

بیماری ریفلاکس گاسترو ازوفازئال (GERD)

ترجمه از دکتر ناصر ابراهیم دریانی *

خلاصه:

و طبقه‌بندی اندوسکوپی ازوفازئیت ناشی از ریفلاکس، به کار برده شده است. اختصاصی بودن این یافته‌ها در ارتباط با ازوفازئیت ناشی از ریفلاکس یا در واقع بیماری ریفلاکس، به اندازه کافی ارزیابی نشده است (که در پایین به آن اشاره می‌شود) نکته مهم آن است که بعضی اطلاعات نشان می‌دهند که قضاوت در مورد این که آیا تغییرات جزئی وجود دارند یا خیر برای اندوسکوپیست‌ها مشکل است. با توجه به این مطلب به نظر می‌رسد که معیار «تغییرات جزئی» به عنوان معیار تشخیصی در بیماری ریفلاکس یا ازوفازئیت نامناسب باشد. بهتر آن است که از این یافته‌های شایع در ارتباط با «تغییرات جزئی» برای گزارش وجود یا عدم وجود بیماری استفاده نشود، چرا که ممکن است راهنمای گمراه کننده‌ای برای تشخیص باشد.

یک گروه بین‌المللی تحقیق نتیجه گرفت که «تغییرات جزئی» در مری ارزش تشخیص اثبات شده‌ای ندارند. این گروه که توسط OMGE حمایت شده‌اند برای مدت ۶ سال جهت تنظیم سیستم درجه‌بندی اصلاح شده‌ای برای ازوفازئیت ناشی از ریفلاکس فعالیت نموده‌اند. پیشنهاد ویژه سیستم ابداعی جدید، اولین بار در سمپوزیوم کنگره بین‌المللی گاستروانترولوژی در لوس آنجلس در سال ۱۹۹۴ گزارش شد و به همین دلیل طبقه‌بندی جدید، طبقه‌بندی لوس آنجلس (LA) نامیده شد.

پیشنهاد ارائه شده در ارتباط با طبقه‌بندی LA گزارشی توسط گروه تحقیق بین‌المللی منتشر شد و تعریف ویژه این طبقه‌بندی به طور گسترده‌ای بر پایه مانیتورینگ pH و دو پژوهش بالینی بزرگ مورد ارزیابی قرار گرفت. اطلاعات و تعریف ویژه این طبقه‌بندی در طی سال ۱۹۹۸ به طور کامل منتشر شده است.

با توجه به این که «تغییرات جزئی» که در بررسی اندوسکوپی مشخص می‌گردد، نمی‌تواند بطور قابل اعتمادی بیماری را تشخیص دهد، این طبقه‌بندی تنها زمانی ازوفازئیت را تأیید می‌کند که نمانطور که در اولین گزارش شرح داده شده، ترک خوردگی مخاطی (Mucosal break) در اندوسکوپی وجود داشته باشد. تعریف ترک خوردگی مخاطی در مطالعه سازمان یافته گروه تحقیق بین‌المللی در حال ارزیابی است که در آن تغییرات هیستوپاتولوژیک با تظاهرات اندوسکوپی ارتباط داده می‌شوند.

تعریف بیماری ریفلاکس:

توافق کلی در ارتباط با بیماری ریفلاکس حاکی از آن است که «زمانی که ترک خوردگی مخاط مری در اندوسکوپی، دیده می‌شود می‌توان گفت نمائی که بیماری ریفلاکس را مطرح می‌کند وجود دارد» به این ترتیب صرف نظر از این که بیمار علامت‌دار است یا خیر،

برای این که تعریف دقیق‌تری از بیماری ریفلاکس و دقت بیشتری برای درجه‌بندی آن فراهم شود، رویکردهای نوینی مورد نظر قرار گرفته است. با وجود آن که در ارزیابی این بیماری، اندوسکوپی و اندازه‌گیری pH ۲۴ ساعته مری از ارزش زیادی برخوردار است، محدودیت‌های چشمگیری نیز دارد. تنها $\frac{1}{3}$ بیماران مبتلا به ریفلاکس زخم یا اروزیون مخاطی مری را نشان می‌دهند. تجزیه و تحلیل شکایات بیماران (Analysis of Symptoms) می‌تواند از مفیدترین روش‌های تشخیصی باشند. برای افزایش توان تجزیه و تحلیل شکایات بیماران تحقیقات بیشتری باید انجام شود تا راهکارهای بهتری طراحی گردد. در پاتوژنز «بیماری ریفلاکس» عفونت هلیکوباکتر پیلوری عامل مهمی به شمار نمی‌آید ولی اثر تداخلی گاستریت هلیکوباکتر پیلوری و درمان جهت ریشه‌کنی آن به تازگی از اهمیت چشمگیری برخوردار شده است. بیماری رنج‌آور ریفلاکس در ابتدا از برگشت مکرر محتویات معده به مری ناشی می‌شود، اگر چه، افزایش حساسیت مخاط مری و نقص در پاکسازی مری نقش اساسی را در پاتوژنز بیماری در برخی از مبتلایان عهده‌دار است به نظر می‌رسد که مهم‌ترین مکانیسم ایجاد ریفلاکس شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری باشد. این نوع متمایز از شل شدن، که به شل شدن از نوع وابسته به عمل بلع ربطی ندارد، دارای یک سیستم راه‌انداز (Triggering System) پیچیده است که در ساقه مغز قرار دارد. درمان‌های طبی و جراحی بیماری ریفلاکس امروزه به خوبی شناخته شده‌اند و در سال‌های اخیر پیشرفت‌های بسیاری داشته‌اند. داروهایی که از شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری جلوگیری می‌کنند ممکن است در آینده به عنوان درمان به کار بروند.

توصیف و اثبات بیماری ریفلاکس:

تشخیص قابل اعتماد بیماری ریفلاکس به طور اولیه به اندوسکوپی و تجزیه و تحلیل شکایات بیماران وابسته است. مانیتورینگ سرپایی pH مری، کمک بالارزشی در موارد مسئله‌دار می‌کند. به کارگیری این روش‌ها، چالش‌هایی را در پژوهش‌های اخیر به وجود آورده است.

معیارهای تشخیصی اندوسکوپی برای ازوفازئیت ناشی از ریفلاکس:

بسیاری از پزشکان از معیار «تغییرات جزئی یا تغییرات می‌نمال» در نمای مخاطی دیستال مری به عنوان معیار تشخیصی ازوفازئیت ناشی از ریفلاکس استفاده می‌کنند. این معیارها که از جمله آنها، سرخی (اریتم)، شکنندگی، ادم و محو شدن محل اتصال اپیتلیوم سنگفرشی به استوانه‌ای است (محو شدن خط Z - ویراستار). در برخی تجارب بالینی

ریفلاکس در نظر گرفته می‌شود. زیرا وجود این تغییرات در اندوسکوپی می‌تواند دربردارنده پی‌آمدهای ازوفازیت مانند متاپلازی استوانه‌ای، خونریزی و تنگی باشد. در مورد وجود ازوفازیت شدیدتر یعنی درجه C و D لوس آنجلس اختلاف‌نظری وجود ندارد و بایستی این ازوفازیت‌ها به شدت درمان شوند؛ زیرا در موارد بسیاری با عوارض و پی‌آمدهای ناگوار همراه می‌شوند. با آنکه در موارد ازوفازیت با شدت کمتر هنوز منطقی است که واژه بیماری (disease state) را به کار ببریم، البته خطر پی‌آمدهای ناگوار در این موارد، به ویژه در ازوفازیت درجه A مطابق طبقه‌بندی لوس آنجلس، به اندازه کافی مشخص نشده است. به هر صورت این که چه اندازه درمان این نوع ازوفازیت (صرفنظر از برطرف کردن علائم) اهمیت دارد مشخص نشده است. هنگامی که این سؤال که چه راهکار درمانی در این موارد باید به کار گرفته شود؟ در یک کارگاه (Workshop) بین‌المللی در کنگره ژنو در بلژیک مطرح شد (نگاه کنید به قسمت‌های زیرین بحث در مورد کارگاه ژنو) اکثریت (اما اکثریت ضعیفی) از شرکت‌کنندگان اعتقاد داشتند که بایستی درمان جهت از بین بردن ترک خوردگی به طور کامل صورت بگیرد و اهمیتی ندارد که این ترک خوردگی سطحی و یا کوچک باشد.

ساخته شدن و پیشرفته شدن اندوسکوپ‌های دستگاه گوارش نقش حیاتی در دستیابی به پیشرفت‌های درمانی بیماری ریفلاکس داشته است. وجود ازوفازیت ریفلاکسی واضح و برطرف شدن آن در خلال درمان می‌تواند معیاری محکم جهت تشخیص تلقی شود که با کلینیک بیمار نیز بستگی دارد. می‌توان گفت که کانون نخستین تجارب و پژوهش‌های کنسرسی سماران ریفلاکسی‌ای بوده‌اند که از علائم ریفلاکس رنج می‌برده‌اند و در اندوسکوپی ازوفازیت ریفلاکسی مشخص داشته‌اند. به طور کلی تجربیات بالینی نشان‌دهنده آن است بسیاری از سمارانی که از علائم ریفلاکس فراهم رنج می‌برند، اندوسکوپی منفی دارند و همان طور که در قسمت‌های بعدی توضیح داده می‌شود، اخیراً این گونه سماران موضوع بررسی‌های وسیع تجارب درمانی بالینی هستند.

بیماری ریفلاکس با اندوسکوپی منفی را تنها می‌توان بر این پایه تعریف کرد: مواردی که اندوسکوپی منفی دارند ولی ریفلاکس در آنها سبب به علائم ناشی از ریفلاکس و سبب به عوارض ناشی از رخدادهای خارج گوارشی ریفلاکس می‌شود. البته دانستی است که شواهدی وجود ندارد که می‌تواند هیچ‌گونه سبب مشخصی مربوط به عوارض ناشی از ازوفازیت در این سماران باشد. سوزش سینه‌ای (heart burn) مسئله غالب سماران را تشکیل می‌دهد. بیماران با اندوسکوپی منفی، لازم است که به طور موقتی نه فقط از جهت مفاصحات بالینی، بلکه از نظر درمان معمول بالینی نیز توصیف گردند. زیرا این گونه افراد را با گروه بزرگی که علائم جزئی ریفلاکس را تجربه می‌کنند ولی برای آنها بیماری ریفلاکس در نظر گرفته نمی‌شود، متمایز کرد.

اکثریت حاضرین در کارگاه ژنو، از یک تعریف کاربردی

(Pragmatic) که دربرگیرنده تمامی طیف ریفلاکس می‌شود حمایت کردند و آنرا مورد پذیرش قرار دادند. بر طبق این تعریف: واژه بیماری ریفلاکس هنگامی به کار گرفته می‌شود که خطر عوارض و پی‌آمدهای جسمانی ناشی از ریفلاکس معده به مری (گاستروازوفازیتال) وجود داشته باشد و یا این که علیرغم اطمینان دادن به بیمار (که بیماری خوش‌خیم است) باز هم علائم ناشی از آن به طور چشمگیری بیمار را می‌آزارد و وضعیت طبیعی او را به هم می‌زند. واژه «بیماری ریفلاکس معدی - مروی» (GERD) به طوری که در بالا توصیف شد کلیه افرادی را که از علائم ناتوان‌کننده رنج می‌برند یا در اثر ریفلاکس معدی - مروی در معرض خطر قرار دارند شامل می‌شود. استفاده از واژه «بیماری ریفلاکس معدی - مروی» به یک معنای دیگر نیز ممکن است به کار رود. به این صورت که به بیمارانی که از نظر اندوسکوپی مبتلا به ازوفازیت ناشی از ریفلاکس نیستند ممکن است اطلاق شود. این گونه استفاده از اصطلاحات با اصطلاحی که مورد توافق است ناسازگار است.

اکثریت افراد شرکت‌کننده در کارگاه تحقیقاتی Genval این موضوع را قبول داشتند که بیماران ریفلاکس بدون نشانه‌های ازوفازیت در اندوسکوپی (مانند آنچه در بالا شرح داده شد) تحت عنوان «بیماری ریفلاکس با اندوسکوپی منفی» نامیده شوند و همان گونه که در زیر شرح داده شده است. اصطلاح «بیماری ریفلاکس با اندوسکوپی منفی» باید در اشخاصی به کار گرفته شود که توصیف رضایت‌بخشی از بیماری ریفلاکس معدی - مروی ارائه می‌دهند ولی در اندوسکوپی نه مری بارت و نه شکنندگی مشخص مخاط (زخمی شدن یا آروزیون در مخاط مری) دیده نمی‌شود.

ارزیابی تأثیر علائم در کیفیت زندگی، قسمت اساسی برخورد با بیماران را شامل می‌شود. این هدف درمانی از طریق گرفتن شرح حال در چهار سال اخیر توجه زیادی به این امر شده است که بیماران

ریفلاکسی را با به کار گرفتن روش‌هایی شکل‌یافته و قراردادی (Formal) که در بررسی چگونگی زندگی، این روش‌ها از وضعیت قابل اعتباری برخوردار هستند مورد بررسی قرار دهند. این روش‌ها به علت آن که معیار مشخصی دارند (Standardized) و روش‌هایی به اصطلاح عینی و هدفمند (Objective) هستند در تجارب کلینیکی و پژوهش‌های مربوط به ریفلاکس کارا و ضروری‌اند. روش‌های کلی که کیفیت و چگونگی زندگی را در وضعیتی که اختصاص به بیماری خاصی ندارد¹ ارزیابی می‌کنند، نشان داده‌اند که هنگامی که علائم ناشی از ریفلاکس با تکرار زیاد (دو روز در هفته یا بیشتر) و به شکلی آزاررسان وجود دارند می‌توانند، کیفیت زندگی را آنچنان مختلف کنند که با وضعیت‌هایی مانند آنژین صدری غیرقابل کنترل و نارسایی قلبی قابل

1 - Generic non-disease specific quality of life

مقایسه‌اند. یعنی قابل مقایسه با وضعیت‌های ناتوان‌کننده می‌باشند، البته در افرادی که علائم خفیف و غیر تکراری دارند، این وضعیت در موارد ناچیز و اندک دیده می‌شود. شیوه و ابزاری که در مورد ارزیابی کیفیت و چگونگی زندگی به کار گرفته می‌شوند یا نوپدید (Denovo) هستند و یا از شیوه‌ها و ابزار قبلاً موجود (Pre-existing) که علائم اختصاصی ریفلاکس را به طور فشرده مورد سنجش و ارزیابی قرار می‌دادند، اقتباس شده‌اند.

سودمندی تجزیه و تحلیل علائم تشخیص بیماری ریفلاکس

تجارب بالینی قویاً مؤید این نکته‌اند که طرح و الگوی علائم ناشی از ریفلاکس جهت رسیدن به تشخیص سودمند است. سوزش پشت جناغی به ویژه علامت برجسته و شاخصی است، اما تجارب اخیر کلینیکی نشان می‌دهد که تشخیص این علامت چه به وسیله بیمار و چه پزشک با اطمینان صورت نمی‌گیرد. در مورد بیماران مشکل اصلی آن است که طبیعت احساس سوزش پشت جناغ برایشان به خوبی قابل فهم نیست، بنابراین لازم است که این علامت برای بیماران تشریح گردد تا آن که با حساسیتی (Sensitivity) بالا قابل تشخیص باشد. یکی از روش‌های امیدوار کننده برای غربالگری بیمارانی که علائم قسمت فوقانی شکم و تحتانی سینه دارند، پرسشگرهای ساده‌ای است که توسط خود فرد مورد استفاده قرار می‌گیرند و با کاربرد آنها میزان تشخیص موارد سوزش پشت جناغی بهبود می‌یابد و بدین ترتیب استفاده از الگوسازی علائم برای تشخیص و درمان روبه افزایش می‌گذارد. البته با آن که در این جهت پیشرفت‌هایی حاصل شده است، اما هیچ یک از این پرسشنامه‌ها به طور کامل تکمیل نشده و برای استفاده روتین بالینی مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند. علاوه بر برنامه‌ریزی جهت بهبود تشخیص، یک پرسشنامه از این نوع باید احتمالاً دارای قسمتی باشد که اثرات علائم را بر «کیفیت زندگی» تا آنجا که ممکن است به آسانی ارزیابی کند.

آیا یک معیار (استاندارد) طلایی در تشخیص بیماری ریفلاکس وجود دارد؟

این سؤال می‌تواند با یک کلمه پاسخ داده شود «خیر». به این امر کمتر توجه شده، به عبارتی بهای خود را دریافت نکرده است و همین موضوع موانعی بر سر تحقیقات در زمینه ریفلاکس به وجود آورده است. به محدودیت‌های اندوسکوپی عموماً توجه نمی‌شود، هنگامی که نمای پارگی مخاطی (ترک، آروزیون) در ناحیه دیستال مری موجود باشد آن یافته تشخیصی است ولی در نزد حدود $\frac{1}{3}$ موارد بیماری ریفلاکس چنین طرح و نمائی وجود ندارد. همان گونه که در بالا بحث شد، سنجش علامتی و توجه به سوزش پشت جناغی و طرح و الگوی آن در رسیدن به تشخیص بسیار مفید است ولی حساسیت آن جهت تشخیص

بیماری ریفلاکس برای این که به عنوان یک استاندارد طلایی به حساب آید بسیار پایین است. مانیتورینگ ۲۴ ساعته سرپائی pH^1 معمولاً به عنوان یک استاندارد طلایی در نظر گرفته می‌شود ولی حساسیت آن نیز در حد یک استاندارد طلایی نیست. اگر تنها تماس با اسید در نظر گرفته شود، تعداد کمی از بیماران مبتلا به ریفلاکس واضح و حتی شدید مری ممکن است نتیجه منفی کاذب داشته باشند. ارزش تشخیصی تماس مری با اسید، در حدی است که احتمالاً نصف تا دوسوم بیماران با اندوسکوپی منفی را تشخیص می‌دهد (شکل ۱). در این بیماران تکرار آزمایش، یافته‌های تشخیصی متناقضی را در تعداد اگرچه کم ولی قابل توجهی از موارد نشان می‌دهد. به نظر نمی‌رسد استفاده از نشانگرهای ترکیبی در اندازه‌گیری دائم pH مری برای تعیین ریفلاکس کارائی آن را مقدار زیادی افزایش دهد. وقتی ارتباط علائم با حملات ریفلاکس به عنوان قسمتی از مطالعه پایشی pH (مونیتور کردن pH) مورد ارزیابی قرار گیرد، حساسیت و اختصاصی بودن به دست آمده بسیار قابل توجه خواهد بود. اما به هر صورت برای این که این روش به عنوان استاندارد طلایی در تشخیص شناخته شود هنوز کاستی‌هایی دارد.

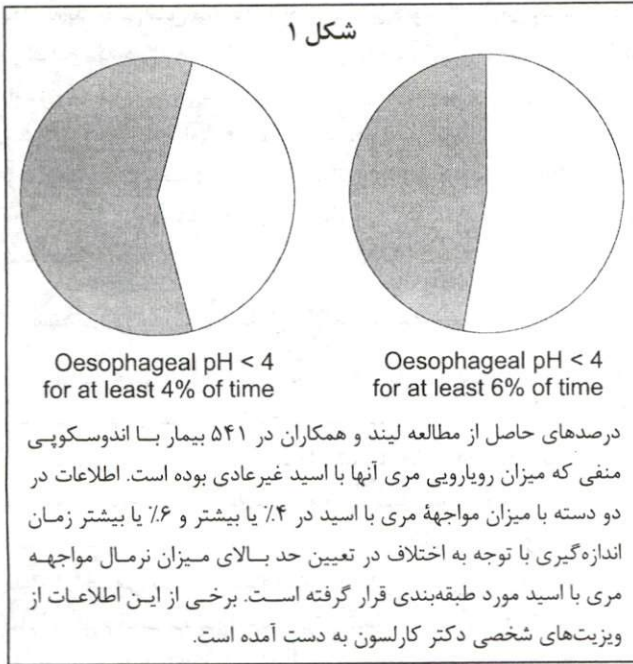
اخیراً درمان با دوز بالای داروی مهارکننده پمپ پروتون به مدت یک تا دو هفته به عنوان آزمایش تشخیصی بیماری ریفلاکس مورد استفاده قرار گرفته است. این روش یک رویکرد مقرون به صرفه (Cost effective) است و به نظر می‌رسد به همان اندازه اندازه‌گیری‌های مربوط به تماس مری با اسید، مفید باشد. بنابراین نمی‌تواند به عنوان یک استاندارد طلایی در تشخیص به کار رود.

اپیدمیولوژی و روند طبیعی بیماری ریفلاکس و تداخل آن با هلیکوباکتر پیلوری:

چندین سال است که با اندیشیدن به اپیدمیولوژی و روند طبیعی بیماری ریفلاکس، این گمان قوت می‌گیرد که از آنجایی که این مشکل به طور اولیه به عملکرد اسید و پپسین مربوط است، باید الگوی مشابه با زخم مزمن پپتیک داشته باشد. امروزه به علت مشخص شدن اثرات مختلف هلیکوباکتر پیلوری در پاتوژنز زخم پپتیک و بیماری ریفلاکس، مشخص شده که این فرض و گمان درست نیست.

خصوصیات بالینی و نسبت بیماری‌های ریفلاکسی با ازوفازیت و با اندوسکوپی منفی

از آنجایی که اکثر مطالعات روی ریفلاکس در مراکز بزرگ ارجاع تکوین می‌یابند، احتمالاً آمار داده شده در مورد نسبت بیماران دچار ازوفازیت ریفلاکسی (و بدون ازوفازیت در اندوسکوپی - م) همراه کننده است. در یک پژوهش وسیع که بتازگی انتشار یافته است، بیماران با



اندوسکوپبی منفی در طول ۶ ماه بررسی پس از قطع درمان کوتاه مدت موفقیت‌آمیز عود داشتند و در همان مطالعه در مقام مقایسه، ۹۰ درصد بیماران مبتلا به ازوفازیت، علائم عود را طی همان مدت نشان دادند.

عوارض فوق مروی در بیماری ریفلاکس:

امروزه تصور می‌شود که مشکلات ایجاد شده در حلق، حنجره، راه‌های هوایی و دندان‌ها در نتیجه بازگشت محتویات معده به داخل مری و حلق، از آنچه در گذشته تصور می‌رفت، شایع‌تر باشد.

عفونت هلیکوباکتر پیلوری و بیماری ریفلاکس:

تفاوت‌های همه‌گیرشناسانه بیماری ریفلاکس و عفونت هلیکوباکتر پیلوری با تعیین یک نقش مهم این میکروب در ارتباط با بیماری ریفلاکس مغایرت دارد. در اروپا، آمریکا و استرالیا معمولاً فقط بین یک‌سوم تا یک‌دوم افراد مبتلا به ازوفازیت ناشی از ریفلاکس یا بیماری ریفلاکس با اندوسکوپبی منفی، به هلیکوباکتر پیلوری آلوده می‌باشند. علی‌رغم محدودیت اطلاعات به نظر می‌رسد که ظاهراً اختلافی در میزان آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری در بیماری ریفلاکس و گروه شاهد در همان گروه سنی وجود ندارد. در حال حاضر مدرکی وجود ندارد که نشان بدهد ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری همان اثر را در روند طبیعی بیماری ریفلاکس دارد که در زخم مزمن معده دارد.

بیشتر از آن که هلیکوباکتر پیلوری در بیمارستانی ازوفازیت ناشی از ریفلاکس دخیل باشد تئوری و اطلاعات متفرقه زیادی حاکی از آن هستند که عفونت هلیکوباکتر پیلوری؛ گاستریت تا آن حد شدید که باعث کاهش ترشح اسید معده می‌شود را ایجاد می‌کند و به همین دلیل

علائم آزارنده ریفلاکسی را در بخش مراقبت‌های اولیه مورد بررسی قرار داده‌اند و قبل از این که برای بیماران درمان به صورت غیرگزینشی (راندوم) صورت بگیرد، بیماران تحت اندوسکوپبی و حتی در بخشی از بخش‌های این پژوهش تحت بررسی pH مانیتورینگ قرار گرفتند (شکل ۱). داده‌های حاصل از این مطالعات بهترین اطلاعات موجود در باره طیف وسیع بیماران مبتلا به «بیماری ریفلاکس» را که تحت مراقبت‌های اولیه قرار می‌گیرند شامل می‌شود. اطلاعات به دست آمده از این بررسی‌ها پس از جمع‌آوری تحت تجزیه و تحلیل بیشتر قرار گرفتند. از بین تقریباً ۲۰۰۰ بیمار با شکایت سوزش پشت جناغی آزاردهنده در ۶۲ درصد موارد علائم شکنندگی مخاطی در اندوسکوپ مشاهده نشد که این موضوع تأییدی بر این موضوع است که اندوسکوپبی در شناسایی و تشخیص این بیماری توان محدودی را در عمل دارد.

بررسی‌های بخش مراقبت‌های اولیه، فرصت مقایسه خصوصیات بالینی در بیماران با نتیجه اندوسکوپبی منفی و کسانی که ازوفازیت دارند را نیز فراهم کرده است (۲۳). مهم‌ترین یافته‌ها در شکل ۲ خلاصه شده‌اند. چکیده این داده‌ها آن است که شدت و ازمان علائم ایجاد شده توسط ریفلاکس در بیماران با نتیجه اندوسکوپبی منفی بسیار شبیه مبتلایان به ازوفازیت است.

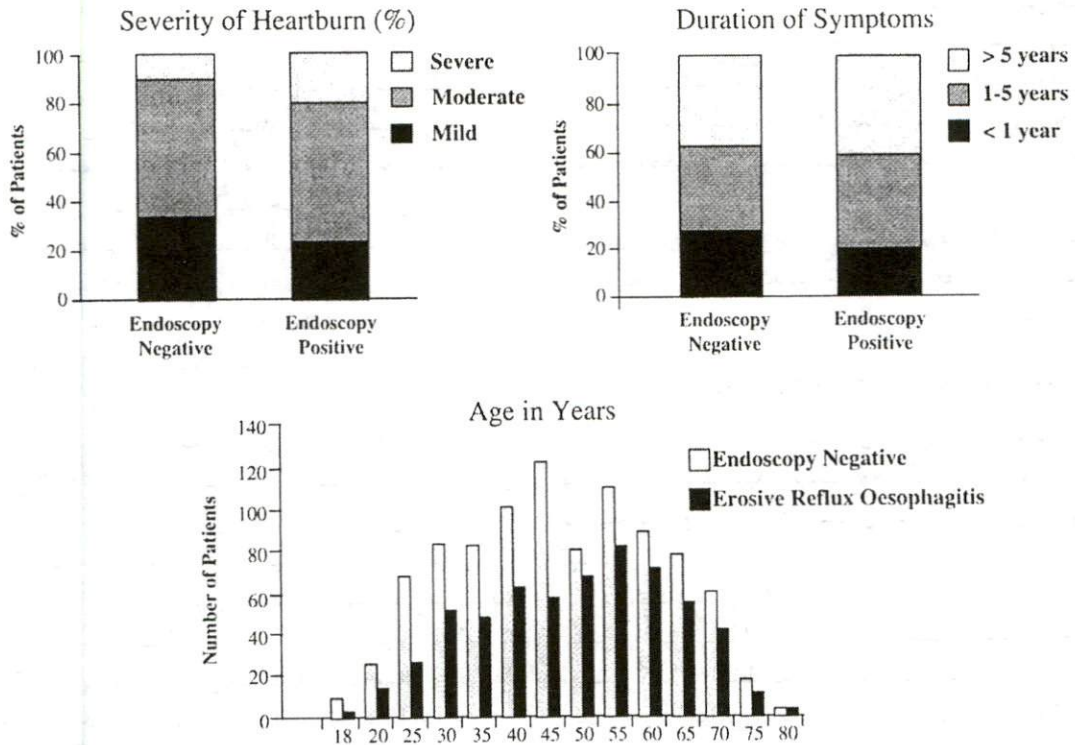
سیر طبیعی بیماری ریفلاکس:

اطلاعات ظریف همه‌گیرشناسانه و یک برداشت بالینی قوی حاکی از آن هستند که ازوفازیت شدید در بیماران مسن از شیوع بیشتری برخوردار است. این اطلاعات احتمالاً منجر به ایجاد این دیدگاه در بسیاری از محققان شده است که بیماری ریفلاکس در طول زمان، از نظر اندوسکوپبی بدتر می‌شود. اطلاعات موجود در مورد پیشرفت شواهد اندوسکوپیک ریفلاکس با گذشت زمان که البته محدود به یک پی‌گیری ۱۵ ساله است نتوانسته است چنین نتیجه‌گیری را تأیید کند. مطالعات اخیر که در بیماران ریفلاکسی با اندوسکوپبی منفی صورت گرفته، به طور غیرمستقیم در خلاف تأیید پیشرفت ضایعات می‌باشند. زیرا سیر مزمن علائم در بیماران با اندوسکوپبی منفی، شبیه به بیماران با ازوفازیت است از این رو به طور غیرمستقیم این نتیجه به دست می‌آید که ضایعات پیشرفت نمی‌کنند (شکل ۲). هنوز این احتمال وجود دارد که تغییر ضایعات و پیشرفت در نمای اندوسکوپبی ممکن است در مدت زمانی طولانی‌تر یعنی در مدتی بیش از آنچه تا به حال مطالعه شده است روی دهد.

الگوهای عود در بیماری ریفلاکس با اندوسکوپبی منفی:

مزمین شدن بیماری ریفلاکس با اندوسکوپبی منفی (شکل ۲) مبین آن است که این شکل از بیماری به نظر می‌رسد که الگوی عود کننده‌ای شبیه به ازوفازیت ناشی از ریفلاکس داشته باشد. اطلاعات جدید این قضیه را تأیید می‌کند زیرا در مطالعه‌ای حدود ۷۵ درصد بیماران با

شکل ۲



مقایسه شدت سوزش پشت جناغ، طول مدت علائم در گروه‌های سنی در دو مطالعه که در آنها ۱۴۴۰ بیمار دچار علائم آزاردهنده ریفلاکس تحت بررسی قرار گرفته‌اند. سپس اندوسکوپی انجام شده است به همین دلیل بیماران به دو دسته، با جواب منفی و مثبت اندوسکوپی طبقه‌بندی شده‌اند.

عفونت هلیکوباکتریلوری شایع است، توجه می‌کند. افزایش شیوع آدنوکارسینومای مری در آمریکا و اروپا ممکن است تا حد زیادی به علت کاهش شیوع عفونت هلیکوباکتریلوری و متعاقب آن بهتر حفظ شدن قابلیت ترشح اسید توسط معده در سنین بالاتر باشد. این وضعیت می‌تواند منجر به شیوع بیشتر ازوفازیت ناشی از ریفلاکس نسبت به سال‌های قبل و افزایش شیوع متاپلازی استوانه‌ای مری، ثانویه به آن شود. این موضوع می‌تواند درصد بیشتری از جمعیت را در معرض افزایش خطر ابتلا به آدنوکارسینوم مری ثانویه به تغییرات متاپلاستیک قرار دهد. اگر این فرضیه صحیح باشد، در کشورهای نظیر ژاپن که میزان عفونت هلیکوباکتریلوری در نسل‌های جوان آنها افزایش یافته و در حال نزدیک شدن به کشورهای اروپایی و آمریکا است؛ بایستی یک افزایش قابل توجه در میزان شیوع ازوفازیت و آدنوکارسینوم مری دیده شود.

همچنین ریشه‌کن کردن عفونت هلیکوباکتریلوری از طریق اثرات ناشی از این ریشه‌کنی بر توانایی ترشح اسید و تغییر pH محتویات معده بالقوه باعث افزایش میزان ابتلا به بیماری ریفلاکس مری می‌شود. وقتی

دارای یک نقش حفاظتی در بیماری ریفلاکس است. در این راستا ممکن است افزایش قابل توجهی در pH محتویات معده نسبت به افرادی که عفونت هلیکوباکتریلوری ندارند دیده شود. اهمیت pH محتویات معده در میزان آسیب رسیده به مخاط مری هم در بررسی مدل‌های حیوانی و هم با موفقیت در درمان توسط عوامل مهارکننده ترشح اسید تأیید شده است. میزان تأثیر این عوامل به روشنی با میزان افزایش pH داخل مری ارتباط داشته است. داده‌های محدود حاکی از آن است که گاستریت شدید هلیکوباکتریلوری به طور نسبی از ایجاد ازوفازیت ناشی از ریفلاکس جلوگیری می‌کند. در این مورد، بررسی‌های همه‌گیرشناسانه وسیعی نیاز است تا به درستی ارتباط بین وضعیت عفونت با هلیکوباکتریلوری و شدت و عمل گاستریت ناشی از آن را با بیماری ریفلاکس روشن سازد. گاستریت شدید ایجاد شده توسط هلیکوباکتریلوری و پی‌آمدهای آن که در چندین دهه باقی می‌ماند احتمالاً علیه بیماری ریفلاکس نقش حمایت کننده دارد. اثرات گاستریت ایجاد شده توسط هلیکوباکتریلوری ممکن است مهمترین عاملی باشد که شیوع کمتر ازوفازیت ناشی از ریفلاکس را در نقاطی از دنیا که

عفونت هلیکوباکتریلوری درمان می شود درصد قابل توجهی از گاستریت های آتروفیک بهبود می یابند که متعاقب آن ظرفیت ترشح اسید نیز ترمیم می شود. کاهش pH معده در این روند، احتمالاً با از بین رفتن اثر تامپون کنندگی آمونیوم تولید شده توسط هلیکوباکتریلوری تشدید می شود. اخیراً توجه زیادی به احتمال آن که ریشه کنی هلیکوباکتریلوری ممکن است موجب تشدید یا ایجاد بیماری ریفلاکس شود، معطوف شده است. امروزه اطلاعات متقنی تنها در مورد ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه وجود دارد و مشکلات عملی مختلفی را در مطالعه اثرات درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در بیماری ریفلاکس در این گروه از بیماران می توان یافت. همچنین بیماران مبتلا به زخم دوازدهه اختلال کمتری در ترشح اسید معده ناشی از گاستریت هلیکوباکتریلوری نسبت به سایر گروه های بیماران نشان می دهند. یافته های به دست آمده از مطالعات مختلف در مجموع متفاوت هستند به طوری که در بعضی از آنها نتیجه گرفته شده است که درمان آلودگی هلیکوباکتریلوری سبب افزایش بیماری ریفلاکس می گردد در حالی که سایرین یا معتقدند که این درمان روی ریفلاکس اثری ندارد و یا آن که حتی باعث بهبود علائم در کوتاه مدت می شود. در مجموع داده های بیشتری مورد نیاز است و خصوصاً به مطالعات به دقت طرح ریزی شده ای در دیگر گروه های بیماران که در آنها عفونت هلیکوباکتریلوری ریشه کن شده، نیاز است. مهمترین قسمت این مطالعات توجه به خود افراد مبتلا به بیماری ریفلاکس است.

مکانیسم های ریفلاکس حلقی مروی (ازوفاگوفارنژیال) و مراقبت راه های هوایی:

قابل توجه است با وجود آن که چندین سال است روش هایی برای مشاهده عملکرد اسفنکتر فوقانی مروی در برگشت محتویات مایع یا جامد معده به داخل حلق وجود دارد، هنوز ارزیابی درستی از الگوی این عملکرد به دست نیامده است. اگرچه محتمل به نظر می رسد که الگوهای اسفنکتر فوقانی مروی در طی اتساع (دیستانسیون) آن و آروغ زدن می تواند نشان دهنده وقایعی باشد که بالا آمدن محتویات معده (رگورژیتاسیون) به مروی می دهد. اتساع ناگهانی در تمام طول مروی به وسیله گاز یا بالون منجر به شل شدن اسفنکتر فوقانی می شود که حدود یک ثانیه طول می کشد. این گونه شل شدن ها، از شل شدن کوتاه مدت اسفنکتر فوقانی مروی که با عمل بلع ایجاد می شود آشکارا متفاوت است. اگر اتساع ناگهانی تمام طول مروی آهسته تر صورت گیرد یا این که با بالون کوچکتری اتساع کانونی (focal) انجام شود به جای این که اسفنکتر فوقانی شل شود، سفت می شود و حداقل هنگامی که مروی را با دمیدن گاز متسع می کنیم هیچ نوع عبور گاز از اسفنکتر فوقانی صورت نمی گیرد. این گونه مشاهدات فرضیه های زیر را در مورد مکانیسم ریفلاکس به داخل حلق مطرح می کند:

۱- برگشت محتویات مایع و جامد به حلق طی یک الگوی مشخص شل شدن اسفنکتر فوقانی مروی روی می دهد.

۲- شروع شل شدن اسفنکتر فوقانی مروی در پاسخ به گشاد شدن ناگهانی و با حجم زیاد تنه مروی می دهد. بنابراین در حال حاضر قابل قبول ترین عقیده ای که در مورد مکانیسم ریفلاکس حلقی - مروی وجود دارد آن است که این اختلال بیشتر از آن که هر گونه نقص اولیه در کنترل اسفنکتر فوقانی مروی را مطرح کند بیانگر الگوهای غیرمعمول ورود محتویات معده به مروی که توانایی پذیرش چنین حجمی را ندارد است. خوشبختانه این فرضیات در آینده مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

پیشرفت های اساسی در درک مکانیسم هایی که با بستن راه های هوایی، به عنوان یک مکانیسم حفاظتی در مقابل اسپیراسیون ناشی از اتساع مروی و ریفلاکس مروی - حلقی عمل می کند به دست آمده است.

ناهنجاری های مخاط مروی در بیماری ریفلاکس:

باید انتظار داشت که تفاوت های اساسی در استعداد به صدمه پذیری مخاط مروی توسط اسید و پپسین وجود داشته باشد ولی اهمیت این تفاوت ها در ایجاد و پیشرفت بیماری ریفلاکس به خوبی مشخص نشده است.

در مورد بیماران با اندوسکوپي منفی ذکر شده است که زیر گروه مهمی از این بیماران حساسیت شدیدتری نسبت به مکانیسم های احساس درد در مخاط مروی دارند. این امر را می توان پذیرفت زیرا سوزش پشت جناغی از صفر تا حد بسیار شدید در بیماران ریفلاکسی با ازوفاژیت خیلی شدید تا عدم وجود ازوفاژیت دیده می شود، سوزش پشت جناغی در این بیماران هیچ ربطی با درجه ازوفاژیت و شدت آن ندارد. اخیراً در بیماران با اندوسکوپي منفی بررسی های جالبی در مورد اختلالات مورفولوژیک مروی با کمک میکروسکوپ الکترونی انجام شده است که نشان دهنده وجود صدمه فیزیکی و پهن شدن شکاف بین اتصالات سلول های اپیتلیال سنگفرشی مخاط سطحی انتهایی مروی هستند. بر اساس مطالعات انجام شده روی مدل حیوانی، تغییرات ظریف ساختمانی مشابه موارد دیده شده در انسان پس از تماس مروی با اسید و پپسین دیده می شود که به نظر می رسد این تغییرات بیشتر توسط اسید و پپسین ایجاد می شوند تا آن که یک اختلال اولیه باشند. این اتصالات بین سلولی غیر عادی احتمالاً می توانند توجیه کننده شواهدی از وجود نقص در سد مخاطی باشند که می توان وجود آنها را با اندازه گیری اختلاف پتانسیل ترامخاطی (Transmucosal) مشخص کرد. این وضعیت حتی در مواردی که آزرده گی مخاطی با دید معمولی و یا با میکروسکپ نوری وجود ندارند، یافت می شود. وجود شکاف های غیرطبیعی در محل اتصال سلولی (gap-junction) به منزله نفوذپذیری غیرطبیعی اسید به مخاط و در نتیجه دسترسی سریع اسید برگشتی به کیرنده های حسی مروی است که احتمالاً سبب پیدایش سوزش پشت جناغی می شود. این که تا چه حد این تغییرات مخاطی با بیماری ریفلاکس با اندوسکوپي منفی در ارتباط است باید در بیماران بیشتری که اندوسکوپي منفی دارند ارزیابی شود. اشتباه در نمونه برداری به علت

انتشار پراکنده این تغییرات در سطح مخاط مری و گرانی استفاده از میکروسکپ الکترونی موانع مهمی برای بررسی اهمیت کلینیکی این ضایعات مخاطی محسوب می‌شوند.

نقص در پاکسازی اسید توسط مری:

در ۵۰ درصد بیماران مبتلا به ریفلاکس به نظر می‌رسد که پاکسازی غیرعادی و آهسته مری باعث تشدید و افزایش مدت در معرض اسید قرار گرفتن مخاط در زمان‌های بروز ریفلاکس و برگشت محتویات معده به مری می‌شود.

کاهش پاکسازی اسید ناشی از حرکات ناکافی مری به علت اختلال در راهاندازی حرکات و عدم هماهنگی حرکات دودی (پریستالتیک) اولیه و ثانویه ایجاد می‌شود. این نوع اختلال‌های عملکرد در بین بیماران مبتلا به بیماری ریفلاکس بسیار شایع است.

پاکسازی طبیعی اسید در مری همچنین ارتباط زیادی با خنثی‌سازی اسید در مری توسط بیکربناتی که هم در بزاق و هم در ترشحات غدد زیر مخاطی مری موجود است دارد. عوامل درمانی که محرک مکانیسم‌های کولینرژیک هستند ممکن است اثرات مفید خود را از طریق این مکانیسم اعمال کنند. نقص در میزان ترشح بزاق در پاسخ

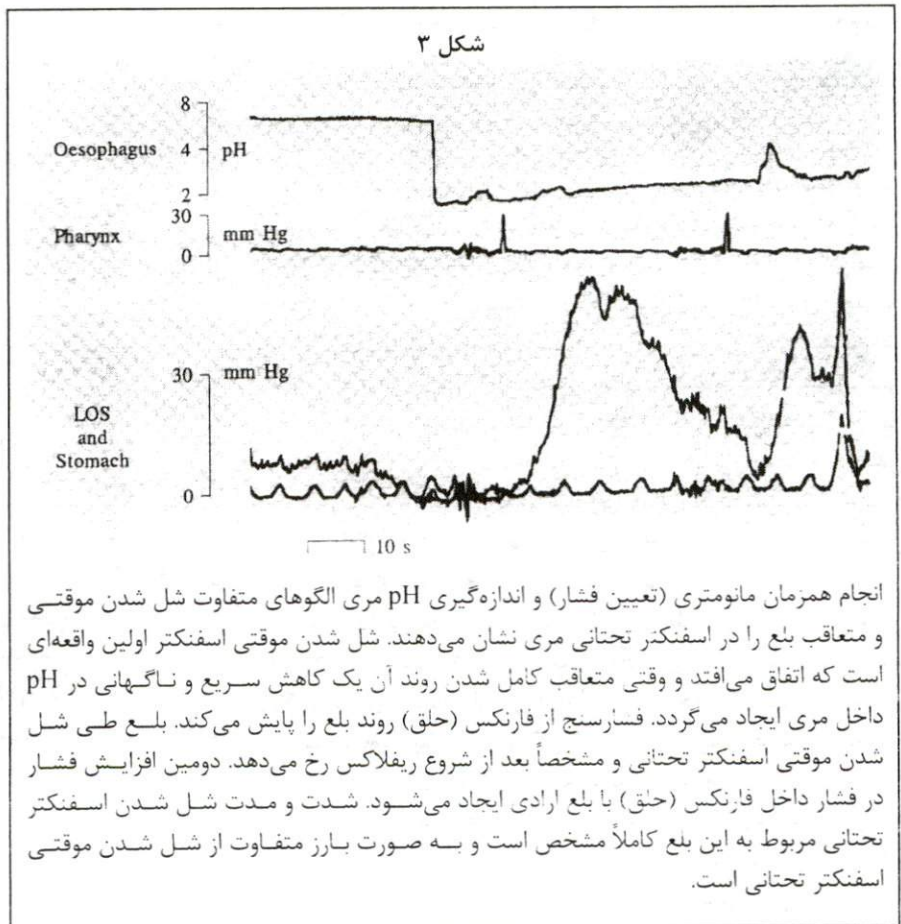
به اسید موجود در مری بیماران مبتلا به ازوفژایت ناشی از ریفلاکس گزارش گردیده است. اخیراً دیده شده است که ترشح موسین و بیکربنات (هر دو) در مری، با مجاورت اسید و پپسین با مخاط مری تحریک می‌شود. این ترشح ممکن است در محافظت مخاط مری اهمیت به سزائی داشته باشد.

اختلال عملکرد اسفنکتر تحتانی مری در ارتباط با حملات ریفلاکس معدی - مروی:

توصیف دقیق مشاهدات رادیولوژیک الگوهای ریفلاکس گاستروازوفژیتال در سگ‌ها توسط walter cannon بر متناوب بودن ریفلاکس که به نظر می‌رسد غالباً بدون تلاش (فشار آمدن به شکم) یا زور زدن ایجاد می‌شود تأکید می‌کند. حتی پس از ابداع رادیولوژی با ماده حاجب باریوم الگوی مشاهده شده در ریفلاکس انسان‌ها نیز غالباً به همین شکل بوده است. سیر منقطع ریفلاکس گاستروازوفژیتال امروزه با مطالعات پایشی (مانیتورینگ) pH تأیید شده است.

در گذشته بیشترین توجهی که جهت طبیعت متناوب ریفلاکس گاستروازوفژیتال ارائه می‌شد این بود که نیروهای متناوبی وجود دارند که باعث ایجاد ریفلاکس در یک اسفنکتر با نقص دائمی (اسفنکتر با تونوس کم و کارائی ناکافی) می‌شود. به این دلیل با ارزیابی عملکرد اسفنکتر تحتانی مری برای یافتن توضیحی در مورد آسیب‌شناسی ریفلاکس بر پایه وجود یک نقص دائمی در عملکرد اسفنکتر تحتانی تلاش می‌شد. البته این الگوی فرضی از اختلال عملکرد اسفنکتر تحتانی در مطالعات تأیید نشد. زیرا اولاً در تعداد اندکی از بیماران با بیماری ریفلاکس، هیپوتونی مداوم اسفنکتر تحتانی مری (با روش‌های بررسی دقیق و معتبر) وجود داشت؛ ثانیاً اطلاعات به دست آمده دیگر این نظر را که حملات ریفلاکس غالباً در طی افزایش فشار داخل شکم اتفاق می‌افتد تأیید نمی‌کرد.

کلید فهم روند متناوب ریفلاکس، ثبت خصوصیات کارکردی مرتبط در زمان بروز آن است. با تکوین روش‌های ثبت pH، امکان مونیتور دقیق و لحظه به لحظه pH از شروع زمان جریان یافتن محتویات معده به مری فراهم شد. ترکیبی از روش‌های مانومتری Sleeve و side hole ما را قادر به پایش مناسب اسفنکتر تحتانی و عملکرد حرکتی کلی مری کرد به طوری که می‌توان عملکرد حرکتی مری را در زمان ریفلاکس (قابل



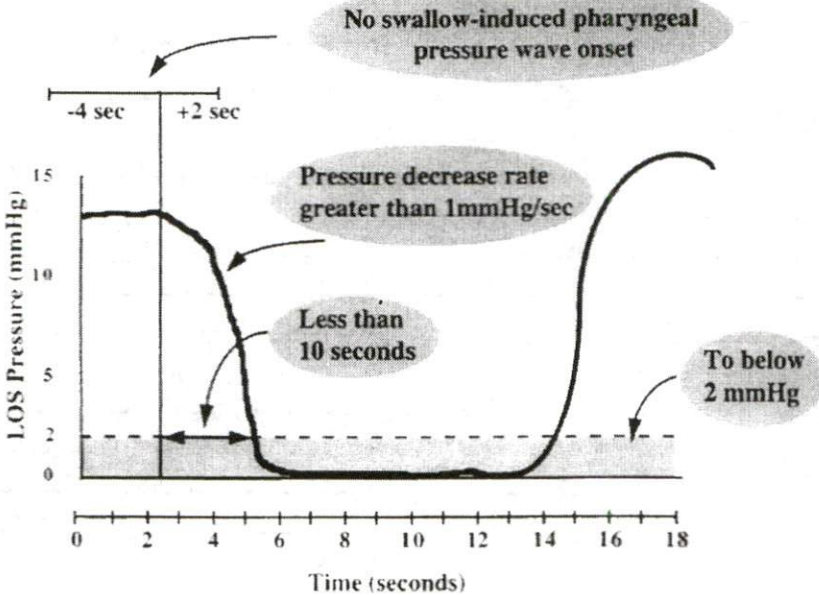
ارزیابی با پایش pH مری) به طور مستقیم ارزیابی کرد. این کاربرد روش‌های مختلف موجب جمع‌آوری اطلاعات وسیعی در مورد ارتباطات لحظه به لحظه بین ریفلکس معدی - مروی اسید و فشار اسفنکتر تحتانی مری، بلع و تحرک تنه مری شده است. تأکید اولیه در این بررسی‌ها ارزیابی ریفلکس پس از صرف غذا بوده است که امروزه اثر مصرف غذا در مستعد کردن به ریفلکس و علائم مربوط به آن اثبات شده است. اطلاعات در زمینه این متغیرها در مورد سگ‌های بالغ، گربه‌ها و موش‌های خرما در دسترس‌اند و به علت تشابهاتشان با ریفلکس در انسان، این نوع امروزه به عنوان مدل‌های حیوانی در بررسی مکانیسم‌های ریفلکس به کار گرفته می‌شوند. همچنین مکانیسم‌های ریفلکس در تمامی سنین، حتی در نوزادان نارس با سن حاملگی ۶/۵ ماه توصیف شده‌اند مطالعاتی در مورد هر دو گروه افراد نرمال و کسانی که مبتلا به طیف کامل بیماری ریفلکس هستند وجود دارد.

برخی از آن مطالعات به خصوص بر روی بیمارانی که فتق هیاتال بزرگ دارند به همراه بررسی فلوروسکوپیک مکانیک اتفاقاتی که رخ می‌دهند متمرکز شده‌اند. اطلاعات بیشتر در مواردی به دست آمده‌اند که بیمار در وضعیت خوابیده قرار گرفته بوده است اما مطالعات کمتری در وضعیت نشسته یا حالات سیار هم انجام است. همین ارتباط ریفلکس با افزایش فشار داخلی شکم (زور زدن) و حرکات عملکردی مری می‌بایستی که در آینده مورد مطالعه و ارزیابی قرار گیرند.

شل شدن گذرای مری:

بررسی‌ها روی الگوهای عملکرد حرکتی مری و ارتباط آن با ریفلکس حاوی پیام قابل توجهی است. یافته غالب در شروع حملات ریفلکس آن است که شروع حملات ریفلکس معمولاً با افزایش فشار داخل شکم (زور زدن) (strain) ارتباطی ندارد بلکه طی مهار اسفنکتر تحتانی مری که باعث از بین رفتن سد فشاری بین مری و معده می‌شود اتفاق می‌افتد (شکل ۳). شایع‌ترین الگوی از بین رفتن یکبارہ فشار اسفنکتر تحتانی مری که یک شل شدن غیروابسته به بلع است، شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری نامیده شده است. اگرچه یک گوناگونی بارزی در طول مدت شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری وجود دارد ولی این شل شدن از چنان الگوی مشخصی پیروی می‌کند که به راحتی از شل شدن اسفنکتر به دنبال عمل بلع قابل تمایز است. معیارهای تشخیصی برای شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی در انسان به

شکل ۴



این شکل نشان‌دهنده مشخصه‌های اصلی برای تشخیص دقیق شل شدن‌های موقتی اسفنکتر تحتانی مری است که از مطالعه Holloway و همکاران به دست آمده.

دقت تکوین و تدوین یافته است که به صورت خلاصه در شکل شماره ۴ ذکر شده است. شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری، با شل شدن اسفنکتر تحتانی مری در حین بلع، از دو نقطه نظر با هم اختلاف دارند؛ یکی شروع آنها است که در اولی بدون ارتباط با عمل بلع اتفاق می‌افتد و دیگری طول مدت شل شدن است که در اولی اگرچه زمان‌های متغیری را شامل می‌شود ولی همیشه بسیار بیشتر از زمان شل شدن اسفنکتر در هنگام بلع است (شکل ۴). سومین تفاوت اینست که در شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مرتبط با ریفلکس اسید معده، اختصاصاً سد فشاری معدی - مروی کاملاً از بین می‌رود در حالی که در شل شدن اسفنکتر تحتانی ناشی از بلع، با بیشترین میزان شل‌شدگی هم، معمولاً یک مقدار از سد فشاری معدی - مروی حفظ می‌شود.

تحقیقات گسترده‌ای در مورد ماهیت و نحوه کنترل شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی انجام شده است که اخیراً به طور نسبی مرور گردیده‌اند. الگوی شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی تنها می‌تواند توسط مکانیسم‌های کنترلی واقع در hind brain با ایجاد یک سری پیام‌های حرکتی نظام‌دار بیان گردد (شکل ۵). این پیام‌های حرکتی اسفنکتر تحتانی بدنه مری و هیاتوس دیا فراگماتیک را مهار می‌کنند. در مورد مری به نظر می‌رسد که مهار به صورت فعال و احتمالاً توسط پیام‌برهای عصبی (نوروترانسمیترها) مهارکننده از جمله نیتریک اکساید و VIP انجام می‌پذیرد. شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی، جزء رویدادهای فیزیولوژیک و نرمال است که سبب خروج گاز از معده می‌شود. اولین

توصیف از شل شدن اسفنکتر تحتانی در یک مطالعه گذشته‌نگر پیرامون آروغ زدن در افراد سالم در سال ۱۹۶۴ به ثبت رسیده است. گفتنی است اطلاعات به دست آمده در آن زمان علیرغم عدم وجود روش‌های دقیق به نظر قابل قبول می‌آیند. بعد از آن، مطالعات دقیق‌تری روی مکانیسم‌های آروغ زدن انسان و سگ‌ها نشان دادند که مکانیسم لغزش‌دار شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی فوراً به اتساع معده توسط تجمع گاز پاسخ می‌دهد (شکل ۵).

مطالعات روی سگ‌ها نشان می‌دهد که کاردیای معده حساس‌ترین ناحیه تحریکی برای شل شدن گذرا است و اعصاب واگ برای ایجاد شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری لازم هستند. این مطالعات به درستی نشان نمی‌دهند که اعصاب واگ در این راستا نقش حسی، حرکتی یا هر دو را بر عهده دارند.

ایجاد کننده‌های الگوهای شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی می‌توانند کار نکنند، مثلاً در انسان ایجاد خودبه‌خودی آن می‌تواند با خوابیدن مهار شود. همچنین در سگ‌ها بیهوشی عمومی سبب از بین رفتن مکانیسم شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری حتی در صورت وجود مقادیر خیلی بالای گاز در معده می‌شود (شکل ۵). خوابیدن یکی از مکانیسم‌های پر قدرت مهار است که مکانیسم‌های کنترل آن مشخصاً وستیبولار نیست و باید بعداً مورد ارزیابی قرار گیرد. خوردن سبب افزایش دفعات شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی و ایجاد ریفلاکس اسید می‌گردد. به نظر می‌رسد که اتساع معده محرک عمده‌ای است که ممکن است همراه با محرک‌های شیمیایی اعمال اثر نماید. محل اثر ممکن است دوازدهه باشد زیرا غذاها و نوشابه‌های به خصوص اثرات تحریکی اختصاصی بر روی ریفلاکس اسید یا شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی داشته‌اند.

پس چه چیزی مشخص کننده شل شدن‌های مکرر اسفنکتر تحتانی که سبب بیماری ریفلاکس می‌شود و آنها را از روندی که در وضعیت‌های نرمال اتفاق می‌افتد متمایز می‌کند؟ به نظر می‌رسد که این شل شدن‌ها با بسامد و تعداد بیشتری در بیماری ریفلاکس اتفاق می‌افتد که البته توافق همه جانبه در این زمینه وجود ندارد همه شل شدن‌های گذرا منجر به ریفلاکس اسید نمی‌شود. نسبت شل شدن‌های گذرا که با ریفلاکس همراه هستند در افرادی که مبتلا به بیماری ریفلاکس هستند در مقایسه با افراد سالم بیشتر بوده است. فتق هیاتوس ممکن است در این زمینه دارای نقش مؤثری باشد.

هم‌اکنون توجه محققان به مطالعه اثر کنترلی Hind brain روی شل شدن اسفنکتر تحتانی مری معطوف شده است. هسته‌های پشتی حرکتی واگ، هسته‌های آمیگوئی و تراکتوس سالیاتوروس در این کنترل دخیلند. این اصل که خواب و بیهوشی باعث از کار افتادن مکانیسم‌های کاراندازنده شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی می‌شود، باعث ایجاد مشکلاتی در بررسی مستقیم اثر Hind brain در این مکانیسم‌ها شده است. راهکارهایی برای انجام این تحقیقات در حیوانات بیهوش شده مورد نیاز است. در مورد گربه این امکان وجود دارد که تحت

شرایط خاصی از بیهوشی و وضعیت‌های بخصوصی از بدن شل شدن اسفنکتر تحتانی شروع شود. درک بهتر مکانیسم‌های Hind brain این امید را برای ما ایجاد می‌کند که درمان را روی هدف اختصاصی، که سیستم کارانداز شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری است، متمرکز کنیم.

مکانیسم‌های دیگر ریفلاکس غیر از شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری

این مسئله نباید فراموش شود که در برخی بیماران، بیماری ریفلاکس معدی - مری با مکانیسم‌های دیگری غیر از شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی بروز می‌کند. از آنجایی که شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی تقریباً در همه موارد حمله ریفلاکس در افراد سالم و موارد اندوسکوپیک منفی و نیز بیماران مبتلا به ازوفازیت خفیف‌تر (لوس آنجلس A و B) مشاهده می‌شود، لازم است که مکانیسم‌های فرعی نیز در این راستا در نظر گرفته شود. این بیماران احتمالاً ۹۰ درصد همه مبتلایان به بیماری ریفلاکس را شامل می‌شوند. در بیماران با ازوفازیت شدید و فتق هیاتوس بزرگ، نقص در تونوسیت پایه اسفنکتر تحتانی مری و نقص آناتومیک محل اتصال معده به مری نقش اساسی را در ایجاد ریفلاکس گاستروازوفازیا بازی می‌کنند. کلاً در این گروه، مطالعات مبین آن است که هنوز هم شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری با حملات شدید ریفلاکس همراه است.

زمانی که فتق هیاتوس وسیع باشد، اسفنکتر تحتانی مری با دو مکانیسم در وضعیت نامساعد مکانیکی قرار می‌گیرد: ۱ - فقدان فشار ستون‌های دیافراگماتیک خارجی در محل اسفنکتر، ۲ - قرار گرفتن کیسه‌ای از معده (با فشار غیرعادی دینامیک) در حفره توراسیک، که گاه انقباض دیافراگماتیک مانع خروج محتویات برگشت شده داخل آن می‌شود. این نقیصه‌ها بسیار دینامیک‌اند (پویا و در تغییرند) و اثرات پیچیده‌ای روی الگوهای فشاری می‌گذارند که در مجموع احتمال وقوع ریفلاکس اسیدی را هم در طی شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی و هم در طی وارد شدن فشار به شکم افزایش می‌دهند. وضعیت مکانیکی نامساعد ناشی از فتق هیاتوس سبب ایجاد یک ریفلاکس ناشی از افزایش فشار داخل شکمی (Strain) در اسفنکتری که هنوز منقبض است می‌شود به خصوص اگر تون پایه اسفنکتر تحتانی مری کمتر از حد عادی باشد. پائین بودن تونوسیت پایه اسفنکتر تحتانی مری، شایع‌ترین مسئله در این بیماران است ولی جالب توجه این که این تونوسیت غیر عادی فقط به طور متناوب ظاهر می‌شود و در سایر اوقات ممکن است تونوسیت اسفنکتر در حدود عادی باشد. وقتی تونوسیت در این بیماران نرمال است معمولاً در اثر شل شدن گذرای اسفنکتر دچار ریفلاکس می‌شوند تا در اثر بین رفتن تون اسفنکتر ضعیف متعاقب بالا رفتن فشار داخل شکم (زور زدن). تناوب در تونوسیت غیر عادی اسفنکتر تحتانی مری نشان می‌دهد که نقص در سیستم کنترل آن بیش از وجود یک اشکال اولیه در انقباض عضله مربوطه اهمیت دارد.

نقش هیاتوس دیافراگماتیک در بیماری ریفلاکس:

در طول سال‌های متممادی نظرات متفاوتی در ارتباط با عمل ضد ریفلاکس ستون‌های دیافراگمی وجود داشته است. این تردیدها اکثراً ناشی از فقدان اطلاعات کافی از این موضوع بوده است. در حال حاضر اطلاعات به دست آمده به طور بنیادی بهبود یافته‌اند. اطلاعات متقاعد کننده‌ای که اکنون در دسترس‌اند نشان می‌دهد که فشار پائین اسفنکتر تحتانی (که در این حالت بیشتر منظور فشار محل اتصال معده به مری است) توسط فشار خارجی ستون‌های دیافراگمی حمایت می‌شود. این حمایت احتمالاً در پایان بازدم حداقل است ولی در طول مدت انقباض دیافراگم که از جمله در دم و در زور زدن روی می‌دهد بالا است. بنابراین ستون دیافراگمی نرمال باید به عنوان یک اسفنکتر دوم به حساب آید که به خصوص در مواردی که فشار داخل شکمی افزایش می‌یابد سریعاً عمل می‌کند.

عقیده بر این است که ستون‌های دیافراگمی نقش یک جزء خارج گوارش را در پاسخ حرکتی جهت شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری بر عهده دارند. در طی شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری، فعالیت تنفسی عضله دیافراگم دنده‌ای و عضلات بین دنده‌ای حفظ می‌شود در حالی که در ستون‌های دیافراگمی یک مهار انتخابی در انقباضات حین تنفس دیده می‌شود. این الگو بر نقش هفدمند الگوی مکانیکی شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری جهت پیشبرد جریان برعکس مواد، در محل اتصال مری به معده تأکید می‌کند (شکل ۵).

اصول درمان‌های موجود و درمان‌های آتی برای بیماران ریفلاکس:

در این مقاله ابتدا به طبیعت بیماری ریفلاکس و تشخیص آن پرداخته شده است. اصول درمانی نیز بر پایه آنچه در قبل آمده است به طور خلاصه شرح داده می‌شود.

جراحی ضد ریفلاکس:

امروزه جراحی لاپاروسکوپیک به خوبی مورد اعتماد قرار گرفته است و روش انتخابی برای بیمارانی است که برای درمان جراحی به طور گزینشی (elective) انتخاب می‌شوند. اثر خوب و با دوام جراحی ضد ریفلاکس که توسط جراح ماهر انجام می‌شود امروزه به خوبی نشان داده شده است. در مطالعات پیرامون نوع عمل جراحی ضد ریفلاکس در

۱ - می‌دانیم امروزه مهمترین عامل ریفلاکس را شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی می‌دانند که شاید ریشه آن نشخوار کردن باشد، به هر صورت الگو یا طرح شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری چنان هدفمند است که مهار اختصاصی جهت شل شدن ستون‌های دیافراگمی در هنگام تنفس (که بخشی از این الگو است) در آن صورت می‌گیرد، بدون این که این مهار به دیگر بخش‌های دیافراگمی که به مری ربطی ندارد در هنگام تنفس سرایت کند. این توضیح جهت ساده کردن و شکافتن مطلب است که کمی پیچیده می‌نماید (ویراستاری مجله)

چندین بررسی عنوان شده که عملکرد ضد ریفلاکس جراحی توسط دو مکانیسم ایجاد می‌شود:

یکی تغییر ساختمانی و مکانیکی در روند شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی است با تغییر مکانیکی (دستکاری) که در ناحیه اسفنکتر تحتانی ایجاد می‌شود، بنابراین هیچوقت شل شدن در حد کامل حادث نمی‌شود و شل شدن کاهش اسفنکتر تحتانی بروز نمی‌کند. مکانیسم دوم، کاهش دفعات شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی است، که این امر ناشی از کاهش اتساع‌پذیری یا پذیرندگی (Compliance) ناحیه کاردیاست. این کاهش اتساع‌پذیری به علت پیچاندن فاندوس به دور ناحیه کاردیا ایجاد می‌شود که در پی آن تحریکات جهت شل شدن گذرای اسفنکتر مری کاهش می‌یابد و از تعداد بروز دفعات کاسته می‌شود. کاهش میزان فتق هیاتال نیز به نظر می‌رسد که در ایجاد اثر ضد ریفلاکس متعاقب جراحی مؤثر باشد.

درمان‌های حمایت کننده از مخاط:

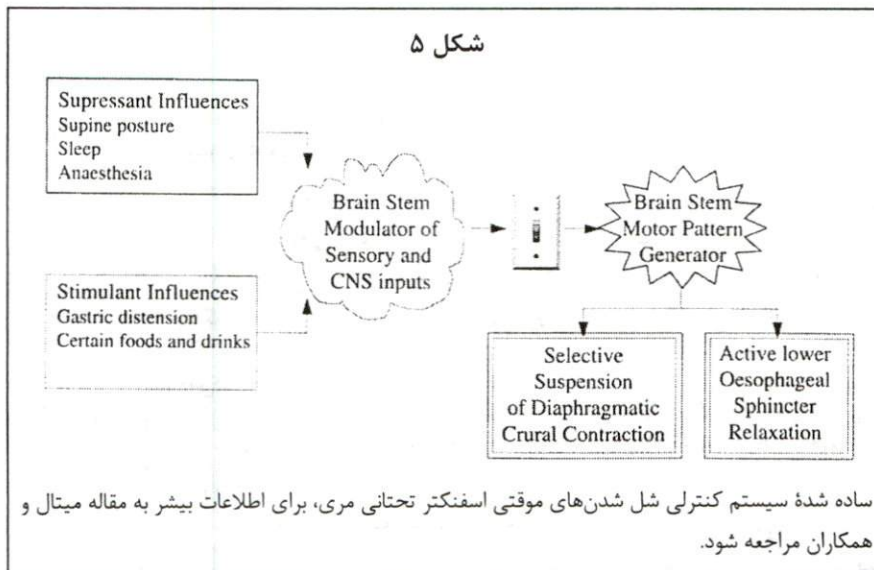
سرگذشت استفاده از عوامل محافظت کننده مخاطی برای درمان بیماری ریفلاکس ناامید کننده است. مطالعات انجام شده روی مدل‌های حیوانی پیشنهاد می‌کند که «Sucralfate» نسبتاً مؤثر است ولی این مسئله در مطالعات بالینی به اثبات نرسیده است. در شرح بیشتری که از آزارهای مخاطی (mucosal injury) داده می‌شود، آغاز آنرا ناشی از اثر اسید و پپسین می‌دانند. بنابراین توجه به داروهای محافظت کننده مخاطی می‌تواند رویکردی هدفمند باشد. این درمان‌ها احتمالاً قادر نخواهند بود که فرم‌های ازوفازیت شدید را درمان کنند ولی از نظر تئوری در بیماران با اندوسکوپمی منفی و یا ازوفازیت خفیف حذاب هستند.

درمان‌های مهار کننده اسید:

امروزه به خوبی دانسته شده که pH محتویات معده که به مری پس زده می‌شود یکی از مهمترین عوامل ایجاد کننده آسیب مری است و نیز آن که مؤثر بودن مهار اسید قویاً به اثر درمان مهار کننده اسید و مقدار pH داخل معده بستگی دارد. این تفکر پایه تأثیر بهتر مهار کننده پمپ پروتون نسبت به مهار کننده‌های H2 را تشکیل می‌دهد و نشان می‌دهد که چرا افزایش دوز مهار کننده‌های پمپ پروتون در افرادی که به درمان‌های اولیه با دوزهای استاندارد پاسخ نمی‌دهند با ارزش است.

عوامل پروکینتیک موجود:

استدلال اولیه در بهره‌گیری از عوامل پروکینتیک در درمان بیماری ریفلاکس این است که کاهش قدرت انقباضی رل مهمی در پاتوژنز بیماری ریفلاکس دارد. اگر چه ضعف انقباض‌ها در گروهی از بیماران می‌تواند یک عامل بیماری به حساب آید. ولی پاتوفیزیولوژی ریفلاکس که مورد اشاره قرار گرفت بیشتر تأکید بر اختلال تنظیم انقباض اسفنکتری دارد و در واقع اختلال در کنترل آنرا مهمترین عامل به



حساب می‌آورد. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که سیسپراید (Cisapride) هیچ اثر قابل توجهی در تحریک شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری ندارد. این داروها یا آزادسازی استیل کولین را افزایش می‌دهند (سیسپراید) و یا مستقیماً بر روی گیرنده‌های استیل کولینی اثر می‌گذارند (بتانکول). مهمترین اثر این داروها افزایش ترشح بزاقی و مری است که به پاک کردن اسید از مری و افزایش مقاومت مخاط کمک می‌کند.

مقایسه سیسپراید و آنتاگونیست‌ها رسپتور H2 نشان می‌دهد که این عوامل از لحاظ کارایی، هم در درمان‌های کوتاه‌مدت و هم طولانی‌مدت کاملاً با هم قابل رقابت هستند. مقایسه‌های مستقیم کمی بین سیسپراید و مهارکننده‌های پمپ پروتون انجام گرفته است ولی مطالعاتی که وجود دارند نشان دهنده همان تفاوت بین مهارکننده H2 با مهارکننده پمپ پروتون هستند.

Digestion 1998;59:433-445

واژه‌های به کار گرفته شده توسط ویراستار در تصحیح:

Formal	قراردادی - صوری - رسمی
De Novo	نوپدید
Intervention	اقدام - مداخله
Pre-existing	قبلاً موجود
Objective	عینی - هدفمند
Standardized	به معیار درآمده، معیارمند
Heart burn	سوزش پشت جناغی
Utility	سودمندی - سوددهی
Symptoms	علائم
Signs	نشانه‌ها
Approach	رویکرد، برخورد، دیدگاه
Compliance	پذیرندگی، اتساع‌پذیری
Injury	آزار، گزند، آسیب
Assumption	فرض، گمان
Ambulatory	سرپائی
Triggering system	سیستم کارانداز
Criteria	معیار، ملاک

درمان یوکینیتیک در بیماری ریفلاکس:

کلمه «یوکینیتیک» اشاره به درمان‌هایی دارد که سبب عادی شدن کنترل حرکات می‌گردد. در مورد بیماری ریفلاکس گاستروازوفازیال، مهمترین هدف کاهش میزان دفعات وقوع شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری است. در حال حاضر تمایل قابل توجهی به کاربرد فراگیر این درمان‌ها وجود دارد و چندین گزارش حاکی از آن است که انواعی از داروها می‌توانند به مقدار قابل توجهی باعث کاهش میزان شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری در بیماران مبتلا به ریفلاکس شوند. گرچه هیچ یک از اینها به خودی خود عامل درمانی مناسبی به شمار نمی‌آیند. به نظر می‌رسد که این داروها برای اعمال اثر خود می‌بایستی به سیستمی که تنظیم شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی را در بیمار ریفلاکس به عهده دارد و یا به خود پیادارنده و موجد این طرح حرکتی هستند برسند و بر روی آن عمل کنند و برای انجام قسمتی از این مهم، حداقل می‌بایستی که دارو از سد خونی مغزی عبور کند. در این زمینه پیشرفت‌های زیادی در درمان بیماری ریفلاکس در حال انجام است. پیدایش عوامل فارماکولوژیک اختصاصی برای مهار ریفلاکس می‌تواند پیشرفت مهمی برای درمان مشکلات ایجاد شده در اطفال و بچه‌های کوچک و نیز موارد باقیمانده وسیعی از بیماری ریفلاکس که برای آن درمان وجود ندارد باشد.

* - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی تهران
 مأخذ:

John. Dent "Gastro-Oesophageal Reflux Disease"