

# اختلال در عملکرد دریچه (اسفنکتر) اودی (Oddi Sphincter) و درمان آن

ترجمه از: دکتر میترا عاملی\*

گروه II: بیمارانی با دردهای نوع صفراوی و یک یا دو مورد از معیارهای فوق.

گروه III: بیمارانی با دردهای نوع صفراوی، بدون هیچکدام از معیارهای فوق

Sherman و همکاران طبقه‌بندی مشابهی را برای دردهای نوع پانکراس به کار گرفته و با معیارهای زیر بیماران را به سه گروه تقسیم نمودند:

۱ - افزایش آمیلاز یا لیپاز به حداقل دوبرابر طبیعی در حداقل دو خونگیری جداگانه.

۲ - گشادی مجرای لوزالمعده، بیش از ۶ میلی‌متر در سر (Head) و بیش از ۵ میلی‌متر در تنه (Body).

۳ - تأخیر در تخلیه ماده حاجب از مجرای پانکراس، بیش از ۹ دقیقه بعد از انجام ERCP.

## دسته‌بندی بیماران دچار دردهای نوع پانکراتیت:

گروه I: بیمارانی با دردهای نوع پانکراس یا پانکراتیت راجعه و تمامی معیارهای فوق

گروه II: بیمارانی با دردهای نوع پانکراس یا پانکراتیت راجعه و یک یا دو مورد از معیارهای فوق.

گروه III: بیمارانی با دردهای نوع پانکراس و یا پانکراتیت راجعه بدون هیچکدام از معیارهای فوق

توجه به اینکه بیمار در کدام گروه قرار می‌گیرد و نیز یافته‌های فشارسنجی احتمال نقش اختلال دریچه اودی را به عنوان علت ایجاد دردهای شکمی بیمار مشخص می‌نماید تقریباً تمامی بیماران گروه I، ۵۰ درصد از بیماران گروه II و ۲۵ تا ۲۵ درصد از بیماران گروه III دچار اختلال در عملکرد دریچه اودی می‌باشند.

## فشارسنجی و افتراق الگوهای غیرطبیعی از طبیعی

فشارسنجی دریچه اودی روشی است که در دست‌های پرتجربه، نتایج سودمندی دارد، هرچند که انجام آن مشکل است. همان‌گونه که در بالا ذکر شد، تعداد قابل توجهی از بیماران دچار دردهای غیرقابل توجیه شکمی از نوع دردهای صفراوی یا پانکراتیت در بررسی با فشارسنجی دچار اختلال در عملکرد دریچه اودی می‌باشند. هرچند که در غالب مطالعات افزایش فشار پایه دریچه اودی مورد نظر بوده است، اما معیارهای دیگری نیز در ارزیابی عملکرد دریچه اودی مورد توجه قرار گرفته‌اند: دامنه امواج مرحله‌ای، مدت زمان امواج، تعداد امواج، چگونگی انتشار امواج و پاسخ به کلسیتوکینین (جدول ۱)

توجه به معیارهای فوق به این دلیل اهمیت یافته است که در تبیین

پیشرفت در روش‌های فشارسنجی (مانومتري) و درون‌بینی (اندوسکوپی) موجب کسب شناخت بیشتری از عملکرد دریچه اودی شده است. توجه به اختلال دریچه اودی به دلیل نقش آن در ایجاد درد شکم از اهمیتی خاص برخوردار است. در صورتی این اختلال در توجیه درد شکم به عنوان یک یافته بالینی سودمند ارزیابی می‌شود که:

۱ - عملکرد دریچه اودی در حد قابل قبول اندازه‌گیری شود.

۲ - الگوی طبیعی و غیرطبیعی در فشارسنجی از هم قابل افتراق باشد.

۳ - الگوی غیرطبیعی به درستی با درد ارتباط داشته باشد.

۴ - درد با ایجاد اختلال در عملکرد دریچه اودی تشدید شود.

۵ - دریچه‌بری (اسفنکتروتومی) موجب بهبود درد شود.

## کدام بیمار دچار اختلال در عملکرد دریچه اودی است؟

اختلال دریچه اودی به عنوان منشاء ایجاد دردهای شکمی در بیمارانی در نظر گرفته شده است که بدون زمینه عضوی قابل توجیه، دچار دردهای راجعه نوع لوزالمعده‌ای یا صفراوی شوند. گروه اصلی این بیماران دردهای بعد از کلسیتکتومی و یا پانکراتیت‌های راجعه ایدیوپاتیک دارند.

دردهای تیپ صفراوی، در اپیگاستر یا در حاشیه دنده‌ای راست محدود بوده، به کتف راست انتشار یافته، یک تا دو ساعت بعد از غذا تشدید می‌شوند و حدود ۲۰ دقیقه ادامه می‌یابند. تهوع و استفراغ ممکن است همراه با درد بروز نماید. دردهای تیپ لوزالمعده محدود به محل اپیگاستر یا هیپوگاستر بوده، انتشار نمی‌یابند و با تغییر وضعیت شدت آن کم و زیاد می‌شود. هرچند که تعریف این دردها آسان است، اما عملاً دردهای چندان روشن و واضحی نیستند و افتراق آنها از هم مشکل است، لذا هنگامی که آمیلاز افزایش نمی‌یابد، دردهای فوق تحت عنوان دردهای تیپ صفراوی دسته‌بندی می‌شوند.

بیماران دچار دردهای صفراوی بر اساس معیارهای زیر به سه گروه تقسیم می‌شوند:

۱ - افزایش میزان آنزیم‌های کبد (LFT) به بیش از دو برابر طبیعی حداقل در دو خونگیری جداگانه.

۲ - تأخیر در خروج ماده حاجب از کلدوک بیش از ۴۵ دقیقه بعد از ERCP

۳ - افزایش قطر کلدوک به بیش از ۱۲ میلی‌متر در کلاتژیوگرام که با ERCP تهیه شده است.

## دسته‌بندی بیماران دچار دردهای صفراوی:

گروه I: بیمارانی با دردهای نوع صفراوی و تمامی معیارهای فوق

تئوریک، نه تنها افزایش فشار پایه درجه اودی نسبت به فشار خون شریانی موجب ایجاد ایسکمی و درد می‌شود، بلکه علاوه بر افزایش فشار پایه درجه، کاهش حرکات دودی و افزایش تعداد امواج پس‌گرا (رتروگراد) نیز با ایجاد تأخیر در جریان صفرا موجب درد می‌شوند. بنابراین مطالعات بیشتری برای نشان دادن اهمیت بالینی هر کدام از اختلالات فشارسنجی فوق لازم است. البته روش‌های دیگری غیر از فشارسنجی نیز به کار رفته‌اند، از جمله، اسکن با تکنوزیوم که نشان دهنده ارتباطی مستقیم میان یافته‌های فشارسنجی و مدت زمان گذر از ناف کبد به دوازدهه است.

### درمان

به رغم این که اختلال عملکرد درجه اودی و همراهی آن با اختلالات غیرعضوی و سندرم روده تحریک‌پذیر، سودمند بودن درمان را مورد سؤال قرار می‌دهد، با این وجود این اختلال به کرات توسط پزشکان تشخیص داده شده و درمان شده است.

### درمان طبی :

شل‌کننده‌های عضلات صاف در درمان اختلال عملکرد درجه اودی می‌توانند مؤثر باشند. مسلماً این داروها فقط در اختلال عملکرد ناشی از انقباض جداری مؤثر بوده و در تنگی‌های فیبروتیک یا ثابت تأثیری نخواهند داشت. یکی از اولین گزارش‌ها در درمان طبی اختلال عملکرد درجه اودی توسط Bar - Meir در بیماری که با مصرف نترات طولانی‌اثر و کاهش فشار درجه اودی، دردهای شکمی‌اش بهبود یافت نشان داده شده است نیفدیپین (Nifedipine) در داوطلبین بدون علامت و در بیمارانی که دچار افزایش فشار پایه‌ای نمی‌باشند، فشار را نمی‌کاهد. Kharoo، ابتدا در بیمارانی که در آنها اختلال عملکرد با فشارسنجی ثابت شده بود، تأثیر بالینی نیفدیپین را بررسی کرد، سپس طی بررسی دیگری، ۲۸ بیمار را که اختلال عملکرد درجه اودی نزد

آنان با فشارسنجی اثبات شده بود، به طور راندوم برای دریافت نیفدیپین یا دارونما (Placebo) به مدت ۱۲ هفته انتخاب نمود. در ۷۵ درصد بیماران پاسخ مثبت به صورت کاهش درد بود، اما درد کاملاً برطرف نشد، علاوه به دلیل بروز عوارض جانبی دارو تغییر مقدار دارو لازم بود. نکته جالب اینجاست که نیفدیپین فقط در بیماران با افزایش فشار پایه درجه مؤثر بود و در بیمارانی که یافته فشارسنجی مهم، اختلال حرکات دودی بود نیفدیپین تأثیری نداشت. در مطالعه مشابهی توسط Sand و همکاران بدون انجام فشارسنجی نیفدیپین در بیماران مشکوک به اختلال عملکرد درجه اودی مورد استفاده قرار گرفت و نتیجه نشان دهنده کاهش دردهای گاهگاهی با نیفدیپین در مقایسه با دارونما بود.

درمان دارویی برای رفع اختلال عملکرد درجه اودی اساساً به دلیل آن که در مقایسه با اسفنکترتومی غیرتهاجمی بوده و بسیاری از عوارض شدید اسفنکترتومی را با خود ندارد، مورد توجه قرار گرفته است، اما نکات تاریک در انتخاب این روش درمان بسیارند از جمله:

۱ - عوارض جانبی دارو که در حدود یکسوم از بیماران مشاهده می‌شود.  
 ۲ - پاسخ مثبت فقط در ۷۵ درصد از بیمارانی که اختلال عملکرد درجه اودی از نوع انقباضی (اسپاستیک) دارند، مشاهده می‌شود.  
 ۳ - نیفدیپین یا سایر شل‌کننده‌های عضلات صاف در تنگی درجه مؤثر نیستند.

۴ - هیچگونه شواهدی در تأیید امکان پاسخ طولانی‌مدت به درمان طبی وجود ندارد.

- داروهای دیگری نیز جهت درمان طبی اختلال عملکرد پیشنهاده شده‌اند که مؤثر بودن آنها هنوز مورد تأیید قرار نگرفته است. از جمله این داروها، آنتی‌کلینرژیک‌ها، کائولین، آنزیم‌های پانکراس و اکسید نیتریک هستند.

### درمان جراحی

سالیان پیش، درمان انتخابی برای اختلال عملکرد جراحی بود که به

### جدول ۱

پارامترهای اندازه‌گیری شده	مقادیر اندازه‌گیری شده در عملکرد طبیعی درجه اودی	مقادیر اندازه‌گیری شده در اختلال عملکرد درجه اودی
فشار پایه درجه اودی	10 - 20 mmHg	> 30 - 40 mmHg
دامنه در امواج مرحله‌ای	100 - 140 mmHg	200 - 300 mmHg
طول مدت زمان امواج	4 - 6 second	> 8 Second
تعداد امواج	3 - 6 / minute	10 / minute
چگونگی انتشار امواج	امواج پس‌گرا 5 - 20 %	امواج پس‌گرا > 50 %
پاسخ به کله‌سیستوکینین	منع انقباض	عدم منع انقباض

مرور جای خود را به روش اسفنکتروپلاستی ترانس دئودنال داد. به نظر می‌رسد غالب بیمارانی که به روش جراحی درمان می‌شدند، موارد تنگی‌های پایلرمی بودند. در Cattle، ۱۹۷۵، همکاران نتایج جراحی را در مورد ۱۰۰ بیمار دچار تنگی دریچه گزارش نمودند. نتایج عالی در ۸۱ بیمار طی پیگیری ۲ تا ۱۱ ساله مشاهده شد. بعد از آن توسط Moody و Nardi اسفنکتروپلاستی ترانس دئودنال با یا بدون Transmurall Septectomy در بیماران مشکوک به اختلال عملکرد دریچه اودی که دچار دردهای بعد از کله‌سیستکتومی یا پانکراتیت بودند، انجام شد. این مطالعات کنترل نشده در پیگیری چندساله تنها در ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد نشان دهنده پاسخ مثبت بودند.

امروزه اسفنکترتومی با درون‌بین، جایگزین روش‌های جراحی در درمان اختلالات عملکرد دریچه اودی شده است. تحمل بیمار، هزینه مراقبت از مریض و مرگومیر عواملی هستند که ارجحیت اقدام درون‌بینی را نشان می‌دهند. جراحی فقط در تنگی‌های راجعه بعد از اسفنکترتومی جایی خواهد داشت.

#### درمان با درون‌بین

امروزه معمول‌ترین روش در برخورد با اختلالات عملکرد دریچه، استفاده از درون‌بین است. ERCP جهت کنار گذاشتن اختلالاتی چون سنگ کلدوک و پانکراتیت مزمن لازم است. ضمن انجام ERCP، فشارسنجی مقذور بوده و به این ترتیب اختلال عملکرد دریچه اودی تأیید می‌شود. روش‌های درمانی متنوعی را ضمن انجام ERCP می‌توان به کار گرفت که از جمله دریچه‌بری (اسفنکترتومی)، اتساع با بالون و گذاشتن لوله (Stent) و تزریق توکسین بوتولینیم (Botx) در دریچه اودی می‌باشند.

#### دریچه‌بری (اسفنکترتومی)

اسفنکترتومی با درون‌بین امروزه درمان استاندارد در اختلال عملکرد دریچه اودی است. مطالعات متعددی سودمندی آن، بیمارارزایی کمتر و مرگومیر پایین را نشان داده‌اند. غالب مطالعات انجام شده پس‌نگر بوده‌اند. (جدول ۲)

اما طی یک مطالعه پیش‌نگر و بسیار ارزشمند توسط Greener و همکاران، بیمارانی که بعد از کله‌سیستکتومی دچار دردهای مخصوص صفراوی بودند، به طور راندوم بعد از فشارسنجی انتخاب شدند. بیش از ۹۰ درصد بیمارانی که دچار افزایش فشار پایه دریچه بودند در مقایسه با بیمارانی که فشار دریچه طبیعی داشتند، به اسفنکترتومی با درون‌بین پاسخ مثبت دادند. بهبود علائم بالینی در پیگیری حتی تا ۹ سال تداوم یافت. در سایر مطالعات پاسخ به درمان در ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد مشاهده شد. دلایل متعددی در تنوع پاسخ بیماران وجود دارد که اولین دلیل متفاوت بودن معیارهای تشخیصی اختلال عملکرد دریچه اودی می‌باشد. در ضمن برخی مطالعات فشارسنجی انجام شده در مطالعه Greener، بیماران با توجه به معیار «دردها» و سه معیار دیگری که در پایین ذکر می‌شود به سه گروه زیر تقسیم شدند.

گروه I: درد راجعه صفراوی و وجود شرایط  $c + b + a$

گروه II: درد راجعه صفراوی و حداقل یکی از معیارهای  $a, b, c$

گروه III: درد راجعه صفراوی بدون معیاری دیگر.

a - افزایش ترانس آمینازها حداقل به دو برابر طبیعی در حداقل دو خونگیری جداگانه.

b - تأخیر در گذر ماده حاجب از مجرای صفراوی (بیش از ۴۵ دقیقه) بعد از تزریق ماده حاجب در ERCP.

c - مجرای صفراوی متسع  $> 12 \text{ mm}$  در ERCP.

البته نشان داده شده است که دو معیار a و b ارزش پیشگویی‌کننده ندارند. هرچند که نتایج سودمند اسفنکترتومی در پیگیری‌های طولانی مدت اثبات شده است اما تنگی مجدد در ۵ درصد بیماران رخ می‌دهد. علاوه عوامل دیگری چون اختلال عملکرد دریچه پانکراس و اختلالات حرکتی روده به عنوان مکانیسم‌های درد پایدار یا دردهای راجعه بعد از اسفنکترتومی قابل تصوراند. تکرار اسفنکترتومی برای درمان تنگی مجدد (Restenosis) مؤثر بوده و اختلال در عملکرد دریچه پانکراس ممکن است به (Pancreatic Septotomy) پاسخ دهد.

جدول ۲ - نتایج دریچه‌بری (اسفنکترتومی) در اختلال عملکرد دریچه اودی

Author(Reference)	Number of Patients	Favorable Outcome (%)	Follow-Up (months)	Complication (%)	Comments
Roberts-Thompson	50	61	12-54	4	Clinical classification of patients treated unknown
Thatcher	51	67	12	14	ERCP abnormalities predicted good response but <i>not</i> manometry
Neoptolemos	30	63	10-88	25	Manometry and clinical criteria correlated with good outcome
Geenen	23	94	12-48	11.5	Manometric abnormalities highly predictive of response to ES
Tanaka	17	91	2-50	25	Morphine induced SO spasm/pain reproduction = good response to ES
Botoman	73	30	36	15-16	Patients with and without gallbladders were included

## عوارض دریچه‌بری (اسفنکترتومی)

درمان مؤثر در اختلال عملکرد اسفنکتر اودی، اسفنکترتومی است، هرچند که احتمال بروز عوارض بسیار است، بخصوص در کلدوک غیرمتسع با قطر کمتر از ۵ میلی‌متر عوارض بیشتر مشاهده می‌شود. شایعترین عارضه پانکراتیت است که در دو بررسی ۷/۸ درصد و ۱۲/۵ درصد موارد گزارش شده است.

روش‌های متعددی جهت کاهش خطر پانکراتیت بعد از اسفنکترتومی به کار رفته‌اند. در یک مطالعه گذاشتن Stent در مجرای اصلی پانکراس جهت پیشگیری از انسداد در مجرای خروجی، سودمند نبود و در مطالعه‌ای دیگر هیپرامیلازمی (Hyperamylasemia) بعد از اسفنکترتومی با استفاده از جریان برق پیش برش (Pre Cutting Current) کاهش یافت در حالی که خطر خونریزی هم افزایش نیافت.

## دریچه‌بری (اسفنکترتومی)

### در اختلال عملکرد دریچه اودی با کیسه صفرای سالم

به رغم نقش تأیید شده اختلال دریچه اودی در بیماری‌زائی دردهای بعد از کله‌سیستکتومی، نقش آن در بیماران با کیسه صفرای سالم ناروشن است. در برخی مطالعات همان معیارهای بالینی به کار رفته‌اند که به علت دردهای بعد از کله‌سیستکتومی در بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند، مانند قطر کلدوک و مدت زمان تأخیر در گذر ماده حاجب از کلدوک. پاسخ بالینی پایدار فقط در ۵۰ درصد موارد یا کمتر و در پانکراتیت حتی در ۳۱ تا ۳۶ درصد موارد گزارش شده است. یک مطالعه نشان داده است که اسفنکترتومی جریان صفرا را در صورت وجود کیسه صفرای سالم تغییر می‌دهد و عدم پرشدگی کیسه صفرا در تعداد قابل توجهی از بیماران با اسکن مشاهده شد. در واقع امروزه اسفنکترتومی در بیماران با اختلال دریچه اودی که کیسه صفرای سالمی دارند، در حد تجربی انجام می‌گیرد و برای ارزیابی صحیح بررسی‌های بیشتری لازم است.

## اتساع با بالون و

### گذاشتن Stent در اختلال عملکرد دریچه اودی

اتساع با بالون و گذاشتن Stent نسبت به اسفنکترتومی کمتر تهاجمی بوده و مزیت دیگرش آنست که احتمالاً موجب حفظ عملکرد دریچه اودی می‌گردد، هرچند که حتی در صورت به کار گرفتن روش مناسب، احتمال خطر پانکراتیت بالاست. بررسی‌های مقدماتی نشان‌دهنده عدم تأثیر روش فوق در کاهش فشار دریچه یا بهبود علائم درد بود.

## تزریق توکسین بوتولینیوم

### در درمان اختلال عملکرد دریچه اودی

توکسین بوتولینیوم (Bot x) مهارکننده‌ای قوی در روند آزادسازی

استیل کولین است که کاربرد وسیع آن در درمان اختلالات اسپاسمودیک عضلاتی مورد تأیید قرار گرفته است. Botx اخیراً به طور موفقیت‌آمیزی در اختلالات عضلات صاف سیستم گوارشی مانند آسالازی به کار رفته است. طی بررسی‌های مقدماتی نشان داده شد که Botx فشار دریچه اودی را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد و به این ترتیب جریان صفرا را در اختلال عملکرد دریچه برقرار می‌کند و منجر به بهبود علائم بالینی بیماران می‌گردد. نکته جالب اینجاست که بیمارانی که به Botx پاسخ نداده‌اند، با اسفنکترتومی نیز بهبود نمی‌یابند. تزریق Botx با استفاده از سوزن اسکروتراپی ضمن انجام دنودنوسکوپی، روشی است نسبتاً غیرتهاجمی که با عارضه جانبی همراه نیست. هرچند که بررسی‌های کنترل‌نشده بیشتری لازمند اما تزریق Botx دورنمای خوبی را در برخورد با اختلالات عملکرد دریچه اودی نشان می‌دهد، زیرا:

۱- ممکن است نیاز به فشارسنجی را مرتفع نموده و از آنجا که روش کم‌خطری است، به عنوان روش درمانی در بیمارانی که فشارسنجی در آنان به هر دلیل مقدور نیست، پیشنهاد می‌گردد.

۲- اگر تأثیر درمانی در درازمدت پایدار بماند، از آنجا که این روش نسبتاً غیرتهاجمی خطرات اسفنکترتومی را دربر ندارد، انتخاب درمانی مناسب در بیمارانی خواهد بود که اختلال عملکرد دریچه اودی دارند.

۳- تزریق Botx می‌تواند وسیله ارزشمندی جهت درک مکانیسم‌های فیزیولوژیک که عملکرد دریچه اودی را تنظیم می‌نمایند باشد.

## خلاصه

اساس درمان اختلال عملکرد دریچه اودی تخریب اسفنکتر با جراحی و یا از طریق درون‌بین است. نتایج درمان دارویی و روش‌های دیگری چون گذاشتن Stent از طریق درون‌بین و اتساع با بالون، ناامیدکننده بوده‌اند. امروزه روش‌های مهبجی چون تزریق توکسین بوتولینیوم و استفاده از اکسید نیتریک (Nitric Oxide Donors) چشم‌اندازهای جدیدی را در درمان اختلال دریچه اودی گشوده‌اند.

\* فلوی گوارش بیمارستان طالقانی تهران

## References:

- 1 - Anthony N., et al : Therapy of Sphincter of Oddi Dysfunction. Gastrointest Endoscopy Clinics N. Am. 1996: 117 - 123
- 2 - Peter Funch - Senson.; Defining Sphincter of Oddi Dysfunction. Gastrointest Endoscopy Clinics N. Am. 1996: 107 - 114