

مقاله اصلی

# بررسی فراوانی انتروکولیت ماستوسیتیک در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با غلبه اسهال و ارزیابی پاسخ به درمان آنها به درمان مهار کننده عملکرد ماست سلها

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۶ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۱/۱۰

## خلاصه

### مقدمه

با توجه به اینکه اغلب بیماران سندرم روده تحریک پذیر (IBS) به درمانهای موجود پاسخ مناسبی نمی دهند به نظر می رسد که پاتوژن بیماری به طور کامل شناخته نشده است. تلاش دانشمندان برای شناخت بیشتر پاتوژن این اختلال همچنان ادامه دارد. اخیراً توجه دانشمندان به نقش ماستوسیتها در بیماری زایی بسیاری از اختلالات گوارشی از جمله سندرم روده تحریک پذیر جلب شده است. این مطالعه برای بررسی وضعیت ارتشاح ماستوسیتها در مخاط کولون بیماران IBS با غلبه اسهال در مشهد و اثر بخشی درمان ضدماستوسیت بر بهبود علائم، طراحی شد.

### روش کار

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۰-۱۳۹۱ در بیمارستان امام رضا و قائم مشهد انجام شده است. پس از اخذ شرح حال شامل مشخصات دموگرافیک، علائم بالینی، سوابق فردی و خانوادگی از ۵۷ بیمار IBS با غلبه اسهال (بر اساس مولفه های ROME III)، برای این بیماران کولونوسکوپی انجام و در صورت طبیعی بودن، نمونه هایی از کولون چپ و راست گرفته شد. تعداد ۴۸ نمونه بیوپسی بازیابی گردید. رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای تریپتاز ماستوسیتها بر آنها انجام شده و تعداد ماستوسیتها شمرده شد. شیوع بیماران با ماستوسیت  $>20$  در هر hpf تعیین شد. علائم بالینی بیماران با ماستوسیت بیشتر و کمتر از ۲۰ با هم مقایسه شد. کلیه اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون تی مقایسه و تجزیه و تحلیل شدند.

### نتایج

از ۴۸ بیمار، ۳ نفر ( $5/8\%$ )  $>20$  ماستوسیت در هر hpf (انتروکولیت ماستوسیتیک) داشتند. شدت علائم بالینی بیماران براساس تعداد ماستوسیتها تفاوت معنی داری با هم نداشت ( $p > 0/05$ ).

### نتیجه گیری

شیوع انتروکولیت ماستوسیتیک نسبت به مطالعات دیگر بیشتر نبود. شدت علائم بالینی با شمارش ماست سلها ارتباطی نداشت.

**کلمات کلیدی:** سندرم روده تحریک پذیر، اسهال، انتروکولیت ماستوسیتیک، ماست سل

**پی نوشت:** این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

۱ دکتر حسن وثوقی نیا

۲ دکتر علی بهاری

۳ دکتر کامران غفارزاده گان

۴ دکتر حسن سعادت نیا

۵ دکتر احمد خسروی

۶ دکتر علی مختاری فر

۷ دکتر عباس اسمعیل زاده

۸ دکتر میترا احدی

۹ دکتر محمد خواجه دلویی

۱۰ سارا لاری

۱۱ فرزاد سعادت نیا

۱۲ دکتر الهام مختاری امیرمجدی\*

۴، ۵، ۸- فوق تخصص گوارش و کبد، بیمارستان

قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۷-۲ فوق تخصص گوارش و کبد، بیمارستان امام

رضا، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- پاتولوژیست، بیمارستان رضوی، مشهد، ایران

۶- متخصص داخلی گوارش و کبد، بیمارستان امام

رضا، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۹- دانشیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۱۰- کارشناس ارشد بیوشیمی، آزمایشگاه پاتوبیولوژی

مشهد، مشهد، ایران

۱۱- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۱۲- استادیار، فوق تخصص گوارش و کبد، دانشکده

علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

\* ایران، مشهد، بیمارستان قائم، دفتر گروه داخلی

تلفن: ۰۵۱۱۸۰۱۲۷۴۲

email: emokhtaria@gmail.com

*Original Article***Evaluation of Frequency of Mastocytic Enterocolitis in Patients with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Assessment of Their Response to Mast Cell Inhibitor Therapy**

Received: September 28 2013- Accepted: January 30 2014

1, 4, 5, 8- Hassan Vossoughinia  
 2, 7- Ali Bahari  
 3- Kamran Ghafarzadehgan  
 6- Ali Mokhtarifar  
 9- Mohammad Khajehdaluei  
 10- Sara Lari  
 11- Farzad Saadatnia  
 12- Elham Mokhtari Amirmajdi\*

1, 4, 5, 8- *Associated Professor, Gastroenterology and Hepatology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*

2, 7- *Associated Professor, Gastroenterology and Hepatology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*

3- *Pathologist, Razavi Hospital, Mashhad, Iran*

6- *Assistant Professor, Gastroenterology and Hepatology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*

9- *Associated Professor, Social Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*

10- *Master in Biochemistry, Mashhad Pathobiology Laboratory, Mashhad, Iran*

11- *Medical Student, Tehran University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*

12- *Assistant Professor, Gastroenterology and Hepatology, Nayshabour Faculty of Medical Sciences, Nayshabour, Iran*

\* *Internal Medicine Department, Gaem Hospital, Mashhad, Iran*

*Tel: 05118012742*

*Email: emokhtaria@gmail.com*

**Abstract**

**Introduction:** Most patients with irritable bowel syndrome (IBS) do not respond to existing treatments. It seems that the pathogenesis is not fully understood. Trying to clear this condition, scientists have focused on the role of mast cells in the pathogenesis of IBS and many gastrointestinal disorders.

**Methods:** After taking history including demographic, clinical, familial and personal history of 57 patients with diarrhea-predominant IBS (criteria ROME III) colonoscopy done and in case of normal colonoscopy, samples of left and right colon were taken. Overall 48 samples could be retrieved. Immunohistochemical staining for mast cell tryptase was done and mast cells were counted. The prevalence of patients with mast cells  $> 20$  / HPF was determined. The patients were divided into three categories:  $< 10$ /HPF, 10- 20 and  $> 20$  / HPF and symptoms of three groups were compared. In addition to their traditional treatment regimen, all patients received Ranitidine and Cetrizine. Clinical responses were also compared in the three groups.

**Result:** A total of 3 out of 48 patients (5.8%) had  $>20$  mast cells in each HPF (mastocytic enterocolitis). Distribution and severity of clinical symptoms of the patients in three groups were not significantly different. Respond to treatment with antihistamines was not significantly different in each of these groups of patients.

**Conclusion:** Mastocytic enterocolitis in our patients was not as frequent as other studies. Mast cells count was not associated with clinical symptoms.

**Key words:** Diarrhea, IBS, Irritable bowel syndrome, Mastocytic enterocolitis, Mast cell

**Acknowledgement:** This research was financially supported by a grant provided by the Chancellor for Research of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

## مقدمه

باتوجه به پاسخ نامناسب اغلب بیماران مبتلا به اختلالات عملکردی گوارشی از جمله سندرم روده تحریک پذیر<sup>۱</sup> (IBS) به درمانهایی که فعلا برای این بیماری وجود دارد، به نظر می رسد که پاتورژن این بیماری به طور کامل شناخته نشده است. از این رو تلاش دانشمندان برای شناخت هرچه بهتر این شرایط همچنان ادامه دارد. بسیاری از دانشمندان بر این عقیده اند که پاتوفیزیولوژی مولکولی و ساب سلولار IBS موجب شده است که تا به حال آن را یک بیماری فانکشنال (عملکردی) بدانیم در حالیکه آغاز تمامی اتفاقات و در نتیجه علائم بیمار، یک حادثه سلولی - مولکولی است و باید توجه به پیدا کردن این اتفاقات میکروسکوپی معطوف گردد (۱). یکی از مواردی که اخیرا توجه دانشمندان را به خود جلب کرده است، نقش ماستوسیت ها در بیماری زایی بسیاری از اختلالات گوارشی می باشد. ماستوسیتها (MC) اجزاء کلیدی در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیک هستند مثلا نقش مهمی در پاسخ آلرژیک به آنتی ژنهای خارجی دارند. اخیرا نقش آنها در پدیده های غیر آلرژیک نیز مورد توجه قرار گرفته است. در حقیقت ماستوسیتها بخش مهمی از پاسخ ایمنی مخاطی هستند. ماستوسیتها عامل مؤثر انتهایی در محور مغزی - گوارشی هستند. این محور شامل هسته های تنظیم کننده اصلی در سیستم اعصاب مرکزی<sup>۲</sup> است که به سیستم عصبی محیطی (انتریک و اتونوم) از طریق یک سری شبکه های عصبی آوران و وایران متصل هستند. یک نقش این محور انتقال اطلاعات از مغز به سیستم گوارش در درک و/یا پاسخ به اتفاقات استرس زا است. ماستوسیتها پس از فعال شدن این محور طیف وسیعی از نوروترانسمیترها و مولکولهای پیش التهابی را آزاد می کنند که این فرایند می تواند سیستم گوارش را عمیقا تحت تأثیر قرار دهد (۲). بااین مکانیسم ماستوسیتها بسیار محتمل است نقش مهمی در پاتورژن سایر اختلالات مرتبط با استرس در سیستم گوارش مثل IBS داشته باشند. این مطالعه برای بررسی افزایش احتمالی ماست سلها در مخاط کولون

بیماران IBS و نقش آن در بیماری زایی افراد مورد مطالعه، طراحی و اجرا شد.

## روش کار

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۰-۱۳۹۱ در مشهد انجام شده است. با توجه به اینکه هدف اصلی مطالعه تعیین فراوانی کولیت ماستوسیتیک در بیماران مبتلا به IBS بود و این مطالعه سابقه قبلی کاملا مشابه نداشت تا براساس داده های آن حجم نمونه مشخص گردد و ضمنا در یک مطالعه تقریبا مشابه که به بررسی انتروکولیت ماستوسیتیک در بیماران مبتلا به اسهال مزمن پرداخته و فراوانی کولیت ماستوسیتیک را معادل ۷۰٪ برآورد کرده بود، حجم نمونه بر اساس آزمون برآورد یک نسبت در جامعه (با توجه به  $\alpha = 0/5$  و  $d = 1/5p$ ) معادل ۴۲ نفر محاسبه گردید. از بین بیمارانی که طی سالهای ۹۰-۱۳۹۱ به کلینیک گوارش بیمارستانهای قائم و امام رضا مراجعه کرده بودند، ۵۷ بیماری که بر اساس مولفه های ROME-III مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با غلبه اسهال تشخیص داده شدند، به عنوان گروه مطالعه انتخاب شدند.

برای افراد این گروه یک دوره دو هفته ای رژیم بدون شیر تجویز و بر اساس علائم بالینی و پاسخ به رژیم بدون شیر، بیماران مشکوک به کمبود آنزیم لاکتاز<sup>۳</sup> کنار گذاشته شدند. برای تمام بیماران

CBC, FBS, Urea, Crt., TSH, anti-tTG (anti-tissue transglutaminase), S/E افرادی که در هر یک از تستهای آزمایشگاهی فوق اختلالی مبنی بر وجود هر نوع بیماری سیستمیک که توجه کننده اسهال آنها باشد نشان دادند (از جمله anti-tTG بیشتر از ۲۰) از مطالعه حذف شدند.

۵۷ بیمار تحت کولونوسکوپی و ایلئوسکوپی قرار گرفتند و بیوپسی هایی از کولون چپ و راست آنها گرفته شد. چک لیستی متناسب با اهداف و متغیرهای مورد مطالعه در اختیار کسانی قرار گرفت که در کولونوسکوپی آنها مخاط روده بزرگ طبیعی و

<sup>1</sup> Irritable Bowel Syndrome<sup>2</sup> Central Nervous System<sup>3</sup> Lactase Deficiency

کلیه داده های دموگرافیک، بالینی و هیستوپاتولوژی بیماران به رایانه وارد و به کمک نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد. برای توصیف ویژگیهای بیماران بر اساس اهداف مطالعه از روشهای آماری توصیفی شامل شاخص های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی استفاده گردید. برای مقایسه شدت درد و تعداد دفعات اجابت مزاج در دو مرحله قبل و بعد از درمان، در صورت توزیع طبیعی از آزمون تی و در صورت عدم توزیع طبیعی از آزمون معادل پارامتریک و برای مقایسه اختلاف شدت درد و

نتیجه بررسی آسیب شناسی اولیه نمونه ها نیز غیراختصاصی ( و در حد طبیعی ) بود و در آن اطلاعات دموگرافیک، علائم بالینی و شدت آن، سابقه شخصی و خانوادگی ثبت گردید.

از تعداد ۵۷ بیمار، شش نفر از ادامه شرکت در مطالعه امتناع نمودند و بیوپسی ۳ نفر دیگر نیز یا در دسترس نبود و یا طبیعی گزارش نشد. در نهایت نمونه های ۴۸ بیمار، با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای تریپتاز (که یک فرآورده حاصل از دگرانوله شدن ماست سلهاست) با یک کیت واحد (MCTryp 428 NCL-MCTryp-428 و Novolink Polymer RE7140-K) محصول شرکت Leica Novocastra از کشور آمریکا رنگ آمیزی و همگی توسط یک نفر پاتولوژیست گوارش بررسی شدند. تعداد ماست سل های موجود در مخاط کولون در هر hpf<sup>۱</sup> شمرده و میانگین آنها گزارش شد.

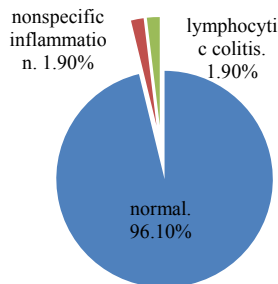
بر اساس منابع و مطالعات در دسترس جهانی که تعداد بیش از ۲۰ ماست سل در هر hpf را تحت عنوان انتروکولیت ماستوسیتیک در نظر گرفته بودند، بیماران به دو دسته  $< 20$  و  $\geq 20$  تقسیم شدند (۳). با این طبقه بندی فراوانی انتروکولیت ماستوسیتیک و ارتباط شدت هریک از علائم بالینی، با تعداد ماست سلها مورد ارزیابی قرار گرفت. در مرحله آخر به درمان تمام بیماران علاوه بر داروهای استاندارد که از قبل دریافت می کردند به مدت یک ماه دو داروی آنتی هیستامین (رانی تیدین (مهارکننده رسپتور 2 هیستامین) و سیتیزین (مهارکننده رسپتور 1 هیستامین) اضافه شد. پس از اتمام دوره درمان مجدداً با بیماران تماس گرفته و شرح حال مجددی اخذ شد. پاسخ قابل توجه به درمان به صورت بیش از ۵۰٪ بهبود علائم، بیمارانی که علائم آنها به طور نسبی بهبود یافته بود ولی بیش از ۵۰٪ بهبود نداشتند گروه با پاسخ نسبی به درمان و بیمارانی که علائم مختلف آنها هیچ تغییری نسبت به قبل از درمان آنتی هیستامینی نکرده بود گروه بدون پاسخ به درمان در نظر گرفته شدند. شمارش ماست سلهای بیماران با هم مقایسه شد.

جدول ۱\_ مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران

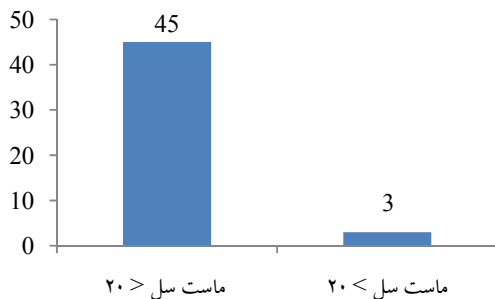
ویژگی	(%) تعداد
<b>جنس</b>	
مرد	۲۸ (۴۹/۱٪)
زن	۲۹ (۵۰/۹٪)
<b>سن</b>	۳۳ (۲۷/۴۴٪) *
<b>شغل</b>	
کارمند	۲۰ (۳۵/۱٪)
خانه دار	۱۲ (۲۱/۱٪)
آزاد	۱۰ (۱۷/۵٪)
دانش آموز / دانشجو	۶ (۱۰/۵٪)
بیکار	۳ (۵/۳٪)
کارگر	۱ (۱/۸٪)
<b>درد شکمی</b>	
وجود دارد	۳۳ (۶۷/۳٪)
وجود ندارد	۱۶ (۳۲/۷٪)
<b>نفخ</b>	
وجود دارد	۳۱ (۶۳/۳٪)
وجود ندارد	۱۸ (۳۶/۷٪)
<b>وجود اسهال</b>	
همواره	۴۸ (۹۸٪)
گاهی	۱ (۲٪)
<b>احساس دفع ناکامل</b>	
وجود دارد	۳۰ (۶۱/۲٪)
وجود ندارد	۱۹ (۳۸/۸٪)
<b>دفع موکوس</b>	
وجود دارد	۲۲ (۴۴/۹٪)
وجود ندارد	۲۷ (۵۵/۱٪)
<b>مصرف دخانیات</b>	
دارد	۵ (۱۰/۴٪)
ندارد	۴۳ (۸۹/۶٪)
<b>اعتیاد به مواد مخدر</b>	
دارد	۲ (۴/۲٪)
ندارد	۴۶ (۹۵/۸٪)
<b>مصرف الکل</b>	
دارد	۲ (۴/۲٪)
ندارد	۴۶ (۹۵/۸٪)

جدول ۲- علائم بالینی بیماران مطالعه

توضیحات	نتایج	علائم بالینی
	۳۳ (۲۷، ۴۴)	میانگین سن بیماران (سال)
توزیع غیر طبیعی	۳۹/۶۵ ± ۴۳/۴۵	میانگین طول مدت علائم بالینی بیماران (هفته)
	۳/۷۱ ± ۲/۲۰	میانگین تعداد دفعات اجابت مزاج در روز
توزیع غیر طبیعی	۴/۲۹ ± ۳/۰۵	میانگین شدت درد شکمی بر اساس نمودار Visual analogue scale
	۵ (۳، ۶)	میانگین تعداد دفعات در بیماران بر اساس تقسیم بندی بریستول (فرم ضمیمه شماره ۲)
	۸/۵۸ ± ۶/۱۴	میانگین تعداد ماست سلها در هر hpf (عدد)



نمودار ۱ - نتیجه بیوپسی کولون بیماران



نمودار ۲- فراوانی انتروکولیت ماستوسیتیک در بیماران

جنسیت و احتمال انتروکولیت ماستوسیتیک نشان نداد. (OR=۱/۶، CI=۰/۳۳-۸/۱۱،  $\chi^2=۰/۴۵$ ،  $p=۰/۶$ ) از میان بیمارانی که  $MC \geq ۲۰$  داشتند، ۲ نفر (۴/۹٪) درد شکمی داشتند و ۱ نفر (۲/۴٪) درد شکم را ذکر نکرد. آزمون آماری تفاوت معنی داری از نظر درد شکمی در بین مبتلایان به انتروکولیت ماستوسیتیک نشان نداد. ( $\chi^2=۰/۰۰۱$ ،  $p=۱/۰۰$ ) (OR=۱/۰، CI=۰/۴۲-۲/۲۶) از میان بیمارانی که  $MC \geq ۲۰$  داشتند، ۲ نفر (۴/۹٪) نفخ داشتند و ۱ نفر (۲/۴٪) نفخ را ذکر نکرد. آزمون آماری تفاوت معنی داری از نظر وجود نفخ در بین مبتلایان به انتروکولیت

دفعات اجابت مزاج گروه درمانی از آزمون تی در صورت توزیع طبیعی و آزمون غیر پارامتریک معادل در صورت عدم توزیع طبیعی استفاده شد. در تمامی محاسبات  $p < ۰/۰۵$  به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

جدول ۳- یافته های کولونوسکوپی بیماران

تعداد (درصد)	یافته کولونوسکوپی
۳۰ (۶۳/۵٪)	طبیعی
۱۲ (۲۵٪)	هموروئید داخلی
۲ (۴/۸٪)	قرمزی مخاطی / از بین رفتن طرح عروقی مخاط
۱ (۱/۹٪)	فیشر
۱ (۱/۹٪)	پولیپ
۱ (۱/۹٪)	دیورتیکول سیگموئید
۱ (۱/۹٪)	پولیپ + هموروئید داخلی

## نتایج

مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است. نتایج بررسی علائم بالینی بیماران در جدول ۲ خلاصه شده است. نتیجه کولونوسکوپی بیماران در جدول ۳ آمده است. چنانکه ملاحظه می شود در ۶۳/۵٪ بیماران کولونوسکوپی طبیعی بود. ۲۵٪ بیماران نیز در بررسی هموروئید داخلی داشتند. نتیجه بیوپسی کولون بیماران در نمودار ۱ نشان داده شده است. ملاحظه می شود در ۹۶/۱٪ بیماران نتیجه آسیب شناسی نمونه ها طبیعی بود. یک نفر از بیماران التهاب غیر اختصاصی و یک نفر هم کولیت لنفوسیتیک داشتند. فراوانی انتروکولیت ماستوسیتیک در بیماران در نمودار ۲ آمده است. همانطور که دیده می شود در تنها ۳ نفر (۵/۸٪ بیماران) انتروکولیت ماستوسیتیک پیدا شد. در گروه مردان ۲ نفر (۸/۷٪)  $MC \geq ۲۰$  و در گروه زنان ۱ نفر (۴/۴٪)  $MC \geq ۲۰$  داشتند. آزمون آماری، ارتباط معنی داری بین

شده بر سیتوکاین ها، مطرح بوده است (۲). مطالعه ماست سل ها در ارتباط با اعصاب روده نتایج امیدوار کننده ای- چه در داخل بدن انسان<sup>۲</sup> و چه در محیط آزمایشگاه<sup>۳</sup> - به همراه داشته است. در مطالعه انجام شده توسط باربارا<sup>۴</sup> و همکاران نشان داده شده که مدیاتورهای آزاد شده توسط ماست سل ممکن است حرکت عصبی روده را تحت تاثیر قرار دهد (۶). البته لازم به ذکر است که ماست سل ها به طور طبیعی با تمرکز متفاوت در دیواره روده وجود دارند اما اینکه آیا تعداد و عملکرد آنها در شرایطی همچون سندرم روده تحریک پذیر و یا اسهال مزمن مقاوم به درمان تغییر می یابد، سوالی است که محققین را به انجام مطالعات مختلف وادار کرده است (۳،۶).

یک تئوری محبوب در این زمینه "محور مغز- روده" می باشد که بر اساس آن وقایع استرس زا در سالهای اول زندگی همچون سوء استفاده، تنبیه بدنی و همچنین یک بیماری روانی می تواند منجر به سطوح پایین التهاب و همچنین فعال شدن ماست سل ها شود (۲). این مورد در طیف مطالعه حاضر نمی گنجد و لذا بررسی نشد اما تحقیقات بیشتر در این زمینه همچنان ادامه دارد. وجود ماست سل به تنهایی شاخص مهمی از لحاظ پاتولوژیک منظور نمی شود، بلکه فعالیت ترشحی آن است که ایجاد علائم می نماید. مطالعه انجام شده توسط باربارا این نکته را تأیید می کند (۷). در این مطالعه تربیتاز آزاد شده از نمونه های گرفته شده از دودنوم افزایش یافته بود و این، البته به صورت بحث انگیز، گواه فعالیت ماست سل می باشد. همچنین نقش ماست سل ها به عنوان اثر کننده پایانی<sup>۳</sup> در محور مغز-روده<sup>۴</sup> شناخته شده است. با فعال شدن این محور به وسیله استرس، ماست سل ها شروع به آزاد کردن طیف وسیعی از نوروترانسمیترها و مولکول های بیش التهابی می کنند. در میان این طیف وسیع شامل هیستامین، هپارین، کیماز، کربوکسی پپتیداز، تربیتاز، پروستاگلاندین ها، لکوترین ها و اینترلوکین ها که همگی می توانند فیزیولوژی سیستم گوارش را تحت تاثیر قرار دهند، تربیتاز به صورت ویژه با فعال کردن رسپتورهای

ماستوسیتیک نشان نداد. ( $p=0/26$ ،  $\chi^2=1/42$ ،  $OR=2/05$ ،  $CI=0/40$ ) از میان بیمارانی که  $MC \geq 20$  داشتند، ۱ نفر (۲/۴٪) احساس دفع ناکامل را ذکر نکرد و ۲ نفر (۴/۹٪) این مشکل را داشتند. آزمون آماری تفاوت معنی داری از این نظر در بین مبتلایان به انتروکولیت ماستوسیتیک نشان نداد. ( $p=0/55$ ،  $\chi^2=1/01$ ) ( $OR=1/8$ ،  $CI=0/37-9/56$ ) از میان بیمارانی که  $MC \geq 20$  داشتند، ۲ نفر (۴/۹٪) دفع موکوس نداشتند و ۱ نفر (۲/۴٪) دفع موکوس داشت. آزمون آماری تفاوت معنی داری از نظر دفع موکوس در بین مبتلایان به انتروکولیت ماستوسیتیک نشان نداد. ( $p=1/00$ ،  $\chi^2=0/15$ ) ( $OR=1/3$ ،  $CI=0/26-6/91$ ) از میان بیمارانی که  $MC \geq 20$  داشتند، هیچ یک سیگاری نبودند. در تمامی بیماران مورد مطالعه با هر تعداد ماست سل مصرف مواد مخدر ذکر نشد. از میان بیمارانی که  $MC \geq 20$  داشتند، هیچ یک الکلی نبودند.

## بحث

سندرم روده تحریک پذیر همیشه به عنوان یک بیماری و شکایت شایع در طیف مراجعه کنندگان به کلینیک های گوارش مطرح بوده است (۱). از آنجا که هیچگاه در ماکروسکوپی این اختلال، پاتولوژی و ضایعه خاصی قابل رویت و مشخص شدن نبوده است، همیشه به عنوان یک مشکل کارکردی روده در نظر گرفته می شد (۴). بنابراین محققین به بررسی میکروسکوپی و سطح سلولی و مولکولی روده ها پرداخته اند شاید بتوانند معمای این بیماری را حل کنند.

جاکت<sup>۱</sup> در مطالعه ای در سال ۲۰۰۶ برای اولین بار واژه "انتروکولیت ماستوسیتی" را مطرح نمود. پیش از این ماست سل ها به عنوان یک منبع آزاد کننده مدیاتورهای بسیار قوی که به نوبه خود می توانند اعصاب روده و عملکرد عضلات صاف آن را تحت تاثیر قرار دهند شناخته شده بودند (۵). سندرم روده تحریک پذیر نیز به عنوان یک اختلال با درجات التهابی کم هم در مطالعات آندوسکوپی و هم در بررسی های مولکولی انجام

<sup>2</sup> In vivo

<sup>3</sup> In vitro

<sup>4</sup> Barbara

<sup>1</sup> Jakate

در مطالعه فرهادی ۷۰٪ بیماران مبتلا به اسهال مزمن غیر پاسخ دهنده به درمان دارای افزایش قابل توجه ماست سل در نمونه برداشت شده از لومن روده بودند که این در مطالعه حاضر صادق نبود (۱۰). مطالعه فرهادی همچنین افزایش تعداد ماست سل را به صورت منتشر هم در کولون و هم دئودنوم نشان می دهد. نمونه گیری این مطالعه فقط از کولون بوده است، مطالعه وی افزایش ماست سل را فقط در مخاط نشان می دهد و تحت مخاط تراکم کم سلولی از این جهت داشته است. در مطالعه حاضر نمونه فقط از مخاط بوده و زیر مخاط بررسی نشد.

گزارشاتی نیز از انجام مطالعاتی در دسترس است که نتایج مشابه بررسی حاضر را داشته اند از جمله مطالعه کینگ<sup>۳</sup> نشان داده است که هیچ تفاوتی بین گروه کنترل و بیماران از لحاظ تعداد ماست سل ها مشاهده نشد (۱۱). با تعجب فراوان در یک مطالعه، تعدادی از مبتلایان به IBS غیر فعال تراکم ماست سل ها تفاوت قابل ملاحظه ای در مناطقی داشته است که التهاب روده وجود داشته و این تفاوت به صورت کاهش تعداد ماست سل در این منطقه بوده است!! (۱۲).

در این بررسی تفاوت قابل توجهی در تعداد ماست سلها بین دو جنس وجود نداشت. (گروه  $\chi^2 > 2.0$ ,  $mc = 2$ , نفر مرد و یک زن  $p = 0.06$ ,  $\chi^2 = 0.45$ ,  $OR = 1/6$ ,  $CI = 0.33 - 8/11$ ) نتایج چندین مطالعه دیگر نیز اگرچه موید افزایش ماست سلهای مخاطی بود ولی بین دو جنس تفاوت معنی داری از جهت تعداد ماست سلها گزارش نشد. (۱۳-۱۶) مطالعه فرهادی نیز همچون مطالعه حاضر تفاوت فاحشی در تراکم ماست سل ها در دو جنس نشان نداده است (۱۰).

با توجه به اینکه شیوع ماست سل بالای ۲۰ در هر hpf مخاط بیماران این مطالعه زیاد نبود، به تمام بیماران به مدت یک ماه درمان آنتی هیستامین (ستریزین: آنتاگونیست رسپتور هیستامین<sup>۱</sup> و رانی تیدین: آنتاگونیست رسپتور هیستامین<sup>۲</sup>) داده شد و سپس پاسخ به درمان بیماران با ماست سل بیش از ۲۰ عدد و کمتر از ۲۰ عدد با هم مقایسه شد. پاسخ مطلوب به درمان به صورت بهبود بیش از ۵۰٪ در علائم بیماران، بدون پاسخ به درمان به صورت

PAR-2 می تواند موجب تغییراتی در پروتئین های اتصالات محکم سلول های اپیتلیال روده شده و نفوذپذیری این لایه را افزایش دهد (۸). این نفوذپذیری به نوبه خود لایه تحت مخاط را بیشتر در معرض آنتی ژن های غذایی در لومن روده قرار داده و سیستم ایمنی را فعال می سازد. بر این اساس تصمیم گرفته شد میزان تریپتاز ماست سل اندازه گیری شود.

بررسی آسیب شناسی نمونه های بیماران پس از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای تریپتاز ماست سلها تنها در ۳ بیمار (۵/۸٪) تعداد بیش از ۲۰ ماست سل در هر hpf را نشان داد. نتایج به دست آمده در این مطالعه مغایر با بسیاری از مطالعات انجام شده است. از جمله در مطالعه انجام شده توسط اسپیلر<sup>۱</sup> در سال ۲۰۰۹ تمایل زیادی برای ظهور یک التهاب با درجه خفیف در بیماران IBS مورد مشاهده گردید که در پیگیری این بیماران در چند مرکز طی مطالعه کوهورت ماست سل ها به صورت سلول غالب در نمونه های برداشت از آندوسکوپی ملاحظه شدند (۲،۹). مطالعات دیگر انجام شده در این زمینه هم بیشتر تمایل به عمومیت قضیه از لحاظ وجود یک التهاب با درجه خفیف در این زمینه می باشد چرا که به عنوان مثال در مطالعه انجام شده توسط آهمن<sup>۲</sup> بر بیماران IBS که سابقه ای از یک عفونت حاد گوارشی را نداده اند، فقط التهاب خفیف مشاهده گردید. در این مطالعه عده قابل توجهی از افرادی که تحت آندوسکوپی قرار گرفته اند و معیارهای تشخیص IBS را داشته اند، افزایش تعداد ماست سل گزارش شده است. اما از لحاظ پراکندگی این سلول ها در روده کوچک و بزرگ نتایج ضدو نقیضی به دست آمده است. عده ای آن را در روده کوچک و عده ای در روده بزرگ بیشتر گزارش کرده اند (۲).

مطالعه انجام شده توسط باربارا نشان داد که مجاورت و نزدیکی فیزیکی بین انتهای اعصاب روده و ماست سل های مخاطی وجود دارد او همچنین نشان داد که تعداد ماست سل های ایلئوم در بیماران مبتلا به IBS افزایش قابل توجهی داشته است (۷،۹).

<sup>1</sup> Spiller<sup>2</sup> Ohman<sup>3</sup> King

## نتیجه گیری

۱. آیا فعالیت و عملکرد سلول های التهابی به طور گروهی و در مجموع در ایجاد علائم IBS موثر هستند و یا میتوان علائم بروز داده شده را به یک رده سلول خاص که ماست سل است نسبت داد؟
  ۲. آیا بیشتر از تعداد و تمرکز ماست سل، فعالیت و عملکرد آن و میزان آزاد سازی ترانسسمیتر و موقعیت قرار گیری آن باید مد نظر باشد؟
  ۳. آیا فعالیت ماست سل ها طرح ژنتیکی و بومی خاصی را دنبال می کند و آیا ممکن است نژاد خاصی دارای تعداد ماست سل کمتر و فعالیت متفاوت آن باشد؟
  ۴. آیا رژیم غذایی علی رغم مطالعاتی که اثر آن چنان مهم نمی دانند با حضور تعداد کمتر ماست سل و فعالیت بیشتر آنها نقش پررنگ تری در ایجاد علائم انتروکولیت ماست سل بازی کنند؟
- آیا تعیین تعداد ماست سل به صورت پایه در یک جمعیت هدف باید طی معیار و اصولی صورت گیرد؟ و آیا این معیار، یک معیار ثابت در این زمینه محسوب می شود یا خیر؟ پاسخ به این سوالات اگر چه تا حدی توسط بعضی مطالعات مطرح شده اند ولی یافته های قابل استناد در این زمینه خصوصاً موارد ۳ و ۴ هنوز داده نشده اند. به نظر می رسد که مطالعات جامع تر با همکاری تیمی با گروه علوم پایه مجهز به ابزار آزمایشگاهی همچون کیت های آنزیمی لازم در جمعیت بزرگتر و گروه هدف که با رضایت شخصی و اصول اخلاق پزشکی تحت کولونوسکپی و آندوسکپی فوقانی قرار بگیرند، تست پریک دیواره روده و کنترل بیشتر از لحاظ رژیم غذایی و داروهای مصرفی برایشان انجام شود می تواند به بخشی از سوالات پاسخ دهد.

بدون بهبود علائم و پاسخ نسبی به درمان به صورت مقداری بهبود ولی کمتر از ۵۰٪ بهتر شدن علائم تعریف شد. در مطالعه حاضر در کنترل بعد از یک ماه متعاقب تجویز رانیتیدین و سیتیزین با استفاده از تست کای اسکوتر نیز تفاوت قابل توجهی در پاسخ بیماران دو گروه مشاهده نگردید ( $p=0/25$ ).

در مطالعه فرهادی و همچنین کومار و جاکاتی بیماران پاسخ مناسب به تجویز آنتاگونیست رسپتور هیستامین ۱ و ۲ داشتند که می تواند تائید کننده یافته های دیگر ایشان مبنی بر نقش ماست سل در IBS با غالب بودن اسهال باشد (۱۷، ۱۰، ۳).

مطالعات دیگر نقش استرس را نیز هم در انسان و هم در حیوانات بررسی نمودند که نمونه گروه اول تغییر قابل ملاحظه ای نداشته است در حالی که گروه دوم تعداد ماست سل ها افزایش قابل توجه در برابر استرس داشته اند (۱۲، ۱۸). در مطالعه حاضر استرس عملاً به عنوان یک فاکتور قابل بررسی قرار نگرفت ولی در مورد دخانیات، هیچ یک از بیماران دارای  $MC>20$  سیگاری نبوده و موارد مخدر نیز استعمال نمی کردند.

در مطالعه انجام شده در مقایسه با مطالعات دیگر گروه کنترل وجود نداشت که البته مغایر با اهداف اصلی مطالعه نبوده است. از آنجایی که نقش محور مغز روده در مکانیسم ایجاد بیماری های التهابی و طیف وسیع دیگری از شرایط گوارشی همانطور که قبلاً بیان شده بود محرز گردیده است، سوال باقی مانده در این زمینه این بود که آیا ماست سل می تواند در پاتوفیزیولوژی IBS نقش عمده را ایفا کند یا خیر. مطالعات زیادی افزایش تعداد و فعالیت این دسته از سلول های التهابی را پاتوفیزیولوژی بیماری تایید می کنند (۳، ۶، ۷، ۹، ۱۰، ۱۷). لیکن در مطالعه حاضر اختلاف قابل توجهی از لحاظ شیوع علائم و تناوب آن و حتی پاسخ به داروهای بلوک کننده هیستامین مشاهده نگردید که البته در مطالعاتی مثل کینگ هم چنین بوده است (۱۱). در اینجا جواب به ۵ سوال می تواند روشنگر راه ما در تحقیقات جامع تر باشد.



**تشکر و قدردانی**

خانم مریم گلشاهی سرپرستار محترم بخش آندوسکوپی بیمارستان رضوی که در جمع آوری داده های تعدادی از بیماران همکاری صمیمانه داشتند تشکر می شود.

این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی به شماره ۹۰۰۲۴۸ و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است. از همکاری این معاونت محترم و همچنین سرکار

**References**

- Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Clinical Services committee of the British Society of gastroenterology. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanism and practical management. *Gut* 2007; 56:1770-1798.
- Ohman L, Simren M. pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:163-73.
- Jakate S, Demeo M, John R., Mastocytic enterocolitis; Increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:362-367.
- Mayer EA, Collins SM. Evolving Pathophysiology models of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002; 122:3032-۳۰48.
- Barbara G, Wang B, Stanghellini V, De Gorgio R, Cremon C, Di Nardo G, et al. Mast cell- dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132:26-23.
- Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy* 2011; 1:36-42.
- Barbara G, Stanghellini V, De Gorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Sanati D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126:693- 702.
- Cenac N, chin AC, Gacia-Villar R, Salvador-Cartier C, Frier L, Vergnolle N, et al. PAR2 activation alters colonic paracellular permeability in mice via IFN-gamma-dependent and -ivdependent pathways. *J Physiol* 2004; 558:913-925.
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Corinadesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:6-17.
- Farhadi A, Fields JZ, Keshavarizian A. Mucosal mast cells are pivotal elements in inflammatory bowel disease that connet the dots: Stress, intestinal hyperpermeability and inflammation. *World J Gastroenterol* 2007; 13:3027-3030.
- King T, Biddle W, Bhatia P, Morre J, Miner PB Jr. Colonic mucosal mast cell in distribution at line of demarcation of active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32:363-367.
- Santos J, Yang PC, Soderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut* 2001; 48:630-636.
- Spiller R, Garsed K. Infection, inflammation, and the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009; 41:844-489.
- Cemon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Sanati D, Coliandro RF, De Gorgio R, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependece and association with digestive symptom. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:392-400.
- Piche T, Saint-paul MC, Dainese R, Mrine Barjoan E, Lannelli A, Montoya ML, et al. Hebuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57:468-473.
- Walker MM, Tally NJ, Parabhakar M, Pennaneach CJ, Aro P, Ronkainen J, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia nad intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:765-773.
- Zar S, Kumar D. Role of food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Mineruva Med* 2002; 93:403-423.
- Santos J, Yang PC, Soderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut* 2001; 48:630-636.