

مطالعه ارزیابی فراوانی نسبی زخمها و آروزیونهای پپتیک در بیماران مبتلا به انواع مختلف کلستاز

دکتر فریبرز منصور قناعی*^۱، دکتر محمود یوسفی مشهور^۲، دکتر علیرضا محبوب^۳، فرحناز جوکار^۴، دکتر مریم جمالی^۵

چکیده

مقدمه: کلستاز، نقص در ترشح صفرا به داخل دئودنوم است که به دو دسته مکانیکال و غیرمکانیکال تقسیم می‌شود، در صورتی که در ERCP شواهدی به نفع انسداد یا افزایش دیامتر مجاری صفراوی وجود داشته باشد، به نفع مکانیکال است، به علاوه کلستاز باعث عوارض متعدد و مختلف نیز می‌شود. یکی از این عوارض ایجاد ضایعات مخاطی پپتیک است که باعث خونریزی دستگاه گوارش و سوراخ شدگی و هرگونه انسداد ناشی از تنگی می‌شود، لذا این مطالعه با هدف تعیین فراوانی نسبی زخم پپتیک در انواع مختلف کلستاز انجام گردید.

روش بررسی: این مطالعه از نوع case-control بود، ۱۷۰ نفر که انسداد صفراوی آنها براساس شرح حال معاینه بالینی تست‌های عملکردی کبد و بررسی‌های رادیولوژیک و سرولوژیک اثبات شده بود، کاندید ERCP شدند. قبل از انجام ERCP داده‌های جمع‌آوری شده در پرسشنامه ثبت شد و به وسیله تست فیشر ارزیابی گردید. بیماران بر اساس سونوگرافی با اندازه‌گیری قطر مجرای مشترک به دو گروه مکانیکال (۸۵ بیمار) و غیرمکانیکال (۸۵ بیمار) تقسیم شدند و برای ارزیابی دقیق ضایعه مخاطی تحت اندوسکوپی قرار گرفتند.

نتایج: فراوانی ضایعات مخاطی پپتیک در گروه کلستاز مکانیکال (شامل ۳۶ بیمار، ۴۲/۶٪) به صورت معنی‌داری بیشتر از فراوانی ضایعات مخاطی پپتیک در گروه کلستاز غیرمکانیکال (شامل ۱۵ بیمار، ۱۷/۶٪) بود ($p \leq 0/02$). ۵۱ نفر (۳۰٪) از کل بیماران مبتلا به کلستاز ضایعه مخاطی داشتند. از این بیماران ۲۵ بیمار پپتیک اولسر داشتند که فراوانی دئودنال اولسر ۱۷ مورد (۶۸٪) و زخم معده ۸ مورد (۳۲٪) بود ($p \leq 0/01$). تفاوت معنی‌داری بین زخم پپتیک دوازدهه در بیماران مبتلا به کلستاز غیرمکانیکال (۵ مورد ۲۹/۴٪) وجود داشت ($p \leq 0/01$). بین فراوانی زخم دوازدهه (۱۲ مورد، ۷۰/۶٪) و زخم معده (۵ مورد، ۲۹/۴٪) در بیماران مبتلا به کلستاز مکانیکال تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p \leq 0/01$) که این تفاوت در بیماران مبتلا به کلستاز غیرمکانیکال وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این مطالعه به نظر می‌رسد که شیوع ضایعات مخاطی دئودنال و معده در انواع مختلف کلستاز نسبت به جمعیت عمومی بیشتر بوده و همچنین، شیوع ضایعات مخاطی دئودنوم در کلستاز مکانیکال نسبت به کلستاز غیرمکانیکال بیشتر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کلستاز، پپتیک اولسر

* نویسنده مسئول: استاد بیماریهای گوارش و کبد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی گیلان - تلفن: ۰۱۳۱-۵۵۳۵۱۱۶
نمابر: ۰۱۳۱-۵۵۳۵۱۱۶
Email: ghanai@yahoo.com
۲- استادیار بیماریهای گوارش و کبد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد
۳- دستیار گروه داخلی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد

۴- مربی گروه پرستاری، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد
۵- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد
۱۰۲، ۳، ۴، ۵- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گیلان
تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۴/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۱/۲۵

مقدمه

تقریباً ۱۰٪ آمریکایی‌ها پپتیک اولسر دارند که از عوارض آن خونریزی گاهی با حجم زیاد و پارگی است که ندرتاً منجر به پریتونیت و سپسیس می‌شود^(۱). اثرات اقتصادی این بیماری شایع قابل توجه بوده و بسیار بالاست^(۲). زخم (اولسر) از هم گسیختگی مخاطی بخشی از معده یا دوازدهه است که در معرض ترشح اسید و پپسین قرار می‌گیرد^(۱).

کلستاز یک حالت انسداد مجرای صفراوی و تجمع نمک‌های صفراوی در داخل بدن است^(۳). اثرات اولیه تجمع صفرا شامل: تجمع صفرا داخل سرم و کاهش ترشح صفرا به داخل روده است. این اثرات منجر به بدتر شدن بیماری کبدی و ایجاد بیماری سیستمیک می‌شود^(۴). کلستاز موجب افزایش تولید پروستاگلاندین، افزایش سطح نمک‌های صفراوی، اندوتوکسمی، تولید نیتریک اکسید و افزایش سطح اپوئیدهای اندوژن و ایجاد تغییرات عروقی می‌شود^(۳).

در کل، عملکرد طبیعی سیستم صفراوی - پانکراسی و جریان نرمال ترشحات هپاتوبیلیاری و پانکراسی در جلوگیری از بیماری زخم پپتیک نقش به‌سزایی دارد. از نظر تئوریک اگر اختلالی در این جریان طبیعی روی دهد، یعنی همان فرآیندی که در انسداد سیستم صفراوی - پانکراسی (کلستاز) روی می‌دهد، می‌تواند به عنوان عامل خطری برای ایجاد زخم و آروزینهای پپتیک در نظر گرفته شود^(۲).

اکثر بررسی‌های قبلی در این مورد روی مدل‌های حیوانی انجام شده و مطالعات انسانی اندکی در این زمینه صورت گرفته است، بنابراین این بررسی بر روی بیماران مبتلا به کلستاز که به عنوان اقدام نهایی جهت پروتوکل تشخیصی - درمانی ERCP کاندید شده بودند، در بیمارستان رازی رشت انجام شد. اثبات ارتباط پپتیک اولسر با کلستاز می‌تواند در درمان این گروه از بیماران کمک کننده باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع case-control است که در سال‌های ۱۳۸۴-۱۳۸۳ روی ۱۷۰ مرد و زن که انسداد صفراوی آنها براساس شرح حال، معاینه بالینی، تست‌های عملکردی کبد و

بررسی‌های رادیولوژیک و سولوژیک اثبات شده بود انجام شد. این افراد در محدوده سنی ۴۰ تا ۷۵ سال بودند و بیماران بر اساس سونوگرافی با اندازه‌گیری قطر مجرای صفراوی مشترک به دو گروه مکانیکال و غیرمکانیکال تقسیم شدند، در گروه مکانیکال قطر مجرای صفراوی مشترک مساوی یا بیشتر از ۱۰ میلی‌متر و در گروه غیرمکانیکال قطر مجرای صفراوی مشترک کمتر از ۱۰ میلی‌متر بود، سونوگرافی تمامی بیماران توسط یک پزشک انجام شد. جهت دو گروه مکانیکال و غیرمکانیکال با توجه به نظر مشاور آمار و تحقیقات مروری مشابه ۸۵ بیمار در نظر گرفته شد. مشخصات هر دو گروه همگن گردید. در هر دو گروه همزمان نمونه‌گیری انجام گردید، لذا ابتدا تعداد نمونه‌های گروه مکانیکال تکمیل شد و سپس تعداد نمونه‌های گروه غیرمکانیکال جمع‌آوری شد.

تمام بیماران به عنوان اقدام نهایی تشخیصی و درمانی کاندید ERCP شدند و قبل از انجام ERCP برای ارزیابی دقیق ضایعه مخاطی، این بیماران تحت اندوسکوپی قرار گرفتند. داده‌های جمع‌آوری شده در پرسشنامه ثبت شد و سرانجام این یافته‌ها با تست فیشر ارزیابی شدند.

استفاده از NSAID در سه ماه اخیر و استفاده از H2 بلوکر و PPI در ماه اخیر و استفاده از الکل در روز قبل و وجود بدخیمی در ارزیابی‌های اندوسکوپی و رادیولوژیک در معده و دئودنوم و عدم انجام اندوسکوپی یا ERCP به علت مشکلات تکنیکی یا عدم تحمل بیماران و عدم رضایت بیماران برای ورود به طرح مواردی بود که منجر به خارج شدن بیماران از بررسی شد.

جهت ورود اطلاعات از SPSS Ver.11 و جهت تجزیه و تحلیل از آزمون آماری کای اسکوئر استفاده شد.

نتایج

از ۱۷۰ بیمار کاندید ERCP شرکت کننده در طرح ۸۴ نفر مرد و ۸۶ نفر زن بودند. بیماران براساس کلاژینوگرافی با اندازه‌گیری قطر مجرای صفراوی مشترک یا براساس سونوگرافی به دو گروه مکانیکال و غیرمکانیکال تقسیم شدند. در گروه مکانیکال قطر مجرای صفراوی مشترک مساوی یا بیشتر از ۱۰ میلی‌متر و در

جدول ۲: توزیع فراوانی مطلق و نسبی ضایعه مخاطی در بیماران مبتلا به کلتاز مکانیکال و غیر مکانیکال

نوع کلتاز	با آسیب مخاطی		بدون آسیب مخاطی		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
مکانیکال	۳۶	۴۲/۳	۴۹	۵۷/۷	۸۵ (۱۰۰٪)
غیر مکانیکال	۱۵	۱۷/۶	۷۰	۸۲/۴	۸۵ (۱۰۰٪)
جمع	۵۱	۳۰	۱۱۹	۷۰	۱۷۰ (۱۰۰٪)

P=۰/۰۱

جدول ۳: توزیع فراوانی مطلق و نسبی در بیماران مبتلا به کلتاز مکانیکال و غیر مکانیکال بر حسب مکان زخم پپتیک

نوع کلتاز	مکان ضایعه	معدده		دئودنوم		جمع
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
مکانیکال	۸	۳۲	۱۷	۶۸	۲۵ (۱۰۰٪)	
غیر مکانیکال	۶	۴۶/۲	۷	۵۳/۸	۱۳ (۱۰۰٪)	
جمع	۱۴	۳۶/۸	۲۴	۶۴/۲	۳۸ (۱۰۰٪)	

P=۰/۰۱

بحث

پاتوژن زخم‌های معدده با عوامل تخریب کننده مثل ترشح اسید و پپسین معدده و مکانیسم‌های دفاعی مثل ترشح موکوس معدده^(۴)، بی کربنات^(۱)، جریان خون مخاطی معدده و سد مخاطی معدده توضیح داده شده است^(۴). به نظر می‌رسد مکانیسم‌های آسیب مخاطی در پپتیک اولسر ناشی از عدم توازن بین فاکتورهای تخریبی و فاکتورهای دفاعی باشند^(۱). نقص ترشح بیکربنات، کاهش جریان خون مخاطی معدده و نقص اکسیژناسیون مخاطی معدده، تغییرات فیزیولوژیک و ساختاری می‌توانند منجر به آسیب مخاطی شوند^(۵). همچنین یک ترکیب مهم رادیکال‌های آزاد اکسیژن فعال شده در تشکیل زخم گزارش شده است^(۶). رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پراکسید لیپید نقش مهمی در پاتوژنز آسیب مخاطی معدده ناشی از ایسکمی - جریان خون مجدد بازی می‌کنند^(۴).

بررسی‌ها نشان داده که بیماران مبتلا به سیروز، هیپرتانسیون پورت و زردی انسدادی شیوع بالایی از زخم‌های پپتیک دارند در حالی که مکانیسم‌های مسبب در این زمینه روشن نیستند^(۴). کلتاز سطح اپیوئیدهای اندوژن افزایش می‌یابد^(۳،۷). مطالعات انجام شده در باره نقش واکنش بین اپیوئیدهای اندوژن و NO نشان می‌دهند که اپیوئیدها می‌توانند باعث آزاد شدن NO در

گروه غیر مکانیکال قطر مجرای صفراوی مشترک کمتر از ۱۰ میلی‌متر بود.

توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران براساس جنس در (جدول ۱) نشان داده شده است ($p \geq 0/05$).

نتایج نشان داد که ۵۱ نفر (۳۰٪) از کل بیماران مبتلا به کلتاز، ضایعه مخاطی داشتند. فراوانی ضایعات مخاطی پپتیک در گروه کلتاز مکانیکال (شامل ۳۶ بیمار، ۴۲/۳٪) به صورت معنی داری بیشتر از فراوانی ضایعات مخاطی پپتیک در گروه کلتاز غیر مکانیکال (شامل ۱۵ بیمار، ۱۷/۶٪) بود ($p \leq 0/02$). توزیع فراوانی ضایعه مخاطی در بیماران مبتلا به کلتاز مکانیکال و غیر مکانیکال در (جدول ۲) نشان داده شده است.

یافته‌ها نشان داد فراوانی آسیب مخاطی دئودنوم در بیماران مبتلا به کلتاز مکانیکال بیشتر از آسیب مخاطی معدده بود. از ۲۵ نفر بیماران مبتلا به آسیب مخاطی مبتلا به کلتاز مکانیکال ۱۷ مورد (۶۸٪) زخم دئودنوم و ۸ مورد (۳۲٪) زخم معدده داشتند، در رابطه با آسیب مخاطی، در ۱۳ نفر بیمار مبتلا به کلتاز غیر مکانیکال ۶ مورد (۴۶/۲٪) در معدده و ۷ مورد (۵۳/۸٪) در دئودنوم بود، بنابراین در بیماران مبتلا به کلتاز غیر مکانیکال، تفاوتی در فراوانی زخم دئودنوم و زخم معدده وجود نداشت.

یافته‌ها نشان داد فراوانی زخم دئودنوم در بیماران مبتلا به کلتاز مکانیکال بیشتر از زخم معدده بود ($p \leq 0/01$). ولی هیچ اختلافی بین فراوانی زخم دئودنوم و معدده در بیماران مبتلا به کلتاز غیر مکانیکال وجود نداشت ($p \geq 0/05$). فراوانی زخم پپتیک در بیماران مبتلا به کلتاز مکانیکال بیشتر از بیماران مبتلا به کلتاز غیر مکانیکال بود ($p \leq 0/01$) (جدول ۳).

جدول ۱: توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مبتلا به کلتاز مکانیکال و غیر مکانیکال بر اساس جنس

نوع کلتاز	زن		مرد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مکانیکال	۴۲	۴۸/۹	۴۳	۵۱/۲
غیر مکانیکال	۴۴	۵۱/۲	۴۱	۴۸/۸
جمع	۸۶	۱۰۰	۸۴	۱۰۰

وابسته به جریان نرمال صفرا به داخل لومن دئودنوم است، که به نظر می‌رسد یک نیاز برای سیتو پروتکشن تطبیقی معده باشد^(۴). در یک مطالعه عملکرد سیستم صفراوی و کبدی در ۱۳۰ بیمار مبتلا به پپتیک اولسر بررسی شد که ۸۴/۶٪ بیماران اختلال سیستم هپاتوبیلیاری داشتند^(۱۳).

نتایج این بررسی نشان داد که فراوانی ضایعات مخاطی در بیماران مبتلا به کلستاز مکانیکال بیشتر از کلستاز غیرمکانیکال است. فراوانی زخم دئودنوم و ضایعات پپتیک در بیماران مبتلا به کلستاز مکانیکال به روشنی، بیشتر از کلستاز غیرمکانیکال است. نکته دیگر وجود اختلاف بین فراوانی ضایعات دئودنوم و معده در بیماران مبتلا به کلستاز مکانیکال است، ولی اختلافی بین فراوانی ضایعات دئودنوم با ضایعات معده در بیماران مبتلا به کلستاز غیرمکانیکال وجود ندارد. شاید این موضوع ناشی از اثرات موضعی صفرا و ترشحات پانکراس در محافظت از مخاط سیستم گوارشی فوقانی باشد. همچنین خطر آسیب مخاطی در دئودنوم بیشتر از معده است که مشابه نتایج به دست آمده از بررسی‌های دیگر است.

در مطالعه حاضر نقش احتمالی سن در فراوانی پپتیک اولسر در بیماران مبتلا به انواع مختلف ارزیابی شد و نشان داده شد که سن هیچ نقشی در فراوانی نسبی پپتیک اولسر در بیماران مبتلا به انواع مختلف کلستاز ندارد. اگرچه مطالعات اندکی در این زمینه انجام شده، ولی نتایج این مطالعه مشابه بررسی‌های قبلی است و مزیت این مطالعه نسبت به اکثر آنها این است که این بررسی روی نمونه‌های انسانی انجام شده است.

نتیجه‌گیری

شیوع ضایعات مخاطی دئودنوم و معده در انواع مختلف کلستاز نسبت به جمعیت عمومی بیشتر بوده و شیوع ضایعات دئودنوم در کلستاز مکانیکال نسبت به کلستاز غیرمکانیکال بیشتر است و در نهایت اینکه انسداد مکانیکال موجب افزایش خطر ضایعات مخاطی پپتیک به ویژه در زخم دئودنوم می‌گردد. لذا می‌بایست در بیماران با انسداد صفراوی مکانیکال، دقت لازم در جهت پیشگیری از عوارض پپتیک اولسر را مد نظر قرار داد.

اندوتلیوم عروق شوند^(۸،۹) در مطالعه دیگری نشان داده شده است که سطوح پلاسمایی NO₂ و NO₃ در موش‌های مبتلا به کلستاز بسیار بیشتر از حیوانات سالم گروه کنترل می‌باشد^(۳)، بنابراین کلستاز می‌تواند موجب افزایش NO شده و متعاقب آن باعث ایجاد ضایعه مخاطی معده در موارد مبتلا به کلستاز گردد^(۶). اختلالات میکروسیر کولاسیون مخاط معده توجه ویژه‌ای را به ارتباط جریان خون مخاطی معده جلب کرده است، به نحوی که مطالعات نشان می‌دهند در موش‌های ایکتریک، واگوتومی موجب بهبود کاهش جریان خون مخاطی معده می‌گردد. مطالعه دیگری نشان داده که در زردی انسدادی، اختلالات ایجاد شده در جریان مخاطی، نتیجه کاهش عملکرد سیستم عصبی سمپاتیک می‌باشد که این امر ناشی از کاهش محتوای نورآدرنالین است. در نتیجه نورآدرنالین که در مخاط معده به وسیله پروستاگلاندین‌های اندوژن مهار می‌شود، به عنوان یکی از فاکتورهای اصلی تشکیل زخم در زردی انسدادی است^(۴).

یافته‌ها بیانگر آن است که زردی انسدادی انتقال باکتری را تقویت می‌کند. انتقال باکتری موجب رفلاکس اندوتوکسین‌ها به داخل جریان پورت شده و ترشح معده را افزایش می‌دهند و خونریزی ناشی از ضایعات معده با اندوتوکسمی در بیماران مبتلا به سیروز مرتبط است^(۴).

فراوانی زخم گوارشی در بیماران ایکتریک نسبت به جمعیت نرمال بالاتر است و در چندین مطالعه تجربی نشان داده شده که موکوس معده حیوانات مبتلا به کلستاز نسبت به استرسورهای مهاجم به معده مثل اتانول و NSAIDها آسیب پذیرتر است. گزارشات قبلی همچنین به افزایش اسید معده و کاهش جریان خون مخاطی^(۱۰) و افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد در موش‌هایی که مبتلا به کلستاز هستند اشاره کرده اند^(۱۱).

در یک بررسی که به منظور تعیین اثر ضایعه انسدادی پانکراتوبیلیاری در افزایش خطر ضایعات و زخم‌های دئودنوم انجام شد، مخاط دئودنوم بیماران مبتلا به ضایعات به صورت آینده‌نگر به وسیله ERCP معاینه شدند. از ۱۲۳ بیماری که برای آنالیز نهایی مناسب بودند ۶۵ نفر انسداد صفراوی داشتند^(۱۲). در مطالعه دیگری نشان داده شده که آسیب موکوس معده

References

- 1- Yuan Y ,Padol It, Hunt Rh. *Peptic Ulcer Disease Today .Nature Clinical Practice Gastroenterology And Hepatology* .2006;3(2):80-89.
- 2- Valle Jd . *Peptic Ulcer And Related Disorders*. In: Kasper DI, Braunwald E, Fauci As, Hauser Si, Longo DI, Jameson JI. Harrison 'S Principles of Internal Medicine, Vol 2, 16th ed .New York Mc Graw Hill , 2005 :1746-62 .
- 3- Borhani A, Houshmand G, Samini M, Narimani K, Hajrasouliha A, Tavakoli S, Ebrahimi F & et al. *A2-adenoreceptor subsensitivity in mesenteric vascularbed of cholestatic rats: The role of nitric oxid and endogenous opioids* .European Journal of Pharmacology .2005; 514 (2-3) :183-189 .
- 4- Cinigi A, Ahiskali R, Oktar B, Gulpinar M, Yegen C, Yegen B. *Biliary decompression reduced the susceptibility to ethanol induced ulcer in jaundiced rats* . Physiological research J.2002;51: 619-627.
- 5- Kamalaporn P, Sobhonslidsuk A, Jatcharala J, Atisook K, Rattanasiri S and Pramoolsinsap C. *Factors predisposing to peptic ulcer disease in asymptomatic cirrhotic patients*. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21(12): 1459.
- 6- Tanaka J, Yuda Y, Inouye S and Yamakawa T. *The role of nitric oxide in the gastric acid secretion induced by ischemia-reperfusion in the pylorus-ligated rat*. European Journal of Pharmacology. 2001; 424(1):69-74.
- 7- Ebrahimi F, Tavakoli S, Hajrasouliha A, Shafaroodi H , Sadeghpour H , Riasi K & et al. *Contribution of endogenous opioids and nitric oxide to papillary muscle contractive impairment in cholestatic rats*. European Journal of Pharmacology. 2005; 523(1-3):93-100.
- 8- Dehpour A R, Mania R, Amanlou M, Nahavandi A, Amanpour S, Bahadory m. *Naloxan is protective against indomethacin in induced gastric damage in cholestatic rats*. J Gastroenterology .1999; 34(2): 178-181.
- 9- Pugsley M K. *The diverse moleculer mechanisms responsible for the action of opioids on the cardiovascular system*. J Pharmacology.2002; 93(1):51-75 .
- 10- Nahavandi A, Mani AR, Homayounfar H, Akbari MR, Dehpour AR. *The Role of The Interaction Between Endogenous Opioids And Nitric Oxide In The Pathophysiology of Ethanol – Induced Gastric Damage In Colestatic Rats* . Fundamental And Clinical Pharmacology. 2001;15(3):181-187.
- 11- Canturk NZ, Canturk Z, Ozbilim G, Yenisey C. *Protective effect of vitamine E on gastric mucosal injury in rats with billiary obstructio* . Canadian Journal of Gastroenterology.2000;14(6):499-503.
- 12- Abbas Z, khan AH , Jafri SM, Hamid SS, Shah SH, Abid S & et al. *Duodenal erosions and ulcers in patients with pancreatobiliary obstruction*. Journal of Gastroenterology And Hepatology. 1997; 12(11): 703-6.
- 13- Vakhrushev I, Mufazdalova I.V. *Study of functional state of the hepatoilliary system in the dynamics of treatment of patients with peptic ulcer* . EKSP Klin Gastroentral. 2005;(2):44-8.