

## مروری بر آشالازی و درمان آن

دکتر جواد میکائیلی<sup>۱</sup>، دکتر مرتضی خطیبیان<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۲</sup>استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

#### زمینه و هدف

آشالازی شناخته شده ترین بیماری حرکتی مری است ولی علت ایجاد آن شناخته نشده است. علائم بیشتر از یافته های فیزیکی مشخص کننده بیماری هستند. روشهای درمانی مختلف شامل درمان دارویی، تزریق توکسین بوتولیسم، دیلاتاسیون پنوماتیک و جراحی است. هدف: بررسی روشهای تشخیصی و درمانی آشالازی که در حال حاضر در دسترس می باشند.

#### روش بررسی

جست و جوی مقالات تحقیقی و مروری در Medline انجام شد. ما همچنین مقالات تحقیقی مرکز خودمان (مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش) را در این مقاله مروری آوردیم.

#### یافته ها

تعیین شدت علائم بالینی و ازوفاگوگرام زماندار قبل و بعد از درمان در ارزیابی میزان موفقیت درمان مهم است. درمان دارویی، تزریق توکسین بوتولیسم، دیلاتاسیون پنوماتیک و کاردیومیوتومی به میزانهای مختلف در بهبود علائم بیماری مؤثر هستند و هر روشی فواید و محدودیتهای خاص خود را دارد اما دیلاتاسیون پنوماتیک و جراحی مؤثرترین روشهای درمانی هستند.

#### نتیجه گیری

در مورد روش درمان آشالازی اتفاق نظر کلی وجود ندارد. به اعتقاد ما دیلاتاسیون پنوماتیک در اغلب بیماران مبتلا به آشالازی بهترین روش درمانی بوده و تزریق توکسین بوتولیسم و جراحی را برای بیمارانی که دیلاتاسیون خطرناک بوده و یا به حد کافی مؤثر نمی باشد باید به کار برد.

**کلید واژه:** آشالازی، توکسین بوتولیسم، دیلاتاسیون پنوماتیک

گوارش / دوره ۱۱، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۵، ۱۶۷-۱۷۵

تاریخ پذیرش: ۸۵/۷/۱۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۵/۷/۱۰

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۵

#### زمینه و هدف

آشالازی شناخته شده ترین بیماری حرکتی مری است که حدود ۳۰۰ سال پیش تشخیص داده شد و در سال ۱۹۳۷، لندروم\* علت آن را عدم شل شدن کامل اسفنکتر تحتانی مری تشخیص داد و آن را آشالازی نامید. (۱)

میزان بروز بیماری در سفیدپوستان  $\frac{1}{1000}$  در سال و در سیاه پوستان کمتر است و در هر دو جنس به طور یکسان دیده می شود. شیوع فAMILIAL آن نیز گزارش شده است که در این موارد اغلب در کودکان دیده می شود و ممکن است همراه اختلالاتی در سایر اعضا، نظیر عدم ترشح اشک و

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد  
تلفن و نمابر: ۸۸۰۱۲۹۹۲

E-mail: mikaeili@ams.ac.ir

کاهش ترشحات آدرنال باشد. (۲ و ۳)

اتیولوژی آشالازی مشخص نیست؛ علت ویروسی برای آن عنوان شده ولی با میکروسکوپ الکترونی ویروسی یافت نشده است. علل ژنتیکی و خودایمنی نیز در این بیماری مطرح است و آنتی بادی بر ضد شبکه مینتریک (Myenteric plexus) و همچنین HLADQB1 و HLADQA1 در این بیماران بیشتر از گروه کنترل بوده است. (۳)

آشالازی با عدم شل شدن کامل اسفنکتر تحتانی به دنبال عمل بلع و فقدان پرستالسیس در عضلات صاف تنه مری نشان داده می شود. فشار استراحت اسفنکتر تحتانی مری نیز در اغلب موارد بالا می رود.

این بیماری در صورتی که شدت دامنه انقباضات همزمان و غیر پرستالتیک تنه مری بیشتر از ۶ mmHg باشد، Vigorous achalasia نامیده می شود. اختلال عملکرد عضلات، ثانویه به اختلالات عصبی

\* Lendrum

نمره دهی بر اساس ۵ علامت اصلی بیماری، برای بیان نمره کلی علائم به شرح زیر تعریف شد:

علائم	هر وعده غذایی	روزانه	هفتگی	هیچ‌گاه
دیسفاژی به جامدات	۳	۲	۱	۰
دیسفاژی به مایعات	۳	۲	۱	۰
رگورژیتاسیون اکتیو	۳	۲	۱	۰
علائم	روزانه	هفتگی	ماهانه	هیچ‌گاه
رگورژیتاسیون پاسیو	۳	۲	۱	۰
درد قفسه سینه	۳	۲	۱	۰

در یک مطالعه در مرکز ما ۳۶۴ بیمار شامل ۱۹۵ مرد (۵۳/۵٪) و ۱۶۹ زن (۴۶/۵٪) با متوسط سنی ۳۸ سال مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه مدت زمان متوسط وجود علائم از شروع آنها تا مراجعه به مرکز ما ۵/۴ سال بود که طولانی‌تر از مطالعات دیگر نظیر مطالعه اکارت\* (۴/۷ سال) است. بیشترین علامت بیماران، دیسفاژی به جامدات ۹۹/۴٪ بود و پس از آن دیسفاژی به مایعات، رگورژیتاسیون اکتیو و پاسیو و درد قفسه سینه قرار داشتند.

#### تشخیص

علائم بالینی و سیر آنها نقشی اساسی در تشخیص بیماری آشالازی دارند. هر گاه بیمار، خصوصاً فردی جوان، با دیسفاژی نسبتاً طولانی (حدود ۶ ماه یا بیشتر) مراجعه می‌کند که این دیسفاژی با استرسهای عصبی و غذا خوردن با عجله بیشتر و با تغییر وضعیت مانند صاف نشستن کمتر می‌شود، باید به فکر آشالازی باشیم و با انجام رادیوگرافی، آندوسکوپی و مانومتری تشخیص را مسجل نماییم. (۴)

رادیوگرافی بلع باریم زیر فلوروسکوپی، روش مناسبی جهت تشخیص آشالازی است. فقدان پرستالسیس در تنه مری منجر به عدم تخلیه کامل مری می‌شود و حتی باریم با انقباضات ثالثیه (nonpropulsive tertiary contraction) به بالا و پایین حرکت می‌کند. اسفنکتر تحتانی مری نیز به طور متناوب باز می‌شود ولی این شل‌شدگی کامل نیست و هماهنگی لازم با عمل بلع را ندارد.

یافته‌های شاخص، شامل: ۱- دیلاتاسیون مری، ۲- تأخیر در تخلیه مری، ۳- سطح مایع و هوا در مری و ۴- نبود حباب هوا در معده می‌باشند. دیلاتاسیون در انتهای تنه مری و تنگی با جدار صاف در محل اسفنکتر تحتانی باعث ایجاد منظره منقار پرندگان (Bird's Beak) می‌شود (شکل‌های ۱ و ۲).

باید خاطر نشان کرد که در اوایل بیماری ممکن است هیچ‌کدام از موارد فوق پیدا نشود، در این صورت انجام ازوفالوگرافی زیر فلوروسکوپی و

\* Eckardt

است که به علت کاهش گانگلیون‌های مهاری غیرآدرنرژیک غیرکولینرژیک (NANC) در عضلات صاف انتهای مری ایجاد می‌شود. صدمه به نورون‌های مهاری باعث عدم شل شدن اسفنکتر تحتانی مری می‌شود. نتیجه این نوروپاتی کاهش ساخت نوروترانسمیترهای مهاری نظیر اکسید نیتریک (NO) و پپتید وازواکتیو روده‌ای (VIP) است. کله‌سیستوکینین (CCK) با اثر تحریکی بر روی سلول‌های گانگلیونی مهاری جدار مری باعث شل شدن اسفنکتر تحتانی و از طرف دیگر با تحریک مستقیم عضلات صاف باعث انقباض اسفنکتر تحتانی می‌شود. برآیند این اثرات، به علت شدیدتر بودن اثر بر روی گانگلیون مهاری، باعث شل شدن اسفنکتر تحتانی مری می‌شود. در بیماران آشالازی به علت از بین رفتن گانگلیون مهاری، اثر مستقیم CCK بر روی ماهیچه‌های صاف باعث انقباض LES می‌شود.

#### علائم بالینی

علائم و شکایتهای بیمار (symptoms) بیش از یافته‌های بالینی (signs) به تشخیص بیماری کمک می‌کند. (۱)، دیسفاژی، رگورژیتاسیون، درد قفسه سینه و کاهش وزن، علائم عمده بیماری هستند که مدت زمان وجود علائم از شروع بیماری تا مراجعه به مراکز ارجاعی معمولاً از چند ماه تا چند سال (به طور متوسط دو سال) طول می‌کشد.

دیسفاژی به جامدات در تمام بیماران و دیسفاژی به مایعات در اغلب بیماران دیده می‌شود. معمولاً بیماران جهت کاهش دیسفاژی مانورهایی مانند بلند کردن دست به بالای سر، صاف کردن پشت و یا ایستادن انجام می‌دهند. (۴)

رگورژیتاسیون دو نوع است: اکتیو و پاسیو. نوع اکتیو آن زودتر و زمانی که هنوز مری دیلاته نشده است، ایجاد می‌شود و پس از بلع، غذا به علت گیر کردن در بالای اسفنکتر تحتانی مری خودبه‌خود و یا با تحریک حلق برگردانده می‌شود. نوع پاسیو آن به علت وجود مقادیر زیادی غذا و مایع داخل مری، که دیلاته شده است، به وجود می‌آید. این محتویات در زمان دراز کشیدن یا خوابیدن فرد بالا می‌آید و منجر به سرفه شبانه و در برخی موارد عفونتهای ریوی می‌شود. (۵)

درد قفسه سینه در اغلب بیماران دیده می‌شود که با خوردن آب ولرم تسکین پیدا می‌کند ولی آب یخ باعث تشدید آن می‌شود و معمولاً علت آن اسپاسم‌های تنه مری است.

احساس سوزش پشت جناغ نیز می‌تواند به علت داشتن سابقه ریفلاکس معده به مری به همراه آشالازی خفیف (شروع بیماری آشالازی) باشد و یا به علت تخمیر مواد غذایی و ساخته شدن اسید لاکتیک در مری ایجاد شود. (۴)

جهت ارزیابی شدت بیماری بر اساس علائم بالینی، در مرکز ما (مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد در بیمارستان شریعتی) یک سیستم

## مروری بر آشنالازی و درمان آن

یافته‌های مانومتری در آشنالازی عبارتند از:

- ۱- فقدان پرستالسیس در تنه مری ۲- انقباضات غیرپرستالتیک
- همزمان تنه مری ۳- عدم شل شدن کامل اسفنکتر تحتانی به دنبال بلع
- ۴- افزایش فشار پایه اسفنکتر تحتانی مری در ۹۰-۵۵٪ بیماران
- ۵- افزایش فشار پایه داخل مری (شکل ۵).

### آندوسکوپی

آندوسکوپی نیز می‌تواند هم به تشخیص آشنالازی کمک نماید و مهمتر از آن ضایعات و تشخیص‌های دیگری را که ممکن است آشنالازی اولیه را تقلید نمایند، رد کند، هم مخاط مری را قبل از درمان بررسی کند.

یافته‌های آندوسکوپی عبارتند از:

- ۱- احتباس غذا و بزاق.
  - ۲- دیلاتاسیون و آتونی تنه مری.
  - ۳- اریتم و زخم‌های سطحی مخاط مری و گاهی پلاک‌های سفید کاندیدیا که باید قبل از دیلاتاسیون پنوماتیک درمان شوند.
  - ۴- نمای سرسوزنی (pinpoint) اسفنکتر تحتانی مری که با تزریق هوا باز نمی‌شود ولی با فشار ملایم آندوسکوپ باز می‌شود.
- هرگونه فشار زیاد جهت باز کردن اسفنکتر تحتانی مری باید شک به بیماری‌های دیگر یا آشنالازی ثانویه را ایجاد کند. (۶)، آندوسکوپی ممکن است در شروع بیماری هیچ‌گونه یافته‌ای نداشته باشد و کمکی نکند. (۴)

### تشخیص افتراقی

اسپاسم منتشر مری\* : وجود امواج طبیعی پرستالتیک در بین امواج همزمان غیر پرستالتیک و شل شدن کامل اسفنکتر تحتانی مری تفاوت آن با آشنالازی است.

انسداد مزمن و کاذب روده‌ای و اختلال بعد از واگوتومی. (۷)

بیماری شاگاس\*\* که توسط تریپانما کروزوی و از طریق پشه منتقل می‌شود. فاز حاد آن از بی‌علامتی تا سپسیس و مرگ می‌باشد و فاز مزمن آن که درگیری سلول‌های اتونوم گانگلیون‌های قلب و دستگاه تنفسی و گوارشی و ادراری است، در دستگاه گوارش بیشتر از همه مری، دوازدهه و کولون را درگیر می‌کند و با آزمایش سرولوژی فیکس‌اسیون کمپلمان یا PCR تشخیص داده می‌شود. (۸)، درمان مری در بیماری شاگاس مشابه درمان آشنالازی اولیه است و پاسخ آن به درمان نیز مانند آشنالازی است.

تشخیص افتراقی دیگر پسودوآشنالازی است که در زمینه تومورها ایجاد می‌شود. (۷)

علائم کوتاه‌مدت، کاهش وزن سریع و سن بیش از ۵۰ سال هشداردهنده هستند. آدنوکارسینوم معده شایعترین نوع بدخیمی است که ایجاد پسودوآشنالازی می‌کند.

\* Diffuse esophageal spasm

\*\* Chagas disease



شکل ۲: یافته‌های رادیوگرافیک در آشنالازی



شکل ۱: یافته‌های رادیوگرافیک در آشنالازی

مشاهده نحوه پرستالسیس در تنه مری و شل شدن اسفنکتر تحتانی آن کمک‌کننده خواهد بود. ضمناً می‌توان از ازوفاگوگرافی زماندار، کمک گرفت. در این روش پس از بلع باریوم (۲۰۰-۱۰۰ cc) با اندازه‌گیری ستون باریوم به جامانده و قطر مری در زمانهای ۱، ۳ و ۵ دقیقه، مقدار باریوم باقیمانده را محاسبه می‌نمایند. این روش می‌تواند هم برای تشخیص و هم برای تعیین سیر بهبود بیماری انجام گیرد (شکل‌های ۳ و ۴). (۶)



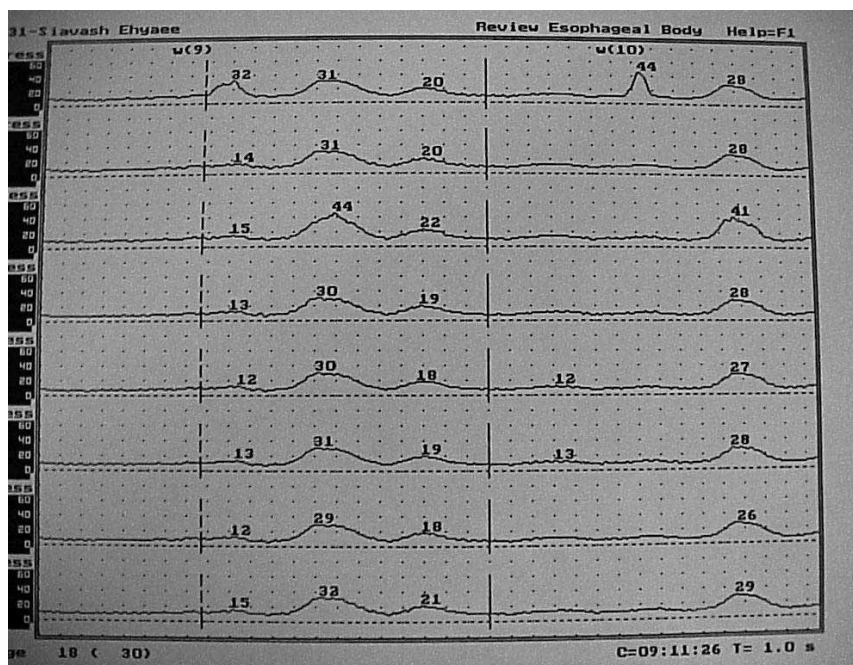
شکل ۴: یافته‌های ازوفاگوگرام زماندار آشنالازی



شکل ۳: یافته‌های ازوفاگوگرام زماندار آشنالازی

### مانومتری

مانومتری روش تشخیصی دیگری است که یافته‌های آن نظیر فقدان پرستالسیس در تنه مری، افزایش فشار اسفنکتر تحتانی مری و شل‌نشدن کامل آن به تشخیص کمک می‌کند. باید توجه داشت که مانومتری بیشتر در مراحل ابتدایی بیماری که هنوز دیلاتاسیون مری وجود ندارد، کمک‌کننده است. (۵)، ولی در مراحل پیشرفته که می‌توان آشنالازی را با رادیوگرافی و آندوسکوپی تشخیص داد، کمک بیشتری نمی‌کند؛ مگر اینکه اهداف پژوهشی مدنظر باشند.



شکل ۵: یافته‌های مانومتري در آشالازی

دیلتازام و وراپامیل، ترکیبات نیتراتی مانند نیتروگلیسیرین یا ایزوسورباید دی‌نیترات (۵ تا ۱۰ میلی‌گرم) به صورت زیربانی (۱۰ تا ۳۰ دقیقه قبل از غذا) و یا به صورت خوراکی (۳۰ تا ۴۰ دقیقه قبل از غذا) مصرف می‌شوند. عوارض نیترات‌ها شامل سردرد و افت فشارخون در یک سوم بیماران بروز می‌کند.

نیفدیپین (۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم)، به مدت ۶ تا ۱۸ ماه در رفع علائم بیماران تا ۷۰٪ کمک می‌نماید.

عوارض دارویی نظیر سردرد، گرگرفتگی، گیجی، ادم محیطی و افت فشارخون، استفاده از آن را محدود می‌نماید. (۹)

داروها عمدتاً در شروع بیماری مؤثرتر هستند و با پیشرفت بیماری اثر آنها کم می‌شود. در مواردی که بیمار بسیار لاغر و بیماری پیشرفته است و درمان تهاجمی خطرناک می‌باشد، شاید چند هفته درمان دارویی وضعیت بیمار را بهبود بخشد و برای درمان‌های دیگر آماده نماید. (۹)

داروی دیگری به نام سیلدنافیل (Sildenafil) از طریق مهار آنزیم فسفودی‌استراز تیپ ۵ موجب افزایش غلظت اکسید نیتریک در پایانه‌های عصبی می‌شود و باعث شل شدن عضلات صاف می‌گردد. به علت عوارض زیاد دارو مصرف آن محدود است. (۱۰)

#### تزریق سم بوتولینوم

این سم پایانه‌های عصبی کولینرژیک را در اعصاب اتونوم مسدود می‌نماید و آزاد شدن استیل کولین از انتهای اعصاب کولینرژیک را مهار

\* Anorexia Nervosa

تومورهای پانکراس، ریه، کبد و پروستات و لنفوم علل دیگر پسودوآشالازی می‌باشند. بیماری‌های دیگر نظیر: آمیلوئیدوز، گاستروآنتریت اتوزینوفیلیک، سارکوئیدوز، کیست کاذب پانکراس، نوروفیبروماتوز و سندرم کمبود گلوکوکورتیکو استروئید فامیلی، علل نادر ایجاد پسودوآشالازی هستند. (۷)

برخی از بیماران با تشخیص بی‌اشتهایی عصبی\* نیز می‌توانند دچار آشالازی باشند. (۵)

#### درمان

چهار روش درمانی برای آشالازی وجود دارد که تمام آنها در جهت کاهش فشار اسفنکتر تحتانی مری و تخلیه آن است (۶):

- ۱- دارو درمانی
- ۲- تزریق سم بوتولینوم
- ۳- دیلاتاسیون پنوماتیک
- ۴- کاردیومیوتومی

#### درمان دارویی

عمدتاً این نوع درمان خیلی مؤثر نیست و به طور موقت به کار می‌رود. داروها باعث شل شدن اسفنکتر تحتانی مری و تسکین موقت علائم در ۷۰٪ بیماران می‌شوند. (۹)

بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم مانند نیفدیپین (۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم)،



می‌کند. (۱۱)

در سال ۱۹۹۴ برای اولین بار پاسریچا\* آن را برای بیماری آشلازی تجویز نمود و بهبود بیماری را نشان داد. (۱۲)، در حال حاضر سم بوتولینوم (BT) با دو نام تجارتي Botox و Dysport وجود دارد. ویال نوع Botox ۱۰۰ واحدی و نوع Dysport ۵۰۰ واحدی است. (۱۳ و ۱۴)

در مطالعه‌ای، ۱۰۰ واحد Botox و ۲۵۰ واحد Dysport تأثیر مشابهی در بهبود بیماران نشان دادند. (۷)، روشهای مختلفی جهت تزریق استفاده می‌شود ولی معمولاً ۸۰ تا ۱۰۰ واحد Botox و یا ۲۰۰ تا ۴۰۰ واحد Dysport به ۴ قسمت تقسیم می‌گردند و هر قسمت در یک ربع انتهایی مری روی عضلات اسفنکتر تحتانی مری (LES\*\*\*) تزریق می‌شود. یک ویال Dysport را می‌توان با ۴ cc سالین نرمال رقیق کرد و ۵۰ تا ۱۰۰ واحد در هر ربع LES تزریق نمود.

#### اندیکاسیون تزریق سم بوتولینوم (BT):

- ۱- افراد مسن و یا کسانی که دچار ناراحتی پیشرفته قلبی یاریوی هستند و در آنها خطر عمل جراحی کاردیومیوتومی یا جراحی در صورت ایجاد پرفوراسیون (هنگام دیلاتاسیون) زیاد است. در این افراد می‌توان از BT استفاده نمود و در صورت نیاز آن را تکرار کرد. (۱۵)
  - ۲- بیمارانی که دیر مراجعه کرده‌اند و مری آنها شدیداً متسع است (sigmoid esophagus). (۱۶)
  - ۳- افرادی که به علت آشلازی طولانی مدت و درمان نشده سوء تغذیه شدید دارند.
  - ۴- بیمارانی که در بالای LES دیورتیکول اپی‌فرنیک دارند.
  - ۵- افرادی که دچار Vigorous Achalasia هستند یعنی دامنه انقباضات تنه مری بیش از ۶ mmHg می‌باشد. این افراد به خوبی به سم بوتولینوم پاسخ می‌دهند.
  - ۶- افرادی که حاضر به قبول خطر پرفوراسیون هنگام درمان به روش دیلاتاسیون پنوماتیک یا عوارض عمل جراحی کاردیومیوتومی نباشند.
  - ۷- برخی مطالعات نشان داده است که تزریق سم بوتولینوم قبل از درمان، دیلاتاسیون پنوماتیک (PD) می‌تواند اثر آن را بیشتر نماید که مطالعه‌ای که در مرکز ما (مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد) انجام شد، این موضوع را اثبات می‌نماید. (۱۷)
- به‌طور کلی تزریق سم بوتولینوم در حدود ۶۰٪ بیماران برای مدت کمتر از یک سال مؤثر است؛ و تزریق دوباره آن در ۵۰٪ افرادی که به درمان پاسخ داده‌اند ولی علائمشان مجدداً عود نموده است، برای کمتر از یک سال دیگر مفید خواهد بود.

در مطالعه‌ای در افراد با خطر زیاد جهت دیلاتاسیون، سم بوتولینوم در ۳۰٪ بیماران تا یک سال مؤثر بود و تزریق مجدد پس از عود فقط در ۱۷٪

آنها مؤثر واقع شد؛ در حالی که انجام دیلاتاسیون پنوماتیک پس از عود، در ۸۰٪ بیماران مؤثر واقع گردید که در هر دو گروه عوارضی نداشت. (۱۸)

در مطالعه دیگری که در مرکز ما انجام گرفت و بیماران به‌طور تصادفی، در دو گروه تحت درمان با سم بوتولینوم (BT) یا دیلاتاسیون پنوماتیک (PD) قرار گرفتند، در گروه BT با یک نوبت تزریق ۱۵٪ بیماران و با تکرار تزریق ۶۰٪ بیماران در طول یک سال در مرحله بهبود ماندند؛ در حالی که این رقم در گروه PD با یک نوبت درمان ۵۳٪ و با تکرار درمان ۱۰۰٪ بود. به عبارتی یک نوبت PD تأثیری معادل دو نوبت BT داشت.

عوارض سم بوتولینوم بسیار کم است ولی گزارشهایی از درد قفسه سینه تا چند روز پس از تزریق در ۲۵٪ (۲)، سوزش سردل در ۵٪ (۱۴) و به ندرت بثورات جلدی وجود دارد. (۱۴)، همچنین ممکن است در صورت نیاز به عمل جراحی، انجام آن به علت ایجاد لایه‌های چسبنده در جدار مری، مشکل باشد.

#### اسکلروتراپی در درمان آشلازی

مطالعات مختلفی با تعداد کم بیمار انجام شده است که فقط در یک مطالعه با ۱۴ بیمار، اثر اسکلروتراپی و تزریق pilodocanol با غلظت ۱٪ داخل اسفنکتر تحتانی مؤثر بوده و مطالعات دیگر آن را تأیید نکرده است، لذا این روش در حال حاضر برای بیماران توسط متخصصین توصیه نمی‌شود. (۱۹)

#### دیلاتاسیون پنوماتیک

اساس درمان با دیلاتاسیون پنوماتیک، کاهش فشار اسفنکتر تحتانی از طریق ایجاد پارگی در الیاف عضلانی است. دیلاتاسیون با بالونهای استاندارد نظیر Rigidflex با قطر ۳، ۳/۵ و ۴ سانتی‌متر انجام می‌گیرد. (۱)

تکنیکهای مختلفی در مورد سرعت باد کردن بالون، فشار پرشدگی هوا و زمان دیلاتاسیون وجود دارند که مشخص نیست آیا تغییری در نتیجه ایجاد می‌نمایند یا خیر. (۲۰)

می‌توان دیلاتاسیون را به‌صورت سرپایی با تجویز داروهای خواب‌آور و مسکن انجام داد. بیمارانی که دیلاتاسیون شدید مری و احتباس غذا و مایعات در داخل آن دارند، بهتر است چند روز قبل از دیلاتاسیون از رژیم مایعات صاف استفاده کنند.

#### روش انجام دیلاتاسیون

ابتدا آندوسکوپ داخل مری و معده می‌شود، سیم راهنمای \*\*\* ابتدا ۰/۳۵ اینچی از طریق کانال آندوسکوپی عبور داده می‌شود و داخل

\* Pasricha

\*\* Lower Esophageal Sphincter

\*\*\* guide wire

و همراه رگورژیتاسیون یا کاهش وزن نیست.

پاسخ متوسط: دیسفاژی بیشتر از یک بار در هفته که کمتر از ۳ دقیقه طول می کشد و همراه رگورژیتاسیون یا کاهش وزن نیست.

پاسخ ضعیف: دیسفاژی بیش از یک بار در هفته همراه رگورژیتاسیون و کاهش وزن.

پاسخ به درمان: در مردان جوان و اشخاصی که فشار بالای LES (بیش از ۱۰ mmHg) بعد از دیلاتاسیون داشته باشند، پاسخ درمانی درازمدت کمتر خواهد بود.

یک ماه پس از دیلاتاسیون، در صورتی که باریم ازوفاگورافی زماندار انجام شود و تخلیه باریم پس از ۵ دقیقه کمتر از ۵۰٪ ستون آن باشد، عود بیماری و شکست درمانی بیشتر خواهد بود. (۲۵)

### عوارض دیلاتاسیون

مهمترین عارضه دیلاتاسیون، پرفوراسیون مری است که البته میزان مرگ و میر ناشی از آن بسیار اندک است. بیشتر مطالعات میزان پرفوراسیون را بین ۱ تا ۵٪ گزارش کرده اند. در مطالعه ای در مرکز ما، میزان پرفوراسیون کمتر از ۲٪ گزارش شد (۲ مورد از ۱۴۰ بیمار). (۲۵)، در مطالعه بزرگتری که بر روی ۳۴۸ بیمار انجام شد، ۳ مورد پرفوراسیون با بالون ۳/۵ وجود داشت و هیچ کدام از بیماران که برایشان از بالون ۳ استفاده شده بود، پرفوراسیون نداشتند.

۲ مورد از ۳ بیمار با درمان نگهدارنده طبی بهبود یافتند. (۲۰) دیلاتاسیون در کودکان نیز عارضه چندانی ندارد. در مطالعات مختلف میزان عارضه بسیار کم گزارش شده است و در مرکز ما در ۳۹ مورد دیلاتاسیون در کودکان هیچ موردی از پرفوراسیون دیده نشد. (۲۴)

به علت عارضه پرفوراسیون، تمام بیماران به مدت ۴ تا ۶ ساعت تحت نظر قرار می گیرند و در صورتی که درد مداوم قفسه سینه داشته باشند که ممکن است با بلع و تنفس تشدید شود و یا آمفیزم زیرجلدی لمس شود، با بلع کمی ماده حاجب نظیر گاستروگرافین و در صورت مشکوک بودن کمی باریم رقیق، تشخیص پرفوراسیون داده می شود. بیمارانی را که پرفوراسیون کوچک دارند و معمولاً شواهدی از شوک سپتیک و خونریزی ندارند، می توان با درمانهای حمایتی نظیر آنتی بیوتیک وسیع الطیف، گذاشتن لوله مری-معده و مکش ترشحات و کنترل بیمار از نظر عفونت درمان کرد؛ در غیر این صورت بیمار باید تحت عمل جراحی قرار گیرد. (۲۶)

از عوارض دیگر دیلاتاسیون، خونریزی و ریفلاکس است. خونریزی معمولاً خفیف است و نشان دهنده موفقیت در دیلاتاسیون می باشد و

معده قرار می گیرد، سپس آندوسکوپ خارج می گردد و بالون روی سیم راهنما عبور داده می شود. بالون را که معمولاً ۱۰ سانتی متر طول بالون دیلاتاتور آن است، زیرفلورسکوپی و یا زیر دید آندوسکوپی طوری قرار می دهیم که LES در وسط بالون قرار گیرد. فشار پرشدگی هوا معمولاً از ۳۶۰ mmHg (۷ PSI) تا ۷۷۵ mmHg (۱۵ PSI) از چند ثانیه تا یک دقیقه متغیر است. در مطالعه ای که در مرکز ما انجام شد، باد کردن بالون با سرعت کم، پارگی کمتری در مری ایجاد نمود. (۲۰)، روشهای مختلفی جهت دیلاتاسیون استفاده می شود که شاید بهترین آنها graded pneumatic dilation دیلاتاسیون پنوماتیک درجه بندی شده باشد که ابتدا از بالون ۳ سانتی متری شروع می شود و در صورت عود از بالون ۳/۵ و در صورت عود مجدد از بالون ۴ سانتی متری استفاده می گردد. در صورت عدم پاسخ مناسب، عمل جراحی کاردیومیوتومی انجام می گیرد. ولی برخی بیماران ترجیح می دهند که کماکان از بالون استفاده نمایند. کاداکیا\* و همکاران نشان دادند که در این روش در ۶۲، ۷۹ و ۹۳٪ بیماران با استفاده از بالون ۳، ۳/۵ و ۴ به مدت ۴ سال بهبودی حاصل شد (۲۱) ولی کیم\*\* و همکاران تفاوتی بین بالونهای مختلف و نتیجه نهایی پیدا نکردند؛ البته تعداد بیماران آنها بسیار کم بود. (۲۲)

در مطالعه ای که در مرکز ما انجام شد، نتایج خوبی در ۹۰٪ بیماران، حتی در آنهایی که میوتومی شده بودند، حاصل شد. (۲۰) در مطالعه دیگری که با تعداد زیاد بیمار (۲۶۲ بیمار) در بیمارستان دکتر شریعتی انجام شد، در ۶۲ بیمار بالون ۳/۵ و در صورت عود بالون ۴ سانتی متری استفاده شد و در ۲۰۰ بیمار در صورت عود، به ترتیب بالون ۳/۵، ۳ و ۴ سانتی متری مورد استفاده قرار گرفت. بهبودی در دو گروه در مدت ۶ ماه ۸۳ و ۷۵٪ بود ولی پس از ۳۰ ماه به ۶۰ و ۵۷٪ کاهش یافت. دیلاتاسیون مجدد تا ۸۸ و ۸۹٪ بهبودی ایجاد می کرد. (۲۰)

گزارشهای کمی در مورد دیلاتاسیون در کودکان وجود دارد. در مطالعه انجام شده توسط بابو\*\*\* (۲۳)، ۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند (۲) که در ۳ بیمار دیلاتاسیون به طور اولیه و در ۲ بیمار پس از عمل کاردیومیوتومی انجام شد. در ۳ بیمار اول نتیجه خوب بود ولی فقط در یکی از ۲ بیمار دیگر نتیجه خوبی حاصل شد. در مرکز ما، ۲۵ کودک مبتلا به آشالازی با سن متوسط ۹/۲۵ سال به مدت ۳۷ ماه پیگیری شدند. در ۱۲ بیمار یک بار، در ۱۲ بیمار دوبار و در یک بیمار سه بار دیلاتاسیون انجام شد. بر اساس روش امتیازدهی Vantrappen، ۶۴٪ بیماران پاسخ عالی، ۸٪ پاسخ خوب و ۲۴٪ پاسخ متوسط به درمان داشتند. (۲۴)

### روش امتیازدهی Vantrappen

پاسخ عالی: بهبودی کامل علائم پس از درمان.

پاسخ خوب: دیسفاژی یا درد گاهگاهی (کمتر از یک بار در هفته) و کوتاه مدت و توقف غذا داخل مری که حداکثر ۲ تا ۳ دقیقه طول می کشد

\* Kadakia  
\*\* Kim  
\*\*\* Babu

معمولاً در موارد انسداد بسیار شدید مری، وجود سرطان همزمان در آن و گاه در صورت ایجاد پرفوراسیون ناشی از دیلاتاسیون لازم می‌شود.

**درمان جراحی یا غیر جراحی:** به طور کلی مطالعات مداخله‌گر آینده‌نگری در مورد مقایسه دو روش درمانی دیلاتاسیون پنوماتیک و میوتومی وجود ندارد اما در مطالعات گذشته‌نگری که در این زمینه صورت گرفته، اثرات درازمدت این دو روش تقریباً یکسان گزارش شده است؛ (۳۱)، اگر چه در بعضی مطالعات تأثیر درازمدت میوتومی بیشتر بوده است.

باید این نکته را یادآور شد که برای باقی ماندن اثرات درمانی در طول چند سال معمولاً چند نوبت دیلاتاسیون لازم است ولی این نتیجه با یک بار جراحی خوب ممکن است حاصل شود؛ هر چند دیلاتاسیون هزینه کمتری دارد، بدون بیهوشی عمومی انجام می‌شود و یک روش درمانی تقریباً سرپایی است. در انتخاب روش درمان، عامل بعدی امکانات مرکزی است که بیمار جهت درمان به آن مراجعه می‌کند. در چنین مرکزی اگر جراح باتجربه‌ای در زمینه انجام میوتومی لاپاروسکوپیک وجود داشته باشد، ممکن است اولین توصیه درمانی انجام میوتومی باشد، در حالی که در اکثر مراکز مخصوصاً در کشور ما چنین امکانی وجود ندارد. به اعتقاد ما دیلاتاسیون می‌تواند اولین اقدام درمانی باشد و جراحی را در کسانی که به این درمان پاسخ نمی‌دهند، یعنی علائم آنها بعد از دیلاتاسیون خوب نمی‌شود یا بعد از بهبود اولیه بیشتر از دو نوبت در فاصله کمتر از سه ماه عود می‌کند، توصیه می‌کنیم.

**عوارض آشنالازی:** عوارض آشنالازی به دلیل احتباس مواد در مری به وجود می‌آید. این امر منجر به رشد باکتریها در مری می‌گردد و ترکیبات حاصل از تجزیه و تخمیر مواد توسط میکروارگانیسم‌ها، منجر به ازوفازیتی می‌شود و گاه عفونتهای قارچی مانند کاندیدا نیز در مری اضافه می‌گردد.

مهمترین پیامد احتباس مواد در مری، آسپیراسیون محتویات آن به راههای هوایی است؛ به طوری که ۳۰٪ بیماران دچار این عارضه می‌شوند و سرفه شبانه را ذکر می‌کنند. گاهی مواد احتباس یافته در مری که معمولاً حاوی باکتریهای زیادی است به داخل راههای هوایی آسپیره می‌گردند و باعث ایجاد عفونت ریوی می‌شوند. (۱)

عارضه مهم دیگر آشنالازی بروز سرطان مری است. در حال حاضر نقش آشنالازی در ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی \*\*\* مری به خوبی اثبات شده است. به نظر می‌رسد استاز مزمن، تحریک مخاط و رشد بیش از حد باکتریها و ایجاد مواد کارسینوژن توسط آنها از عوامل زمینه‌ساز ایجاد سرطان می‌باشند.

خونریزی شدیدی که احتیاج به تزریق خون داشته باشد، بسیار نادر است. مواردی از ایجاد دیورتیکول اپی‌فرنیک و هماتوم داخل جداری نیز گزارش شده است. (۲۷)

ریفلاکس معده به مری ناشی از دیلاتاسیون بسیار نادر است و در برخی گزارشها بین ۱ تا ۲٪ گزارش شده است. (۲۸)

دردهای شدید و گذرا که مداوم نیستند، در ۱۵٪ بیماران طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از دیلاتاسیون گزارش شده‌اند که خودبه‌خود یا با مصرف آب ولرم از بین می‌روند علت ایجاد این دردها، اسپاسم عضلات صاف مری است.

**ازوفاگومیوتومی:** هدف از درمان جراحی آشنالازی کاهش فشار اسفنکتر تحتانی مری به حدی است که دیسفاژی بیمار را برطرف کند اما منجر به برگشت محتویات معده به مری نشود. اولین بار در سال ۱۹۱۳، هیلر\* چگونگی انجام این عمل جراحی را تشریح کرد که طی آن تحت عمل لاپاروتومی یا توراکوتومی، فیبرهای عضلانی اسفنکتر تحتانی مری در قسمت قدامی و خلفی میوتومی شدند. (۱)، امروزه برای جلوگیری از عارضه ریفلاکس، میوتومی همراه فوندوپلیکاسیون انجام می‌شود. در یک مطالعه میزان عارضه ریفلاکس پس از انجام میوتومی به تنهایی بر روی ۱۴۶ بیمار، ۶/۶۳٪ و با انجام میوتومی و فوندوپلیکاسیون در ۳۰ بیمار فقط ۳/۲۷٪ بود. (۲۹)

در سالهای اخیر اعمال جراحی لاپاروسکوپیک یا توراکوسکوپیک به تدریج جایگزین اعمال جراحی باز شده و به عنوان روش انتخابی در درمان جراحی آشنالازی مطرح گردیده‌اند. این روشها به اندازه اعمال جراحی باز مؤثرند و کوتاه بودن زمان بستری در بیمارستان و غیبت از کار، از دست دادن خون کمتر در زمان جراحی، استفاده کمتر از داروهای مسکن تزریقی و کاهش عوارض مربوط به شکاف جراحی، از محاسن این روشها به شمار می‌روند. در مطالعه‌ای، عمل میوتومی لاپاروسکوپیک بر روی ۱۸ بیمار مبتلا به آشنالازی صورت گرفت. ۹ بیمار یک روز پس از جراحی شروع به مصرف مایعات کردند و بقیه بیماران روز سوم پس از جراحی توانستند رژیم مایعات را تحمل کنند. متوسط زمان بستری این بیماران در بیمارستان ۵ روز بود. (۳۰)

در مطالعه‌ای که وگت\*\* و همکاران انجام دادند، در طول سالهای ۱۹۹۳ تا ۱۹۹۷ بیست بیمار مبتلا به آشنالازی را با روش میوتومی لاپاروسکوپیک درمان کرده و تحت نظر قرار دادند هجده بیمار بهبودی کامل از نظر دیسفاژی داشته و کمتر از یک مورد علائم ریفلاکس در هر ماه داشتند. (۳۰)

در برخی موارد مقاوم به درمان که بیماران به دیلاتاسیون و میوتومی پاسخ نمی‌دهند، نیاز به انجام جراحیهای وسیعتر می‌باشد. این جراحیها شامل برداشتن مری به همراه بالا کشیدن معده یا جایگزینی قسمتی از کولون عرضی یا روده کوچک به جای آن است و انجام آنها

\* Heller  
\*\* Vogt  
\*\*\* Squamous Cell Carcinoma

بیماران دیلاتاسیون پنوماتیک را که یک روش درمانی مؤثر، کم‌خطر و نسبتاً کم هزینه می‌باشد می‌توان به عنوان اولین روش درمانی به کار برد. تزریق توکسین بوتولیسم در افرادی که خطر پرفوراسیون مری در زمان دیلاتاسیون زیاد بوده یا در صورت ایجاد پرفوراسیون ریسک جراحی بالایی دارند توصیه می‌شود. روش جراحی رانیز در بیمارانی که به دیلاتاسیون پنوماتیک پاسخ مناسبی نمی‌دهند توصیه می‌کنیم.

ساندلر\* و همکاران در یک مطالعه بر روی ۱۰۶۲ بیمار آشالازی با متوسط سنی ۵۷/۲ سال، دریافتند که سرطان مری در ۲۴ بیمار رخ داده و متوسط سن بروز آن ۷۱ سال بوده است. در این مطالعه میزان کلی بروز سرطان مری در میان بیماران آشالازی ۰/۱۵٪ گزارش شده است. (۳۲)

### نتیجه‌گیری

روشهای درمانی مختلفی در مورد آشالازی وجود دارد که هر کدام مزایا و عوارض خاص خود را دارند ولی با بررسی مقالات و کارهای تحقیقاتی مختلفی که انجام شده می‌توان نتیجه گرفت که در اغلب

\* Sandler

## References

- 1- Lendrum FC. Anatomic Feature of the cardiac orifice of the stomach with special reference to cardiospasm. *Arch Intern Med* 1937; 59: 474-8.
- 2- Yuksel B, Braun R, Topaloglu AK, Mungan NO, Ozer G, Huebner A. Three children with triple A syndrome due to a mutation (R478X) in the AAAS gene. *Horm Res* 2004; 61: 3-6.
- 3- Verme GN, Hahn AB, Pineau BC, Hoffman BJ, Wojciechowski BW, Wu WC. Association of HLA-DR and-DQ alleles with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 1999; 117: 26-30.
- 4- Howard Pj, Maher L, Pryde A, Cameron EW, Heading RC. Five Year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh, *GUT* 1992; 33: 1011-5.
- 5- Lind CD. Dysphagea evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 553-75.
- 6- De Oliveira JM, Brigisson S, Doinoff C, Einstein D, Herts B, Davors W, et al. Timed Barium swallow: a simple technique for evaluating esophageal emptying in patients with achalasia. *AJR AmJ Roentgenol.* 1997; 169: 473-9.
- 7- Cohen S. Motor disorders of esophagus. *N Engl J Med* 1979; 184: 301-4.
- 8- Herbella FA, Oliveira DR, Del Grande JC. Are idiopathic and chagasic achalasia two different diseases? *Dig Dis Sci* 2004; 49: 353-60.
- 9- Hoogerwerf WA, Pasricha PJ, pharmacologic therapy in treating achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001; 11: 311-24.
- 10- Eherer AJ, Schwetz I, Hammer HF, Petnehazy T, Scheidl SJ, Weber K, et al. Effect of sildenafil on esophageal motor function in healthy subjects And patients with esophageal motor disorders. *Gut* 2002; 50: 758-64.
- 11- Brisinda G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A. Treatment with botulinum neurotoxin of gastrointestinal smooth muscles and sphincters spasms. *Mov Disord* 2004; 19 suppl 8: S 146-56.
- 12- Pasricha PJ, Rarich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intra sphincteric Botulinum Toxin for the Treatment of Achalasia. *N Engl J Med* 1995; 332: 774-9.
- 13- Friedenberg F, Gollamudi S, Parkman HP. The use of botulinum toxin for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 165-75.
- 14- Eaker EY, Gordon JM, Vogel SB. Untoward effects of esophageal botulinum toxin injection in the treatment of achalasia. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 724-7.
- 15- Gordon JM, Eaker EY. Prospective study of esophageal botulinum toxin injection in high risk achalasia patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1812-7.
- 16- Annese A, Bassotti G, Coccia G, Dinelli M, D'Onofrio V, Gatto G, Leondro G, et al. A multicentre randomized study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia study Group. Gut* 2000; 46: 597-600.
- 17- Mikaeli J, Yaghoobi M, Montazeri G, Ansari R, Bishehsari F, Malekzadeh R. Efficacy of Botulinum toxin injection before pneumatic dilatation in patients with idiopathic achalasia. *Dis Esophagus* 2004; 17: 213-7.
- 18- Neubrand M, Scheurlen C, Schepke M, Sauerbruch T. Long-term results and prognostic factors in the treatment of achalasia with botulinum toxin. *Endoscopy* 2002; 34: 519-23.
- 19- Zdenek P. Sclerotherapy is effective in the long-term treatment of achalasia. *Gut* 2003; 52 (suppl VI) A237.
- 20- Mikaeli J, Bishehsari F, Montazeri G, Yaghoobi M, Malekzadeh R. Pneumatic balloon dilatation in achalasia: a prospective comparison of safety and efficacy with different balloon diameters. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 431-6.
- 21- Kadakia SC, Wong RK. Graded pneumatic dilation using



- Rigiflex achalasia dilators in patients with primary esophageal achalasia. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 34-8.
- 22- Kim CH, Cameron AJ, Hsu JJ, Talley NJ, Trastek VF, Pairolero PC, *et al.* Achalasia: Prospective evaluation of relationship between lower esophageal sphincter pressure, esophageal transit, and esophageal diameter and symptoms in response to pneumatic dilation. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1067-73.
- 23- Babu R, Grier D, Cusick E, Spicer RD. Pneumatic dilatation for childhood achalasia. *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 505-7.
- 24- Mikaeli J, Farahmand F, Khodadad A, Malekzadeh R, Yaghoobi M, Mirmomen S. Pneumatic dilation in the treatment of achalasia in children. *Gut* 2003; 52 (Suppl 6) A 241.
- 25- Vaezi MF, Baker ME, Achkar E, Richter JE. Timed barium oesophagram: better predictor of long term success after pneumatic dilation in achalasia than symptom assessment. *Gut* 2002; 50: 765-70.
- 26- Reynolds JC, Parkman HP. Achalasia. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 223-55.
- 27- Metman EH, Lagasse JP, d'Altoche L, Picon L, Scotto B, Barbieux JP. Risk factors for immediate complications after progressive pneumatic dilation for achalasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1179-85.
- 28- Burke CA, Achkar E, Falk GW. Effect of Pneumatic Dilation on Gastroesophageal Reflux in Achalasia. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 998-1002.
- 29- Liu JF, Zhang J, Tian ZQ, Wang QZ, Li BQ, Wang FS, *et al.* Long-term outcome of esophageal myotomy for achalasia. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 287-91.
- 30- Vogt D, Curet M, Pitcher D, Josloff R, Milne RL, Zucker K. Successful treatment of esophageal achalasia with laparoscopic Heller myotomy and Toupet fundoplication. *Am J Surg* 1997; 174: 709-14.
- 31- Spechler SJ. AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. *Gastroenterology* 1999; 117: 233-54.
- 32- Sandler RS, Nyren O, Ekbom A, Eisen GM, Yuen, Josefsson S, *et al.* The risk of esophageal cancer in patients with achalasia, A population-based Study. *JAMA* 1995; 247: 1359-62.

## Review of Articles Clinical Presentation, Diagnostic Methods and Different Treatment Modalities of Achalasia

### ABSTRACT

**Background:** Achalasia is the most recognized esophageal motor disorder with an unknown etiology. Symptoms rather than physical findings are hallmarks of the disease. Modalities for treatment include pharmacologic, botulinum toxin injection, pneumatic dilation and surgery.

**Materials and Methods:** To review the diagnostic and therapeutic options currently available for achalasia. A medline search identified the original articles and reviews published in the English language literature. We also reviewed our research center (Digestive Disease Research Center) articles.

**Results:** Pre and post treatment symptom score and timed esophagogram are important for assessment of treatment success rate. Pharmacotherapy, injection of botulinum toxin, pneumatic dilation and cardiomyotomy are variably effective at controlling the symptoms of achalasia but each modality has specific strengths and weaknesses which make them each suitable in certain population, but pneumatic dilation and surgery are the most effective options.

**Conclusion:** The optimal treatment for achalasia remains an area of controversy. In our opinion pneumatic dilation is the best primary treatment in majority of Achalasia patients and Botulinum toxin injection and surgery should be reserved for patients that pneumatic dilation is high risk or ineffective in them. *Govaresh/* Vol. 11, No. 3, Autumn 2006; 167-175

**Keywords:** Achalasia, Botulinum toxin, Pneumatic dilation

#### Mikaeili J

Gastroenterologist, Digestive  
Disease Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences

#### Khatibian M

Gastroenterologist, Digestive  
Disease Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences

#### Corresponding Author:

Javad Mikaeli M.D., Digestive  
Disease Research Center,  
Shariati Hospital, Kargar-e-  
Shomali Ave., Tehran, Iran.  
Telefax: +98 21 88012992  
E-mail: mikaeili@ams.ac.ir