

ODDİ SFİNKTERİ DİSFONKSİYONU

Prof.Dr.AhmetDobrucalı

Bilindiği gibi Oddi sfinkteri koledokoduodenal bileşkede yerleşmiş ve esas olarak safranin ve pankreatik sekresyonun duodenuma akışında düzenleyici rolü olan bir organdır. Fiberoptik endoskopinin kullanım alanına girmesinden sonra Oddi sfinkterine yönelik araştırmalar artmış ve bu yapının fonksiyonu ve önemi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır.

ANATOMİ

Şekil-1 de pankreatikobiliyer traktüsün anatomik yapısı görülmektedir. Ana hepatic safra kanalı ile sistik kanalın birleşmesi ile oluşan koledok inen duodenuma açılır. Koledoğun duodenum duvarı içindeki intramural kısmı 10-30mm uzunluğundadır. İnsanların %80 inde koledok ve Wirsung kanalı papilla içinde birleşerek kısa bir ortak kanal haline geldikten sonra tek orfis halinde duodenuma açılır. %15-20 vakada her iki kanal papilla proksimalinde birleşerek tek kanal haline geldikten sonra papilla içinde yol alır ve tek orfis halinde duodenuma açılır. İnsanların %10' unda ise her iki kanal birleşmeden papilla içinden geçerek iki ayrı orfis halinde duodenuma açılır. Major papillanın uzunluğu 2-17mm, genişliği ise 2-7 mm arasındadır.

Hem koledok hem de pankreatik kanal ayrı sfinkter yapısına sahiptir, ancak papilla içinde bu iki sfinkter yapısı birleşerek daha güçlü bir müsküler yapı olan Oddi sfinkterini oluşturur.

Koledokoduodenal bileşke sempatik ve parasempatik sinir sistemi ile inerve edilir. Oddi sfinkteri çevresinde ganglion hücreleri içeren nöral pleksuslar mevcuttur.

Bu bölge inferior pankreatikoduodenal arterin bir dalı olan arter retroduodenalis tarafından beslenir. Bu arter dorsal ve ventral dalları ile papillada bir arterial pleksus oluşturur. İnsanların %5 inde bu arterial pleksus endoskopik papillotomi sınırına kadar uzanmaktadır.(1)

ODDİ SFİNKTERİ FİZYOLOJİSİ

Duodenuma safra akımını düzenleyen esas faktörler; safra yapım ve akım hızı, safra kesesi kontraksiyonu ve Oddi sfinkterinin motor aktivitesidir. Safranin viskozitesi, duodenal kontraksiyonlar ve yer çekimi bu konuda daha az rol oynayan faktörlerdir. Oddi sfinkterinin fizyolojik fonksiyonları üç ana grupta toplanabilir;(1,2)

- 1) Duodenuma safra akımını düzenlemek
- 2) Karaciğerden gelen safranin safra kesesine akımını yönlendirmek
- 3) Duodenum içeriğinin pankreatikobiliyer sisteme reflüsünü engellemek.

ODDI SFİNKTERİNİN MOTOR FONKSİYONU

Açlık döneminde Oddi sfinkterinde iki tür motor aktivite gözlenir.

- 1) **Tonik kontraksiyonlar:** Oddi sfinkteri günün büyük bölümünde kapalı (kontrakte) halde bulunur ve ortalama 25(3-35) mmHg lık bir istirahat basıncına sahiptir (Bazal basınç). Bu basınç duodenum içi basıncıtan 10-15mmHg, koledok içindeki basınçtan 4-8 mmHg daha yüksektir.
- 2) **Fazik kontraksiyonlar:** Sfinkterdeki düz kas hücrelerinin depolarizasyonu Oddi sfinkterinde 4 (2-6)/ dk. lık bir frekansa sahip olan fazik kontraksiyonlar oluşturur. Kontraksiyon şiddeti ortalama 135 (90-195) mmHg civarındadır. Normal insanlarda fazik kontraksiyonların %60'ı antegrad, %26'sı simültane, %14'ü de retrograd ileti şeklindedir.(Şekil-2).Koledokolithiazisi olan hastalarda simültane ve retrograd iletilerin sıklığı artmaktadır. Oddi sfinkterinde fazik antegrad kontraksiyonların kraniokaudal istikamette ilerleyişi bir yandan koledok boşalmasını kolaylaştırırken diğer yandan da duodenum içeriğinin koledoka reflüsüne engel olur.Aksine simültane ve retrograd kontraksiyonlar koledok boşalmasını geciktirirler.(Tablo-1 ve 2)(1,2).

	<i>Normal</i>	<i>OSD</i>
Bazal basınç (mmHg)	15(5-35)	>40
Amplitüd (mmHg)	135 (95-195)	>300
Frekans (n/dk)	4(2-6)	>7
İleti		
Antegrad (%)	80(12-100)	
Simültane (%)	13(0-50)	
Retrograd (%)	9(0-50)	>50
CCK-8 (20ng/kg)	İnhibe eder	Kontraksiyon oluşturur

Tablo-1: Normal ve OSD'nunda manometrik bulgular.

ODDI SFİNKTERİ FONKSİYONUN KONTROLÜ

- 1) **Nöral kontrol:** Parasempatik uyarı sfinkterin bazal basıncını ve fazik kontraksiyon amplitüdünü azaltır.
- 2) **Humoral kontrol** (Enterik hormonlar):
 - **CCK-8:** İv. 20-40micg/kg dozda verildiğinde hem tonik hem de fazik kontraksiyonların amplitüdünde azalma oluşturur. Oddi sfinkteri disfonksiyonu olanlarda paradoksal bir etki oluşturarak sfinkter basıncını artırır.
 - **Pentagastrin:** Oddi sfinkterinde kontraksiyon oluşturur.

- **Sekretin:** Oddi sfinkteri basıncını düşürür. 1mcg/kg dozda iv. verildiğinde önce fazik dalga amplitüdünde artma görülürken takibeden dakikalarda motor aktivitede bir azalma oluşturur.

- **Glukagon:** Oddi sfinkteri basıncını ve motor aktivitesini inhibe eder.

- **Somatostatin:** Oddi sfinkteri basıncını ve fazik kontraksiyonların şiddetini artırır.

3) İlaçlar:

- **Morfin:** Oddi sfinkterinde bazal basıncı artırarak sfinkter spazmı oluşturur. Küçük dozlarda bazal tonüsü etkilemezken kontraksiyon frekansını artırır

-**Meperidin:** Analjezik dozda verildiğinde Oddi sfinkterinin motor aktivitesinde hafif artış oluşturur

- **Atropin:** Oddi sfinkterinde motor aktiviteyi azaltır ve morfinin etkisini antagonize eder.

- **Amylnitrit:** Oddi sfinkterini gevşetir. Manometrik çalışmalarda sfinkter spazmı ve stenoza ayırımında kullanılır.(Tablo-3).(1,2)

	<i>Antegrad</i>	<i>Simültane</i>	<i>Retrograd</i>
<i>Kontrol gurubu</i>	%60	%26	%14
<i>Koledokolithiasis</i>	%19	%29	%53
<i>İdyopatik reküran pankreatit</i>	%14	%31	%55

Tablo-2: Normallerde,koledok taşı olan hastalarda ve idyopatik reküran pankreatitde Oddi sfinkter kontraksiyonlarının ileti yönü. (Toouli J et al. Gastroenterology 1982;82.111-7)

ODDI SFINKTERİ DİSFONKSİYONU

Oddi sfinteri disfonksiyonu (OSD) sfinkterdeki fonksiyonel (diskinezi) veya striktürel bozukluk (Oddi sfinkteri stenozu) sonucu meydana gelen semptomların oluşturduğu bir tablodur. Koledokolithiasis, geçirilmiş cerrahi girişim vb. durumlar Oddi sfinkterinde stenoz oluşturabilirler. Fonksiyonel bozuklukta ise sfinkterdeki bazal tonus artışı veya kontraksiyon amplitüdü ve/veya frekansındaki artış sonucunda safra ve pankreas sekresyonlarının duodenuma akışında bir engellenme söz konusudur. Sistemik skleroz, diyabet, kronik idyopatik psödoobstrüksiyon ve kronik opiat kullanımı da OSD oluşturabilir. Oddi sfinkteri disfonksiyonu, özellikle daha önce kolesistektomi geçirmiş olan hastalarda daha sık görülen bir durumdur. Bu ilişkinin sebebi bilinmemektedir. Safra kesesi rezeksiyonu OSD' nun oluşumunu

kolaylaştırmış olabilir, ayrıca bu hastalarda, belkide kolesistektomi yerine sfinkterotominin tercih edilmiş olması gerektiği düşüncesi de tartışılabilir. Oddi sfinkteri diskinezisini organik striktürden ayırmak güçtür ,çünkü her iki durum da benzer klinik tablo oluştururlar. Manometrik inceleme ve bazı farmakolojik ajanlarla yapılan testler bu konuda yardımcı olabilir.(1,2,3)

KLİNİK

OSD nun klinik bulguları dört ana grupta toplanabilir;

- 1) Yemekle artabilen, sırta yayılabilen epigastrium veya sağ hipokondrium ağrısı.(Biliyer tipte ağrı)
- 2) Karaciğer ve/veya pankreas enzimlerinin serum seviyelerinde aralıklı veya persiste eden hafif yükselmeler.
- 3) Ultrasonografi veya ERCP de koledok (>12mm) ve/veya pankreas (>7mm) kanallarının çaplarının genişlemesi.
- 4) ERCP de verilen kontrast maddenin koledoktan (>45 dk) ve pankreasdan (>10 dk) boşalımında gecikme.

Klinik bulgularına göre OSD üç guruba ayrılabilir;

Gurup-1: Bu gurup OSD kesin olarak bulunan hastaları kapsar, aşağıdaki kriterlerin tümünün bulunması gerekir;

-Tipik biliyer traktüs ağrısı.

-Serum alkali fosfataz ve /veya bilirubin seviyelerinde normalin en az iki katı artış.

-ERCP sırasında verilen kontrast madde boşalımında gecikme.

Gurup-2: Bu grupta OSD olma olasılığı olan hastalar bulunur;

-Tipik biliyer traktüs ağrısı.

-1.gruptaki 2,3 veya 4. kriterlerden bir veya ikisinin bulunması.

Gurup-3: Bu grupta '**idyopatik rekürren pankreatit**' li hastalar bulunur;

-Bir veya daha fazla sayıda pankreatit atağı geçirilmesi.

-Biliyer traktüs veya pankreasta striktürel bir anormalliğin olmaması (Tm.vb.) ve alkol alımı hikayesinin bulunmaması.(1,2)

TANI

Önceki yıllarda OSD teşhisinde cerrahi girişim sırasında uygulanabilen bazı tekniklerle kullanılıyordu. T tüpünden yapılan sıvı perfüzyonu sırasında ölçülen koledok basıncının 30 cm H₂O dan fazla olması ve sfinkterden 2mm çapındaki problemlerin geçmemesi gibi bulguların varlığında OSD düşünülüyordu. Günümüzde ERCP nin gelişmesi ve bu işlem sırasında manometrik yöntemlerin kullanılabilmesi ile OSD daha kolay ve doğru bir şekilde yapılabilmektedir. ERCP sırasında güç kanülasyon ve verilen kontrast maddenin duodenuma boşalımında gecikme OSD nu akla getiren

bulgular olmakla birlikte teşhiste gold standart yöntem Oddi sfinkter manometrisidir. (1,2,3)

Oddi sfinkteri manometrisi (OSM):

OSM ilk kez 1974 yılında uygulanmıştır. İşlem sırasında 1,7mm çapında, içinde 0,5mm çapında üç lümeni olan manometrik kateterler kullanılır. Kateter içindeki kanalların orfisleri kateterin uç kısmında 2mm ara ile dışarı açılırlar ve orfisler kateter ucunda 4mm lik bir segmenti kaplarlar. İşlemden önce diagnostik ERCP yapılır, daha sonra manometrik kateter papillaya yerleştirilerek manometrik ölçüm gerçekleştirilir. (Şekil-4). Manometrik kateter duodenoskopun biyopsi kanalından geçirilerek papilla orfisinden içeri itilir. Ayrıca duodenoskopun dış yüzeyine bantlanacak ayrı bir manometrik kateterle aynı zamanda duodenum içi basıncı da ölçmek mümkündür. Sistem pnömohidrolik kapiller infüzyon sistemi ile çalışır ve manometrik kateterin her kanalından ,belli bir basınçla (350-400mmHg) dakikada 0,25ml su perfüzyonu yapılır. ERCP sırasında OSM yapılacak hastalara sadece benzodiazepinlerle premedikasyon yapılmasında bir sakınca yoktur. Benzodiazepinler ve suda eriyen kontrast maddeler Oddi sfinkteri fonksiyonlarını etkilemez.(1,2,3,4)

<i>Sfinkter basıncını artıran maddeler</i>	<i>Sfinkter basıncını azaltan maddeler</i>
Kolinerjik ajanlar	Beta reseptör uyarıcılar
Alfa reseptör uyarıcılar	Antikolinerjikler
H-1 reseptör uyarıcılar	Kalsiyum kanal blokerleri
Opiatlar	Nitratlar

Tablo-3: Oddi sfinkteri basıncını artıran ve azaltan maddeler.

OSD olan hastalar manometrik incelemede elde edilen bulgulara göre iki guruba ayrılabilir;

- 1) Oddi sfinkteri stenozu.**
- 2) Oddi sfinkteri diskinezisi.**

Oddi sfinkteri stenozu olan hastalarda manometrik ölçümde karakteristik olarak sfinkter bazal basıncı 40mmHg veya daha yüksek değerde bulunur. Bu yüksek basınç, CCK-8, glukagon veya amylnitrit gibi farmakolojik ajanlarla azalma göstermez. Bu hastalar genellikle endoskopik sfinkterotomiye iyi cevap verirler ve sfinkterotomiden sonra semptomları kaybolur veya belirgin şekilde düzelme sağlanır

Oddi sfinkter diskinezisi olan hastalarda ise karakteristik olarak retrograd kontraksiyon sıklığında artış (> %50), kontraksiyon frekansında artma (>7/dk) (TaşıOddi), simultane kontraksiyon sıklığında artış (>%50) ve CCK-8 injeksiyonuna paradoksal cevap alınması başlıca manometrik bulgulardır. Bu manometrik anormallikler intermitan karakterde olabilir ve manometrik inceleme sırasında

herzaman saptanamayabilir, bu nedenle manometrik inceleme sırasında farmakolojik ajanlarla provakatif testlere ihtiyaç duyulabilir. Oddi sfinkter diskinezi olan hastalarda endoskopik sfinkterotomi veya farmakolojik ajanlarla yapılan tedavi her zaman iyi sonuç vermeyebilmektedir.(Tablo-4)

Hasta grubu	n	Klinik izleme	
		Düzelme var	Değişiklik yok
Kesin OSD olan hastalar			
Sfinkter basıncı yüksek	18	17	1
Sfinkter basıncı normal	2	1	1
Muhtemelen OSD olan hastalar			
Sfinkter basıncı yüksek	35	29	6
Sfinkter basıncı normal	21	3	18
İdyopatik rekürren pankreatit			
Sfinkter basıncı yüksek	13	10	3
Sfinkter basıncı normal	12	4	8

Tablo-4: OSD ve idyopatik rekürren pankreatitte Oddi sfinkter basıncının sfinkterotomi sonuçlarına etkisi (1).

OSD olan hastaların klinik prezantasyonu iki ana gruba ayrılabilir; biliyer tipte ağrı ve rekürren pankreatit.(1,2).

IDYOPATİK REKÜRRAN PANKREATİT

Bilindiği gibi akut pankreatitin en sık görülen sebebi biliyer sistem taş hastalığı ve alkoldür. Hiperkalsemi, hiperlipidemi, viral infeksiyonlar, ilaçlar, akrep sokması ve organofosfat zehirlenmesi gibi sebepler çok daha nadir görülen sebeplerdir. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları OSD'nun rekürren pankreatite yol açabileceğini düşündürmektedir. Aşağıda bu konuda yapılmış olan bazı çalışmalardan bazı örnekler sunulmuştur.

Biliyer pankreatitli hastalarda bir CCK analogu olan ceruletid ile Oddi sfinkter basıncının düşmediği görülmüştür.(5). Koledokta kalkül bulunmayan biliyer pankreatitli hastalarda T tüpü kolanjiografisi sırasında Oddi sfinkterinde stenoz saptanmıştır.(6) İdyopatik rekürren pankreatit nedeniyle cerrahi girişim uygulanan hastalarda sfinkterden çok ince çapta problemlerin (<2mm)(lakrimal) geçirilmesinin güç olduğu belirlenmiştir (7). Morfin-prostigmin testi sırasında oluşturulan Oddi sfinkter disfonksiyonu karın ağrısı ve pankreatitle birliktelik gösterebilmektedir.(8). Toochi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, idyopatik rekürren pankreatiti olan 28 hastanın 25'inde Oddi sfinkterinde bir veya daha fazla sayıda motor fonksiyon kusuru bulunduğu görülmüştür.(9). Bu çalışmaların sonuçları OSD'nun pankreatit

oluşumunu kolaylaştırabileceği veya pankreatite yol açabileceği fikrini doğrular niteliktedir.

İdyopatik rekürren pankreatitli hastalardaki manometrik bulgular pankreatik sekresyon akımındaki azalmanın pankreatite yol açabileceğini düşündürmüştür. Sekretin infüzyonu ile pankreatik sekresyonun stimülasyonundan sonra pankreatik kanal çapındaki değişiklikleri inceleyen çalışmalar bu bulguları desteklemektedir. 1Ü/kg dozunda sekretin infüzyonundan sonra, Oddi sfinkteri disfonksiyonu olan hastaların %83'ünde pankreas kanalı çapının 1mm veya daha fazla ölçüde genişlediği, pozitif sekretin testi olan hastaların %90'ında sfinkterotomiye iyi cevap alındığı ve tekrarlayan pankreatit ataklarının durduğu görülmüştür (10).

Hayvan modellerinde pankreasın ve Oddi sfinkterinin kolinerjik stimülasyonu pankreatik sekresyonun ve sfinkterin motor aktivitesini artırmakta ve pankreatit oluşumu gözlenmektedir. Organofosfatlar ve akrep toksini de muhtemelen benzer mekanizmalar ile, sekresyonun artışı ve akımın engellenmesiyle, pankreatit oluşturmaktadır. Hiperkalsemiye oluşan pankreatitte de aynı fizyopatolojik mekanizma suçlanmaktadır Hiperlipideminin nitrikoksit oluşumunu azaltarak sfinkter relaksasyonunu güçleştirdiği ve bu şekilde pankreatit oluşumunu kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. (11). Bu konuda octreotid le yapılan çalışmaların sonuçları oldukça ilgi çekicidir. Bir somatostatin analogu olan ve pankreatik sekresyonu inhibe eden octreotid aynı zamanda Oddi sfinkter basıncını artırmakta ve pankreatik sekresyonun duodenuma akışını güçleştirmektedir. Octreotid kullanımından sonra akut pankreatit gelişen vakalar bildirilmiştir(12,13).

SONUÇ

Araştırmaların sonuçları Oddi sfinkter disfonksiyonunun, muhtemelen pankreatik sekresyonun drenajını güçleştirmek suretiyle pankreatite yol açabileceğini düşündürmektedir. Manometrik inceleme hastaların sfinkterotomiden fayda görüp görmeyeceğinin belirlenmesinde yol göstericidir ve OSD olduğundan şüphelenilen veya idyopatik rekürren pankreatiti olan hastalara mutlaka uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Geenen JE, Hogan WJ, Doods WJ. Sfincter of Oddi. In: Gastroenterologic endoscopy. Ed: Sivak M. WB Saunders Company. Philadelphia 1987,pp:735-51.
- 2) Smout AJPM,Althermans LMA. The gallbladder and bile ducts.In: Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract.Wrightson biomed pub.ltd. Petershfield 1995,pp:130-56.
- 3) Chen JWC, Saccone GTP,Toouli J. Sfhincter of Oddi dysfunction and acute pancreatitis. Gut 1998;43:305-8.
- 4) Toouli J. Biliary tract motor dysfunction. In: Bailliere's clinical gastroenterology. Vol.5/No.2, Jun 1991,pp:409-30.

- 5) Cuschieri A,Cumming JGR,Wood RAB. Br J Surg 1984;71:885-8.
- 6) Hernandez CA,Lerch MM. Lancet 1993;341:1371-3.
- 7) Moody FG,Vecchio R,Calabuig R. Am J Surg 1991;161:213-18.
- 8) Nardi GL,Michelassi F,Zannini P. Transduodenal sphincteroplasty:5-25 year follow up of 89 patients.Ann Surg 1983;198.:453-61.
- 9) Toouli J,Francesco V,Saccone G. Division of the sphincter of Oddi for treatment of dysfunction associated with recurrent pancreatitis. Br J Surg 1996;83:1205-10.
- 10) Warshaw AL,Simeone J,Schapiro RH. Objective evaluation of ampullary stenosis with ultrasonography and pancreatic stimulation. Am J Surg 1985;149:65-72.
- 11) Gronross JM,Aho HJ,Nevalainen TJ. Cholinergic hypothesis of alcoholic pancreatitis. Dig Dis Sci 1992;10:38-45.
- 12) Bodemar G,Hjortswang H. Octreotide induced pancreatitis: an affect of increased contractility of Oddi sphincter. Lancet 1996;348:1668-9.
- 13) Di Francesco V,Angelini G,Bovo P. Effect of octreotide on sphincter of Oddi motility in patients with acute recurrent pancreatitis.Dig Dis Sci 1996;41:2392-6.