

# AKALAZYA, TANI VE TEDAVİ

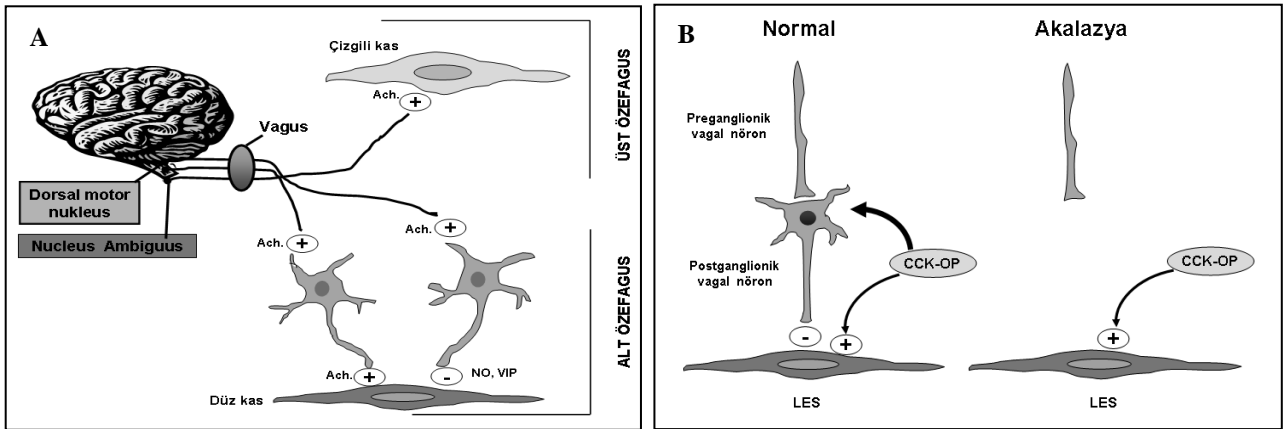
**Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı**

Akalazyaya, özefagusun en iyi bilinen ve tedavisi en yüz güldürücü olan motor fonksiyon bozukluğudur. Achalasia kelime olarak gevşeme gücünü anlamına gelmektedir. İlk achalasia vakası 1674 yılında Sir Thomas Willis tarafından yayınlanmış ve hasta balina kemiği kullanılarak dilatasyon uygulanmak suretiyle tedavi edilmiştir. Seyrek görülmesine rağmen hemen her gastroenterolog veya cerrahın yılda en az 3 ila 7 arasında değişebilen bir sayıda achalasia vakası gördüğü söylenebilir.

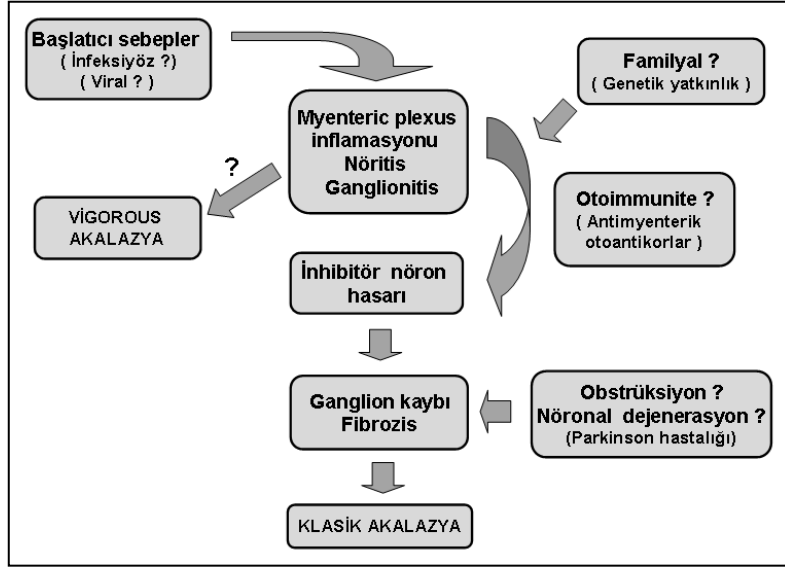
## Sıklık ve etyopatogenez

Hastalık erkek ve kadınlarda aynı sıklıkta ve daha çok 30-60 yaş aralığında görülür. İnsidensi 0.5-1/100.000, prevalansı ise 7-10/100.000 civarındadır. Temel lezyon myenterik pleksustaki nöronal dejenerasyon ve buna bağlı olarak özefagus cisminde ve alt özefagus sfinkterinde (AÖS) nöral inervasyon kaybıdır. Bunun sonucunda da özefagusda aperistaltizm gelişir, AÖS istirahat basıncı artar ve yutma sırasında sfinkter relaksasyonu zorlaşır. İmmunhistokimyasal çalışmalar akalazyalı hastalarda, normalde AÖS relaksasyonunu sağlayan ve vasoaktif intestinal peptit (VIP) ve nitrik oksit (NO) gibi maddelerin nörotransmitter olarak rol oynadığı inhibitör nöron aktivitesinde azalma olduğunu göstermiştir. Akalazyalı hastalara kolesistokin oktapeptit (CCK-OP) enjekte edildiğinde normalde azalması gereken AÖS basıncında beklenmedik bir artış görülür. Bir asetilkolin analogu olan methacholine verildiğinde ise gerek özefagus cisminde ve gerekse AÖS de aşırı kontraksiyonlar oluşur. Bu bulgular akalazyada özefagus cisminde ve AÖS de inhibitör nöronların kaybolduğunu ve bir denervasyon hipersensitivitesinin geliştiğini düşündürür. Seyrek olarak bazı hastalarda midenin motor fonksiyonunda ve Oddi sfinkterinde de motor fonksiyon bozuklukları görülebilir.

Akalazyada myenterik nöron kaybı veya hasarına yol açan neden kesin olarak bilinmemekle birlikte bu hastalarda serumda antimyenterik antikörlerin varlığı (%30-90, kontrol gurubunda %0-43), myenterik nöron ağında CD3 ve CD4 T hücre infiltrasyonunun bulunması (%90, kontrol gurubunda % 0) ve HLA class II (HLA DQw1) doku gurubunun ağırlıklı olarak saptanması (>%80) otoimmünitenin rolünü ön plana çıkarmaktadır.



Şekil 1: Özefagusun çizgili kaslardan oluşan proksimal bölümü somatik efferent kolinerjik nöronlarla inerve edilirken distal özefagusa ulaşan kolinerjik nöronlar myenterik pleksustaki ganglionlarda sonlanırlar. Myenterik pleksustan çıkan eksitator (Ach) ve inhibitör (No ve VIP) post ganglionik lifler düz kas hücrelerini inerve ederler (A). Myenterik pleksustaki inhibitör nöronlarda ve alt özefagus sfinkterindeki (AÖS) düz kaslarda CCK reseptörleri bulunur. Normalde inhibitör nöronlardaki üstünlük nedeniyle CCK ile yapılan stimülasyon sonrasında AÖS de gevşeme görülür. Akalazyada ise postganglionik inhibitör motor kaybı nedeniyle CCK stimülasyonu AÖS de kasılma oluşturur, (2).



Şekil 2: Akalazyada etyopatogenez

## Klinik

Akalazyanın en belirgin klinik bulgusu disfajidir ve hastaların %95 inde bulunur. Disfaji paradoks veya progresif karakterde olabilir. Disfaji ani başlayabileceği gibi genellikle kronik ve tekrarlayıcı özellik gösterir ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde devamlı bir hal alır. Bazı hastalar sırta vurma ve Valsalva gibi yutmayı kolaylaştırıcı manevralar geliştirebilirler. Alınan gıdaların regürjitasyonu vakaların  $\frac{3}{4}$  ünde bulunur ve aspirasyon pnömonisine ve KBB semptomlarının ortaya çıkmasına yol açabilir. Ağız kokusu bulunabilir. Hastalar zamanla iştahları iyi olduğu halde yemek yemekten çekinir hale gelirler ve bu da kilo kaybına sebep olur. Kilo kaybı akalazyalı hastaların yaklaşık %60 ında görülen bir bulgudur. Hastaların hemen yarısında aralıklı retrosternal ağrı ve daha az bir kısmında da heartburn bulunur. Retrosternal ağrı belirgin olan hastalarda vigorous akalazyaya düşünülmelidir. Heartburn özefagus içinde biriken gıdaların bakterilerle parçalanması sonucunda oluşan asit maddelerin yaptığı irritasyona bağlıdır.

## Tanı

Disfaji ile başvuran her hastada yapılması gerektiği gibi akalazyalı hastalarda da ilk yapılması gereken inceleme baryumlu özefagus pasaj grafisidir (ÖPG) Baryumlu grafide baryumun mideye geçişinde gecikme, özefagusda dilatasyon, özefagus içinde hava sıvı seviyesi, baryum içinde gıdaların oluşturduğu yağın kar görünümü, özefagusda aperistaltizm, özefagus alt ucunda kuş gagası şeklinde daralma (Bird beak deformity) ve mide hava cebinde kaybolma akalazyalı hastalarda görülebilecek bulgulardır. İlerlemiş vakalarda aşırı genişlemiş özefagus sigmoid kolonu andırır şekilde geniş ve kıvrımlı bir hal alır (sigmoid özefagus). Bazı hastalarda direkt akciğer grafisinde mediastende genişleme ve hava-sıvı seviyesi görülebilir. Endoskopi malinite ve peptik striktür gibi akalazyaya benzeri semptomlar oluşturabilecek diğer hastalıkların (psödoakalazyaya) ayırıcı tanısında faydalı bir yöntemdir. 40 yaşın üzerindeki ve/veya semptomları kısa sürede gelişen, kısa sürede fazla kilo kaybı tanımlayan hastalarda, ailesinde özefagus veya mide kanseri varlığı olanlarda, sigara ve alkol kullanan hastalarda, uzun süreden beri gastroözofajial reflü tanımlayan hastalarda ve baryumlu grafide şüpheli bulguları olan hastalarda üst GİS endoskopisi mutlaka yapılmalıdır. Özefagusda peristaltizmin olmayışı, kardiyoözofajial bileşekeden geçište

zorlanma ve lümeninde gıda artıklarının bulunması akalazyaya tanısında yardımcı olabilecek endoskopik bulgulardır. Gerektiğinde endosonografi ve bilgisayarlı tomografi atırıcı tanıda kullanılabilecek diğer yöntemlerdir.

Klinik, radyolojik ve endoskopik bulgular akalazyayı düşündürdüğünde tanı mutlaka intraözofagial manometri ile doğrulanmalıdır. Yutma sonrasında özefagusda peristaltik aktivitenin oluşmaması ve AÖS nin yetersiz relaksasyonu tanı için gerekli olan manometrik bulgulardır (ankoordine motilite). Yutkunma sırasında AÖS bir miktar gevşeyebilir ancak gevşeme basıncı hemen daima 8 mmHg veya üzerinde ve kısa sürelidir (<2sn). AÖS basıncı yüksek olabilir (>40mmHg) ve özefagus cisminde düşük amplitüdü ve eş zamanlı kontraksiyonlar oluşabilir (ayna belirtisi-mirror sign). Özefagus içindeki basınç mide içi basınca göre relatif olarak artmıştır. Akalazyanın bir alt türü olan 'vigorous akalazyaya'da klasik bulgulara ilave olarak özefagusda diffüz özefagial spazmdakine benzer eş zamanlı ve yüksek amplitüdüli kontraksiyonlar görülür ve bu hastalarda bazen şiddetli olabilen retrosternal göğüs ağrısı bulunabilir. Akalazyada görülebilecek diğer bir motilite paterni özefagusta aperistaltizm varlığında AÖS gevşemesinin normal olmasıdır ki bu durum 'deglutitif inhibisyonun korunduğu akalazyaya' olarak adlandırılır ve hastalığın erken dönem bulgusu olarak kabul edilir. Sintigrafi tanıdan çok tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılan bir yöntemdir.

## **Ayırıcı tanı**

Özofagogastrik bileşkeyi tutan kanserler ve bu bölgeye dışardan bası yapan komşu organ tümörleri akalazyayı taklit edebilir. Bu durum sekonder akalazyaya veya psödo akalazyaya olarak adlandırılır. Özellikle yaşlı ve semptomları kısa süre içinde gelişen hastalarda akla gelmelidir. Psödoakalazyaya, akalazyaya kliniği ile başvuran hastaların %3 ünde görülür ve 60 yaş üzerinde bu oran %9 a kadar yükselir. Tümör kardiyoözofagial bileşkeyi direkt olarak tutmasa bile myenterik sinir ağını infiltre ederek veya salgılayabileceği maddelerle sfinkter fonksiyonunu etkileyerek benzer bir tablo oluşturabilir. Akalazyada da özefagus kanseri gelişme riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Özefagus lümeninde biriken gıdaların bakteriler tarafından parçalanması sonucunda oluşan maddelere bağlı kronik irritasyonun kronik özofajite ve bu zeminde displazi ve kanser gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli takipte akalazyalı hastalarda yıllık skuamöz karsinom gelişme oranı %0.3 olarak bildirilmiştir.

Chagas hastalığı daha çok Güney Amerika'da görülen ve Trypanosoma cruzi adlı protozoonun üriner, gastrointestinal ve solunum sistemindeki ganglion hücrelerinde ve myenterik sinir ağında kronik harabiyete yol açarak oluşturduğu bir hastalıktır. Özefagus dilatasyonu ile birlikte megaduodenum, megakolon, megarektum ve megaüreter bulunur. Amiloidoz, sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar, ailevi veya sporadik viseral nöropati, diyabet, intestinal psödoobstrüksiyon, multipl endokrin neoplaziler, skleroderma, Sjögren sendromu ve gözyaşı yokluğu (alakrima) ile birlikte olan ailevi sürrenal yetersizliği (Triple A sendromu veya Allgrove sendromu) psödoakalazyaya oluşturabilecek diğer sebepler arasında sayılabilir.

## **Tedavi**

### **Medikal tedavi**

Hafif vakalarda kalsiyum kanal blokerleri (Nifedipin) ve/veya nitratlar (İsosorbid dinitrat) yararlı olabilir. Bu ilaçlar yemek öncesinde yutulduğunda veya dil altına alındığında AÖS basıncını %30-60 oranında düşürmekte ve hastaların %50-80 ninde semptomatik düzelme elde edilebilmektedir. Uzun süreli kullanımda tolerans gelişebilir. Baş ağrısı, allerjik reaksiyonlar, ortostatik hipotansiyon ve periferik ödem oluşturabilirler. Hastalığın erken

evresinde olan, özefagusda dilatasyon saptanmayan ve hafif derecede semptomları bulunan, pnömatik dilatasyon ve cerrahi tedaviye aday olamayacak, pnömatik dilatasyon, cerrahi tedavi veya botulinum toxin enjeksiyonuna yeterli cevap vermeyen ve invaziv tedaviyi kabul etmeyen hastalarda medikal tedavi düşünülmelidir. Son yıllarda bu amaçla sildenafil (Viagra) ile daha başarılı sonuçlar alınabildiği bildirilmektedir.

### **Botulinum toksin enjeksiyonu (Botox- Bx)**

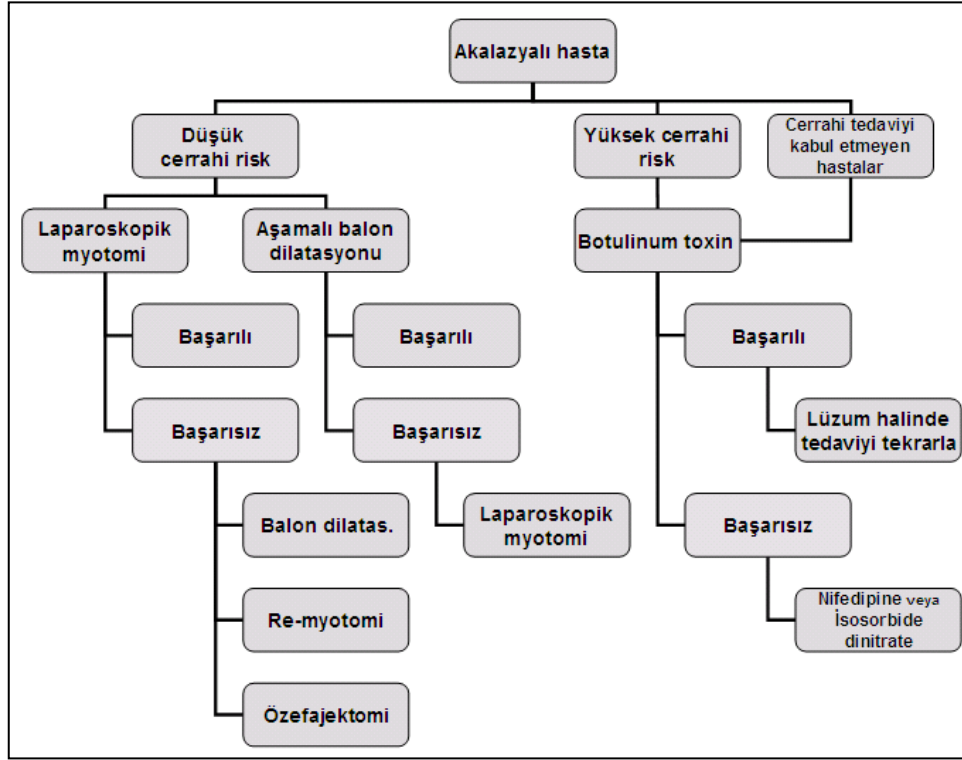
Bx motor nöron terminalindeki SNAP 25 olarak adlandırılan proteine bağlanmak suretiyle asetilkolin salınımını inhibe ederek tonik kolinerjik etkiyi ve AÖS tonusunu azaltır. Bx, akalazyaya dışında oddi sfinkteri disfonksiyonu, anal fissür, anismus, diffüz özofajial spazm, anterior rektosel tedavisinde ve estetik amaçla plastik cerrahide de kullanılmaktadır. AÖS basıncı üzerindeki etkisi değişkendir (%0-50). Hastaların %40-50 sinde enjeksiyondan sonraki 6 ay da, %70-90 nında da 12.ayda etkisi kaybolmaktadır. Enjeksiyonun genellikle bir yıl ara ile tekrarlanması gerekmektedir. Bx ve albumine aşırı duyarlılık hallerinde kullanılmamalıdır. Aminoglikozid antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında toksisitesi artabilir. Bx a karşı antikor oluşabilir (%5). İşlem sonrasında göğüs ağrısı, heartburn, paraözofajial doku inflamasyonu,,deri döküntüleri görülebilir Yaşlı ve vigorous achalasia sı olan hastalarda Botox tedavisine daha iyi yanıt alınmaktadır. Psödoakalazyaya vakalarında da Bx enjeksiyonuna kısa süreli de olsa yanıt alınabileceği unutulmamalıdır.

### **Endoskopik balon dilatasyonu**

Endoskopide AÖS hizasına yerleştirilen 30-40mm çapındaki dilatasyon balonlarının şişirilmesi ile myotomi yapılması esasına dayanır. Bir veya iki kez yapılan pnömatik dilatasyondan sonraki 1.yılda başarı oranı %70-80 civarındadır. Hastaların %30-50 sinde ikinci kez dilatasyona gerek duyulur. Yöntemin iyi bir yanı aynı gün içinde hastanın evine gönderilebilmesidir. Kanama, intramural hematoma, perforasyon (%2-8) ve dilatasyon sonrasında gelişebilen reflü özofajit (%3) pnömatik dilatasyonun başlıca komplikasyonlarıdır. 40 yaş üzerindeki hastalarda balon dilatasyonu daha iyi sonuç vermektedir. 30 mm lik balon yerine 35 mm lik balon kullanılması başarı oranını artırmakta, 40mm lik balon kullanılmasında ise komplikasyon oranı artmaktadır. İki kez dilatasyondan sonra semptomları tekrarlayan vakalarda alternatif tedavi yöntemlerinin düşünülmesi gerekir. Genç hastalarda 1.dilatasyon sonrasında yeterli düzelme sağlanamadığında cerrahi tedavi düşünülebilir. Terminal dönemdeki, kooperasyon kurulması güç, yeni myokard infarktüsü geçirmiş ve karsinom şüphesi olan hastalarda pnömatik dilatasyon kontrendikedir. Sigmoid özefagus, geçirilmiş myotomi, epifrenik divertikül veya hiatal herni varlığı göreceli kontrendikasyon oluşturan durumlardır.

### **Cerrahi myotomi**

İki kez endoskopik balon dilatasyonu yapıldığı halde yeterli cevap alınamayan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır. 30 yaş altındaki genç hastalarda bir kez dilatasyona cevap alınmayan vakalarda cerrahi tedavi önerilebileceği gibi dilatasyon yapılmadan da doğrudan cerrahi tedavi tavsiye edilebilir. Uygulanan cerrahi yöntem laparoskopik modifiye Heller miyotomisidir. Myotomi açık veya laparoskopik olarak yapılabilir. Cerrahi girişim öncesinde intraözofajial manometrinin mutlaka yapılması gerekir. Gastroözofajial reflüye mani olmak amacıyla genellikle Nissen fundoplikasyonu gibi bir antireflü işlem de myotomiye ilave edilir. Hastaların %90 ı cerrahi tedavi sonrasındaki 1.yılda, %85 i de tedavi sonrasındaki 5.yılda asemptomatik kalmaktadır. Cerrahi myotominin önemli bir yan etkisi hastaların %8-10 kadarında cerrahi sonrasında görülebilen gastroözofajial reflü hastalığıdır ve genellikle kronik medikal tedaviye ihtiyaç duyulur.



Tablo-4: Akalazyada tedavi algoritmi

#### KAYNAKLAR

- 1- Richter JE.Achalasia. The Esophagus. 4'th edition. Ed: Castell DO,Richter JE.Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins,2004:221-261.
- 2- Mayberry JF. Epidemiology and demographics of achalasia.Gastrointestinal Endosc N Am 2001,11:235-247.
- 3- Park W, Vaezi MF.Etiology and pathogenesis of achalasia: The current understanding. Am J Gastroenterol 2005;100:1404-1414
- 4- Hirano I. et al. Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia.Gastroenterology 2001;120(4):789-798.
- 5- Joel E.Modern management of achalasia.Current Treatment Options In Gastroenterology 2005;8:275-283.
- 6- Ray EC,Nicholas ED,Gastrointestinal and Liver disease,Ed: FeldmanM Friedman L,Brandt L,Sounders,PA,2006, 855-87