

Akalazyalı Hastalarda Safra Kesesi Fonksiyonları

GALLBLADDER FUNCTIONS IN THE PATIENTS WITH ACHALASIA

Galip ERSÖZ, Mehmet İŞLER, Suna KIRAÇ*, Ahmet AYDIN, Hanefi ÇAVUŞOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim ve "Nükleer Tıp ABD, İZMİR

ÖZET

Akalazyalı hastalarda safra kesesi fonksiyonlarını değerlendirerek, akalazyaya etyopatogenezinde özofagus intramural sinir pleksuslarındaki dejenerasyon yanı sıra, sistemik bir patolojinin varlığını araştırdık. Çalışmaya 15 akalazyaya vakası (9 E/6 K) ve 10 sağlıklı kontrol (8E/2K) alınmıştır. Akalazyalı hastaların yaş ortalaması 36.3 ± 15.4 , kontrol grubunun yaş ortalaması 37.2 ± 12.3 idi ($p > 0.05$). Akalazyaya vakalarında disfaji süresi 2-240 ay arasındaydı (59.86 ± 61.00 ay). Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu, 5m Ci Tc 99 m N-(diisopropylphenylcarbamoylmethyl) iminodiacetic asid (DIPIDA) ile kolesintigrafi yapılarak araştırılmıştır. Akalazyalı hastalarda safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu $\%37.0 \pm 28.8$, kontrol grubunda $\%61.5 \pm 21.2$ bulunmuştur ($P < 0.05$). Hastalık süresi ile hasta safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu arasında korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$). Sonuç olarak akalazyada safra kesesi fonksiyonları bozulmaktadır ve bu bulgu, akalazyaya patogenezinde ösoia-gus dışı değişikliklerin varlığını gösteren bir kanıt olarak alınabilir.

Anahtar Kelimeler: Akalazyaya, Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995,6:55-58

Akalazyaya, özofagusun disfaji ile karakterize primer bir motilite bozukluğudur. Başlıca özelliği kardiyoözofajial sfinkterin (KÖS) yeterli gevşeyememesidir. Viral orijinli olduğu düşünülmüş, ancak nervus vagus ve intramural pleksusların elektronmikroskopik incelenmesinde viral partiküllere rastlanmamış ve epidemiolojik özellikler infeksiyöz bir sebebi düşündürmemiştir (1). Genetik faktörlerin de katkısını düşündüren bulgular vardır (2-5).

Geliş Tarihi: 25.01.1995

Yazışma Adresi: Galip ERSÖZ
Ege Üniversitesi Hastanesi
N. Kemal Menteş Gastroenteroloji Kliniği
Bornova - İZMİR

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

To determine whether a systemic pathology, in addition to degeneration in the internal neural plexus, has a role in the etiopathology of achalasia, we evaluated the gallbladder functions in the patients with this disorder. Fifteen patients with achalasia and 10 controls were included in the study. The mean age of the patients with achalasia and those in control group was similar (36.3 ± 15.4 vs 37.2 ± 12.3 ; $p > 0.05$). The duration of dysphagia was 2-240 month in the patients with achalasia. Gallbladder ejection fraction (GBEF) was estimated by a cholestographic technique using 5 mCi Tc 99 m N-(diisopropylphenylcarbamoylmethyl) iminodiacetic acid (DIPIDA). GBEF was lower in the patients with achalasia ($37.0 \pm 28.8\%$) compared to the control ($61.5 \pm 21.2\%$) ($p < 0.05$). There was no correlation between the duration of the symptom and GBEF. As a consequence, GBEF in the patients with achalasia appear to be disturbed suggesting a systemic pathology in the ethiology of the achalasia.

Key Words: Achalasia, Gallbladder ejection fraction

T Klin J Gastroenterohepatol 1995,6:55-58

Endemik alanlarda özofagusun Chagas hastalığı, akalazyanın major nedenidir (6). Patolojik olarak, özofagusun hem kas, hem de sinir yapılarında anormallikler belirlenmiştir (7). intramural özofageal sinir pleksuslarında, ganglion hücrelerinin sayısında azalma saptanmıştır (8). 10 yıl ya da daha uzun süredir semptomu bulunan hastalarda ganglion hücrelerinin büyük ölçüde kaybolduğu belirlenmiştir (8). Elektron mikroskopi incelemeleri ile vagusun özofagus dallarında degeneratif değişiklikler ile beyinde dorsal vagus nükleuslarındaki motor hücrelerde sayıca azalma ve dejenerasyon ortaya konmuştur (9,10).

Akalazyada özofagus gövdesindeki ve KÖS bölgesindeki kas demetlerinin, direkt stimulyasyonla kasılmalarına karşın, ganglionik stimulyasyona cevap vermediği

55

Tablo 1. Vaka karakteristikleri

	Akalazyaya	Kontrol	P
Yaş (Yıl)	36.3±15.4	37.2±13.3	X).05
Cins (E/K)	9/6	8/2	>0.05
Semptom süresi (ay)	59.8±61		

(11), asetil-beta metakolin ile özofagus gövdesi ve sfinkterde ekzajere olmuş kontraksiyonların meydana geldiği ortaya konmuştur (12,13). KÖS bölgesinde inhibitör nöronların kaybını gösteren bir bulgu olarak, kolelstoninin octapeptid, akalazyalı hastada KÖS basıncında beklenmeyen bir artış oluşturmaktadır (14). Bu gözlemler, özofagus gövde ve KÖS bölgesinde intramural ganglion hücrelerinin fonksiyonel bozukluğunu desteklemektedir.

Yeni çalışmalar, gastrointestinal motilite bozukluğunun özofagusla sınırlı olmadığını, ince barsakta (15), midede (16) ve oddi sfinkterinde de (17) bulunabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada akalazyada ekstraözofajial tutulumun bir göstergesi olarak, akalazyalı hastalarda safra kesesi fonksiyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

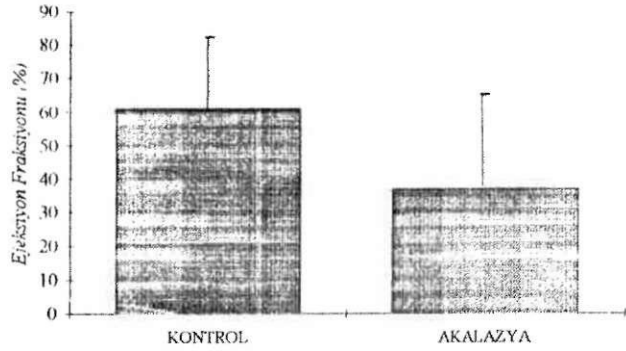
VAKALAR: Çalışmaya Mart 1993 ile Mayıs 1994 tarihleri arasında kliniğimize yatırılarak tetkik edilen 15 akalazyaya hastası ve 10 sağlıklı kontrol alınmıştır. Vaka karakteristikleri Tablo 1'de verilmiştir. Akalazyaya tanısı bütün vakalarda klinik, radyolojik, endoskopik ve manometrik incelemeler ile kondu. Araştırılan bütün vakalarda safra kesesi ile ilişkili olabilecek hiçbir şikayet yoktu. Akalazyaya vakalarında disfaji süresi 2-240 ay arasındaydı (59.86±61.00 ay).

Hastalarda, fizik muayene, rutin hematolojik testler ve karaciğer fonksiyon testleri ile batin ultrasonografisi normaldi. Bu vakalardan hiç biri Chagas hastalığının endemik olduğu bölgelerde bulunmadığı için bu hastalıkla ilgili serolojik test yapılmamıştır.

SİNTİGRAFİK TETKİK: Bütün akalazyalı hastalarda safra kesesi sintigrafik tetkiki, pnömatik dilatasyon yapıldıktan sonra ve disfaji yakınmasının olmadığı bir dönemde yapılmıştır.

En az 8 saat süre ile aç bırakılan hastalara 5 mCi Tc 99 m N- (diisopropylphenylcarbamoilmethyl) iminodiacetic asid (DIPIDA) intravenöz yolla uygulanmıştır. Enjeksiyondan 5 dakika, 10 dakika ve 60 dakika sonra hastalar planar supine pozisyonunda yatırılarak statik görüntüler elde edilmiştir. Safra kesesinin bu süre içinde dolduğu, boşatmadığı tespit edilmiştir.

Hastalara safra kesesi boşalmasını sağlamak için standart test yemeği olarak Ensure Plus (Abbott S.p.a.; 473 mosm/litre; 150 kcal/100 ml; 6.2 gr protein, 5 gr yağ, 20 gr karbonhidrat/100 ml'dan 250 ml verilmiştir.



Şekil 1. Kontrol ve akalazyaya vakalarında safra kesesi ejeksiyon fraksiyonları.

Ensure Plus içirildikten hemen sonra dinamik safra kesesi görüntüleri düşük enerjili paralel delikli kolimatör SOPHY-DST gamma camera ile 80 dakika boyunca sürekli çekim yapılarak elde edilmiştir. Statik imajlar, 256x256 matrix, 1000 kcount/frame ve 1.13 zoom ile; dinamik imajlar, 64x64 matrix, 1 zoom, 1 dk/frame, 80 dakika süre ile elde edilmiştir. Tüm görüntüler mini-computer digital sisteme yüklenerek, safra kesesi görüntüsü üzerinden region of interest (ROL) çizilmiş ve sayımlar alınmıştır. Mevcut bilgisayar programları yardımı ile zaman aktivite eğrisi çizilerek, enjeksiyondan sonraki 60 dakikada elde edilen görüntüler ilk frame görüntüsü (Fi) ve 140. dakikada elde edilenler son frame (Fs) görüntüsü kabul edilmek suretiyle safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu (SKEF) hesaplanmıştır [SKEF= (Fs-Fi)/Fi].

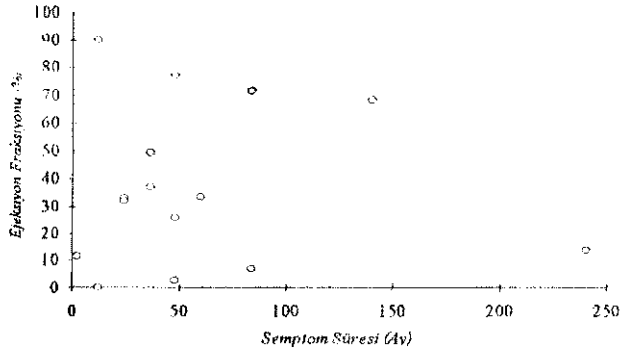
İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME: Verilen ortalama t standard deviasyon şeklinde sunulmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında unpaired t testi kullanılmış, Mann Whitney U testi ile kontrol edilmiştir. Cinsiyet dağılımının önemi, Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu, akalazyalı hastalarda %37.0±28.8 kontrol grubunda %61.5±21.2 idi (p<0.05) (Şekil 1). Disfaji süresi ile safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu arasında korelasyon saptanmamıştır (r=0.031, p>0.05) (Şekil 2). Laboratuvarımızın normal safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu eşik değeri %70'dir. Buna göre, akalazyalı hastalarda 3'ünde (%20) safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu sintigrafik olarak normal sınırlarda olmasına karşın, 12'sinde (%80) patolojik düzeyde bulunmuştur.

TARTIŞMA

SKEF, akalazyaya vakalarımızın %80'inde patolojik düzeyde bulunmuştur. Hastaların disfajiden yakınlama süresi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında korelasyon saptanmamıştır. Benzer olarak, akalazyalı hastalarda Caturelli ve ark (18), ultrasonografik olarak serulein sti-



Şekil 2. Akalazyaya vakalarınca safra kesesi ejeksiyon fraksiyonları ile disfaji süreleri arasında korelasyon saptanmadı.

mulasyonundan sonra safra kesesi boşalmasını araştırdıkları çalışmalarında, kontrollere göre boşalmanın geciktirildiğini saptayarak, bu bulguları akalazyalı hastalarda safra kesesi kolinerjik innervasyonunun bozulduğu şeklinde yorumlamışlardır (18). Annese ve ark. (19) da, akalazyalı hastalarda kolesistokinine ile uyarılmış safra kesesi fonksiyonunu kolesintigrafi ile araştırmışlar ve hastaların %70'inde SKEF'un azaldığını göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar, likidlerin mide boşalmasını da sintigrafik olarak tayı ederek, gastrik likid boşalmanın hızlandığını tespit etmişlerdir (19) Bu bulgular, akalazyada ekstraözofajial sindirim sistemi tutuluşunun bulunduğunu ve hastalıkta esas patolojinin sistemik olabileceğini düşündürmektedir.

Safra kesesi molitilitesi ile ilgili nöral ve hormonal faktörlerin etkileşimleri konusunda araştırmacılar arasında fikir birliği yoktur. Kese boşalmasında nervus vagusun rolü tam olarak bilinmemektedir. Vagal innervasyonun bazal safra kesesi fonksiyonunu muhafaza etmede önemli rol oynadığı, hormonal stimülasyonun ise postprandial periyod sırasındaki safra kesesi motor aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (20). Diğer yandan, vagotomize hastalarda safra kesesi kontraksiyonu konusunda çeşitli araştırmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (21,22). Vagotomiden sonra boşalmanın geciktirildiği ve kontraksiyonun azaldığı (23,24), safra kesesinde staz geliştiği gözlenmiş (24), koledokoduodenal bileşkede safra akışına karşı direncin arttığı, kolesistokinine karşı sfinkter cevabının bozulduğu (25), safra kesesinin kolesistokinine cevap eşiğinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir (26). Bu bulgular akalazyalı hastalarda gözlenen safra kesesi boşalma kusuruna benzerdir. Vagotomiden sonra safra kesesi boşalma fonksiyonunun değişmediğini bildiren yazarlar da vardır (27,28). Ayrıca bir çalışmada, köpek oddi sfinkterinde kolesistokininin'in vazoaaktif intestinal peptid'in (VIP) de sorumlu olduğu nöral bir yolla, relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir (29). VIP, KÖS relaksasyonunda rol oynamaktadır ve akalazyalı hastalarda VIP içeren sinir liflerinin önemli oranda azaldığı ortaya konmuştur (30).

Bu bulgular ışığında, akalazyalı hastalarda safra kesesi boşalması.-daki kusuru (a) safra kesesinin bozulmuş kolinerjik innervasyonu, (b) sistik kanal ve oddi sfinkterinin bozulmuş kolinerjik modülasyonu, (c) dışarıdan verilen kolesistokinine oddi sfinkterinin cevabının muhtemelen bozulmasıyla açıklamamız mümkündür.

Disfajiden başka semptomlara pek rastlanmayan akalazyada bu bulguların klinik olarak anlamı tam olarak bilinmiyor. SKEF patolojik düzeydeki vakalarımızda, safra kesesi ya da diğer sindirim sistemi organlarıyla ilgili bir şikayet tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, en azından bazı akalazyalı hastalar da hastalık özofagus dışı sindirim organlarını da tutmaktadır; bizim ve diğer araştırmacıların bulguları, akalazyada bozukluğun sadece özofagusta olmadığını, ekstraözofajial sinir liflerindeki dejeneratif değişiklikler veya VIP içeren sinir liflerinde de azalma olabileceğini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Smith B. The neurological lesion in achalasia of the cardia. Gut 1970; 11:388-93.
2. Nagter RW, Schwartz RD, Stahl WM Jr, Spiro HM. Achalasia in fraternal twins. Ann Intern Med 1963; 59:906-10.
3. Kilpatrick ZM, Milles SS. Achalasia in mother and daughter. Gastroenterology 1972; 62:1042-45.
4. London FA, Raab DE, Fuller J, Olsen AM. Achalasia in three siblings. Mayo Clin Proc 1977; 52:97-100.
5. Mackler O, Schneider R. Achalasia in father and son. Am J Dig Dis 1978; 23:1042-45.
6. Martin Campos JV, Tafuri WL. Chagas enteropathy. Gut 1973; 14:910-9.
7. Friesen DL, Henderson RD, Hanna W. Ultrastructure of the esophageal muscle in achalasia and diffuse esophageal spasm. Am J Clin Pathol 1983; 79:319-22.
8. Csendes S, Smok G, Braghetto I, Ramirez C, Velasco N, and Henriquez A. Gastroesophageal sphincter pressure and histological changes in distal esophagus in patients with achalasia of the esophagus. Dig Dis Sci 1985; 30:941-6.
9. Cassella RR; Ellis FH Jr, Brown AL Jr. Fine structure changes in achalasia of the esophagus I Vagus nerves Am J Pathol 1965; 46:279-82.
10. Kimura K. The nature of idiopathic esophagus dilatation. Jpn J Gastroenterol 1929; 1:199-203.
11. Misiewicz JJ, Walter SL, Anthony PP, Gammer JW. Achalasia of the cardia pharmacology and histopathology of isolated cardiac sphincteric muscle from patients with and without achalasia Q J Med 1969; 38:17-22.
12. Kramer P, Ingelfinger FJ. Esophageal sensitivity to mecholylin cardiospasm. Gastroenterology 1951; 19:242-5.
13. Heitmann P, Espinoza J, Csendes A. Physiology of the distal esophagus in achalasia. Scand J Gastroenterol 1969; 4:1-5.

14. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Patel GK, Tooli J, Arndorfer RC. Paradoxical lower esophageal sphincter contraction induced by cholecystokinin-octapeptide in patients with achalasia. *Gastroenterology* 1981; 80:327-31.
15. Erckenbrecht .IF, Berges W, Wienbeck M. Interdigestive dunndarrmmotilitat bei achalasia. *Z Gastroenterol* 1983; 21:429.
16. Eckardt VF, Krause J, Bolle D. Gastrointestinal transit and gastric acid secretion in patients with achalasia. *Dig Dis Sci* 1989; 34:665-9.
17. Hagenmuller F, Classen M. Motility of Oddi's sphincter in Parklson's disease, Progressive Systemic Sclerosis and achalasia. *Endoscopy* 1988; 20:189-92.
18. Caturelli E, Maddalena M. Gallbladder Emptying in Patients with Primary achalasia. *Digestion* 1992; 52:152-6.
19. Annese V, Caruso N, Acedia L. Gallbladder function and gastric liquid emptying in achalasia. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1116-20.
20. Mack AJ, Todd JK. A study of human gallbladder muscle invitro. *Gut* 1968; 9:546-52.
21. Fisher RS, Rock E, Malmud LS. Cholinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterology* 1985; 89:716-22.
22. Fisher RS, Rock E, Malmud LS. Gallbladder emptying response to sham feeding in humans. *Gastroenterology* 1986; 90:1854-7.
23. Rudick J, Hutchinson JSF. Effects of vagal nerve section on the biliary system *Lancet* 1964; i:579-81.
24. Ryan JP. Motility of the gallbladder and biliary tree. In: Johnson LR (ed). *Physiology of the Gastrointestinal Tract* New York: Raven Press 1987:695-721.
25. Williams RD, Huang TT. The effects of vagotomy on biliary pressure. *Surgery* 1969; 66:353-6.
26. Malagelada JR, Go VLW, Summerskill WHI. Differing sensitivities of gallbladder and pancreas to cholecystokinin-pancreozymin in man. *Gastroenterology* 1973; 64:950-4.
27. Inberg MV, Vuorio M. Human gallbladder function after selective gastric and total abdominal vagotomy. *Acta Chir Scand* 1969; 135:625-33.
28. Kramhöft J, Balsler I, Lindhai F. Vagotomy and function of the gallbladder *Scand J Gastroenterol* 1972; 7:109-112.
29. Wiley JW, O'Doriso TM, Owyang C. Vasoactive Intestinal polypeptide mediates cholecystokinin-induced relaxation of the sphincter of Oddi. *J Clin Invest* 1988; 81:1920-4.
30. Biancani P, Beinfeld MC, Coy HD, Hillemeier C, Walsh JH, Behar J. Dysfunction of the gastrointestinal tract. Vasoactive intestinal peptide in peristalsis and sphincter function. *Ann NY Acad Sci* 1987; 527:546-67.