

Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease

Nasser Ebrahimi Daryani^{1,*}, Foroogh Alborzi Avanaki², Mohammad Taher²

¹Professor, Department of Gastroenterology, Imam Khomeini hospital, Tehran, Iran

²Assistant Professor, Department of Gastroenterology, Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disorder that influences many aspects of a patient's life. The medical treatment of the affected patient has been broadly investigated. Studies have shown that most physicians are familiar with treatment options, but they are not aware of proper preventive care for their patients. As most patients consider their gastroenterologists as their primary care provider, it is essential for gastroenterologists to inform the primary care providers of the unique needs of the patients with IBD, especially those receiving immunomodulators and biologics or are considered for such treatments. As most patients with are treated with long-term immune-suppressive drugs, and these drugs predispose the patients to many infectious diseases and cancers, it is important for primary care providers to document patients' vaccination history comprehensively and screen for the cancers that these patients are encountered with, so that many of these disorders be prevented. Identification, safety, and proper timing of vaccinations, screening for cervical cancer, melanoma and non-melanoma skin cancers, osteoporosis, identification of depression and anxiety, smoking cessation, and care during traveling and flights are issues that will be discussed in this systemic review.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Vaccination, Melanoma skin cancer, Non-melanoma skin cancer, Cervical cancer, Osteoporosis, Anxiety and Depression, Prevention

please cite this paper as:

Ebrahimi Daryani N, Alborzi Avanaki F, Taher M. Preventive care in inflammatory Bowel Disease. *Govaresh* 2020;24:195-205.

*Corresponding Author:

Nasser Ebrahimi Daryani, MD
Department of Internal Medicine, Division of
Gastroenterology, Imam Khomeini Hospital, Tehran
University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Tel: + 98 21 88793896
fax: + 98 21 88799446
E-mail: nasere@yahoo.com

Received: 07 Jul. 2019

Edited: 02 Nov 2019

Accepted: 03 Nov 2019

مراقبت پیشگیرانه در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده

ناصر ابراهیمی دریانی^{۱*}، فروغ البرزی اوانکی^۲، محمد ظاهر^۲

^۱ استاد، بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲ استادیار، بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده علاوه بر نیاز به درمان دارویی مناسب نیازمند مراقبت های پیشگیری به موقع و جامع می باشند. نشان داده شده است که میزان ارائه این خدمات به اندازه میزان ارائه خدمات درمانی آنها نمی باشد. برای ارائه بهینه این خدمات لازم است ارتباط قوی بین پزشکان گوارش و تیم ارائه دهنده خدمات مراقبتی اولیه برقرار باشد. پزشکان باید از نیازهای مراقبتی اختصاصی این بیماران به خصوص بیمارانی که تحت درمان با داروهای بیولوژیک یا ایمونومدولاتور هستند، آگاه باشند. واکسیناسیون این بیماران باید به صورت منظم بازنگری شود چراکه اغلب این بیماران در معرض ابتلا به عفونت های مختلف هستند و بسیاری از این عفونت ها با انجام واکسیناسیون به موقع قابل پیشگیری است. در این مقاله به بررسی واکسیناسیون مناسب، مراقبت های لازم جهت استئوپروز و پیشگیری از آن، کانسر سرویکس، کانسره های پوستی، اضطراب و افسردگی و مراقبت های لازم حین سفر پرداخته می شود.

کلید واژه: بیماری التهابی روده، واکسیناسیون، پیشگیری، سرطان، سرطان پوستی ملانوم و غیر ملانوم، اضطراب، افسردگی، سرطان دهانه رحم، استئوپروز

گوارش/ دوره ۲۴، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۸/ ۲۰۵-۱۹۵

زمینه و هدف:

لازم است پزشکان و مراقبین بهداشتی علاوه بر این که درمان مناسب برای بیماران تجویز می کنند، مراقبت بهینه نیز از بیماران به عمل آورند تا در مجموع بتوان کیفیت زندگی این بیماران را بهبود بخشید. بسیاری از بیماران تمایل به مصرف دارو را در دراز مدت از دست می دهند که یکی از مهمترین علل آن در جوامع ایرانی عدم آگاهی از نیاز به مصرف درازمدت این داروها بوده است.(۱)

شیوع این بیماری در جامعه ایرانی رو به افزایش است. هرچند میزان بروز بیماری کرون در ایران نسبت به جوامع غربی کمتر است ولی با شیوع سبک زندگی غربی در ایران، ریسک این بیماری نیز در حال افزایش است.(۲) به همین جهت آگاهی پزشکان علاوه بر روش های درمانی باید در زمینه روش های مراقبتی این بیماران نیز افزایش یابد. در این مقاله به مرور منابع اطلاعاتی Ovid MEDLINE و EMBASE و SCOPUS طی سال های ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۸ پرداخته شده است و کلمات کلیدی بیماری التهابی روده^۱، بیماری کرون، کولیت اولسراتیو، واکسیناسیون، کانسره های پوستی ملانومی، کانسره های پوستی غیر ملانوم، سرطان سرویکس، استئوپروز، استئوپنی، افسردگی، اضطراب، سیگار در مطالعات مروری، مطالعه مقالات، مقالات اصلی، گایدلاین های موجود، جستجو شدند.

بیماری التهابی روده ماهیت مزمن داشته و بیماران را در طول زندگی با عوارض زیادی مواجه می کند. امروزه روش های درمانی جدید و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی نیز به درمان های این افراد اضافه شده است که هر کدام خود موجب بروز عوارض جانبی متعدد شده و پزشکان و مراقبین بهداشتی این بیماران باید از عوارض جانبی داروها و خطرات متعدد آنها، ریسک عفونت هایی که این بیماران با آنها مواجه هستند، ریسک ایجاد بدخیمی و همچنین عوارضی مانند پوکی استخوان اضطراب و افسردگی که به علت ماهیت مزمن بیماری آنها را تهدید می کند و خود حتی می تواند باعث تشدید بیماری شود، آگاه باشند. از این رو

* نویسنده مسئول: ناصر ابراهیمی دریانی

تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، بخش گوارش

تلفن: ۰۲۱-۸۸۷۹۳۸۹۶

نمابر: ۰۲۱-۸۸۷۹۹۴۴۶

پست الکترونیک: nasere@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۴/۱۶

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۸/۰۸/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۸/۱۲

واکسیناسیون در بیماری التهابی روده

متخصصین گوارش اغلب تنها پزشکانی هستند که بیماران مبتلا به

1. Inflammatory Bowel Disease (IBD)

منوتراپی با داروهای تنظیم کننده سیستم ایمنی^۲ در مقایسه با گروه کنترل و بیماران تحت درمان با ASA-5 پاسخ ایمنی طبیعی به واکسن دارند. برخی مطالعات نشان داده اند بیمارانی که تحت منوتراپی با داروهای ضد TNF می باشند، پاسخ ایمنی به واکسن مختل می شود. همچنین در افرادی که هم داروهای تنظیم کننده ایمنی و هم anti-TNF دریافت می کنند، پاسخ ایمنی به واکسن در مقایسه با افرادی که منوتراپی می شوند، کاهش یافته است. (۱۵،۱۴)

در یک مطالعه نشان داده شد که در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده که ودولیزوماب^۳ دریافت می کنند، پاسخ ایمنی به آنتی ژن های تزریقی تغییر نمی کند، اما پاسخ ایمنی به آنتی ژن های خوراکی کاهش می یابد. (۱۶) از آنجا که پاسخ به واکسیناسیون با شروع مهار ایمنی کاهش می یابد، توصیه می شود که در بیماران IBD به محض تشخیص و قبل از شروع داروهای ضد ایمنی، واکسیناسیون صورت گیرد. واکسن های زنده باید حداقل ۴ هفته قبل از شروع داروهای ضد ایمنی تجویز شوند و باید طی ۲ هفته ابتدایی شروع داروهای مهار کننده ایمنی از تجویز این واکسن ها اجتناب شود. (جدول ۱) واکسن های غیرفعال باید حداقل ۲ هفته قبل از شروع داروهای مهار کننده ایمنی تجویز شوند. (۵) (جدول ۲)

الف) واکسن آنفلوانزا

نسبت به بیماران بدون بیماری التهابی روده با سن مشابه، بیماران IBD در معرض خطر افزایش یافته ابتلا به آنفلوانزا می باشند و این خطر در بیماران تحت درمان با داروهای ضد ایمنی بویژه افزایش می یابد. علاوه بر این، در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده، ابتلا به آنفلوانزا با پنومونی همراهی بیشتری دارد. (۱۷)

جذب واکسن آنفلوانزا در بیماران IBD بهینه نمی باشد. (۱۸،۸) مطالعات مختلف نشان داده اند زمانی که بیماران تحت درمان ترکیبی با تیوپورین ها و داروهای ضد TNF هستند، پاسخ سرولوژیک به واکسن آنفلوانزا مختل می شود. (۲۰،۱۹،۱۳) از سال ۲۰۰۹، توصیه می شود که تمام افراد بالای ۶ ماه واکسن آنفلوانزا را دریافت کنند. در ضمن، توصیه می شود که اعضای خانواده افراد دارای نقص ایمنی واکسن غیرفعال سه و الانی را استفاده کنند و از واکسن زنده استنشاقی برای این افراد استفاده نشود. (۲۱)

ECCO (۲۲)، American College of Gastroenterology (ACG) و AGA (American Gastroenterology Association) (۲۳) توصیه می کنند که تمام بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده باید سالیانه تحت واکسیناسیون علیه آنفلوانزا قرار گیرند.

ب) واکسن پنوموکوک

خطر بروز پنومونی در بیماران IBD که تحت درمان با نازکوتیک، استروئیدها، داروهای بیولوژیک، تیوپورین ها و PPI ها هستند به گونه ای خاص افزایش می یابد. (۲۵) در ضمن، خطر مرگ و میر داخل بیمارستانی پنومونی در بیماران IBD بیشتر می باشد. (۲۶)

دو نوع واکسن برای پنوموکوک وجود دارد:

۱- واکسن پلی ساکارید پنوموکوک ۲۳ والانت (PPSV23)

بیماری التهابی روده را ویزیت می کنند و متاسفانه در اکثر مواقع موضوع مهمی چون واکسیناسیون را در این بیماران فراموش می کنند. به همین دلیل، باید در رابطه با مراقبت های پیشگیرانه در رابطه با بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده اطلاعات کافی داشته باشند. (۴،۳)

همچنین این موضوع اهمیت دارد که در بیماران IBD که تحت درمان با داروهای ضد ایمنی و بیولوژیک هستند، متخصص گوارش باید به چگونگی تجویز واکسیناسیون واقف باشند. (۷-۵) بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده معمولاً تحت درمان های ضد ایمنی طولانی مدت قرار می گیرند و در معرض خطر عفونت های مختلف (نظیر هپاتیت فولمینانت یا عفونت واریسلایی کشنده) هستند، که بسیاری از این عفونت ها بواسطه واکسیناسیون قابل پیشگیری هستند. (۸)

یک مطالعه روی بیماران دانمارکی نشان داد که حتی قبل از تشخیص بیماری التهابی روده، این بیماران در معرض خطر افزایش یافته بروز پنومونی پنوموکوک می باشند، که نشان می دهد وجود بیماری التهابی روده به تنهایی خطر عفونت را افزایش می دهد. (۹) بنابراین، به تمام بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده بدون توجه به دریافت داروهای ضد ایمنی باید واکسن های غیرزنده تجویز شود. (۱۰، ۱۱) که این واکسن ها شامل واکسن غیرفعال آنفلوانزا، واکسن پنوموکوک (PPSV23)، واکسن هپاتیت A، هپاتیت B، هموفیلوس آنفلوانزا تیپ B، HPV، کزاز و سیاه سرفه می شوند. (۱۲)

هر چند که تمام واکسن های غیر زنده را می توان حتی در بیمارانی که تحت درمان ضد ایمنی هستند، تجویز نمود، اما برخی از واکسن های زنده را (نظیر هرپس زوستر) نیز می توان در بیماران IBD که سطح پایین مهار ایمنی دارند را تلقیح کرد. سطح پایین مهار ایمنی بدین صورت تعریف می شود:

۱- دریافت دوز روزانه استروئید سیستمیک (معادل پردنیزولون با دوز کمتر از ۲۰ mg/d) برای بیشتر یا مساوی ۱۴ روز یا دریافت دوز یک روز در میان استروئید

۲- دریافت متوتروکسات با دوز کمتر یا مساوی ۴/۰ mg/kg/wk و طی سه ماه پس از قطع این دارو

۳- دریافت آزاتیوپورین با دوز کمتر یا مساوی ۳ mg/kg/d یا ۶-مرکاپتوپورین با دوز کمتر یا مساوی ۱/۵ mg/kg/d و طی سه ماه پس از قطع داروها

سوء تغذیه پروتئین-کالری شدید و دریافت داروی ضد TNF تحت عنوان مهار ایمنی سطح بالا شناخته می شود. بیمارانی که تحت درمان با یوستیکینوماب^۱ هستند می توانند واکسن های غیرزنده را دریافت کنند، اما پاسخ ایمنی به این واکسن ها کافی نخواهد بود.

یکی دیگر از نگرانی های متخصصین گوارش و بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده خطر عود و شعله ور شدن بیماری پس از تجویز واکسن می باشد. در یک مطالعه که روی ۵۷۵ بیمار IBD در حال دریافت داروهای مهار کننده ایمنی یا داروهای ضد TNF انجام شد، نشان داده شد که چهار هفته پس از تجویز واکسن H1N1 در ۹۶/۷٪ بیماران مبتلا به کرون و ۹۵/۶٪ بیماران کولیت اولسراتیو شعله ور شدن بیماری دیده نشد. (۱۳)

واکسیناسیون قبل از مهار ایمنی

به طور کلی در مطالعات نشان داده شده که بیماران IBD تحت

2. Immune modulators
3. Vedulizumab

1. Ustekinumab

جدول ۱: واکسن های زنده ضعیف شده همراه با زمان تجویز در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده

واکسن	قبل از شروع درمان ضد ایمنی	حین درمان ضد ایمنی
سرخک، سرخچه، روبا (MMR)	اگر درمان طی ۶ هفته شروع می شود، کنتراندیکه است.	کنتراندیکه است.
زوستر	اگر درمان طی ۱ تا ۳ ماه شروع می شود، کنتراندیکه است.*	کنتراندیکه است، اما می توان در موارد ذیل مدنظر قرار داد: دوره کوتاه کورتیکواستروئید (کمتر از ۱۴ روز) متوتریکسات با دوز کمتر از ۰.۴mg/kg/wk آزاتیوپرین با دوز کمتر از ۳mg/kg/d ۶-مرکاپتوپرین با دوز کمتر از ۱.۵mg/kg/d
واریسلا	اگر درمان طی ۱ تا ۳ ماه شروع می شود، کنتراندیکه است.	کنتراندیکه است.

* واکسن غیر فعال shingrix را میتوان در افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی تجویز نمود.

جدول ۲: واکسن های غیر زنده همراه با زمان تجویز در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده

واکسن	چگونگی تجویز
کزاز، دیفتیری و سیاه سرفه بدون سلول (Td/Tdap)	اگر قبلا واکسیناسیون انجام نشده: ۳ دوز (صفر، ۱، ۱۲-۶ ماه). سپس یک دوز Tdap و بدنال آن دوز هر ۱۰ سال
واکسن HPV*	خانم ها: سه دوز از سن ۹ تا ۲۶ سالگی (صفر، ۲ و ۶ ماه) آقایان: سه دوز از سن ۹ تا ۲۱ سالگی (صفر، ۲ و ۶ ماه)
واکسن پنوموкок	یک دوز PCV13 و پس از ۸ هفته دوز منفرد PPSV23 و دوز یادآور PPSV23 ۵ سال بعد و دوز سوم پس از ۶۵ سالگی اگر در ابتدا PPSV23 تجویز شود، دوز واکسن PCV13 حداقل یکسال بعد از آن تجویز می شود.
واکسن مننگوкок	۲ دوز با فاصله ۲ ماه
واکسن هیپاتیت A	دو دوز با فاصله ۶ ماه
واکسن هیپاتیت B	سه دوز (صفر، ۱ و ۶ ماه)

* علی رغم تجویز واکسن، انجام پاپ اسمیر همچنان به عنوان بهترین روش غربالگری سرطان سرویکس بعد از شروع فعالیت جنسی می باشد.

Zostavax یک واکسن زنده ضعیف شده است و به صورت زیرجلدی و با دوز منفرد تجویز می شود. نکته مهم این است که تجویز واکسن زوستر باید بدون توجه به سابقه عفونت اولیه واریسلا انجام شود و در ضمن قبل از تجویز واکسن نیازی به چک تیتسر سرولوژیک ایمنی واریسلا نمی باشد. در سال ۲۰۱۱ واکسن Zostavax توسط FDA برای افراد ۵۰ تا ۵۹ سال تایید شد.(۳۳)

بیماران IBD که تحت درمان با دوز پایین داروهای ضد ایمنی هستند (سطح پایین مهار ایمنی که ذکر شد)، می توانند این واکسن را تلقیح کنند. افراد خانواده بیماران دارای ضعف ایمنی نیز می توانند با Zostavax واکسینه شوند، اما اگر دچار راش پس از واکسیناسیون شدند، از تماس نزدیک با افراد دارای ضعف ایمنی تا بهبود راش باید خودداری کنند.(۵) موضوع چالش برانگیز این است که آیا بیماری که داروهای ضد TNF استفاده می کنند، می توانند واکسن زوستر دریافت کنند یا خیر؟ گایدلاین CDC تجویز واکسن زنده ضعیف شده زوستر را در بیماری که ضعف ایمنی دارد را توصیه نمی کند.(۳۱) اما در یک مطالعه روی ۴۶۰۰۰ بیمار مبتلا به اختلالات ایمنی از جمله IBD نشان داده شد که تجویز واکسن زوستر پس از به طور متوسط ۲ سال پایش، بی خطر بوده است و با میزان کمتر بروز زونا همراه بوده است.(۳۴) یک مطالعه آینده نگر راجع به اثربخشی و ایمن بودن واکسن زوستر در بیماران دریافت کننده داروهای ضد TNF در حال انجام است. (NCT02538757)

یک مشتق غیرفعال واکسن زوستر شامل گلیکوپروتئین E و وروس واریسلا زوستر در افراد سالم از لحاظ ایمنی و مسن تر از ۵۰ سال بسیار

۲- واکسن کونزوگه پنومووککی ۱۳ والانت (PCV13) مطالعات نشان داده اند که در بیمارانی که تیوپورین به همراه داروهای ضد TNF دریافت می کنند، پاسخ ایمنی به واکسن PPSV23 مختل می شود.(۲۷،۲۸) اما واکسن PCV13 در اطفال مبتلا به بیماری التهابی روده موثر و ایمن بوده است.(۲۹)

اغلب مطالعات نشان داده اند که منوترایی با داروهای ضد TNF بر پاسخ ایمنی به واکسن پنومووکک اثری ندارد، بلکه وجود داروی تنظیم کننده سیستم ایمنی نظیر تیوپورین یا متوتریکسات موجب اختلال پاسخ ایمنی به واکسن می شود.(۱۴)

بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده که تحت درمان ضد ایمنی هستند، باید یک دوز منفرد PPSV23 و سپس یک دوز یادآور ۵ سال بعد و دوز سوم پس از ۶۵ سالگی (اگر بیش از ۵ سال از آخرین دوز گذشته باشد) تجویز شود.(۱۰،۵)

علاوه بر این، یک دوز واکسن PCV13 باید بیش از ۸ هفته قبل یا حداقل یکسال پس از PPSV23 تجویز شود.(۵) می توان واکسن پنومووکک را همزمان با واکسن آنفلوانزا تجویز نمود.(۱۰)

ج) واکسن هرپس زوستر

زونا بدلیل فعال شدن مجدد وروس واریسلا زوستر نهفته درون گانگلیون های ریشه دورسال رخ می دهد (۳۰) و حدود ۱۸-۱۰٪ بیماران دچار نورالژی post herpetic ناتوان کننده می شوند.(۳۱) خطر هرپس زوستر در بیماران IBD بدون توجه به مدت بیماری افزایش یافته است.(۳۲)

آزمایش عفونت هپاتیت B با HBs Ag, Hbc Ab, HBs Ab و واکسیناسیون بیمار IBD غیر ایمن قبل از شروع داروهای ضد TNF توصیه می شود. (10, 11 و A57) مطالعات نشان داده اند که در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده، میزان اثربخشی واکسن هپاتیت B در حد ۳۳-۷۶٪ است در حالی که در افراد سالم، این میزان بیش از ۹۵٪ است. (۳۶)

توصیه می شود که در افراد دارای نقص ایمنی، ۳-۱ ماه پس از کامل شدن دوزهای واکسن هپاتیت B سطح HBs Ab چک شود، (۱۰ و ۱۱) و A57 و ۹۳) و سطوح بالاتر از ۱۰ یا IU/L ۱۰۰ برای هپاتیت B سطح محافظتی در نظر گرفته می شود. (۳۷)

برخی توصیه می کنند که بیماران دارای نقص ایمنی هر یک تا دو سال سطح HBs Ab را چک کنند و در صورت کاهش سطح HBs Ab یک دوز یادآور تجویز شود و اگر تیترا آنتی بادی افزایش نیافت، یک دوره کامل واکسن هپاتیت B مجدد تجویز گردد. (۳۸)

ز) واکسن هپاتیت A

بیمارانی که در معرض خطر افزایش یافته هپاتیت A هستند، عبارتند از:

- ۱- معنادان تزریقی
- ۲- مردان همجنس باز
- ۳- بیماران مبتلا به بیماری کبدی مزمن
- ۴- مسافران به کشورهای اندمیک

تیترا آنتی بادی ضد هپاتیت A باید در تمام بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده چک شود. اگر بیمار غیر ایمن باشد، دو دوز واکسن هپاتیت A در ماه صفر و سپس ۱۲-۶ ماه بعد باید تجویز شود. (۳۹) میزان اثربخشی واکسن هپاتیت A در بیماران دریافت کننده داروهای ضد TNF و یا درمان ضد ایمنی در مقایسه با افراد کنترل اندکی کاهش می یابد. (۴۰)

ح) واکسن دیفتتری/کزاز و سیاه سرفه

واکسن کزاز و دیفتتری باید به تمام بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده هر ۱۰ سال تجویز شود. این واکسن باید بواسطه دوز منفرد واکسن کزاز، دیفتتری و سیاه سرفه بدون سلول (acellular) جایگزین شود. (۴۱)

ارزیابی از نظر افسردگی و اضطراب

افزایش بروز اضطراب، افسردگی، خستگی، اختلالات خواب و حتی خودکشی در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده دیده شده است. استرس های فیزیولوژیک موجب تشدید بیماری التهابی روده می شود ولی مطالعات انتشار یافته در این زمینه متناقض هستند. شاید علت تناقض این مطالعات، نبود روش های یکسان برای ارزیابی اضطراب و افسردگی است. با این حال مطالعات جدید بر مدل های حیوانی نیز نشان دهنده وجود نقش مهمی برای اضطراب و افسردگی در سیر این بیماری می باشد. لذا شناختن و درمان این عوامل در مدیریت این بیماران و بهبود آنان اهمیت دارد.

یک مطالعه مروری اخیر نشان داد که اضطراب در ۱۹٪ بیماران مبتلا به IBD در مقابل ۹/۶٪ جمعیت عادی وجود دارد و افسردگی در ۲۱/۳٪ بیماران مبتلا به IBD در مقابل ۱۳/۴٪ جمعیت عادی دیده شد. میزان افسردگی در بیماران مبتلا به بیماران خاموش و فعال یکسان بود. (۴۲) در سال ۲۰۰۴ میتورامیر^۱ و همکاران به بررسی تاثیر افسردگی در

موثر بوده است و خطر بروز زوستر را ۹۷/۲٪ کاهش داده است. هر چند که این واکسن در افراد دارای نقص ایمنی آزمایش نشده است، اما واکسن غیرفعال ممکن است برای بیماران IBD با مهار ایمنی ارجح باشد.

یک واکسن غیر فعال برای هرپس زوستر (Shingrix) که به صورت دو دوز با فاصله ۲-۶ ماهه تجویز می شود، از اواخر سال ۲۰۱۷ در دسترس می باشد (البته این واکسن در ایران موجود نمی باشد) و برای بیماران مسن تر از ۵۰ سال اندیکاسیون دارد و از این واکسن می توان در بیماران با نقص ایمنی استفاده نمود.

د) واکسن آبله مرغان

آبله مرغان می تواند به واسطه تماس مستقیم با وزیکول ها یا از طریق راه هوایی بواسطه سرفه افراد مبتلا منتقل شود. بیش از ۹۰٪ افراد مستعد تماس نزدیک پس از تماس با افراد مبتلا به بیماری دچار آبله مرغان می شوند.

در یک مطالعه که روی ۱۲۱ بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده انجام شده است، مواجهه قبلی با VZV در ۱۰۴ بیمار گزارش شده بود و ۹۳٪ این بیماران واجد IgG ضد VZV بودند. ۱۷ بیمار که سرولوژی مثبت داشتند، سابقه مواجهه با بیمار مبتلا به آبله مرغان را ذکر نمی کردند. این یافته ها نشان می دهند که بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده باید برای مواجهه قبلی با واریسلا تست شود و اگر در برابر این بیماری غیرایمن باشد، واکسیناسیون صورت گیرد.

واکسن واریسلا یک واکسن زنده ضعیف شده است. توصیه می شود که کودکان با سابقه عدم ابتلا به آبله مرغان دو دوز واکسن را در سنین ۱۲-۱۵ ماهگی و ۶-۴ سالگی دریافت کنند و در افراد با سن بالاتر از ۱۳ سال بدون سابقه آبله مرغان، دو دوز واکسن با فاصله ۲۸ روز تجویز شود. واکسیناسیون واریسلا، ۳-۱ ماه قبل از شروع داروهای بیولوژیک و در بیماران دریافت کننده داروهای بیولوژیک کنتراندیکه است.

تجویز واکسن واریسلا به افراد خانواده فرد مبتلا به ضعف ایمنی کنتراندیکه نمی باشد، ولی در صورت بروز راش جلدی پس از واکسیناسیون، باید تا بهبود راش از تماس با فرد بیمار اجتناب شود. (۵)

ه) واکسن مننگوکوک

نوجوانان و جوانان در سنین ۱۶ تا ۲۳ سال در خطر بروز بیماری مننگوککی تهدید کننده حیات می باشند. واکسن مننگوکوک یک واکسن غیرفعال است و می توان آن را بدون توجه به وضعیت مهار ایمنی به تمام بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده تجویز کرد. (۳۵)

هیچ گونه شواهدی وجود ندارد که نشان دهد بیماران مبتلا به IBD در معرض خطر افزایش یافته بیماری مننگوککی هستند و لذا این بیماران باید بر اساس توصیه های استاندارد CDC و ACIP تحت واکسیناسیون قرار گیرند. این افراد شامل موارد ذیل می شوند:

- ۱- ساکنین خوابگاه های دانشجویی
- ۲- سربازان
- ۳- مسافری به مناطق اندمیک
- ۴- بیماران مبتلا به کمبود کمپلمان
- ۵- افراد بدون طحال (asplenia)

و) واکسن هپاتیت B

کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده توصیه می شود بصورت مرتب این بیماران از نظر بروز اضطراب و افسردگی بررسی و پایش شوند.

غربالگری برای کانسره‌های پوستی ملانومی و غیر ملانومی

از هر پنج آمریکایی یک نفر مبتلا به کانسر پوستی می شود. کانسره‌های پوستی به دو گروه عمده ملانوم و غیر ملانومی تقسیم می شوند. نور خورشید، تماس با مواد شیمیایی، ویروس پاپیلوما انسانی و نقص ایمنی از عوامل خطر ابتلا به کانسره‌های پوستی هستند. استفاده گسترده از داروهای anti TNF و ایمونو مدولاتور منجر به افزایش احتمال بروز دو عارضه بدخیم ملانوم پوستی و کانسره‌های غیر ملانومی پوستی در بیماران IBD شده است. کانسر پوستی غیرملانومی⁵ (NMSC) با مصرف اخیر یا گذشته تیوپورین همراهی دارد. ملانوم با خود بیماری IBD و نیز با مصرف anti TNF مرتبط است.

اپیدمیولوژی در بیماران مبتلا به IBD

متاآنالیز اخیر نشان داد که میزان بروز تجمعی ملانوم در بیماران مبتلا به IBD حدود ۲۷/۵ مورد در ۱۰۰۰۰۰ بیمار در سال می باشد. در مجموع IBD با ۳۷٪ افزایش ریسک ملانوم در مقایسه با جمعیت عادی همراه بوده است. (RR:1.37; 95% CI, 1.10-1.70) ریسک افزایش ملانوم حتی در مطالعات قبل از شروع anti TNF نیز دیده شده است که نشان می دهد IBD خود به صورت مستقل نیز موجب افزایش ریسک ابتلا به ملانوم می شود. (۵۰) ولی شواهدی مبنی بر اینکه IBD به تنهایی موجب افزایش ریسک کانسر پوستی غیر ملانومی شود وجود ندارد. اطلاعات تجمعی در مورد ریسک کانسر پوستی غیر ملانومی در بیماران مبتلا به IBD نشان داده اند که این افزایش ریسک مربوط به مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و مخصوصا تیوپورین ها می باشد. (۵۱)

در مجموع سرکوب مزمن سیستم ایمنی با افزایش ریسک ابتلا به سرطان سلول سنگفرشی^۶ پوست و با درجات کمتری ملانوم پوستی همراه است. (۵۳،۵۲)

اغلب مطالعاتی که نشاندهنده افزایش ریسک کانسر پوستی غیر ملانومی در بیماران دچار سرکوب سیستم ایمنی بوده اند مربوط به بیماران پیوند عضو بوده است و در مورد ابتلا به کانسر پوستی غیر ملانومی در بیماران IBD مطالعات کمی ثبت شده است.

شدت و طول مدت سرکوب سیستم ایمنی و همچنین به وجود آفتاب عوامل موثر در ابتلا به کانسر پوستی غیر ملانومی در فرد مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی هستند.

سرطان سلول سنگفرشی پوست در بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی تهاجمی تر می باشد. در مجموع ریسک عود موضعی، متاستاز موضعی و مرگ و میر این بیماران بالاتر است. (۵۴)

استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به IBD و خطر آنها

5. Non-melanocytic skin cancers
6. Squamous Cell Carcinoma

عود بیماری IBD پرداختند. در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به بیماری التهابی خاموش، هر ۳ ماه به مدت ۱۸ ماه توسط پرسشنامه های مختلف بررسی شدند. در ابتدا ۲۸٪ بیماران مبتلا به افسردگی بودند و هرچه میزان Beck Depression Inventory (IBD) بیشتر بود میزان عود پس از ۱۲ یا ۱۸ ماه بیشتر بود.

مطالعه دیگری نشان داد وجود افسردگی در شروع درمان بیماران مبتلا به کرون فعال، پیشگویی کننده میزان کمتر پاسخ به درمان است. افسردگی یک فاکتور مستقل نشان دهنده فعال بودن بیماری هم در شروع درمان و هم در زمان ارزیابی مجدد بود. (HR: 2.27, 1.36-3.79). (۴۳) مطالعه ای کانادایی به بررسی ۱۰۱ بیمار مبتلا به کرون در فاز خاموشی پرداخت و بیماران از نظر پارامترهای سایکولوژیک، بیولوژیک و بالینی به عنوان عوامل موثر در عود بررسی شدند. در ۳۷ بیماری که دچار عود شدند تداخل بین یک استرس آشکار و عدم تطابق با استرس مذکور پیشگویی کننده های عود زودرس بودند. (HR: 7.0, 95% CI: 2.3-20.18). (۴۵) در مطالعه دیگری در بوستون نشان داده شد که جراحی ریسک افسردگی و اضطراب را هم در بیماران مبتلا به کولیت السراتیو و هم کرون افزایش می دهند. (ریسک ۱۶٪ در کرون و ۱۱٪ در UC در طول ۵ سال پس از جراحی). (۴۴)

ماودسلری^۱ و همکاران پس از القای یک استرس کوتاه مدت به بیماران مبتلا به کولیت السراتیو به بررسی مارکرهای بیوشیمیایی در آنها پرداختند. در بیماران مبتلا به کولیت السراتیو استرس موجب افزایش ۱۰۲ درصدی در سطح TNF α و افزایش ۴۷۵ درصدی متابولیت های فعال اکسیژن و کاهش ۲۲٪ جریان خون مخاط رکتوم شد. (۴۵)

در مطالعه دیگری تاثیر داروهای ضد افسردگی بر سیر بیماران مبتلا به IBD بررسی شد و نشان داد بیمارانی که تحت درمان داروهای ضد افسردگی بودند میزان عود کمتر و میزان نیاز کمتری به دریافت استروئید در مقایسه با گروهی داشتند که داروی ضد افسردگی دریافت نکردند. (۴۶) مطالعه دیگری نشان داد که وجود افسردگی و یا اختلالات روانپزشکی با عدم پذیرش^۲ بیماران در مصرف دارو همراه بوده است. (۴۷) مطالعات مختلفی در مورد تاثیر روان درمانی و ریلکس کردن^۳ بر سیر بالینی این بیماران پرداخته است. در یک مطالعه آلمانی ۲ ساله تاثیر از این روش های درمانی دیده نشده است. (۴۸) هرچند در پیگیری این بیماران نشان داده شد که افسردگی و مصرف استروئید موجب نتایج ضعیف در این بیماران شده است.

هرچند درمان استرس و افسردگی ممکن است در سیر بالینی بیماران IBD نقش داشته باشد، یک مطالعه سیستمیک بر روی ۲۱ مطالعه نشان داد که این مطالعات سوگیری های^۴ فراوانی دارند و در مجموع روان درمانی و مداخلات آموزشی تاثیر چندانی بر سیر این بیماران نداشته اند. در دو مطالعه در سال های ۲۰۱۰ و ۲۰۱۵ نشان داده شد که شیوع خودکشی در این افراد حدود ۰/۵ بود و با شدت افسردگی آن، ابتلا به بیماری کرون و اختلالات شناختی همراهی داشت. سومصرف مواد مخصوصا دوز های پایین TCA و نارکوتیک ها ریسک فاکتورهای دیگر خودکشی بود. (۴۹)

در مجموع باتوجه به تاثیر استرس و افسردگی و اختلالات خواب در سیر بالینی این بیماران و تاثیر آنها بر افزایش حملات عود بیماران و نیز جهت افزایش

1. Mawdsley
2. Compliance
3. Relaxation
4. Bias

به صورت مرتب تحت معاینه شخصی و نیز بصورت دوره ای توسط یک متخصص پوست معاینه شوند.

به این بیماران باید آموزش داده شود تا از پوست خود محافظت کنند و به محض دیدن هرگونه تغییرات غیرطبیعی در پوست به پزشک متخصص مراجعه کنند.

همچنین باتوجه به این که ریسک ابتلا به این کانسرها حتی ممکن است پس از قطع این داروها نیز باقی بماند توصیه می شود پس از قطع آنها نیز بررسی پوستی این بیماران ادامه یابد.

غربالگری جهت بررسی پوکی استخوان

کاهش دانسیته استخوان و شکستگی استخوانی در افراد مبتلا به IBD دیده شده است ولی بار اصلی بیماری، تاثیر فاکتورهای مرتبط به IBD و تاثیر التهاب ناشی از بیماری بر استخوان همچنان نامشخص است. مطالعات غیر دقیق، تخمینی حدود ۴۲-۱۴٪ را در مورد شیوع این بیماری در افراد مبتلا به IBD گزارش کرده اند.

ریسک فاکتورهای خاصی برای ابتلا به پوکی استخوان، شکستگی ناشی از آن و افزایش سرعت از دست رفتن دانسیته استخوان وجود دارد. کارو^۴ و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که سن بالاتر از ۴۰ سال، درگیری روده باریک و جراحی برداشتن روده، نوع تنگی^۵، طول مدت بیماری بیش از ۱۵ سال، BMI کمتر از ۱۸/۵ همگی از عوامل خطر به کاهش BMD در این بیماران بودند. (۵۷)

پاتوژنز از دست رفتن استخوان در بیماران IBD پیچیده و مولتی فاکتوریال است و هنوز بصورت کامل شناخته نشده است.

ریسک فاکتورهایی مانند مصرف استروئید، سیکلوسپورین، اثرات سیستمیک التهاب مزمن و سایتوکاین های التهابی (IL1, IL6, TNFA)، کمبود ویتامین D، سوءتغذیه و سوء جذب کلسیم، هایپوگنادیسم، بی تحرکی در پاتوژنز آن موثر هستند. (۶۰-۵۸)

مطالعات کوهورت مبتنی بر جامعه اندکی در مورد میزان شیوع اختلالات متابولیک استخوان در بیماران IBD وجود دارد. برخی مطالعات نشان دهنده وجود BMD پایین در این بیماران بوده اند درحالی که برخی دیگر این نتایج را تایید نکرده اند. (۶۱، ۶۲)

در مطالعه مبتنی بر جمعیتی که در اروپا انجام شده است نشان داد که در صورت کنترل بیماری و عدم مصرف گلوکوکورتیکوئید، میزان شکستگی استخوان کاهش می یابد.

در گذشته فرضیه ای وجود داشت که بیان می کرد ابتلا به IBD به علت وجود التهاب سیستمیک مستقل از سایر ریسک فاکتورها می تواند موجب کاهش دانسیته استخوان شود ولی امروزه داده های کمی در تایید این نظریه وجود دارد.

بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو در صورت وجود ریسک فاکتورهای مرسوم برای کاهش BMD باید از نظر استئوپروز غربالگری شوند. این ریسک فاکتورها شامل سابقه شکستگی، سن بالاتر از ۶۵ سال، مصرف بیش از سه ماه استروئید می باشد بیماران حتی پس از جراحی IPAA نیز نیاز دارند که از نظر اختلال BMD توسط روش Dual-energy-x-ray absorptiometry بصورت دوره ای غربالگری شوند.

زالی و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که میزان شیوع پوکی

شواهدی در مورد ابتلا به کانسره های پوستی غیر ملانومی با مصرف ایمونومدولاتورها^۱ مثل آزاتیوپرین و نیز ابتلا به ملانوم تهاجمی تر و کشنده تر در مصرف anti TNF وجود دارد. ارتباط بین مصرف متوتریکسات، ناتالیزوماب و ودولیزوماب و بدخیمی های پوستی در IBD هنوز به درستی مطالعه و بررسی نشده است.

ازاتیوپرین به صورت اختصاصی حساسیت پوست انسان به نور UVA را افزایش می دهد و همین نور خورشید موجب ایجاد استرس اکسیداتیو مزمن و آسیب DNA پوست می شود. (۵۵)

لانگ^۲ و همکاران در مطالعه ای به بررسی ریسک ملانوم در بیماران IBD و ارتباط آن با مصرف داروها پرداختند و نشان دادند که مصرف یکسال anti TNF با افزایش ریسک دو برابری ابتلا به این کانسر همراه بوده. (OR 1.88; 95% CI, 1.08-3.29) (۵۵)

هرچند مطالعات بیشتری برای تایید این مشاهده اولیه نیازست. در یک متآنالیز که به بررسی اثر تیوپورین ها بر ایجاد کانسر پوستی غیر ملانومی پرداخت (مطالعه دربرگیرنده ۸ مطالعه بوده و ۳۵۱۶۰ بیمار را بررسی کرده است). نشان داده شده است که ریسک ایجاد N کانسر پوستی غیرملانومی با مصرف تیوپورین در افراد مبتلا به IBD ۲/۲۸ است (95% CI, 1.50-3.45) و در صورت وارد کردن مطالعات مبنی بر جمعیت این عدد ۱/۸۳ می باشد. (95% CI, 1.2-2.8)

طبق مطالعات فوق ریسک ابتلا به کانسر پوستی غیرملانومی در این بیماران کم است و به همین جهت در تجویز این دارو منفعت استفاده از آن در مقایسه با ضرر آن در همه بیماران باید سنجیده شده و سپس دارو تجویز شود. در مطالعه سیستمی^۳ ریسک مصرف قبلی آزاتیوپرین با مصرف فعلی آن در ابتلا به کانسر پوستی غیر ملانومی بررسی شد.

ریسک ابتلا به کانسر پوستی غیر ملانومی در بیماران IBD که در حال دریافت تیوپورین هستند ۵/۹ بود. (CI, 2.1-16.4, p = 0.0006) و برای افرادی که قبلا با این دارو مواجهه داشتند ۳/۹ بود. (CI, 1.3-12.1, p = 0.02)

این ریسک در افراد بالای ۶۰ سال بیشتر از افرادی ۶۵-۵۰ سال می باشد. در سایه مطالعات فوق معاینه منظم و دوره ای پوست مخصوصا در افراد بالای ۵۰ سال توصیه می شود. (۵۶)

مطالعه دیگری با بررسی ۱۴۵۲۷ بیمار مبتلا به UC نشان داد که با قطع مصرف تیوپورین ریسک ابتلا به کانسر پوستی غیرملانومی به حد پایه برمی گردد.

باتوجه به شواهد و مطالعات فوق مصرف فعلی یا گذشته تیوپورین ها با افزایش ریسک کانسره های غیرملانومی پوستی و مصرف anti TNF با بروز ملانوم تهاجمی همراهی دارد.

توصیه می شود افرادی که از داروهای ایمونومدولاتورها استفاده می کنند حتما از کرم های ضد آفتاب که علیه UVA و UVB محافظت می کند و لباس های مناسب جهت محافظت از نور خورشید، استفاده کنند.

این افراد بهتر است از قرار گرفتن در معرض نور آفتاب در ساعاتی اوج آن پرهیز کنند.

باتوجه به این که شناسایی و کشف زودرس این بیماری در مراحل اولیه موجب علاج پذیر بودن آن می شود. لذا توصیه می شود این افراد

1. Immunomodulator
2. Long
3. Cesame

4. Cravo M
5. Stricturing

می شود. مصرف سیگار، زایمان های متعدد، تعداد بیشتر شرکای جنسی، مصرف طولانی مدت داروهای ضدبارداری و نقص سیستم ایمنی ریسک فاکتورهای ابتلا به این سرطان می باشند.

هرچند واکسیناسیون علیه HPV در همه زنان ۹ تا ۲۶ ساله توصیه می شود ولی اغلب زنان تا این سن با این ویروس آلوده شده اند بنابراین بهترین روش غربالگری این بیماران همچنان همان غربالگری منظم به روش پاپ اسمیر می باشد. کالج مامایی و زنان آمریکا و CDC غربالگری سالانه سرطان سرویکس را در هم افراد مبتلا به نقص ایمنی توصیه می کند. انجمن کرون و کولیت اروپا^{۱۸} ECCO نیز توصیه می کند همه بیماران مبتلا به IBD علی الخصوص افرادی که داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی مصرف می کنند باید بصورت جدی تحت غربالگری سالانه کانسر سرویکس و واکسیناسیون علیه HPV در زمان مناسب قرار گیرند. (۶۷) بزرگترین مطالعه مربوط به این بیماری، مطالعه دانمارک است که یک مطالعه کوهورت می باشد و در آن ۲۶۰۰۰ زن پیگیری شدند. زنان مبتلا به کولیت اولسراتیو و کرون خطر افزایش یافته ای از Low grade dysplasia و High grade dysplasia و کانسر داشتند و جالب است خطر نئوپلازی در بیمارانی که تیوپورین مصرف می کردند ۹٪ بیشتر بود در حالی که این افزایش خطر با مصرف استروئید یا anti TNF دیده نشد. (۶۸)

مراقبت های حین سفر

بیماران التهابی روده منعی جهت مسافرت های خارجی ندارند. بیمارانی که به کشورهای در حال توسعه سفر می کنند باید قبل از سفر با پزشک خود درمورد واکسیناسیون های لازم و روش های پیشگیری از ابتلا به عفونت مشورت کنند. در مجموع میزان فعال شدن بیماری التهابی روده پس از ابتلا به اسهال های مسافرتی بیشتر نبوده است. (۴۹)

آیا بیماران التهابی روده باید حین پرواز جهت جلوگیری از ابتلا به ترومبوز وریدی از روش های پروفیلاکسی استفاده کنند؟
همانگونه که می دانیم مسافرت های هوایی طولانی و در ارتفاعات بالا موجب افزایش خطر ابتلا به ترومبوز وریدهای عمقی می شود. هایپوکسی در هواپیما و نشستن طولانی در پروازهای اکونومی، سن بالا، جنس خانم، مصرف داروهای ضدبارداری، چاقی، زمینه های ارثی و وجود التهاب فعال موجب افزایش این خطر می شوند.

جهت جلوگیری از ایجاد ترومبوز توصیه می شود این بیماران در طول پرواز مایعات فراوان بنوشند، از بی تحرکی پرهیز کنند از حرکات ورزشی ساق پا استفاده کنند.

افرادی که یک یا بیشتر از یک ریسک فاکتور ابتلا به ترومبوز دارند باید در طول پرواز از جوراب های فشاری استفاده کنند و در صورتی که طول مدت پرواز بیش از یک ساعت باشد باید از یک تک دوز هپارین با وزن مولکولی پایین^۵ استفاده کنند. (۶۹)

استخوان در بیماران ایرانی با جوامع غربی مشابه بوده و مهمترین ریسک فاکتور آن و نیز شکستگی استخوان مصرف کورتیکواستروئید می باشد. (۶۳) باتوجه به این که ریسک مطلق شکستگی استخوان در بیماران IBD زیاد نیست لذا نحوه برخورد با استئوپروز، باید محافظه کارانه و مقرون بصره باشد. لذا توصیه شده همه بیماران با سابقه قبلی شکستگی استخوان، زنان با سن بیش از ۶۵ سال مردان با سن بیش از ۷۰ سال و افرادی که دارای ریسک فاکتور اختصاصی برای شکستگی هستند تحت غربالگری قرار گیرند. در مجموع توصیه های غربالگری مشابه جمعیت عادی می باشد.

با این حال در افرادی که سابقه مصرف استروئید دارند آستانه غربالگری باید کاهش یابد و توصیه شده است در بیمارانی که از استروئید خوراکی برای بیش از ۳ ماه متوالی و با دوز بیش از ۷/۵mg/day روز استفاده کرده اند تحت انجام یک غربالگری پایه قرار گیرند.

درمان التهاب مزمن در اطفال مبتلا به کرون با داروی اینفلیکسیماب^۱ به صورت چشمگیری موجب بهبود وضعیت استخوان آنها شد. (۶۴)

درمان غیردارویی شامل افزایش فعالیت های ورزشی و کاهش وزن و کاهش مصرف سدیم می شود در صورت نیاز به درمان در قدم اول تیزاید و در مراحل بعد استفاده از داروهای بلوک کننده کانال کلسیم می شود تا علاوه بر کاهش فشار خون از اثرات خوب آنها بر استخوان نیز استفاده شود. همچنین با توجه به این که مصرف استروئید در این بیماران علاوه بر پوکی استخوان می تواند موجب بروز افزایش فشار خون در آنها شود، جهت درمان فشار خون در آنها در قدم اول توصیه می شود.

قطع مصرف سیگار در افراد مبتلا به بیماری کرون

شواهدی وجود دارد که مصرف سیگار در بیماری کرون با ۱- ایجاد بیماری ۲- پیشرفت بیماری ۳- و نتایج بد درمان دارویی و جراحی همراهی دارد. اولین مطالعه مربوط به سال ۱۹۸۴ در انگلستان است که نشان داد مصرف سیگار موجب افزایش ۳ برابری ریسک ابتلا به کرون در مقایسه با جمعیت عادی می شود.

ماهید^۲ و همکاران در یک متاآنالیز نشان دادند که مصرف فعلی سیگار با افزایش ریسک ابتلا به بیماری کرون همراهی دارد. (OR: 1.76; 95% CI, 1.40-2.22)

مصرف سیگار همچنین با پیشرفت بیماری همراهی دارد. اطلاعات مربوط به ثبت بیماری IBD در اسپانیا (ENEIDA) نشان داد که میزان تنگی، عوارض پری آنال و مصرف تیوپورین در افراد سیگاری بیشتر بود. (۶۵) در متاآنالیز توو^۳ و همکاران که بررسی کننده ۳۳ مطالعه بود، افراد سیگاری ریسک عود و فعالیت بیماری ۵۶٪، ریسک عود پس از جراحی دو برابر و نیاز به جراحی بعدی نیز افزایش می یابد (OR: 2.17; CI, 1.63-2.89). (۶۸)

سیگار کشیدن پاسخ به درمان را نیز بطور معکوس تحت تاثیر قرار می دهد. در یک مطالعه گذشته نگر تداوم مصرف سیگار موجب استفاده مکرر از استروئید و کاهش پاسخ درمانی شد. (۶۶)

غربالگری کانسر سرویکس

سرطان سرویکس در اثر عفونت مزمن با HPV انکوژنیک ایجاد

4. European Crohn's Colitis Organization
5. Low-molecular-weight heparin

1. Infliximab
2. Mahid
3. TO

REFERENCES:

- Ghadir MR, Bagheri M, Vahedi H, Ebrahimi Daryani N, Malekzadeh R, Hormati A, et al. Nonadherence to Medication in Inflammatory Bowel Disease: Rate and Reasons. *Middle East J Dig Dis* 2016;8:116-21
- Darakhshan F, Vali Khojeini E, Balaii H, Naderi N, Firouzi F, Farnood A, et al. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Iran: A review of 803 cases. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2008;1:19-24.
- Moscandrew M, Mahadevan U, Kane S. General health maintenance in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1399-409.
- Desalermos AP, Farraye FA, Wasan SK. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:91-102.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-18.
- Malhi G, Rumman A, Thanabalan R, Croitoru K, Silverberg MS, Hillary Steinhart A, et al. Vaccination in inflammatory bowel disease patients: attitudes, knowledge, and uptake. *J Crohns Colitis* 2015;9:439-44.
- Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1231-8.
- Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-40.
- Kantso B, Simonsen J, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Petersen AM, Jess T. Inflammatory bowel disease patients are at increased risk of invasive pneumococcal disease: a Nationwide Danish Cohort Study 1977-2013. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1582-87.
- Kim DK, Carolyn B. Bridges CB, Harriman KH. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States, 2015 MMWR. *Morb Mortal Wkly* 2015;64:91-2.
- Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2016. *Ann Intern Med* 2016;164:184-94.
- Cleveland NK, Rodriguez D, Wichman A, Pan I, Melmed GY, Rubin DT. Many inflammatory bowel disease patients are not immune to measles or pertussis. *Dig Dis Sci* 2016;61:2972-6.
- Rahier JF, Papay P, Salleron J, Sebastian S, Marzo M, Peyrin-Biroulet L, et al. H1N1 vaccines in a large observational cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators and biological therapy. *Gut* 2011;60:456-62.
- Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, et al. Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine* 2012;30:1413-24.
- Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Effect of immunosuppressive therapies for the treatment of inflammatory bowel disease on response to routine vaccinations: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60:2446-53.
- Wyant T, Leach T, Sankoh S, et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 2015;64:77-83.
- Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Hospitalizations for vaccine preventable pneumonias in patients with inflammatory bowel disease: a 6-year analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:43-9.
- Yeung JH, Goodman KJ, Fedorak RN. Inadequate knowledge of immunization guidelines: A missed opportunity for preventing infection in immunocompromised IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:34-40.
- Dotan I, Werner L, Vigodman S, Agarwal S, Pfeffer J, Horowitz N, et al. Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:261-8.
- Andrisani G, Frasca D, Romero M, Armuzzi A, Felice C, Marzo M, et al. Immune response to influenza A/H1N1 vaccine in inflammatory bowel disease patients treated with anti TNF-alpha agents: effects of combined therapy with immunosuppressants. *J Crohns Colitis* 2013;7:301-7.
- Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB; Advisory Committee on Immunization Practices. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1-8.
- Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-68.
- Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:93-108.
- Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:240-8.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with

- inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013;7:107-12.
27. Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, Ippoliti AF, Ibanez P, Papadakis KA, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:148-54.
 28. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, Szabò H, Sociale OR, Vetrano S, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1042-7.
 29. Banaszekiewicz A, Targońska B, Kowalska-Duplaga K, Karolewska-Bochenek K, Sieczkowska A, Gawrońska A, et al. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1607-14.
 30. Cohen JI. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med* 2013;369:255-63.
 31. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30.
 32. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1483-90.
 33. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:729-31.
 34. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012;308:43-9.
 35. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, Ortega-Sanchez IR, Patel M, Martin SW. Use of Serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: recommendations of the advisory committee on immunization practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1171-6.
 36. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:277-85.
 37. Coates T, Wilson R, Patrick G, André F, Watson V. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001;23:392-403.
 38. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-44 e3.
 39. Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW, et al. Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:69-74.
 40. Hou JK, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:925-32.
 41. Kim DK, Bridges CB, Hariman KH, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), ACIP Adult Immunization Work Group. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States, 2016. *Am J Transplant* 2016;16:1930-32.
 42. Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:752-62.
 43. Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, et al. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:101-10.
 44. Ananthkrishnan AN, Gainer VS, Cai T, Perez RG, Cheng SC, Savova G, et al. Similar risk of depression and anxiety following surgery or hospitalization for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2013 108:594-601.
 45. Mawdsley JE, Macey MG, Feakins RM, Langmead L, Rampton DS. The effect of acute psychologic stress on systemic and rectal mucosal measures of inflammation in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;131:410-9.
 46. Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, Andrews JM. The role of antidepressants in the management of inflammatory bowel disease (IBD): a short report on a clinical case-note audit. *J Psychosom Res* 2012;72:165-7.
 47. Nigro G, Angelini G, Grosso SB, Caula G, Sategna-Guidetti C. Psychiatric predictors of noncompliance in inflammatory bowel disease: psychiatry and compliance. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:66-8.
 48. Keller W, Pritsch M, Von Wietersheim J, Scheib P, Osborn W, Balck F, et al. Effect of psychotherapy and relaxation on the psychosocial and somatic course of Crohn's disease: main results of the German Prospective Multicenter Psychotherapy Treatment study on Crohn's Disease. *J Psychosom Res* 2004;56:687-96.
 49. Gradus JL, Qin P, Lincoln AK, Miller M, Lawler E, Sørensen HT, et al. Inflammatory bowel disease and completed suicide in Danish adults. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:2158-61.
 50. Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:210-8.
 51. Alborzi F, Deihim T, Ebrahimi Daryani N. Inflammatory Bowel Disease Options in Treatment: A Narrative Review. *Govaresh* 2018;3:168-77.
 52. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, Roenigk RK, Jacobs MA, Van de Beek D, et al. Incidence of and risk factors for skin

- cancer after heart transplant. *Arch Dermatol* 2009;145:1391-6.
53. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390-9.
 54. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:1-17.
 55. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of Azathioprine and the Risk of Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Epidemiol* 2013;177:1296-305.
 56. Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009;58:1427-36.
 57. Cravo M, Guerreiro CS, dos Santos PM, Brito M, Ferreira P, Fidalgo C, et al. Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:2117-24.
 58. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841.
 59. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-90.
 60. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009;122:599-604.
 61. Loftus EJ, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;123:468-75.
 62. Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med* 2004;95:469-80.
 63. Zali MR, Bahari A, Firouzi F, Daryani NE, Aghazadeh R, Emam MM, et al. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:758-66.
 64. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, et al. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1378-84.
 65. Nunes T, Etchevers MJ, Domènech E, García-Sánchez V, Ber Y, Peñalva M, et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:752-60.
 66. Domènech E, Carrión S, Garcia-Planella E, Mañosa M, Gordillo J, Concepción M, et al. Smoking status and response to thiopurines in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:971-5.
 67. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014;8:31-44.
 68. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T. Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:693-700.
 69. Zazos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol* 2014;20:13863-78.