یک اختلال آناتومیک وجود دارد. اگر دفع مکونیوم برای بیش از ۲۴ ساعت به تعویق بیافتد بیماری‌های مختلف را باید در نظر داشت از جمله بیماری هیرشپرونک و اختلالات آناتومیک ستون مهره‌ها یا ناهنجاری‌های آنورکتال. در ضمن یک پلاگ مکونیوم، بیماری هیرشپرونک یا کیستیک فیبروز ممکن است باعث ایجاد یبوست نوزادی شوند. علل ارگانیک دیگر در جدول آمده است.

در بسیاری از کودکان یبوست در نتیجه خودداری از دفع مدفوع به صورت آگاهانه یا نیمه آگاهانه بعد از دفع مدفوع سفت دردناک یا ترس از دفع مدفوع روی می‌دهد. در نتیجه کودک وضعیت خاص retentive به خود می‌گیرد. در این حالت شیرخوار به جای شل کردن عضلات کف لگن، این عضلات و عضلات گلوئتال را منقبض می‌کند تا از دفع مدفوع جلوگیری کند. این کودکان اغلب پاهای خود را بسیار سفت می‌گیرند، ناله می‌کنند یا روی نوک انگشتان می‌ایستند و به طور نوسانی خود را به عقب و جلو حرکت می‌دهند. در بسیاری از موارد این رفتار توسط والدین به اشتباه تلاش برای دفع مدفوع تفسیر می‌شود. Loening-Baucke گزارش کرد که ۴۵٪ از کودکان مبتلا به یبوست رفتار خودداری دفع مدفوع را دارند. تعداد زیادی از کودکان سن مدرسه نیز از رفتن به دستشویی مدرسه خودداری می‌کنند زیرا اغلب این محیط به طور مناسب تمیز نمی‌شود. در نتیجه نگه داشتن، مخاط رکتوم از مدفوع موجود آب جذب می‌کند و دفع مدفوع رفته رفته با گذشت زمان سخت تر می‌شود و یک سیکل معیوب ایجاد می‌گردد. در صورتی که نگهداشتن مدفوع برای مدت طولانی درمان نشود، دیواره رکتوم دچار کشیدگی می‌شود و مگارکتوم روی می‌دهد و در نتیجه بی‌اختیاری مدفوع به صورت overflow fecal incontinence، از دست دادن حس رکتوم و در نهایت از دست دادن حس دفع نرمال برای دفع اتفاق می‌افتد.

شیرخواران کوچک با یبوست را باید از dyschezia ی شیرخواران افتراق داد. dyschezia شیرخواران بر اساس معیارهای Rome III به صورت زور زدن و گریه برای حداقل ۱۰ دقیقه قبل از دفع موفق مدفوع نرم بدون بیماری خاص دیگر در شیرخواران زیر ۶ ماه تعریف می‌شود. مطالعه اخیر در آلمان نشان داد که پره و الانس dyschezia در شیرخواران سن یک تا سه ماهه پایین و به ترتیب حدود ۳،۹٪ و ۰،۹٪ می‌باشد و با افزایش سن کاهش می‌یابد. فقط ۶،۶٪ شیرخواران با dyschezia به یبوست مبتلا می‌شوند. علایم dyschezia در اغلب موارد بدون مداخله بهبود می‌یابد. در این موارد باید به والدین اطمینان خاطر داد که این جزیی از پروسه یادگیری

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

کودک است و نیاز به استفاده از داروهای ملین نیست.

در مقالات توافق کمی در مورد عوامل مستعد کننده یبوست وجود دارد. به هر حال استعداد ژنتیکی، فاکتورهای تغذیه ای (مصرف کم فیبر، میوه و سبزیجات، آلرژی به پروتئین شیر گاو)، چاقی، کاهش فعالیت فیزیکی، زندگی در مناطق جنگ زده، سطح تحصیلات وضعیت اجتماعی – اقتصادی پایین به نظر می رسد در ایجاد یبوست کودکان نقش داشته باشند. فاکتورهای روحی روانی مانند استرس مدرسه، سوء استفاده جنسی و فیزیکی و به خصوص اضطراب و افسردگی در استعداد به یبوست موثرند. بعلاوه طبق گزارشات، یبوست در کودکان با فنوتیپهای رفتاری خاص مانند اختلالات اوتیسم و چاقی شایع تر است. یک مطالعه اخیر نشان داد که شیوع یبوست (۴۱٪ در مقابل ۱۵٪) و بی اختیاری مدفوع (۰۹٪ در مقابل ۰۱۵٪) در کودکان با اختلال تمرکز/ بیش فعالی (ADHD) بیشتر از کودکان سالم است.

Causes and Risk factors of Constipation	
Intestinal causes	Hirschprung's disease Anorectal malformations Neuronal intestinal dysplasia
Neuropathic conditions	Spinal cord abnormalities Spinal cord trauma Neurofibromatosis Static encephalopathy Tethered cord
Metabolic and Endocrine causes	Hypothyroidism Diabetes mellitus Hypercalcemia Hypokalemia Vitamin D intoxication
Drugs	Opioids Anticholinergics Antidepressants
Other causes	Anorexia nervosa Sexual abuse Scleroderma Cystic fibrosis Dietary proein allergy

Reference:

-Willie, Textbook of pediatric gastroenterology and Hepatology 2016

## تشخیص یبوست در کودکان دکتر عزیزاله یوسفی<sup>۱</sup>

### یبوست در کودکان

یبوست یک بیماری شایع در کودکان می‌باشد که شیوع آن در جوامع مختلف بین ۳٪ تا ۳۰٪ متفاوت است. در کل بیماری قابل درمان است ولی در صورت عدم درمان مناسب می‌تواند مشکلات زیادی برای فرد ایجاد کند.

### تعریف یبوست

در گذشته برای یبوست تعاریف متعددی استفاده می‌شده است ولی در حال حاضر برای یبوست معیارهایی وجود دارد که اگر در کودک زیر ۴ سال دو معیار را حداقل برای مدت یک ماه و در کودک بالای ۴ سال دو معیار را حداقل برای ۲ ماه داشته باشد، مبتلا به یبوست می‌باشد.

### معیارها

- ۱- کمتر از ۳ بار دفع در هفته
- ۲- حداقل یک نوبت بی‌اختیاری مدفوع (کثیف کردن لباس زیر)
- ۳- دفع مدفوع سفت یا دردناک
- ۴- دفع مدفوع بسیار قطور
- ۵- وجود توده مدفوع در رکتوم
- ۶- شواهدی از این که کودک خودش را نگه می‌دارد.

### علل یبوست

به طور کلی علل یبوست را می‌توان به دو گروه کلی تقسیم کرد.

- ۱- **علل ارگانیک:** این گروه تنها ۵٪ از علل یبوست را تشکیل می‌دهند که شامل مصرف بعضی داروها، هایپوتیروئیدی، دیابت، آنومالی‌های ناحیه مقعد، بیماری‌های عصبی و عضلانی، ضایعات نخاع و ستون مهره
- ۲- **علل غیرارگانیک یا فانکشنال:** این گروه ۹۵٪ از علل یبوست را تشکیل می‌دهند که شامل رژیم غذایی نامناسب، استرس و اضطراب کودک، امتناع از مدفوع کردن، زود از پوشک گرفتن و دفع دردناک.

در چه زمان‌هایی احتمال ایجاد یبوست در کودکان بیشتر است؟

- ۱- زمان شروع اولین غذای کمکی در سن ۶ ماهگی
- ۲- زمان از پوشک گرفتن
- ۳- زمان مدرسه رفتن

زمان مناسب از پوشک گرفتن:

به طور کلی به والدین توصیه می‌شود که زود اقدام به از پوشک گرفتن نکنند. زمان مناسب وقتی است که کودک توانایی لازم از نظر جسمی و روحی را پیدا کرده باشد که این زمان به طور متوسط حدود ۲/۵ سالگی می‌باشد. در واقع زمان مناسب برای این کار زمانی

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد و تغذیه، متخصص بیماری‌های کودکان و نوجوانان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

است که کودک توانایی های زیر را داشته باشد.

۱- به تنهایی لباسش را در آورد و بپوشد.

۲- به تنهایی روی سنگ توالت بنشیند و بلند شود.

۳- نیازهایش را بیان کند.

۴- دستوراتی که به او می دهید را اجرا کند.

### تشخیص یبوست

یافته های بالینی یبوست در کودکان اکثراً مشخص می باشد و تنها در اندکی از موارد نامشخص می باشد. تاکید بر این است که تشخیص یبوست در کودکان در درجه اول براساس شرح حال و معاینه فیزیکی می باشد و در صورت عدم وجود علامت خطر نیاز به اقدام پاراکلینیک نمی باشد.

**شرح حال:** مهم ترین راه جهت تشخیص یبوست گرفتن شرح حال مناسب از بیمار و خانواده بیمار می باشد. در شرح حال به مواردی که باید دقت شود شامل شرح حال دفع مکنونیوم در ۴۸ ساعت اول تولد، سن شروع یبوست، قوام و اندازه مدفوع، وجود درد حین دفع، وجود یا عدم وجود خون در مدفوع، بی اختیاری در دفع مدفوع، اجتناب از دفع، پرسش در مورد رژیم غذایی، سابقه فامیلی یبوست در خانواده، همچنین در مورد علائم دیگر مثل تب، استفراغ، کاهش وزن، از دست دادن اشتها، اختلال رشد و نمو، مشکلات روحی، بی اختیاری ادرار نیز باید پرسید. نکته قابل توجه این است که در مورد حوادث احتمالی که در خانواده روی داده است و منجر به یبوست شده از جمله مرگ اقوام، تولد فرزند دیگر در خانواده و مشکلات مدرسه نیز شرح حال گرفته شود.

### معاینه فیزیکی:

معاینه فیزیکی کامل باید انجام شود. در ابتدا معیارهای رشدی شامل قد، وزن و توده بدنی اندازه گیری می شود. چون چاقی یک علت یبوست می باشد یا این که می تواند نشانه یک بیماری متابولیک باشد و همچنین اختلال در رشد نیز یک علامت خطر برای یبوست با علل ارگانیک می باشد. ملتحمه از نظر وجود آنمی، سائز تیروئید، وجود یا عدم وجود کلایینگ در انگستان باید معاینه شود. شکم از نظر وجود توده مدفوع، ارگانومگالی و دیستانسیون معاینه شود. ناحیه مقعد از نظر محل آنوس، اریتم و قرمزی، فیشر، وجود مدفوع دقت شود. در بیماران مبتلا به یبوست، توش رکتال از نظر تون اسفنکتر و وجود توده مدفوع باید انجام شود.

### بررسی آزمایشگاهی:

به طور روتین برای تمام افرادی که مبتلا به یبوست هستند بررسی آزمایشگاهی توصیه نمی شود و تنها در صورتی که علل ارگانیک مطرح باشد، نیاز به بررسی آزمایشگاهی می باشد که در این موارد بررسی از نظر کم خونی، اختلالات الکترولیت، کم کاری تیروئید، سلپاک و دیابت لازم می باشد.

### بررسی های رادیولوژیک:

#### ۱- گرافی ساده شکم:

گرافی ساده شکم معمولاً کمک زیادی در تشخیص نمی کند و تنها توده مدفوع داخل رکتوم را نشان می دهد و در مواردی که امکان انجام توش رکتال وجود نداشته باشد، اندیکاسیون دارد. مواردی که انجام توش رکتال امکان پذیر نیست شامل چاقی زیاد، عدم همکاری بیمار و مشکلات روحی می باشد.

## ۲- بررسی زمان ترانزیت کولون:

یکی از علل یبوست ایدیوپاتیک اختلال در موتیلیتی روده می باشد که برای بررسی زمان ترانزیت کولون از روش های غیر تهاجمی زیر استفاده می شود.

۱- استفاده از مارکرهای رادیو اپاک

۲- روش سینتی گرافی

۳- استفاده از کپسول موتیلیتی

۴- استفاده از تست هیدروژن تنفسی

بر اساس بررسی زمان ترانزیت کولون سه فرم درگیری داریم:

۱- فرم نرمال

۲- اینرسی کولون که درگیری در سرتاسر کولون داریم.

۳- انسداد خروجی که درگیری در رکتوسیگموئید است.

### سونوگرافی شکم:

با توجه به این که تجمع مدفوع در رکتوم یکی از علایم شایع یبوست می باشد. برای ارزیابی میزان تجمع مدفوع و اندازه رکتوم می توان از سونوگرافی استفاده کرد. قطر رکتوم بزرگتر از ۳۰ سانتی متر غیر طبیعی است. سونوگرافی می تواند جایگزین توش رکتال در افرادی که اجازه معاینه نمی دهند، گردد.

### باریم انما:

در این روش با استفاده از کنتراست انمای باریم، ناحیه ی آنال و رکتوم دیده می شود و در افرادی که دچار یبوست غیرعارضه دار هستند، اندیکاسیون ندارد. باریم انما جهت بررسی اختلالات آناتومیک به خصوص در بیماران مشکوک به هیرشپرونک کاربرد دارد ولی نسبت به مانومتري و ساکشن بیوپسی از حساسیت و اختصاصیت کمتری برخوردار است.

### آنورکتال مانومتري:

به وسیله ی آنورکتال مانومتري فشار اسفنگتر داخلی و خارجی اندازه گیری می شود و می توان رفلکس مهاری رکتوآنال را بررسی کرد که این رفلکس در بیماران مبتلا به هیرشپرونک وجود ندارد. آنورکتال مانومتري جهت افراق بین بی اختیاری مدفوع ناشی از یبوست و بی اختیاری مدفوع غیر احتباسی استفاده می شود که در گروه اول آستانه ی حساسیت پذیری بالاتری دارند.

### مانومتري کولون:

این یک روش تشخیصی است که تنها در بعضی از مراکز خاص انجام می شود و در تشخیص اختلالات عصبی - عضلانی کولون در افرادی که یبوست های مقاوم به درمان دارند، استفاده می شود.

### MRI:

شواهدی وجود ندارد که MRI ستون فقرات در بیماران مبتلا به یبوست مقاوم به درمان بدون علایم عصبی اندیکاسیون داشته باشد.

## درمان یبوست دکتر حسن کریمی<sup>۱</sup>

درمان طبی یبوست چهار مرحله دارد که عبارتند از:

۱- تخلیه توده‌های مدفوعی (Fecal-Disimpaction)

۲- تجویز ملین‌های خوراکی

۳- تعدیل رژیم غذایی

۴- آموزش دفع به کودک (Toilet Training)

۱- **تخلیه توده‌های مدفوعی (Fecal-Disimpaction):** قدم اول درمان یبوست فانکشنال تخلیه توده‌های سفت مدفوعی است. در موارد خفیف می‌توان از تنقیه پارافین خوراکی به میزان ۱-۳ cc/kg توسط انما پوآر استفاده کرد. این عمل می‌تواند روزانه ۳-۴ مرتبه به مدت ۲ روز صورت گیرد.

۲- استفاده از داروهای خوراکی:

داروهای مورد استفاده خوراکی شامل موارد زیر هستند.

**الف) ملین‌های محرک**

ملین‌ها و داروهای خوراکی شامل روغن کرچک (Castor oil)، سنا، بیزاکودیل، سیزاپراید (مورد اخیر امروزه مورد تأیید FDA نیست) می‌باشند. از ترکیبات مذکور در درمان اولیه یبوست فانکشنال زیاد استفاده نمی‌شود.

**ب) نرم کننده‌های مدفوعی (Stool softner)**

عمده ترین آن‌ها، روغن معدنی یا پارافین، گلیسرین و Docusat Na می‌باشند. این داروها روی حرکات دستگاه گوارش اثری ندارند. **ج) افزایش دهنده‌های فشار اسموتیک:**

این گروه شامل پلی اتیلن گلیکول (PEG)، هیدروکسید منیزیم، لاکتولوز، سوربیتول، سوپ جوانه غلات (Malt soap) می‌باشد. پلی اتیلن گلیکول: یک ماده مصنوعی با وزن مولکولی بالا است که توسط دستگاه گوارش جذب نمی‌شود. این دارو بعد از یک ماهگی قابلیت مصرف دارد. در دو وزن مولکولی ۳۳۵۰ و ۴۰۰۰ وجود دارد.

**روغن کرچک (Caster Oil):** یک روغن گیاهی است که از دانه‌های Ricinus به دست می‌آید و در روده کوچک به اسید Ricinoleic تبدیل می‌شود.

**هیدروکسید منیزیم:** این دارو یک ملین ضعیف است که با افزایش فشار اسمزی، موجب تجمع مایع در روده بزرگ، اتساع و تشدید حرکات آن می‌شود و مقدار مصرف آن ۱-۳ cc/kg در روز است. مصرف طولانی مدت آن می‌تواند منجر به کاهش کلسیم در کودکان شود.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان

لاکتولوز: یک قند دی ساکارید صناعی و پنج کربنه است که در دستگاه گوارش تجزیه و جذب نمی شود. دوز تجویزی آن ۱-۳ ml/kg/day در دو دوز منقسم است. لاکتولوز بعد از سن یک ماهگی قابلیت مصرف دارد.

### ۳- تعدیل رژیم غذایی در کودک

در افراد بالاتر از ۶ ماه، ضمن اضافه کردن آب به رژیم غذایی، می توان به سوپ مصرفی کودک روغن زیتون اضافه کرد. مصرف سوپ جوانه گندم و جو (Malt soap) که حاوی نشاسته و پروتئین است می تواند موثر واقع شود. مصرف آبمیوه های حاوی سوربیتول بالا مثل آب آلو، انگور، گلابی و سیب در درمان یبوست فانکشنال کودک مفید است.

### ۴- آموزش دفع به کودک (Toilet Training)

تشویق و جایزه دادن به کودک در کنار تجویز منطقی داروها می تواند سیر درمان را راحت تر کند. به تدریج با کم شدن رفتارهای اجتنابی و ترس کودک، به وی توصیه می کنیم که اولین احساس دفع خود را اعلام نماید و والدین باید سریعاً درصدد رفع نیاز وی برآیند. گهگاه مجبور می شویم از مشاوره روانپزشکان جهت تکمیل روند درمان بهره گیریم.

## بی اختیاری مدفوعی دکتر آرمن ملکیان<sup>۱</sup>

بی اختیاری مدفوعی به دو دسته بی اختیاری مدفوعی همراه با یبوست عادت‌ی و بی اختیاری مدفوعی فانکشنال غیر احتباسی تقسیم می‌شود.

### بی اختیاری مدفوعی احتباسی

شیوع بی اختیاری مدفوعی همراه با یبوست عادت‌ی حدود ۵٪ می‌باشد. ۸۵٪ کودکان مبتلا به بی اختیاری مدفوعی سن بالای ۴ سال دارند. معمولاً این کودکان مشکل دفع را در اوایل کودکی دارند و تقریباً نصف آن‌ها زیر یک سال می‌باشند. کودکان با بی اختیاری مدفوعی نسبت به این حالت اطلاعی ندارند. این کودکان ممکن است به صورت دوره‌ای دچار بی اختیاری مدفوعی شوند، این دوره به دنبال یک دفع مدفوع حجیم که حتی می‌تواند باعث بسته شدن توالت شود، ایجاد می‌شود. بی اختیاری مدفوعی بعد از چند روز نگهداشتن مدفوع و عدم دفع مدفوع و احتباس مدفوع ایجاد می‌شود. معمولاً قوام مدفوع دفع شده شل یا مانند خاک رس است ولی ممکن است در مواردی مدفوع با قوام سفت نیز دفع شود. کودکان معمولاً این حالت را انکار می‌کنند و به علت بوی بد و تمیز نبودن، لباس زیر خود را مخفی می‌کنند. والدین و همکلاسی‌ها معمولاً متوجه این حالت می‌شوند و یک مشکل اساسی برای کودک و اطرافیان ایجاد می‌شود.

۷۹٪ کودکان با یبوست عادت‌ی و بی اختیاری مدفوعی وضعیت نگهدارنده دارند. با این عمل مقدار زیادتر مدفوع در رکتوم احتباس پیدا می‌کند و مدفوع آب خود را از دست می‌دهد و سیکل معیوب ادامه پیدا می‌کند. احتباس مدفوع زمانی رخ می‌دهد که دفع مدفوع برای چند روز انجام نشود. وقتی احتباس مدفوع طولانی مدت بوده و درمان نشود، دیواره رکتوم کشیده و شل می‌شود و مگاکتوم ایجاد می‌شود. فاصله حرکات روده‌ای بیشتر می‌شود و رکتوم آنقدر بزرگ می‌شود که مدفوع احتباس یافته به صورت توده در لمس شکم حتی تا ناف یا بالاتر لمس می‌شود. توده حجیم مدفوع در ۵۹٪ موارد معاینه شکمی و در ۹۵٪ معاینه رکتال کودکان بالای ۴ سال لمس می‌شود. احتباس طولانی مدفوع باعث از بین رفتن احساس دفع رکتوم شده، تجمع مدفوع پیشرونده در رکتوم باعث ضعف عضلات کف لگنی و بی کفایتی اسفنکتر آنال می‌شود که باعث نشت مدفوع شکل گرفته یا نیمه مایع می‌شود.

### بی اختیاری مدفوعی غیر احتباسی

مشخص شده که تمام بیماران با این نوع بی اختیاری یبوست فانکشنال ندارند و آنها بی اختیاری مدفوعی غیر احتباسی دارند که برای شناسایی آن‌ها ROME III کرایتریاهایی معرفی کرده است. بی اختیاری مدفوعی هفته‌ای ۱ نوبت یا بیشتر برای حداقل ۲ ماه متوالی در یک کودک بالای ۴ سال با تاریخچه دفع در محل غیر معمول و عدم وجود بیماری‌های متابولیک، بدخیمی، آناتومیک، التهابی و عدم وجود مدفوع احتباس یافته است. اکثر این کودکان روزانه حرکات روده‌ای و دفع کامل مدفوع را دارند، بی اختیاری معمولاً بعد از ظهرها رخ می‌دهد.

تشخیص بر اساس شرح حال اجابت مزاج نرمال و عدم وجود شواهد یبوست با شرح حال و معاینه فیزیکی است. این نوع بی اختیاری مدفوعی در کودکان شایع نیست. در پسران شایع‌تر است و مکانیسم آن مشخص نیست. بیشتر مسایل پسیکولوژیک مطرح است. در

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان

یک مطالعه ۳۵٪ کودکان دچار اختلال رفتاری بودند که با درمان مناسب بی اختیاری مدفوع، بسیاری از مشکلات رفتاری آنها نیز درمان شد. بی اختیاری ادراری شبانه و روزانه در این کودکان شایع است که می تواند نشان دهنده تاخیر آموزش توالت کودکان یا عدم همکاری آنها باشد. مطالعات آنورکتال مانومتري و ترانزیت روده ای نرمال است. احتمال یک مسئله مولتی فاکتوریال مطرح است.





كوليت اولسروز

## کلیات کولیت اولسروز دکتر غلامحسین فلاحی<sup>۱</sup>

بکولیت اولسروز (UC) یکی از مهم‌ترین بیماری‌های GI در دوران کودکی می‌باشد که به صورت بالقوه دارای موربیدیتی و حتی مورتالیتی زیاد است. این بیماری دارای سیر مزمن و طبیعت پیش بدخیم می‌باشد. علی‌رغم پیشرفت‌های گسترده در شناسایی اساس ایمنولوژیک و رویکردهای جدید درمانی، UC به صورت یک بیماری علاج ناپذیر باقی مانده است. با این حال روش‌های جدید درمانی و جراحی چشم انداز کلی کودکان با این شرایط را بهبود بخشیده است.

### اپیدمیولوژی:

برخلاف افزایش انسیدانس بیماری کرون در کودکان طی دهه‌های اخیر، انسیدانس کولیت اولسروز در کودکان در برخی مناطق جهان بدون تغییر باقی مانده است در حالی که در سایر نواحی در حال افزایش می‌باشد. براساس مطالعات انسیدانس UC، ۲.۱ تا ۲.۲ در ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال می‌باشد. میزان شیوع UC به نظر می‌رسد در حدود نصف موارد کرون دیده شده در جمعیت مشابه می‌باشد. میزان بروز تخمینی UC در کودکان، ۱۸ تا ۳۰ در ۱۰۰/۰۰۰ می‌باشد. جنس مذکر و مونث به طور مساوی مبتلا می‌شوند. اگرچه تعداد زیادی از بیماران Pediatric UC در بزرگسالی تظاهر می‌کنند ولی ابتلا به UC در کودکان خیلی کم سن غیر معمول نمی‌باشد و در حدود ۴۰٪ کودکان با UC در سن ۱۰ سالگی تظاهر می‌نمایند. کودکان مبتلا به UC نسبت به خواهر و برادران غیر مبتلا، در طول شیرخوارگی احتمالاً بیشتر اسهال دارند. کودکان تغذیه شده با فورمولا به نظر نمی‌رسد ریسک بیشتری برای ابتلا به UC نسبت به شیرخواران Breast-fed داشته باشند. آپاندکتومی در سن قبل از ۲۰ سالگی در بیماران با آپاندیسیت یا لنفادنیت مزانتریک مستند، ریسک UC در آینده را کاهش می‌دهد ولی انجام آپاندکتومی در بیماران بدون این اختلالات التهابی زمینه‌ای، تاثیری بر میزان ابتلا به UC در آینده ندارد. اثر مصرف active و passive سیگار ایجاد UC در کودکان کاملاً مشخص نمی‌باشد. اگرچه passive smoking ممکن است ریسک ایجاد کرون را در کودکان افزایش بدهد، اثر حفاظتی آن علیه ایجاد UC به طور کامل مشخص نمی‌باشد.

فاکتورهای ژنتیکی در UC دارای اهمیت می‌باشد (البته با درجه کمتر نسبت به بیماری کرون). HLA-DR2 در ۴۰٪ بیماران آمریکایی مبتلا به UC یافت شده است، مطالعات قبلی نیز این همراهی را در ۷۰٪ بیماران ژاپنی مبتلا به UC نشان داده است. ژن MDR1 بر روی کروموزوم ۷ نیز در بروز IBD دارای اهمیت می‌باشد. مطالعات مشخص نمودند که پلی مورفیسم ژنتیکی در ژن MDR1 در بیماران سفید پوست مبتلا به UC نسبت به افراد طبیعی گروه کنترل یا بیماران مبتلا به کرون بیشتر است. یکی از variationهای ژنتیکی شناخته شده که منجر به کولیت شدید در اطفال کم سن می‌شود، موتاسیون در مسیر IL10 می‌باشد. موتاسیون در IL10R یکی از علل مهم early onset (سن قبل از ۱۸ سال) و very early onset (سن قبل از ۶ سال) IBD می‌باشد. در این کودکان پیوند آلوزنیک سلول‌های بنیادی یک درمان موفق می‌باشد.

۱- فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

## علائم بالینی کولیت اولسروز در کودکان

دکتر سیمین پرتوی<sup>۱</sup>

برای بیماری التهابی روده دو پیک سنی ۲۰-۱۰ سال و ۸۰-۵۰ سال وجود دارد و در حدود ۲۵ درصد بیماران قبل از ۲۰ سالگی علامت‌دار می‌شوند. این بیماری حتی در سال اول زندگی نیز می‌تواند شروع شود و هرچه سن شروع پایین باشد، میزان درگیری کولون بیشتر خواهد بود.

گروه سومی نیز که ۱۰ درصد کودکان را تشکیل می‌دهد، نوع کولیت انترمدیت می‌باشد. اگر یک عضو خانواده مبتلا باشد، کودک ۳۰-۷ درصد امکان ابتلا دارد. اگر هر دو والدین درگیر باشند، شانس کودک ۳۵ درصد خواهد بود. حتی دو بیماری کرون و کولیت اولسروز ممکن است در یک خانواده دیده شود. علائم بالینی کولیت اولسروز در کودکان دفع موکوس و چرک در مدفوع و اسهال می‌باشد. ولی در بیماران مبتلا به پروکتیت ممکن است بیوسست نیز دیده شود. علائمی مثل تنموس، کرامپ شکمی و درد شکمی هم‌زمان با دفع مدفوع شایع است. شدت بیماری از بی سروصدا و آهسته تا حاد و فولمینانت متفاوت است. تب، آنمی شدید، هیپوآلبومینمی، لکوسیتوز و دفع بیش از ۵ بار مدفوع در روز به مدت ۵ روز نشانه کولیت فولمینانت است. ازمان یکی از اجزای مهم تشخیص می‌باشد. مثلاً تشخیص یک بیماری تحت حاد، کولیت عفونی موقتی و کولیت اولسروز وقتی علائم بیماری کمتر از یک تا دو هفته باشد، بسیار مشکل خواهد بود. علائم به مدت بیشتر از یک تا دو هفته به نفع کولیت اولسروز می‌باشند. نوع فولمینانت در کودکان شایع تر از بالغین است. بی‌اشتهایی، کاهش وزن و کاهش رشد اگرچه در کرون بیشتر است ولی در کولیت اولسروز کودکان نیز دیده می‌شود. تظاهرات خارج گوارشی در کولیت اولسروز شایع تر از کرون می‌باشند (از جمله پیودرما گانگرونوزوم، کلانژیت اسکروزانت، هپاتیت مزمن فعال و اسپوندیلیت آنکیلوزانت). کمبود آهن در اثر دفع مزمن خون به وجود می‌آید. کمبود فولات نادرتر است مگر در کودکانی که سولفاسالازین مصرف می‌کنند. آنمی بیماری مزمن نیز بالاخره ایجاد می‌شود. در مراحل بیماری فعال ممکن است آمنوره ثانویه دیده شود. دوره بیماری با رمیسیون و عود همراه است. بعد از درمان در ۵ درصد کودکان رمیسیون طولانی بیش از ۳ سال دیده می‌شود. در حدود ۲۵ درصد بیماران مبتلا به کولیت اولسروز شدید در مقایسه با ۵ درصد مبتلایان به کولیت اولسروز خفیف در ۵ سال آینده نیاز به کولکتومی خواهند داشت.

احتمال کانسر کولون ۱۰-۸ سال بعد از شروع بیماری افزایش می‌یابد. این ریسک در بیمارانی که بیماری محدود به کولون نزولی دارند تا ۱۰ سال به تاخیر می‌افتد. پروکتیت به تنهایی با افزایش ریسک کانسر در مقایسه با جمعیت نرمال همراه نیست. توصیه می‌شود بیمارانی که بیش از ۱۰ سال از بیماریشان گذشته هر یک تا دو سال کولونوسکوپی و بیوپسی انجام دهند.

علائم خارج گوارشی کولیت اولسروز شامل اووئیت، پیودرما گانگرونوزوم، پلوریت، اریتم ندوزوم، اسپوندیلیت آنکیلوزانت و اسپوندیلوآرتروپاتی می‌باشد. ۶/۲ درصد بیماران مبتلا به IBD علائم خارج گوارشی دارند که شایع ترین آن‌ها اووئیت است (۳/۸ درصد)، سپس کلانژیت اسکروزانت اولیه (۳ درصد)، اسپوندیلیت آنکلوزانت (۲/۷ درصد)، اریتم ندوزوم (۱/۹ درصد) و پیودرما گانگرونوزوم (۱/۲ درصد). در بعضی از آمارها اسپوندیلیت آنکیلوزانت تا ۱۰ درصد نیز گزارش شده است. آرتروپاتی در ۳۹ درصد بیماران مبتلا به IBD دیده می‌شود که ۳۰ درصد با درد پشت، ۱۰ درصد سینوویت و ۴۰ درصد علائم رادیولوژیک ساکروایلئیت دارند.

۱. استاد بیماری‌های کودکان (گوارش)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

از تظاهرات دیگرهای سباب کوتانئوس است که ارتباطی به پیودرما گانگرنوزوم ندارد. MS نیز ارتباط ضعیفی با کولیت اولسروز دارد. در ایالات متحده آمریکا دو نفر از ۱۰۰/۰۰۰ کودک بین ۱۹-۱ سال مبتلا به کولیت اولسروز هستند و ۲۵-۲۰٪ کولیت اولسروزها زیر ۲۰ سال شروع می‌شوند. در ۵ درصد بیماران توکسیک مگاکولون گزارش می‌شود ولی در کودکان کوچکتر نادر است و در پان کولیت شدید دیده می‌شود.

در کودکانی که قبل از ۱۲ سالگی مبتلا به بیماری می‌شوند، انسیدانس کانسر کولورکتال در ۲۰ سالگی ۵ درصد و در ۳۵ سالگی ۴۰ درصد می‌باشند. در بیمارانی که بین ۱۵-۳۹ سالگی مبتلا به کولیت اولسروز می‌شوند، شانس کانسر در ۲۰ سالگی ۵ درصد و در ۳۵ سالگی ۳۰ درصد است. به طور کلی غربالگری دیسپلازی در دوره نوجوانی ضروری است. میزان عوارض چشمی در کودکان از بالغین کمتر است. آرتريت در ۲۵-۱۰٪ موارد در دوره نوجوانی دیده می‌شود که شایع ترین علامت خارج گوارشی است. آرتريت موقتی بوده و سینوویت غیردفرمه با درگیری مفاصل بزرگ و غیرقرینه می‌باشد. در بچه‌ها امکان دارد آرتريت سال‌ها قبل از ظهور علائم گوارشی دیده شود. در کودکان بیماری هپاتوبیلیری نیز از تظاهرات شایع است و ممکن است با بیماری فعال همراه بوده و یا بعد از رزکسیون جراحی ایجاد شود. از تظاهرات خارج کبدی بیماری کوله لیتیزیس و کلانژیت اولیه اسکروزانت می‌باشد. بیماری ترومبو آمبولیک به دلیل ترومبوز در مرحله فعال بیماری به موازات بیماری ممکن است دیده شود.

## درمان کولیت اولسراتیو

دکتر ابوالفضل ایرانی خواه<sup>۱</sup>

کولیت اولسراتیو بیماری مزمن و نیازمند نظارت و کنترل دقیق، آموزش بیمار و درمان توسط تیم مجرب متشکل از پزشک عمومی، متخصص گوارش، پرستار، متخصص تغذیه، مددکار اجتماعی، روانپزشک یا روانشناس است. پیوستگی و ارتباط با یک جراح کودکان آشنا با بیماری التهابی روده جهت درمان و کنترل عوارض بالقوه ی بیماری ضروری است. از آنجا که موفقیت درمان وابسته به درجه ی درک و مشارکت بیمار و خانواده وی در فرآیند درمان است، آموزش و دخیل نمودن آن‌ها به عنوان اعضای تیم درمانی اغلب چالش بزرگی برای پزشک معالج است.

کنترل موثر کولیت اولسراتیو در کودکان مستلزم ملاحظات ویژه ای است. آمینوسالیسیلات‌ها پایه و اساس درمان دارویی در کولیت اولسراتیو خفیف تا متوسط در کودکان هستند. سولفاسالازین و فرمول جدیدتر آن که حاوی ۵- آمینوسالیسیلات است هر دو تاثیر اثبات شده در القای رمیشن بیماری با شدت خفیف تا متوسط و حفظ رمیشن بعدی دارند.

ترکیب ۵- آمینوسالیسیلات و سولفاپیریدین توسط باند آزو به هم متصل شده و سولفاسالازین توسط فلور کولون به دو بخش تشکیل دهنده خود مجزا می شود. ۵- آمینوسالیسیلات‌ها به سختی از کولون جذب شده و قسمت فعال ضد التهابی هستند. نحوه اثر ۵- آمینوسالیسیلات‌ها مهار سنتز لوکوترین B4، به عنوان عامل کموتاکسی قوی اسید آراشیدونیک و از طریق تمیز نمودن متابولیت‌های راکتیو اکسیژن است. سولفاپیریدین که جذب شده و از طریق ادرار دفع می شود، عامل بسیاری از عوارض شایع وابسته به دوز و گذرا همچون سردرد، بی حالی، تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی، سوزش سر دل، درد اپیگاستر و اسهال است. به علاوه شماری از واکنش‌های حساسیتی شدید مثل تب، بثورات پوستی، لوکوپنی، کم خونی آپلاستیک، پانکراتیت، لوپوس و نارسایی ریه ممکن است بروز نماید. سولفاسالازین با جذب اسید فولیک تداخل نموده و اگر مکمل فولات تجویز نشود ممکن است منجر به کم‌خونی مگالوبلاستیک شود. تقریباً در ۸۰٪ بالغین مذکر اختلالات برگشت پذیر اسپرم بروز می‌نماید که می‌تواند باروری را به مخاطره اندازد. کودکان در خطر کمبود گلوکز-۶- فسفاتاز قبل از درمان با سولفاسالازین باید غربالگری شوند. به طور متناقض مواردی از بدتر شدن کولیت گزارش شده و احتمالاً بیانگر حساسیت به سالیسیلات است. باتوجه به خطر بالقوه عدم تحمل، میزان سولفاسالازین به صورت تدریجی طی یک هفته از ۱۰ mg/kg به ۴۰ تا ۵۰ mg/kg و حداکثر ۷۵ mg/kg روزانه در ۲ تا ۴ دوز منقسم تجویز می‌گردد. علائم و شمارش سلول‌های خونی باید به دقت مونیتر شود. به دلیل اختلال در جذب فولات معمولاً مکمل فولات به میزان یک میلی‌گرم روزانه تجویز می‌شود.

داروهای جدیدتر مثل مزالامین که ۵- آمینوسالیسیلات را بدون سولفا پیریدین به کولون تحویل می‌دهد، ساخته شده است. آساکول و پنتاسا محتوای ۵ آمینوسالیسیلات در یک پوشش آهسته رهش است که مانع جذب دارو در قسمت‌های پروگزیمال شده و تحویل دارو را به روده کوچک و کولون را تضمین می‌کند. از داروهای دیگر مثل olsalazine و balsalazide می‌توان نام برد. استفاده از اولسالازین همراه با خطر زیاد بروز اسهال است. oligospermia و کمبود فولات در ترکیبات جدید آمینوسالیسیلات رخ نمی‌دهد. در انتخاب آمینوسالیسیلات خوراکی در کودکان، باید سهولت تجویز را در نظر داشت. کودکانی که قادر به بلع قرص نیستند، ممکن

۱. عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی قم

است تجویز قرص خرد شده و یا محتوی کپسول را در آب سیب و یا مواد غذایی با قوام مشابه را بپذیرند. قیمت دارو نیز باید مد نظر باشد. آمینوسالیسیلات‌های موضعی در جهت درمان پروکتیت، پروکتوسیگموایدیت و کولیت سمت چپ کولون موثر هستند. درمان موضعی جهت تاثیرگذاری باید به نزدیک ترین محل فعالیت بیماری برسد. شیاف‌های مزالامین به قسمت فوقانی رکتوم منتشر شده و تنقیه و foams قابلیت دسترسی به خم طحالی یا قسمت‌های دیستال کولون عرضی را دارند. تنقیه یا شیاف‌های مزالامین به عنوان خط اول درمانی و درمان نگهدارنده برای کولیت چپ کولون و پروکتیت خفیف و متوسط موثر است. مزالامین رکتال جهت درمان پروکتیت زخمی فعال ممکن است به مزالامین خوراکی برتری داشته باشد.

کورتیکواستروئیدها القای رمیشن کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید موثر است. به نظر نمی رسد که در موارد نیاز به جراحی استروئیدها اثر سوء در نتیجه جراحی داشته باشد. درمان با دوز نسبتا بالای ۲-۱ mg/kg/d و حداکثر ۴۰-۶۰ میلی گرم پردنیزون یا متیل پردنیزولون در دو دوز شروع و تا کنترل بیماری یعنی طی ۲ هفته ادامه می یابد و سپس یک دوز روزانه به مدت ۲-۴ هفته دیگر داده می شود. به دنبال آن با افزودن ۵- آمینوسالیسیلات، کورتون با کاهش تدریجی ۵ میلی گرم در هفته به دوز تقریبی تولید اندوژن استروئید (حدود ۵ میلی گرم / m2) تجویز می شود و به طور تدریجی طی ۲-۴ هفته دیگر قطع می گردد. اگر تشدید فعالیت بیماری مانع قطع کامل کورتون شود، ممکن است نیاز به تجویز طولانی یک روز در میان کورتون باشد. عوارض درمان استروئید طولانی تر از ۳ ماه شامل اختلال رشد، استئوپنی و شکستگی‌های کمپرسیو، نکروز اسپتیک هیپ و کاتاراکت است.

عوامل ایمونوساپرسیو به طور فزاینده ای به عنوان درمان همراه با کورتون استفاده می شود. MP 6 و آزاتیوپرین عوامل دارویی موثر در موارد سرکش و یا وابستگی طولانی به کورتون هستند. با توجه احتمال بالای عود به دنبال قطع MP 6، بسیاری از کودکانی که جهت خاموش شدن بیماری نیاز به MP 6 یا آزاتیوپرین دارند، معمولا نیاز به درمان نگهدارنده به مدت طولانی با این داروها دارند. متوترکسات به عنوان درمان جایگزین در بیمارانی که قادر به تحمل MP 6 نیستند، پیشنهاد می شود اما به نظر می رسد تاثیر آن در مقایسه با تاثیر در کرون، کمتر باشد.

مشخص شده در بالغین دچار کولیت شدید مقاوم به کورتون تزریقی، سیکلوسپورین بسیار موثر است و برخلاف دیگر عوامل ایمونوساپرسیو، پاسخ درمانی حدودا پس از هفت روز بروز می کند. با این وجود چنین سرکوب شدید ایمنی در بیمارانی که احتمال قریب الوقوع جراحی دارند (مثل بیمار سپتیک، مگاکولون توکسیک یا مشکوک به پرفوراسیون) نباید شروع شود. اگر سیکلوسپورین و یا تاکرولیموس به عنوان شروع درمان استفاده شود باید با هدف جابجایی آن‌ها به داروهای نگهدارنده با سمیت کمتر مثل آزاتیوپرین طی یک دوره سه تا شش ماهه باشد.

درمان با infliximab (آنتی بادی منوکولونال ضد TNF الف) در بالغین و کودکان موجب بهبود بالینی شده است. علی رغم نقش بالقوه عوامل عفونی در پاتوژنز کولیت اولسراتیو، استفاده از درمان آنتی بیوتیک مورد اختلاف نظر است. با این وجود آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف به صورت empiric اغلب در حالت شدید بیماری به خصوص وقتی از بروز مگاکولون توکسیک و یا دیگر عوارض جراحی نگرانی وجود داشته باشد، استفاده می گردد. پروبیوتیک‌ها در حفظ رمیشن بیماری اثر داشته اند. درمان الحاقی با مکمل‌های روغن ماهی محتوای آیکوزاپنتانوئیک اسید؛ یک مهارکننده قوی سنتز لوکوترین B4 در مداوای کولیت اولسراتیو فعال مفید بوده است. با این وجود به نظر نمی رسد این مکمل‌ها هیچ سودی به عنوان درمان نگهدارنده داشته باشند.

**نحوه درمان دارویی:** اولین قدم درمانی، القای رمیشن است. در کودک دچار پان کولیت و یا کولیت سمت چپ با درجات خفیف تا

متوسط، آمینوسالیسیلات خوراکی معمولاً خط اول درمان است. بیماری با شدت متوسط تا شدید جهت القای ریمیشن معمولاً نیازمند کورتیکواستروئید خوراکی است. محدود کردن فیبر غذا طی شعله ور شدن بیماری، علایم را کاهش می دهد. کولیت شدید یا برق آسا نیازمند بستری و کورتیکواستروئید وریدی است. فاز دوم درمان، حفظ ریمیشن است. در بیماران با عود متعدد که نیازمند درمان کورتیکواستروئیدی و یا وابسته به استروئید هستند، افزودن درمان نگهدارنده با آزاتیوپرین را باید در نظر داشت. درمان تغذیه ای: تدارک تغذیه کافی به منظور ترمیم مطلوب کولیت اولسراتیو ضروری است. مشکلات تغذیه ای در بیماران معمولاً بیش از سوءجذب و افزایش تقاضای متابولیک، به علت دریافت ناکافی غذا از طریق خوراکی ثانویه به علایم بیماری است. بنابراین ارتقای دریافت تغذیه خوب، بخش ضروری درمان است. در صورت امکان تغذیه انترال بر TPN ارجح است. جراحی: اگرچه درمان دارویی به عنوان خط اول درمان باقی مانده است، کولکتومی در موارد بیماری شدید و یا مقاوم به درمان ممکن است لازم باشد. از آنجا که التهاب در کولیت اولسراتیو محدود به کولون است، کولکتومی اغلب موارد منجر به رفع و بهبود علایم می شود، با این وجود به علت عوارض بالقوه در دراز مدت مثل pouchitis، ریسکشن کولون نباید به عنوان علاج بیماری تلقی شود.

#### References:

1. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. Clin Gastro Hep 2013 pii: S1542-3565(13)01301-3. doi:10.1016/j. cgh.2013.09.006. [Epub ahead of print]
2. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with in iximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology 2011;141: 1194–201.
3. Bouguen G, Levesque BG, Pola S, et al. Feasibility of endoscopic assessment and treating to target to achieve mucosal healing in ultcertive colitis. In amm Bowel Dis 2014;20:231–9.
4. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remis- sion: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? Clin Gastro Hep 2013 pii: S1542-3565(13)01086-0. doi:10.1016/j. cgh.2013.07.022. [Epub ahead of print]
5. Hommel KA, Davis CM, Baldassano RN. Medication adherence and quality of life in pediatric in ammatory bowel disease. J Pediatr Psychol 2008;33:867–74.
6. LeLeiko NS, Lobato D, Hagin S, et al. Rates and predictors of oral medication adherence in pediatric patients with IBD. Inflamm Bowel Dis 2013;19:832–9.
7. LeLeiko NS, Lobato D, Hagin S, et al. 6-Thioguanine levels in pediatric IBD patients: adherence is more important than dose. In amm Bowel Dis 2013;19:2652–8.
8. Loeschke K, Ueberschaer B, Pietsch A, et al. n-3 Fatty acids only delay early relapse of ulcerative colitis in remission. Dig Dis Sci 1996;41:2087–94.

9. Hawthorne AB, Daneshmend TK, Hawkey CJ, et al. Treatment of ulcerative colitis with sh oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut* 1992;33:922–8.
10. Shimizu T, Fujii T, Suzuki R, et al. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid on erythrocyte fatty acid composition and leukocyte and colonic mucosa leukotriene B4 production in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37: 581–5.
11. Thiesen A, Thomson ABR. Older systemic and newer topical glucocorticosteroids and the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:487–96.
12. Zimmerman MJ, Jewell DP. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(Suppl. 2):93–8.
13. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut* 2008;57:331–8.
14. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 2010;138:2282–91.
15. Hyams JS, Moore RE, Leichtner AM, et al. Relationship of type I procollagen to corticosteroid therapy in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1988;112:893–8.
16. Hyams JS, Carey DE, Leichtner AM, Goldberg BD. Type I procollagen as a biochemical marker of growth in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1986;109:619–24.
17. Hyams JS, Treem WR, Carey DE, et al. Comparison of collagen propeptides as growth markers in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991;100:971–5.
18. Whittington PF, Barnes V, Bayless TM. Medical management of Crohn's disease in adolescence. *Gastroenterology* 1977;72: 1338–44.
19. Issenman RM, Atkinson SA, Radoja C, Fraher L. Longitudinal assessment of growth, mineral metabolism and bone mass in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17: 401–6.
20. Lofberg R. New steroids for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995;1:135–41.
21. Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:557–62.
22. Lofberg R, Ostergaard Thomsen O, et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:623–9.
23. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide Enema Study Group. *Gastroenterology*

1998;115:525–32.

24. Bar-Meir S, Fidder HH, Faszczyk M, et al. International Budesonide Study Group. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:929–36.

25. Travis SPL, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2013; [Epub ahead of print].

26. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *In amm Bowel Dis* 2006;12:1093–100.

27. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, et al. Pediatric In ammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1094–6.

28. Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in in ammatory bowel disease. *J Endocrinol* 2003;178:339–46.

29. Green eld SM, Pouchard NA, Teare JP, Thompson RPH. Review article: the mode of action of the aminosaliclates in in amma- tory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:369–83.

30. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley; 2004.

31. Sutherland L, Roth D, Beck P, et al. Oral 5 aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley; 2004.

32. Trianta Ilidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and in ammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mecha- nisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res* 2009;29:2727–37.

33. Zeisler B, Lerer T, Markowitz J, et al. Outcome following amino- salicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcer- ative colitis. *JPGN* 2013;56:12–18.

34. Higgins PD, Rubin DT, Kaulback K, et al. Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis ares. *Aliment Phar- macol Ther* 2009;29:247–57.

35. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:762–9.

36. Probert CSJ, Dignass AU, Lindgren S, et al. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of

- mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis* 2013;<<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.08.007>>.
37. Ricart E, Taylor WR, Loftus EV, et al. N-Acetyltransferase 1 and 2 genotypes do not predict response or toxicity to treatment with mesalamine and sulfasalazine in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1763–8.
38. Gilat T, Leichtman G, Delpre G, et al. A comparison of metronidazole and sulfasalazine in the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1989;11: 392–5.
39. Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P, et al. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:454–6.
40. Wang S-L, Wang Z-R, Yang C-Q. Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease. *Exper Ther Med* 2012;4:1051–6.
41. Ohkusa T, Kimitoshi K, Shuichi T, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1820–9.
42. Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, et al. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *JPGN* 2009;49: 400–4.
43. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Daum F. Immunomodulatory therapy for pediatric inflammatory bowel disease: changing patterns of use, 1990-2000. *Am J Gastroenterol* 2002;97:928–32.
44. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;111:1133–45.
45. Timmer A, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):Art. No: CD000478, doi:10.1002/14651858.CD000478.pub2.
46. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990;117: 809–14.
47. Markowitz J, Grancher K, Mandel F, Daum F. Immunosuppressive therapy in pediatric inflammatory bowel disease: results of a survey of the North American Society for Gastroenterology and Nutrition. *Am J Gastroenterol* 1993;88:44–8.
48. George J, Present DH, Pou R, et al. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6 mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1711–14.
49. Hyams JS, Lerer T, Mack D, et al. Outcome following thiopurine use in children with ulcerative colitis:

- a prospective multicenter registry study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:981–7.
50. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2498–9.
51. Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, et al. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6 mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 32:296–302.
52. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:813–21.
53. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025–30.
54. Seidman EG. Clinical use and practical application of TPMT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3(Suppl. 1):S30–8.
55. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, et al. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80:S40–5.
56. Benkov KJ, Rosh JR, Schwerenz AH, et al. Cyclosporine as an alternative to surgery in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:290–4.
57. Treem WR, Cohen J, Davis P, et al. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. *Dis Colon Rectum* 1995;38:474–9.
58. Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr* 2000;137:794–9. 227. Watson S, Pensabene L, Mitchell P, Bousvaros A. Outcomes and adverse events in children and young adults undergoing tacrolimus therapy for steroid-refractory colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:22–9.
59. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416–21.
60. Khan N, Abbas AM, Moehlen M, Balart L. Methotrexate in ulcerative colitis: a nationwide retrospective cohort from the Veterans Affairs Health Care System. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19: 1379–83.
61. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462–76.
62. Bressler B, Law JK, Al Nahdi Sherisher N, et al. The use of infliximab for treatment of hospitalized

patients with acute severe ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 2008;22:937–40.

63. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *In amm Bowel Dis* 2007;13:1135–40.

## تشخیص افتراقی کولیت اولسروز در کودکان

دکتر مهران اسماعیلی<sup>۱</sup>

پاتولوژیست نقش مهمی در تشخیص و مدیریت درمان بیماران مبتلا به کولیت دارد. پترن‌های التهاب (diffuse active colitis، focal active colitis، chronic colitis، ischemic type colitis، trauma change، apoptic colopathy)

ممکن است در پاتولوژی یافت شود و اغلب در ارزیابی بیماران با ایجاد نمودن لیست تشخیص‌های افتراقی مفید است.

### تشخیص افتراقی کولیت فعال

اصطلاح کولیت حاد وضعیتی التهابی را شرح می‌دهد که در آن نوتروفیل‌ها در لامینا پروپریا وجود دارند. اگر این نوتروفیل‌ها در سلول‌های اپیتلیال باشد cryptitis و وقتی در لومن‌های کریپت‌ها باشد cry pabsesses نامیده می‌شود. در زیر مجموعه این توضیحات، مسایل زیر قرار می‌گیرد:

\* Ulcerative colitis در یک فاز حاد ( که نمای chronic colitis , chronic active colitis هم دارد)

\* اکثر نمونه‌های Crohns colitis ممکن است نمای کولیت مزمن را داشته باشد.

\* infectious colitis / acute self limiting colitis به جز موارد استثنای عفونت‌های مزمن نظیر مایکوباکتیریا و یا پارازیت‌ها، بقیه معمولاً نمای کولیت مزمن را ندارند.

این که یک پروسه التهابی با یافته‌های کلینیکی و آندوسکوپییک ممزوج گردد، اجازه یک تشخیص مناسب نهایی را در اکثر بیماران می‌دهد.

### تشخیص افتراقی کولیت مزمن

کولیت مزمن ممکن است فعال یا غیرفعال باشد. کولیت غیرفعال مزمن شبیه پترن کولیت اولسروز مزمنی است که در فاز بهبود می‌باشد و با آتروفی مخاطی و تخریب ساختمانی مخاطی مشخص می‌شود. حاشیه لومینال نامنظم است. تعداد کریپت‌ها کم شده و کریپت‌های باقیمانده کوتاه می‌باشند و توالی موازی بودن خود را از دست داده‌اند و شاخه شاخه و جوانه زده به نظر می‌رسند. تعداد سلول‌های گابلت نرمال مانده است. در موارد غیر فعال؛ سلول‌های التهابی تنها مختصری در لامینا پروپریا افزایش یافته و ممکن است در کولون سمت چپ سلول‌های Paneth به مقدار غیرطبیعی دیده شوند. اگر این پترن از صدمات جدی و منتشر باشند کاراکتریستیک کولیت اولسراتیو می‌باشند. اما در بیماری کرون در حال بهبود، ایسکمی، صدمات ناشی از کموتراپی و عفونت‌های مزمن ( نظیر TB و شیستوزومیازیس ) نیز دیده می‌شوند.

### کولیت فعال مزمن منتشر

کولیت اولسروز درمان نشده در فاز حاد نمای کولیت مزمن فعال منتشر را دارد. نمونه‌های بیوپسی یک اینورمالیتی منتشر را نشان می‌دهد که به معنی آن است که تغییرات به همان شدت و صورت در تمامی نواحی آن بافت از یک منطقه خاص وجود دارد. حاشیه لومینال مخاط نامنظم است. افزایش تعداد سلول‌های التهابی مزمن در لامینا پروپریا دیده می‌شود. کریپتیت و آسسه‌های کریپتیک اغلب نمای غالب است. حتی در کولیت اولسروز با دوره گرفتاری بسیار کوتاه، مقداری آتروفی، شاخه شاخه شدن و نمای جوانه زدن

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نیز در اکثر نمونه‌ها دیده می‌شود. این تخریب کریپتی و پلاسموسیتوز بازال، بهترین کرایتیریا برای افتراق UC از کولیت عفونی و یا کولیت خود بهبود یافته می‌باشد.

### کولیت فعال فوکال

انتشار تکه تکه (patchy) التهاب بدون تغییرات ساختمانی در یک نمونه بیوپسی می‌باشد. بعضی از مناطق بیوپسی شده نرمال است. این پترن معمولاً با UC درمان نشده دیده نمی‌شود و اگر موجود باشد مطرح کننده کولیت ناشی از کرون، کولیت عفونی و یا کولیت حاد خود بهبود یافته می‌باشد و یا ممکن است یک یافته اتفاقی باشد. به هر حال این نوع از انواع کولیت ممکن است در UC در حال بهبود که درمان دارویی می‌شود، نیز دیده شود و مناطقی از کولون و رکتوم ملتهب قبلی در UC ممکن است با درمان به وضع نرمال برگردد. کولیت حاد موضعی در بعضی از بیماران با ایسکمی گزارش شده و در موارد استفاده از NSAIDs و نیز در ترمیم خود به خودی روده نیز گزارش شده است.

### تغییرات ایسکمیک حاد

پترن کارکتریستیک صدمه حاد شبیه به ایسکمی شامل خون ریزی به داخل لامینا پروپریا همراه با نکروز انعقادی اپی تلیال سطحی، همراه با عدم دست اندازی به نواحی عمیق‌تر کریپت‌ها می‌باشد. این تغییرات ممکن است گاهی همراه با نکروز گسترده اپی تلیوم سطحی همراه با تشکیل پسودوممبران التهابی باشد. جالب این است که سلول‌های التهابی حاد و مزمن (از جمله پلازما سل‌ها) به طور تپیک در صدمه ناشی از ایسکمی، به تعداد کم موجود می‌باشند و این نما می‌تواند در افتراق صدمه ناشی از ایسکمی از IBD اولیه کمک کننده باشد.

تشخیص‌های افتراقی این نوع از کولیت (ایسکمیک) بسیار وسیع است و شامل تمام علل ایسکمی نظیر عدم کفایت پرفیوژن، تنگی عروق به هر دلیل و صدمات انسدادی روده و اتساع روده می‌باشد. تغییرات ایسکمیک نیز می‌تواند همراه با طیف وسیعی از داروها از جمله آزوپرسورها، کنتراسپتیوهای خوراکی، NSAIDs و گلوکوکورتیکوئید باشد. بعضی از عوامل عفونی نظیر CMV، کلسترییدیوم دیفیسیل، کلسترییدیوم سپتیکوم و E-Coli انترو هموراژیک به طور تپیک ایجاد صدمه ایسکمیک می‌کند.

### تغییرات ترومایی / پرولاپس

در این نوع از انواع کولیت تغییرات هیستولوژیک به طور مکرر همراه با اولسرها می‌باشد. تغییرات کارکتریستیک این نوع کولیت، از نظر هیستوپاتولوژی در موکوس نزدیک به اولسرها یا در نواحی پولیپوئید یافت می‌شوند و شامل محوشدی فیبروماسکولار لامینا پروپریا همراه با تخریب ساختمانی مخاطی و اکتازی کاپیلاری می‌باشد. این نوع صدمه در solitary rectal ulcer syndrome، کولیت لوکالیزه، cystica profunda، پولیپ کلاژنوس التهابی و پولیپوز التهابی کپسول دار دیده می‌شود و یک یافته شایع در دریچه ایلئوسکال می‌باشد. در کودکان، پرولاپس رکتوم می‌تواند در شرایطی نظیر CF، مال نوتریشن و یا نشستن طولانی در توالت نظیر زمان آموزش توالت دیده شود.

سایر موارد نادر در تشخیص‌های افتراقی کولیت اولسروز شامل موارد زیر می‌باشد که در کنفرانس بیشتر توضیح داده خواهد شد.

### Acute Graft – Versus Host Disease Cord Colitis Syndrom

کولیت عفونی اختصاصی: نظیر گونه‌های کامپیلو باکتر، سالمونلا، شیگلا، استاف اورئوس، گنوره، ای کولای، تریپونما پالیدوم، یرسینیا و مایکوباکتیریا می‌باشد. نمای هیستولوژیک تنها عفونی بودن را تایید می‌کند و به ندرت گونه خاصی را مطرح می‌کند.

سندرم کولیت هموراژیک، کولیت ناشی از آنتی بیوتیک، کولیت سودوممبرانو، کولیت‌های ویرال و ضایعات ناشی از اعمال جراحی و در نهایت اشکال خاصی از کولیت نظیر پروکتوکولیت و کولیت ائوزینوفیلیک نیز از سایر موارد تشخیص‌های افتراقی کولیت اولسروز می‌باشد.





سیستیک فیبروزیس

## کلیات بیماری سیستیک فیبروزیس دکتر فرید ایمان زاده<sup>۱</sup>

### مقدمه

فیبروز کیستیک (CF) رایج‌ترین بیماری اتوزومال مغلوب در میان نژاد قفقازی و با شیوع ۱ در ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ تولد زنده است. متوسط پیش بینی بقا برای بیماران CF در ایالات متحده ۳۶/۸ سال است. علائم و نشانه‌ها شامل عفونت مداوم ریوی، نارسایی لوزالمعده و بالا بودن میزان کلر عرق. با این حال، بسیاری از بیماران علائم خفیف یا غیر معمولی دارند. بنابراین پزشکان باید به احتمال CF حتی زمانی که تنها تعداد کمی از ویژگی‌های معمول هشدار باقی می‌ماند، توجه کنند.

### تعاریف

الف) CF کلاسیک: زمانی که بیماری در یک یا چند سیستم بدن بوده و کلر عرق بالا (۶۰ میلی مول / لیتر) است بیماری CF کلاسیک تشخیص داده می‌شود. بسیاری از این بیماران علائم بیماری را در سیستم‌های مختلف عضو (پانکراس، دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی و دستگاه تناسلی مرد) نشان می‌دهند.

ب) Nonclassic CF: در ۲ درصد از بیماران که معیارهای CF را پر می‌کنند تست عرق نرمال است یا در محدوده حد وسط قرار دارد. در این بیماران، تشخیص CF به آنالیز DNA و یا اندازه گیری اختلاف پتانسیل بینی بستگی دارد. با این حال، در دستورالعمل‌های جاری تاکید بر این است که طیف گسترده ای از بیماری CF وجود دارد و تمایز روشنی بین نوع «کلاسیک» و انواع «nonclassic» وجود ندارد.

ج) بیماری‌های مرتبط با CFTR: در تعدادی از بیماری‌ها با وجودی که معیارهای CF را پر نمی‌کنند اما وجود ژنوتیپ CFTR در این‌ها تاثیر گذار است. این بیماری‌ها عبارتند از: رینوسینوزیت مزمن، برونشکتازی ایدیوپاتیک، پانکراتیت مزمن ایدیوپاتیک و آسپرژیلوزیس ریوی آلرژیک.

د) سندرم متابولیک مرتبط با CFTR: این سندرم که در کشورهای اروپایی به اسم “CF screen positive, inconclusive diagnosis” شناخته می‌شود، در شیرخواران بدون علامت که تست غربالگری نوزادی مثبت دارند و دارای یکی از موارد زیر می‌باشند، دیده می‌شود.

۱. تست عرق بینابینی (در دو نوبت) و کمتر از دو جهش ژنی ایجاد کننده CF

۲. تست عرق نرمال و دو جهش CFTR که حداقل یکی از آن‌ها به عنوان جهش ایجاد کننده CF مطرح نباشد.

### مروری بر تظاهرات بالینی:

اختلال در انتقال یون کلر باعث به وجود آمدن ترشحات غلیظ و چسبناک در ریه، لوزالمعده، کبد، روده و مجاری تولید مثل می‌شود. سرفه طولانی مدت، عفونت‌های مکرر سینوس، پانکراتیت و دیابت، انسداد انتهای ایلئوم، پرولاپس رکتوم و ناباروری فیبروز کیستیک چگونه درمان می‌شود؟

بیماران با فیبروز کیستیک می‌توانند درمان‌های مختلف برای رفع علائم و جلوگیری از مشکلات بیشتر داشته باشند.

۱. فوق تخصص و دانشیار بیماری‌های گوارش، کبد و تغذیه کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

درمان علائم ریوی شامل داروهای آنتی‌بیوتیک برای کمک به جلوگیری و یا درمان عفونت‌ها و کمک به باز کردن راه‌های هوایی در ریه‌ها می‌باشد. درمان بعدی رقیق کردن و کمک به تخلیه ترشحات از ریه بیماران است که گاهی اوقات به نام «فیزیوتراپی قفسه سینه» نام‌گذاری می‌شود.

درمان علائم گوارشی شامل مصرف آنزیم برای کمک به شکستن مواد غذایی در روده همراه با وعده‌ی غذای اصلی و میان وعده‌ها می‌باشد. برای کمک بیشتر به این بیماران، موارد زیر را باید در درمان لحاظ کرد:

مشاوره تغذیه، انجام واکسیناسیون و ورزش منظم و تمام دستورات پزشک خود را در مورد درمان و پیگیری‌ها دنبال کنند.

## تشخیص بیماری سیستیک فیبروزیس دکتر وجیهه مدرسی<sup>۱</sup>

تشخیص بیماری سیستیک فیبروزیس هنوز هم بر اساس تست کمیتی اندازه گیری کلر عرق می باشد به طوری که کلر عرق بالای ۶۰ میلی مول در لیتر همراه با یکی از علائم بیماری مزمن ریوی، نارسایی ثابت شده پانکراس اگزوکراین و سابقه مثبت بیماری در یکی دیگر از افراد خانواده، تشخیص بیماری را قطعی می کند. امروزه به سبب غربالگری نوزادی، تشخیص قبل از بروز علائم بالینی امکان پذیر شده، به طور مثال در سال ۲۰۱۱ تا ۶۰ درصد بیماران در هنگام غربالگری نوزادی تشخیص داده شدند. کرایتریای پیشنهادی تشخیص سیستیک فیبروزیس شامل وجود علائم بالینی یا سابقه بیماری در افراد خانواده فرد مورد نظر یا تست مثبت غربالگری نوزادی به علاوه شواهد آزمایشگاهی اختلال عملکرد CFTR ( دو تست عرق مثبت در دو روز متفاوت یا وجود دو موتاسیون ژن CFTR و یا غیر طبیعی بودن اختلاف پتانسیل غشای بینی) می باشد. (جدول ۱ و ۲)

### جدول ۱. تشخیص بیماری سیستیک فیبروزیس

وجود یکی یا بیشتر از علائم بالینی سیستیک فیبروزیس شامل:
بیماری مزمن سینوس ها و ریه اختلالات گوارشی یا تغذیه ای مشخص سندرم دفع نمک آزواسپرمی انسدادی
یا سابقه ای از وجود بیماری سیستیک فیبروزیس در یکی از خواهر یا برادرها
یا تست مثبت غربالگری نوزادی
به علاوه اثبات اختلال عملکرد RTFC به یکی از روش های زیر:
بالا بودن کلر عرق در دو روز متفاوت CFTR مشخص کردن موتاسیون ژن اختلال در انتقال یونی غشای بینی

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش کودکان، سازمان تامین اجتماعی

جدول ۲. تفسیر تست عرق

میزان کلر عرق	نتیجه	تفسیر
<b>نوزادان تا سن ۶ ماهگی</b>		
کمتر یا مساوی ۲۹ میلی مول در لیتر	طبیعی	سیستیک فیبروزیس غیر محتمل است.
۳۰ تا ۵۹ میلی مول در لیتر	متوسط	سیستیک فیبروزیس محتمل است. تست باید تکرار شود.
مساوی یا بیشتر از ۶۰ میلی مول در لیتر	غیر طبیعی	در صورت تایید غیر طبیعی بودن کلر عرق در یک آزمایش مجدد و وجود علائم بالینی بیماری تشخیص سیستیک فیبروزیس می‌باشد
<b>شیرخواران ۶ ماهه یا بزرگتر، کودکان و بالغین</b>		
کمتر یا مساوی از ۳۹ میلی مول در لیتر	نرمال	سیستیک فیبروزیس مطرح نیست.
۴۰ تا ۵۹ میلی مول در لیتر	متوسط	احتمال بیماری هست ولی باید تست تکرار شود.
مساوی یا بیشتر از ۶۰ میلی مول در لیتر	غیر طبیعی	در صورت تایید غیر طبیعی بودن کلر عرق در یک آزمایش مجدد و وجود علائم بالینی بیماری تشخیص سیستیک فیبروزیس می‌باشد

DNA Testing

اگرچه تشخیص بیش از ۱۹۰۰ موتاسیون شناخته شده برای بیماری سیستیک فیبروزیس امکان پذیر است، بسیاری از آزمایشگاه‌ها برای شناسایی ۳۰ تا ۹۶ مورد از موتاسیون‌های شایع ژن CFTR مجهز هستند که این تست‌ها بیش از ۹۰ درصد بیماران را شناسایی می‌کنند. با این حال هنوز مواردی از کودکان با علائم بالینی مشخص سیستیک فیبروزیس هستند که یا هیچ کدام یا فقط یک موتاسیون CFTR را نشان می‌دهند. آنالیز موتاسیون در افرادی که ممکن است حامل ژن معیوب باشند و نیز برای همسر افرادی که حامل یک ژن معیوب هستند، پیشنهاد می‌شود و تا بیش از ۹۰ درصد حساسیت تشخیصی دارد. در کل ژنوتایپینگ یک تست پر هزینه بوده و تفسیر آن مشکل است.

اندازه گیری و تعیین عملکرد CFTR در گلبول‌های سفید و قرمز

این تست Measurement of CFTR expression and function in human Leucocytes and erythrocytes

بر اساس بیان سطح قابل اندازه گیری CFTR در لکوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز می‌باشد و به روش فلوسیتومتری قابل انجام است. این تست ممکن است در آینده جای ژنوتایپینگ را در تشخیص اولیه بیماری بگیرد.

سایر تست‌های تشخیصی شامل CFTR bioassays

مشخص نمودن اختلاف پتانسیل اپی تلیوم غشای بینی که عبارت از افزایش ولتاژ پس از تجویز موضعی آمیلوراید و نیز از بین رفتن پاسخ ولتاژ به دنبال تجویز آگونیست بتا آدرنرژیک می‌باشد، در مواردی که تست عرق مشکوک است، کمک کننده می‌باشد. این تست امروزه برای مطالعه غشای رکتوم و نیز غدد عرق نیز انجام می‌شود و در حال استاندارد سازی است.

## ارزیابی عملکرد پانکراس

اختلال عملکرد پانکراس در بسیاری از بیماران به طور کلینیکی مشخص است اما در صورت نیاز به تایید، انجام تست های الاستاز ۱ در نمونه تازه مدفوع به روش Enzyme-linked Immunosorbent test ارزشمند است و میزان نرمال آن بیش از ۲۰۰ میکرو گرم به ازای هر یک گرم می باشد. اندازه گیری تریپسین در مدفوع نیز قابل انجام بوده و تیترا کمتر از ۱/۹۲ که ارزش کمتری از تست الاستاز مدفوعی دارد، مطرح کننده نارسایی پانکراس می باشد. البته برای تعیین شدت سو جذب، اندازه گیری میزان دفع چربی ۷۲ ساعته پیشنهاد می شود که در یک فرد نرمال حداقل ۹۳ درصد چربی خورده شده، جذب می شود. ۱۹ درصد از بیماران در سنین نوجوانی و ۴۰ تا ۵۰ درصد در سنین بزرگسالی دچار دیابت می شوند. لذا انجام تست تحمل قند و نیز قند خون ناشتا برای بیماریابی از سن ۱۰ سالگی توصیه می شود.

## رادیولوژی

اگر چه تصاویر رادیولوژیک خاصی مطرح کننده CF هست ولی برای تشخیص بیماری اختصاصی نیست. این موارد شامل پرهوایی ریه در مراحل اولیه و افزایش ضخامت برونکیال همراه با پلاک و تنگی که مطرح کننده برونشکتازی است و اغلب در لوب فوقانی ریه دیده می شود. در صورت پیشرفت بیماری پرهوایی مشخص ریه ها همراه با پایین زدگی دیافراگم، ایجاد انحنای قدامی در استرنوم و کاهش اندازه سایه قلب، کیست ریه، برونشکتازی منتشر، گشاد شدگی شریان ریوی و آتلکتازی لوبار یا سگمنتال، دیده می شود. لذا انجام گرافی رخ و نیمرخ قفسه سینه، سالی یک بار برای بیماران توصیه می شود.

CT قفسه سینه در تعیین ضخامت راه هوایی برونکیال، موکوس پلاک، پرهوایی فوکل و برونشکتازی اولیه کمک کننده است. بسیاری از کودکان مبتلا که تست عملکردی ریه آنها نرمال گزارش شده، در CT قفسه سینه برونشکتازی اولیه را نشان می دهند. همچنین CT سینوس ها برای بررسی تغییرات از گرافی معمولی تشخیصی تر است.

## تست های عملکرد ریوی

از سنین ۴ تا ۶ سالگی نشانه های بیماری انسدادی ریوی در برخی بیماران پیدا می شود. کاهش در Maximum Flow Rate از اولین تغییرات و نشانه انسداد راه های هوایی کوچک است. تغییرات انسدادی و سپس کاهش ظرفیت حجمی ریوی Total lung capacity و Vital Capacity نشانه صدمه گسترده و فیبروز ریوی است که از یافته های دیررس می باشد. اخیرا تست های عملکرد ریوی حتی برای شیر خواران قابل انجام است.

## مطالعات میکروبیولوژیک

پیدا کردن استاف اورئوس و یا پseudomonas آئروژینوزا و به خصوص فرم موکویید pseudomonas و نیز B.Cepacia complex در نمونه ترشحات راه های هوایی تحتانی بیمار، مطرح کننده بیماری سیستمیک فیبروزیس می باشد.

## غربالگری نوزادان

هم اکنون در بسیاری از کشورها انجام این تست برای نوزادان اجباری است. اغلب از تست Immunoreactive trypsinogen و یا DNA testing استفاده می شود. البته تمام موارد مثبت باید با تست عرق تایید شود. در صورتی که تست تریپسینوژن بالا و حتی موتاسیون CFTR وجود داشته باشد ولی تست عرق منفی باشد، ممکن است فرم متابولیک CFTR مطرح باشد. اکثر این بیماران فرم خفیف تر بیماری سیستمیک فیبروزیس را دارند.

### تشخیص قبل از تولد:

بروز بیماری در مواردی که افزایش ضخامت روده‌ای، دیلاتاسیون روده‌ای، انسداد ایلئال با مکونیوم در اوایل هفته دوم سه ماهه دوم حاملگی، 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. همچنین بررسی مایع آمنیوتیک برای ژنوتایپینگ امکان‌پذیر است.

## تازه های درمان بیماری سیستیک فیبروزیس در کودکان دکتر منیژه خلیلی<sup>۱</sup>

بیماری سیستیک فیبروزیس (CF) به عنوان شایع ترین بیماری کوتاه کننده زندگی، درگیری سیستم های مختلف را به همراه دارد. علائم به تدریج از اوایل تولد شروع می شوند. بر حسب درگیری هر سیستم در کنار درمان های اختصاصی بیماری، درمان های مرتبط با موضوع را می طلبد. در موارد درگیری کبد به صورت کلاستاز در ماه های اول تولد، پس از رد سایر علل اگر چه احتمال بروز سیروز کم است ولی به مدیریت تغذیه ای از جمله مصرف روغن باتری گلیسیرید با زنجیره متوسط نیاز می باشد. اشکال دیگر درگیری به صورت استاتوز هست که گاهی با اصلاح وضعیت تغذیه و تجویز ترانس مینرال ها، ویتامین و اسیدهای چرب بهبود حاصل می شود. درباره فوکل بیلیاری سیروز نیز که در نهایت آسیب جریان صفرا به وجود می آید، نیاز به اصلاح تغذیه ای و درمان با اورسو دی اکسی کولیک اسید می باشد. بخش مهمی از مدیریت بیماری کبد در بیماری CF اصلاح تغذیه می باشد. به دلیل سوء جذب چربی افزایش نیاز به انرژی و افزایش مصرف اکسیژن به دلیل بیماری مزمن ریه همراه با کلاستاز، نیاز به دریافت کالری بین ۱۴۰-۱۲۰٪ انرژی کودکان نرمال می باشد. فقط در موارد آنسفالوپاتی و نارسایی کبد و هیپیرآمونمی نیاز به محدودیت پروتئین می باشد. نارسایی پانکراس نیاز به جایگزینی آنزیم دارد. تامین ویتامین های محلول در چربی در حضور نارسایی کبد اهمیت بیشتری پیدا می کند. مدیریت تغذیه ای با تیمی شامل پزشک، پرستار، متخصص تغذیه و رژیم درمانی و داروساز مقدور می گردد. در مراحل نهایی نارسایی کبد و وجود هیپرتانسیون پورت استفاده از بتا بلوکر به دلیل برونگیال راکتیویته ممنوع است و باید از شنت های پورتوسیستمیک و تری انگولار پورتوسیستمیک در درمان استفاده نمود. پارشیال اسپلنکتومی و آمبولیزاسیون نیز در درمان هیپراسپلنسیسم و پورتال هیپرتانسیون تاثیر گذار خواهد بود. در موارد تهدید کننده حیات و نیاز به پیوند کبد عملکرد نرمال ریه ضروری است. به هر حال تصمیم برای هر فرد انفرادی خواهد بود. ژن تراپی و انتقال موفقیت آمیز CFTR نرمال به خطوط سلولی مجاری صفراوی نرمال و همچنین در بیماری CF در خرگوش انجام شده ولی در مورد انسان به دلیل نیاز به اقدام تهاجمی ERCP با وجود استراتژی های بالینی قابل دسترسی می باشد. داروهای کلر تیک مثل UDCA در انسان مورد استفاده قرار گرفته اند و نروپورودی اکسی کولیک اسید در موش، آنتی اکسیدان ها، آنتی فیبروتیک ها و آلترناتیو کانال مداخله در ترشح و ترانسپورت کلانژئوسیت ها در حد تجربی اند. درگیری های گوارشی علاوه بر سوء جذب چربی ها و پروتئین ها (که منجر به سوء تغذیه شدید شده و خود بر روند درگیری ریوی و شدت آن تاثیر می گذارد)، به صورت ایلئوس مکنونیوم به عنوان زودرس ترین تظاهر و با احتمال درگیری تنفسی بیشتر و طول عمر کوتاهتر با مدالیته تغذیه ای و جراحی قابل درمان می باشند. پرولاپس رکتوم و سندرم انسداد تحتانی روده از دیگر علائم گوارشی هستند که هر کدام درمان خاص خود را دارند. در این مقاله به صورت اختصاصی به درمان CF و تازه های آن پرداخته می شود.

### References:

- Frederick J. Suchy, Cystic Fibrosis & Liver, Liver Disease in Children, Fourth Edition 419-433  
Robert Wyllie Cystic Fibrosis and Congenital Anomalies of the Exocrine Pancreas, Fifth Edition  
Pediatric Gastrointestinal and liver Disease 999-1015

۱- فوق تخصص بیماری های گوارش کودکان - مرکز تحقیقات کودکان و نوجوانان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان



# بیماری‌های کبدی

## کلیات هپاتیت عفونی دکتر فاطمه فرهمند<sup>۱</sup>

هپاتیت‌های ویروسی از سال ۱۹۹۰ شناخته شده است. ویروس‌های زیادی ممکن است موجب هپاتیت شوند، به جز هپاتیت B و C. بقیه هپاتیت‌های ویروسی حاد و خود محدود شونده است (مطابق جدول پایین صفحه).

HAV و سایر ویروس‌های A-to-E به عنوان ویروس‌های هپاتوتروپیک شناخته شده‌اند. HAV عامل مهم هپاتیت حاد در کودکان در سرتاسر دنیاست ولی HEV بیشتر در مناطقی که آندمیک است، نقش آفرینی می‌کند. به جز ویروس‌های هپاتیت A-to-E ویروس‌های دیگری که در کبد تکثیر می‌کنند حدود ۱۰٪ هپاتیت‌های پس از ترانسفوزیون را شامل می‌شوند که عبارت است از TT ویروس و SEN. ویروس‌های دیگری ممکن است موجب هپاتیت شوند که غالباً بیماری خفیف‌تر بوده و از نظر بالینی بدون زردی هستند، مثل CMV و EBV می‌باشند.

**هپاتیت A:** در حال حاضر با انجام واکسیناسیون و استفاده از ایمونوگلوبولین، شیوع آن به خصوص در کشورهای توسعه یافته کاهش یافته است. ویروس آن ۷ نوع ژنوتایپ و یک سروتایپ دارد. در کشورهای توسعه یافته کمتر از ۵٪ FHF را شامل می‌شود. فرم‌های بالینی آتی-پیک آن شامل هپاتیت کولستاتیک و عودکننده، بیماری ایمیون کمپلکس مانند واسکولیت، آرتریت و کرایوگلوبولینمی و هپاتیت اتوایمیون (عامل برانگیزنده بروز هپاتیت اتوایمیون) می‌باشد.

**هپاتیت E:** تظاهرات بالینی آن شبیه HAV است. ولی غالباً به دنبال آلودگی منابع آب و به صورت آندمیک یا اپیدمی در مناطق مختلف با ابتلا بیشتر بالغین و در سنین ۴۰ - ۱۵ سالگی می‌باشد. ابتلا زنان باردار همراه با علائم شدیدتر است و پیش‌آگهی بدتری دارد. HEV همانند HAV نیز می‌تواند به صورت superinfection موجب تشدید صدمات کبدی در زمینه هپاتیت مزمن قبلی شود.

Table 1: agents associated with Non – B/C viral Hepatitis

Virus	Family	type	Route of spread	Disease
Hepatitis A	Picomavirus	RNA	Oral/fecal	Acute
Hepatitis E	Calcivirus	RNA	Oral /fecal	Acute
Hepatitis G	Falvivirus	RNA	Parenteral	Unlikely
TT	Circoviurs	DNA	Parenteral and nonparenteral	Unlikely
SEN	Circovirus	DNA	Parenteral and nonparenteral	Acute /chronic
Cytomegalovirus	Herpesvirus	DNA	Parenteral and nonparenteral	Acute
Epstein – Barr	Herpesviurs	DNA	Nonparenteral	Acute

DNA= deoxyribonucleic acid; RNA= ribonucleic acid

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

**ویروس هپاتیت G:** اخیرا شناخته شده و غالبا از طریق خون یا مشتقات آن منتقل می شود. در کل دنیا وجود دارد و حدود ۳۹-۲٪ هپاتیت حاد ۴۳-۱۶٪ هپاتیت فولمینانت و درصد کمی از فرم های هپاتیت مزمن Non A-to-E را شامل می شود. در کودکان اغلب به دنبال اعمال جراحی قلب و به صورت حاد بروز کرده و غالبا مزمن نمی شود.

**TT ویروس:** این ویروس غالبا در بالغین و به دنبال ترانسفوزیون خون موجب بروز هپاتیت می شود، هر چند موارد انتقال غیر پارانتال هم گزارش شده است. و اخیرا معتقدند که این ویروس نوعی فلور ویروسی طبیعی انسان است.

**CMV:** حدود ۱۰٪ هپاتیت حاد در کودکان با نقص ایمنی را شامل شده که تحت عنوان Non A-to-E گفته می شود. سایر موارد آن ها ممکن است ناشی از EBV، هرپس، آدنوویروس و یا پارواویروس باشد. CMV هفتمین ویروس خانواده هرپس است. اکثرا مواقع ابتلا به این ویروس ها بدون علائم بالینی واضح و بدون زردی بوده و یا با علائم بالینی خفیف همراه هستند در کودکان با نقص ایمنی، هپاتیت CMV ممکن است همراه با لنفادنوپاتی سرویکال و افزایش خفیف ۳-۲ برابر آمینوترانسفرازهای سرم و طولانی شدن Pt و INR باشد. که در این شرایط نیاز به استفاده از گان سیکلوویر هست.

به ندرت CMV موجب بروز هپاتیت حاد با نکروز وسیع در افراد با سیستم دفاعی نرمال می شود. CMV ممکن است در بیماران با سیروز کبد موجب پیشرفت علائم بالینی و بروز نارسایی کبد شود.

**EBV:** در قالب سندرم منونوکلئوزیس کبد را درگیر می کند. هر چند که این ویروس نقش مهمی در بروز بیماری لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند و لنفومنقش مهمی دارد، عفونت اولیه در کودکان و سنین نوجوانی غالبا بدون علامت بالینی است. در کمتر از ۱۰-۵٪ موارد با زردی آشکار توام است. در کمتر از ۱/۳۰۰۰ مورد به صورت نارسایی حاد کبد خود را نشان می دهد. اخیرا در موارد با هپاتیت شدید ناشی از EBV، گان سیکلوویر توصیه شده است

**هپاتیت B:** ویروس هپاتیت B, C, D و حتی G غالبا به صورت مزمن و کمتر به فرم حاد تظاهر می کند. ابتلا به عفونت HBV در سنین کودکی ممکن است موجب بروز هپاتیت مزمن و حتی سیروز کبد شود و کارسینوم هپاتوسلولار در سنین بالاتر ظاهر شود. شیوع HBV در کشورهای مختلف متفاوت است. شیوع آن در مناطق مختلف ۸-۲٪ است ولی HbsAg+ در نقاط مختلف دنیا ۲۰-۲٪ است. HBV، مسئول ۸۰-۶٪ سرطان کبد در دنیا است. با انجام واکسیناسیون همگانی بر علیه HBV شیوه هپاتیت B کاهش چشمگیری داشته است. عفونت حاد غالبا بدون علامت و خود محدود شونده است. هپاتیت حاد فولمینانت ناشی از HBV کمتر از ۱٪ بیماران مبتلا به هپاتیت B را شامل می شود. در این شرایط هر چند که HbsAg در ابتدا ممکن است منفی باشد و تنها یافته سرولوژی مثبت Igm آنتی Hbc است. فرم شایعتر HBV به صورت هپاتیت مزمن و بالاخره سیروز کبد است درمان هپاتیت مزمن B براساس بالا بودن سطح سرمی ویروس همراه با بالا بودن سطوح سرمی آمینوترانسفراز و تغییرات پاتولوژی کبد است. درمان با اینترفرون به مدت ۶ ماه است. پیشگیری با واکسن و تزریق ایمونوگلوبولین HBV در نوزاد متولد از مادر HbsAg+ و یا در شرایط خاص دیگر ریسک ابتلا را کم می کند.

**HCV:** یک ویروس RNA دار است که ۶ نوع ژنوتیپ داشته و در ۲/۳ موارد عفونت HCV به صورت هپاتیت مزمن بروز می کند. شیوع آن در کل جهان ۳٪ است. مهم ترین ریسک فاکتور انتقال، تزریق دارو است. همراهی HCV با HIV ۱۰٪ موارد است. و ۲۵٪ بیماران مبتلا به ایدز هپاتیت مزمن C نیز دارند.

هپاتیت حاد C در کودکان نادر است . هپاتیت مزمن C در کودکان اکثرا بدون علایم بالینی است و ممکن است با سیروز کبد و عوارض بعدی آن تظاهر نماید. علایم خارج کبدی HCV شامل سندرم شبیه sickness serum، لنفوم، کراتو کنژوکتیویت سیکا، گلومرولونفریت و کرایوگلوبولینمی است.

درمان براساس شرایط خاص و نوع ژنوتایپ آن با peginterferon همراه با ریباویرین به مدت ۱۲ - ۶ ماه است. تاکنون واکسن جهت پیشگیری تهیه نشده است.

HDV غالبا همراه با هپاتیت مزمن B است.

## درمان هپاتیت B دکتر مهناز صادقیان<sup>۱</sup>

درمان هپاتیت مزمن در کودکان موضوع بحث برانگیزی برای پزشکان و متخصصین گوارش اطفال است. تصمیم گیری برای انتخاب بیماران و شروع درمان و انتخاب نوع دارو نیز از مسایل مهم می باشد. بر اساس تجارب متعدد، درمان کودکان در مرحله ایمونو تولرانسی منطقی نمی باشد و احتمال بسیار بالایی برای مقاومت دارویی وجود دارد. همچنین کودکانی که ناقل غیرفعال هستند، نیز نباید تحت درمان قرار بگیرند. برای بیماران در فاز فعال بیماری که ویروس در حال رپلیکاسیون است، توجه به بیوپسی کبد و شرح حال فامیلی هپاتوسلولر کارسینوما در شروع و انتخاب دارو، فاکتورهای تعیین کننده می باشند. براساس تریال تراپی های متعدد، درمان انتخابی برای کودکان اینترفرون است و در صورت استفاده از داروهای خوراکی مونیتورینگ دقیق این بیماران از نظر بروز مقاومت دارویی مهم می باشد. در هر صورت درمان کودکان مبتلا به هپاتیت مزمن B نیاز به مطالعات گسترده تری دارد.

تصمیم گیری برای شروع درمان نیاز به پیش فاکتورهای متعددی دارد که شامل سن کودک، شدت بیماری کبدی، کوفاکتورهای مدیکال، شرح حال فامیلی بیماری و یا سرطان کبد می باشد. علاوه بر این که چه بیماری برای درمان انتخاب شود، چه زمانی درمان شروع شود و درمان تا چه مدت ادامه یابد نیز بسیار پر چالش است. براساس گردهمایی هپاتولوژیست های کودکان در سال ۲۰۰۸، کودکانی برای درمان انتخاب می شدند که سطح خونی بالای (ALT) و (AFP) دارند و یا شرح حال خانوادگی بیماری مزمن کبدی و یا سرطان کبدی دارند.

### سیر طبیعی کودکان مبتلا به هپاتیت مزمن B:

در حدود ۹۰ درصد کودکان مبتلا به هپاتیت B ناشی از آلودگی پری ناتال و ۲۵-۲۰ درصد شیرخواران و کودکان زیر ۵ سال و ۱۰-۵ درصد کودکان بالای ۵ سال، سیر مزمن پیدا خواهند کرد. اگرچه اکثریت کودکان مبتلا به هپاتیت مزمن B بدون علامت هستند و بروز بیماری شدید کبدی در این افراد نادر است، اما این کودکان در معرض بروز خطر برای عوارض جدی مانند سیروز و سرطان می باشند. بیماران با هپاتیت مزمن B در ۴ فاز تقسیم بندی می شوند:

الف- فاز ایمونو تولورانسی

ب- فاز + immune active HBeAg

ج- "carrier" Inactive HBsAg

د- Reactivation or HBeAg-negative immune active

### هدف درمان:

هدف از درمان بیماران سرکوب رپلیکاسیون ویروس، کاهش التهاب کبد، برگرداندن فیروز و محافظت از کبد می باشد. درمان این بیماران باید به گونه ای باشد که در افراد با HBeAg-positive بار ویروس به روش PCR منفی شود و HBeAg سرو کانورسیون اتفاق بیفتد. از طرف دیگر نرمال شدن میزان ALT که شاخص بهبود پاتولوژیک است نیز از اهداف درمان است. سرو کانورسیون HBsAg در تعداد کمی از بیماران اتفاق می افتد.

۱. استاد بیماری های کودکان (گوارش)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

انتخاب بیماران برای درمان بر اساس الگوریتم زیر می باشد.

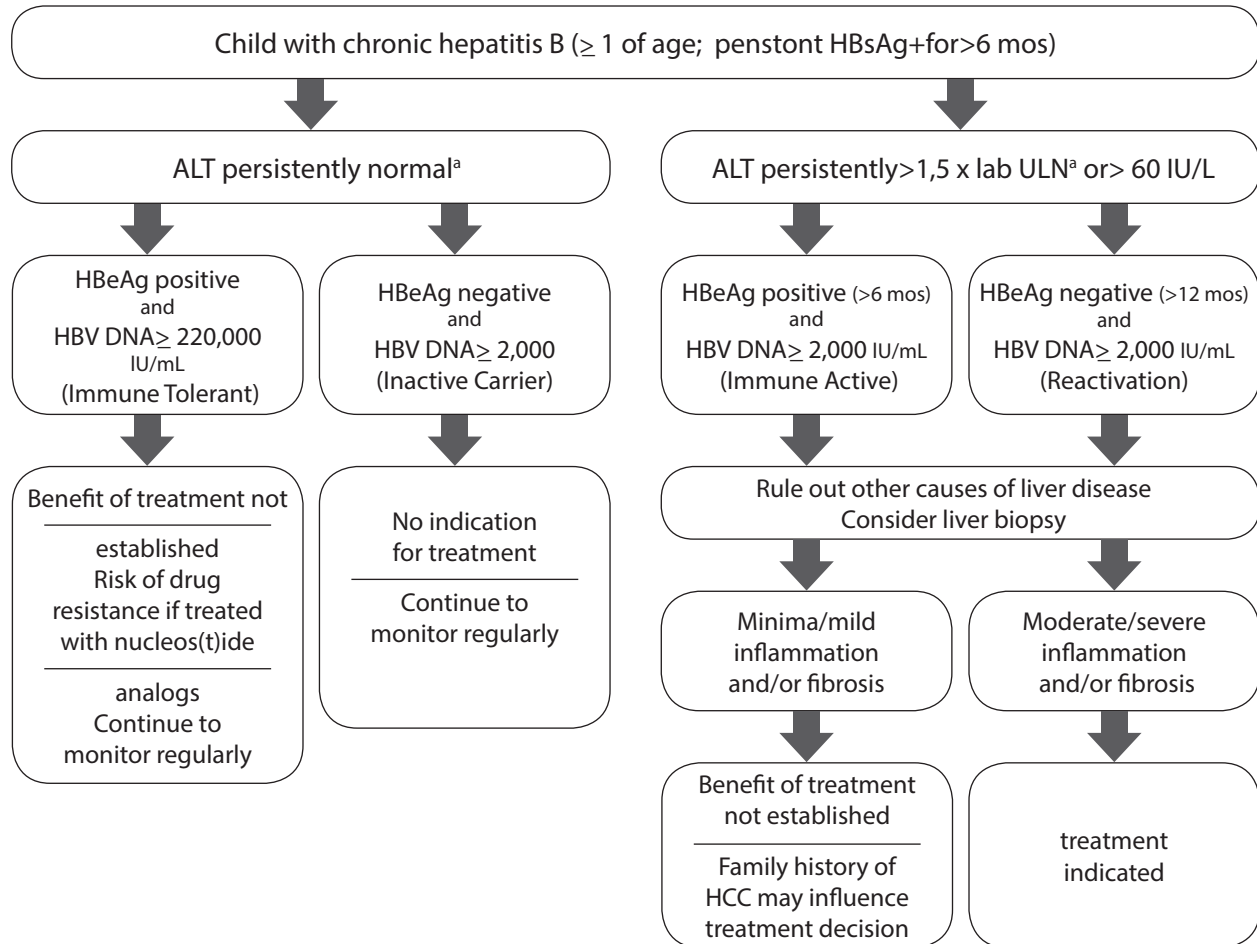


Fig. 1. Algorithm for selection of children for HBV antiviral treatment

#### درمان کودکان با ALT نرمال:

تربال تریابی های محدودی با انواع داروها در درمان این بیماران انجام شده ولی اتفاق نظر کلی دال بر عدم درمان این بیماران است. گروه های خاصی که درمان برایشان در نظر گرفته می شود: این گروه از بیماران بدون در نظر گرفتن پارامترهای بار ویروس و میزان ALT بهتر است درمان شوند و بر اساس جدول زیر انتخاب می گردند.

## **Table 2. Special Circumstances in Which Elther Temporary or Long-Term Treatment of Children With Chronic HBV Infection Should be Strongly considered**

- 
- Rapid deterioration of liver synthetic function
  - Cirrhosis(compensated or decompensated)
  - Glomerulonephritis due to HBV infection
  - Prevention or treatment of recurrent HBV infection after liver transplantation Recipient of a liver graft from an anti hepatitis B core antigen (anti HBc)-positive donor
  - Need for immunosuppression or chemotherapy
  - Presence of coinfections(HBV/HIV, HBV/ HCV, HBV/HDV)
  - Children with a strong family history of HCC who are in the immune active phase
  - Pregnant females with high viral load(>20 million IU/mL) in the third trimester, especially those who have had a previous infant with failed perinatal immunoprophylaxis
- 

تعیین ژنوتیپ ویروس در درمان کودکان الزامی نیست. اگرچه ژنوتیپ های مختلف ممکن پاسخ های درمانی متفاوتی به درمان بدهند ولی ژنوتیپ خاصی با پیشرفت بیماری همراه نیست.

داروهای رایج: این داروها شامل IFN alfa-2b و peg interferon a-2b و پنج آنالوگ نوکلئوتیدی شامل لامویدین، ادفوویر، انته کویر، تل بیوودین و تنه فوویر است. هیچ یک از این داروهای ضد ویروسی برای درمان در کودکان زیر یک سال قابل استفاده نیست و برای این گروه سنی هنوز دارویی وجود ندارد و البته نیاز به درمان در این افراد نیز بسیار کم می باشد.

## رویکرد بالینی به درمان هپاتیت C دکتر صدیقه امینی رنجبر<sup>۱</sup>

### مقدمه:

کنترل هپاتیت C ظرف پنج سال اخیر به دلیل ورود داروهای جدید تغییر نموده است. قدرت افزایش ریشه کنی آن با درمان های جدید، شانس کاهش شدت بیماری کبدی و انتشار به دیگران و در بعضی از موارد بازگشت سیروز افزایش پیدا کرده است. لازم به ذکر است که بیشتر تجارب درمانی در بالغین انجام گرفته است اگرچه جواب به درمان و پیش آگهی بیماری با یا بدون درمان در کودکان بهتر و عوارض دارویی نیز نسبت به بزرگسالان کمتر است.

هدف از درمان کاهش مرگ و میر و کاهش عوارض ناشی از بیماری مزمن کبدی شامل بیماری کبدی لاعلاج و کانسر کبدی با رسیدن به حذف همیشگی ویروس از خون ظرف ۶ ماه بعد از قطع دارو می باشد (sustained viral response (SVR). درمان کلیه کودکان مبتلا به هپاتیت C به غیر از کسانی که طول عمرشان کمتر از دوره درمان می باشد، توصیه شده است. درمان هپاتیت C بر اساس انتخاب درست بیمار و تشخیص صحیح آن با استفاده از روش های سرولوژیک غیر تهاجمی و بیوپسی کبد انجام می گیرد.

### روش انتخاب بیمار:

۱- گروهی که درمان آنها مورد توافق همگان است:

- بیماری کبدی قابل جبران
- آنزیم های کبدی غیر طبیعی
- وجود فیبروز پیشرفته و نشانه های هپاتیت مزمن در بافت شناسی
- احتمال همکاری بالای بیمار

۲- گروهی که در مورد درمان آنها به طور فردی باید تصمیم گرفته شود:

سن کمتر از ۱۸ سال، آلانین ترانس آمیناز همیشه نرمال، هپاتیت حاد C، عفونت هم زمان با ویروس ایدز، بیماری مزمن کلیوی، تداوم استفاده از الکل و یا مواد افیونی تزریقی، سیروز غیر جبران شده، پیوند کبد و تغییرات خفیف هیستولوژی

۳- گروهی که منع درمان دارند:

سن کمتر از ۳ سال، بیماری شدید هم زمان از جمله نارسایی قلب و هیپرتیروئیدیسم، افسردگی ماژور، هپاتیت اتوایمیون، پیوند عضو، حاملگی و یا عدم امکان استفاده از داروهای ضد حاملگی

روش به کارگیری یافته های تشخیصی در درمان

اندازه گیری مقدار RNA و ویروس و بیوپسی کبد در کلیه بیماران

بیماران با ژنوتیپ یک:

در موارد عدم وجود فیبروز احتیاج به درمان نیست.

در صورت وجود فیبروز و رای فضای پورت درمان با پگ اینترفرون و ۱۲۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم ریباویرین روزانه انجام می شود.

۱. دانشگاه علوم پزشکی کرمان

RNA ویروس ۱۲ هفته بعد از درمان اندازه گیری می شود.

اگر RNA ویروس به مقدار حداقل دو لوگ کاهش یابد ادامه درمان به مدت ۴۸ هفته و در صورت عدم کاهش RNA ویروس به کمتر از دو لوگ قطع درمان انجام می گیرد.

**بیماران با ژنوتیپ دو یا سه:**

درمان با استفاده از پگ اینترفرون و ۸۰۰ میلی گرم ریباویرین

ارزیابی RNA ویروس بعد از ۴ هفته

عدم وجود RNA ویروس دال بر درمان موفق و ادامه آن به مدت ۲۴ هفته است.

وجود RNA ویروس دال بر شکست درمان و قطع آن است.

**توصیه های لازم جهت جلوگیری از عوارض بیماری و دارویی:**

**• توصیه های قبل از شروع درمان**

ارزیابی واکنش های بالقوه دارویی، انجام تست هایی از جمله شمارش گلبولی، زمان پروترومبین، ترانس آمینازها، آلکالن فسفاتاز، آلبومین،

بیلی روبین، هورمون محرک تیروئید، ژنوتیپ ویروس و لود ویروس

**• توصیه های حین درمان**

تماس تلفنی و یا ویزیت سرپایی از نظر عوارض دارویی

چک شمارش گلبولی، کراتینین و تست های کبدی بعد از ۴ هفته

انجام تست محرک تیروئید هر ۱۲ هفته یک بار

قطع درمان در صورت افزایش ۱۰ برابری آلانین ترانسفراز ظرف ۴ هفته از درمان

انجام تست های کمی لود ویروس بعد از ۴ هفته از شروع و پایان درمان و ۱۲ هفته متعاقب کامل شدن درمان و ۲۴ هفته بعد از قطع درمان

**• توصیه های بعد از قطع درمان**

بررسی از نظر عود و یا عفونت مجدد فقط در گروه با ریسک بالا

سونوگرافی و اندازه گیری آلفا-فتوپروتئین سالی دوبار در کسانی که فیبروز پیشرفته دارند

بررسی سایر علل هپاتیت در کسانی که به طور مداوم تست های کبدی غیر طبیعی دارند

**انواع رژیم های دارویی:**

**تک درمانی:** در حال حاضر توصیه نمی شود لذا درمان انتخابی در بالغین و کودکان ترکیب درمانی است.

استفاده از پگ-اینترفرون به تنهایی در کودکان با ژنوتیپ ۲ و ۳ بهتر از بالغین پاسخ می دهد.

**ترکیب درمانی:**

\* رژیم خوراکی (ریباویرین به میزان ۸۰۰-۱۲۰۰ میلی گرم روزانه در بالغین و در کودکان به میزان ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم

وزن بدن روزانه) و تزریقی (پگ-اینترفرون به میزان ۱۸۰ میکروگرم در بالغین و در کودکان به میزان ۱/۵ میکروگرم به ازای

هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی هفتگی) در آمریکا در کودکان به کار می رود. Rebetol و Intron A ترکیب باریباویرین

به مدت ۱۲ هفته که تاکنون فقط در بالغین به کار رفته اند.

\* Sofosbuvir و Simeprevir عوامل ضد ویروس جدید همراه با پگ- اینترفرون به خصوص در ژنوتیپ یک به مدت ۱۲ هفته مورد استفاده قرار می گیرند.

\* رژیم فاقد اینترفرون با استفاده از داروهای ضد ویروس با یا بدون ریباویرین

#### عوامل پیش بینی کننده پاسخ بهتر به درمان:

عدم وجود سیروز، جنس زن، عدم وجود چاقی، کوتاه بودن دوره بیماری (حاد بودن)، لود پایین ویروس، ژنوتیپ ۲ و ۳، پاسخ زودرس سرولوژیک ظرف ۱۲ هفته از شروع درمان و کودکان (احتمال پاک شدن خود به خودی ویروس تا سن ۱۹ سالگی ۴۵ درصد است).

## واکسیناسیون در بیماران کبدی قبل و بعد از عمل پیوند کبد دکتر سید محسن دهقانی<sup>۱</sup>

مقدمه: اگرچه واکسیناسیون بهترین راه پیشگیری از عفونت‌ها می‌باشد، خیلی از بیماران با نقص ایمنی پاسخ مناسبی به واکسن نمی‌دهند. از طرف دیگر به دنبال مصرف واکسن‌های ویروسی زنده ممکن است ویروس ضعیف شده در بدن این افراد تکثیر یافته و موجب بیماری شود. به همین دلیل استفاده از این واکسن‌ها در افراد با نقص ایمنی ممنوع است.

ریسک گرفتن عفونت و عدم توانایی پیشگیری از آن توسط واکسن رابطه مستقیم با سطح سرکوب ایمنی دارد. عواملی که در این امر موثرند، عبارتند از: بیماری زمینه‌ای، وجود پس‌زدگی گرفت و مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی بعد از پیوند کبد. کودکان کاندید پیوند کبد اغلب زمانی را در لیست انتظار به سر می‌برند که فرصت مناسبی برای واکسیناسیون می‌باشد. اگرچه پاسخ به واکسن در برخی از این بیماران مناسب نیست اما بهتر از زمانی است که واکسیناسیون بعد از پیوند انجام شود. حداقل فاصله توصیه شده بین واکسن‌های ویروسی زنده و پیوند، ۴ هفته می‌باشد. استفاده از واکسن‌های غیر زنده بعد از پیوند کبد بلامانع است و اکثر مراکز ۳-۶ ماه بعد از پیوند کبد واکسیناسیون را شروع می‌کنند هر چند مقداری نگرانی در مورد ایجاد پس‌زدگی به دنبال واکسن وجود دارد.

**واکسن سه گانه:** در کودکان کاندید پیوند کبد و بعد از آن مطابق برنامه ایمن سازی روتین کشوری انجام می‌شود.

**واکسن فلج اطفال:** واکسن از نوع تزریقی مطابق برنامه روتین کشوری انجام می‌شود ولی نوع خوراکی نباید در کودکان کاندید پیوند کبد و یا بعد از آن استفاده شود.

**واکسن پنوموکوک:** تمام کودکان کاندید پیوند کبد باید واکسینه شوند.

**واکسن هموفیلوس آنفلوانزا:** مطابق برنامه روتین کشوری انجام می‌شود.

**واکسن مننگوکوک:** در افرادی که ریسک فاکتور گرفتن این عفونت را دارند، توصیه می‌شود.

**واکسن آنفلوانزا:** یک عفونت شایع در گیرندگان پیوند عضو می‌باشد. موربیدیتی و مورتالیتی بیشتری دارد و شانس پس‌زدگی عضو را زیاد می‌کند. واکسیناسیون سالانه آن برای تمام کودکان کاندید پیوند کبد و بعد از آن توصیه می‌شود اما مصرف واکسن زنده اینترانازال ممنوع است. واکسیناسیون اعضای خانواده و پرسنل بیمارستان نیز توصیه می‌شود.

**واکسن هپاتیت ب:** تمام بیماران کاندید پیوند کبد باید واکسینه شوند.

**واکسن هپاتیت آ:** در تمام بیماران کاندید پیوند با بیماری مزمن کبدی توصیه می‌شود.

**واکسن سرخک اوربون سرخجه:** این عفونت‌ها بعد از پیوند شایع نیست ولی شدید است. اگرچه این واکسن‌ها بعد از یک سالگی موثرترند ولی در بیماران کاندید پیوند کبد می‌توان از ۶ ماهگی شروع کرد و اگر بیمار تا سن یک سالگی پیوند نشد یک دوز دیگر که حداقل ۴ هفته از اولی فاصله داشته باشد، تزریق می‌شود. بهتر است بین این واکسن و پیوند کبد حداقل ۴ هفته فاصله باشد. بعد از واکسیناسیون و قبل از پیوند کبد اندازه گیری تیتر آنتی بادی توصیه می‌شود.

**واکسن آبله مرغان:** افراد در معرض خطر باید قبل از پیوند واکسینه شوند و رعایت ۳ ماه فاصله تا زمان پیوند کبد توصیه می‌شود. واکسن سیتومگالو ویروس در دست تحقیق است.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز

منابع:

1. Danzinger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S258-262.
2. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know? *Am J Transplant* 2008; 8 (1): 9-14.
3. Advisory Committee on Immunization Practices. Summary Report, February 22-23, 2012. <file://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-feb12.pdf>.
4. Dehghani SM, Shakiba MA, Ziaeyan M, et al. Vaccination status in pediatric liver transplant candidates. *Pediatr Transplantation* 2009; 13 (7): 820-822.
5. Serrano B, Bayas JM, Bruni L, et al. Solid organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine* 2007; 25 (42): 7331-7338.
6. Dehghani SM, Shakiba MA, Ziaeyan M, et al. Evaluation of immunity status to routine vaccination in pediatric liver transplant candidates. *Turk J Gastroenterol* 2014, 25 (Suppl 1): S26-S31.

## درمان بیماری ویلسون دکتر غلامرضا یوسفی<sup>۱</sup>

**داروها:** در این بیماری نیاز به درمان مادام‌العمر می‌باشد که در دو مرحله انجام می‌شود. در ابتدا باید کاهش و دفع مس تجمع یافته در بافت‌ها صورت گیرد. سپس باید از تجمع مجدد مس در بافت‌ها جلوگیری شود.

**پنی سیلامین:** دارویی است که به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود، در صورتی که با غذا مصرف شود، جذب آن تا ۵۰٪ کاهش می‌یابد و نیز زمان مصرف یک ساعت قبل و یا دو ساعت بعد از غذا است. نیمه عمر آن ۷-۱۷ ساعت است و ۸۰٪ از طریق کلیه دفع می‌شود. در بالغین و افراد با وزن بیشتر از ۴۵ kg، با مقدار ۴۵۰-۵۰۰ mg در ۲ تا چهار دوز منقسم تجویز می‌شود (۳۵-۲۰ mg/kg/d). درمان برای کودکان با وزن کمتر از ۴۵ kg با دوز ۵ mg/kg یا ۲۵۰ kg/d شروع می‌شود و سپس مقدار آن تا حداکثر ۱۰۰۰ mg/d افزایش می‌یابد. در مرحله نگهدارنده (معمولاً بعد از ماه ۴-۶)، مقادیر کمتر دارو (۷۵۰-۱۰۰ mg/d) کافی است. در کودکان مقادیر ۲۰ mg/kg/d (گرد شده به نزدیکترین ضریب ۲۵۰ mg) کافی است. بهبود بالینی در بیماران با بیماری پیشرفته کبدی، معمولاً در مدت ۲-۶ ماه مشاهده می‌شود، حتی فیبروز پیشرفته و سیروز نیز ممکن است با درمان طولانی مدت قابل برگشت باشد. تا زمانی که بهبود پیشرونده در سمپتوم‌ها و تست‌های کبدی مشاهده می‌شود، نیازی به تکرار بیوبسی کبد نیست.

**عوارض جانبی و مدیریت آن‌ها:** دی پنی‌سیلامین عوارض زیادی دارد و در ۵٪ بیماران ممکن است، درمان قطع گردد. در بیمارانی که شرح حالی از بیماری کلیوی، ترومبوسیتوپنی شدید و درگیری اتوایمیون دارند بهتراست از درمان‌های دیگر استفاده شود. واکنش متقاطع نسبت به پنی سیلین ممکن است رخ دهد و بهتر است در بیماران با آلرژی به پنی سیلین، با احتیاط تجویز شود. واکنش‌های حساسیتی زودرس (در مدت ۳-۱ هفته از زمان شروع درمان) با تب، بثورات جلدی، لنفادنوپاتی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و پروتینیوری مشخص می‌شوند. در این بیماران باید درمان قطع شود و از آلترناتیو دیگری مثل تری انتین استفاده گردد. قبل از دستیابی به درمان‌های آلترناتیو در این بیماران از حساسیت زدایی desensitization استفاده می‌شود. عوارض دیررس ممکن است در طی ماه‌ها تا سال‌ها بعد از شروع درمان ایجاد شود. ظهور پروتینیوری ممکن است، پیش‌آهنگ شروع سندرم نفروتیک (MCN و MCNS) باشد، در این مرحله باید درمان قطع گردد. هرچند که دفع پروتیین تا ۲ g/d ممکن است علامتی ایجاد نکند، البته ممکن است بهبود پروتینیوری در مدت ۲-۱ yr بعد از قطع درمان رخ دهد. (به طور متوسط ۷ ماه)، البته در WD درگیری توبولار فانکونی، آمینواسیدوری، RTA، اختلال در باز جذب فسفات، نفروکلسینوز و سنگ‌های کلیوی مشاهده می‌شود. یک عارضه شدید درمان ایجاد Crescentic GN است. عوارض دیررس دیگر شامل گودپاسچر، توکسیسمیتی مغز استخوان شامل ترومبوسیتوپنی یا آنمی آپلاستیک، میاستنی گراویس، پلی میوزیت و هیپاتوتوکسیسمیتی، از دست رفتن حس چشایی و سندرم شبه لوپوس (هماچوری، پروتینیوری، positive ANA) می‌باشند. عوارض پوستی شامل لیکن پلان، استوماتیت آفتی و Cutis Laxa) است. آنمی آپلاستیک یک عارضه نادر می‌باشد ولی ممکن است که با قطع درمان قابل برگشت باشد. تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی از عوارض وابسته به دوز ناشی از تحریک معده می‌باشد که با کاهش مقدار دارو شدت آن‌ها کاهش می‌یابد. وضعیت نورولوژیک و سمپتوم‌های آن‌ها ممکن است با مصرف دارو تشدید شود ولی تقریباً ۱۰٪ بیماران زوال نورولوژیک خواهند داشت،

۱- فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد کودکان

همچنین سمپتوم‌های نورولوژیک جدیدی ممکن است ظاهر شوند. اگر چه بعضی از بیماران با ادامه درمان بهبود می‌یابند ولی توصیه بر آن است که با بدتر شدن سمپتوم‌های نورولوژیک از یک آلترناتیو استفاده شود. (به غیر از موارد از دست رفتن حس چشایی) داروی توصیه شده تری‌انتین می‌باشد ولی بهتر است استات روی نیز به درمان اضافه شود (با چندین ساعت فاصله از چلاتورها). ترکیب این دو دارو ممکن است احتمال ایجاد آنمی سیدروبلاستیک را افزایش دهد، بنابراین باید کنترل دقیق Hb انجام شود و در صورت کاهش Hb، روی قطع شود. دی پنی سیلامین، باعث غیر فعال شدن پیریدوکسین می‌شود، لذا جهت پیشگیری از کمبود پیریدوکسال فسفات، باید مقادیر کم پیریدوکسین ۲۵ mg/d تجویز شود.

کنترل بیماران درمان شده با پنی سیلامین: کمپلیانس دارو یک مسئله مهم در کودکان است که با اندازه گیری دفع ۲۴ ساعته مس اداری یا وجود D - پنی سیلامین در ادرار مشخص می‌شود با افزایش دفع D-پنی سیلامین در ادرار مقدار دفع مس ادرار نیز افزایش می‌یابد. بالا بودن آمینوترانسفرازهای سرمی به معنای نداشتن کمپلیانس نیست، چون در ۱/۳ موارد با وجود درمان کافی مقادیر این آنزیم‌ها بالا است. هدف اولیه دفع مس ادراری به مقدار ۲۰۰۰ mcg/d است که با کاهش ذخایر مس، مقدار آن کاهش یافته و در مدت ۴-۶ ماه به ۵۰۰ mcg/d می‌رسد، با برداشتن مقادیر اضافی مس، می‌توان وارد مرحله نگهدارنده درمان شد ولی قبل از این مرحله بیمار باید از نظر بالینی خوب و پایدار باشد. مقادیر آمینوترانسفرازها و عملکرد کبدی و غلظت مس باند نشده به سروپلاسمین و غلظت مس ۲۴ ساعته ادرار در زمان درمان در محدوده ۵۰۰-۲۰۰ mcg/d (در طی اندازه گیری‌های مکرر) نرمال باشد، اغلب بیماران برای رسیدن به این مرحله به ۵-۱۰ yr زمان نیاز دارند. در مدت درمان باید serum Cr, U/A, CBC را ماهانه در سه ماه اول، سپس هر سه ماه یک بار برای نه ماه بعدی و بعد دوبار در سال چک کرد. در صورتی که  $WBC < 3000$ ،  $Neut < 2000$ ،  $plt < 120000$  باشد و یا یک کاهش یکنواخت در آن‌ها در طی سه تست متوالی مشاهده شود و (حتی اگر مقادیر آنها بالاتر از مقادیر ذکر شده باشد) باید درمان قطع گردد. در بیماران با هیپرتانسیون پورت و هیپراسپلنسیسم، ممکن است تعداد پلاکت‌ها قبل از شروع درمان پایین باشد، تعدادی از این بیماران ممکن است، درمان را تحمل کنند، لذا این بیماران را باید به صورت انفرادی بررسی کرد. این بیماران باید به صورت دوره ای برای کمبود آهن کنترل شوند. در موارد زیر باید درمان با پنی سیلامین متوقف گردد: پروتیینوری بیشتر از ۲+ در آزمایش ادراری (dipstick)، گلبول قرمز یا کست گلبول سفید در معاینه میکروسکوپی ادرار بیشتر از نه عدد گلبول قرمز در هر HPF. در این موارد بهتر است تری انتین شروع شود، اگر چه تعدادی از پزشکان در صورتی که مقدار پروتئینوری بیشتر از ۱ g/d نباشد و وضعیت بیمار پایدار باشد، درمان با پنی سیلامین را ادامه می‌دهند ولی اگر مقدار پروتئینوری بیشتر از ۲ g/d باشد و یا فیلتراسیون گلومرولی کاهش یابد، درمان باید برای همیشه قطع گردد. مقدار دارو در زمان جراحی باید در محدود ۵۰-۲۵٪ مقدار قبل از جراحی باشد. در زمان حاملگی مقدار دارو باید در حد ۵۰-۲۵ درصد قبل از حاملگی باشد (خصوصاً در سه ماه سوم).

تری انتین: Trientine تری انتین یک چلاتور است و در بیمارانی که پنی سیلامین را تحمل نمی‌کنند و همچنین برای درمان اولیه استفاده می‌شود. مقدار معمول دارو در کودکان ۲۰ mg/kg/d، گرد شده به نزدیکترین ضریب ۲۵۰ mg در دو یا سه قسمت است. مصرف دارو باید یک ساعت قبل و یا دو ساعت بعد از مصرف غذا باشد این دارو در دمای بالای محیط پایدار نیست. اثر دارو در درمان WD برابر پنی سیلامین است. مقدار متوسط آن برای پاسخ بالینی مناسب ۲۰۰۰-۱۰۰۰ mg/d است.

عوارض جانبی: عوارض آن نسبت به پنی سیلامین کمتر است. واکنش‌های افزایش حساسیتی و پان سیتوپنی نادر هستند. تشدید عوارض نورولوژیک با تری انتین دیده شده است ولی شیوع آن نسبت به دی پنی سیلامین کمتر است. در بیماران با سیروز صفراوی

اولیه، گاستریت هموراژیک، فقدان حس چشایی و راش گزارش شده است. در موارد نادری آنمی سیدروبلاستیک قابل برگشت نیز رویت شد. تری انتین چلاتور آهن هم هست و باید از تجویز هم‌زمان با آهن اجتناب شود زیرا منجر به تشکیل کمپلکس آهن با تری انتین می‌شود که توکسیک است.

کنترل درمان با تری انتین: کنترل آن مشابه پنی سیلامین است که با اندازه گیری دفع مس ادرار ۲۴ ساعته تعیین می‌شود که باید در محدوده ۲۰۰-۵۰۰ mcg/d باشد. نرمال شدن مس باند نشده به سرو لوپلاسمین کمتر از ۱۵ mg/d از عوامل دیگر در تعیین درمان موثر است. بیماران باید برای کمبود آهن کنترل شوند. در صورتی که نیاز به مصرف مکمل آهن باشد، باید آن را در دوره‌های کوتاه مدت تجویز کرد و بین تجویز آهن و تری انتین باید حداقل دو ساعت فاصله باشد. افزایش آمینو ترانسفرازها در مدت درمان ممکن است نشانه‌ای برای نداشتن کمپلیانس باشد. در حاملگی دارو تا ۵۰-۲۵ درصد کاهش می‌یابد.

زینک خوراکی: روی باید حداقل یک ساعت با غذا و نوشابه فاصله داشته باشد. اثر دارو اغلب مربوط به مرحله نگهدارنده بعد از درمان با چلاتورها می‌باشد. روی در بیمارانی که به دنبال درمان با پنی سیلامین سمپتوم‌های نورولوژیک آن‌ها افزایش یافته، در زمان حاملگی و یا در کودکان کم سن، به عنوان درمان اولیه به کار رفته است.

- آمونیوم تترانیوم مولیبدات: این دارو در روده جذب مس را کاهش می‌دهد و در پلاسما با مس باند می‌شود و در بیمارانی که سمپتوم‌های نورولوژیک دارند، موثرتر است.





کستاز

## علل کلستاز خارج کبدی دکتر مجید افلاطونیان<sup>۱</sup>

کلستاز را می‌توان اختلال در ترشح صفرا تعریف کرد که می‌تواند ناشی از اختلال در تولید صفرا یا انتقال از غشای سلولی و یا انسداد مکانیکی در مجاری صفراوی باشد. نتیجه کلستاز تجمع مواد دفعی صفرا داخل سرم می‌باشد. افزایش بیلی روبین کونژوگه نشانه غالب در اکثر کلستازهای نوزادی می‌باشد.

### علل کلستاز نوزادی:

کلستاز نوزادی را می‌توان به دو گروه کلی داخل و خارج کبدی تقسیم کرد.

علل خارج کبدی شامل:

- آترزی مجاری صفراوی
- کیست مجاری صفراوی
- سندرم صفراوی غلیظ شده
- سنگ صفراوی
- تومور
- کلانژیت اسکروزان صفراوی نوزادی
- پارگی خودبه خودی مجاری صفراوی

### آترزی مجاری صفراوی:

بیماری ایدیوپاتیک پیشرونده مجاری خارج کبدی است که با انسداد مجاری خارج کبدی خود را نشان می‌دهد، مانند علل دیگر انسداد خارج کبدی تشخیص سریع بیماری دارای اهمیت است و با درمان به موقع پروگنوز بیماری بهتر خواهد شد. با این حال اکثر موارد آترزی صفراوی در آینده نیاز به پیوند خواهند داشت.

نوزادان مبتلا به آترزی در ابتدا سالم به نظر می‌رسند و به تدریج در طول هشت هفته اول زندگی دچار زردی پیشرونده می‌شوند. تظاهرات دیگر شامل مدفوع بی رنگ، کبد سفت و بزرگ و طحال بزرگ می‌باشد. تظاهرات آزمایشگاهی شامل افزایش زردی مستقیم، افزایش متوسط آنزیم‌های کبدی و افزایش نا متناسب GGT می‌باشد.

### کیست مجاری صفراوی:

کیست مجاری صفراوی از علل نادر ولی قابل درمان زردی مستقیم می‌باشد. معمولاً به عنوان کیست کله دوک شناخته می‌شوند و شامل پنج نوع می‌باشد. به غیر از زردی، بیماران با درد شکم، توده و استفراغ مراجعه می‌کنند. تشخیص با سونوگرافی، MESP و ERCP و کلانژیوگرافی حین عمل داده می‌شود. درمان بسته به نوع کیست و انسداد مجرا است ولی اکثراً نیاز به جراحی و برداشتن کیست می‌باشد. در بعضی موارد کیست از طریق سونوگرافی جنینی قبل از تولد شناخته می‌شود و ممکن است بعضی از این بیماران بدون علامت باشند. درمان موارد بدون علامت در قبل از یک ماهگی نتیجه بهتری نسبت به جراحی بعد از یک ماهگی داشته است.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

### پارگی خودبه خودی مجاری صفراوی:

پارگی خود به خودی مجاری صفراوی که در محل اتصال مجرای سیستیک با مجرای مشترک ایجاد می شود، زمانی اتفاق می افتد که به دلایل نامشخص مجرای مشترک بسته شود. بیماران معمولاً مختصر زرد هستند و وزن گیری نامناسب است و شکم به علت آسیت متسع می باشد. مدفوع کم رنگ و ادرار پررنگ دارند. یافته آزمایشگاهی مربوط به انسداد مجاری صفراوی مختصری افزایش یافته است. در پاراسنتز مایع آسیت صفرا دیده می شود. با اقدام جراحی مناسب پیش آگهی خوب می باشد.

### کلانژیت اسکروزان نوزادی:

با استفاده از کلانژیوگرافی مستقیم در این گروه سنی، این بیماری بیشتر تشخیص داده می شود. شیرخواران با افزایش زردی مستقیم و هپاتواسپلنومگالی و ادرار تیره خود را نشان می دهند ولی برخلاف آترزی، مدفوع بی رنگ نیست. معمولاً آنومالی همراه ندارند. تغییرات بافت شناسی قابل افتراق از انسداد نیست. ERCP روش تشخیص اصلی این بیماری می باشد.

### Reference:

1. uptodate.
2. Robert wyllie, pediatric gastrointestinal and liver disease, Fifth Edition

## درمان کلستاز خارج کبدی دکتر شاه صنم غیبی<sup>۱</sup>

کلانژیوپاتی انسدادی واژه مناسب تری برای کلستاز خارج کبدی است. کلانژیوپاتی انسدادی به دو دسته کیستیک و غیر کیستیک تقسیم می شود که فرم کیستیک به انواع کیست کلدوک اطلاق می گردد در حالی که کلانژیوپاتی انسدادی غیر کیستیک به دو دسته جنینی و نوزادی تقسیم می شود. کلانژیوپاتی انسدادی که از دوران جنینی شروع می شود معمولاً با عوارض دیگری از جمله سایتوس اینورسوس، مالروتاسیون، ناهنجاری کمپلکس قلبی و پلی اسپلنی همراه است. شروع انسداد بعد از تولد می تواند ناشی از عفونت یا ایمنی باشد. سونوگرافی شکم برای تشخیص کلانژیوپاتی انسدادی کمک کننده است و می تواند کیست کلدوک، کیسه صفرا کوچک و یا آترتیک، نشان طناب سه گوش (Triangular cord sign) را مشخص نماید. اسکن هیپاتوبیلیری با تکنسیوم نشان دار شده با ایمینودیاستیک اسید (اسکن HIDA) یک تست حساس برای تشخیص کلانژیوپاتی انسدادی می باشد ولی اختصاصی نیست و نیز انتظار ۵ روزه برای دریافت فنوباربیتال قبل از انجام آن از ارزش آن می کاهد. بیوپسی کبد یک وسیله با ارزش برای ارزیابی بیماری های هیپاتوبیلیری نوزادی می باشد و در کلانژیوپاتی انسدادی پرولیفراسیون مجاری صفراوی، پلاک های صفراوی و ادم پری لبولر رویت می شود در حالی که لبول های کبدی سالم مانده اند.

هر نوزاد مشکوک به آترزی مجاری صفراوی باید تحت کلانژیوگرافی مستقیم در حین انجام لاپاروتومی تجسسی قرار گرفته و در صورت عدم درناژ صفرا، عمل کازایی یا هیپوتوپورتوانتروستومی انجام گیرد. به طور کلی درمان آترزی صفراوی جراحی است. از نظر ماکروسکوپی سه نوع آترزی صفراوی وجود دارد. در تیپ I فقط قسمت دیستال مجرای صفراوی مشترک بسته است. در تیپ II فقط مجرای صفراوی هیپاتیک بسته است ولی کیسه صفرا و مجرای صفراوی مشترک سالم هستند. در تیپ III که شایع ترین فرم می باشد مجاری صفراوی راست و چپ و کیسه صفرا تا نقطه ورود به کبد کاملاً بسته است و یا وجود ندارد و پورتا هیپاتیس با نسج فیبروتیک جایگزین شده است. این نسج باید تا ناف کبد برداشته شده و سپس لوپ Y شکل (Roux-en-Y) از ژژنوم به ناف کبد دوخته شود و پورتوانتروستومی انجام می شود (پروسیجر کازایی). میزان بهبود بیماری بعد از عمل، با توجه به سن کودک در زمان عمل، نوع آترزی صفراوی و تجربه جراح از ۱۰ تا ۹۰ درصد متفاوت است. موفقیت عمل کازایی در صورتی که قبل از هفته هشتم عمر و توسط جراح باتجربه انجام شود و کانال های صفراوی باز بیش از ۱۵۰ میکرون قطر وجود داشته باشد، ۹۰ درصد می باشد. استفاده از استروئیدها با دوز بالا نیز با اثر ضدالتهابی و نیز با افزایش ترشح صفرا میزان بهبود را افزایش می دهد ولی یافته های بالینی کافی برای آن وجود ندارد. عوارض بعد از عمل شامل کلانژیژت راجعه، هیپرتانسیون پورت و خونریزی گوارشی نیز در پروگنوز بیماری تاثیر دارد. معمولاً در بیماران با آترزی صفراوی بعد از اصلاح آترزی نیز التهاب در مجاری داخل کبدی ادامه می یابد که نشان دهنده یک پروسه دینامیک با درگیری کل سیستم صفراوی است و این وضعیت در نهایت منجر به هیپرتانسیون پورت و سایر عوارض کلستاز مزمن می شود. ایده استفاده از کورتیکواستروئیدها با دوز بالا نیز از همین جا منشا گرفته است. یکی از عوارض مهم بعد از عمل کازایی کلانژیژت راجعه می باشد که در ۵۰ درصد بیماران دیده می شود و ممکن است با علائم تب، افزایش زردی و یا علائم سپسیس خود را نشان دهد. باید با کشت خون، کشت مایع آسیت و یا نمونه بیوپسی کبد، میکروارگانیزم و آنتی بیوتیک مناسب را تعیین و برای

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش کودکان، مرکز تحقیقات چاقی مادر و کودک دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۱۴ روز تجویز کرد. پیپتازوبکتام آنتی بیوتیک توصیه شده است. درجاتی از هیپرتانسیون پورت حداقل در ۵۰ درصد این بیماران وجود دارد ولی ۱۰ تا ۱۵ درصد آنها با خونریزی گوارشی مراجعه می کنند که ضرورت آندوسکوپی و باند لیگاسیون را می رساند. این کودکان عوارض ناشی از تجمع مواد توکسیک در بدن (خارش، زردی)، کمبود ویتامین های محلول در چربی، سو تغذیه و اختلال رشد به علت دفع چربی، آسیت، هیپراسپلنسم، خونریزی از واریس های مری ناشی از هیپرتانسیون پورت و در نهایت بیماری پیشرفته کبدی پیدا خواهند کرد که نیازمند پیوند کبد است.

برای تمام کودکانی که هیپاتوپورتوآنتروستومی انجام شده است، باید بعد از عمل فنوباریتال با دوز ۵-۷ mg/kg/day برای القای آنزیمی میکروزومال تجویز شود. ویتامین های محلول در چربی و اورسودوکسی کولیک اسید (UDCA: ۱۵-۲۵mg/kg) استفاده گردد که UDCA هم به ترشح صفرا در صورت وجود مجاری باز کمک می کند و هم باعث کاهش کلسترول می شود. در کودکان با آترزی صفراوی که پیوند کبد نشده اند، احتمال سیروز و نیز هیپاتوسلولار کارسینوما وجود دارد که در این صورت پیوند کبد درمان انتخابی می باشد.

## علل کلستاز داخل کبدی دکتر حسین صانعیان<sup>۱</sup>

کلستاز به توقف جریان صفرا در کانالیکول‌های صفراوی گفته می‌شود که عمدتاً با افزایش بیلی روبین کونژوگه سرم به بیش از 2 mg/dl و نیز افزایش بیلی روبین کونژوگه به بیش از ۲۰٪ بیلی روبین توتال مشخص می‌شود.

از اهداف اولیه در ارزیابی کلستاز نوزادی تمایز اختلالات خارج و داخل کبدی هستند. تاریخچه فامیلی، سیر بالینی قبل و بعد از تولد، معاینه فیزیکی، یافته‌های آزمایشگاهی و مطالعات تصویربرداری به تمایز اختلالات داخل کبدی از انسداد خارج کبدی کمک می‌کند. از جمله علل کلستاز خارج کبدی می‌توان به آترزی مجاری صفراوی، کیست کلدوک، پرفوراسیون خودبه‌خودی مجاری صفراوی خارج کبدی و صفرای تغلیظ شده یا سندرم پلاک صفراوی اشاره کرد.

کلستاز داخل کبدی را به دو گروه تقسیم می‌کنند:

الف- از علل کلستاز داخل کبدی بدون تغییرات مرفولوژیک مجاری صفراوی داخل کبدی می‌توان به هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی، عفونت‌ها، خطاهای متابولیک (مثل گالاکتوزمی)، کمبود a1 آنتی تریپسین و CF اشاره کرد.

ب- از جمله علل داخل کبدی با تغییرات مرفولوژیک مجاری صفراوی داخل کبدی می‌توان به کاهش تعداد مجاری صفراوی بین لوبولی اشاره کرد که به دو نوع سندرمی (آلاژیل) و غیر سندرمی تقسیم می‌شود.

سندرم آلاژیل با کاستی مجاری صفراوی داخل کبدی همراه بوده و تظاهر بالینی مختلفی دارد. این بیماری نادر با شیوع یک در صد هزار نفر و بیشتر به علت جهش در ژن JAG1 یا NOTCH2 بروز می‌کند. معیار تشخیصی آن بر اساس کاهش یا نبودن مجاری صفراوی داخل کبدی در بیوپسی کبد همراه با سه یا بیش از ۵ معیار ماژور زیر است: کلستاز مزمن، درگیری قلبی، درگیری چشمی (امبریوتوکسین خلفی)، ناهنجاری مهره و چهره خاص. در هر بیمار با بروز زردی و درگیری قلبی هم زمان باید به تشخیص آلاژیل هم توجه کرد و بررسی‌های تکمیلی در این مورد انجام داد، چون تظاهر این بیماری بسیار متفاوت بوده و از درگیری شدید قلبی- کبدی که منجر به مرگ می‌شود تا موارد تحت بالینی متفاوت است.

کاهش مجاری صفراوی غیر سندرمیک: در گروه وسیعی از بیماری‌های متابولیک، عفونی و التهابی کبد در شیرخوارگی دیده می‌شود و شامل موارد زیر است:

۱- اختلالات ژنتیک و کروموزومی مثل سندرم داون

۲- اختلالات متابولیک مثل کمبود آلفاوان آنتی تریپسین، فیبروز کیستیک، هیپوپیتوتاریسم و اختلال سنتز اسیدهای صفراوی

۳- عفونت‌ها: عفونت مادرزادی CMV، روبلا و سیفلیس

۴- اختلالات ایمونولوژیک: GVHD، کلانژیت اسکروزان و رد مزمن آلوگرافت کبدی

۵- سایر اختلالات: سندرم زل و گر و ایسکمی

۶- داروها: کوآموکسی کلاو، ACE Inhibitors، اریترومایسین INHIBITORS

۷- اختلالات ایدیوپاتیک

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

۸- اختلالات ترانسپورت صفراوی: در دیواره هیپاتوسیت‌ها پروتئین‌هایی وجود دارند که در انتقال اجزای تشکیل دهنده صفرا به داخل کانالیکول‌های صفراوی نقش دارند. تظاهرات اصلی اختلال در این تراسپورترها به صورت کلستاز می‌باشد. راه تشخیص قطعی این اختلالات بررسی موتاسیون مربوطه است. نحوه توارث آن‌ها اتوزومال مغلوب است. ( شامل بیماری بایلر یا PFIC1، PFIC2، PFIC3). در بین این اختلالات بیماری بایلر سبب علایم خارج گوارشی مانند ویزینگ، کاهش شنوایی حسی-عصبی و خون ریزی بینی ( بدون ترومبوسیتوپنی و کواگولوپاتی) می‌شود.

۹- هموکروماتوز نوزادی: یک اختلال نادر همراه با تجمع خارج کبدی آهن در بافت‌های مختلف و نارسایی کبد است. نتیجه صدمه آلوایمیون مادری با شروع داخل رحمی است. صدمه با واسطه آنتی بادی‌های مادری است و میزان عود در حاملگی‌های بعدی حدود ۹۰٪ است. شرح حال و معاینه فیزیکی برای بررسی وجود کلستاز و افتراق علل داخل کبدی از علل خارج کبدی و تمایز علل داخل کبدی کمک کننده است و در کنار آن از تست‌های آزمایشگاهی استفاده می‌شود ( شامل تست‌های سرمی کبد، تست‌های انعقادی، سونوگرافی، تست عرق، سینتوگرافی، ERCP، MRCP، بیوپسی کبد، لاپاراتومی، کلانژیوگرافی و ...).

## درمان کلستاز داخل کبدی دکتر ماندانا رفیعی<sup>۱</sup> - دکتر فریناز امیری کار

کلستاز نوزادی به افزایش طولانی مدت بیلی روبین کونژوگه تا بعد از ۱۴ روز اول زندگی گفته می شود و در آن سطح بیلی روبین کونژوگه بالای ۲ میلی گرم درصد، بیشتر از ۲۰ درصد سطح کل بیلی روبین می باشد. شیوع کلستاز نوزادی در مناطق مختلف جهان متفاوت است، به طوری که از استرالیا یک مورد در هر ۵۰۰۰ تولد زنده و در نروژ یک مورد در هر ۹۰۰۰ تولد زنده گزارش شده است، عوامل اتیولوژیک متعددی می توانند باعث درگیری سیستم هپاتوبیلیاری شده با ایجاد انسداد مکانیکی جریان صفرا یا اختلال عملکرد هپاتوسیت ها یا اختلال ناشناخته ای که در دوران کودکی اتفاق می افتد باعث انسداد کامل یک سگمان یا تمامی مجاری صفراوی خارج کبدی شود. میزان بروز آن ۱ مورد در هر ۸/۰۰۰ تا ۱۵/۰۰۰ تولد زنده تخمین زده شده است. بعد از سال ۱۹۶۸ با گسترش عمل کازایی (هپاتوپورتوآنتروستومی) بسیاری از موارد که به عنوان آترزی صفراوی غیرقابل اصلاح قلمداد می شد تبدیل به موارد قابل اصلاح با نتایج عالی گردید. هم اکنون توافق کلی وجود دارد مبنی بر این که در همه بیماران مبتلا به آترزی صفراوی باید عمل کازایی انجام شود و اگر این عمل در ۸ هفته اول عمر صورت گیرد، موفقیت (درصد برقراری جریان صفراوی) بعد از عمل بسیار خوب می باشد. بنابراین تشخیص افتراقی بین علل انسدادی و علل خارج کبدی به خصوص آترزی صفراوی و علل داخل کبدی اهمیت بسیاری دارد. علائم بالینی در همه اشکال کلستاز نوزادی مشابه همدیگر می باشند. علائمی چون زردی، مدفوع آکولیک یا هیپوکولیک، ادرار تیره، اسپلنومگالی و کاهش رشد و نمو می تواند در هر دسته دیده شود و اختصاص به بیماری خاصی ندارد. در میان تست هایی که برای افتراق این دو گروه از هم انجام می گیرد، بیوپسی کبد اهمیت فراوانی دارد. کلستاز داخل کبدی را به دو گروه تقسیم می کنند.

الف- از جمله علل کلستاز داخل کبدی بدون تغییرات مورفولوژیک مجاری صفراوی داخل کبدی می توان به هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی، عفونت ها، خطاهای متابولیک (مثل گالاکتوزمی)، کمبود a1 آنتی تریپسین و CF اشاره کرد.

ب- از جمله علل داخل کبدی با تغییرات مورفولوژیک مجاری صفراوی داخل کبدی می توان به کاهش تعداد مجاری صفراوی بین لوبولی اشاره کرد که به دو نوع سندرمی (آلاژیل) و غیر سندرمی تقسیم می شود. نارسایی کبد و سیروز یکی از علل مرگ و میر کودکان می باشد و چنانچه کودکی به این درجه از نارسایی کبد برسد به جز پیوند کبد درمان موثر دیگری نخواهد داشت. تشخیص به موقع و درمان سریع کلستاز در پیشگیری از این مشکل بسیار موثر هستند. درمان هر کدام از بیماری های ذکر شده بر اساس عامل اولیه خواهد بود. درمان خارش و سندرم نوروماسکولر دژنراتیو و هیپرتانسون پورت از اقدامات اصلی در این بیماران است.

۱. دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات سلامت کودکان

جدول ۱- علل کلستاز که نیازمند درمان طبیبی یا جراحی می‌باشد.

Cause of Cholestasis	Intervention
(Infection)bacterial or viral	Antibiotic or antiviral agents
Galactosemia	Galactose-free diet
Tyrosinemia	,Low tyrosine/phenylalanine diet -(2-nitro-4-trifluoromethylbenzol)2- 1,3-cyclohexanedione
Hereditary fructose intolerance	Fructose- and sucrose-free diet
Hypothyroidism	Thyroid hormone replacement
Cystic fibrosis	Pancreatic enzymes, ursodeoxycholic acid
Hypopituitarism	,Thyroid, growth hormone cortisol replacement
Bile acid synthetic defect	Ursodeoxycholic or cholic acid supplementation
Biliary atresia	Hepatopertoenterostomy (Kasai procedure)
Choledochal cyst	Choledochoenterostomy
Spontaneous perforation of the common bile duct	Surgical drainage
Inspissated bile in the common bile duct	Biliary tract irrigation

جدول ۲- ویتامین‌های محلول در چربی مورد نیاز در شیرخوار کلستاتیک

Vitamin	Laboratory Sign of Deficiency	Clinical Sign of Deficiency	Treatment/Prevention
Vitamin A	Retinol: retinol-binding protein <0.8 mol/mol	Xerophthalmia, keratomalacia	Vitamin A: 3,000–10,000 U/d
Vitamin D	25-Hydroxyvitamin D <14 ng/mL [ deficiency; <30 ng/mL [ insufficiency	Rickets, osteomalacia	Cholecalciferol: 800–5,000 IU/d; 1,25 OH <sub>2</sub> cholecalciferol: 0.05–0.2 µg/kg per d
Vitamin K	Prolonged prothrombin time, elevated protein in vitamin K absence	Coagulopathy	Phytonadione: 2.5–5 mg twice a week to every day
Vitamin E	Vitamin E: total serum lipid ratio <0.6 mg/g	Neurologic changes, hemolysis	TPGS: 15–25 U/kg per d; D-α tocopherol: up to 100 U/kg per d

### نتیجه گیری

ارجاع دیر بیماران، موجود نبودن یا پرهزینه بودن روش‌های آزمایشگاهی تشخیصی بیماری‌های متابولیک، مشکلات و محدودیت‌های بررسی‌های رادیولوژیک، تاخیر در حصول جواب آزمایشات پاراکلینیک، عدم دسترسی به روش‌های بررسی ایمونوهیستوشیمی نمونه‌های بیوپسی، تاخیر در انجام عمل جراحی و عوارض آن و بالاخره عدم وجود امکان پیوند برای بیماران از مشکلات تشخیصی و درمانی کودکان مبتلا به کلستاز می‌باشد. برای رفع این مشکلات اقدامات وسیعی از جمله آموزش والدین، پزشکان عمومی و متخصصین کودکان، تهیه پروتکل واحد برخورد با بیماران کلستاتیک و حمایت روانی و اقتصادی از خانواده‌های بیماران، از جمله اقدامات لازم در این زمینه است.

## بررسی حساسیت و ویژگی تست سرمی TNF آلفا در تشخیص آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی در شیرخواران زیر ۶ ماه بستری در بخش گوارش مرکز طبیبی کودکان دکتر محمد رضا فریبرزی<sup>۱</sup>، دکتر سیده معصومه هاشمی<sup>۲</sup>

کلستاز یکی از علل بستری شیرخواران و کودکان در بخش گوارش کودکان می باشد. شیوع آن یک در ۲۵۰۰ تولد زنده می باشد. بررسی علل کلستاز مهم می باشد که با تشخیص صحیح و هرچه سریع تر، درمان انجام شده تا از عوارض بعدی آن جلوگیری شود. آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی یکی از علل شایع کلستاز می باشد و حدود ۳۰ درصد موارد را تشکیل می دهد و شایع ترین علت قابل درمان کلستاز با مداخله جراحی است. شیوع آن از یک در ۸۰۰۰ تولد زنده در خاور دور و اقیانوسیه تا ۱ در ۱۵۰۰۰ تولد زنده در اروپا و آمریکای شمالی گزارش شده است. در پاتوژنز آن علل مختلفی از قبیل عوامل ژنتیک، ویروسی، علل عروقی، توکسین ها و مکانیسم ایمنی را مطرح کرده اند. تشخیص این بیماری بر مبنای شرح حال، معاینه فیزیکی و تست های آزمایشگاهی به خصوص بالا بودن مقادیر GGT، عدم ترشح ماده تکنسیم در روده در اسکن HIDA، بیوپسی کبد و تشخیص قطعی با کلانژیوگرافی حین لاپاروتومی می باشد. تشخیص به موقع این بیماری (زیر ۸ هفته) و انجام عمل جراحی کازایی از پیشرفت سریع تر عوارض نارسایی کبدی جلوگیری نموده و میزان برقراری جریان صفراوی را به ۸۰ درصد می رساند و بیمار را جهت درمان قطعی بیماری که پیوند کبد می باشد (۷۰ درصد بیماران نیاز به پیوند کبد پیدا می کنند)، در سن بالاتر آماده می کند.

با توجه به نقش واکنش های التهابی در پاتوژنز این بیماری، التهاب و انسداد مجاری صفراوی خارج کبدی، میزان سیتوکین های التهابی از قبیل اینترلوکین های ۲، ۴، ۱۰، ۱۸، اینترفرون گاما و TNF آلفا در این بیماران به طور معنی دار نسبت به سایر علل کلستاز افزایش می یابد. افزایش سطح سرمی TNF آلفا در بیماران مبتلا به آترزی مجاری صفراوی نسبت به سایر علل کلستاز می تواند در افتراق این بیماری کمک کننده باشد.

**مواد و روش ها:** نمونه های مورد مطالعه، بیماران سنین زیر ۶ ماه که به علت کلستاز در بخش گوارش بیمارستان مرکز طبیبی کودکان بستری شدند، می باشد. در طول بستری اقدامات تشخیصی جهت علل کلستاز انجام شد. بیماران به دو گروه آترزی مجاری صفراوی و سایر علل کلستاز طبقه بندی شدند. اطلاعات دموگرافیک، بیماری و پاراکلینیک در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت گردید. ۲ سی سی از خون وریدی در لوله لخته در روز اول بستری با خون گیری که جهت بررسی علل کلستاز انجام می شود، گرفته شد و جهت جدا کردن سرم آن به آزمایشگاه ارسال گردید. سرم نمونه ها پس از سانتریفوژ در دمای ۸۰- نگهداری شد. پس از گرفتن ۵۰ نمونه سطح سرمی TNF آلفا به روش Eliza اندازه گیری شده و تمامی داده های گردآوری شده در بانک اطلاعاتی نرم افزار SPSS ۲۰ ذخیره و سپس تحلیل آماری روی آن انجام گرفت. حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی و نقطه برش و صحت تست TNF آلفا با فرمول خاص آن ها محاسبه گردید و جهت متغیرهای پارامتریک ذکر شده در جدول متغیرها میانگین آن ها در دو گروه با آزمون آماری T.Test مقایسه شد و جهت متغیرهای غیر پارامتریک از آزمون mann-whitney و جهت متغیرهای دو حالتی از آزمون کای دو استفاده شده است.

۱. فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر  
۲. دستیار فوق تخصصی مراقبت های ویژه کودکان، بیمارستان کودکان مفید

نتایج: تعداد ۵۰ بیمار مبتلا به کلستاز با سن زیر ۶ ماه که جهت بررسی علل کلستاز در بخش گوارش بیمارستان مرکز طبی کودکان بستری شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. از ۵۰ بیمار، ۲۰ بیمار مبتلا به آترزی مجاری صفراوی و ۳۰ بیمار مبتلا به کلستاز با علل غیر آترزی مجاری صفراوی بودند. ۲۸ نفر (۵۶٪) پسر و ۲۲ نفر (۴۴٪) آنها دختر بودند. میانگین سن افراد در گروه آترزی ۲/۸۷ ماه (۵-۱ ماه) و در گروه غیر آترزی ۲/۶ ماه (۵-۱ ماه) بود (P=۰/۴). میانگین وزن افراد در گروه آترزی ۴/۸ کیلوگرم و در گروه غیر آترزی ۴/۴ کیلوگرم می باشد (p=۰/۲۹). میانگین قد افراد در گروه آترزی ۵۵/۲ سانتی متر و در گروه غیر آترزی ۵۴/۶ سانتی متر بود (p=۰/۶۲). در گروه آترزی از ۲۰ بیمار ۱۳ نفر (۶۵٪) پسر و ۷ نفر (۳۵٪) دختر و در گروه غیر آترزی از ۳۰ بیمار ۱۵ نفر (۵۰٪) دختر و ۱۵ نفر (۵۰٪) پسر بودند.

از ۳۰ بیمار مبتلا به کلستاز با علل غیر آترزی مجاری صفراوی ۹ نفر (۳۰٪) مبتلا به هپاتیت ایدیوپاتیک نوزادی، ۷ نفر (۲۳٪) مبتلا به کلستاز داخل کبدی فامیلیال پیشرونده (PFIC)، ۴ نفر (۱۳/۱٪) مبتلا به گالاکتوزومی، ۳ نفر (۱۰٪) مبتلا به فیروز کیستیک، ۲ نفر (۷٪) مبتلا به تیروزینمی، ۲ نفر (۷٪) مبتلا به بیماری میتوکندریال، یک نفر (۳/۳٪) مبتلا به کلستاز ناشی از تغذیه وریدی، یک نفر (۳/۳٪) مبتلا به بیماری آلاژیل و یک نفر (۳/۳٪) مبتلا به بیماری گوشه بودند.

حساسیت و ویژگی تست TNF آلفا به ترتیب ۶۰ و ۷۶/۶۶٪ و همچنین ارزش اخباری مثبت و منفی این تست به ترتیب ۶۳/۱ و ۷۴/۱٪ و صحت آن ۷۰ درصد بوده است. میانگین سطح سرمی TNF آلفا در بیماران مبتلا به آترزی ۲۲۰ pg/ml و در گروه غیر آترزی ۷۹/۸ pg/ml بوده که از نظر آماری معنی دار می باشد (p=۰/۰۲۳). Cut off point این تست جهت جدا کردن آترزی از غیر آترزی ۸۰ در نظر گرفته شده است. در این مطالعه میانگین سطح سرمی TNF آلفا در پسران بیشتر از دختران بوده است (۱۷۱/۲۸ در مقابل ۹۰/۸۰) (p=۰/۴)

Table 1 Demographic data and biochemical parameters of the EHBA and non-EHBA group

	EHBA	Non-EHBA	p-value
Age(months)	2.87	2.6	0.4
weight(kg)	4.8	4.4	0.29
Height(cm)	55.2	54.6	0.62
ALT(UM)	157.7	133.5	0.49
AST(UM)	224	259	0.56
TG(mg/dL)	184.5	218	0.32
Cholesterol (mg/dL)	262	184	0.01
Total Protein (g/dL)	5.5	5.15	0.2
Albumin (g/dL)	3.5	3.45	0.77
Total bilirubin (mg/dL)	10.8	10.2	0.71
Direct bilirubin (mg/dL)	6.2	5.5	0.34
GGT (U/L)	818.5	174.3	0.001
ALP (U/L)	1674	1943.3	0.31
PT (sec)	13.85	15.95	0.096
PTT (sec)	36.9	42.3	0.062
Ca (mg/dL)	9.5	9.4	0.58
Phos (mg/dL)	4.7	4.5	0.41
WBC (U/L)	12737	12709	0.98
Hb (mg/dL)	10.2	10.3	0.88
α FP (mg/dL)	5289.2	4546.7	0.0009
TNFα (pg/mL)	220	79.8	0.023

EHBA extrahepatic biliary atresia, ALTalanine transaminase AST akpurtale amino transferase, TG trans glutaminase, GGT gamma-glu tamy transpoidae, ALP alkaline pinosphatase, P7 prohrnbn time, PTT par- tial thromboplasin time, Ca calciun.Phas piosphatake, WBC white blood cells, Hb hemo- globin, αFP co-fesoprotein, TNFα tumor necrosis facior α

**نتیجه گیری:** میانگین سطح سرمی TNF آلفا در گروه مبتلا به آترزی مجاری صفراوی نسبت به گروه غیر آترزی بالاتر می باشد و TNF آلفا یک تست مناسب با حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی بالا جهت پیشگویی آترزی مجاری صفراوی می باشد. با توجه به یافته های این مطالعه می توان گفت که TNF آلفا به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی در ایجاد آترزی، التهاب و فیبروز مجاری صفراوی نقش دارد و این مارکر می تواند در تشخیص آترزی مجاری صفراوی از سایر علل کلستاز کمک کننده باشد. با توجه به این که بیوپسی کبد و کلانژیوگرافی اعمال تهاجمی می باشند، ممکن است بتوان قبل از انجام این اعمال از TNF آلفا جهت تشخیص کمک گرفت. همچنین می توان از این مارکر جهت پروگنوز و پیگیری بیماران پس از انجام عمل کازایی استفاده کرد و در کارایی و موفقیت عمل کازایی کمک کننده باشد. پیشنهاد می شود که با انجام مطالعه وسیع تر و با حجم نمونه بیشتر نقش این سیتوکین را بیشتر ارزیابی کرد و در آینده ممکن است بتوان با استفاده از داروهایی با خاصیت ضد TNF آلفا و یا گیرنده آن از ایجاد التهاب، فیبروز و انسداد در مجاری صفراوی به خصوص در فرم آمبریونیک کاست و از ایجاد آترزی جلوگیری کرد.



هياتيت اتوايميون

## تشخیص هپاتیت اتوایمیون دکتر کنایون خاتمی<sup>۱</sup>

هپاتیت اتوایمیون (AIH) یک بیماری التهابی پیش رونده با علت نامعلوم هست که با هپاتیت interface در هیستولوژی، حضور اتوانتی بادی های اختصاصی در سرولوژی، افزایش آمینوترانسفرازها و IgG سرم و پاسخ بالینی به داروهای ایمونوساپرسیو در غیاب علل شناخته شده ای بیماری کبدی، مشخص می شود.

هپاتیت اتوایمیون یک علت مهم هپاتیت مزمن در کودکان و بالغین است که در تمام نژادها و سنین دیده می شود و در جنس مونث بیشتر است. سندرم های اتوایمیون خارج کبدی مانند تیروئیدیت اتوایمیون، ویتیلیگو، آرتریت روماتوئید و بیماری التهابی روده ممکن است با آن همراه باشند.

هپاتیت اتوایمیون براساس وجود اتوانتی بادی ها به دو گروه تقسیم می شود:

تیپ ۱: ASMA ± ANA

تیپ ۲: ALKM یا LC-1

نسبت انسیدانس تیپ ۱ به ۲ در آمریکای شمالی و جنوبی ۱:۷-۶ و در اروپا و کانادا ۱:۱-۵ است.

### علائم بالینی:

تظاهرات بیماری در کودکان مبتلا به هپاتیت اتوایمیون اغلب قبل از بلوغ ظاهر می شود و در تیپ ۲ AIH معمولا در سنین خیلی پایین علائم ظاهر می شود. طیفی از علائم از بدون علامت تا نارسایی فولمینت کبد وجود دارد. در بیش از ۱/۳ موارد تظاهرات AIH در کودکان قابل افتراق از هپاتیت حاد ویروسی نیست و علائم غیراختصاصی بی حالی، بی اشتها، تهوع، استفراغ، درد شکم و به دنبال آن زردی دیده می شود. درصد کمی از بیماران ممکن است نارسایی حاد کبدی با  $INR > 2$  داشته باشند که با درمان ویتامین K پاسخ نمی دهد. در ۱/۳ دیگر بیماران شروع بیماری ممکن است بی سروصدا و با خستگی پیش رونده، کاهش وزن و زردی متناوب همراه باشد که چند هفته تا چند سال قبل از تشخیص طول می کشد. در کمتر از ۱۰٪ موارد ممکن است بیمار زرد نباشد ولی با علائم هیپرتانسسیون پورت شامل اسپلنومگالی، آسیت و یا خون ریزی از واریس مراجعه کند. کودکان با هپاتیت اتوایمیون تیپ ۱ بیشتر با سیروز و تیپ ۲ بیشتر با نارسایی فولمینت کبد مراجعه می کنند.

### تشخیص:

تشخیص هپاتیت اتوایمیون چالش برانگیز است زیرا هیچ تست پاتوگنومونیک وجود ندارد. تشخیص زود هنگام و درمان مناسب مهم است زیرا در صورت عدم درمان مورتالیتی بالایی دارد. تعداد قابل توجهی از موارد سیروز کریپتوژنیک و نارسایی حاد کبد، هپاتیت اتوایمیون دارند.

تست های آزمایشگاهی ممکن است شواهد هیپراسپلنسیسم را با کاهش تعداد گلبول سفید و ترومبوسیتوپنی نشان دهد. آمینوترانسفرازها افزایش یافته، GGT ممکن است نرمال یا افزایش یافته باشد، پروتیین تام سرم افزایش یافته و آلومین ممکن است نرمال یا کاهش یابد، IgG سرم و تیترا ANA، ASMA یا ALKM افزایش یافته است. برای تشخیص انجام بیوپسی کبد ضروری است. **تابلوی هیستولوژیک** بیماری هپاتیت interface است که شامل انفیلتراسیون شدید لنفوسیت و پلاسماسل در مجاری پورت هست که به داخل لوبول های کبدی کشیده شده و منجر به تخریب هپاتوسیت های لوبول های محیطی و امروزه **Limiting plate** می شود.

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

در بچه‌هایی که GGT بالا یا تغییرات مجاری صفراوی در پاتولوژی دارند، توصیه می‌شود MRI برای مشاهده تغییرات کلانژیت اسکروزان انجام شود. ممکن است Overlap بین کلانژیت اسکروزان و AIH باشد.

در سال ۲۰۰۸ سیستم Scoring شامل متغیرهایی که به طور روتین در دسترس هستند برای تشخیص هپاتیت اتوایمیون پیشنهاد شد که عبارتند از: اتوانتی بادی‌ها، IgG تام سرم، هیستولوژی کبد و عدم وجود هپاتیت‌های ویرال. Score مساوی یا بالای ۷ نشانه هپاتیت اتوایمیون قطعی است.

جزئیات بیشتر در سخنرانی بیان خواهد شد.

## تشخیص افتراقی هپاتیت اتوایمیون

دکتر مژگان شمس<sup>۱</sup>

به دلیل قابل درمان بودن هپاتیت اتوایمیون تشخیص به موقع و درست آن بسیار حایز اهمیت است، زیرا بدون درمان تبدیل به سیروز و در نهایت منجر به مرگ می شود. از طرفی تشخیص اشتباه آن باعث مصرف داروهای ایمنو ساپرسیو در بیماری می شود که نیاز به آن نداشته و عوارض متعددی از جمله مرگ را به همراه خواهد داشت.

هپاتیت اتوایمیون به هر شکلی که تظاهر کند، چه حاد و چه مزمن در صورت عدم درمان مزمن می شود و نیاز نیست برای تشخیص آن شش ماه صبر کنیم.

تشخیص افتراقی آن شامل همه موارد بیماری حاد، مزمن و فولمینانت کبدی است، از جمله سیروز صفاوی اولیه (PBC)، کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) و سندرم overlap که انواع دیگر بیماری اتوایمیون کبد و مجاری صفاوی هستند.

PBC و PSC ممکن است در ابتدا حتی در پاتولوژی هم شبیه هپاتیت اتوایمیون باشند، ولی در نهایت با درگیری مجاری صفاوی به صورت کاهش تعداد آن ها یا التهاب و فیروز خود را نشان می دهند که این موارد در هپاتیت اتوایمیون دیده نمی شوند.

از نظر سرولوژی اگر فقط آنتی بادی ضد میتوکندری (AMA) مثبت بود، تایید کننده تشخیص PBC است. اگر در هپاتیت اتوایمیون AMA در کنار بقیه آنتی بادی ها مثبت باشد، احتمال زیادی وجود دارد که PBC نیز در بیمار ایجاد شود که یکی از انواع سندرم overlap است. در نوع دیگر overlap syndromes هپاتیت اتوایمیون و کلانژیت اسکروزان اولیه وجود دارد.

بعضی از علایم هپاتیت اتوایمیون در هپاتیت های حاد و مزمن ویروسی، هپاتیت مزمن دارویی، بیماری متابولیک مثل ویلسون و کمبود  $\alpha 1$  آنتی تریپسین، بیماری های بافت همبند مثل SLE و استئاتوهپاتیت غیر الکلی NASH و الکلی دیده می شوند. در مواردی که علایم حاد کبدی وجود دارد علل ویروسی مثل هپاتیت های A تا E، CMV و EBV باید مطرح شوند و حتما باید تست های خاص برای آن ها فرستاده شود.

در موارد مزمن یکی از چالش های تشخیصی هپاتیت C است زیرا پاسخ غیر اختصاصی آنتی بادی و افزایش ایمونوگلوبولین ها در بعضی از بیماران ایجاد می شود. از طرفی ممکن است تست آنتی بادی HCV در بیمار با هپاتیت اتوایمیون مثبت شود. در این موارد باید تست HCV RNA انجام شود. در موارد نادری هر دو بیماری همزمان وجود دارد. در حدود ۵٪ بیماران با هپاتیت مزمن C تست مثبت ANA و ASMA با تیتراژ ۱/۱۰۰ دارند.

بیماری ویلسون به خصوص در بچه های بالای پنج سال از تشخیص افتراقی های مهم هپاتیت اتوایمیون است و بررسی آن در بیماری های کبدی حاد و مزمن ضروری است.

در بیماران SLE تست ASMA و AMA اغلب منفی است ولی ANA در هر دو می تواند مثبت باشد.

به نظر می رسد هپاتیت اتوایمیون یکی از علل هپاتیت یا سیروز کریپتوزئیک مزمن باشد، که آنتی بادی ها در این موارد منفی است. داروها از علل دیگر هپاتیت حاد و مزمن هستند. در نوجوانان به خصوص داروی مینوسیکلین که برای درمان آکنه بلوغ استفاده

می‌شود، می‌تواند شروع کننده هپاتیت اتو ایمیون باشد.

### Minocycline-induced autoimmune-like hepatitis

علائم می‌تواند از ۳ روز تا ۶ سال بعد از مصرف دارو (میانگین ۲ سال) ایجاد شود. درگیری خارج کبدی مثل تب، راش و آرترالژی نیز دیده می‌شود. در ۹۰٪ موارد ANA مثبت است و ایمونوگلوبولین‌ها بالا می‌باشد و در ۲۵٪ موارد نیز ASMA مثبت است ولی ALK-M منفی است. در هیستولوژی نیز بسیار شبیه هم هستند. درمان آن قطع دارو و شروع کورتون است ولی تفاوت این بیماری با هپاتیت اتوایمیون این است که با قطع داروی مینو سیکلین، بهبود کامل ایجاد می‌شود و نیاز به درمان طولانی مدت ندارند و ریلاپس نادر است.

در کل در اغلب هپاتیت‌های دارویی در پاتولوژی نوتروفیل در پورت دیده می‌شود که در هپاتیت اتو ایمیون اغلب دیده نمی‌شود. هپاتیت اتوایمیون همراه با بیماری‌های اتوایمیون دیگر و نقص ایمنی هم دیده می‌شود. سندرم پلی اندوکرینوپاتی-کاندیدایزیس-اکتودرمال دیستروفی به علت موتاسیون AIRE ایجاد می‌شود که تنظیم کننده پاسخ اتوایمیون بدن است. در دهه اول عمر با کاندیدایزیس مکرر، هیپوپاراتیروئیدیسم، نارسایی آدرنال، هپاتیت اتوایمیون، دیستروفی دندان‌ها و ناخن تظاهر می‌یابند. هپاتیت اتوایمیون در ۲۰٪ موارد رخ می‌دهد.

در اختلالات دیگر ایمنی مانند CVI، IPEX و سندرم هیپر IgM نیز هپاتیت اتوایمیون دیده می‌شود. سندرم hyper IgM به علت موتاسیون ژن ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد. مقدار IgM بالا و IgG پایین است. اغلب بیماران با عفونت‌های مکرر باکتریایی و فرصت طلب تظاهر می‌کنند. شایع‌ترین نوع درگیری کبد به صورت کلانژیت اسکروزان و عفونت مزمن مجاری صفاوی با کریپتوسپوریدیوم است ولی هپاتیت اتوایمیون و کارسینومای کبد نیز گزارش شده است.

در برخی از بیماران تیپ ۲ هپاتیت اتوایمیون کمبود کمپلمان‌ها به خصوص C4 و کمبود نسبی IgA دیده شده است. از علل دیگر هپاتیت مزمن هموکروماتوز است که افزایش فریتین و اشباع ترانسفرین وجود دارد و ممکن است به علت التهاب در هپاتیت اتوایمیون نیز سطح سرمی آن بالا باشد که با بیوپسی کبدی و اندازه‌گیری آهن و اندکس کبدی آهن می‌توان به تشخیص رسید. مقدار نرمال آهن کبد کمتر از ۲۵ میکرومول به ازای هر گرم وزن خشک کبد است. اندکس کبدی آهن از تقسیم غلظت آهن کبد تقسیم بر سن به دست می‌آید. در هموکروماتوز مادرزادی با افزایش سن غلظت آهن کبد افزایش می‌یابد. اگر اندکس کمتر از ۱/۵ باشد به نفع هموکروماتوز مادرزادی است و در هپاتیت اتوایمیون بالای ۱/۹ است.

بنابراین برای افتراق این بیماری‌ها باید از آزمایشات Ig، CBC، مارکرهای هپاتیت‌های ویروسی، سرولوپلاسمین سرم، سطح  $\alpha$  آنتی تریپسین و فنوتیپ آن، فریتین، TSH و سونوگرافی کبدی کمک بگیریم و برای تشخیص درگیری مجاری اندازه‌گیری GGT و انجام ERCP یا MRCP کمک کننده است و در نهایت بیوپسی کبد تعیین کننده خواهد بود.

## درمان هپاتیت اتوایمیون دکتر فرزانه معتمد<sup>۱</sup>

هپاتیت اتوایمیون یک هپاتیت مزمن است که در ابتدا در سال ۱۹۵۰ شرح داده شد و در آن زمان به نام های هپاتیت مزمن فعال یا لوپوئید شناخته می شد، اما بعدها در سال ۱۹۹۲ انجمن بین المللی هپاتیت، نام هپاتیت اتوایمیون را بر آن نهاد. این بیماری به علت ایجاد اتوآنتی بادی علیه نسج کبد به وجود می آید و در هر سن و نژادی روی می دهد. در جنس مونث شایع تر است و علائم می تواند طیفی از افزایش بی علامت آنزیم های کبدی تا سیروز، نارسایی حاد و فولمینانت داشته باشد.

اندیکاسیون های واضح درمان این بیماری طبق دستورالعمل انجمن های گوارش و کبد انگلیس و آمریکا عبارتند از:

ALT یا AST ۱۰ برابر نرمال

ALT ، AST یا گاماگلوبولین < ۲ برابر نرمال

در صورت وجود هر یک از معیارهای زیر:

• وجود علائم بالینی

• افزایش بیلی روبین کونژوگه و یا در صورت ALT ، AST دو برابر نرمال، افزایش گاماگلوبولین حتی اگر کمتر از دو برابر نرمال باشد.

• یافته های بافتی نکروز پلی یا مولتی آسینار

• سیروز با هر درجه التهاب در بیوپسی

• هر کودک مبتلا به هپاتیت مزمن

مواردی هست که نیاز به درمان در هپاتیت اتوایمیون وجود ندارد، آنها عبارتند از :

موارد سیروز غیر فعال که در آنها آنزیم های کبدی نرمال است و سلول های التهابی در بیوپسی وجود ندارد. در این موارد ریسک عوارض درمان بیش از سود حاصله از آن می باشد.

هدف از درمان ایجاد رمیشن دائمی (رمیشن یعنی برطرف شدن علائم، نرمال شدن بافت کبد و آنزیم های کبدی) بدون نیاز به مصرف دارو می باشد. رمیشن تنها در ۴۰٪ - ۱۰٪ بیماران به دست می آید. با این که ۹۰٪ بیماران به درمان یک پاسخ اولیه می دهند یعنی ظرف ۲-۴ هفته بعد از درمان، علائم شروع به افت می نمایند. ۹۰-۵۰٪ بیماران ظرف ۱۲ ماه از قطع دارو عود می کنند. لذا اغلب بیماران نیاز به یک درمان نگهدارنده دارند. در بیماران که مبتلا به سیروز هستند، بیماری را در سن پایین تر کسب کرده اند، موارد دارای HLA-B8 یا DR3 و نژاد سیاه احتمال پاسخ به درمان کمتر است. درمان شامل مونوتراپی با کورتون یا درمان ترکیبی کورتون با آزاتیوپرین یا ۶ مرکاپتوپورین است. بعد از هفته اول درمان دوز کورتون به تدریج کاهش می یابد. ولی دوز آزاتیوپرین ثابت می ماند. بهبود بافتی ۳-۸ ماه پس از بهبود بیوشیمی روی می دهد. مدت اپتیمال درمان حدود ۲۴-۱۸ ماه تخمین زده می شود.

۱۳٪ بیماران به درمان پاسخ ناکافی می دهند. ۱۰٪ به دلیل عدم تحمل درمان، کاندید قطع درمان هستند. رمیشن اولیه در ۹۰٪ و رمیشن نهایی تنها در ۴۰-۱۰٪ بیماران به دست می آید. بهتر است قبل از قطع درمان یک بیوپسی کبد انجام داد و در صورت

۱. استاد گوارش کودکان مرکز طبی کودکان

برطرف شدن التهاب بافتی، تصمیم به قطع دارو گرفت. اگر بیماری پاسخ خوبی به درمان ندهد، باید سندرم اورلپ (همراهی کلانژیت اسکروزان)، یا بیماری ویلسون یا سایر هیپاتیت‌های مزمن را در تشخیص افتراقی در نظر گرفت. در موارد عدم پاسخ به درمان و یا ایجاد عوارض جانبی مربوطه می‌توان از سایر داروها از جمله سیکلوسپورین، میکوفنولات، تاکرولیموس و بودسوناید نیز استفاده نمود.

پیوند کبد در موارد زیر اندیکاسیون خواهد یافت:

(۱) نارسایی حاد کبد

(۲) سیروز دکمپانسه

(۳) هیپاتوسلولار کارسینوما

(۴) بیماری شدید با عدم پاسخ به درمان‌های دارویی





دارو و کبد

## کبد و داروها

### دکتر الهام طلاچیان<sup>۱</sup>

آسیب دارویی کبد می‌تواند متعاقب مصرف بسیاری از داروها و از راه مکانیسم‌های متعددی روی دهد. بروز سالیانه آن بین ۱۰ و ۱۵ در ۱۰,۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ نفری است که دارو مصرف کرده‌اند. آسیب دارویی کبد حدود ۱۰٪ تمام موارد هپاتیت حاد را در برمی‌گیرد. به جز والپروئیک اسید، آسیب دارویی کبد در کودکان کمتر از بالغین است.

بیش از ۱,۰۰۰ دارو و محصولات گیاهی در ایجاد آسیب دارویی کبد دخالت داشته‌اند. استامینوفن و آنتی‌بیوتیک‌ها از شایع‌ترین داروهای مولد آسیب کبدی هستند. در سرتاسر دنیا، Amoxicillin-clavulanate یکی از شایع‌ترین داروهای گزارش شده است. آسیب دارویی را می‌توان براساس تظاهرات بالینی (آسیب هپاتوسلولار یا سیتوتوکسیک، آسیب کلستاتیک یا آسیب مختلط)، مکانیسم هپاتوتوکسیسیته (قابل پیش‌گویی، ایدیوسنکراتیک) و یافته‌های هیستولوژیک (هپاتیت، کلستاز و استئاتوز) طبقه‌بندی نمود. در آسیب هپاتوسلولار (هپاتیت)، افزایش نامتناسب آمینوترانسفرازهای سرم درمقایسه با آلکالن فسفاتاز و در آسیب کلستاتیک (کلستاز)، افزایش نامتناسب آلکالن فسفاتاز درمقایسه با آمینوترانسفرازهای سرم وجود دارد. در هر دو، ممکن است بیلی‌روبین سرم افزایش یافته و تست‌های عملکرد سنتتیک غیرطبیعی باشد. اگر تست‌های کبدی بیش از ۳ ماه غیرطبیعی باشد، آسیب دارویی مزمن در نظر گرفته می‌شود.

آسیب دارویی ممکن است وابسته به دوز و قابل پیش‌گویی (مانند استامینوفن) یا غیر قابل پیش‌گویی (ایدیوسنکراتیک) باشد. واکنش‌های ایدیوسنکراتیک ممکن است متابولیک یا وابسته به ایمنی باشد. یافته‌های هیستولوژیک شامل آسیب هپاتوسلولار حاد و مزمن، کلستاز حاد و مزمن، استئاتوز و استئاتوهپاتیت، گرانولوم، علائم انسداد خروجی وریدی کبد، فسفولیپیدوز و Peliosis hepatis است.

تظاهرات بالینی شامل اختلالات مختصر آسمپتوماتیک تست کبد، کلستاز با خارش، بیماری حاد با زردی و مشابه هپاتیت ویروسی و نارسایی حاد کبد است. آسیب مزمن کبد می‌تواند مشابه سایر علل بیماری مزمن کبد از قبیل هپاتیت اتوایمون، سیروز صفراوی اولیه، کلانژیت اسکروزان یا بیماری کبد الکلیک ظاهر کند. در بعضی از بیماران، آسیب مزمن تا سیروز پیشرفت می‌نماید.

در کلستاز آسیب دارویی، آلکالن فسفاتاز بیش از ۲ برابر حداکثر طبیعی و یا نسبت آلانین آمینوترانسفراز به آلکالن فسفاتاز کمتر از ۲ است. اگر نسبت آلانین آمینوترانسفراز به آلکالن فسفاتاز بیش‌تر از ۲ اما کم‌تر از ۵ باشد، آسیب مختلط و اگر بیش از ۵ باشد هپاتوسلولار است. وجود زردی (بیلی‌روبین سرم بیش‌تر از ۲ برابر حداکثر طبیعی) همراه با افزایش آمینوترانسفرازهای سرم (بیش از ۳ برابر حداکثر طبیعی) با پیش‌آگهی بدی همراه است.

بسیاری از بیماران بدون علامت هستند. در موارد حاد که علامت دار هستند، ممکن است کسالت، تب خفیف، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، درد قسمت فوقانی راست شکم، زردی، مدفوع آکولیک یا ادرار تیره وجود داشته باشد. بیماران کلستاتیک ممکن است

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

خارش شدید داشته باشند. ممکن است در معاینه، هیپاتومگالی یافت شود. در موارد شدید، نارسایی حاد کبد با اختلال انعقادی و آنسفالوپاتی کبدی روی می‌دهد. در بیماران مبتلا به آسیب کبدی مزمن، ممکن است فیروز یا سیروز با نارسایی کبد (زردی، اریتم پالمار و آسیت) دیده شود. ممکن است علائم و نشانه‌های واکنش ازدیاد حساسیتی مانند تب و راش یا بیماری شبه‌منونوکلئوز وجود داشته باشد. در برخی از موارد، شواهدی از توکسیسیته سایر اعضا مانند مغز استخوان، کلیه، ریه، پوست و عروق خونی وجود دارد. بیمارانی که تظاهرات شبه اتوایمون دارند ممکن است مارکرهای سرولوژیک اتوایمونیتی (مانند افزایش آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی) داشته باشند. در واکنش‌های ازدیاد حساسیت، ائوزینوفیلی محیطی و در بیماری شبه منونوکلئوز، لنفوسیتوز و لنفوسیت آتی پیک دیده می‌شود.

بروز نشانه‌های غیر اختصاصی (از قبیل تهوع، بی‌اشتهایی، کسالت، خستگی، درد قسمت فوقانی راست شکم یا خارش) پس از شروع یک دارو، توکسیسیته دارویی را مطرح کرده و باید ارزیابی سریع از نظر آسیب دارویی کبد انجام شود. تشخیص شامل گرفتن شرح حال کامل و انجام تست‌های خونی برای بررسی سایر علل آسیب کبدی است. در موارد کلستاز، تصویربرداری نیز برای رد انسداد صراوی اندیکاسیون دارد. اگر بررسی از نظر سایر علل منفی باشد و بیمار، دارویی که آسیب شناخته شده کبدی ایجاد می‌کند مصرف کرده باشد، معمولاً نیاز به بیوپسی کبد نیست. اما اگر به خصوص در نارسایی حاد کبد، تشخیص قطعی نبوده یا شواهد بالینی بیماری مزمن کبد وجود داشته باشد، باید بیوپسی کبد انجام شود.

تشخیص آسیب کبدی می‌تواند مشکل باشد. شرح حال دقیق و رد سایر علل بالقوه آسیب کبد کمک کننده است. مارکر سرمی یا تظاهرات هیستولوژیک اختصاصی برای تشخیص مطمئن آسیب دارویی کبد وجود ندارد. در موارد زیر می‌توان آسیب کبدی را به دارو منتسب نمود:

- مصرف دارو قبل از شروع آسیب کبدی
- رد بیماری زمینه‌ای کبد
- بهبود آسیب کبد با قطع دارو
- ممکن است عود حاد و شدید با مصرف مجدد دارو روی دهد (مصرف مجدد دارو توصیه نشده است)
- بروز آسیب کبدی با مصرف دارو در سایر بیماران

درمان اصلی آسیب دارویی شامل قطع دارو است. به جز در موارد خاص مانند مسمومیت استامینوفن و دوز بیش از حد والپروئیک اسید که به ترتیب N-استیل‌سیستئین و L-کارنیتین داده می‌شود، درمان اختصاصی وجود ندارد. ممکن است گلوکوکورتیکوئیدها در درمان بیماران دچار واکنش‌های ازدیاد حساسیت نقش داشته باشند. بنابراین، در درمان این گروه از بیماران با کلستاز پیشرونده علی‌رغم قطع دارو یا تظاهرات بیوپسی مشابه هیپاتیت اتوایمون و تظاهرات خارج کبدی واکنش ازدیاد حساسیت مصرف شده‌اند. در آن‌هایی که بیماری کلستاتیک کبد و خارش دارند تجویز داروهایی مانند اورسودی‌اکسی‌کولیک اسید مؤثر می‌باشند.

بیماران باید به‌طور سریال تا زمان طبیعی شدن تست‌های کبد پی‌گیری شوند. مشاوره با فوق تخصص گوارش در موارد بروز نارسایی حاد کبد، علائم بیماری مزمن کبد یا تشخیص نامشخص ضرورت دارد. بیماری که شواهد نارسایی حاد کبد پس از شروع دارو را دارد

پیش آگهی بدی داشته و باید سریع به مرکز کبد ارجاع شود.

اغلب بیماران پس از قطع دارو بهبود می یابند. در آسیب کلستاتیک، ممکن است زردی هفته ها تا ماه ها ادامه یابد. در مواردی مانند نارسایی حاد کبد به دلیل داروهای ضدسرع در کودکان، نارسایی حاد کبد ناشی از مصرف استامینوفن که به همودیالیز نیاز دارد، افزایش کراتینین سرم، وجود بیماری زمینه ای کبد و پیدایش زردی (بیلی روبین بیش از ۲ برابر حداکثر طبیعی) با آلانین آمینوترانسفراز بیش تر از ۳ برابر حداکثر طبیعی پیش آگهی بد است. به طور کلی، پیش آگهی در آسیب کلستاتیک بهتر از آسیب هپاتوسلولار است.

## مکانیسم اثر داروها بر کبد دکتر مژگان صباغیان<sup>۱</sup>

کبد محل اصلی متابولیسم دارو بوده و به خصوص مستعد آسیب ساختمانی و عملکردی پس از خوردن، تجویز تزریقی یا استنشاق مواد شیمیایی، داروها و مشتقات گیاهی (درمان‌های خانگی) یا سموم محیطی می‌باشد. در طفل مبتلا به نارسایی عملکرد کبدی باید به دنبال احتمال مصرف دارو و یا تماس با سموم در منزل یا محل کار والدین گشت.

طیف بالینی بیماری از اختلالات بدون علامت بیوشیمیایی عملکرد کبدی تا نارسایی فولمینانت کبدی متفاوت می‌باشد. ممکن است تنها علامت بالینی ناشی از عارضه یک دارو آسیب کبدی باشد یا ممکن است همراه علائم سیستمیک و آسیب سایر اعضا باشد. متابولیسم کبدی داروها و سموم توسط زنجیره‌ای از واکنش‌های آنزیمی انجام می‌شود که در مقادیر زیاد، مولکول‌های هیدروفوبیک که قابلیت دفع کمتری دارند را به ترکیبات غیر سمی تر هیدروفیلیک تبدیل می‌کنند که می‌توانند در ادرار یا صفرا دفع شوند. مرحله اول این فرآیند شامل فعال کردن آنزیمی سوبسترا به واسطه‌های واکنشی حاوی یک گروه کربوکسیل، فنل، اپوکسید یا هیدروکسیل می‌باشد.

مناوکسیژناز با عملکرد مرکب، سیتوکروم C ردوکتاز، هیدولازهای مختلف و سیستم سیتوکروم P450 در این فرآیند دخالت می‌کنند. القای غیر اختصاصی این راه‌های آنزیمی، که به طور شایعی با تجویز بعضی داروها مثل ضد تشنج‌ها صورت می‌گیرد، می‌تواند متابولیسم سایر داروها را تغییر داده و موجب افزایش احتمال درگیری کبدی شود. واسطه‌های واکنشی که به سلول آسیب می‌رسانند در واکنش‌های مرحله دوم با گلوکوکورونیک اسید، سولفات یا گلوکاتینون کونژوگه می‌شوند. بعضی داروها می‌توانند بدون این که وارد فعال شدن مرحله یک شوند، مستقیماً در این واکنش‌های کونژوگه متابولیزه شوند. فاز ۳ دفع وابسته به انرژی متابولیت‌های دارویی و کونژوگه آنها توسط جمعی از ناقلین غشایی نظیر پروتئین ۱ مقاوم چند دارویی (MDR-1) می‌باشد.

آسیب شیمیایی کبد ممکن است (۱) قابل پیش بینی یا (۲) ایدیوسنکراتیک باشد. آسیب کبدی قابل پیش بینی به مفهوم احتمال زیاد وقوع آسیب کبدی در تماس با این مواد است که وابسته به دوز می‌باشد. مواد ممکن است به طور مستقیم از طریق لپیدهای غشا (پراکسیداسیون) یا از طریق دنا توره کردن پروتئین‌ها موجب آسیب غیر مستقیم شده و یا در اثر اختلال در راه‌های متابولیسم ضروری برای تمامیت سلولی یا از طریق تغییر اجزای سلولی با پیوند کوآلان یک متابولیت راکتیو باشد. نمونه‌ی آن آسیب کبدی ناشی از استامینوفن یا آنتی‌متابولیت‌هایی نظیر متوترکسات یا ۶ مرکاپتوپورین می‌باشد.

آسیب ایدیوسنکراتیک کبدی شایع نبوده و قابل پیش بینی نمی‌باشد. احتمال آسیب وابسته به دوز نبوده و ممکن است هر زمانی در هنگام تماس پیش بیاید. در بعضی افراد ممکن است واکنش‌های ایدیوسنکرازی دارویی بازتابی از راه‌های فرعی متابولیسم دارویی باشد که موجب تولید واسطه‌های سمی دارویی می‌شود (ایزونیازید و سدیم والپرات می‌توانند از طریق این مکانیسم آسیب کبدی ایجاد نمایند). مدت مصرف دارو قبل از ایجاد آسیب کبدی متفاوت (هفته تا بیش از یک سال) می‌باشد.

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

واکنش ایدیوسنکرازی ممکن است با واسطه ایمنی به علت حساس شدن قبلی (ازدیاد حساسیت) باشد. تظاهرات خارج کبدی ازدیاد حساسیت شامل تب، راش، آرترالژی و ائوزینوفیلی می‌باشد. به طور کلی ۱ تا ۴ هفته قبل از ایجاد واکنش سابقه تماس وجود دارد و بعد از تماس مجدد، آسیب بلافاصله ایجاد می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که اکسیدهای آرنه (arene) که از طریق متابولیسم اکسیداتیو (سیتوکروم p450) ضد تشنج‌های حلقه‌ای (فنی توئین، فنوباریتال، کاربامازپین) ایجاد می‌شوند، می‌توانند پاتوژن واکنش‌های حساسیت را شروع نمایند. اکسیدهای آرنه که بیرون از بدن تشکیل می‌شوند، ممکن است به ماکرومولکول‌های سلولی متصل شده، عملکرد سلولی را مختل کرده و احتمالاً سبب شروع مکانیسم‌های ایمنولوژیک آسیب کبدی شوند.

طیف پاتولوژیک آسیب دارویی کبدی بسیار وسیع بوده، به ندرت اختصاصی است و می‌تواند مشابه بیماری‌های دیگر کبدی باشد. هپاتوتوکسین‌های قابل پیش بینی مثل استامینوفن سبب نکروز مرکز لبولی هپاتوسیت‌ها می‌شود. استئاتوز نشانه مهمی در مسمومیت تتراسایکلین (میکروویکولر) و اتانول (ماکروویکولر) می‌باشد. در مسمومیت با اریترومایسین استولات و کلرپرومازین آسیب کلستاتیک کبدی دیده می‌شود. ممکن است اثر سمی استروژن‌ها و استروئیدهای آنابولیک کلستاز بدون التهاب باشد. مصرف کنتراستپیتوهای خوراکی و آندروژن‌ها با تومور خوش خیم و بدخیم کبد هم گزارش شده است. بعضی از واکنش‌های داروهای کبدی هم می‌توانند مدل‌های مخلوطی را مثل کلستاز منتشر و نکروز سلولی ایجاد نمایند. چند داروی ضد نفوپلاسم و بعضی درمان‌های گیاهی هم موجب بیماری ونواکلوزیو کبدی می‌شوند. هپاتیت مزمن هم در هنگام مصرف متیل دوپا و نیتروفورانتوئین گزارش شده است. بعضی منضعات گیاهی هم نارسایی کبدی می‌دهند.

علائم بالینی ممکن است خفیف و غیر اختصاصی مثل تب و کسالت باشند. در موارد حساسیت تب، راش و آرترالژی ممکن است بیشتر جلب نظر نماید. تشخیص افتراقی آن هپاتیت ویروسی حاد و مزمن، بیماری مجاری صفراوی، سپتی سمی، آسیب ایسکمیک با هیپوکسیک کبدی، انفیلتراسیون بدخیمی و بیماری متابولیک ارثی کبدی می‌باشد.

یافته‌های آزمایشگاهی بیماری کبدی ناشی از دارو یا سم متفاوت است. ممکن است آسیب کبدی منجر به افزایش آمینوترانسفرازهای سرم و بیلی روبین و اختلال عملکرد سنتتیک کبدی شود که با کاهش فاکتورهای انعقادی و آلبومین همراه است. در نارسایی کبدی و مهار انتخابی سیکل اوره در مصرف سدیم والپروات، هیپر آمونمی دیده می‌شود. ممکن است برای افتراق آسیب دارویی از بیماری‌های زمینه‌ای کبد یا عفونت نیاز به بیوپسی کبد باشد.

افزایش خفیف آمینوترانسفرازهای کبدی کمتر از ۲ تا ۳ برابر طبیعی در حین درمان به خصوص با ضد تشنج‌ها که می‌توانند موجب القای مسیر میکروزومال متابولیسم دارویی شوند، رخ می‌دهد. در این موارد تکثیر شبکه آندوپلاسمیک صاف در بیوپسی دیده می‌شود اما آسیب قابل ملاحظه‌ای در کبد نداریم و اغلب با ادامه درمان دارویی اختلالات بهبود می‌یابد. درمان آسیب کبدی ناشی از دارو یا سم حمایتی است. در موارد بیماری با واسطه ایمنی، کورتیکواستروئیدها موثر می‌باشد. تجویز آن استیل سیستئین ۱۶ تا ۳۶ ساعت پس از مصرف استامینوفن با تحریک سنتز گلوپروتئین سبب جلوگیری از سمیت کبدی می‌شود. در نارسایی کبدی ناشی از سم یا دارو، پیوند کبد ضروری است.

پیش آگهی ناشی از سم یا دارو بستگی به نوع و شدت آسیب دارد. معمولاً با حذف سم یا دارو عارضه کاملاً بهبود می‌یابد اما در صورت

نکروز وسیع کبدی و نارسایی فولمینانت در ۵۰٪ موارد مرگ و میر دیده می‌شود. با ادامه مصرف داروها مثل متوتروکسات ممکن است آسیب کبدی منجر به سیروز شود و نیز تجویز طولانی مدت آندروژن‌ها موجب نئوپلاسم می‌شود. تجویز دوباره دارویی که قبلاً معلوم شده به کبد آسیب می‌رساند، به ندرت می‌تواند منجر به نکروز کبدی کشنده شود.

## عوارض کبدی ناشی از دارو

دکتر نوشین سجادی<sup>۱</sup>

متابولیسم داروها یا بیوترانسفورماسیون یکی از مهم ترین عملکردهای کبد است. این پروسه بیوشیمیایی دو جنبه اصلی دارد:

۱- فعال کردن دارو (activation یا فاز ۱)

۲- سم زدایی (detoxification یا فاز ۲)

برای جلوگیری از هپاتوتوکسیسیتی تعادل بین فازهای ۱ و ۲ ضروری است. عواملی که بر این تعادل تاثیر دارند شامل سن یا مرحله تکامل، وضعیت تغذیه (به خصوص ناشتایی یا سوء تغذیه و یا حتی چاقی که موجب استئاتوز می شود)، تجویز همزمان داروها و تغییرات ایمنی ناشی از عفونت های ویروسی (از جمله ویروس آنفلوانزا یا هرپس ویروس انسانی ۶) هستند. دارویی که هم زمان تجویز می شود می تواند اثر القاء کننده و یا مهار کننده داشته باشد.

فارماکوکینتیک داروها، به خصوص جذب آن ها از دستگاه گوارش و یا ارگان های دیگر و روش دفعشان می تواند بر بیوترانسفورماسیون کبدی آن ها اثر داشته باشد. تماس مکرر با یک دارو می تواند مسمومیت آن را افزایش دهد. پلی مورفیسم ژنتیک سیتوکروم p450 و آنزیم های مختلف فاز ۲ نیز بر این تعادل تاثیر دارند. هموپروتیین سیتوکروم p450 که در اکثر بافت های بدن یافت می شود، در کبد به خصوص برای سنتز اسیدهای صفراوی و بیوترانسفورماسیون هورمون / دارو اهمیت زیادی دارد. بسیاری از کارسینوژن ها و ژنوتوپیک ها و همچنین کافئین و تئوفیلین به وسیله این سیتوکروم ها متابولیزه می شوند.

### الگوهای هپاتوتوکسیسیتی دارویی

از آنجایی که کبد از نظر آناتومیک و فیزیولوژیک بسیار پیچیده است، هپاتوتوکسیسیتی خود را به صورت طیف گسترده ای از اختلالات بیوشیمیایی، بافت شناسی و بالینی نشان می دهد. بیشتر آسیب های کبدی ناشی از دارو سیتوتوکسیک هستند و هدف اصلی آن ها هپاتوسیت است. آسیب ممکن است منطقه ای (zonal) باشد که به دلیل وجود تراکم بیشتر سیتوکروم p450 در zone 3، این منطقه در معرض بیشترین آسیب است. آسیب سلولی ممکن است ناشی از بی کفایتی پروسه های cytoprotective و یا قابلیت رزرنسانس باشد. ممکن است چربی یا پروتیین در سلول تجمع پیدا کنند (مثلا کبد چرب ناشی از تتراسایکلین). داروها ممکن است با تاثیر مستقیم یا غیر مستقیم بر پمپ های انتقال نمک های صفراوی موجب کلستاز شوند.

عوارض سیتوتوکسیسیتی می تواند شدیدتر بوده و موجب سیروز، اختلالات عروقی (از جمله VOD) و حتی ترانسفورماسیون نئوپلاستیک شود. گاهی متابولیت های سمی دارو می توانند به DNA باند شده و آغاز کننده کارسینوزنژ شوند.

یک روش دیگر برای طبقه بندی آسیب های کبدی ناشی از دارو بر اساس زمان است:

حاد (در یک مدت زمان کوتاه و بدون شواهد ازمان)، تحت حاد (در مدت چند هفته تا چند ماه رخ می دهد و مناطقی از فیبروز و یا حتی رزرنسانس دیده می شود) و مزمن (وجود فیبروز یا سیروز، داکتوپنی، تغییرات عروقی و نئوپلازی)

روش طبقه بندی دیگری که بسیار مورد استفاده قرار می گیرد، براساس اشکال بالینی است که شامل انواع هپاتیک، کلستاتیک و یا

۱. استادیار دانشگاه علوم پزشکی اهواز

mixed است. این انواع ممکن است با سندرم‌های هایپر سنسیتیویته نیز دیده شوند. بعد از شناسایی داروی مسئول و قطع آن، اکثر اختلالات کبدی ناشی از دارو خود به خود رفع می‌شوند. درگیری‌های کبدی همراه با کلستاز شدید ممکن است مدت طولانی تری باقی بمانند. تغییرات شدید و مزمن ممکن است برطرف نشوند. در بعضی از موارد آنتی دوت‌های اختصاصی در دسترس هستند. (از جمله N استیل سیستئین برای مسمومیت با استامینوفن و یا استروئید با دوز بالا برای هپاتیت حاد شدید در یک واکنش حساسیتی مولتی سیستمیک یا سندرم Dress). در بعضی از موارد تنها راه درمان پیوند کبد است.

## درمان عوارض کبدی ناشی از داروها

دکتر ناصر هنر<sup>۱</sup>

داروهای متعددی با مکانیسم‌های گوناگون باعث صدمه و درگیری کبد می‌شوند. به طور کلی صدمه‌ی کبدی ناشی از دارو “DILI” (Drug Induced Liver Injury) عامل تقریباً ده درصد از هیپاتیت‌های حاد می‌باشد و به عنوان شایع‌ترین علت نارسایی حاد کبد در ایالات متحده مطرح شده است.

فاکتورهای متعددی در صدمه‌ی کبدی ناشی از داروها دخیل هستند. به طور کلی در بالغین نسبت به کودکان احتمال صدمه‌ی کبدی بیشتر است و تنها استثنا در مورد والپروئیک اسید می‌باشد. همچنین این احتمال در زنان نسبت به مردان بیشتر است (که می‌تواند ناشی از جثه کوچک‌تر آن‌ها باشد).

در کل بیشتر از هزار دارو شامل داروهای شیمیایی، داروهای گیاهی (Herbal medical) و مکمل‌های غذایی باعث صدمه‌ی کبدی می‌شوند. بیشترین داروهای دخیل در صدمه حاد کبدی شامل استامینوفن و آنتی بیوتیک‌ها (آموکسی سیلین‌ها، کلاولانات) می‌باشد. معمولاً داروها با مکانیسم‌های متعدد باعث درگیری کبد می‌شوند. گروهی از داروها با درگیری هپاتوسلولار یا ستیوتوکسیک باعث صدمه‌ی کبدی می‌شوند. در این گروه معمولاً آنزیم‌های آمینوترانسفراز به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابند. تعدادی با علائم کلستاز و افزایش بیشتر آلکالین فسفاتاز ظاهر می‌شوند و در گروهی نیز درگیری به صورت بینابین (Mixed) می‌باشد. در صورتی که مدت زمان اختلالات تست کبد کمتر از سه ماه طول کشیده باشد حاد و در صورت ازمان بیش از سه ماه، دوره را مزمن می‌نامند. در گروهی از داروها از قبیل استامینوفن درگیری کبد وابسته به دوز (predictable) و در گروهی دیگر به صورت ایدیوسینکراتیک می‌باشد. معمولاً صدمه حاد کبدی ناشی از دارو می‌تواند به صورت بی علامت (اختلالات تست بررسی کبد) باشد. در صورت علامت دار بودن نحوه بروز به صورت خارش و علائم کلستاز و یا هیپاتیت حاد شبیه هیپاتیت ویروسی و در صورت تشدید علائم به صورت نارسایی حاد کبد است. در صدمه مزمن کبد علائم شبیه هیپاتیت اتوایمیون، کلانژیت اسکروزان و بیماری کبد ناشی از الکل است و گاهی با پیشرفت بیماری احتمال سیروز وجود دارد.

اولین قدم در درمان این بیماران، قطع دارو می‌باشد. در صدمه کبدی ناشی از داروها، درمان اختصاصی اندکی وجود دارد و در موارد معدودی از قبیل مسمومیت با استامینوفن و یا مسمومیت با اسید والپروئیک از درمان‌های اختصاصی استفاده می‌شود. همان طور که اشاره شد، یکی از بیشترین داروهایی که باعث درگیری حاد کبد به صورت هپاتوسلولار در کودکان می‌شود، استامینوفن است. مصرف مکرر این دارو حتی در دوزهای بالای درمانی در کودکانی که تب داشته و تغذیه مناسبی ندارند، نیز می‌تواند باعث مسمومیت کبد شود.

در مسمومیت با استامینوفن، شارکول فعال شده در عرض چهار ساعت از مصرف دارو می‌تواند مفید باشد و توصیه می‌شود. در این بیماران مقدار یک گرم به ازای هر کیلو گرم و یا حداکثر دوز پنجاه گرم دارو داده می‌شود. البته در صورتی که احتمال انسداد دستگاه گوارش وجود داشته باشد، مصرف دارو کنتراندیکه است و در صورت افت هوشیاری نیاز به انتوباسیون بیمار است.

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

در صورتی که زمان مصرف استامینوفن بیش از چهار ساعت باشد شارکول فعال توصیه نمی‌شود مگر در مواردی که مصرف داروهای هم‌زمان (از قبیل اپیوئیدها، دیفن هیدرامین و داروهای آنتی کولینرژیک) باعث تاخیر در حرکت دستگاه گوارش و تاخیر در جذب استامینوفن شوند.

توصیه می‌شود تمام بیماران با مسمومیت حاد با استامینوفن داروی آن - استیل سیستین دریافت کنند. بر اساس مطالعات مختلف در بالغین استفاده آن - استیل سیستین پس از ۲۴ ساعت از مسمومیت با استامینوفن نیز در کاهش عوارض از قبیل ادم مغزی، بهبود عملکرد کبد و کاهش مرگ و میر موثر است. در درمان با آن - استیل سیستین از دو روش خوراکی و وریدی استفاده می‌شود. در روش خوراکی دوره درمان ۷۲ ساعت می‌باشد. در این روش مقدار اولیه دارو ۱۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار است. سپس هر ۴ ساعت هفتاد میلی گرم به ازای هر کیلو گرم برای هفده دوز ادامه می‌یابد. با توجه به بو و مزه بد دارو، می‌تواند باعث استفراغ و عدم تحمل کودک شود. در روش وریدی، دوره درمان بیست و یک ساعت بوده که در یک ساعت اول ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار دارو تزریق می‌شود. سپس در عرض چهار ساعت ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم و در مرحله آخر طی ۱۶ ساعت یکصد میلی گرم دارو به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار تجویز می‌شود. باید توجه داشت از عوارض درمان وریدی هیپوناترمی، تشنج و مرگ می‌باشد.

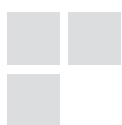
از دیگر داروهایی که باعث درگیری کبد می‌شود، اسید والپروئیک است که معمولاً به صورت وابسته به دوز بوده و با قطع دارو علائم برطرف می‌شود ولی گاهی اوقات درگیری به صورت ایدیوسنکراتیک بوده و با نارسایی حاد کبد و مرگ (هیستوپاتولوژی شبیه سندرم رای) می‌باشد. معمولاً این واکنش‌های ایدیوسنکراتیک طی شش ماه اول مصرف دارو ظاهر می‌شوند و با افزایش خفیف آنزیم کبد همراه نیست. یکی از علائمی که باعث مسمومیت والپروئیک اسید می‌شود کمبود کارنیتین است. از طرف دیگر مصرف طولانی مدت والپروئیک اسید باعث کاهش کارنیتین می‌شود (از طریق اتصال به کارنیتین) و کمبود کارنیتین باعث اختلال در متابولیسم والپروئیک اسید می‌گردد.

توصیه می‌شود در مسمومیت با والپروئیک اسید و اختلال عملکرد کبد، داروی ال کارنیتین به صورت وریدی با دوز یکصد میلی گرم به ازای هر کیلو گرم و با حداکثر دوز شش گرم طی سی دقیقه داده شود. در صورتی که اختلال کبدی ادامه داشته باشد می‌توان دارو را هر چهار ساعت یک بار با دوز پانزده میلی گرم به ازای هر یک کیلو گرم تکرار کرد. همچنین در پیشگیری از درگیری کبد داروی کارنی تین خوراکی توصیه می‌شود.

در صدمه‌ی کبدی ناشی از داروها مفید بودن استروئیدها ثابت نشده است. هر چند در واکنش‌های هیپرسنسیتویتی ممکن است مفید باشند. توصیه می‌شود در واکنش‌های هیپرسنسیتویتی در صورتی که علی‌رغم قطع داروی صدمه زنده، علائم کلاستاز پیشرونده ظاهر شود و یا بیوبسی شبیه هپاتیت اتوایمیون باشد، استروئید داده شود. همچنین در کلاستاز کبدی و خارش، استفاده از اسیدهای صفراوی مثل اورسو داکسی کولیک اسید ممکن است مفید باشد.

داروهای شیمی درمانی به تنهایی، یا هم‌زمان با اشعه درمانی می‌توانند باعث صدمه‌ی کبدی شوند. این ممکن است به صورت مستقیم ناشی از خود دارو باشد و یا از طریق فعال کردن مشکل زمینه‌ای (مثل هپاتیت ویروسی) باعث درگیری کبد شوند. اکثر واکنش‌های دارویی ناشی از داروهای شیمی درمانی به صورت ایدیوسنکراتیک بوده و وابسته به دوز نیستند. حداکثر موارد درگیری کبد به صورت صدمه هپاتوسلولار، التهاب و یا کلاستاز می‌باشد ولی گاهی اوقات صدمات اندوتلیال باعث ضایعات عروقی از قبیل بیماری انسدادی

عروقی (VOD) می شوند. یکی از داروهایی که به صورت شایع در کموتراپی مورد استفاده قرار می گیرد، متوتروکسات (MTX) است. حدود ۶۰ تا ۸۰ درصد بیمارانی که دارو با دوز بالا استفاده می کنند با افزایش ترانس آمیناز به صورت حاد همراه هستند و معمولاً سطح آنزیم طی یک تا دو هفته به حد نرمال برمی گردد. مصرف طولانی مدت و با دوز پایین ممکن است باعث فیبروز و سیروز شود. در صورت مصرف دوز بالای متوتروکسات ممکن است سطح آنزیم تا بیست برابر افزایش یابد در صورتی که قبل از شروع سیکل بعدی درمان با متوتروکسات، سطح ALT حد 180IU/mL نرسیده باشد، باید دوز بعدی دارو را کاهش داده و یا زمان تزریق دارو را به تاخیر انداخت. همان طور که اشاره شد بیشترین عوارض ناشی از متوتروکسات ناشی از مصرف طولانی مدت و با دوز پایین است. مکانیسم صدمه ی کبدی نامشخص است. ممکن است کاهش ذخیره کبدی فولات ناشی از مصرف متوتروکسات دخیل باشد و مصرف روزانه یک میلی گرم فولیک اسید و یا مصرف هفتگی ۲/۵ میلی گرم فولینیک اسید با کاهش سطح آنزیم کبد همراه است. بر اساس مطالب ذکر شده داروهای مختلف و متعددی باعث درگیری کبد شده و در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع می تواند باعث صدمات غیر قابل برگشت به کبد شوند.



تغذیه

## تغذیه درمانی در کودکان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه دکتر پژمان روحانی<sup>۱</sup>

کودکان بدحال به خصوص شیرخوران و نوپایان به طور جدی در مقابل استرس متابولیک آسیب پذیر هستند. در مقایسه با بزرگسالان، کودکان نیاز به پایه انرژی بیشتر و توده عضلانی و چربی کمتری دارند. تغییر متابولیسم به همراه ذخیره کم کودکان باعث سوء تغذیه در کودکان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه می‌شود. این سوء تغذیه به خصوص در شیرخوران تا ماه‌ها پس از ترخیص باقی می‌ماند. علاوه بر آن کودکانی که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری می‌شوند به دلیل بیماری زمینه‌ای اغلب خود دچار سوء تغذیه می‌باشند.

بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه باید به محض بستری از نظر تغذیه مورد ارزیابی قرار گیرند تا بدین شکل بیماران مبتلا به سوء تغذیه یا در معرض خطر شناسایی شوند. نحوه بررسی باید کامل و دقیق طبق ارزیابی‌های روتین باشد. اگر چه اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک دقت لازم برای ارزیابی بیماران بخش مراقبت‌های ویژه را ندارند اما وفاق نظر در مورد ارزیابی این بیماران با این روش وجود دارد. استفاده از روش‌های آزمایشگاهی در کنار اندازه‌گیری وزن و دور بازو برای ارزیابی تغذیه کمک کننده می‌باشد. اندازه‌گیری سریال سی آر پی و پرآلبومین به طور روزانه انجام می‌شود. در بیمارانی که دچار صدمه حاد می‌شوند کاهش سی آر پی نشانه‌ی خروج از استرس حاد و شروع فاز آنابولیک می‌باشد.

اندازه‌گیری انرژی مصرفی روزانه باید با توجه به تغییرات وضعیت بیمار محاسبه شود. در گروهی از بیماران بهتر است این کار توسط روش کالریمتری غیر مستقیم صورت گیرد. اما استفاده از فرمول‌ها همچنان به عنوان یک روش قابل اعتماد توصیه می‌شوند. بعد از محاسبه انرژی لازم برای بیمار، قدم بعدی تنظیم مواد غذایی لازم برای تامین انرژی می‌باشد. نحوه استفاده مگر در موارد خاص در حال حاضر تغذیه انترال می‌باشد. تغذیه انترال از طریق دهان، تیوب بینی معده ای و یا گاستروسستومی امکان پذیر است. تحمل بیمار پس از شروع تغذیه سنجیده می‌شود تا هدف نهایی که رسیدن به انرژی لازم برای بیمار است، تامین گردد.

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

## مروری بر فرمولاهای مخصوص و محصولات تغذیه‌ی روده‌ای کودکان دکتر حسین علیمددی<sup>۱</sup>

این کنفرانس به معنای ارجحیت هریک از محصولات معرفی شده بر شیر مادر نبوده، همواره اولویت تغذیه شیرخوار با شیر مادر است. اطلاعات ارائه شده مبتنی بر منابع علمی مربوطه همراه بروشورهای محصولات می‌باشد.

**فرمولاهای مخصوص شیرخواران نارس:**

محصولات موجود: آپتامیل، ببلاک، نان و بیومیل

کاربرد: سن حاملگی > 37 هفته یا وزن > 2500 گرم

کالری بیشتر (24 کیلوکالری در هر پیمانه) و اغلب حاوی MCT هستند.

تا چه زمانی ادامه دهیم؟ وزن 3-3/5 کیلوگرم یا سن دو ماهگی

**فرمولاهای آنتی رگورژیتان (AR):**

محصولات موجود: ببلاک و بیومیل

با افزودن یک ماده، ویسکوزیته شیر افزایش می‌یابد و فقط رگورژیتاسیون واضح را کم می‌کند.

درنوزادان پره ماچور توصیه نمی‌شود.

پروتئین فرمولاهای:

منبع پروتئین:

• سویا: بیومیل سوی- ایزومیل - SMA whey soy

• شیر گاو:

-کازبین

-Whey: تخلیه سریع تر از معده، طعم بهتر

**تقسیم بندی فرمولاهای هیدرولیزه:**

۱- نسبتا هیدرولیزه (PHF) یا HA: برای پروفیلاکسی آلرژی به کار می‌رود و برای درمان مناسب نیستند. (نان HA یک و دو،

ببلاک HA و آپتامیل HA)

- همگی بر پایه whey هستند.

- ببلاک HA و آپتامیل HA: پره بیوتیک دارند.

- نان HA دارای پروبیوتیک است.

- نان HA1 دارای لاکتوز کم و نان HA2 بدون لاکتوز است.

۲- کاملا هیدرولیزه (EHF): برای درمان آلرژی گوارشی به کار می‌رود.

۱. فوق تخصص بیماری‌های گوارش کودکان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

- بر پایه کازیین: نوترامیژن، آلیمنتوم، پره ژستیمیل

- بر پایه وی: آپتامیل پپتی، آپتامیل پپتی جونیور

- سویا: پرکومیدا

- نوترامیژن: کازیین هیدرولیزه- بدون لاکتوز- بدون MCT

- آلیمنتوم: کازیین هیدرولیزه- بدون لاکتوز- ۳۳% MCT دارد.

- پره ژستیمیل: کازیین هیدرولیزه- بدون لاکتوز- ۵۵% MCT دارد.

- آپتامیل پپتی: Whey هیدرولیزه- کم لاکتوز- بدون MCT- دارای پره بیوتیک است.

- آپتامیل پپتی جونیور: Whey هیدرولیزه- بدون لاکتوز- ۵۰% MCT دارد.

- پرکومیدا: پایه سویا- بدون لاکتوز و MCT

۳- آمینوآسید: برای درمان آلرژی های شدید گوارشی و سوء جذبها به کار می رود.

- نئوکیت: بدون لاکتوز، ۵% MCT دارد.

- کومیدائژن: بدون لاکتوز و MCT

- آلفامینو: بدون لاکتوز- حاوی ۲۵% MCT - مطالعات اندک است.

چربی فرمولاها (MCT):

MCT تقریباً بدون نیاز به ترشحات پانکراس و کبد و عملکرد سیستم لنفاوی، به طور مستقیم جذب گردش خون می شود.

موارد کاربرد: نارسایی پانکراس، سو جذبهای مخاطی، آبتالیوپروتیینمی، لنفانژکتازی روده، نارسایی کبد و آسیت شیلوس می باشد.

درصد MCT	فرمولا
۸۷%	پورتاژن
۷۵ - ۸۰%	مونوژن
۷۵%	کاپریلون
۵۰%	آپتامیل پپتی جونیور
۵۵%	پره ژستیمیل
۳۳%	آلیمنتوم
۵۰%	هیپارون جونیور

### فرمولاهای فاقد لاکتوز:

- پایه سویا: ایزومیل، بیومیل سویا، SMA وی سویا، پروسوبی

- پایه پروتیین گاوی: AL110، سیمیلاک LF، ببلاک LF، بیومیل LF، گالاکتومین ۱۷

### کاربردها

- گالاکتوز می: فقط شیرهای سویا یا گالاکتومین ۱۷

- کمبود لاکتاز (بعد GE)

- آلرژی به شیر گاو

نکته: شیر خشک‌های سویا حاوی فیتات، فیتواستروژن و آلومینیوم هستند و به جز گالاکتوز می، به ویژه در پسران زیر ۶ ماه توصیه نمی شوند.  
نکته: در چند ماه اول شروع رژیم در بیماری سللیاک و در اسهال‌های طول کشیده پس از گاستروانتریت، این فرمولها ممکن است مفید باشند.

### فرمولاهای رژیمی دیگر:

- ببلاک کامفورت: کم لاکتوز (۰.۶۷٪) - حاوی Whey هیدرولیزه - پره بیوتیک - بتا پالمیتیک

کاربرد: کمک به کاهش کولیک و یبوست در چند ماه اول

- گالاکتومین ۱۹: قندش فروکتوز است

کاربرد: درمان سو جذب مادرزادی گلوکز - گالاکتوز

- هپارون جونیور: برای بیماری مزمن کبدی (۵۰٪ روغن آن MCT است، نسبت آمینو اسیدهای شاخه دار آن بیشتر است) استفاده می شود - شیر خشک‌های مخصوص بیماری‌های متابولیک: X - ...

### محصولات تغذیه روده‌ای کودکان:

#### ۱- نوترینی درینک:

- کاربرد: بیماری‌های مزمن قلبی، ریوی، عصبی، بدخیمی‌ها، CF، سوختگی، رشد کم و بی اشتها

- سن < ۱ سال

- فرم پودری با طعم وانیلی: ۵ پیمانه در ۷۵ سی سی

- فرم محلول با طعم توت فرنگی: ۳۰۰ K col = ۲۰۰ cc

- در هر سی سی ۱/۵ kcal انرژی دارد و بر پایه شیر گاو و دارای پروتئین کمتر، چربی بیشتر و بدون لاکتوز است.

#### ۲- فور تیمل:

- کالری و پروتئین بالا، فیبر کافی، بدون لاکتوز

- کاربرد: بیماری‌های مزمن قلبی، ریوی، عصبی، بدخیمی‌ها، CF، سوختگی، رشد کم، بی اشتها و به ویژه بیماران ICU

- سن < ۳ سال (< ۶ سال؟)

- ۸ پیمانه در ۲۰۰ سی سی حل شود = ۱ kcal/cc

### ۳- اینفانترینی:

- فرم: نوشیدنی بدون مواد نگهدارنده (۱۰۰ cc)
- کاربرد: بیماری‌های مزمن قلبی، ریوی، عصبی، بدخیمی‌ها، CF، سوختگی و رشد کم
- کالری: ۱ cc = ۱ K cal
- هر قوطی باید حداکثر طی ۱۲ ساعت نوشانیده شود.
- سن > ۱ سال

### ۴- پیتامن جونیور:

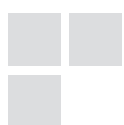
- فرم: پودر ۴۰۰ گرمی
- بدون لاکتوز، حاوی ۰.۶٪ روغن MCT، پروتئین وی هیدرولیزه
- سن < ۱ سال
- یک پیمانه در 1cc=1 kcal/30cc
- یک پیمانه در 1cc=2 kcal/15cc
- کاربرد: اختلال رشد، سوء جذب، بیماری‌های مزمن همراه سوء تغذیه

### ۵- ریسورس جونیور:

- فرم پودری
- ۱ پیمانه در ۳۰ سی سی آب
- سن < ۱ سال
- یک پیمانه در ۳۰ سی سی = 1 kcal/cc
- یک پیمانه در ۲۰ سی سی = 1/5 kcal/cc
- بدون لاکتوز، حاوی ۰.۱۸٪ روغن MCT
- کاربرد: سوء تغذیه ناشی از علل گوارشی و غیر گوارشی نظیر عفونت‌های مزمن، کانسر، بیماری‌های مزمن ریوی، قلبی، سوختگی‌ها و...

### ۶- روغن MCT:

- فرم: محلول 500cc
- کالری: 855kcal/100cc
- کاربرد: سوء جذب چربی‌ها (CF)، لنفانژکتازی، آبتالیپو پروتئینمی، کلستاز، اختلال رشد به علل گوارشی و غیر گوارشی، آسیت شیلوس
- 1-3cc/kg به غذاها/فرمولاها افزوده می شود.
- نکته مهم: همه چربی بدن نباید از MCT تامین شود.



متفرقه

## سکسکه مزمن و مقاوم به عنوان تظاهر بالینی در بیمار مبتلا به مالفورماسیون کیاری دکتر سید محمود طباطبایی<sup>۱</sup>

بروز سکسکه در اثر مالفورماسیون کیاری بسیار نادر است. در این مقاله بیماری را گزارش می‌کنیم که حداقل به مدت ۴ سال و نیم دچار سکسکه مزمن و مقاوم به درمان بوده است. پس از انجام جراحی دکمپرسیون فورامن مگنوم در این دختر ۲۲ ساله با رزکسیون تونسیل‌ها و گرافت دورا سکسکه بیمار از بین رفت. در M.R.I پس از عمل جراحی بزرگ شدن سایز فورامن مگنوم و فضای ساب آراکنوئید رویت گردید. چند سال پس از انجام جراحی و پیگیری بیمار، عود سکسکه رخ نداد. بنابراین در مواردی که بیماران دچار سکسکه طولانی مقاوم به درمان باشند و عاملی برای بروز سکسکه پیدا نشود، باید به فکر ضایعات ساقه مغز باشیم و انجام تصویربرداری با MRI کمک کننده خواهد بود.

۱. استاد جراحی مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهدای تجریش، بیمارستان مهراد

## مقایسه اثر سداتیو میدازولام خوراکی و تزریقی در آندوسکوپی فوقانی کودکان دکتر ساناز مهربانی<sup>۱</sup>

انتخاب مناسب‌ترین داروی سداتیو در آندوسکوپی فوقانی کودکان مورد بحث است. هدف این مطالعه مقایسه اثر سداتیو میدازولام خوراکی و تزریقی در آندوسکوپی فوقانی کودکان است.

**روش مطالعه:** در این مطالعه راندوم کارآزمایی بالینی که در بیمارستان کودکان امیرکلا انجام شد، ۱۱۰ کودک به طور تصادفی در یکی از دو گروه میدازولام تزریقی یا خوراکی قرار گرفتند. پرستار با تجربه ساچوراسیون اکسیژن و ضربان قلب را قبل، در خلال و ۵ دقیقه بعد از آندوسکوپی برای تمام بیماران ثبت نمود. سداسیون، جدا شدن از والدین و همکاری کودکان ثبت گردید.

**یافته‌ها:** ضربان قلب قبل و حین آندوسکوپی بین دو گروه تفاوت آماری نداشت. در حالی که ضربان قلب به طور واضح در گروه تزریقی بعد از آندوسکوپی پایین تر بود. همکاری حین گذاشتن دهان بند در گروه خوراکی بهتر بود. همکاری حین آندوسکوپی به طور واضح در دو گروه تفاوتی نداشت. جدا شدن از والدین در هر دو جنس مذکر و مونث در گروه خوراکی بهتر بود و عوارض در ۷ مورد گروه خوراکی و ۶ مورد گروه تزریقی گزارش شد.

**نتیجه گیری:** میدازولام خوراکی در مقایسه با میدازولام تزریقی بهتر بوده و می‌تواند متد انتخابی برای آندوسکوپی کودکان باشد.

**واژه‌های کلیدی:** میدازولام، کودکان، آندوسکوپی

۱. استادیار، فوق تخصص بیماری‌های گوارش اطفال، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر اطفال، دانشگاه علوم پزشکی بابل