

Özofagusun Fonksiyonları ve Motor Hastalıkları

Mehmet BEKTAŞ, İrfan SOYKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

I. ÖZOFAGUSUN FONKSİYONLARI

Özofagus; farenks ile mide arasında her iki ucunda sfinkterlerin bulunduğu 20-22 cm uzunluğunda tüp şeklinde müküler bir organdır. Üst 1/3'ü çizgili kas, orta 1/3 çizgili kas ve düz kas, alt 1/3'ü ise sadece düz kas içerir. Üst özofagus sfinkteri çizgili kas, alt özofagus sfinkteri düz kaslardan oluşur. Özofagus gövdesi üst özofagus sfinkteri (ÜÖS) ile alt özofagus sfinkteri (AÖS) arasında 18-25 mm boyundadır. Özofagusun uzunluğu kişinin boyu ile orantılıdır. Erkeklerde kadınlara göre daha uzundur. Dışta longitudinal, içte sirküler kas tabakası vardır. Özofagusun proksimalindeki çizgili kaslar histolojik olarak diğer çizgili kaslardan farklıdır. Bu farklar motor innervasyonun tipi, son plak, kas fiberlerinin düzeni, fiber çapı ve myozin adenozin trifosfatın tipi şeklindedir. Genel kabul çizgili ve düz kaslar arasındaki junctional bölgenin özofagus orta 1/3'ünde olduğudur. Proksimal ve distal özofagusta geçiş zonunda kontraksiyon amplitüdü düşüktür. Distal özofagus geçiş zonu özofagusun iki segmentinin nöronal innervasyonu ile ilişkili olabilir. Özofagusun proksimal düz kasları daha çok kolinerjik kontrol altında iken; distal özofagus düz kasları çoğunlukla inhibitor kontrol altındadır.

Özofagusta sirküler ve longitudinal olmak üzere iki tip kas tabakası vardır. Çeşitli çalışmalarda longitudinal kas tabakasındaki kontraksiyonların sirküler kas tabakasından bir kaç saniye önce olduğundan bahsedilmekle birlikte bunun tamamen kullanılan teknikle ilgili olduğu, aslında her iki kas

tabakasının aynı anda kasılmasının daha doğru olabileceği belirtilmektedir. Longitudinal kas kontraksiyonları sirküler kasların halka yapmasına neden olur. Kontraksiyon noktasında sirküler kas tabakasının kalınlığı artar. İki kas tabakası arasındaki ince koordinasyon sirküler kas tabakasındaki biyokimyasal avantaja bağlıdır.

İstirahat sırasında özofagus durgundur, hareket etmez ve spontan kontraksiyon gözlenmez. Yutma işlemi üst ve alt özofagus sfinkterinin gevşemesini tetikler. Peristaltik kontraksiyon önce çizgili kas sonrada düz kas bölümünden aşağıya kayar. Yutma işleminden 1-3 sn sonra üst özofagusta kontraksiyonlar başlar, orta 1/3 de 3-5 sn de alt özofagusta 5-8 saniyede oluşur. Peristaltik dalgaların hızı çizgili kaslarda yavaş, özofagusun düz kaslarında ise hızlıdır. Yutmanın başlamasından 2 saniye sonra düz kas segmenti kasılır ve her saniyede 3 cm hızla ilerler. Çizgili kas segmentindeki kontraksiyonlar kısa (1-2 saniye), düz kas segmentindeki kontraksiyonlar ise uzundur (4-7 saniye) (1). Primer peristaltik kontraksiyon; yutma işlemi ile başlar. Yiyecek kütlelerinin üzerindeki sirküler kas tabakası kasılır ve gıda mideye doğru ilerler. Yiyecek kütlelerinin altındaki longitudinal kas tabakasının kasılmasıyla özofagus kısılır, peristaltik kontraksiyon 2-4 cm/sn hızla üst özofagustan alt özofagusa ilerler (2).

Özofagus çizgili kasının kasılması vagal nükleus olan nukleus ambiguustaki sinirlerin aktivasyonu sonucu; düz kasların kasılması ise vagusun dorsal

motor nükleusu boyunca miyenterik fleksus düzeyinde olur. Peristaltizmin periferik mekanizması kas kontraksiyonunun "latency"siyle ilişkilidir. Sirküler kasın elektriksel sitümlasyonunu takiben kontraksiyonun latency proksimal özofagusla karşılaştırıldığında distal özofagusta daha fazladır. Latent periyotta kas hücre membranı hiperpolarize halindedir. Latent gradient inhibitör etkisi olan nitrik oksit (NO) aracılıdır. NO inhibisyonu latent periyodu azaltır ve simultane kontraksiyonlar başlar. Proksimal özofagus ise kolinerjik kontrol altındadır, kolinerjik uyannın artması proksimal özofagusta latent periyodu azaltır ve sonuçta peristaltizm artar.

On saniyeden kısa aralıklarla yutma işlemi olursa sirküler kas tabasının refrakter periyodunu uzatır ve böylece ikinci yutma birinci yutmayı inhibe eder. Bu başlangıcın inhibisyonu inhibitör nörotansmitter NO aracılığıyla yapılır. İki ıslak yutma arasında en az 30 saniye olmalıdır. Daha kısa süreli yutmalarda başlangıç inhibisyonu ve refrakterlik vardır. Bu başlangıcın inhibisyonu, yapılan deneysel çalışmalarda hem sirküler hemde longitudinal kaslarda gösterilmiştir (3).

Sekonder peristaltik kontraksiyon; inefektif peristaltizm sonrası bolus özofagusta kaldığı zaman veya mide içeriği özofagusa reflü olduğu zaman sekonder peristaltizm oluşur. Sekonder peristaltizme distansiyonun neden olduğu düşünülür. Balonun şişirilmesiyle özofagus proksimalinde kasılma, balonun distalinde ise gevşeme olur, balon söndürüldüğünde ise peristaltizm aşağı doğru devam eder (4).

Özofagus alt kısmı iki güvenli sfinkter tarafından korunmaktadır. Düz kas içeren veya intrensik AÖS, çizgili kas içeren veya ekstrensik AÖS dir. Ekstrensik AÖS diyafram krusları tarafından oluşturulur ve anti reflü bariyeridir. Özofagus motor fonksiyonlarında rolü halen tam olarak bilinmemektedir. Düz kas AÖS; 2-4 cm uzunluğunda olup devamlı kasılı halindedir. Bu tonus kaslara ve miyenterik nöronların eksitator kolinerjik aktivitesine bağlıdır. AÖS kas hücreleri ataç ve askı gibi sırayla dizilmişlerdir. Ataç fiberlerinin istirahat tonusu yüksek olup kolinerjik uyanıya askı fiberlere göre daha az cevap verirler.

NO inhibitör nörotansmitter olup AÖS'inin gevşemesine neden olur. Knockout farelerde NO yutmaya bağlı AÖS relaksasyonuna neden olur. Buradaki inhibisyonda interstisyel Cajal hücrelerinin (ICC) rolü olduğu düşünülür. ICC olmayan mutant farelerde ise AÖS basıncı düşük, fakat yutmanın

indüklediği relaksasyon wildtip gibi normal bulunmuştur. Peristaltizm ve AÖS beyin sapı tarafından kontrol edilir. AÖS'nin dorsal motor nöronlar tarafından kontrol edildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Rostral hücreler AÖS'nin eksitator kontrolünü; caudal hücreler ise AÖS'nin inhibitör kontrolünü sağlar.

AÖS ve gastrik relaksasyonun klasik NANK inhibitör kontrolü NANK miyenterik post ganglionik nöronları innerve eden kolinerjik preganglionik sinirleri içerir (1).

II. ÖZOFAGUSUN MOTOR HASTALIKLARI

A. SEKONDER ÖZOFAGUS MOTOR HASTALIKLARI (5)

1. Sistemik hastalıklara bağlı,
 - DM,
 - Konnektif doku hastalıkları,
 - Dermatomyozit,
 - Skleroderma.
2. Amiloidozis,
3. Alkolizm,
4. Chagas hastalığı,
5. Maligniteler.

Sekonder özofagus motor hastalıklarının patogenezi nisbeten iyi açıklanmıştır.

Sklerodermada alt özofagustaki kas fiberlerinin yerini fibröz doku almıştır. DM da ise otonom nöropatiye bağlı AÖS basıncı azalmıştır ve ikili pikli özofagus kontraksiyonları gözlenmektedir. Neoplazi ve Chagas hastalığında ise AÖS'ndeki miyenterik fleksusun infiltrasyonu sonucu sekonder akalazyaya görülür. Sekonder özofagus motor hastalıklarında manometrik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

B. PRİMER ÖZOFAGUS MOTOR HASTALIKLARI

Darlık yada kardiac tümörü gibi nedenlerle ilişkili olmayan, nörolojik, kas ya da diğer sistemik hastalıkların yol açmadığı motilite bozukluklarına primer özofagus motor hastalıkları denilmektedir (Tablo 2). Bu hastalık grubunun nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 1. Sekonder özofagus motor hastalıklarında manometrik bulgular (5)

Hastalık	Manometrik Bulgu
DM	• Düşük amplitüdü ikili pik olan kontraksiyonlar
KİPO	• Tekrarlayan kontraksiyonlar ve segmental peristaltizm kaybı
Skleroderma, RA, SLE	• AÖS basıncı düşük, • Distal 2-3 özofagusta düşük amplitüdü simultane kontraksiyonlar, • Proksimal özofagusta normal kontraksiyonlar
Sekonder akalazyza	
Chagas hastalığı	
Amiloidoz, mikts ödem, alkolizm, Multiple skleroz	• Distal özofagusta düşük amplitüdü kontraksiyonlar

Tablo 2. Primer özofagus motor hastalıkların sınıflaması

Hipomotilite	Hipermotilite
AÖS hipomotilitesi <ul style="list-style-type: none">• Hipotansif LES• Geçici Uygunsuz AÖS gevşemesi	Akalazyza
Gövde hipomotilitesi <ul style="list-style-type: none">• Düşük amplitüd• Komplet peristaltik yetmezlik	Spastik hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Diffüz özofagiyal spazm (DÖS)• Nutcracker özofagus• Hipertansif AÖS• Nonspesifik özofagus motor hastalıklar

AKALAZYZA

1. Tanım: Özofagus düz kasında aperistaltizm ve alt özofagus sfinkterinde (AÖS) releksasyon bozukluğu ile karakterizedir. Akalazyza kolay tanı konulabilen ve özofagusun en iyi tanımlanmış motor hastalığıdır. Yaklaşık 300 yıl önce tanımlanmış ve ilk dönemlerde kardiyospazm adı verilmiştir. Yapılan otopsi çalışmalarında Kardiada obstruktif lezyon saptanmamış ve kardiada fonksiyonel obstruksiyon olabileceği üzerinde durulmuştur. 1937'de Lendrum AÖS'de inkomplet relaksasyonla giden fonksiyonel özofagus obstruksiyonuna akalazyza (gevşemede yetersizlik) adını vermiştir (6).

2. Epidemiyoloji: Akalazyza oldukça nadir görülen bir hastalık olup insidansı Avrupa ve ABD'de 1/100000 dir, siyahlarda insidansı daha azdır. Akalazyza kronik bir hastalık olduğu için prevalansı insidansından yüksektir. Avrupada prevalansı 7.1/100000 dir. Irk ve çevresel nedenlerin akalazyza gelişiminde etken olduğu düşünülmektedir. Hastalık her iki cinsi eşit oranda etkiler, erişkin

populasyonda 25-60 yaşları arası görülür. Ailesel vakalara rastlanması nedeniyle genetik yatkınlık üzerinde de durulmaktadır. Ancak bir çalışmada 159 akalazyalı hastanın 1012 birinci derece yakını izlenmiş ve hiç birinde akalazyza görülmemiştir (7).

3. Nöropatoloji ve Patofizyoloji: Akalazyadaki temel bozukluk; yutmaya cevap olarak AÖS'inin tam gevşemesinde yetersizlik ve özofagus düz kaslarında aperistaltizmdir. AÖS basıncı vakaların %60'ında yüksektir. Akalazyada AÖS'ni kapsayacak şekilde özofagus gövdesinde kasların innervasyonunda problem vardır. AÖS'nde NO veya inhibitör innervasyonun kaybı söz konusudur. AÖS sirküler kas tabakasının inhibitör mekanizmasındaki bozulma nedeniyle sfinkter gevşeyemez. AÖS kasılmasını uyaran kolinerjik nöronlar ise akalazyada korunmuştur.

Nöro-anatomik değişiklikler;

- Myenterik pleksus içindeki ganliyon hücrelerinde kayıp,
- Vagus sinirinde dejenerasyon,
- Vagusun dorsal motor nükleusunda dejenerasyondur.

Bu değişikliklerden gangliyon hücrelerinin kaybı en iyi şekilde açıklanmıştır. Akalazyalı hastalarda gangliyonların özofagus düz kasları içindeki inflamatuvar mononükleer hücreler tarafından sanıldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8). Bir çalışmada 34 akalazyalı hastanın yanında proksimal midedeki gangliyon hücrelerinde dejenerasyon saptanmıştır. Gangliyon hücrelerindeki kaybın derecesi hastalığın süresiyle orantılıdır, 10 yıl ve daha uzun süreli hastalarda gangliyon hücreleri tamamen kaybolmuştur (9).

Akalazyada gangliyon hücrelerindeki dejenerasyonun nedeni olarak immün aracılı mekanizma

üzerinde durulmaktadır. Myenterik pleksusu inflamatuar hücrelerle infiltre akalazyalı hastaların immunhistokimyasal analizlerinde CD3/CD8 pozitif T lenfositler ve kan örneklerinde HLA class II DQW1 ve DQB1 antijenleri saptanmıştır (10,11).

Fizyolojik çalışmalarda akalazyada düz kas hücrelerinin postgangliyonik parsiyel denervasyonu da gösterilmiştir. Hasar eksitator gangliyon nöronlarını, inhibitör gangliyon nöronlarını veya her ikisinin etkilerini potansiyelize edebilir. Akalazyada özofagus gövdesindeki sirküler kas tabakası direkt olarak asetilkolin tarafından stimüle olur, fakat postgangliyonik eksitator defekt nedeniyle gangliyon hücrelerinin nikotin tarafından stimülasyonu na cevap yetersizdir (12). Kolinerjik aktivite artışı AÖS basıncının artmasına; inhibitör sistemdeki değişiklikler ise özofagus gövdesinde peristaltizmin kaybolmasından sorumludur. Akalazyada eksitator gangliyon nöronlarındaki hasar önemsiz olmakla birlikte hastalığın erken dönem bulguları (dilatasyon olmadan önceki dönem) için inhibitör nöronlarda mutlaka hasar olması gereklidir. Bu nöronlar yutmanın inhibisyonu ve özofagus peristaltizminin ilerleme zamanından sorumludur. Gangliyonlardaki hasar sonucu AÖS tam gevşeyemez ve aperistaltizm oluşur. Akalazyalı hastalarda gastroözofageyal bölgede inhibitör nörotransmitter olan NO sentezi için gerekli olan nitrikoksit sentaz azalmıştır (13). Ayrıca bu bölgedeki başka bir inhibitör nörotransmitter olan vazointestinal peptitin (VIP) immün histokimyasal çalışmalarda azaldığı gösterilmiştir (14).

Primer özofagus motor hastalıklarında esas neden olarak inhibitör innervasyonun kaybı düşünülse de akalazyalı ve DÖS olan hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında özofagus kaslarında hipertrofi rapor edilmiştir. Özofagus kaslarının endosonografik incelemesinde primer özofagus motor hastalıklarında muskularis propriyanın kalınlığının arttığı gösterilmiştir. Kas kitlesinin derecesi her grupta farklıdır, sırasıyla akalazyaya> DÖS>nutcracker özofagus>normal kişiler şeklindedir.

4. Klinik: Akalazyanın klinik belirtileri disfaji, regürjitasyon, göğüs ağrısı, kilo kaybı, ve aspirasyon pnömonisidir.

Disfaji: Akalazyanın en sık ve en erken görülen semptomudur. Olgular hem katı hem de sıvıyı yutamaz. Yutma güçlüğü başlangıçta aralıklı ve hafif iken giderek artar ve ortalama iki yıl içinde kendini gösterir. Hastalığın ilerlemesiyle yutma güçlüğü bir plato çizer ve daha fazla ilerlemez, yıllarca hiç değişmeden kalır.

Regürjitasyon: Dilate özofagusta fazla miktarda yemek kaldığı zaman oluşur, hastaların yaklaşık %70'inde görülür. Regürjitasyon pozisyonla ilişkilidir, yatar pozisyonda, uyku sırasında ve yemeklerden sonra siktir. Regürjite olan besinler mide asidi ve safra ile karışmamış ve sindirilmemiştir.

Göğüs Ağrısı: Hastalığın erken evresinde siktir ve olguların yaklaşık üçte ikisinde görülür (15). Nedeni bilinmemekle birlikte özofageyal spazm veya hastalığın ilerleyen dönemlerinde özofagusun dilate olmasına bağlanır. Ağrı substernal yanma, baskı veya basınç hissi şeklindedir. Kardiyak hastalıklar ve reflü hastalığındaki ağrı ile karışabilir, antiasit ve nitratlara yanıt verir.

Kilo Kaybı: Hastalığın erken dönemlerinde sık olup daha çok yemek yemekten korkmaya bağlıdır. Özofagus dilate olmaya başladığında hasta beslenme alışkanlığını değiştirdiği ve bazı manevralar öğrendiği için tekrar eski kilosuna gelir. Eğer yaşlı bir hastada hızlı kilo kaybı oluyorsa kansere bağlı sekonder akalazyaya düşünülmalıdır.

Bronkopolmoner Komplikasyonlar: Çoğunlukla regürjitasyona bağlı olup akalazyalı hastaların %10'unda görülür. Bu komplikasyon disfajiden daha ciddi bir klinik durumdur. Bazen akalazyalı hastalarda hava yolunun kompresyonu ve stridor semptomları olabilir.

Heartburn: Akalazyalı hastalarda paradoks olarak disfajinin erken dönemlerinden sonra bile retrosternal yanma olabilir (16). Tedavi edilen akalazyalı olgularda tedavinin bir komplikasyonu olarak da görülebilir.

5. Tanı

a. Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer Grafisi;

- Dilate özofagusun trakeayı yana itmesi,
- Mediastende hava-sıvı seviyesi,
- Mide fundusu hava odacığının görülmemesi,
- AÖS'nin kuş gagası gibi görülmesi,
- Sigmoid özofagus,

Baryumlu Grafi

- Dilate özofagus,
- Özofagusun distalinde lümen daralır ve AÖS düzeyinde "kuş gagası" görünümü oluşur,
- AÖS yeterince açılmaz ve baryum geçişi olmaz,

- Hasta ayakta iken özofagusta hava sıvı seviyesi oluşur,
- Amilnitrit koklatılmasıyla AÖS gevşer ve baryum mideye geçer.

Endoskopi: akalazyalı hastaların ancak 1/3'ünden az kısmı endoskopik olarak tanınabilir (17). Tipik endoskopik bulgusu özofagusta gıda ve sekresyon varlığı ile dilatasyon ve aperistaltizmdir. Endoskopi işlemi sırasında su verilmesine rağmen AÖS açılmaz.

b. Özofagus Manometrisi: Akalazyaya tanısı mutlaka manometri ile konmalıdır. İnkomplet AÖS relaksasyonu ve özofagus gövdesindeki aperistaltizm akalazyaya tanısı için mutlak gerekli olan manometrik bulgulardır. Eğer bir hastada kinik bulgu varsa manometrik incelemeyle birlikte bu kişide akalazyaya tanısı konulma oranı %90 dan fazladır. Bozulmuş AÖS relaksasyonunun akalazyaya tanısında sensitivitesi %92, spesifitesi %94'dür (18). Diğer manometrik bulgular ise hipertansif AÖS ve artmış intraözofagiyal basıncıdır.

6. Ayıncı Tanı: ne radyoloji nede manometrik incelemeler primer akalazyaya veya chagas hastalığına bağlı akalazyaya için spesifiktir. Tümör ile ilişkili akalazyaya manometrik olarak akalazyaya tanısı konanların %5'ini oluşturur. 50 yaş üzerinde olup semptomların başlama süresi 1 yıldan daha kısa olanlarda ve erken dönemde 7 kilo veya daha fazla kilo kaybı olanlarda psödoakalazyaya düşünülmemelidir. Mide fundusundaki tümörün infiltrasyonu primer akalazyadaki fonksiyonel bozukluğa çok benzer. Psödoakalazyada endoskopik muayenede gastroözofagiyal bileşkeyi geçerken hafif direnç alınırken primer akalazyada alınmaz. Tümöre bağlı akalazyada amilnitrit koklatımına cevap olarak distal özofagus çapı değişmezken; primer akalazyada en az 3 mm genişleme olur. Pankreas kanseri, hepatoma gibi çeşitli tümörlerin infiltrasyonu yanında amiloidozis, sarkoidoz ve eozinofilik gastroenterit gibi benign durumlardada psödoakalazyaya görülebilir. Ayrıca literatürde sık olmakla birlikte gastroözofagiyal bölgeye tümör infiltrasyonu olmadan paraneoplastik sendrom gibi akalazyaya benzeri sendromdan bahsedilmektedir (19).

7. Komplikasyonlar: daha çok özofagustaki retansiyon ve staz ile ilişkilidir.

- Özofajit; mukozanın iritasyonu ile oluşur,
- Akciğer komplikasyonları; gece gelen öksürük nöbetlerinden pnömoni ve akciğer apsesine kadar değişmektedir,

- Epifrenik divertikül; nadir gelişir,

• Özofagus kanseri; akalazyalı olgularda %2-7 oranında (bazı serilerde %20) görülür. Kanser riski normal populasyondan 33 kat fazladır. Tedavi edilmiş ve tedaviye dirençli olgularda daha siktir. Burada staz ve mukozal iritasyonun kanser oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir.

8. Tedavi: Hiç bir tedavi şekli özofagusun kaybolan fonksiyonlarını yerine koyamaz.

Akalazyaya tedavisindeki amaç; özofagustan mideye geçişteki obstruksiyonu düzelterek disfajinin ortadan kaldırılması ve normal beslenmenin sağlanmasıdır.

a. Farmakoterapi: Başka tedavi yöntemlerinin uygulanamayacağı hastalarda ve asıl tedaviye hazırlanırken beslenmenin düzeltilmesi amacıyla kullanılır. Kalsiyum kanal blokörleri ve nitratlar yemekten önce sublingual uygulanarak disfajinin eşlik ettiği olgularda düz kaslar üzerine gevşetici etkileri ile AÖS istirahat basıncını azaltarak parsiyel rahatlama sağlarlar. Antikolinergikler, sublingual nitroglicerine, amilnitrit, teofilin ve Beta-2 agonistleri kullanılabilir. En fazla tecrübe nifedipin ve isosorbit mononitrat kullanımıylaadır. İsosorbit mononitrat (isordil 5-10 mg) yemek öncesi sublingual uygulandığında 90 dakika AÖS basıncını %66 düşürür. Yapılan bir çalışmada 19 aylık takipte disfaji semptomlarında tamamen rahatlama rapor edilmiştir. Baş ağrısı ve hipotansiyon bu tedavinin önemli yan etkisidir (20). Ancak isosorbit mononitratla yapılan plasebo kontrollü çalışma mevcut değildir.

Kalsiyum kanal blokörleri; (diltiazem, verapamil, nifedipin) AÖS basıncını bir saat ve daha fazla süre için %30-40 düşürürler. Nifedipin yemekten 30-45 dakika önce 10-30 mg sublingual uygulanmalıdır. Erken akalazyalı (dilatasyon tedavisi öncesi) 29 hastada 30-40 mg nifedipin sublingual yolla uygulanmış ve hastalar 6-18 ay takip edilmiş. Plaseboyla karşılaştırıldığında tedavi grubunda hastaların %70'inde semptomatik rahatlama sağlanmış (21).

Sildenafil; bir düz kas gevşetici ajan olup nitrik oksit aracılı siklik guanozin monofosfatı bloke eden bir enzim olan fosfodiesteraz tip 5'i akalazyalı hastalarda bloke ederek AÖS basıncını ve deglutitive relaksasyon basıncını azaltır. Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada 50 mg sildefanil plaseboyla karşılaştırıldığında AÖS basıncı ve relaksasyon basıncında belirgin azalma gözlenmiş (22). Etkisi

alımdan sonra 15-20 dakika içinde başlar ve 1 saat kadar devam eder.

b. Botulinum Toksini: Clostridium botulinum'dan elde edilen tip A Botulinum toksini kullanılır. Kolinerjik nöronlarda asetilkolinin presinaptik bölgeden salınımını irreversibil inhibe ederek sinaptik iletim blokajı yapar. Ancak yeni aksonların büyümesiyle bu etki ortadan kalkar. AÖS'ne intrasfinkterik çevre 80 Ü toksin enjekte edilir. İlk kez 1994 yılında bu toksinin AÖS üzerine etkilerinden bahsedilmiş. Altı aylık takipte LES basıncında %33 azalma, disfaji semptomlarında ise %66 rahatlatma rapor edilmiştir (23). Birinci yıl sonunda etkisinin kaybolması ve pahalı olması nedeniyle genel durumu kötü, pnömotik dilatasyon veya diğer yöntemleri tolare edemeyecek hastalarda kullanılabilir.

c. Pnömotik Dilatasyon: Pnömotik dilatasyon için 3, 3.5, 4 cm çaplarında polietilen balon dilatatörler kullanılır. Sirküler kas tabakasında yırtık oluşturarak kalıcı iyileşmeler sağlarlar. İşlem ağrılı olduğu için premedikasyon gerekir. İşleme başlamadan önce özofagustaki gıda artıkları nazogastrik tüp ile boşaltılmalıdır. Endoskopi ile sert klavuz tel yerleştirilir. Balon hafif şişirilince, balonun tam ortasında gastroözofagiyal bileşkenin basısı gözlenmeli ve çentik kaybolana kadar şişirme işlemine devam edilir. Çentik kaybolduktan sonra yaklaşık 60 saniye balon şişik halde bekletilir. İlk dilatasyon işlemi için 3 cm'lik balon tercih edilmelidir. Dilatasyon sonrası hastaya dormicum verilmiş ise fulmazenil verilerek hasta uyandırılır. İşlem sırasında %1-5 perforasyon olabilir (24). Perforasyon kontrolü için 45 derece oturtularak 30 cc opak madde içirilir, perforasyon yoksa 90 cc baryum verilerek perforasyonun kesin olarak olmadığı göstermek için tekrar film çekilir. İşlem sonrası komplikasyon olmamış ise hasta işlemden sonra 6 saat aç tutulmalıdır. Perforasyon varsa ilk 6-8 saat içinde hasta operasyona alınmalıdır (25).

Pnömotik dilasyona akalazyza hastalarında cevap %60-85'dir. Olguların %50'sinde 5 yıl içinde birden fazla dilatasyon gerekmektedir. Seans sayısı arttıkça cevap oranı düşer. Yaşlı ve semptom süresi uzun olanlarda gençlere göre yanıt daha iyidir. 5 yıllık kalıcı cevap >%60 dir. İşlem sırasında AÖS basıncının >%50 azalması veya AÖS basıncının <10 mm Hg düşmesi uzun süreli cevabın iyi olacağının bir göstergesidir (26).

d. Cerrahi Tedavi: Özofagusun boşalmasını sağlamak ve disfajiyi düzeltmek amacıyla AÖS sirküler kasına myotomi yapılır, böylece AÖS basıncı düşürülür. 1913 yılından beri akalazyzanın cerrahi tedavisinde Heller operasyonu uygulanmaktadır (27). Modifiye Heller operasyonu AÖS'ni iyi gördüğü için torasik tip girişim tercih edilmelidir. %70-90 düzelme sağlanır, uzun süreli remisyon oranı %60-85dir. Mortalite oranları pnömotik dilatasyon ile aynıdır (%0.3), postoperatif %10 reflü hastalığı görülebilir.

Torakoskopik ve laparoskopik Heller operasyonları; her iki operasyon tipinin yanıtı benzerdir, ancak mortalite ve morbidite Heller operasyonuna göre daha azdır. Yapılan bir çalışmada 168 akalazyalı hastanın 35'ine torakoskopik myotomi, 133'üne laparoskopik Heller operasyonu+ parsiyel funduplikasyon yapılmış. Başarı oranları sırasıyla %85 ve %93 bulunmuş. Disfajinin kaybolması daha fazla, postoperatif reflü hastalığı ve reflü hastalığı nedeniyle hastanede kalış süresi azdır (28).

Medikal tedavi ile Cerrahi tedavi karşılaştırıldığında; farmakolojik tedavi güvenilir ve kolaydır; ancak tedaviye cevap son derece azdır. Bugün için akalazyada primer tedavi pnömotik dilatasyon veya laparoskopik Heller myotomi ameliyatıdır. Bir kontrollü çalışmada semptomlarda gerileme laparoskopik Heller myotomide %95, pnömotik dilatasyonda ise %51 rapor edilmiştir (29). Tecrübeli ellerde laparoskopik Heller operasyonu optimal tedavi yöntemidir.

SPASTİK ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

1. Tanım: Özofagiya spazm ilk kez 1889 yılında Hamilton Osgood tarafından epizodik göğüs ağrısı ve disfaji yakınmaları olan 6 hastada tanımlanmıştır (30). Hastaların temel semptomu epigastrik bölgede ani başlayan yoğun bir ağrıdır. Özofagusun alt kısmının diffüz spazmı radyolojik olarak ilk kez 1934 yılında, manometrik olarak da 1950'lerin sonunda tanımlanmıştır. DÖS terimi ise 1967 yılında Fleshler tarafından kullanılmış ve substernal rahatsızlık hissi, disfaji veya her ikisinin birlikte olduğu, röntgen incelemesinde nonperistaltik dalgalar (tersiyer dalgalar) ile intraluminal manometrik incelemede nonperistaltik kontraksiyonların görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (31).

Fleshler DÖS'da peristaltizm bozukluğu olduğunu belirtmiştir. Akalazyza ya göre DÖS'daki nöromusküler bozukluk daha hafiftir, çünkü bu hastalarda zamanın çoğunda özofagusun primer peristaltik

dalgaları normaldir. Göğüs ağrısı yakınmasının gözlemlendiği nutcracker özofagus, hipertansif LES ve nonspesifik özofagus motor hastalığında da minör peristaltik bozukluklar gözlenmektedir.

2. Nöromusküler Patoloji: DÖS hastalarında alınan özofagus biyopsilerde muskularis propriya ve myenterik pleksusa ulaşamadığı için histopatolojik değişiklikleri göstermek zordur. Bu hastalıkta cerrahi yöntemler son derece az uygulandığı için ve mortaliteye neden olmaması nedeniyle patolojik değerlendirmeler oldukça zordur. DÖS'da dik-kat çeken patoloji özofagus alt 2/3'de diffüz musküler hipertrofi ve/veya hiperplazidir. Klinik ve manometrik olarak DÖS saptanan hastalarda kas kalınlığının 2 cm'den fazla olduğu rapor edilmiştir (32). İyi tetkik edilip torakotomi yapılan bazı hastalarda bu kalınlık saptanmamıştır. Halan DÖS hastalarındaki nöropati hakkında çok az bilgi vardır. Vagal liflerin diffüz parçalanması, endonöral kollojen artışı ve mitokondriyal parçalanma tanımlanmıştır ancak bu bulguların önemi halen belli değildir.

3. Patofizyoloji: Histopatolojik deliller olmasa da fizyolojik deliller özofagusun spastik hastalıklarında myenterik fleksusda nöronal disfonksiyon varlığını göstermektedir. Peristaltizm sırasında vagal impulslar özofagusun düz kaslarına aynı anda girer ve longitudinal ve sirküler kaslar arasındaki myenterik pleksus aktive olur. Efferent vagal lifler ve düz kaslar arasında kaçan ganglionik nöronlar inhibitör (nörotransmitter olarak nitrikoksit kullanır) ve eksitator sinir (kolinerjik) yoğunluğuna bağlı olarak kontraksiyonu inhibe eder veya artırır. Sonuçta özofagusun her bölgesindeki kasların aktivitesi myenterik pleksus tarafından bir dengede tutulur.

DeneySEL çalışmalar spastik bozukluğu olan hastalarda bir heterojenite olduğunu ve inhibitör internöronal fonksiyonda defekt olduğunu göstermektedir. Yapılan iki in vivo çalışmada myenterik pleksusun inhibitör internöron fonksiyonundaki defektin distal özofagustaki simultane kontraksiyonların oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Behar ve Bianciani spastik hastalığı olmayanlarda yutmaya bağlı oluşan kontraksiyon dalgalarının iletilmesi sırasında normal peristaltizm görünürken; spastik hastalığı olanlarda özofagus distal 10 cm'lik kısmında yutmaya bağlı oluşan kontraksiyonların iletimi sırasında anormal olan simultane kontraksiyonların oluştuğunu göstermişlerdir (33). DÖS hastalarında kontraksiyon dalgalarının süresi ve amplitüdü normal fakat kontraksiyonun başlamasında progresif gecikme vardır. Bunun nedeni olarak distal

özofagusta inhibitör internöronların etkinliğinin olmaması gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda normal kişilerde ilk yutmadan 2-5 saniye sonra yapılan ikinci yutmanın ilk peristaltik kontraksiyon dalgası tarafından ortadan kaldırılması görülmez.

Yapılan diğer deneysel çalışmalarda da DÖS'da yutmanın inhibisyonun bozulduğu gösterilmiştir. Myenterik pleksustaki eksitator internöronlarda disfonksiyonun aberrant peristaltizme neden olduğu erken dönemlerde bahsedilmiştir. Çeşitli çalışmalarda bu hastaların kolinerjik sitümulasyon veya hormonal cevaba anormal cevap verdiği bildirilmiştir.

Behar ve Bianciani iki grup hastada distal özofagusun manometrik incelemesinde anormallikler saptamışlardır. Bu hastalarda yayılma latency normal olmasına karşın belirgin uzun ve yüksek amplitüdü dalgalar saptamışlar. Peristaltik bozukluğu olan hastalarda kolinerjik ajanlar, kolin esteraz inhibitörleri, edrofonyum, pentagastrin ve ergonavin sitümulasyonuna aşırı duyarlılık gösterilmiştir. Spastik hastalıklardaki devam eden tartışma spastik bozuklukların heterojen özellik taşıdığı fakat hepsinde de ortak olan mekanizma özofagus kaslarındaki eksitator ve inhibitör etkiler arasındaki dengenin bozulmasıdır. DÖS'de yutmanın inhibisyonu bozulmuştur. DÖS ile vigorus akalazyaya arasında belirgin benzerlik vardır. Simultane kontraksiyonlar her ikisinde de vardır, sadece AÖS etkilenimi açısından fark vardır. Akalazyadaki gibi DÖS'da simultane kontraksiyonların varlığında gıdanın özofagus boyunca iletilmesi bozulduğu için disfaji görülür (34).

4. Epidemiyoloji: Akalazyaya dışındaki diğer özofagus motor hastalıklarının insidansı ve prevalansı hakkında popülasyon çalışması yoktur. Ancak göğüs ağrısı veya disfaji nedeniyle başvuran olgularda prevalans belirtilebilir. Bu hastalıkların popülasyon için riski göğüs ağrısı ve/veya disfajidir.

5. Klinik: Spastik hastalıkların majör semptomu göğüs ağrısı ve disfajidir, regürjitasyon ise akalazyaya kadar sık değildir. Göğüs ağrısı dominant semptom olanlarda aksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda fazladır. Disfaji ile başvuran hastalarda DÖS prevalansı yaklaşık %7'dir. Spastik hastalığı olanlarda visseral ağrı eşliğinin düşüklüğü üzerinde durulmaktadır. Balon distansiyonu ve özofagus komplians çalışmalarında motor hastalığı olmayanlara göre daha düşük volümde ağrı oluşur (35). Bu hastaların %50'sinden fazlasında irritable barsak sendromu semptomları vardır.

Spastik hastalıkların %30-60'ında sıvı ve katılara karşı yutma güçlüğü vardır. Disfaji genellikle intermitanttır ve bazı spesifik yiyecekler veya sıcak içeceklerle provake olur. Disfaji genellikle nonprogresifdir, kilo kaybı nadirdir. İntermittant substernal göğüs ağrısı spastik bozuklukların %80-90'ında görülür. Özofagiyal ağrı anjinal ağrıya benzer ezici veya baskı tarzında olup boynca, çeneye, sırta ve kollara yayılır. Ağrı atağı bir kaç dakika ile saatler arasında değişmektedir. Ciddi ağrı atağını durdurmak için nitratlar veya narkotikler gerekebilir. Ağrının mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte geçici iskemi, lüminal distansiyon ve visseral duyarlılıkta değişiklik gibi hipotezler ortaya atılmıştır (36). Göğüs ağrısı veya disfaji yakınması olan hastalardaki manometrik anormallikler Tablo 3'de özetlenmiştir.

6. Tanı: spastik hastalıklara baryumlu grafi veya manometrik yöntemle tanı konulabilir.

a. Endoskopi: Spastik hastalıklarda patognomik endoskopik bulgu yoktur. Bununla birlikte endoskopik inceleme disfaji veya göğüs ağrısıyla

başvuran hastalarda strüktür veya reflü varlığını ortaya koymak için yapılmalıdır.

b. Radyoloji: Baryumlu özofagus grafisinde özofagusun kasılan segmentlerinde simultane ilerleyici olmayan "tersiyer" dalgalar gözlenebilir. Buna "tirtüşon" özofagus denir. Baryumun özofagusdan geçişi gecikir.

c. Manometri: Manometrik bulgular ağrının özofagustan kaynaklandığını göstermek için kullanılır. Göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda yapılan manometrik incelemede nonperistaltik, yüksek amplitüdü uzamış kontraksiyonların varlığı önemlidir. AÖS fonksiyonları normaldir. Özofagusun spastik bozuklukları manometri ile tanımlanmış olmasına rağmen, anormal motor olaylar genellikle intermitant olup tek tip manometrik tanımları yoktur. Özofagusun spastik hastalıklarının manometrik özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

d. Ambulatuvar Manometri ve pH Metre: Son zamanlarda göğüs ağrısı olanlarda motor hastalığın varlığı eskiye göre daha az önem taşımaktadır, çünkü göğüs ağrısında reflü hastalığının varlığı

Tablo 3. Göğüs ağrısı veya disfaji yakınması olan hastalardaki manometrik anormallikler (37)

Çalışılan Populasyon	Sayı	Akalazya (%)	DÖS (%)	Nonspesifik Hastalıklar	
				Total (%)	Nutcracker (%)
Seçilmemiş manometri hastaları	363	8.5	2	17	-
	681	1	3	23	11
	202	2	2	-	-
	123	-	-	-	23
	1013	6.4	5	>50	31
	429	13	4.6	42.8	10
<i>Ortalama</i>		6.2	3.5	33	18.8
Nonkardiyak göğüs ağrısı	72	-	-	-	-
	112	12	10	-	12
	34	0	0	>50	29
	910	0.05	3	25	13
	100	0	4	28	6
	100	0	2	44	21
	44	0	0	32	14
<i>Ortalama</i>		2.1	3.2	35.8	15.8
Kalp hastalığıyla birlikte olan	220	0	2-7	20-29	11-16
göğüs ağrısı ve şüpheli özofagus ağrısı	31	0	3	42	13
	<i>Ortalama</i>	0	3.8	35.1	13.3
Esas semptomu disfaji olan hastalar	251	19	7	27	5
	<i>Ortalama</i>	19	7	27	5

Tablo 4. Özofagusun spastik hastalıklarının manometrik özellikleri (37)

Peristaltik Bozukluk	Gerekli Bulgu	Birlikte olan bulgular
Diffüz özofagiyal spazm	Islak yutmalara karşı >%30 simultane kontraksiyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Tekrarlamalı kontraksiyonlar (>2 pik)• Uzamış kontraksiyonlar (>6 sn)• Yüksek amplitüdü kontraksiyonlar(>180 mm Hg)• Spontan kontraksiyonlar• İnkomplet AÖS relaksasyonu• AÖS basıncının artması (>40 mmHg)
Nutcracker özofagus	Distal özofagus kontraksiyon dalgalarının ortalama amplitüdü >180 mmHg	<ul style="list-style-type: none">• Tekrarlamalı kontraksiyonlar(>2 pik)• Uzamış kontraksiyon süresi (>6sn)• Artmış AÖS istirahat basıncı(>40 mmHg)
Hipertansif LES	Artmış AÖS istirahat basıncı (>40 mm Hg) Normal AÖS relaksasyonu	
Nonspesifik özofagus motor hastalıkları	Diğer tanılardan her hangi birini tanımlamada yeterli olmayan peristaltik anormallikler	<ul style="list-style-type: none">• Islak yutmaya cevap olarak iletilmeyen kontraksiyonlar (>%20)• Retrograd kontraksiyonlar• Tekrarlayan kontraksiyonlar (<2 pik)• Düşük amplitüdü kontraksiyonlar (<30 mm Hg)• Uzamış kontraksiyon süresi (>6 sn)• Yüksek amplitüdü kontraksiyonlar (>180 mm Hg)• Spontan kontraksiyonlar• İnkomplet AÖS relaksasyonu

hipotezi giderek önem kazanmaktadır. Göğüs ağrısı atakları tanımlayan hastaların yaklaşık %43'ünde reflü vardır.

7. Spastik özofagus motor hastalıklarında tedavi yaklaşımları (Tablo 5).

Genel Prensipler: Eğer asemptomatik özofagus motilite hastalığı mevcut ise her hangi bir tedavi ve takip gerekmez. Benign seyirli hastalıklar olup angina benzeri göğüs ağrısına neden olurlar. Disfaji olabilir ancak bu hastalarda akalazyadaki gibi belirgin bir kilo kaybı söz konusu değildir. Sıcak su içme, nane şekeri gibi şeyler semptomları düzeltebilir. Eğer endoskopik olarak veya 24 saatlik pH monitorizasyonu ile reflü saptanmış ise yoğun proton pompası inhibitörü kullanılmalıdır (38).

İlaç Tedavileri: Özofagus spazmının tedavisi koroner arter hastalıklarına benzer. Düz kas gevşeticiler sık kullanılır. DÖS'da düz kas gevşeticilerin uzun dönem sonuçları etkilerini olmadığı şeklindedir. Nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri ve hidralazinin küçük çaplı çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmiştir.

1. Düz Kas Gevşeticiler: Spazmı çözmek için kullanılan geçici yöntemlerdir.

Nitratlar: cGMP aracılı yol ile gastrointestinal sistem motilitesini etkilerler. Plasebo kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte open-label çalışmalarda

Tablo 5. DÖS ve hiperkontraktıl özofagusta tedavi yaklaşımları (39)

Rahatlatma (endişeden kurtarma)
Altta yatan GÖRH varsa tedavi edilmeli
Düz kas gevşeticiler
• Nitratlar
-Sublingual 0.4 mg nitroglicerine
-10-30 mg/gün isosorbit mononitrat
• Kalsiyum kanal blokörleri
-Nifedipin 10-30 mg/ 4 kez/gün
-Diltiazem 90 mg günde dört kez
• Antikolinergikler
Psikotrop ilaçlar
• Trazodon 100-150 mg/gün
• İmipramin 50 mg/gün
Botulinum toksini
Buji dilatasyonu
Pnömatik dilatasyon
Özofagiya myotomi

kısa süreli kullanımlarla semptomların düzeldiği gösterilmiştir. Bu ilaçlar baş ağrısı hipotansiyon ve taşikardi yanında gastroözofagiyal reflü hastalığına neden olur (40).

Kalsiyum Kanal Blokürleri: Bir çok kalsiyum kanal blokürü olmasına rağmen SÖMH'larında birinci jenerasyon kalsiyum kanal blokürleri kullanılır. Bu ilaçların uzun dönem etkileri son derece azdır. 14 haftalık plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada nutcracker özofaguslu hastalarda nifedipin 10-30 mg günde iki kez kontraksiyon amplitüdünü belirgin azaltırken semptomlarda düzelme sağlanmıştır (41). Cattau ve arkadaşları nutcracker diltiazem kullanarak semptomlarda düzelme sağtarken; Drenth ve ark. DÖS hastalarında semptomlarda gerileme saptamamışlardır (42,43). Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte bir çok open-label çalışmada uzun dönem kalsiyum kanal blokürlerinin kullanımının semptomları düzelttiği görülmüştür (40). Göğüs ağrısı yakınması olanlarda uzun etkili kalsiyum kanal blokürleri daha yararlıdır.

Antikolinergikler: Bu ilaçlar distal özofagus amplitüdünü azaltırlar ve sağlıklı kişilerde balon distansiyonunun neden olduğu ağrıyı azaltırlar. Selektif M1 muskarinik reseptör antagonisti prenzepin kontraksiyon amplitüdünü azaltarak peristaltik dalgalanımın yayılmasına neden olur.

2. Psikotrop İlaçlar: Düşük doz antidepresan ilaçlar çeşitli özofagus motilite hastalıklarında ağrı ve rahatsızlık hissini düzeltir. Bunların analjezik etkileri mood üzerine olan etkilerinden farklıdır. Hipersensitivite ve/veya strese karşı artmış reaktivitenin bu hastalarda rolü olması nedeniyle antidepresan ilaçların etkili olduğu düşünülmektedir. 100-150 mg/gün trazadon göğüs ağrısıyla birlikte olan nonspesifik özofagus motor hastalıklarında etkili bulunmuş ve yapılan bir retrospektif analizde Prakash ve ark. verilen tedavinin 3 yıldan fazla etkili olduğunu rapor etmişlerdir (44,45). Benzer olarak 50 mg imipramin bu hastalarda plaseboya üstün bulunmuştur. Kontrolsüz birkaç çalışmada da psikoterapi ve trazadon/ imipramin kombinasyonu DÖS hastalarında etkili bulunmuştur (40).

3. Yeni Tedavi Yöntemleri:

Botulinum Toksini (botox): Kolinerjik sinir uçlarından kalsiyum bağımlı asetilkolinin salınımını inhibe eder. Bazı araştırmalarda alt özofagus sfinkterine botoks enjeksiyonuyla akalazyalı hastalarda ağrı ve disfajinin %80 oranında azaldığı bildirilmiştir. Ancak SÖMH'ında botoks kullanımıyla ilgili tecrübeler sınırlıdır. Miller ve ark. 29 SÖMH'ında %70

botoks tedavisini etkili bulmuşlar (46). Galmiche ve ark. ise 13 SÖMH'ında %8 yetersiz cevap, %54 kalıcı cevap (ortalama 20 ay) saptamışlar. Hastaların bir kısmında 6-8 ay sonra relaps görüldüğü için etkili tedavi elde edebilmek amacıyla 2-3 kez enjeksiyon yapılmasını önermektedirler (47). Farklı enjeksiyon protokolları vardır, örneğin Storr ve ark. 9 DÖS hastasında özofagus gövdesinde farklı bölgelere multiple enjeksiyon yapmışlardır (48).

Nitrik Oksit Donörleri: NO NANK yolun en önemli transmittiridir. NO nitrik oksit sentaz enzimiyle yapılır ve bu enzim substrat olarak L-arginin kullanır. Son zamanlarda L-argininin oral veya intravenöz yolla kullanımı gündemdedir. Plasebo kontrollü bir çalışmada göğüs ağrısı ve özofagus motor hastalığı olan 8 hastada ön sonuçlarda 6 hafta L-arginin verildikten sonra semptomlarda belirgin azalma görülmüştür (49). Ayrıca L-arginin hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir.

Sildenafilil: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olup cGMP stimule NO'in birikimine neden olur. Sağlıklı ve akalazyalı kişilerde sildenafil özofagusun kontraktıl aktivitesini inhibe eder. Özofagus motilite bozukluğu olan 11 hastanın 9'unda sildenafil manometrik parametreleri düzeltmiştir, fakat semptomların düzelmesi sadece 4 hastada görülmüş, 2 hastada da yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmiştir (22).

Selektif seratonin reuptake inhibitörleri (SSRI): Nonkardiyak göğüs ağrısında trazadon ve imipramin gibi antidepresan ilaçların yararlı etkilerinin ortaya konmasından sonra yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada SSRI 50 ve 200 mg kullanılmış ağrı skorunda belirgin gerileme olmuş. Bu çalışmada özofagus motilite fonksiyonlarına bakılmamış. SSRI kullanımına bağlı kusma, libido azalması, ejakülasyonun gecikmesi ve huzursuzluk gibi yan etkiler hastaların %27'sinde görülmüş (50).

Ayrıca somatostatın analogları, 5HT 3 antagonisti, teofilin ve kappa opiyat reseptör agonisti (fedotozine) gibi ilaçlarda denenmektedir (51).

4. İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri

Dilatasyon: Standart civalı dilatatörlerin spastik hastalıklarda kullanımı net olmamasına rağmen disfaji ve göğüs ağrısı olan hastalarda kullanılmaktadır. Sadece bir kontrollü çalışmada 8 mmlik dilatasyon ile 18 mmlik dilatasyonun benzer oranda semptomlarda geçici rahatlama sağladığı gösterilmiştir.

Pnömotik Dilatasyon: Ciddi disfajili hastalarda pnömatik dilatasyon alternatif bir tedavi olarak

kullanılmaktadır. Bir çalışmada DÖS'da %45, akalazyada ise %80 rahatlama sağladığı gösterilmiştir (24). Bir başka çalışmada da DÖS'lı disfaji yakınlması olan göğüs ağrısı olmayan 9 hastada pnömatik dilatasyon ile 37 ay semptomatik rahatlama sağlanabilmiş (52).

Sonuç olarak spastik özofagus hastalıklarında ilaç tedavileriyle ancak %50 rahatlama görülmektedir. Bu hastalarda gastroözofagiyal reflü hastalığı varsa mutlaka tedavi edilmelidir. İlaç tedavisi yetersiz vakalarda pnömatik dilatasyon veya botulinum toksini enjeksiyonu yapılabilir. Cerrahi myotomi ciddi göğüs ağrısı olan ve önceki tedaviler yanıt vermeyen seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

Özofagusun primer motor hastalıkları yıllar içinde birbirine dönüşebilmektedir. Disfaji ve göğüs ağrısı en önemli semptomdur. Tanıda baryumlu grafi ve manometrik inceleme önemlidir. Hiç bir tedavi şekli özofagusun kaybolan fonksiyonlarını yerine koyamaz. Şuan için %100 etkin olan bir tedavi yöntemi mevcut değildir.

Özofagusun primer motor hastalıkları yıllar içinde birbirine dönüşebilmektedir. Disfaji ve göğüs ağrısı en önemli semptomdur. Tanıda baryumlu grafi ve manometrik inceleme önemlidir. Hiç bir tedavi şekli özofagusun kaybolan fonksiyonlarını yerine koyamaz. Şuan için %100 etkin olan bir tedavi yöntemi mevcut değildir.

KAYNAKLAR

1. Biancani P, harnett KM, Behar J esophageal motor function textbook of gastroenterology 2003 Yamada T. Fourth edition chapter 9 pp 166-194.
2. Kahrilas PJ, dodds WJ, Hogan WJ.Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. Gastroenterology 1988; 94: 73.
3. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus. Gastroenterology 1992; 103: 876).
4. Schoeman MN, holloway RH, secondary oesophageal peristaltic in patients with non-obstructive dysphagia. Gut 1994; 35: 1523.
5. Mittal RK, Bhalla V, Oesophageal motor functions and its disorders Gut 2004; 53: 1536-1542.
6. Lendrum FC. Anatomic features of the cardiac orifice of the stomach with special reference to cardiospasm. Arch Intern Med 1937; 59: 474.
7. Mayberry JF, Atkinson M. A study of swallowing difficulties in fist degree relatives of patients with achalasia. Thorax 1985; 40: 391-9.
8. Qualman SJ, Haupt HM, Yang P et al. Esophageal lewybodies associated with ganglion cell loss in achalasia: similar to Parkinson's disease. Gastroenterology 1984; 87: 848.
9. Cassella RR, Brown AL, sayre J. Achalasia of the esophagus: pathologic and etiologic considerations. Ann Surg 1964; 160: 474.
10. Clarck SB, Rice TW, tubbs RR et al. The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. Am J surg pathol 2000; 24: 1153.
11. Verne GN, hahn AB, Pineau BC. Et al. Association of HLA-DR and Dq alleles with idiopathic achalasia. Gastroenterology 1999; 117:26.
12. Missiewicz H, Waller SL, anthony PP et al. Achalasia of the cardia, pharmacology and histology of isolated cardiac sphincteric muscle from patients with and without achalasia. Q J med 1969; 38: 17.
13. Mearin F, Mourelle M, Guarner F, et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-esophageal junction. Eur J Clin Invest 1993; 23: 724.
14. Aggestrup S, UddmannR, Sundler F, et al. Lack of vasoactive intestinal polypeptide nerves in esophageal achalasia. Gastroenterology 1983; 84: 924.
15. Eckardt VF, Stauf B, bernhard G. Chest pain in achalasia. Patient characteristic and clinical course Gastroenterology 1999; 116: 1300.
16. Spechler SJ, Souza RF, Rosenberg SJ, et al. Heartburn in patients with achalasia. Gut 1995; 37: 305.
17. Howard PJ, Maher L, PrydeA et al. Five years prospective study of the incidence, clinical features and diagnosis of achalasia in Edinburgh. Gut 1992; 33: 101.
18. Shi G, ergun GA, manka M. Lower esophageal sphincter relaxation characteristics using a sleeve sensor in clinical manometry. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2373.
19. Kahrilas PJ, Kishk SM, helm JF et al. Comparison of pseudo-achalasia and achalasia. Am J med 1987; 82: 439.
20. Gelfond M, Rozen P, Keren S et al. Effect of nitrates on LOS pressure in achalasia: a potential therapeutic aid. Gut 1981; 22: 312.
21. Bortolotti M, Labo G. Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. Gastroenterology 1981; 80: 39.
22. Bortolotti M, Mari C, Lapilato C et al. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. Gastroenterology 2000; 118: 253.
23. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR. Et al. Treatment of achalasia with intrasphincteric injection of botulinum toxin. a pilot trial. Ann Intern Med 1994; 121: 590.
24. Vantrappen G, Hellemas J. Treatment of achalasia and related motor disorders. Gastroenterology 1980; 79: 144.
25. Schwartz HM, Cahow CE, traubeM. Outcome after perforation sustained during pneumatic dilatation for achalasia. Dig Dis Sci 1993; 38: 1409.

-
26. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictor of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilatation. *Gastroenterology* 1992; 103: 1732-8.
 27. Heller E. Extramuköse cardioplastik beim chronischen cardiospasmus mit dilatation des oesophagus. *Mh Grensggeb med Chin(jena)* 1913; 27: 141.
 28. Patti MG, Pellegrini CA, Horgan S, et al. Minimally invasive surgery for achalasia: an 8-year experience with 168 patients. *Ann Surg.* 1999; 230(4): 587-93.
 29. Richter JE Surgery or pneumatic dilatation for achalasia: a head-to-head comparison. Now are all the questions answered? *Gastroenterology* 1989; 97: 1340.
 30. Osgood H. A peculiar form of esophagismus. *Boston med Surg* 1889; 120: 401.
 31. Fleshler B. Diffuse esophageal spasm; a reappraisal. *Ann Intern med* 1984; 100: 242.
 32. Gillies M, Nicks R, Skyring A. Clinical, manometric, and pathological studies in diffuse oesophageal spasm. *BMJ* 1967; 2: 527.
 33. Behar J, Biancani P. Pathogenesis of simultaneous esophageal contractions in patients with motility disorders. *Gastroenterology* 1993; 105: 111.
 34. Massey BT, Dodds WJ, Hogan WJ, Basseur JG, Hlem JF. Abnormal esophageal motility: an analysis of concurrent radiographic and manometric findings. *Gastroenterology* 1991; 101: 344.
 35. Rao SS, Gregersen H, Hayek B, Summers RW, Christensen J. Un-explained chest pain: the hypersensitive, hyperreactive, and poorly compliant esophagus. *Ann Int Med* 1996; 124: 950.
 36. Richter JE, Barish CF, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. *Gastroenterology* 1986; 91: 845.
 37. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Motility disorders of the esophagus chapter 59 pp 1166-1195.
 38. Triadafilopoulos G, Tsang HP, Segall GM. Hot water swallows improve symptoms and accelerate esophageal clearance in esophageal motility disorders. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 239-44.
 39. Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823-8.
 40. Achem SR. Treatment of spastic esophageal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 107-24.
 41. Richter JE, Dalton CB, Bradley LA. et al. Oral nifedipine in the treatment of noncardiac chest pain in patients with the nutcracker esophagus. *Gastroenterology* 1987; 93: 21-8.
 42. Cattau El Jr, Castell DO, Johnson DA et al. Diltiazem therapy for symptoms associated with nutcracker esophagus. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 272-6.
 43. Drenth JP, Bos LP, Engels LG. Efficacy of diltiazem in the treatment of diffuse oesophageal spasm. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 411-6.
 44. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC. et al. Low dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities. A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1987; 92: 1027-36.
 45. Prakash C, Clouse RE. Long-term outcome from tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2373-9.
 46. Miller LS, Pallela SV, Parkman HP et al. Treatment of chest pain in patients with noncardiac, nonreflux, nonachalasia spastic esophageal motor disorders using botulinum toxin injection into the gastroesophageal junction. *Am J gastroenterol* 2002; 97: 1640-6.
 47. Galmiche JP, Metman EH. How to manage the patient with oesophageal spasm. *update gastroenterology* 2004; 4-12.
 48. Storr M, Allescher HD, Classen M. Current concepts on pathophysiology diagnosis and treatment of diffuse esophageal spasm. *Drugs* 2001; 61: 579-91.
 49. Bortolotti M, Brunelli F, Sarti P et al. Clinical and manometric effects of L-arginine in patients with chest pain and esophageal motor disorders. *Ital J gastroenterol hepatol* 1997; 29: 320-4.
 50. Varia I, Logue E, O'Connor C et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart j* 2000; 140: 67-72.
 51. Rao SSC, Modipalli RS, Mujica V et al. An open-label trial of theophylline for functional chest pain. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2763-8.
 52. Ebert EC, Oyang A, Wright SH. et al. Pneumatic dilatation in patients with symptomatic diffuse esophageal spasm and lower esophageal sphincter dysfunction. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 481.