

پاتوفیزیولوژی و درمان ضایعات مزمن ناشی از تشعشع (پرتوتابی)

بر روی کولون

ترجمه از: دکتر محمد جعفر فرهوش*

چکیده مقاله: (Abstract):

رادیوتراپی بدخیمی‌های لگن در ۵ درصد بیماران موجب بروز ضایعاتی بر روی دستگاه گوارش می‌شود. این ضایعات می‌تواند موجب ایسکمی موضعی، فیبروز، ایجاد زخم، تنگی و خونریزی دستگاه گوارش تحتانی گردد. این تظاهرات از حالات خفیف تا خونریزی، اسهال، انسداد و فیستول متغیر است. درمان باید در جهت کاهش شکایات عمده بیمار متمرکز شود. در موارد تلائیکتازی می‌توان از انمای فرمالین و یا درمان‌های از طریق آندوسکوپی استفاده کرد. برای اصلاح تغذیه بیمار و دزدیراتاسیون می‌توان از TPN یا تغذیه Elemental استفاده نمود. در موارد خونریزی مقاوم، فیستول یا انسداد از جراحی استفاده می‌شود. به علت ماهیت عود کننده بیماری و پرعارضه بودن از جراحی به عنوان آخرین حربه استفاده می‌شود.

مقدمه:

پرتودرمانی (رادیوتراپی) لگن قرار می‌گیرند ایجاد می‌شود. این ضایعات ناشی از آسیب مستقیم اپی‌تلیوم در اثر صدمه به هسته سلول و مرگ آن است. در اثر ایجاد رادیکال‌های آزاد، سلول‌ها کنده می‌شوند و می‌افتند. سلول‌های مخاطی در زمان Postsynthesis-gap و مراحل مختلف میتوتیک بسیار آسیب‌پذیر هستند. این تغییرات به خصوص در فیبروپلاست‌های لامینا پروپرا و زیر مخاطی بارزتر است. اختلال در امر رژنرسانس موجب ایجاد زخم و خونریزی می‌گردد. در این حالت آبسه‌های کریپتی، ائوزینوفیلیک و نوتروفیلیک ایجاد می‌شود، اگرچه هیچ یک از این ضایعات پاتوگنومونیک ضایعات ناشی از پرتوافکنی محسوب نمی‌شوند. این روند مانند کولیت وصله‌ای (patchy) است. در آندوسکوپی مخاط اریتماتو، شکننده و یا حاوی اولسره‌های کوچک است. در روده کوچک از بین رفتن ویلوس‌ها دیده می‌شود. علائم مربوط به ریزش سلول‌های مخاطی در دو هفته اول شروع رادیوتراپی ایجاد می‌شود و معمولاً تا دو هفته پس از اتمام درمان از بین می‌رود. در این بیماران کرامپ‌های شکمی، تهوع و استفراغ، زوریچ، اسهال کم حجم و خونریزی رکتال بعد از گزند (Injury) تابشی حاد به قسمت دیستال کولون و رکتوم ایجاد می‌شود.

ضایعات مزمن پرتوتابی:

در حالی که آسیب حاد در ۵۰ درصد بیماران اتفاق می‌افتد، تظاهرات دیررس ناشی از گزندهای پرتوتابی تنها در ۵ درصد موارد دیده می‌شود. پس‌ماندهای (سیکل‌های) گزند، وابسته به دوز است و معمولاً در مواردی که حداقل 40 GY به کار می‌رود دیده می‌شود.

پدیده هیستو پاتولوژیک ضایعه مزمن، واسکولیت پیشرونده‌ای است که منجر به ترومبوز شریان‌های کوچک و آرتریول‌ها می‌گردد که این امر منجر به ایجاد ایسکمی در دیواره روده می‌شود. آرتریت انسدادی و فیبروز زیر مخاطی منجر به تنگی و انسداد می‌گردد. در صورت شدید بودن ایسکمی، نکروز و اولسراسیون عمیق فیستول ایجاد می‌گردد. در

گزندهای مزمن ناشی از پرتوتابی به روده ممکن است در اثر تابش اشعه از خارج یا داخل حفرات بدن ایجاد شود. شایعترین محل درگیری ناشی از پرتوتابی کولون و رکتوم است. اولین مورد ضایعه ایاتروژنیک کولون در سال ۱۸۸۷ گزارش شد. در سال‌های اخیر در اثر استفاده از دستگاه‌های رادیوتراپی سوپرولتاز که به کمک کامپیوتر به کار می‌رود و رادیوتراپی با دوزهای بالا بدون ایجاد ضایعه جلدی ممکن شده است، صدمات وارده به روده بیشتر دیده می‌شود. بیشترین کاربرد رادیوتراپی شکم و لگن بیماری‌های بدخیم رحم و پروستات اند. از اندیکاسیون‌های دیگر رادیوتراپی لگن سرطان‌های مثانه و لنفوم است.

ضایعات ناشی از تشعشع (پرتوتابی) به دو نوع حاد و مزمن تقسیم می‌شوند. ضایعات در هنگام یا بلافاصله پس از پایان درمان شروع می‌شود و علائم در عرض چند هفته فروکش می‌کند. ضایعات مزمن در تعداد کمی از بیماران بروز می‌کند و ممکن است پس از ۶ ماه یا سال‌ها بعد بروز نماید. رکتوم به ضایعات ناشی از پرتوتابی نسبتاً مقاوم است ولی بیشتر از مناطق دیگر بدن در معرض تشعشع یا پرتوتابی قرار می‌گیرد (۹۳-۷۴ درصد). نزدیکی رکتوم به اعضای که در معرض پرتوتابی قرار می‌گیرند و ثابت بودن محل آن در لگن، آن را آسیب‌پذیرتر می‌سازد. بعضی از بدخیمی‌های لگن مانند سرطان رحم نیازمند مقادیر بیشتر اشعه بین ۵۰ تا ۶۰ GY از خارج و داخل بدن از نزدیک ضایعه (براک‌تراپی)^۱ است.

ضایعات حاد پرتوتابی

ضایعات حاد ناشی از پرتوتابی در ۵۰ درصد بیماران که تحت

^۱ - هنگامی که تابش اشعه از نزدیکی‌های ضایعه (Brachys = Short) صورت می‌گیرد به آن براکی‌تراپی می‌گویند.

شکل ۱



منظره اندوسکوپی رکتوم: تلانژیکتازی ناشی از پرتوتابی مزمن

مراحل دیرتر با تشکیل شبکه‌ای از عروق کوچک کلاترال و تلانژیکتازی و نئوواسکولاریتی ایجاد می‌شود. عروق خیلی سطحی تازه تشکیل شده، شکننده بوده، مقاومتی در مقابل تروماهای کوچک ندارند. این حالت موجب شکنندگی و خونریزی می‌گردد (شکل ۱). وضعیت غیرطبیعی عروقی مخاط منجر به تشکیل کریپت‌های رژنراتیو (Regenerative Crypt) می‌شود و ممکن است منجر به پیچ‌خوردگی و آتی‌بی سلول‌های اپی‌تلیال نیز بشود، حالتی که شبیه دیسپلازی است. تغییرات آسیب‌شناسی دیگر به علت فیبروز لامینا پروپریا است. در برخی موارد رسوب کلاژن در زیر اپی‌تلیوم ضایعاتی شبیه به کولیت کلاژنوز ایجاد می‌کند. این تغییرات منجر به زخمی شدن، ریزش مخاط و ایجاد فیستول می‌گردد. به کار بردن واژه‌هایی مانند آنتریت، کولیت یا پروکتیت ناشی از پرتوتابی، واژه‌هایی نادرستند زیرا ضایعات مزمن ناشی از پرتوتابی، التهابی (Inflammatory) نیستند، بلکه عروقی‌اند. واژه بهتر کولوپاتی ناشی از پرتوتابی است (Radiation Induced Colopathy).

علائم مزمن ناشی از پرتوتابی از ۶ ماه تا ۲۰ سال یا بیشتر پس از پایان پرتوتابی بروز می‌کند. علائم معمولاً سال اول پس از پرتوتابی ایجاد می‌شود. خونریزی از مقعد شایع‌ترین علامت درگیری رکتوسیگموئید است. Gilinsky ۸۸ بیمار مبتلا به پروکتوسیگموئیدیت ناشی از پرتوتابی را تحت بررسی قرار داد. در اکثر بیماران خونریزی تا ۹ ماه اول ایجاد نشد. خونریزی معمولاً مزمن و نسبتاً خفیف است به طوری که پی‌آمد آن تنها کمبود آهن است، البته گاهی نیز شدید بوده، نیاز به ترانسفوزیون پیدا می‌شود. بیماران همچنین مبتلا به اسهال (۱۱-۲ درصد) و اولسرتوم (۱۴-۱۱ درصد) می‌گردند. مکانیسم‌های متعددی در ایجاد اسهال بعد از پرتوتابی به روده دخالت دارند: ۱- صدمه به ایلئوم انتهایی می‌تواند منجر به سوء جذب املاح صفراوی و تحریک کولون در نتیجه این املاح شود.

۲- تشکیل فیستول آنتر و آنتریک یا آتروکولیک می‌تواند باعث گردد که بخشی وسیع از روده از مسیر جذب خارج شود و در نتیجه چیزی شبیه سندروم کوچکی روده (Quasi - Short - Gut Syndrome) به وجود می‌آید، که می‌تواند منجر به اسهال شود. ۳- مکانیسم سوم برای ایجاد اسهال ناشی از تنگی است که باعث رکود و توقف مواد غذایی و در نتیجه رشد بیش از حد باکتری‌ها می‌شود. همچنین در اثر صدمه مستقیم وارده به مخاط سندرم شبیه به کولیت کلاژنوز به وجود می‌آید که در جذب مایعات دخالت می‌کند. عوارض دیگر پرتوتابی که کمتر دیده می‌شوند عبارتند از تنگی، فیستول، پرفوراسیون و درد مزمن شکم همراه با زورپیچ.

ریسک فاکتورهای آسیب‌های مزمن در پرتوتابی:

عوامل متعددی در ایجاد آسیب‌های مزمن ناشی از پرتوتابی به کولون مطرح شده‌اند. با توجه به نبود تعریف همسان و مورد پذیرش همگانی از «پروکتیت ناشی از پرتوتابی»، و نبود سیستم استاندارد شده برای اندازه‌گیری شدت این نوع پروکتیت، مقایسه مقالات چاپ شده دشوار

است.

به‌وضع مهم‌ترین عامل ایجاد ضایعه دوز می‌باشد. بیمارانی که بیش از ۷۰ GY برای پروستات دریافت کرده‌اند در خطر ایجاد خونریزی بیشتری قرار دارند.

بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و هیپرتانسیون از ریسک فاکتورهای احتمالی هستند. تصور می‌شود کاهش پرفوزیون، منجر به کاهش مواد دریافت غذایی و اکسیژن یافت و کاهش دفع مواد زائد سمی می‌گردد.

داروهای شیمی‌درمانی مانند dactinomycins, doxorubicin اثر رادیوتراپی را تشدید می‌کنند. دخالت داشتن شیمی‌درمانی در حین یا بلافاصله پس از رادیوتراپی در ایجاد گزندهای آن به وسیله برخی از محققین مطرح شده است. ایسکمی موضعی ثانوی به جراحی‌های قبلی بر روی لگن نیز جزء عوامل خطر شمرده شده است. به صورت تجربی، نشان داده شده است که ثابت ماندن روده در اثر جراحی قبلی روده را در برابر اشعه آسیب‌پذیرتر می‌سازد. Yet loludice و همکاران دریافتند که جراحی‌های قبل از رادیوتراپی خطر آنتروپاتی ناشی از پرتوتابی را افزایش نمی‌دهد. در ۱۰۱ بیمار مبتلا به سرطان پروستات که تحت رادیوتراپی قرار گرفته بودند. Cho و همکاران ریسک فاکتورهای مساعدکننده پروکتیت ناشی از پرتوتابی را بررسی کردند. آنان نتوانستند عواملی مانند هیپرتانسیون، دیابت، بیماری‌های عروقی آترواسکلروتیک،

شکل ۲



منظره آندوسکوپی نشت منتشر خون ناشی از پرتوتابی مزمن

پرتوتابی قرار گرفته‌اند ایجاد کنند. علل عفونی، توکسیک، ایسکمیک و بیماری‌های التهابی ایدیوپاتیک بایستی در مد نظر قرار گیرند. بررسی آسیب‌شناسی و یافته‌های رادیولوژیک و آندوسکوپی (جدول ۱ و ۲) به تشخیص کمک می‌کنند.

درمان

هیچ درمان مؤثر ثابت‌شده‌ای برای ضایعات ناشی از پرتوتابی در ناحیه رکتوسیگموئید وجود ندارد. با توجه به فقدان مطالعات آینده‌نگر و کنترل شده (blinded) در تعداد زیادی از بیماران؛ پزشکان بایستی از روش‌های مختلف پیشنهاد شده یکی را برگزینند. اکثر مطالعات انجام شده یا بدون گروه شاهد بوده و یا تعداد بیماران کافی نبوده است.

درمان طبی

درمان طبی در جهت کاهش علائم بیماران مانند خونریزی از مقعد، اسهال و تنسم انجام می‌گیرد. در بیمارانی که علائم آنان خفیف است می‌توان از نرم‌کننده‌های مدفوع (Stool softner)، داروهای ضداسپاسم یا نشستن در ظرف آب گرم (Sitz baths) استفاده کرد. در هنگام درمان بیمار مبتلا به اسهال مزمن به علت ضایعه ناشی از پرتوتابی، بایستی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک را در مد نظر داشت. در صورت وجود فیستول آنتروآنتریک یا آنتروکولیک درمان طبی جهت اسهال مفید نخواهد بود. در صورت شک به افزایش رشد باکتری‌ها می‌توان از درمان آزمایشی با آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده کرد. در بیمارانی که بیماری وسیعی در ایلئوم وجود دارد سوءجذب املاح صفراوی و اسهال مزمن ممکن است به درمان با کلستیرامین جواب دهد. در صورت عدم بهبود علائم بیمار، احتمال صدمه به مخاط مطرح می‌شود. برای درمان هماتوکزی و اسهال مقاوم، به علت آسیب موضعی به ناحیه رکتوسیگموئید، داروهای دیگری به کار می‌رود.

انمای کورتیکواستروئید

انمای کورتیکواستروئید اغلب برای درمان آسیب‌های کولون مزمن ناشی از پرتوتابی به کار می‌رود. استفاده از کورتیکواستروئید بر این مینا است که پاتوفیزیولوژی این بیماری ماهیت التهابی دارد. از آنجا که ایسکمیک عامل پاتوفیزیولوژیک اصلی در ضایعات ناشی از پرتوتابی مزمن است، تعجب‌آور نیست که کورتیکواستروئید اثری در درمان آن نداشته باشد. بنابراین از انمای کورتون در درمان پروکتوپاتی ناشی از تشعشع نباید استفاده کرد.

انمای سولفاسالازین و ۵-آمینوسالسیلیک اسید

سولفاسالازین و ۵-آمینوسالسیلیک اسید (5-ASA) به صورت سیستمیک یا موضعی با موفقیت در درمان بیماری‌های التهابی ایدیوپاتیک روده مؤثر هستند. چون فرض بر آن بود که گزندهای ناشی از رادیوتراپی در وهله نخست جنبه التهابی دارند، نتیجه منطقی آن بود که از داروهایی نظیر کورتیکواستروئیدهای موضعی، و نیز به طور گسترده‌ای از سلفاسالازین و انمای 5-ASA، در درمان گزندهای ناشی

مرحله تومور، تشریح (دیسکسیون) غدد لنفاوی لگن و اعمال جراحی قبلی بر روی لگن را به عنوان تشدیدکننده درگیری رکتوم به اثبات برسانند. تنها یافته به عنوان عامل مهم، دزازه رسیده به خلف رکتوم بیش از ۵۰ GY بوده است.

پیشگیری:

در یک مطالعه آلمانی در مورد اثر محافظتی انمای کفی (foam) هیدروکورتیزون در بیمارانی که تحت رادیوتراپی لگن قرار می‌گیرند گزارشی داده شده است. انما در هفته سوم رادیوتراپی شروع می‌شود. در ۲۰ مورد بعد از ۶ ماه هیچ عارضه ناشی از رادیوتراپی در پروکتوسکوپی مشاهده نشده است.

استفاده پروفیلاکتیک از شیاف mesalamine برای پیشگیری از پروکتیت ناشی از پرتوتابی در ۱۶ بیماری که تحت رادیوتراپی لگن قرار گرفتند به کار رفت. بیمارانی که از شیاف استفاده کرده بودند بیش از افراد گروه پلاسبو دچار علائم حاد رکتال شدند (۷۵ درصد در مقایسه با ۱۲/۵ درصد).

تشخیص

تشخیص ضایعات ناشی از پرتوتابی با توجه به بروز علائم در افرادی که تاریخچه رادیوتراپی به شکم و لگن دارند داده می‌شود. با این حال بیماری‌های دیگری نیز ممکن است علائم مشابه را در بیمارانی که تحت

جدول ۱ - یافته‌های رادیولوژی ضایعات مزمن در قسمت پایین

روده بزرگ

Loss of distendability of the rectum and/or sigmoid
Fixed strictures of various length and degree of narrowing
An increase of the presacral space
Shortening of rectum and/or sigmoid with loss of normal rectal curves
Mucosal pattern changes including pseudopolypoidal protrusions and various degrees of obliteration of mucosa; sometimes resulting in a smooth featureless tubular appearance
Contour irregularities ranging from tiny serrations to ragged marginations and even 'apple core' lesions simulating malignancy
Fistula formation
Adapted from Gilinsky et al.

جدول ۲ - یافته‌های ایمونوسکوپی در ضایعه ناشی از پرتوتابی

روده بزرگ

Hyperemia
Telangiectasia (fig. 1)
Active diffuse oozing (fig. 2)
Mucosal friability
Ulceration

پرتوتابی معمولاً گذرا هستند، می‌توان تصور کرد که هر دو گروه حاد و مزمن در این مطالعه وارد شده است. و از این رو نتایج به دست آمده چندان قابل قبول نیست.

به طور خلاصه، انمای سوکرافیت ممکن است در درمان اسهال ناشی از پروکتوپاتی مزمن به دنبال پرتوتابی مفید باشد. نیاز به مطالعات کنترل شده وسیع‌تری وجود دارد. به علت بی‌خطر بودن این دارو در بیماران مبتلا به اولسراسیون‌های رکتوم و اسهال می‌توان از انمای سوکرافیت استفاده کرد.

انمای فرمالین

تشکیل عروق جدید ناکافی و شکننده که در اثر ایسکمی موضعی ایجاد میشود علت اصلی هماتوکزی مزمن است. جستجو برای یافتن ماده‌ای که بتواند این عروق سطحی و شکننده را مسدود کند منجر به استفاده از فرمالین شده است. وارد کردن فرمالین رقیق به داخل مثانه با موفقیت در درمان سیستمیک همورائیک ناشی از اشعه به کار رفته است. در سال ۱۹۸۶، Rubinstein و همکاران اولین بار درمان موفقیت‌آمیز پروکتوپاتی همورائیک را با وارد کردن فرمالین به داخل رکتوم مطرح ساختند. در مطالعه دیگری، ۱۶ بیمار مبتلا به پروکتیت همورائیک ناشی از پرتوتابی، محلول ۴ درصد فرمالین را از راه رکتوم دریافت کردند. در ۱۲ بیمار تنها در بار اول مصرف فرمالین خونریزی متوقف شد. در

از پرتوتابی استفاده شود. مطالعات زیادی برای بررسی ارزش این مواد انجام شده است. یکی از مطالعاتی که اغلب به آن استناد می‌شود توسط Goldstein و همکاران انجام شده است، این مطالعه نشان می‌دهد که در ۳ بیمار مبتلا به ضایعات روده باریک ناشی از رادیوتراپی سولفاسالازین اثر خوبی داشته است. بیمار چهارم مبتلا به ضایعه رکتوم ناشی از رادیوتراپی در ابتدا با انمای کورتون درمان شده بود. در مطالعه کوچک دیگری که توسط Baum بر روی چهار بیمار مبتلا به پروکتیت ناشی از رادیوتراپی انجام شد هیچ اثر مفیدی با انمای 5-ASA مشاهده نشد. در مقاله دیگری توسط Triantafillidis و همکاران بر روی پنج زن بیمار مبتلا به پروکتیت ناشی از پرتوتابی از انمای 5-ASA استفاده شد. در دو بیمار بهبود موقت از نظر آسیب‌شناسی و علائم بیمار حاصل شده ولی بهبود در آنها ادامه نیافت. از این رو این محققین به این نتیجه رسیدند که هر دو داروی سولفاسالازین و 5-ASA به صورت انما هیچ اثری بر روی پروکتیت ناشی از اشعه ندارند. به طور خلاصه ممکن است سولفاسالازین و 5-ASA اثر مفیدی بر روی ضایعات حاد ناشی از رادیوتراپی داشته باشند ولی این دو هیچ اثری بر روی پروکتوپاتی مزمن ناشی از پرتوتابی ندارند و از این رو نباید از آنها استفاده کرد.

انمای سوکرافیت

سوکرافیت در درمان اولسره‌های دئودنوم به کار می‌رود. البته چگونگی اثر سوکرافیت در تسریع بهبود زخم هنوز به خوبی روشن نشده است، به نظر می‌رسد این دارو به مواد پروتئینی بستر زخم متصل می‌شود. مطالعات کنترل نشده کوچکی استفاده از انمای سوکرافیت را در درمان بیماران مبتلا به کولیت اولسروز و سندروم اولسریکتای رکتوم تا حدودی بهبودبخش گزارش کرده‌اند. همین منطبق به درمان بیماران مبتلا به پروکتوپاتی مزمن ناشی از پرتوتابی تعمیم داده شده است. در یک مطالعه کاربرد انمای سوکرافیت موجب بهبود قابل ملاحظه اسهال شده است. Raptis و Ladas در یک بیمار مبتلا به اولسر عمیق ناشی از تشعشع در کولون با استفاده از انمای سوکرافیت به مدت ۶ ماه بهبود مشاهده کردند. Kochhar و همکاران اثر سوکرافیت رکتال را با سولفاسالازین خوراکی به همراه استروئید رکتال مقایسه کردند. بیماران پس از ۴ هفته مورد ارزیابی قرار گرفتند. ۵۳ درصد بیماران درمان شده با سولفاسالازین و انمای استروئید از نظر بالینی بهبود نشان دادند. ۹۴ درصد بیماران در گروه سوکرافیت از نظر بالینی بهبود نشان دادند. بهبود بالینی در این گروه محسوس‌تر بود. در آندوسکوپی در ۴۷ درصد بیماران که انمای سولفاسالازین و استروئید دریافت کرده بودند بهبود دیده شد. اما در بیماران که انمای سوکرافیت دریافت کرده بودند ۷۱ درصد بهبود وجود داشت. اگرچه این مطالعه به صورت مقایسه‌ای و تصادفی (Randomized) صورت گرفت، با این حال سه نقطه ضعف داشت. هیچ گروه پلاسبو در بیماران وجود نداشت. شروع علائم از ۱ تا ۲۰ ماه بعد از درمان رادیوتراپی بود. از آنجا که ضایعات حاد ناشی از

چهار بیمار دیگر در بار دوم خونریزی متوقف شد. در چهار بیمار درد آنال و تحریک و تنسم ایجاد شد. این علائم در دو بیمار یک ماه ادامه یافت^(۱۸).

در حالی که مطالعات موجود از نظر تعداد بیماران ناکافی است ولی تجربیات مؤلف نیز مؤید مؤثر بودن، ارزانی و بی خطر بودن انمای فرمالین در درمان هماتوکزی ناشی از ضایعات مزمن پرتوتابی بر روی رکتوم است. نقطه ضعف این درمان ضایعاتی هستند که در نواحی پروکزیمال سیگموئید قرار دارند زیرا فقط ضایعات رکتوم به این روش جواب می دهند. همچنین در بیمارانی که اولسراسیون وسیع رکتوم دارند نمی توان از آن استفاده کرد. کاربرد فرمالین نیازمند تکرار درمان توسط یک پزشک باتجربه است و تنها در درمان هماتوکزی به کار می رود.

سدیم پنتوسان پلی سولفات

Sodium Pentosan Polysulfate *

در ۱۳ بیماری پلی سولفات پنتوسان در ضایعات رکتوم ناشی از پرتوتابی مؤثر نبوده است. ولی بهبود بیماران تنها با علائم بیماران ارزیابی شده است. این ماده، یک پلی ساکارید سولفات سنتتیک است. گلیکوز آمینوگلیکانها (Glycosaminoglycans) در قرنیه، اپی تلیوم مثانه، دیواره عروق خونی و مجرای گوارش وجود دارند. در این نواحی آنها موجب حفاظت سطوح باز می گردند. در حیواناتی که تحت اشعه قرار گرفته اند قلاب های فاکتور هورمون رشد سلول آندوتلیالی و هپارین در افزایش وارسکولاریتی و قابلیت زنده ماندن مؤثر بوده اند. در حال حاضر کاربرد این درمان جز در مراکز تحقیقاتی توصیه نمی شود.

اکسیژن هیپرباریک

برای کاهش اثرات مخرب ایسکمی موضعی در مخاط رکتوم و کولون از اکسیژن هیپرباریک برای کاهش نئو واسکولاریزاسیون غیرمؤثر از طریق افزایش PO₂ در نسوج و در نتیجه کاهش خونریزی از عروق سطحی شکننده استفاده می شود.

تنها یک بیمار تحت درمان با اکسیژن هیپرباریک قرار گرفت. در این بیمار بارزترین علامت خونریزی از رکتوم بود. درمان های آندوسکوپیک و جراحی در این بیمار مؤثر نبوده اند.

در این روش ۳۰ جلسه اکسیژن ۱۰۰ درصد با فشار دو اتمسفر به مدت ۹۰ دقیقه روزانه تنفس می شود. پس از اتمام درمان بیمار نیازی به ترانسفوزیون نداشت و در آندوسکوپیک مخاطی که قبلاً غیرطبیعی بود به حال طبیعی بازگشته بود. هفت ماه پس از اتمام درمان با اکسیژن هیپرباریک بیمار هیچ علامتی نداشت.

با توجه به این که گزارش این مورد موفقیت آمیز با مطالعات بیشتر همراه نبوده است و قیمت زیاد آن، این روش چندان دلخواه به نظر نمی آید.

انمای اسید چرب با زنجیره کوتاه

از آنجا که تغییرات موضعی عروقی مسئول ایجاد پروکتوپاتی ناشی از

پرتوتابی هستند، برخی از علائم بیماران را می توان با سوء تغذیه سلول های کولون تفسیر کرد. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه به راحتی از کولون جذب می شوند و بهترین سوسترای متابولیک سلول های کولون هستند. این مواد در درمان کولیت خارج از راهی (Diversion Colitis) و کولیت اولسروز دیستال مؤثر بوده اند. السباق (Al-Sabbagh) و همکاران در ۷ بیمار مبتلا به ضایعه رکتوسیگموئید ناشی از پرتوتابی، پس از ۴ هفته درمان با انمای اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، بهبود علامتی مشاهده کردند. از زمان درمان رادیوتراپی تا زمان مراجعه آنان ۲ ماه تا ۱۴ سال (متوسط ۲۳ ماه) گذشته بود. با این حال هیچ بهبود چشمگیر آندوسکوپیک مشاهده نشد.

درمان های آندوسکوپیک

درمان های آندوسکوپیک اساساً جهت خونریزی های رکتال متوسط تا شدید ناشی از تلائنیکتازی در ناحیه رکتوسیگموئید به کار می رود.

لیزر

درمان لیزر از طریق آندوسکوپیک، خونریزی ناشی از ضایعات پرتوتابی را در کولون دیستال به خوبی کنترل می کند. لیزر به درمان با دستگاه های الکتروترمال (حرارتی) در درمان ضایعات عروقی روده ارجحیت داشته است. عروق تیره انرژی لیزر را بهتر از مخاط روشن تر اطراف جذب می کند. از این رو لیزر صدمه کمتری از Heater Probe به مخاط اطراف وارد می آورد و در دست افراد باتجربه کاربرد آن سریعتر و راحت تر است. در مورد منبع لیزر در درمان ضایعات عروقی مزمن ناشی از پرتوتابی اتفاق نظر وجود ندارد. لیزر Nd:YAG قدرت نفوذ عمقی بیشتری از لیزر آرگون دارد (۵ mm به جای ۱/۵ میلی متر).

برخی از محققین لیزر آرگون را به Nd:YAG ترجیح می دهند. به نظر آنها قدرت نفوذ بالای Nd:YAG خطر نکرور ترانس مورال را افزایش می دهد و موجب پرفوراسیون آزاد می گردد، همین طور در ایجاد انعقاد نه تنها مخاط بلکه ضایعات زیرمخاطی را نیز در بر می گیرد. بدیهی است انعقاد عمیقتر ایسکمی روده ای را که تحت پرتوتابی قرار گرفته است تشدید می کند. برتری دیگر لیزر آرگون طول موج آن است که به اجسام قرمزتر مانند عروق خونی بیشتر جذب می شود. البته اشکال در آن است که به خون آزاد داخل لومن مجرای گوارش نیز تمایل بیشتری دارد.

برای اولین بار لیزر Nd:YAG در سال ۱۹۸۲ در درمان تلائنیکتازی کولون ناشی از پرتوتابی به کار رفت. این بیمار علی رغم عمل کولستومی خارج از راهی (Diverting colostomy) همچنان نیازمند دریافت خون مکرر بود. پس از دوبار درمان لیزر خونریزی رکتال کاهش یافت و پس از ۴ جلسه کاملاً متوقف شد. پس از ۲۴ ماه هیچ عودی مشاهده نشد.

Ahlquist و همکاران لیزر درمانی را در چهار بیمار مبتلا به خونریزی رکتال پس از پرتوتابی گزارش کرده اند. در دو بیمار در طی ۲ تا ۳ جلسه درمان با لیزر Nd:YAG هماتوکزی به طور کامل کنترل شد و در دو

بیمار دیگر خونریزی کاهش یافت. در هیچ یک از بیماران نیازی به ترانسفوزیون بیشتر پیدا نشد. در یک بیمار پس از ۱۸ ماه از درمان لیزر ضایعات عود کردند. در سری دیگری در ۸ بیمار با هماتوکزی مکرر در اثر ضایعات رکتوسیگموئید ناشی از پرتوتابی، درمان با لیزر Nd:YAG موجب کاهش نیاز به ترانسفوزیون و کاهش طول مدت بستری شد. گروه لیزر درمانی مایوکلینیک ۴۷ بیمار مبتلا به هماتوکزی مقاوم ناشی از ضایعات عروقی مخاطی را تحت درمان به کمک لیزر Nd:YAG قرار دادند.

فاصله بین رادیوتراپی و شروع هماتوکزی به طور متوسط ۱۵ ماه بود. به طور متوسط در هر جلسه ۷/۹۵۰ ژول و جهت هر بیمار دو جلسه درمانی به کار رفت. در طی دوره پی گیری (۳ تا ۶ ماه) بهبود چشمگیری در هماتوکزی در ۸۷٪ بیماران مشاهده شد. در ۷۹ درصد بیماران هماتوکزی به طور کامل بهبود یافت و در ۱۳٪ هیچ بهبود مشاهده نشد. ۶٪ بیماران دچار عارضه (Complication) بودند. جنس مؤنث و درگیری ناحیه سیگموئید از نتیجه کمتری برخوردار بودند. همین گروه تجربیات خود را در مورد درمان ضایعات عروقی ناشی از پرتوتابی در دستگاه گوارش فوقانی و قسمت پروگزیمال کولون منتشر کردند. در این مطالعه منحصر به فرد، ۱۵ بیمار با خونریزی دستگاه گوارش در اثر آنتروپاتی ناشی از پرتوتابی قسمت‌های پروگزیمال با لیزر Nd:YAG درمان شدند. در ۶۰ درصد از بیماران خونریزی متوقف شد و در ۲۰٪ خونریزی کاهش یافت و در ۲۰٪ ادامه یافت. در اینجا نیز مشابه مطالعات دیگر نیاز به ترانسفوزیون کاهش یافت و متوسط هموگلوبین افزایش یافت.

Buchi و دیکسون ۳ زن مبتلا به هماتوکزی هر روزه در اثر ضایعات مزمن ناشی از پرتوتابی در رکتوم را شرح دادند. پس از یک تا ۳ جلسه درمان با لیزر آرگون، دو بیمار بی‌نیاز به مصرف آهن شدند و به هماتوکریت طبیعی رسیدند. در یک بیمار هماتوکزی خفیف به صورت نامنظم ادامه یافت. در یک بیمار خونریزی رکتال ادامه پیدا کرد و عود تلاتریکتازی ۶ ماه پس از درمان مشاهده شد. در گزارش دیگری لیزر آرگون خونریزی از مقعد را در ۴ بیمار مبتلا به پروکتیت ناشی از پرتوتابی مقاوم به انمای استروئید یا 5-ASA متوقف کرده است. Taylor و همکاران ۱۴ بیمار را پس از درمان هماتوکزی به کمک لیزر آرگون به مدت ۳۵ ماه دنبال کردند. بیماران به طور متوسط نیاز به ۳ جلسه درمان (۱ تا ۱۱ بار) داشتند. کنترل اولیه خونریزی به طور متوسط با دو جلسه (۱ تا ۳ بار) به دست آمد، ولی در طی ۷ ماه اغلب بیماران نیازمند به درمان نگاهدارنده (Maintenance) جهت خونریزی مکرر بودند.

در یک سری جدید که به صورت چکیده مقاله (Abstract) چاپ شده است، نتایج درمان‌های مختلف را به صورت گذشته‌نگر، در ۳۵ بیمار مبتلا به پروکتوپاتی ناشی از پرتوتابی، مورد مقایسه قرار داده‌اند. این محققین درمان طبی را در ۲۰ درصد، درمان جراحی در ۶۰ درصد و

درمان با لیزر را در ۹۰ درصد بیماران موفقیت‌آمیز خوانده‌اند. به عقیده اغلب محققین، به علت ماهیت پیشرونده ضایعات نئوواسکولر، در اکثر بیماران مبتلا به خونریزی رکتال، نیاز به تکرار درمان با لیزر وجود دارد. از این رو درمان به کمک لیزر بیشتر تسکینی (Palliative) است و نه قطعی (Curative). به هر صورت در حال حاضر درمان انتخابی خونریزی رکتال به علت کولوپاتی ناشی از پرتوتابی در صورت موجود بودن، لیزر از طریق آندوسکوپی است.

الکتروکواگولاسیون دو قطبی (Bipolar)

چهار بیمار مبتلا به هماتوکزی ناشی از پروکتیت اشعه با پروب دو قطبی (bipolar) درمان شدند. بعد از ۴ جلسه درمان (به طور متوسط) خونریزی رکتال متوقف شد و نیازی به تزریق خون نبود. دوره پی‌گیری بیماران به طور متوسط ۱۲ ماه بود.

درمان جراحی

درمان جراحی در موارد: پرفوراسیون، فیستول و انسداد و خونریزی مقاوم به درمان طبی و آندوسکوپی، به کار می‌رود. در یک مطالعه گذشته‌نگر، Jahnson و همکاران ۸۸ بیمار را که تحت جراحی قرار گرفته بودند گزارش کردند. بیشتر اعمال جراحی در بیماران مبتلا به عوارض روده باریک بود.

عوارض پس از عمل، در ۴۰ درصد، و مرگ در ۱۳ درصد بیماران دیده شد. در ۳۱ بیمار نیاز به اعمال جراحی بیشتری بود. در صورت وجود نشت (Leak) از روده پس از جراحی و اعمالی که جهت فیستول و پرفوراسیون انجام شده بود پیش‌آگهی بدتر بود. میزان نشت روده در گروهی که عمل کنارگذر (Bypass) در آنها انجام شده بود بیشتر از افرادی بود که تحت رزکسیون قرار گرفته بودند. این محققین به این نتیجه رسیدند که رزکسیون به کنارگذر (Bypass) ارجحیت دارد.

Russell و Welch، ۴۰ بیمار را که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند (بین سال‌های ۱۹۶۸ تا ۱۹۷۷) مورد بررسی قرار دادند. اندیکاسیون‌های جراحی عبارت بودند از: «خونریزی شدید» (۲۲٪)، پرفوراسیون (۱۰٪)، انسداد (۳۹٪)، فیستول (۳۹٪). ضایعه ناشی از اشعه در روده باریک (۴۰٪)، کولون (۱۵٪) و رکتوم (۳۰٪) بود؛ در ۱۵٪ موارد گرفتاری در چند محل وجود داشت در موارد ضایعه سیگمان‌های لوکالیزه روده، رزکسیون روده باریک، و در موارد گرفتاری وسیع اعمال کنارگذر (Bypass) قسمت‌های گرفتار روده باریک انجام شد. در سری آنان میزان بازشدن (Dehiscence) محل آناستوموز عمل کنارگذر (Bypass) با رزکسیون روده مساوی بود (۳۰٪). در موارد ابتلاء رکتوم کولستومی انحرافی (Diverting) انجام شد. این محققین دریافتند که محل ضایعه ناشی از پرتوتابی عامل مهمی در میزان بیمارسازی (Morbidity) و مرگ و میر است. در بیماران مبتلا به ضایعات روده باریک مرگ و میر بیشتر از ضایعات کولون و رکتوم بوده است (۳۸٪ به جای ۱۵٪). مرگ و میر ضایعات ترکیبی ۲۷ درصد بوده است.

متنوع‌تری در دست هستند. درمان طبی با سولفاسالازین، استروئیدها، یا سوکرافیت احتمالاً مؤثر نیستند. در صورت وجود هماتوکزی در حضور اولسر عمیق رکتوم، می‌توان از انمای سوکرافیت استفاده کرد. کاربرد فرمالین در درمان هماتوکزی ناشی از پروکتوپاتی تابشی در بیماران مبتلا به تلائیکتازی با خونریزی خفیف تا متوسط ارزان و ساده است. و در دست‌ان افراد باتجربه می‌تواند جان‌نشین درمان‌های حرارتی (Thermoablative) باشد. مؤثرترین روش درمان در هماتوکزی استفاده از لیزر Nd:YAG یا آرگون از طریق آندوسکوپ است و می‌تواند از طریق مسدود کردن ضایعات تلائیکتاتیک مؤثر واقع شود. با این حال در صورت ایجاد ضایعات جدید نیاز به ادامه درمان با لیزر ضروری است. از معایب درمان با لیزر قیمت گران آن است. دستگاه‌های مختلف مانند لیزر، پروب حرارتی (Heater probe) یا احتمالاً منعقدسازهای پلاسمایی آرگون (Argon plasma coagulator) بر اساس در دسترس بودن و تمایل پزشک می‌توانند مورد استفاده قرار بگیرند. درمان جراحی با منحرف کردن جریان مدفوع با یا بدون برداشتن قسمت مبتلا، آخرین اقدام در نظر گرفته می‌شود. درمان جراحی تنها راه درمان در موارد: پرفوراسیون، اولسرهای عمیق رکتوم، انسداد یا فیستول است.

* - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی

واژه‌های به کار رفته در این متن توسط ویراستار:

Radiation	تشعشع - پرتو تابشی - تابشی
Patchy (کاربرد زنده‌یاد دکتر شیرینلو)	وصله‌ای
Injury	گزند - صدمه
Uniform	همسان
Blinded	چشم‌بسته
Stool Softener	نرم‌کننده‌های مدفوع
Refractory	مقاوم، بی‌پاسخ
Assume	فرض کردن - فرض
Solitary Rectal Ulcer	سندروم زخم یکتای رکتوم
Diversion Colitis	کولیت خارج از راهی
Curative	درمانبخش
Bypass	کنارگذر، فراگذر
Dehiscence	باز شدن
Diverting	انحرافی، خارج از راه
Dissection	بافت شکافی، تشریح

مأخذ:

Donner C.S. "Pathophysiology and Therapy of Chronic Radiation Induced Injury to the Colon"
Dig.Dis. 1998; 16: 283-261

مطالعه دیگری در ۳۷ بیمار زن که به علت ضایعات مزمن ناشی از پرتو تابشی به رکتوم تحت آناستوموز Parks Pull-through قرار گرفته بودند انجام شد. اندیکاسیون درمان در اکثر بیماران فیستول بزرگ رکتو - واژینال بود. این بیماران تا ۴ سال پس از عمل پی‌گیری شدند. تنها در دو بیمار از ۳۷ بیمار عمل ترمیم موفقیت‌آمیز نبود. در ۷۵ درصد بیماران عمل جراحی موفقیت‌آمیز بود. به طور خلاصه، جراحی پروکتوپاتی ناشی از پرتو تابشی پرعارضه (۱۵ تا ۸۰ درصد)، شامل عفونت، فیستول و پرتونیت و مرگ و میر (صفر تا ۴۸ درصد) است. در صورت امکان باید از عمل جراحی در مناطقی که تحت پرتو تابشی قرار گرفته‌اند خودداری شود. اعمال جراحی کنارگذر (Bypass) مرگ و میر حدود ۱۰٪ و نشت محل آناستوموز حدود ۶٪ دارند. حسن عمل کنارگذر (Bypass) در این است که جراح مجبور نیست در مناطقی از روده که تحت رادیوتراپی قرار گرفته‌اند بافت‌شکافی (دیسکسیون) انجام دهد. ایراد عمل کنارگذر در این است که روده مبتلا در محل باقی می‌ماند و از این رو از خونریزی‌های بعدی پرفوراسیون و فیستول جلوگیری نمی‌شود. عمل کنارگذر (Bypass) در مواردی انجام می‌شود که عمل رزکسیون از نظر تکنیکی دشوار یا خطرناک باشد.

خلاصه

ضایعه مزمن روده ناشی از پرتو تابشی اختلال بسیار پیچیده‌ای است که مشکلات بالینی متعددی را ایجاد می‌کند، و درمان با توجه به تظاهرات آن در هر مورد بایستی انجام شود.

اسهال

در صورت بروز اسهال در هر بیمار درمان را بایستی متوجه علت زمینه‌ای در هر بیمار کرد. بررسی بیماران از نظر افزایش رشد باکتری‌ها، پاتوژن‌های عفونی، سوءجذب اسیدهای صفراوی یا فیستول به عنوان عامل زمینه‌ای بایستی صورت گیرد و درمان بر اساس هر یک از آنها بایستی انجام شود. در صورت نامعلوم بودن عامل اصلی، درمان علامتی با داروهای آنتی‌اسپاسمودیک و ضد اسهال را می‌توان شروع کرد. همچنین می‌توان تغییراتی در تغذیه بیمار و رژیم غذایی وی انجام داد. در بیماران مبتلا به درگیری رکتوسیگموئید، درمان کوتاه‌مدت با انمای سوکرافیت توصیه می‌شود. شواهدی دال بر موفقیت‌آمیز بودن درمان‌های طبی یا اندوسکوپیی در اسهال ثانویه به آسیب‌های مزمن ناشی از پرتو تابشی وجود ندارد. مخصوصاً انمای کورتون و 5-ASA بدون اثر هستند. درمان جراحی در موارد مقاوم به کار می‌رود. تصمیم در مورد انجام کنارگذر (Bypass) یا برداشتن قطعه مبتلای روده، بسته به شرایط هر بیمار متفاوت است.

هماتوکزی

درمان هماتوکزی ناشی از ضایعات مزمن تابشی در رکتوم، روش‌های