

# تظاهرات غیر مروی (Extraesophageal) تنفسی و گوش و حلق و بینی

## بیماری ریفلاکس معدی مروی<sup>۱</sup> (GERD)

ترجمه و تلخیص از: دکتر قدرت‌الله منتظری\*

معهده و وخامت علائم بالینی آسم را مورد توجه قرار داد. البته تنها در دو دهه گذشته بود که پزشکان از GERD به عنوان سبب‌ساز بیماری‌های ریوی آگاه شدند. بین ۳۴ تا ۸۹ درصد بیماران آسمی GERD دارند. در یک پژوهش ۷۹ بیمار (۴۳ درصد) از ۱۸۹ بیمار آسمی، در اندوسکوپی و بیوپسی، افزایش و یا مری‌بارت داشتند. در مطالعه دیگر گروهی از بیماران آسمی نسبت به گروه شاهد فشار اسفنگتر تحتانی (LES) کمتری داشتند. بنابراین مدت زمان بیشتری مری آنها در تماس با اسید برگشتی از معده قرار داشت. این امر با pH متری ۲۴ ساعته بررسی و تأیید شد.

از جمله بیماری‌های دیگر تنفسی که توسط GERD می‌توانند به وجود آیند عبارتند از: پنومونی، برونشکتازی و فیبروز ریه. (جدول ۱). همچنین فیبروز سیستیک، دیسپلازی برونش و ریه در کودکان و سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار می‌تواند مربوط به GERD باشد.

### پاتوفیزیولوژی ایجاد آسم توسط ریفلاکس (GERD)

GERD با چندین مکانیسم در ایجاد آسم دخالت می‌کند، البته این مکانیسم‌ها هنوز در حد کامل شناخته نشده‌اند. این مکانیسم‌ها از جمله عبارتند از:

۱ - مکانیسم رفلکسی، یعنی با به راه انداختن رفلکس واگ، از

### نکات کلیدی تظاهرات بالینی تنفسی بیماری ریفلاکس

#### معدی - مروی (GERD)

- ۱ - شیوع GERD در آسم ۳۴ تا ۸۹ درصد است
- ۲ - مکانیسم احتمالی شامل تحریک عصب واگ توسط اسید مری و تحریک آن در برنش و میکروآسپراسیون‌های کم اسید معده که منجر به انقباض برونش‌ها می‌شود، است.
- ۳ - تقریباً یک سوم بیماران دچار تظاهرات تنفسی GERD علائم مروی را ندارند.
- ۴ - مطمئن‌ترین تست برای تشخیص آسم مربوط به ریفلاکس pH متری ۲۴ ساعته است.
- ۵ - مهارکننده پمپ پروتن مؤثرترین دارو در این موارد است. ریفلاکس اسید را تا ۸۰ درصد کاهش می‌دهد و از افزایش آن در ۸۰ تا ۸۵ درصد موارد بهبود می‌بخشد.

بیماری ریفلاکس معدی - مروی (GERD) به طور کلی به علائم پایدار یا آسیب‌های بافتی که در اثر برگشت محتویات معده به مری ایجاد می‌شود، گفته می‌شود. بیماری ریفلاکس معدی مروی (GERD) بیماری بسیار شایعی است و میلیون‌ها آمریکائی گرفتار آنند. مطالعات اپیدمیولوژیک و زمینه‌یابی جمعیتی (Population survey) نشان داده است که ده درصد جمعیت کشور آمریکا از سوزش پشت جناغ سینه (روزانه) شکایت دارند. بیست درصد جمعیت بیش از سه بار در ماه و ۳۰ تا ۵۰ درصد علائم متناوب دارند. اهمیت GERD در ایجاد علائم در نواحی گوناگون و قدرت بیمارسازی<sup>۲</sup> آن است. این بیماری شایع‌ترین بیماری مری است، بیشترین داروی ضد اسید در درمان آن مصرف می‌شود و شاید شایع‌ترین بیماری دستگاه گوارش باشد. این بیماری با افزایش سن افزایش می‌یابد و اگر در مواردی درست درمان نشود ممکن است ایجاد زخم، خونریزی و تنگی مری و مری‌بارت کند (که خود می‌تواند به بدخیمی تبدیل شود)

در بیست سال گذشته اهمیت تظاهرات خارج گوارشی GERD مانند آسم و اختلالات گوش و حلق و بینی بیشتر شناخته شده و به آن اهمیت بیشتری داده شده است. اگرچه شیوع واقعی تظاهرات بالینی سیستم تنفسی و سر و گردن به درستی روشن نیست ولی به نظر می‌رسد ۳۴ - ۸۹ درصد بیماران آسمی و ۲۵ درصد بیماران گوش و حلق و بینی GERD داشته باشند. بسیاری از این دسته از بیماران تظاهرات بالینی کلاسیک مثل سوزش پشت جناغ سینه و برگشت اسید را ندارند. به هر صورت آنچه که مورد تأکید است و از اهمیت والائی برخوردار است این است که پزشکان بایستی تظاهرات خارج گوارشی GERD را بشناسند و توجه داشته باشند که GERD می‌تواند با این علائم خود را نشان دهد - (جدول ۱)

### تظاهرات تنفسی GERD

در سال ۱۸۹۲ برای اولین بار اسلر (Osler) رابطه بین اتساع

۱ - اولین بار Pope در دهه ۸۰ واژه GERD را آورد. این ترم (واژه) در ابتدا مورد قبول قرار نمی‌گرفت ولی گذشت زمان، درستی این واژه را به اثبات رساند، واژه GERD حکایت از «بیماری» می‌کند. GERD معادل ریفلاکس نیست بلکه بیماری‌ای است که ریفلاکس آنرا به وجود می‌آورد. (ویراستار)

۲ - Morbidity (بیمارسازی، ناخوش‌سازی)

طریق تحریک برونش و افزایش واکنش‌دهی (Reactivity) برونش (و در نتیجه تنگ شدن برونش).

۲ - آسپیراسیون‌های خیلی کم اسید از معده به ریه که می‌تواند تنگی برونش را سبب شود.

تحریک عصب پاراسمپاتیک - ایجاد رفلکس واگ و اسپاسم برونش:

چون خاستگاه جنینی مری و درخت برونکیال یکی است و از پیش روده است، اسید در مری می‌تواند از طریق تحریک گیرنده‌های حساس به اسید و رفلکس واگ منجر به انقباض برونش‌ها شود، همچنین این عمل می‌تواند از طریق اعصاب مشترک اتونومیک مری و برونش‌ها، صورت گیرد. نشان داده شده است که پرفورزیون اسید به داخل مری، بدون این که موجود میکروآسپیراسیون شود، و یا التهابی در مخاط مری به وجود آورد، می‌تواند سبب‌ساز انقباض و تنگی برونش شود، که این امر هم در بیماران آسماتیک با GERD، هم در آسماتیک‌های بدون GERD، هم در بیماران بدون آسم با GERD و هم در افراد طبیعی (شاهد) ایجاد می‌شود. در پی پاک شدن مری از اسید، پارامترهای تنفسی که در تنگی برونش تغییر می‌کنند، مانند میزان اوج جریان بازدمی (Peak Expiratory Flow Rates) در اکثر افراد سریعاً به حالت طبیعی برمی‌گردند. البته در بیماران که آسم ناشی از GERD دارند این برگشت کندتر از افراد طبیعی و آسماتیک‌های بدون GERD صورت می‌گیرد. در واقع در آسماتیک‌های ناشی از GERD علی‌رغم پاک شدن مری از اسید، کاهش بیشتری در میزان اوج جریان بازدمی (PEFR) دیده می‌شود. بنابراین می‌تواند در این افراد مکانیسمی وجود داشته باشد که رفلکس واگال را تشدید کند و تونوس پاراسمپاتیک را از مجاری هوایی افزایش دهد. این امر می‌تواند باعث تداوم انقباض برونش شود و نیز ممکن است توالی آبخاری (Cascade) التهاب مجاری تنفسی (Airway inflammatory Cascade) را به کار اندازد. اضافه بر اینها دست‌آوردهائی (Data) وجود دارد که حکایت از این می‌کند که افزایش تونوس پاراسمپاتیک ناشی از ریفلاکس اسید باعث افزایش واکنش‌کنندگی (Reactivity) برونش‌ها در مقابل تحریکات گوناگون می‌شود (Herve et al 1986)

اسپیراسیون:

در مدل‌های حیوانی با وارد کردن مقادیر اندکی اسید به داخل مجاری هوایی (از جمله تراشه) می‌توان اسپاسم برونش به وجود آورد. در یک مطالعه در انسان که با بررسی pH داخل تراشه و مری صورت گرفته دیده شده است که تنها هنگامی که حملات ریفلاکس همراه با افت ناگهانی pH داخل تراشه می‌شوند می‌توانند منجر به تنگی برونش شوند. بنابراین اگر در بیماری علائم ریوی مربوطه به میکروآسپیراسیون وجود داشته

باشد می‌توان ریفلاکس غیرطبیعی اسید در مری پروکزیمال را انتظار داشت.

داروهائی که در آسم به کار می‌روند از قبیل تنوفیلین و آگونیست‌های گیرنده  $\beta_2$  آدرنرژیک می‌توانند ریفلاکس را از طریق کاهش فشار LES افزایش دهند. البته این امر در تمامی بیمارانی که این داروها را دریافت می‌کنند اتفاق نمی‌افتد و تنها در عده‌ای رخ می‌دهد.

تشخیص:

مهمترین مسئله در تشخیص این پدیده گرفتن تاریخچه دقیق از بیماران است. در یک مطالعه از ۴۲ بیمار آسمی مقاوم به درمان ۳۱ نفر (۷۴ درصد) علائم مربوط به GERD داشتند. بر این اساس مهم‌ترین فاکتور مقاومت به درمان، ریفلاکس بوده است. کنترل آسم رابطه مستقیم با کنترل ریفلاکس ( $P = 0.02$ )

### جدول شماره ۱

#### تظاهرات خارج مری‌ای GERD

ریوی:

آسم

برونشیت مزمن

سینه پهلو به علت اسپیراسیون

قطع تنفس (آپنه) در خواب

آتلاکتزی

فیبروز انترسیستیل مجاری ریوی

گوش و حلق و بینی:

گرفتگی دیرپای صدا

صدای خشن مزمن

بیماری‌های دندان

احساس حباب در گلو

بوی بد دهان

سرطان حنجره

خفگی شبانه

فارنژیت

لارنژیت خلفی

تنگی زیر گلو

تور تیکولی

زخم یا گرانولوم طناب‌های صوتی

دیور تیکول زنگر

موارد دیگر:

درد غیرقلبی سینه

سکسکه مزمن و بادگلو

تهوع و استفراغ

## نشانه‌های کلیدی در آسم مرتبط با ریفلاکس

- ۱ - شروع آسم در بزرگسالی
- ۲ - عدم وجود تاریخچه فامیلی آسم
- ۳ - علائم بالینی ریفلاکس قبل از شروع آسم
- ۴ - بدتر شدن خس خس مجاری تنفسی با غذا، یا ورزش یا در حال درازکش
- ۵ - خس خس تنفسی و سرفه شبانه
- ۶ - بدتر شدن آسم با استفاده از توفیلین و بتا ۲ آنتاگونیست‌ها
- ۷ - اجبار در استفاده از استروئید سیستمیک به علت شدت آسم

مری را رؤیت کرد و بیوپسی برگرفت. (شکل ۳). ۳۹ درصد بیماران مسن دچار آسم، ازوفائیت در اندوسکوپی داشتند. البته در زنان جوان این رقم در حد ۲۵ درصد است. با مانومتری فشار LES را می‌توان اندازه‌گیری کرد. ۵۰ درصد بیماران آسمی مرتبط با GERD فشار LES کمتر از ده میلی‌متر جیوه دارند. سنتیگرافی در بچه‌ها بیشتر کاربرد دارد. مواد رادیواکتیو به افراد خورانده می‌شود و روز بعد رادیو اکتیویته سینه اندازه‌گیری می‌شود. در حقیقت اسپراسیون‌های خیلی کم را می‌توان به این طریق ردیابی کرد.

## درمان آسم ناشی از بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD):

داروهای زیادی برای معالجه GERD وجود دارد. با آن که در بررسی‌های گذشته استفاده از بازدارنده گیرنده H<sub>2</sub> و آنتی اسیدها نتایج ناپایداری را بر روی آسم و اوج جریان بازدمی (PEFR) به همراه داشته، اما نتایجی که با مصرف بازدارنده‌های پمپ پروتون به دست آمده است، مطلوب و امیدوارکننده بوده است. این داروها ریفلاکس اسید را در ۸۰ درصد موارد کمتر می‌کنند. و در ۸۰ - ۹۰ درصد موارد موجب بهبود ازوفائیت می‌شوند. در یک بررسی بیمارانی که با کنترل pH متری تا از بین رفتن ریفلاکس به حد کفایت حدود ۲۰ - ۶۰ میلی‌گرم در روز امپرازول استفاده کردند و به مدت سه ماه همین دوز را امپرازول را ادامه دادند، ۷۳ درصدشان بهبود چشمگیری داشتند. (شکل ۳)، در این بیماران علائم ریفلاکس بهبود پیدا کرد ( $P < 0.001$ ) ، علائم آسم نیز بهبود پیدا کرد ( $P < 0.012$ ). اوج جریان بازدمی (Peak Expiratory Flow Rate) در صبح ( $P < 0.005$ ) ، یک ساعت بعد از غذا ( $P < 0.012$ ) و زمان خواب ( $P < 0.005$ ) همگی، بهبود قابل توجهی داشتند. در این مدت سه ماهه، علائم آسم و از بین رفتن GERD هماهنگی کاملی داشتند. حساسیت این روش صد در صد و اختصاصی بودن آن ۷۹ درصد است. با این روش می‌توان پیش‌بینی کرد که استفاده از مهارکننده پمپ

و استفاده از استروئید به صورت تنفسی داشته است. ( $P = 0.04$ ) ولی متأسفانه یک سوم از بیماران آسمی دچار ریفلاکس، علائم بالینی GERD را ندارند. بنابراین بهتر است هر بیمار آسمی مقاوم به درمان برای ریفلاکس مورد بررسی قرار گیرد. باید از بیمار سؤال شود که آیا پس از استفاده از غذای چرب یا غذاهایی که موجب کاهش فشار LES می‌شوند بیمار دچار علائم آسم می‌شود؟

هنگامی که علائم آسم به حملات (Episode) ریفلاکسی مربوط باشد و بیمار جهت برطرف کردن آسم در این حالت نیاز به افشانه (اسپری) داشته باشد، ارتباط مستقیم آسم با GERD مطرح می‌شود.

در یک بررسی پرسشنامه‌ای که در آن از ارتباط مابین آسم و علائم GERD و نیز ارتباط مابین مصرف افشانه (اسپری) بتاآنتاگونیست‌ها و علائم مربوط به ریفلاکس در بیماران آسمی سؤال شده بود، بیماران آسمی در ۷۵ درصد موارد سوزش پشت جناغ سینه (Heart Burn) در ۵۵٪ رگورژیتاسیون (بالا آمدن غذا) و در ۲۲ درصد موارد مشکلات بلعی (Swallowing Difficulties) را اظهار داشته‌اند. در هفته قبل از زمان پرسشنامه ۴۱ درصد بیماران علائم تنفسی ناشی از ریفلاکس (سرفه، تنگ نفس، خس خس) را داشتند. و ۲۸ درصد این افراد هنگامی که علائم GERD بروز می‌کرد از افشانه (اسپری) استفاده می‌کردند. مصرف افشانه استنشاقی با شدت سوزش پشت جناغ سینه و رگورژیتاسیون انطباق داشت. بنابراین این نکته مطرح می‌شود که می‌توان با سؤال در مورد علائمی که منجر به استفاده از افشانه می‌شود و به عبارتی با سؤال در مورد این موضوع که آیا علائم ریفلاکسی پیش‌درآمد علائم تنفسی بوده‌اند، آن موارد از آسم را که ناشی از GERD است شناسایی و از دیگر موارد تفکیک کرد. جزئیات بالینی در جدول ۲ درج شده است. بیماران باید مورد پرسش دقیق قرار گیرند. وجود این علائم ممکن است ما را به سمت رابطه احتمالی GERD و آسم راهنمایی کند.

## مطالعات تشخیصی:

pH متری ۲۴ ساعته بهترین تست تشخیصی GERD در بیماران آسم به دلیل ریفلاکس است. (شکل ۱) خصوصاً در بیمارانی که با اقدامات معمولی بهبود پیدا نمی‌کنند. ۷۰ تا ۸۰ درصد بزرگسالان دچار آسم ریفلاکس اسید دارند. در مطالعه دیگر ۶۷ درصد بیماران آسمی با ریفلاکس (GERD)، ریفلاکس اسید قسمت فوقانی مری داشتند.

کارهای دیگر، اندوسکوپی، مطالعه باریم، سنتیگرافی مری و معده و مانومتری است. با اندوسکوپی می‌توان تغییرات مخاط

### جدول ۳ - آزمایش‌های تشخیصی GERD

هدف	آزمایش
اندازه‌گیری مقدار ریفلاکس اسید، جستجوی رابطه علائم بالینی و وقوع ریفلاکس، ارزیابی تأثیر دارو و جراحی، ارزیابی بیمارانی که اندوسکوپی طبیعی داشته و به دارو جواب نمی‌دهند.	۱ - pH متری مری
مشاهده ریفلاکس باریم به قسمت فوقانی مری	۲ - مطالعه با باریم
دیدن ازوفازیت و مری بارت	۳ - اندوسکوپی
یافتن بیماران با فشار LES پایین و حرکات دودی غیرطبیعی	۴ - مانومتری مری
ریز اسپراسیون‌های کوچک در بچه‌ها	۵ - سنتیگرافی معده و مری در تمام طول شب

انجام عمل جراحی و پذیرش بیمار برای استفاده درازمدت دارو و آثار نامطلوب دارو همگی برای این که با دارو معالجه شوند یا عمل جراحی کنند باید در نظر گرفته شود. در یک پژوهش در ۱۱۰ بیماری که به این ترتیب جراحی شدند، ۳۴ درصدشان بعد از عمل جراحی علائم بالینی آسم نداشتند. ۴۲ درصد آنها تخفیف نسبی علائم داشتند و در ۳۴ درصد آنها عمل جراحی به بیمار هیچگونه کمکی نکرد. بسیاری از بیماران بعد از عمل توانستند درواهای خود را قطع کنند. البته بیشتر نتایجی که حاصل جراحی است، بدون گروه کنترل، بدون بررسی میزان انسداد راه‌های تنفسی در قبل و بعد از عمل جراحی، بدون بررسی کنترل ریفلاکس در بعد از عمل جراحی بوده است. سوای اینها اکثر تجارب به دست آمده مربوط به هنگامی است که PPI در اختیار نبوده (و یا اجازه مصرف دیرپای آن نبوده است) ولی امروزه با استفاده از داروهای مؤثرتر و مطالعات پاراکلینیکی گویاتر می‌توان بیماران مناسبتری برای جراحی انتخاب کرد و به این ترتیب بیمارانی که جراحی می‌شوند از این کار سود بیشتری می‌برند. توفیق در عمل جراحی بستگی به تبحر جراح و توانائی او در نگهداری عمل فیزیولوژیک مری است.

ضایعات طحال، صدمه به عصب واگ، دیسفاژی، سندرم تجمع گاز در معده، شکسته شدن و باز شدن چین‌ها (Plicationها) زخم اثنی عشر و مرگ و میر (۰/۳ تا ۰/۵) درصد به عنوان مشکلات بعد از عمل جراحی ذکر شده است. بیماران با کار نرمال مری و فشار پائین LES بهترین کاندید برای عمل جراحی هستند. به همین دلیل بررسی بیماران از نظر مانومتری و pH متری ۲۴ ساعته قبل از عمل جراحی ضرورت دارد. فوندوپلیکاسیون با لاپاراسکوپی بهترین روش جراحی است.

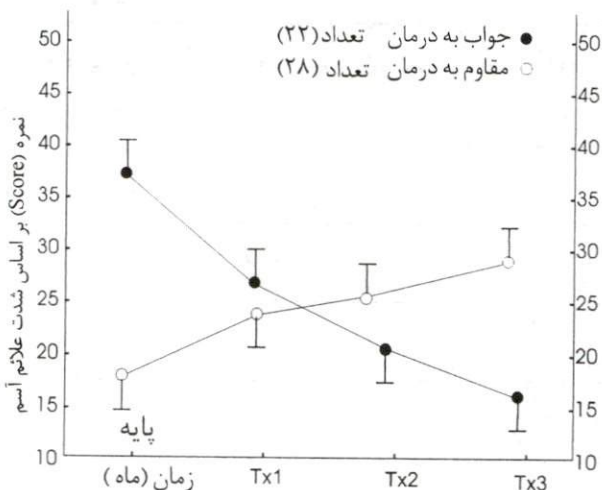
پروتن (PPI) در کدامیک از بیماران آسمی موجب کنترل ریفلاکس اسیدی و تخفیف بیش از ۲۰ درصد علائم بالینی آسم می‌شود. در این مطالعه مقدار متوسط امپرازول  $27 \pm 2/2$  میلی‌گرم در روز بوده است. یک سوم از بیماران نیاز به بیش از ۴۰ میلی‌گرم در روز داشتند. ضمناً برای بهبود کامل عده‌ای از بیماران نیاز به بیش از ۴۰ میلی‌گرم امپرازول در روز بود و عده‌ای از بیماران می‌بایست آن را بیش از سه ماه مصرف می‌کردند.

مشاهدات فوق نشانگر اینست که کنترل ریفلاکس اسیدی در بیماران آسمی مشکلتر است و پزشکان بالینی بایستی توجه کنند که ممکن است در این بیماران به مقادیر بالاتر دارو و مدت زمان طولانی‌تر مصرف این مقادیر جهت دریافت پاسخ درمانی، نیاز باشد.

#### جراحی :

جایگاه واقعی عمل جراحی در بیماران آسمی ریفلاکس به درستی روشن نشده است. فاندوپلیکاسیون روشی است ارزشمند در بیمارانی که به درمان طبی پاسخ نمی‌دهند و یا هنگامی که روی درمان مداوم PPI (مهارکننده‌های پمپ پروتون) قرار دارند برگشت علائم نشان می‌دهند. با آن که عمل جراحی آنتی‌ریفلاکس به صورت مرسوم به صورت جراحی باز است، امروزه اکثراً به صورت لاپاراسکوپی انجام می‌شود. هدف از جراحی آنتی‌ریفلاکس بالا بردن فشار LES، ایجاد زاویه حادثری بین معده و مری و طولانی‌تر کردن اندازه مری شکمی است. چون بیماری ریفلاکس با آسم یک بیماری مزمن است، بیمار باید مدت‌ها دارو مصرف کند. مخارج دارو، شرایط جسمی بیمار برای

شکل ۲ - نمره‌گیری (Score) پاسخ علائم آسم به درمان با اومپرازول



نمره‌گیری علائم آسم در خط پایه (Base Line) یا زمان شروع در یک ماه (Tx1) و دو ماه (Tx2) و سه ماه (Tx3) بعد از شروع درمان در ۲۲ بیمار که به درمان جواب دادند و ۸ بیمار که به درمان جواب ندادند. سنجش شدت علائم با اندازه‌گیری اوج جریان بازدمی (PEFR) صورت گرفته است.

جراحی باز برای بیماران با هرنی هیاتال بزرگ، مری کوتاه، عمل مجدد، تنگی به علت زخم توصیه می‌شود. گروهی از بیماران کاندیدای خوبی برای عمل جراحی نیستند که عبارتند از:

- ۱) آنهائی که سن بالا و بیماری‌های زمینه‌ای دارند.
- ۲) آنهائی که حرکات دودی خوب مری ندارند و ممکن است دیسفاژی پیدا کنند.
- ۳) گروهی از بیماران که ریفلاکس در حالت ایستاده دارند. در اینها با آن که سوزش پشت جناغ سینه از بین می‌رود، علائم تجمع گاز در معده (gas bloat symptom) بیمار را رنج خواهد داد.
- ۴) بیمارانی که علائم غیراختصاصی دارند و یا با دوزاژ کافی دارو قادر نیستیم علائم را تخفیف دهیم.
- ۵) آنهائی که دسترسی به جراح باتجربه ندارند.

#### تظاهرات گوش و حلق و بینی بیماری ریفلاکس:

متأسفانه تظاهرات گوش و حلق و بینی ریفلاکس اغلب تشخیص داده نمی‌شود. جدیداً بیشترین رابطه GERD با تظاهرات بالینی فوق مورد توجه واقع شده است. ده درصد کلیه بیماران با خشونت و گرفتگی صدا (Hoarsness) بیماری

ریفلاکس معده به مری دارند. با pHمتری ۲۴ ساعته مشخص شده است که ۵۵ - ۷۹ درصد بیماران با خشونت و گرفتگی صدا و بدون پاسخ مطلوب به درمان‌های معمولی از بیماری ریفلاکس معده به مری رنج می‌برند. لارنژیت مزمن و گلودرد مزمن در ۶۰ درصد بیماران یافت می‌شود. ریفلاکس سبب قرمزی قسمت خلفی طناب‌های صوتی، پولیپ و گرانولوم طناب‌های صوتی می‌شود. تنگی قسمت گلوئی در بیماران، بعد از لوله تراشه، می‌تواند به علت ریفلاکس باشد. اختلالات دیگر عبارتند از: سرفه مزمن (ریفلاکس سومین عامل است)، احساس وجود جسم خارجی در گلو، تخریب دندان، دیورتیکول زنگر، توریکولی و سرطان لارنکس. در اطفال تشخیص مشکلتر از بزرگسالان است و شامل باد گلو، خفگی و حالت خفگی، تهوع، نشخوار، تنگی نفس ناگهانی، عدم رشد، توریکولی (سندرم ساندیفر)، گرفتگی راه‌های تنفسی و تغییرات رفتاری می‌باشد.

#### نکات کلیدی تظاهرات بالینی گوش و حلق و بینی

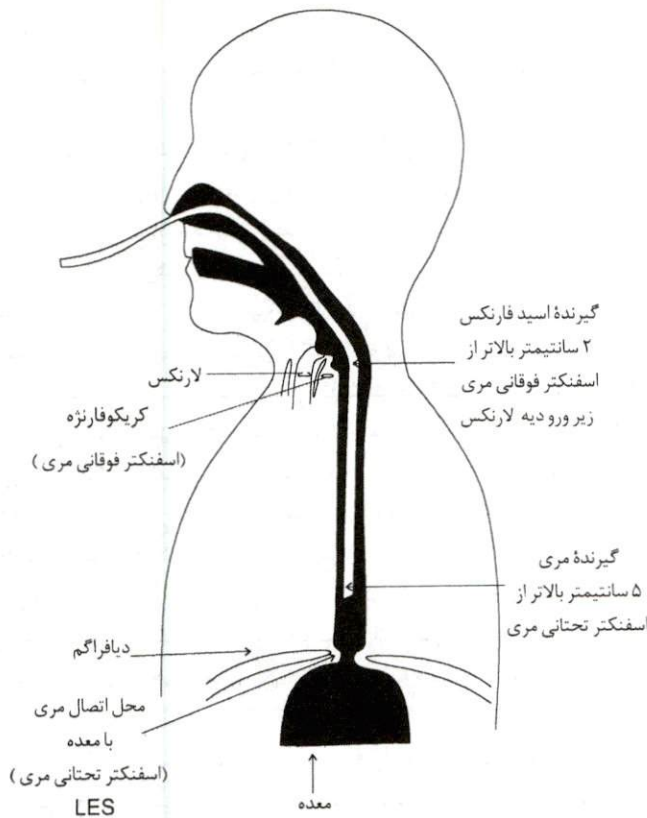
- ۱) علائم شایع تظاهرات گوش و حلق و بینی ریفلاکس شامل خشونت صدا، گلودرد و سرفه مزمن است.
- ۲) میکروآسپراسیون محتمل‌ترین علت آن است.
- ۳) مفیدترین تست‌های تشخیصی شامل موارد زیر است:
- ۴) معاینه لارنکس، pHمتری ۲۴ ساعته با دو گیرنده
- ۴) معالجه مشابه معالجه آسم به دلیل ریفلاکس است. و مؤثرترین دارو بازدارنده‌های پمپ پروتن (PPI) است.

#### پاتوفیزیولوژی:

میکروآسپراسیون احتمالاً شایع‌ترین سبب‌ساز علائم گوش و حلق و بینی ناشی از ریفلاکس است. پژوهش‌هایی که در انسان و حیوانات صورت گرفته است، مطرح کننده این موضوع اند که ریفلاکس ترشحات اسیدی معده به ناحیه حنجره و حلق به ویژه اگر همراه با پپسین شود می‌تواند گزندرسان باشد. البته pH را به صورتی رایج و آسان مورد بررسی قرار می‌دهند ولی این امر در مورد پپسین صورت نمی‌گیرد اما نشان داده شده است که مقادیر پپسین حداقل در ایجاد گزندها و آسیب‌های مخاطی نقش دارند. هنگامی که pH به حدود ۴/۵ می‌رسد، پپسین حدود ۷۵٪ از اثر خود را اعمال می‌کند. میکروآسپراسیونی که منجر به آزارها و گزندهای حنجره و حلق می‌شود به احتمال زیاد در هنگام شب و در هنگام استراحت که فشار اسفنکتر تحتانی پائین است صورت می‌گیرد. در این هنگام، انقباض‌های ناشی از ریفلاکس<sup>۱</sup> که پی‌آمد ریفلاکس معده به

<sup>۱</sup> - انقباض‌ها و حرکات پاک‌کننده مورد نظر است (ویراستار)

چگونگی تکنیک مانیتورینگ pH حلقی و مری  
با دو پروب و به صورت سرپایی



چون تنها علامت می‌تواند سرفه مزمن باشد و بیماران از سوزش پشت جناغ سینه و برگرداندن اسید شکایتی نداشته باشند. بهترین روش تشخیصی، معاینه ناحیه حنجره این بیماران است که می‌تواند توسط متخصص گوش و حلق و بینی و یا متخصص گوارش در حین اندوسکوپی صورت پذیرد.

البته باز هم ۵۰ درصد بیماران چه در معاینه حنجره توسط متخصصین ENT و چه در معاینه توسط متخصص گوارش در آندوسکوپی ناحیه لارنکس طبیعی دارند. تغییراتی که GERD ایجاد می‌کند می‌تواند اریتم، ادم یک سوم خلفی طناب‌های صوتی و هیپرتروفی مخاطی قسمت خلفی اپی‌گلوت باشد. لارنژیت، زخم، پولیپ در موارد شدید قابل رؤیت است. در موارد شدید لارنژیت ناشی از اسید، تشکیل پولیپ و ایجاد زخم را می‌توان بر روی طناب‌های صوتی مشاهده کرد، زخم به صورت کندگی مخاط و یا به صورت دندان‌دانه شدن ناحیه صاف طناب‌های صوتی قابل رؤیت است، در اطراف زخم معمولاً ادم و اریتم دیده می‌شود. هنگامی که نسج گرانولاسیون مربوط به زخم برجسته می‌شود، گرانولومای روی طناب‌های صوتی را می‌توان

مری است رخ نمی‌دهد، نگرش (تئوری) دیگر بر مبنای رفلکس از طریق واگ است بدین صورت که در پی تحریک ناحیه تحتانی مری در اثر اسید، به صورت رفلکسی پاک کردن حلق و سرفه بروز می‌کند که خود این امر سرانجام مسئله‌ساز می‌شود و پاسخ رفلکسی کلی‌نرژیک (پاسخ از طریق واگ) به پرفوزیون اسید به ناحیه تحتانی مری، افزایش ترشح بزاق است، که ممکن است متعاقب آن کاهش ضربان قلب نیز بروز کند. اختلال موتیلیتی ناحیه پروکزیمال مری و اختلال فونکسیون اسفنکتر فوقانی مری نیز ممکن است در ایجاد علائم ذی‌نقش باشند.

### خشکی دهان:

خشکی دهان (که ناشی از سن، مصرف داروها، رادیوتراپی و بیماری‌های خودایمنی است) در مبتلایان به بیماری‌های گوش و حلق و بینی در موارد زیادی دیده می‌شود که می‌تواند با ایجاد کاهش مقاومت مخاطی در ایجاد علائم ناشی از GERD دخالت نماید و این امر به ویژه در بیمارانی که مری آنها قدرت پاک‌کنندگی را در پی ریفلاکس اسید ندارد، بیشتر دیده می‌شود. همچنین به نظر می‌رسد گذاشتن لوله در تراشه در ایجاد علائم ENT ناشی از ریفلاکس تا حدی دخالت داشته باشد. شایعترین عامل تنگی حنجره و تراشه لوله‌گذاری است. می‌دانیم اسید و پپسین می‌توانند موجب تغییرات در مخاط مری شوند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اثر گزندرسان ریفلاکس در ناحیه حنجره و زیر گلوت هنگامی چشمگیرتر و شدیدتر می‌شود که قبلاً در آن ناحیه لوله‌گذاری طولانی‌مدت و یا ترومای دیگر، صورت گرفته باشد.

هنگامی که مخاط آسیب می‌بیند التهابی بروز می‌کند و در پی آن روند ترمیمی هیپرپلاستیک ایجاد می‌شود GERD مانع از این روند ترمیمی می‌شود و بر آن اثر معکوس می‌گذارد که این امر هم در پی آسیب نخستین و هم در پی آسیب بعدی (که جهت ترمیم تنگی ناحیه زیر گلوت دستکاری پزشکی صورت می‌گیرد) رخ می‌دهد.

### تشخیص:

اگرچه گاستروانترولوژیست‌ها متوجه رابطه GERD و علائم گوش و حلق و بینی می‌باشند، تعداد زیادی از بیماران که به دلیل سوزش پشت جناغ سینه مورد معاینه قرار می‌گیرند، علائم مربوط به ریفلاکس را ذکر نمی‌کنند. از طرف دیگر حدود ۵۰ درصد بیماران فوق علائم کلاسیک ریفلاکس را ندارند و فقط از سوزش گلو و سرفه مزمن شکایت دارند. علائم گوش و حلق و بینی ریفلاکس در جدول شماره ۴ نشان داده شده است.

متأسفانه حتی با سؤالات دقیق از بیماران نمی‌توانیم کلیه بیماران GERD را با علائم گوش و حلق و بینی تشخیص دهیم.

دید و البته هیچکدام از این یافته‌ها، اختصاص به GERD ندارند و شناسه (پاتوگنومونیک) آن نیستند. به همین دلیل محرک‌های معمول تحریک لارنکس مانند سیگار، تحریکات ناشی از خواننده یا سخنران بودن و آلرژین‌ها در تشخیص افتراقی باید کنار گذاشته شوند.

همانند آسم ناشی از GERD، pH متری ۲۴ ساعته حساسترین آزمایش تشخیص ریفلاکس در این نوع بیماران است. چون از طرفی علائم بالینی اختصاصی نیست و از طرف دیگر معاینات و آزمایش‌های دیگر حساسیت لازم را ندارد، مصلحت است از کاتاترهایی که دو گیرنده دارند استفاده شود. یک گیرنده اسید در قسمت پائین مری و گیرنده دیگر در لارنکس و یا درست زیر اسفنکتر فوقانی مری گذاشته می‌شود (شکل ۳). با این روش حساسیت و دقت سیستم را به حد کافی می‌توانیم بالا ببریم. در یک پژوهش از ۱۸۳ بیماری که بدین منظور pH متری شدند، ۶۲ درصد ریفلاکس داشتند، ۲۰ درصد از آنهایی که pH متری غیرطبیعی داشتند، گیرنده فوقانی pH غیرطبیعی و گیرنده تحتانی pH طبیعی را ثبت کردند. بنابراین پیشنهاد می‌شود در این بیماران برای pH متری از دستگاهی با دو گیرنده استفاده شود. ولی همه محققین با این قضیه موافق نیستند. چون بین ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران کاتاترهایی دو گیرنده قطور را تحمل نمی‌کنند. گیرنده‌هایی که در لارنکس قرار می‌گیرد به علت خشکی اخلاط دستگاه تنفسی و فضای وسیع زیر هیپوفارنکس اطلاعات ضد و نقیض و غیرقابل تکرار می‌دهند. این دسته از محققین اعتقاد به استفاده از کاتاترهایی تک‌گیرنده اسید دارند که ۵ سانتیمتر بالاتر از LES قرار می‌گیرد. pH متری در بیمارانی که علائم غیراختصاصی دارند و به درمان دارویی جواب نمی‌دهند باید انجام شود. نکته مهم اینست که علائم بالینی ریفلاکس در حين pH متری مد نظر قرار گیرد. مثلاً در مورد سرفه‌های مزمن باید توجه شود که آیا هنگام یک اپی‌زود ریفلاکس اسید، آیا سرفه بروز می‌کند یا خیر و بدین ترتیب می‌توان رابطه علت و

معلولی آنرا دریافت. مواردی (تعداد موارد یا تکرار موارد) را که ریفلاکس اسید قبل از ایجاد علائم حادث می‌شود، شاخص علامتی (Index Symptom) می‌گویند. با آن که برخی محققین بر این امر تأکید دارند که شاخص علامتی (Index Symptom) می‌تواند در ارزیابی سوزش پشت جناغ سینه و دردهای آتی‌پیک قفسه سینه، اهمیت داشته باشد و مورد استفاده قرار گیرد، دست‌آوردها و داده‌های اندکی وجود دارند که شاخص علامتی را در رابطه مابین ریفلاکس و علائم ENT سودمند می‌دانند. آزمایش‌های دیگر نظیر ازوفاگوگرافی و سنتی‌گرافی مری به ندرت ممکن است بتوانند رابطه علت و معلولی را بین GERD و علائم حنجره‌ای آشکار سازند.

### نکات کلیدی برخورد عملی برای مراقبت از بیماران

(۱) اگر تاریخچه قویاً مبتنی بر GERD باشد درمانی تجربه‌ای (امپریک)

با بازدارنده‌های پمپ پروتون توصیه می‌شود.

(۲) دوز بالا (لانسوپرازول ۳۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا امپرازول ۲۰

میلی‌گرم دو بار در روز) ۲ - ۳ ماه باید مصرف شود.

(۳) اگر علائم بعد از سه ماه ادامه داشته باشد در حین درمان باید

pH متری ۲۴ ساعته انجام شود.

(۴) اگر بیمار علائم بینابینی و شواهد ضعیفی برای ریفلاکس داشته

باشد، pH متری ۲۴ ساعته قبل از درمان باید انجام شود.

### درمان بیماران ENT ناشی از GERD:

درمان بیماران GERD با تظاهرات بالینی گوش و حلق و بینی شبیه درمان GERD به طور عام و بیماران GERD با آسم است. عمل جراحی برای بیمارانی که کار می‌رود که به درمان دارویی کافی جواب نداده باشند و یا این که نمی‌خواهند داروی کافی در درازمدت مصرف کنند. بهترین داروی مورد استفاده بازدارنده‌های پمپ‌پروتونی است (PPI) که با دوزاژ کافی و در درازمدت باید استفاده شود. استفاده از مهارکننده گیرنده H2 توصیه نمی‌شود. چون مهار اسید با شدت عمل کافی باید صورت پذیرد درمان شدیدتر و طولانی‌مدت‌تر جهت تظاهرات گوش و گلو و بینی GERD در قیاس با تظاهرات مروی GERD بایستی به کار گرفته شود. به طور کلی بیماران حداقل بایستی تا سه ماه بعد از برطرف شدن علائم دارو بگیرند و بعد از آن دارو به تدریج قطع شود. از آنجائی که GERD بیماری‌ای است که نهادی مزمن دارد هنگامی که دارو را قطع می‌کنیم علائم ممکن است برگشت کنند از این رو، درمان‌های متناوب و یا طولانی‌مدت ممکن است لازم شوند. در هر صورت قبل از این که تمام علائم را به ریفلاکس ربط دهیم باید بیمار توسط متخصص گوش و حلق و

### جدول شماره ۴

علائم مبنی بر وجود ریفلاکس با تظاهرات بالینی

گوش و حلق و بینی

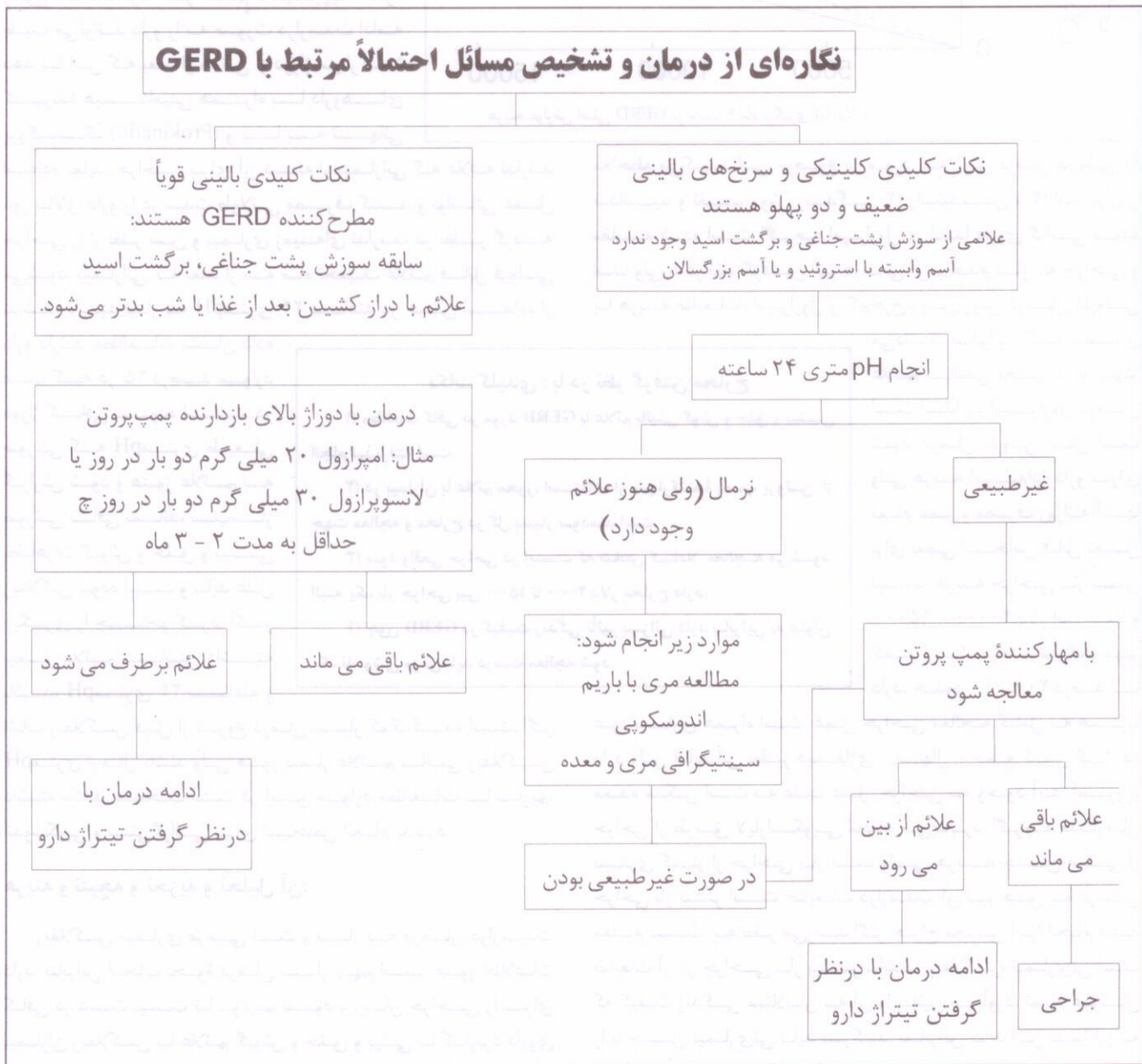
- ۱ - سوزش پشت جناغ سینه
- ۲ - برگشت اسید
- ۳ - شدت یافتن سرفه با غذاهائی که فشار اسفنکتر تحتانی مری را کم می‌کنند مانند شکلات، قهوه، نعنای، الکل و غذاهای چرب
- ۴ - خشونت صدا، خصوصاً صبح‌ها
- ۵ - چاق تر شدن قبل از شروع سرفه

بینی معاینه شود.

دوره درمان برای جلوگیری از ترشح اسید با داروهای بازدارنده ترشح به صورت امپریک (تجربه کردنی) صورت می‌گیرد. این روش هدفی تشخیصی را دنبال می‌کند و می‌تواند به صورت آزمایشی تشخیصی - درمانی مورد استفاده قرار بگیرد؛ در ضمن از نظر هزینه نیز مقرون به صرفه است. بنابراین معالجه افراد، ابتدا به ساکن با دارو می‌تواند به عنوان تشخیص به کار رود. این روش عملی و حتی اقتصادی‌تر می‌تواند باشد. شکل ۴ که با مطالعات وسیع و به کارگیری هر دو روش، اعم از انجام pH متری و یا مصرف دارو به عنوان تشخیص، به ما نشان می‌دهد که

### درمان کاربستنی برای برطرف کردن علائم بیماران دچار آسم یا دچار ناراحتی‌های ENT مرتبط با GERD:

اکثریت کلینیسیین‌ها هنگامی که به تظاهرات خارج مری GERD مشکوک می‌شوند به آزمایش‌های تشخیصی روی می‌آورند، pH متری ۲۴ ساعته به ویژه، از آزمایش‌های تشخیصی اند. البته هیچ آزمایشی که بتواند اختصاصی و حساس برای تشخیص قطعی این وضعیت باشد وجود ندارد. از این رو، یک





چگونه باید عمل کرد. اگر بیماری علائم بالینی محرز ریفلاکس را دارد بهتر است قبل از انجام کارهای تشخیصی، دارو مصرف شود. مهارکننده پمپ پروتون (PPI) (لانسوپرازول ۳۰ میلی گرم دو بار در روز، و یا امپرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز قبل از صبحانه و شام) باید به مدت ۲-۳ ماه مصرف شود. البته علائم بالینی این نوع بیماران دیر تخفیف پیدا می کنند. باید حداقل ۱-۳ ماه صبر کرد تا تخفیف علائم را به طور وضوح مشاهده کرد. اگر علائم تخفیف پیدا کرد طبیب می تواند دارو را به صورت درازمدت ادامه دهد یا این که بعد از مدتی از دوزاژ مهارکننده پروکینتیک (Prokinetic) و یا به تنهایی

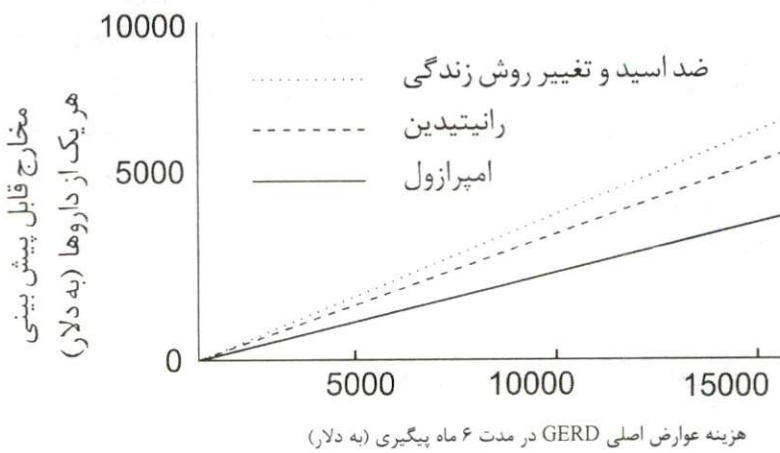
استفاده نماید. جراحی برای آن دسته از بیمارانی که علاقه ندارند دوز بالای دارو را در مدت طولانی مصرف کنند و توانایی عمل جراحی را از نظر سن و بیماری زمینه ای ندارند، در نظر گرفته می شود. بیمارانی که بعد از سه ماه تخفیف علائم قابل قبولی نداشته باشند نیاز به pH متری ۲۴ ساعته در حین استفاده از دارو دارند. مطالعات نشان داده است که در ۲۵ درصد موارد دوزاژ کافی نبوده است. در صورتی که pH متری طبیعی گزارش شود و هنوز علائم به صورتی باقی بماند، سبب ساز تظاهرات گوش و حلق و بینی ریفلاکس نبوده است و باید علل دیگری را جستجو کرد. اگر بیمار علائم بینابینی داشته باشد، pH متری ۲۴ ساعته و

اثبات ریفلاکس قبل از شروع درمان بسیار کمک کننده است. اگر pH متری نرمال باشد ولی هنوز بیمار علائم بالینی ریفلاکس داشته باشد. مصلحت است در این موارد مطالعات با باریم، اندوسکوپی و سنتی گرافی برای تشخیص انجام پذیرد.

### هزینه و نتیجه و تجزیه و تحلیل آن:

ریفلاکس بیماری مزمنی است و نیاز به درمان درازمدت دارد. بنابراین انتخاب نحوه درمان بسیار مهم است. هنوز اطلاعات کافی در دست نیست تا بتوانیم سود و زیان جراحی را برای بیماران ریفلاکس با علائم گوش و حلق و بینی با کاربرد داروی درازمدت مقایسه کنیم. ولی همان طوری که در شکل شماره ۵

شکل ۵: رابطه بین ضایعات و مخارج احتمالی استفاده از هر یک از داروها



ملاحظه می کنید این موضوع در مورد سه روش درمان دارویی (۱) ضد اسید و تغییر روش زندگی (۲) رانیتیدین و (۳) امپرازول مقایسه شده است. اگرچه امپرازول در ابتدا داروی گرانی بوده است ولی با در نظر گرفتن اثر درمانی آن و عدم نیاز به جراحی و یا هزینه ضایعات، امپرازول را کم خرج ترین روش درمان دارویی می دانند. بنابراین اگر بیماری

علائم بالینی محرز دارد بهتر است ابتدا با امپرازول درمان شود. درمان دارویی آسان است ولی هزینه استفاده دارو برای تمام عمر و مصرف روزانه آنها برای بعضی اشخاص قابل تحمل نیست. هزینه جراحی باز بین ۱۵۰۰۰ - ۲۰۰۰۰ دلار است و کمتر از یک درصد مرگ و میر دارد. حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد با

عود بیماری همراه است. عمل جراحی معالجه کامل به همراه دارد ولی ضایعاتی نظیر دیسفاژی - اسهال - جمع شدن گاز در معده ممکن است به علت عمل جراحی به وجود آید. امروزه جراحی از طریق لاپاراسکوپی انجام می پذیرد. اگرچه مدت زمان بستری کمتر از جراحی باز است ولی هزینه چنین عملی از جراحی باز بیشتر است. ضایعات درازمدت آن نیز هنوز به درستی معلوم نیست. به نظر می رسد اگر جراح مجربی آنرا انجام دهد ضایعات آن از جراحی باز بیشتر نباشد. ریفلاکس بیماری ثنی است که کیفیت زندگی مبتلایان به آن را پائین می آورد. تمام عمرشان را با چنین بیماری ثنی باید سرکنند. بنابراین باید این بیماران به حد کافی تحت بررسی قرار گیرند و صحیح معالجه شوند.

### نکات کلیدی: با در نظر گرفتن مخارج

- مطالعات کافی در مورد GERD با علائم بالینی گوش و حلق و بینی انجام نپذیرفته است.
- در بیماران با علائم محرز، استفاده از مهارکننده پمپ پروتون از جهت معالجه و مخارج در کل بسیار سودمند است.
- سود واقعی جراحی در اینست که شخص کاملاً معالجه می شود. البته یک بار جراحی بین ۱۵۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ دلار مخارج دارد.
- چون GERD در کیفیت زندگی تأثیر بسزائی دارد بنابراین به عنوان یک ناخوشی مزمن باید درست معالجه شود.

گرفتن تاریخچه دقیق - معاینات کامل و انجام pHمتری است. با معالجات دارویی علائم تخفیف پیدا می‌کند ولی بیمار باید داروها را مدت طولانی‌تری مصرف کند. و یا این که عمل جراحی انجام دهد. تمام بیماران آسمی و یا بیمارانی با علائم بالینی گوش و حلق و بینی که با داروهای معمول بهبود پیدا نمی‌کنند باید برای GERD مورد بررسی قرار گیرند.

\* - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی

مأخذ:

Joel E. Richter, M.D. : "Extrasophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease" Clinical Perspectives in Gastroenterology, September 1998; pp :28-39

GERD در ۳۴ تا ۸۹ درصد موارد به صورت آسم و ۲۰ درصد موارد با علائم گوش و حلق و بینی ظهور می‌کند. اگرچه تعدادی از بیماران GERD علائم سوزش پشت جناغ سینه و برگشت اسید را اظهار می‌دارند ولی تعداد قابل توجهی علائم کلاسیک ریفلکس را بروز نمی‌دهند و به صورت بدتر شدن آسم و علائم گوش و حلق و بینی خود را نشان می‌دهند. مکانیسم علائم بالینی در تظاهرات گوش و حلق و بینی به علت میکراسپیراسیون‌های اسید است. ولی در آسم بیشتر از طریق رفلکس واگ و افزایش حساسیت مجاری هوایی است. تشخیص با

### واژه‌های معادل فارسی که در این ترجمه مورد استفاده ویراستار قرار گرفته است:

GERD	بیماری ریفلکس معدی - مروی
Heart burn	سوزش پشت جناغ سینه (توجه شود گاه این واژه سوزش سر دل ترجمه شده است که غلط است زیرا سوزش بالای معده را تداعی می‌کند، مراد سوزش پشت (جناغ سینه است.
Damage	آسیب
Morbidity	بیمارسازی - ناخوش‌سازی
infant	شیرخوار (تا ۱۸ ماهگی)
Trigger	راه‌اندازی، ماشه‌ای
Reactive	واکنش
Reactivity	واکنش‌دهی
Cascade	توالی آبشاری
data	دست‌آوردها - داده‌ها
Bronchoconstriction	تنگی برونش
Episode	پیشامدها - حملات
questionnaire	پرسشنامه
Regurgitation	بالا آمدن غذا، به داخل دهان آمدن غذا، پس زدن غذا
Swallowing difficulties	مشکلات بلعی
Peak Expiratory Rate	اوج جریان

Spray	افشانه
inhaler	افشانه استنشاقی
applicable	کاربرد
Chart	نگاره
Pathogonomic	شناسه، خاصه
Traditional	شناسه، خاصه
inhibition	بازدارنده
Proton Pump inhibitor	بازدارنده پمپ پروتون
Survey	زمینه‌یابی، بررسی
Clinical clue	نکات کلیدی بالینی سرنخ‌های بالینی
Utility	سودمند بودن، بهوده بودن، سودمندی
Approach	رویارویی - برخورد دیدگاه - مواجهه
practical	کاربستی - عملی
Empiric	تجربه کردنی، تجربه‌ای

این واژه در اینجا معنای فلسفی یعنی «به دست آوردن علم و معرفت بر مبنای تجربه» را ندارد، بلکه معنی آن این است که تجربه می‌کنیم. ببینیم چه پیش می‌آید.