**پاتوفیزیولوژی دستگاه گوارش (2) معده**

**اهداف : یادگیری**

**1. ساختمان و عملکرد معده**

آناتومی معده

فیزیولوژی معده

دفاع مخاطی معده

**2. اختلالات معده**

گاستریت (التهاب معده)

گاستریت (التهاب معده) حاد (Acute Gastritis)

گاستریت (التهاب معده) مزمن ( Chronic Gastritis)

بیماری زخم پپتیک (Peptic Ulcer Disease)

زخم معده (Gastric ulcer)

زخم دوازدهه (Duodenal ulcer)

سندرم زولینجر- الیسون (Zollinger – Ellison Syndrome **)**

****

**ساختمان معده:**

**معده شامل چین ها و پرزهای عمیقی است که هر کدام از این پرزها هزاران حفره دارد .حفره ها سلول های تخصصی اپیتلیال برای ترشح اسید و پپسین هستند.درون این سلول ها پمپ هایی وجود دارند که پتاسیم را به داخل و اسید را به بیرون ترشح می کنند.**

**در کنار ترشح اسید، سلول ها باید خاصیت محافظتی در برابر اسید داشته باشند که اسید به خود سلول ها آسیب نرساند.اگر میزان اسید بیش از حد معلوم باشد سبب التهاب و تخریب بافت پوششی معده و اگر کمتر باشد خطر عفونت هلیکوباکتر را دارد.**

**گاستریت ( (Gastritisیا التهاب معده:**

**واژه ی گاستریت از لحاظ بافت شناسی به التهاب موکوز(مخاط) معده گفته می شود.**

**معمولا علل متفاوت و زیادی دارد که بر اساس زمان بروز و اینکه دوره ی بروز حاد یا مزمن باشد به دو دسته تقسیم می شود:**

1. **گاستریت حاد (Acute Gastritis)**
2. **گاستریت مزمن (Chronic Gastritis)**

**گاستریت حاد:**

**مهم ترین علت آن عفونی است که شایع ترین عامل آن هلیکوباکتر پیلوری است. قبلا این عامل شناخته شده نبود ولی امروزه مهم ترین علت زخم معده را هلیکو باکتر پیلوری می دانند.اگر کاهش ترشح اسید معده (هیپوکلریدریا) به مدت یک سال طول بکشد زمینه ساز عفونت حاد هلیکوباکتر می شود )البته در صورتی که این عامل در معده وجود داشته باشد).**

**عامل دیگر گاستریت حاد که شایع نیست ولی می تواند کشنده باشد، بیماری عفونی و التهاب منتشر دیواره ی معده به نام گاستریت فلگمونوس ((phlegmonous gastritis است. بیشتر در افراد مسن، مبتلایان به AIDS وکسانی که الکل مصرف می کنند اتفاق می افتد. به صورت یک نکروز وسیع و التهاب عفونی جداره ی معده بروز می کند.**

**انواع دیگر گاستریت عفونی در افرادی که سیستم ایمنی ضعیف دارند، مانند مبتلایان به ایدز اتفاق می افتد. گاستریت هرپتیک و یا گاستریت سیتومگالوویروس از این دسته اند.**

**درمان عفونت حاد:ریشه کنی باکتری عامل بیماری است.**

**گاستریت مزمن:**

**گاستریت مزمن از لحاظ بافت شناسی به التهاب سلولی اطلاق می شود که اجتماعی از لنفوسیت و پلاسماسل با تعداد اندکی نوتروفیل را شامل می شود.**

**شکل مقطع بافتی در عفونت های حاد و مزمن در زیر میکروسکوپ متفاوت است:**

**در عفونت های مزمن، مقطع پر از لنفوسیت و پلاسماسل، همراه با مقدار نوتروفیل کم و نکروز اطراف آن مشاهده می شود.**

**گاستریت مزمن براساس خصوصیات بافت شناسی دسته بندی می شود:**

**1. گاستریت سطحی (superficial gastritis): فقط التهاب مخاط سطحی و کمی انتشار سلولی و ادم مشاهده می شود.**

**2. در صورتی که التهاب سطحی درمان نشده و بهبود نیابد تبدیل به التهاب آتروفیک( (Atrophic Gastritisمی شود. در واقع التهاب سطحی به عمق نفوذ می کند و وارد غدد هم می شود.**

**3.این عفونت ادامه پیدا می کند و تبدیل به آتروفی گاستریک کامل ((Gastric atrophy می شود.در این حالت قسمت های زیادی از سطح غدد به علت تخریب طولانی از بین رفته است.**

**درمان: در التهاب مزمن ریشه کنی هلیکوباکتر کار زیادی را انجام نمی دهد و باید عوارض گاستریت را درمان کرد. ممکن است تجویز طولانی مدت مکمل تزریقی ویتامین B12 در آنمی بدخیم (Pernicious anemia)ضروری باشد.**

**\* فاکتور داخلی در معده ترشح می شود ولی جذب B12 در ایلئوم (انتهای روده ی باریک) صورت می گیرد.در صورتیکه جذب B12 دچار اختلال باشد این بیماری را آنمی بدخیم می نامیم که این حالت قابل درمان است.**

**بیماری زخم پپتیک :**

**1. تعریف و اهمیت :**

**درد سوزاننده ناحیه اپی گاستر که در حالت ناشتا (قبل از غذا خوردن) شدید است و با صرف غذا بهبود می یابد، از علائم شایع و مرتبط با بیماری زخم پپتیک یا PUD ) (peptic ulcer disease می باشد. در این بیماری، سلامت مخاط معده و یا دئودنوم با ایجاد التهاب و زخم از بین رفته است. معمولا این زخم حالت مزمن پیدا می کند.**

**این بیماری بسیار شایع است به طوری که در ایالات متحده، 4 میلیون مورد جدید (شامل موارد عود بیماری نیز می شود) به صورت سالانه گزارش شده و حدود 15000 مرگ سالانه در اثر عوارض زخم پپتیک مشاهده می شود.**

**در ایالات متحده، سالانه 10 میلیارد دلار صرف هزینه های این بیماری می شود.**

**2. پاتوفیزیولوژی :**

**زخم پپتیک به زخمهای معدی و دوازدهه (هر دو) اطلاق می گردد. زخم به صورت از هم گسیختگی و تخریب سطح مخاطی و زیر مخاط به میزان بیش از 5 میلی متر می باشد و اگر کمتر باشد به آن PUD اطلاق نمی شود.**

**3. شباهت ها و تفاوت های DU (duodenal ulcers) و GU (Gastric ulcers) :**

**زخمهای معدی و دئودنوم از بسیاری از جنبه های پاتوژنز، تشخیص و درمان با یکدیگر متفاوتند و یا شبیه هم هستند.**

**الف. شباهت ها : میزان شیوع DU ،15-6 درصد است. در GU میزان شیوع از نظر مراجعه ی افراد کمی کمتر از 15-6 درصد است اما در برداشت بافت مرده مشاهده می شود که میزان شیوع با هم برابر است.**

**از نظر جنس شیوع در زن و مرد یکسان است.**

**ب. تفاوت ها : میزان نیاز به جراحی،ویزیت های پزشکی و کارهای درمانی ودارویی به علت کم خطر بودن بیماری در DUکمتر از GUاست.**

**در GU افراد با سنین بالاتر (معمولا دهه 6 زندگی) مبتلا می شوند ، اما در DU در سنین کمتر مبتلا می شوند.**

**4. پاتولوژی:**

**در بیشتر موارد (95٪) در قسمت اول دئودنوم زخمی به قطر 1 سانتی متر ایجاد شده است که در برخی از زخم های بسیار بزرگ قطر به 3 تا 6 سانتی متر نیز می رسد. در بررسی های آزمایشگاهی، قاعده زخم از نکروز ائوزینوفیلیک و حاشیه فیبروز تشکیل شده است، ولی نوع بدخیم آن بسیار کم مشاهده می شود. در GU احتمال بدخیمی وجود دارد و به محض تشخیص باید بیوپسی (نمونه برداری) انجام شود. نوع خوش خیم GU که معمولا با هلیکوباکتر پیلوری مرتبط است در ناحیه ی انتروم دیده می شود.**

**5. پاتوفیزیولوژی :**

**الف. پاتوفیزیولوژی DU : شامل 1 (هلیکوباکتر پیلوری؛ 2) داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs))، مثل: بروفن، ناپروکسن، مفنامیک اسید، پیروکسیکام، که این داروها میتوانند سبب خونریزی معده شوند؛ 3) کاهش ترشح بی کربنات : ترشح بیکربنات به نحو قابل توجهی در بولب دئودنال بیماران مبتلا به زخم فعال دئودنال، کاهش یافته است.**

**خونریزی های PUD به دو شکل بروز میکنند: 1) hematemesis : یعنی به صورت خون روشن از طریق استفراغ بیرون می آید؛ 2) Melena : یعنی خون تیره که از طریق مدفوع دفع می شود (مدفوع قیری).**

**ب. پاتوفیزیولوژی GU : مانند DU ، هلیکوباکتر پیلوری و NSAIDs عوامل آن هستند.**

**GU به 4 نوع تقسیم می شود:**

**نوع 4 : در ناحیه ی کاردیا قرار دارد معمولا ترشح گاسترک اسید پایین است.**

**نوع 1 : در ناحیه ی جسم (بادی) قرار دارد معمولا ترشح گاستریک اسید پایین است.**

**نوع 2 : در ناحیه ی آنتروم قرار دارد معمولا با ترشح گاستریک اسید پایین تا نرمال ارتباط دارد.**

**نوع 3 : در ناحیه ی 3 سانتیمتری پیلور قرار داشته و با زخمهای دئودنال همراه است معمولا با ترشح گاستریک اسید نرمال تا بالا همراه است.**

**6. علائم بالینی :**

**الف. تاریخچه : شایع ترین علامت GU و DU درد ناحیه ی وسط شکم (Abdominal pain)است که در برخی موارد به دنبال مصرف داروی NSAIDs ایجاد می شود.این داروها می توانند سبب خونریزی، پارگی و یا انسداد شوند.**

**شکل شایع درد اپی گاستر در نوع DU این است که 90 دقیقه تا 3 ساعت بعد از صرف غذا درد شروع می شود و گاه فرد از درد زیاد، نیمه های شب تقریبا ساعت 3 بیدار می شود. در DU به دنبال خوردن غذا یا آنتی اسید درد تسکین می یابد، پس تمایل فرد به خوردن غذا بیشتر می شود.**

**شکل شایع درد در GU این است که به دنبال مصرف غذا درد تشدید شده و حالت تهوع ایجاد می شود؛ به همین دلیل به دنبال GU ، فرد دچار کاهش وزن می شود.**

**ب. معاینه : حساسیت ناحیه اپی گاستر شایع ترین علامت GU و DU است. در 20٪ بیماران، درد به سمت راست شکم منتقل می شود. معاینه بیمار برای کشف عوارض خطرناک PUD بسیار ضروری است. افزایش ضربان قلب (Tachycardia)، افت فشار خون و سرگیجه، به دنبال استفراغ و از دست دادن زیاد خون رخ می دهد. سفت بودن شکم (شکم تخته ای) از راههای تشخیص پارگی جدار معده یا دئودنوم است.**

**7. عوارض:**

**شایع ترین علامت یا عارضه جانبی PUD ، خون ریزی است.**

**عارضه بعدی زخم پپتیک، پارگی (Perforation) است. درقسمتی از روده پارگی ایجاد می شود و خون داخل شکم می ریزد (خون ریزی داخلی) و باعث ایجاد شکم تخته ای می شود.**

**حالتی که کمتر شایع است: دراثر التهاب زیاد و ادم، انسداد دریچه پیلور رخ می دهد.**

**8. درمان :**

**قبل ازاینکه هلیکوباکتر (H. pylori) کشف شود، اعتقاد بر این بود که اگر اسیدی نباشد زخمی هم نخواهد بود؛ پس تمام تلاش های درمانی برای کاهش اسید معده بود. اما اکنون درکنار کاهش اسید معده، درجهت حفاظت سطح پوششی معده ودستگاه گوارش ، براندازی (eradication) هلیکوباکتر درالویت است. همچنین، باید زمینه ی مصرف NSAID اصلاح شود. پس فعالیت های درمانی به طور خلاصه متمرکز است بر روی : براندازی و ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، اصلاح اسید معده، محافظت سطح سلولی معده، و اصلاح مصرف NSAID.**

**الف. آنتی اسید ها : شامل هیدروکسید آلومینیوم، هیدروکسید منیزیم، کربنات کلسیم و بی کربنات سدیم. این ها آنتی اسیدهای خوب ولی دارای عوارض هستند. ممکن است مسمومیت Al بدهد و یا اختلال درجذب املاح (minerals) ایجاد کند.**

**ب. آنتاگونیست های گیرنده هیستامین (H 2 receptor antagonists): شامل : رانیتیدین (ranitidine)، فاموتیدین (famotidine)، سایمتیدین (Cimetidine) و نیزاتیدین (nizatidine )، که بسیار شبیه هم هستند و فقط دز آنها باهم فرق می کند؛ مثلاً رانیتیدین چون دز موثر آن پایین تراست دو بار در روز تجویز می شود ولی فاموتیدین که دز بالاتری نسبت به رانیتیدین دارد یکبار درروز تجویز می شود، مثلاً قبل از خواب.**

**پ. مهارکننده های پمپ پروتون (هیدروژن-پتاسیم) Inhibitors)(Proton Pump (H+, K+ -ATPase): دسته بعدی که بسیار موثرتر هستند شامل: امپرازول (omeprazole)، اس امپرازول (esomeprazole)، لنزوپرازول (lansoprazole)، رابپرازول (rabeprazole)، پنتوپرازول (pantoprazole) می باشند. آنچه بیش تر در بازار ایران است ومصرف می شود امپرازول و پنتوپرازول است، که دز آنها تفاوت چندانی باهم ندارد. این ترکیبات پمپ پتاسیم – هیدروژن راغیر فعال می کنند ومانع ورود H+ به داخل سلول می شوند وترشح اسید را مختل می کند. درواقع این مواد به طور غیر قابل برگشت (irreversible) باپمپ فیکس می شوند.**

**ت. مواد محافظت کننده (جدار معده) : در واقع درکنار تجویز داروهای فوق این مواد هم تجویز می شوند که ازجداره معده (درمقابل اسید) محافظت شود. این موادشامل : سوکرالفیت (sucralfate)، بیسموت (Bismuth) و آنالوگهای پروستاگلاندین (prostaglandin Analogues) هستند.**

**(آنالوگ ها : قسمت هایی از متابولیت های شیمیایی یک ماده هستند.)**

**ث. درمان هلیکوباکتر پیلوری : روش درمانی آخر که شاید مهم ترین قسمت درمان باشد، ریشه کنی هلیکوباکتراست : معمولا" به صورت چند دارویی مصرف می شود، در طی 14 روز یا 3 هفته، برای مثال آموکسی سیلین و مترونیدازول/ آموکسی سیلین و تتراسایکلین/ آموکسی سیلین و کلاریترومایسین. بیسموت (Bismuth) هم تجویز می شود که از جداره معده حفاظت می کند. یک Omeprazole هم می نویسیم که همزمان اسید معده را هم کم کند. بنابر این یک درمان 3 تا 4 دارویی است که معمولا" 14 روز برای درمان آنتی بیوتیکی کافی است ولی Omeprazole را به مدت 3 تا درمان 14 روزی انجام می دهیم.**

**بیماری زولینجر-الیسون (Zollinger-Ellison syndrome)**

**ترشح اضافی گاستریک اسید است از یک تومور نابجا به نام گاسترینوما.**

**از نظر اپیدمیولوژی :**

**1. در 0.1 تا 1 درصد بیماران مبتلا به بیماری زخم پپتیک دیده می شود.**

**2.در مردها بیشتر دیده می شود.**

**3.در دهه 50-30 سال زندگی بیشتر رخ می دهد.**

**از نظر پاتوفیزیولوژی:**

**ترشح طولانی مدت گاستریک اسید موجب زخم و خونریزی معده شده و همچنین می تواند به قسمتهای بالایی رفته و ازوفاژیت (التهاب مری) بوجود اورد.**

**از نظر موقعیت تومور:**

**در گذشته تصور بر این بود که بیشتر در پانکراس وجود دارد ولی اکنون به این نتیجه رسیده اند که 75-50% در دئودنوم وجود دارد.**

**مکان های کمتر شایع: معده، قلب، تخمدان، استخوان، کبد و غدد لنفاوی.**

**بیش از 60% از گاسترینوما ها بدخیم هستند و 50-30% ضایعات متاستاتیک دارند و مکان هایی مثل کبد را درگیر می کنند.**

**از نظر علائم بالینی:**

**افزایش ترشح گاستریک اسید، مسؤول تمامی علائم و یافته های بالینی بیماری زولینجر-الیسون می باشد. شایع ترین یافته بالینی، زخم پپتیک است که در 90% موارد دیده می شود.**

**اسهال در 50% موارد دیده می شود و اختلال هضم و جذب نیز وجود دارد.**

**مواردی که به گاسترینوما شک می کنیم:**

**1.وقتی زخم در قسمت دوم دئودنوم وجود داشته باشد.**

**2.زمانی که به درمان های استاندارد(جهت درمان PUD) پاسخ ندهد.**

**3.زمانی که با وجود اقدامات جراحی قطع ترشح اسید معده، علائم بهبود نیابد.**

**4. اگر عوارض واضح دیگر مثل خونریزی، انسداد و پارگی داشته باشیم،**

**5. زخم فعال در عدم حضور H. pylori و یا مصرف NSAIDs.**

**برای درمان:**

**باید علائم و نشانه ها (حالت درد ) اصلاح شود. مهارکننده های پمپ پروتون (در مقادیر بالاتر از دزهای مصرفی در درمان GERD و PUD ) داروهای انتخابی هستند. باید علائم خود تومور و عوارض متاستاتیک ان را کم کنیم. در برخی موارد جهت برداشت تومور جراحی صورت می گیرد که در این صورت شانس زنده ماندن 5 و 10 ساله فرد به 90% می رسد. همچنین اقدامات محافظتی غذایی جهت کاهش ترشح اسید معده مؤثر خواهد بود.**

**گردآورندگان: مینا صفری،لیلا سادات بهرامی،زهرا خراسانچی**