

## بیماری‌های التهابی روده

دکتر محمدرضا زالی، دکتر محسن نوروزی‌نیا

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

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

<sup>1</sup> Inflammatory Bowel Diseases

<sup>2</sup> Tenismus

<sup>3</sup> Erythematous

<sup>4</sup> Pyoderma gangrenosum

<sup>5</sup> Ankylosing spondylitis

<sup>6</sup> Sacroiliitis

<sup>7</sup> Episcleritis

<sup>8</sup> Conjunctivitis

<sup>9</sup> Hepatic steatosis

<sup>10</sup> Primary cholangitis sclerosing

<sup>11</sup> Pericholangitis

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

## اپیدمیولوژی توصیفی

### شیوع و بروز

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

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

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

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

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

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

جدول ۲- شیوع بیماری کولیت اولسروز در کشورهای مختلف

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

### اپیدمیولوژی بیماری های التهابی روده در ایران

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

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

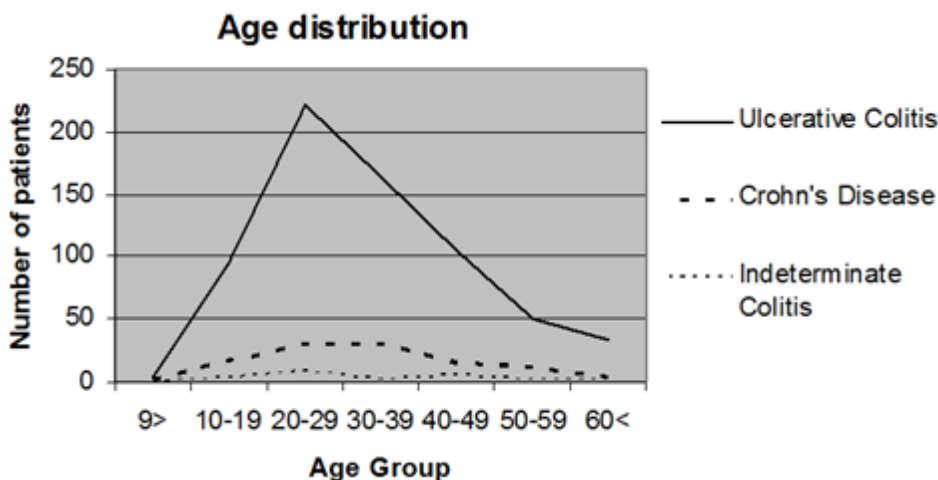
### جنبه های دموگرافیک

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

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

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

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



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

### تفاوت‌های نژادی - قومی

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

<sup>1</sup> Bimodal

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

### عوامل خطر بیماری‌های التهابی روده

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

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

<sup>۱</sup> Pouchitis

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

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

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

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

<sup>۱</sup> Resection



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>۱</sup> Polymerase chain reaction

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

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

### اپیدمیولوژی بیماری‌های التهابی روده از نقطه نظر ژنتیک

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup> Linkage analysis

<sup>2</sup> Statistical power

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

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

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

<sup>1</sup> Genetic association studies

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

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

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

## منابع

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



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

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

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