

T.C

Marmara Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

38124

İNSANDA SICAK VE SOĞUK SIVININ ÖZOFAGUS

MOTİLİTESİNE ETKİSİ

T.C. YERGENİLERİNE İLİŞKİN
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Osman Cavit Özdoğan

İSTANBUL 1994

Bu çalışmanın planlanması, gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesi de dahil olmak üzere tüm aşamalarındaki değerli katkılarından dolayı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı đretim yesi ve Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nefise Barlas Ulusoy'a ve çalışma boyunca aktif olarak deneylerde yer alan Sayın Dr. Abdullah Sadallah'a ve Sayın Güliz Emirnal'a ve deneylerde özveri ile denek olarak yer alan öğrencilerimize teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Osman Cavit zdoęan

PLAN

I-KISALTMALAR

II-ÖZET

III-GİRİŞ

A-Özofagus ve Sfinkterlerin İnervasyonu

B-Yutma Fizyolojisi

C-Özofagus Motilitesi ve Manometrik Çalışma

IV-LİTERATÜR HAKKINDA GENEL BİLGİLER VE AMAÇ

V-ARAÇLAR VE YÖNTEM

A-Çalışmada Kullanılan Araçlar

B-Yöntem

C-Motilite Parametreleri

D-İstatistiksel Yöntemler

VI-SONUÇLAR

A-Tablolar

B-Grafikler

VII-TARTIŞMA

VIII-KAYNAKLAR

IX-EKLER

KISALTMALAR

AÖS= Alt Özofagus Sfinkteri

AÖSB= Alt Özofagus Sfinkter Basıncı

DA= Dağılım Aralığı

ÖK= Özofagus Korpus

ÜÖS= Üst Özofagus Sfinkteri

GİS=Gastro İntestinal Sistem

Rx= Relaxasyon

RB= Rezidüel Basınç

GB= Gastrik Basınç

DP= Delta Basınç

DT= Delta zaman

DP/dT.u= Yukarı Eğim

Dp/dt.d= Aşağı Eğim

Mx= Maximum

Sn= Saniye

Sm= Santimetre

Dk= Dakika

MmHg= Milimetre civa

Kg= Kilogram

Bkz.= Bakınız

Ns=İstatistiksel olarak anlamsız

SD=Standart deviasyon

ÖZET

Yutma işlemi sırasında özofagus motilitesi lokma veya yudumların miktar ve vizkozitelerine göre değişim gösterir. Motilitenin ısıdan da etkilenebileceği daha evvel yapılan çalışmalara konu olmuştur. Ancak bu çalışmalarda ya yüksek verimli manometri sistemi kullanılmamış yada özofagus lümen içi ısı sürekli olarak kaydedilmemiştir. Dolayısı ile motilitede meydana gelen değişiklikleri özofagus lümen içi ısı ile karşılaştırma olanağı olmamıştır. Biz bu çalışmada yüksek verimli manometri sistemi kullanarak ve özofagus lümen içi ısıyı sürekli kaydederek sıcak, soğuk ve oda ısısındaki sıvıların özofagus motilitesine etkilerini daha kontrollü bir yöntemle incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza katılan 11 normal, gönüllü kişide alt özofagus sfinkter motilitesi ve 9 kişide ise özofagus korpus motilitesi oda (24-25^o C), soğuk (0^oC), ve sıcak (60^oC) ısılarda suyun yutulmasından sonra incelendi. Gönüllülerin rastgele seçilmiş ısıdaki (oda, soğuk veya sıcak) 100 ml suyu 2 dakika içerisinde içmesi ile özofagus lümen içi ısı değiştirildi. Bu işlemin hemen ardından aynı ısıdaki 5 ml su yudumları (10-12) adet 30-40 saniye aralıklarla yutturularak özofagus motilitesi incelendi. Değişik ısılardaki çalışmalar arasında 15 dakika beklenecek lümen içi ısının bazal değere ulaşması sağlandı. Lümen içi ısı, özofagus alt sfinkterinin 3 sm proksimaline yerleştirilen ısı probu ile sürekli kaydedildi.

Bazal lümen ısı 36.5±0.3^o C olarak belirlendi. Alt özofagus sfinkter çalışmasında oda ısısındaki suyun yutulmasından sonra ısı 34.4±0.7^oC, soğuktan sonra 30.9±1.5^oC ve sıcaktan sonra ise 39.5±0.8^oC olarak saptandı.

Alt özofagus sfinkter gevşeme süresi oda ısısında 8.06±1.8 saniye, soğukta 10.41±1.7 saniye ve sıcakta ise 6.98±1.17 saniye bulundu. Soğukta gözlenen uzama çok anlamlı farklılık gösterdi (p<0.0001). Alt özofagus sfinkterinin istirahat basıncı, gevşeme miktarı ve rezidüel basınç değişik ısılarla farklılık göstermedi.

Özofagus korpusunda yutma ile meydana gelen peristaltik dalga göstergeleri (parametreleri) incelendiğinde alt sfinkterin 3 sm proksimalinde dalga amplitüdü oda ısısında 80.6 ± 17.2 mmhg, soğukta 56.3 ± 19.5 mmhg ve sıcakta 73.4 ± 23.2 mmhg bulundu. Dalga amplitüdünde soğukta saptanan basınç azalması anlamlı idi ($p < 0.05$). Keza dalga süresi de soğukta belirgin uzama gösterdi ($p < 0.05$). Oda ısısında dalga süresi 2.9 ± 0.5 saniye, soğukta 3.7 ± 1.1 saniye, sıcakta ise 2.4 ± 0.6 saniye olarak bulundu. Peristaltik dalgalarda mmhg/saniye olarak ölçülen en yüksek tepe noktasına varış ve bazal değere iniş hızı (maximum ve ortalama dp/dt up ve dp/dt down) soğukta belirgin yavaşlama gösterdi. Ayrıca soğukta ilk yudumlarda 9 gönüllünün 5'inde simültane ve iletilmeyen dalgalar saptandı (% 55).

Peristaltik dalganın distale doğru ilerleme hızı değişik ısılarda tüm yutmaların ortalamaları alındığında farklılık göstermedi. Ancak birinci yutma tek başına değerlendirildiğinde iletme hızında soğukta belirgin yavaşlama kaydedildi ($p = 0.05$). Bu farklılığın birinci yutma esnasında lümen ısısının diğer zamanlara göre daha düşük olmasından kaynaklandığı gözlemlendi (1. yutmada lümen ısısı: oda ısısında $32.2 \pm 2^{\circ}C$, soğukta $26 \pm 1.5^{\circ}C$, sıcakta $41.3 \pm 1.3^{\circ}C$).

Sonuç olarak özofagus lümen içi ısı oda, soğuk ve sıcak ısılardaki suyun hızla içilmesini takiben aynı ısıda 5'er ml su yudumlarının içilmesi sonucu oldukça sabit bir ısıda kalabilmektedir. Dolayısı ile özofagus motilitesi bu şekilde belirli bir ısıda incelenebilmektedir. Özofagus motilitesi özellikle soğukta belirgin olarak etkilenmektedir. Soğukta motilitede yavaşlama, distal iletme hızlarında azalma, kontraksiyonlarda zayıflama ve peristaltik kontraksiyonlarda azalma meydana gelmektedir. Bu etkiler distal özofagusta en belirgin olarak gözlenmektedir. Sıcak etkisi soğuk etkisi kadar belirgin değildir. Özofagusta ısı etkisinin nasıl gerçekleştiği kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuda mekanizmayı açıklamaya yönelik çalışmalara gereksinim vardır.

GİRİŞ

A-ÖZOFAGUS VE SFİNKTERLERİN İNERVASYONU

Özofagus'un aferent ve eferent inervasyonu ekstrinsik ve intrinsik nöronlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Ekstrinsik inervasyon kranial motor nükleuslardan kalkan nöronlar ile oluşur. İntrinsik inervasyon ise myojenik inervasyon olarak tanımlanır ve özofagusun myenterik ve submukozal flexuslarından kaynaklanan nöronlar ile sağlanır¹.

Ekstrinsik İnervasyon:

Farenks ve üst özofagusun motor inervasyonu direkt somatik inervasyon ile sağlanır. Üst özofageal sfinkterin (ÜÖS) ve özofagusun 1/3 üst kısmının inervasyonu beyin sapında bulunan nükleus retrofasiyalis ve nükleus ambiguusun rostral kısmından kaynaklanan nöronlar ile meydana gelmektedir.^{2,3} Farengal kaslarda ise trigeminal, fasiyal, hypoglossal nükleuslardan ve nükleus ambiguus ile servikal 1 ve 3. segmentlerden kaynaklanan nöronlar belirlenmiştir.^{1,2} Farengal kasları inerve eden sinirler bir araya gelerek boynun her iki tarafında farengal flexusları oluştururlar. Farengal flexuslardan ayrılan lifler özofagus'un çizgili kas kısmının da inervasyonuna katılırlar. Özofagus'un 2/3 alt kısmının ve AÖS'nin ekstrinsik inervasyonu vagus'un dorsal motor nükleusundan ve nükleus ambiguusdan kaynaklanan parasempatik preganglionik liflerce sağlanır.^{1,3} Bu lifler myenterik flexusta snaps yapar ve postsnaptik lifleri düz kas hücrelerine ulaşırlar. Beyin sapında bulunan rombensefalik yutma merkezi tüm bu nükleusları kapsayarak aferent, eferent ve organize edici sistemleri içerir.¹ Simpatik inervasyon özellikle özofagusun 2/3 alt kısmında ve AÖS'inde etkindir. Spinal segmentlerin T1-T10 düzeylerinden kaynaklanan sinirler servikal simpatik ganglionlara, torasik simpatik zincire, çöliak gangliona ulaşarak snaps yaparlar.¹ Postsnaptik dallar ise kan damarlarını izleyerek veya vagus'a katılarak özofagusa ulaşırlar. Post snaptik axonların çoğu myenterik flexusta sonlanır (şekil 1).

Parasempatik ve simpatik sinirler preganglionik snapslarda aynı nörotransmitterleri kullanır. Farenks ve üst özofagus kısmında nöromuskuler kavşakda nikotinik reseptörler üzerinde asetilkolin nörotransmitter olarak bulunur. Özofagusun düz kas kısmında ve AÖS'inde dıştaki longitudinal kas tabakasının pre ve postganglionik nörotransmitterleri nikotinik reseptörler üzerinde asetil-kolindir. İçteki sirküler kas tabakasında preganglionik nörotransmitterin asetil-kolin olduğu bilinmektedir. Ancak nöromuskuler kavşaktaki nörotransmitter ise kesin olarak bilinmemektedir ve nonadrenerjik nonkolinerjik olarak tanımlanmaktadır. (Bkz. şekil 2) Yakın dönemde yapılan çalışmalarda bu transmitterin vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) olduğu üzerinde durulmaktadır.^{4,5} Ayrıca histamin, serotonin, dopamin ve prostoglandinler üzerinde de çalışmalar yapılmıştır.^{2,6}

Intrinsik İnervasyon:

Gastrointestinal sistemin (GİS) her yerinde bulunan intrinsik inervasyon, myenterik ve submukozal flexuslarda yer alan sinirler ile fonksiyon görür. Myenterik flexus sirküler ve longitudinal kas tabakalarının arasına yerleşmiştir. GİS'den gelen aferent lifler, pre ve postganglionik parasempatik lifler ve postganglionik simpatik lifler myenterik flexusda toplanmışlardır.^{7,8} Myenterik flexus'un birincil fonksiyonu aferent uyarılara refleks yanıt vererek GİS'in fonksiyonunu düzenlemektir. GİS'de düz kas kontraksiyonlarını, düz kasın tonusunu, ritmik kontraksiyonların yoğunluğunu ve iletim hızlarını arttırır.⁸ Myenterik flexusda inhibitör liflerin varlığı da gösterilmiştir. Bu lifler purinerjik veya serotoninerjik olabilirler ve inhibisyon sağlayan reflex cevapların oluşmasını sağlarlar. Submukozal flexus GİS'de daha az yoğunlukta yer alır. Meisner's flexusu olarak da adlandırılan bu flexusun en önemli fonksiyonu gastrointestinal sekresyonların salınımını kontrol etmektir.

Aferent İnervasyon:

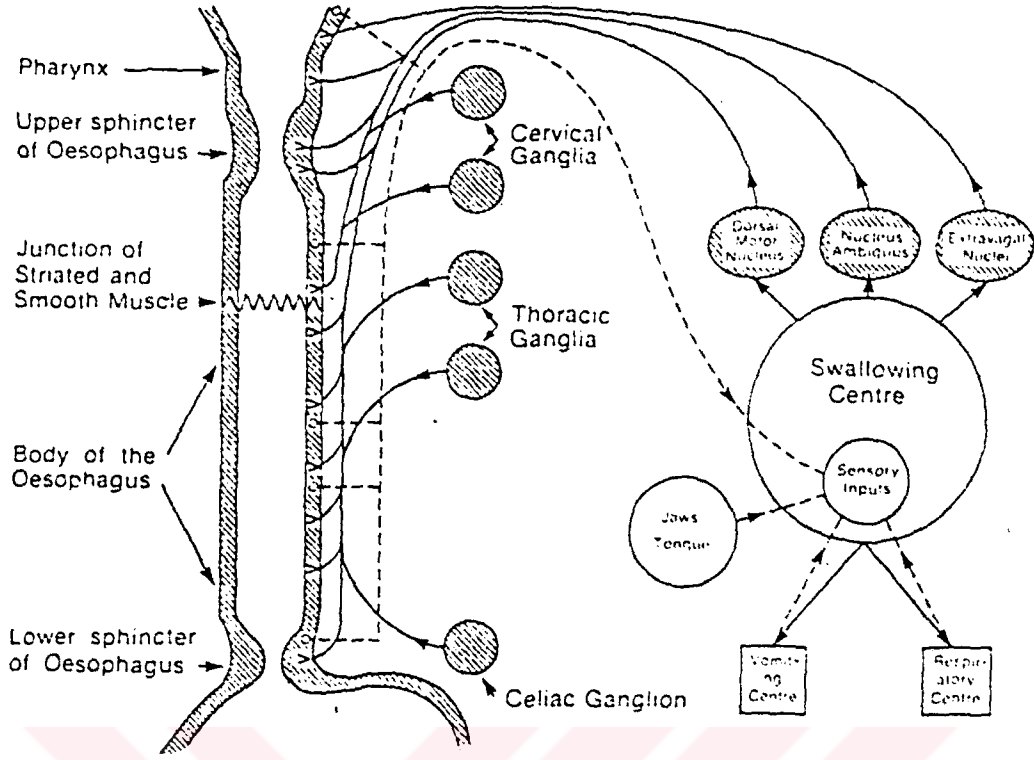
Özofagusun aferent siniri vagus'dur. Vagus sinirinin % 70'i aferent liflerden oluşmaktadır. Özofagus'un proximal kısmında vagus içinde ilerleyen aferent lifler

beyin sapında nükleus solitarius'a ulaşarak buradan üst beyin merkezlerine bağlantılar kurarlar.^{1,2} Distal özofagus'ta ve AÖS' inde vagus'la beraber splanknik ve torasik simpatik sinirler de aferent inervasyona katılırlar. Vagal sinirlerin uzantıları nodose ganglionda yer alır ve buradan nükleus solitarius'a ulaşırlar. Simpatik aferentler ise T1-L2 düzeyindeki spinal dorsal ganglionlara ulaşarak snaps yaparlar.

Özofagus Reseptörleri:

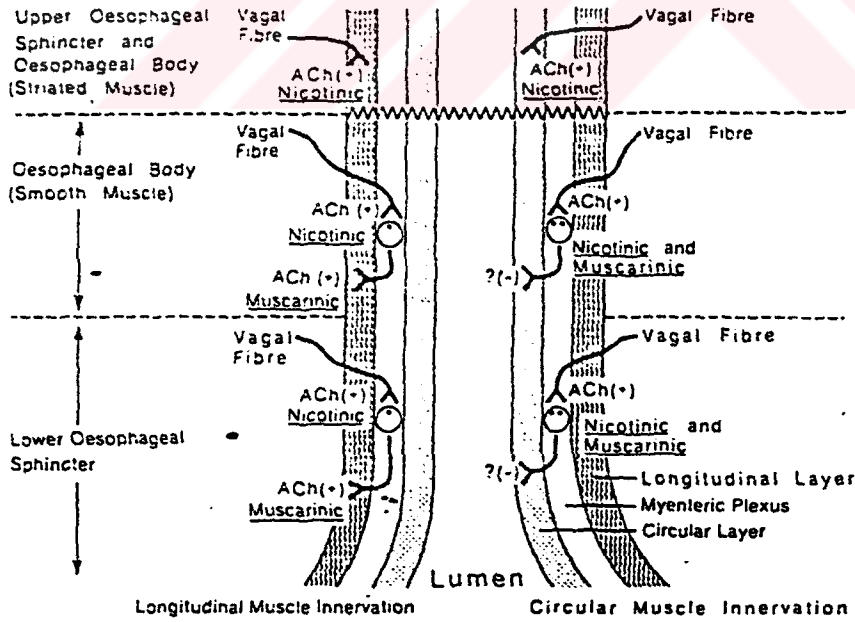
Kedilerde yapılan çalışmalarda özofagus mukozası üzerinde serbest sinir uçlarının varlığı gösterilmiştir.⁹ Aynı şekilde serbest sinir uçlarının varlığı myenterik flexusta da gösterilmiştir. Bu yapılar mekanoreseptörler olarak tanımlanırlar. Mekanoreseptörler birbirlerinden farklılık gösterirler ve myelinli C veya myelinsiz A liflerini içerirler. Musküler, mukozal ve serozal tipte mekanoreseptörlerin uyarılara karşı verdikleri yanıtlar birbirlerinden farklılık gösterir. Musküler tipte mekanoreseptörler spontan olarak aktiftirler ve gerilme ile uyarıldıklarında yavaş adaptasyon gösterirler. Mukozal ve serozal reseptörler ise uyarılara hızlı adaptasyon gösterirler.^{10,11} Mekanoreseptörlerin yanında kimyasal uyarılarla yanıt alınan kemoreseptörler saptanmıştır. Kemoreseptörlerin bir kısmı mekanik uyarı ile de uyarılabilirken bazı spesifik kemoreseptörlerin belirli uyarılara belirli yanıtları verdiği gösterilmiştir. Örneğin glukoz perfüzyonu ile uyarılan glukoreseptörler veya aminoasit perfüzyonu ile uyarılabilen aminoasit reseptörleri bildirilmiştir.¹¹ Termoreseptörler son yıllarda bildirilen spesifik reseptörler gurubundandır. Termosensitivite ilk defa köpekde abdominal kavite içinde gösterilmiştir. Sıcak ve soğuk etkisinin oluşturduğu etki vagal ve splanknik sinirlerden alınan deşarjlar ile doğrulanmıştır.¹¹ Devam edilen diğer çalışmalarda tavşanlarda ve kedilerde termoreseptörlerin varlığı gösterilmiştir. Kedilerde distal özofagusta ve midede sıcak, soğuk ve mixed tip olmak üzere üç tip termoreseptörün var olduğu ve aferent liflerinin vagus ile iletildiği gösterilmiştir.¹² Termoreseptörlerin uyarılması ile vagusda deşarjların oluştuğu ve özofagus motilitesinde değişiklikler oluştuğu belirlenmiştir. Termoreseptörlerin insanda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.

Şekil 1:



*Farenks ve özofagusun extrinsik inervasyonunu gösteren şemadır.

Şekil 2:



*Özofagusun longitudinal ve sirküler düz kasında bulunan nörotransmitterler.

B-YUTMA FİZYOLOJİSİ:

Yutma ağız, farenks ve özofagusu içine alan karışık ve ardışık olayların bir arada gerçekleştiği bir fonksiyondur. Yutma işlevi normal bir erişkinde günde ortalama 600 kez yapılır. Besinin ağıza alınması ile mideye ulaşmasına kadar geçen süre ortalama 12-15 saniye kadardır.^{2,8} Yutma işlevi istemli ve istemsiz olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Oral faz istemli, farengeal ve özofageal fazlar istemsizdir. Lokmanın orofarenks'e ulaşması ile farengeal sensörial reseptörler uyarılarak yutmanın istemsiz bölümü başlatılır. Yutma reflexi birden fazla aferent sinirler ile uyarılır. Ancak en önemli aferent sinir vagusun superior larengeal dalıdır.^{2,3} Superior larengeal dal ile yutma merkezine ulaşan uyarı reflex arkı tamamlayarak eferentler ile yutma kontraksiyonlarını başlatır. Yutma reflexinin uyarılarak kontraksiyonların başlaması ve distale doğru iletilmesi ile oluşan peristalsis primer peristalsizmdir. Primer peristalsizmin başlaması ve takiben alt özofageal sfinkterin aynı anda gevşemesi yutma merkezinin kontrolünde gerçekleştirilir. Yutma merkezine aferent uyarı geldiği zaman üst özofagusun çizgili kas kısmındaki nöronlarda direkt exitasyon meydana gelir. Aynı anda inhibitör nöronların uyarılması ile ÜÖS'i gevşer. Peristalsizmin üst özofagusda ilerlemesi yutma merkezinin kontrolündeki nöronların kranioyokaudal ardışık uyarılması ile oluşur.¹ Özofagusun düz kas kısmında peristalsizmin mekanizması farklıdır. Opossum özofagusunun sirküler düz kasında yapılan invitro çalışmalarda elektriksel alan stimülasyon tekniği ile direkt kasları uyaran sinirlerde aksiyon potansiyelleri oluşturulduğunda uyarıyı takiben off-response olarak tanımlanan post-inhibisyon rebound kontraksiyonunun oluştuğu saptanmıştır.^{2,7} Uyarının verilmesi ile rebound kontraksiyonun oluşmasına kadar geçen bir latency period (gecikme süresi) mevcuttur. Bu latency period özofagusta distale doğru gidildikçe artmaktadır. Bu gradiyentin peristalsizmi sağladığı üzerinde durulmaktadır. Ancak bu konudaki fikirler halen tartışmalıdır. Uyarının distale iletilmesi ile eş zamanlı olarak AÖS'inde gevşeme oluşur. Sfinkterde bu gevşemeyi sağlayan düz kasın inhibitör sinirleridir.

Sfinkterde gevşemenin hemen ardından off-response yanıtına benzer şekilde rebound kontraksiyon oluşur buna off-shoot kontraksiyon denir.

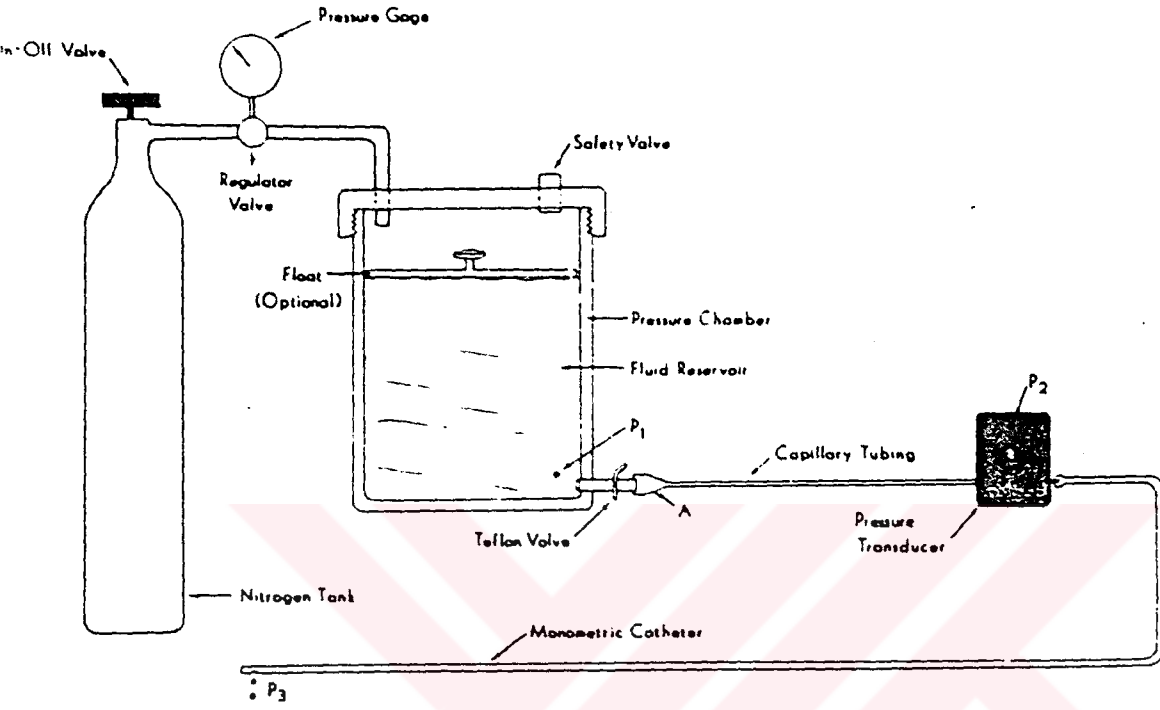
C-ÖZOFAGUS MOTİLİTESİNİN MANOMETRİK ÖLÇÜMÜ:

Özofagus motilitesinin incelenmesi, gerek sistemik hastalıklarda gerekse özofagusun primer motor bozukluklarında gastroenterolojik değerlendirmenin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bunun yanında, özofagus'un ve GİS'in fizyolojisinin anlaşılmasında önemli bir çalışma şeklidir. Motilitenin incelenmesi çeşitli araçlar ve yöntemler ile gerçekleştirilebilir. Özofagus motilitesi ilk olarak baryumlu radyografilerle incelenmiş, daha sonra geliştirilen manometri cihazları ile kontraksiyonların daha ayrıntılı parametrik incelemeleri sağlanabilmiştir. Manometri en çok tercih edilen yöntem olma özelliğini korumaktadır. Amaç özofagus içine yerleştirilen bir kateter yardımı ile intraluminal basınç değişimlerini saptayarak ÜÖS, özofagus korpus (ÖK), ve AÖS'nin motor fonksiyonlarını değerlendirmektir. Su perfüzyonu ile çalışan sistem en çok tercih edilen sistemdir. Sistemin işleme mekanizması şekil 3'de gösterildiği gibidir; bir pompa sistemi ile (azot pompası veya pnömohidrolik pompa) kapalı sistemde 1000 mmhg basınç oluşturularak, sistemden suyun çelik kapillerlere çok düşük bir hızda akması sağlanır (0.4-0.6 ml/dk vs.), su buradan özofagus içine yerleştirilmiş bulunan kateterin içinden geçerek lümen içinde dışarı çıkar.¹³ Çelik kapillerler ile kateter arasında basınç transdüserleri bulunmaktadır. Kontraksiyona bağlı olarak özofagus içinde basınç arttığında, basınç direkt olarak transdüserlere iletilir ve buradan yazıcı sistemle yazdırılarak kayıt alınır. Sistemden geçen sıvı çok düşük bir hızla akdığı için çalışma esnasında kişinin maruz kaldığı su miktarı daha az olmaktadır. Bizim de çalışmamızda kullandığımız bu sistem çok düşük uyumlu (komplians) ve buna bağlı olarak yüksek verimli, ideale yakın basınç kaydı sağlayan bir sistemdir. Manometrinin kullanılan cihazdan ve uygulanılan yöntemden çok kolay etkilenen bir sistem olması tüm dünyada bir standardizasyona gidilmesini öngörmüştür. Sistemin uygun verimlilikte olduğundan emin olunabilmesi için infüzyon hızının 0.5-0.6 ml/dk ve saniyede saptanan basınç artımının torasik

özofagus için en az 150 mmhg/sn, servikal özofagus için en az 300 mmhg/sn olması gerekmektedir.^{14,15,16}

Özofagusta manometrik çalışma için 1,3,6,8 lümenli ve lümen sayısına göre yandan çıkışı bulunan kateterler kullanılabilir. Geniş bir alanda (6 sm) zar şeklinde perfüzyonun sağlandığı ve buna bağlı AÖS'nin tonusunu her noktadan devamlı olarak kaydeden kateterler mevcuttur (Dent sleeve).¹⁷ Bir manometrik çalışmada AÖS, özofagus korpusu ve ÜÖS ayrı ayrı değerlendirilir. Nazofarengal yol veya oral yoldan kateterin takılmasının ardından, midede bulunan kateterin yavaş yavaş çekilmesi ile (station pull-through) veya bir defada hızla çekilerek AÖS'den geçirilmesi ile (rapid pull-through) AÖS'nin yeri ve istirahat basıncı belirlenir.¹⁸ Daha sonra AÖS'nin gevşemesi anında belirlenen parametreleri çalışılır. Takiben kateter yukarı çekilerek özofagus korpusu genellikle standardize olduğu şekilde 5'er ml 8-10 yutma yaptırılarak çalışılır.^{19,20} Eğer isteniyorsa ÜÖS motilitesi de çalışılarak çalışma bitirilir. Son yıllarda motilite çalışmaları ve analizleri bilgisayarlarda ayrıntılı olarak yapılabilmektedir.^{21,22,23}

Sekil 3:



*İnfüzyon manometrisinin şematik görünümü.¹³

LİTERATÜR HAKKINDA GENEL BİLGİLER:

Bu konuda yapılan ilk çalışma 1956 yılında yayınlanan J.C.Respess ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen floreskopik çalışmadır.²⁷ Deneklere 1°C soğuk su içirilerek özofagusun soğutulmasının ardından buzlu baryum ile floreskopik inceleme yapılmıştır. Otuz denekte ellibir kez yapılan bu çalışmada özofagusun normalin iki katına çıkacak şekilde dilate olduğu ve bu anda hiçbir peristalsizm görülmediği saptanmıştır. Yine bu çalışmada aynı esnada özofagus içi ısı da monitörize edilerek ısının 23°C'in altına düştüğünde peristalsizmdeki bozulmanın daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Respess'in çalışması istatistiki parametre içermemesi ve tamamiyle gözleme dayalı olmasına rağmen özofagus lümen içi ısının kayıt edilmesi ve bu konuda yapılan diğer çalışmalara ışık tutması açısından özellik göstermektedir.

1970 yılında Winship ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma literatürdeki en önemli çalışmadır.²⁸ Winship'in çalışmasında soğuk ve sıcak ısılarda sıvıların özofagus motilitesi üzerine etkileri oda ısısı ile karşılaştırılarak 11 genç erkekde incelenmiştir. Çalışmada iki lümenli kateter kullanılarak infüzyon manometrisi yöntemi (düşük uyumlu değil) ile ÜÖS, proximal, distal özofagus ve AÖS motilitesi incelenmiştir. Kateterin proximal ve distal çıkışlarına yakın bağlanan ısı termistörleri ile yutmalar esnasında ısıların yazdırılması mümkün olmuştur. Ancak lümen içi ısı sürekli olarak kaydedilmemiştir. Winship'in çalışmasında soğuk etkisinin peristalsizmi bozduğu ve yavaşlattığı, distal özofagusda kontraksiyon dalgasının süresini uzattığı, AÖS'inde gevşeme süresini uzattığı ve gevşeme sonrasında off-shoot kasılmanın amplitudunu arttırdığı saptanmıştır. Özofagusta peristalsizmde bozulma ısı 23°C'in altına indiğinde daha belirginlik göstermektedir. Sıcak etkisinin ise soğuk etkisinin tersi olarak motiliteyi hızlandırdığı belirtilmiştir. Winship'in çalışması oldukça kontrollü bir yöntem ile gerçekleştirilmekle birlikte kullanılan manometri cihazının yüksek verimli olmadığı ve özofagus lümen içi ısının sürekli kaydedilmediği göz önüne alınmalıdır.

Dods ve arkadaşları 5 denek üzerinde yüksek verimli perfüzyon monometri sistemi ile yaptıkları çalışmada soğuk ve sıcak etkilerini oda ısısı ile karşılaştırmışlar ve benzer sonuçlara varmışlardır.²⁹ Farklı olarak iletim hızında soğuk ısıda artma, sıcak ısıda azalma ve soğukda amplitudlarda belirgin olarak azalma saptanmıştır. Bu etkiler özellikle distal özofagusta belirgin, proksimal özofagusta çok daha az gözlenmiştir. Dodds vardığı sonuçların büyük olasılıkla sıcak ve soğuk ısının motor-sinir kavşağına direkt etkisinden meydana geldiği spekülasyonunu yapmıştır.

Meyer ve Castell 1981 yılında yaptıkları bir başka çalışmada sağlıklı kişilerde soğuk etkisi ile oluşturulan retrosternal ağrı ile beraber özofagusta motilite değişikliklerini incelemişlerdir.³⁰ Çalışma iki bölümde yapılmış; birinci bölümde deneklere 20° C ve -5° C da iki farklı ısıda 5'er ml dondurma yutturularak özofagus kontraksiyonları değerlendirilmiştir. İkinci bölümde ise deneklere retrosternal ağrı oluşturana kadar 75-100 ml dondurma hızla yutturulmuş, ağrının oluşmasını takiben 5'er ml musluk suyu ile yutkunma yaptırılarak motilite değerlendirilmiştir. Sonuç olarak soğukda amplitudlarda belirgin olarak azalma görülmüş, bu azalma özellikle mid ve distal özofagusta istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Deneysel olarak retrosternal ağrı oluşturulduğunda özofagus kontraksiyonlarının kaybolduğu ve kontraksiyonların 5 dakika içinde yavaş yavaş geri döndüğü gözlemlenmiştir.

1981 yılında Ott D.J ve arkadaşlarının yaptıkları sineradyografik çalışmada buzlu baryum (3° C) ile 42 gönüllüde özofagus peristalsizmi incelenmiştir. Bu kişilerin % 58'inde yutma esnasında sineradyografik incelemede primer peristalsizmde bozulma meydana geldiği saptanmıştır.³¹

Kaye ve arkadaşları 1987 yılında yayınladıkları çalışmada 9 normal gönüllüde ve 2 diffüz özofageal spazm tanısı olan hastada soğuk ve oda ısısında suyun etkilerini incelemişlerdir. Soğuk etkisi ile AÖS'inde gevşeme sonrası kontraksiyonun daha zayıf olduğu, özofagus korpusunda ise kontraksiyon dalgalarının süresinde uzama, amplitudlarında ve iletim hızlarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.³² Diffüz

özofageal spazm tanısı olan hastalarda da aynı değişiklikleri saptamışlardır. Bu çalışmada isosorbite dinitrat 5 mgr dilaltı uygulanmasını takiben aynı çalışma tekrarlanmış ancak sonuçlarda bir değişiklik saptanmamıştır. Burada isordil uygulanmasının nedeni çalışmada açık olarak belirtilmemiş olmakla beraber, soğuk etkisinin düz kas spazmına bağlı olabileceği, isordilin buna etki ederek soğuk etkisini engelleyebileceği hipotezinden yola çıkıldığı belirtilmiştir. Ancak isordilin soğuk etkisini önleyecek bir etkisi olduğu gösterilememiştir.

Bu konuda literatürde saptanan son çalışma Dooley ve arkadaşları tarafından 1990'da yayınlanmıştır.³³ Onbir sağlıklı gönüllüde iki ayrı çalışma birarada yapılmış; Birinci bölümde bolus yoğunluğu sıvı (su), semisolid (yoğurt) ve katı (jelatin) yutmalar karşılaştırılmış, ikinci bölümde ise 1-5-10-15-oda-30-40-50° C daki ısıların özofagus motilitesi üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada dent sleeve kateter ve yüksek verimli perfüzyon sistemi kullanılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada farklı ısılarda kontraksiyon dalga süreleri, amplitudlar ve iletim hızları arasında anlamlı farklar saptanmamıştır.

ÇALIŞMANIN AMACI:

Literatürdeki çalışmalarda soğuk ve sıcak sıvıların özofagus motilitesine etkileri bazı parametrelerde benzer, bazılarında farklı sonuçlar göstermektedir. Bu farklı sonuçlar kullanılan araç farklılığına ve/veya yöntem farklılıklarına ve/veya uygulanan istatistiksel yöntemlerin farklı olmasına bağlı olabilir. Ayrıca bu çalışmalarda özofagus lümen içi ısı sürekli olarak kaydedilmemiştir. Bu nedenle özofagus motilitesinde meydana gelen değişiklikleri lümen içi ısı ile karşılaştırma mümkün olmamıştır. Biz bu çalışmada yüksek verimli manometri sistemi kullanarak ve lümen içi ısıyı sürekli kaydederek sıcak ve soğuk sıvıların özofagus motilitesine etkilerini daha kontrollü bir yöntemle incelemeyi amaçladık.

ARAÇLAR VE YÖNTEM

Çalışma Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji bölümüne bağlı motilite laboratuvarında 11 gönüllü denek (9 erkek , 2 kadın) üzerinde manometrik çalışma yapılarak gerçekleştirildi.

I-Manometrik Çalışma İçin Kullanılan Araçlar:

a-Pnömo hidrolik perfüzyon pompası: Pnömo hidrolik perfüzyon pompası su tankı içindeki basıncı 1000-1500 mmhg arasında sabit tutarak dakikada 0.4 ml perfüzyon sağlamaktadır. Bu perfüzyon hızı sistemin verimliliğinin yüksek olmasını sağlamaktadır.

b-Sekiz uçlu M3 kateter (Arndorfer): Çalışmada kullanılan kateter distalde birbirinden 1'er sm aralıklı 4 çıkış ve proximalde 5'er sm aralıklı 4 çıkış olmak üzere 8 çıkıştan ölçüm yapabilmektedir. (Şekil 4). Lümenlerin iç eni 0.8'er mm çapındadır. Distaldeki radyel yerleşimli çıkışlar ile AÖSB'nin değerlendirilmesi daha doğru olarak yapılabilmektedir. Kateterin çıkışları ani olarak kapatılarak sistem kontrol edildiğinde saniyede 250 mmhg basınç artışı sağlanabilmektedir ki bu tip çalışmalar için uygun bir sistem olduğunu göstermektedir.^{18,19}

c-Dijital poligraf ve Bilgisayar : Dijital poligraf transdüserlerden gelen basınç uyarısını dijital sinyallere dönüştürerek bilgisayara iletmektedir. Bu sinyaller bilgisayar ekranında grafik şeklinde izlenmektedir. Ayrıca özofagus motilitesi için yazılmış yazılım paketi ile (Sandhill) verilerin analizleri yapılabilmekte ve sonuçlar rapor halinde verilebilmektedir.

II-Özofagus İçi Isının Monitörizasyonu İçin Kullanılan Araçlar:

a-Monitör: Çalışmada Yoğun bakım Ünitemizde hasta izleminde kullanılan monitörler özofagus içi ısının kayıt edilmesi için kullanılmıştır (Protocol, Propaq 102EL). Bu monitörler ile 15° C ile 50° C arası ısılar kayıt edilebilir.

b-Isı probu: Isı problemleri hastalarda cilde yapıştırılarak kullanılan ısı problemlerinin (Electromedics, kateter no 2404) cilde yapıştırılan koruyucu parçalarının soyularak ısıya duyarlı kısmının açıkta bırakılması ile hazırlandı. Isı problemleri manometri kateterine bağlanarak özofagus içine yerleştirildi.

c-Isı banyosu ve termos: Suyun 60°C'da tutulabilmesi için ısı banyosu ve 0°C'da tutulabilmesi için ise içi buz ile dolu termoslar kullanıldı.

YÖNTEM:

1-Denek Seçimi: Her hangi bir sistemik hastalığı olmayan , sigara ve ilaç kullanmayan genç erişkinler kendi istekleri ile çalışmaya katıldılar. Her deneğe çalışma öncesinde yapılacak işlemler ile ilgili bilgi verildi. Çalışmanın hatasız olması için gereken öneriler yapıldı; Özellikle bir kez yutkunma yapmaları ve yutmalar esnasında öksürme, konuşma gibi hareketleri yapmamaları anlatıldı. Denekler çalışma anında en az 7 saat aç olacak şekilde çalışmaya alındılar. Kateterin takılması sırasında veya sonrasında aşırı duyarlılığı olan ve tolere edemeyen deneklerin çalışmasına hiç başlanılmadan son verildi.

2-Çalışma Öncesi: Her çalışma öncesinde sistemin kalibrasyonu yapıldı. Bilgisayar programında kullanıma uygun kanalların belirlenmesi işlemi aşağıdaki şekilde yapıldı.

AÖS : 1.Kanal: Yutma sinyali

2.Kanal:Kullanılmadı

3.Kanal:Solunum sinyali

4.Kanal:Kullanılmadı

5.Kanal:Analiz

6.Kanal:Analiz

7.Kanal:Analiz

8.Kanal:Analiz .

Özofagus: 1.Kanal:Yutma sinyali

2.Kanal:Kullanılmadı

3.Kanal:Solunum sinyali

4.Kanal: Analiz

5.Kanal: Analiz

6.Kanal: Analiz

7.Kanal:Analiz

8.Kanal:Kullanılmadı

Oda ısısında su 24-25⁰ C, soğuk su 0° C ve sıcak su 58-60° C'da olmak üzere su banyosu içinde hazırlandı. Isı probu 8 lümenli kateterin 5.çıkış deliği hizasına gelecek şekilde ipek cerrahi iplik ile bağlandı ve 20 sm üstüne ikinci bir bağlama yapıldı. Kateter deneğe oturur pozisyonda, nazofarengeal yoldan takıldı ve sonrasında denek yatar pozisyonuna getirildi.

3-Çalışmanın Uygulanışı:

Midede bulunan kateter 0.5 sm aralıklarla yavaş yavaş çekilerek AÖS'i belirlendi. İstirahat basıncının en yüksek olduğu noktada kateter sabit tutularak çalışma yapıldı.

Çalışma üç kişilik bir ekip ile gerçekleştirildi.

I.Kişi: Manometrist,

II.Kişi: Suların ısısının kontrolünden ve 5'er ml enjektöre çekilerek 30- 40 'ar saniyelik aralıklarla manometriste verilmesinden sorumlu,

III.Kişi: Özofagus içi ısının monitörizasyonundan sorumlu oldu. Bu kişi AÖS ve özofagus çalışmaları için hazırlanmış formlara bazal özofagus ısıları (5 saniye

aralıklarla, 5 dakika), hazırlama esnasında ısıları (3 saniye aralıklarla) ve yutmalar esnasında ısıları (3 saniye aralıklarla) yazarak kayıt etti.

AÖS Çalışması:

Katerin duruş yeri belirlendikten sonra 15 saniye sürelerle 6 kez AÖS basıncı kayıt edildi. Takiben çalışma öncesinden kura ile ısıların belirlenmiş sırasına göre "hazırlama" işlemi ile başlandı.

Hazırlama işlemi: 100 ml su sıcak için en geç iki dakikada, soğuk ve oda ısısındaki su için en geç bir dakikada olmak üzere içirildi. Bu şekilde özofagusun çalışılan ısı tipine önceden adapte olması sağlandı. Hazırlama sonrasında 15'er saniye süre ile iki kez AÖS basıncı kaydedildi. Takiben asıl kayıtların alındığı yutma işlemlerine geçildi. Her defasında 5' er ml aynı ısıdaki su deneğin ağzına enjektörle verilerek, 30-40 'ar saniye aralıklarla toplam 12 yutma yaptırıldı ve kayıtlar alındı. Aynı anda özofagus içi ısılar 3'er saniye aralıklarla kaydedildi. Çalışılan ısının tamamlanmasından sonra diğer ısıya geçişte 10 dakika kadar özofagus içi ısının normale gelmesi beklendi. Bu esnada ısısının bazale gelme süresi belirlenerek kaydedildi. Oda, soğuk ve sıcak olmak üzere 3 ısı tipinde aynı işlemler randomizasyon sırasında uygulandıktan sonra özofagus çalışmasına geçildi.

Özofagus Korpus Çalışması:

Özofagus korpus çalışmasında kateterin proximalinde bulunan diğer 4 çıkış kullanıldı. Distal uç AÖS'nin maximum basınç noktasının 3 cm üstünde olacak şekilde kateter ayarlandı. Bu şekilde distal uç, bunun 5 sm üstü ve 10 sm üstü olacak şekilde 3 seviyeden ölçümler yapıldı. Özofagus istirahat basıncı alındıktan sonra randomizasyon sırasına göre çalışılacak ısı tipi ile hazırlama işlemi yapıldı. Takiben 30-40'ar saniye aralıklar ile 5'er ml aynı ısıdaki sudan verilerek yutma yaptırıldı ve 12 kez gerçekleştirilerek tamamlandı. Her ısı tipinde özofagusun bazal ısısına gelme süresi kaydedildi. Üç ısı da çalışılarak çalışma bitirildi.

AÖS ÇALIŞMASI PARAMETRELERİ:

1-AÖS Basıncı (mmhg): AÖS 'nin istirahat halinde kayıt edilen basıncıdır. Sfinkterin her yerinde ölçülen basınç aynı değildir ve radyal asimetri gösterir. Bu nedenle tüm dünyada uygulanan standardizasyona göre sfinkterin alınan en yüksek basıncı istirahat basıncı olarak belirlenir.¹⁹ Çalışmada her yutmadan önce alınan 10'ar saniyelik basınç kayıtlarının ortalaması sfinkterin o ısı tipindeki basıncı olarak değerlendirildi (Şekil 5)²².

2)AÖS'nin Relaxasyonu (sn): Relaxasyonun başlangıcı relaxasyondan önce kaydedilen alt sfinkter basıncının minimum değerine indiği nokta, bitiş noktası ise önceki istirahat basıncına döndüğü nokta olarak belirlendi. Arada geçen süre relaxasyon süresi olarak saptandı.^{19,22} (şekil 5).

4)Rezidüel Basınç (mmhg): Relaxasyon esnasında inilen minimum basınç değerinde alınan 0.5 saniyelik kaydın ortalama değeri rezidüel basınç olarak değerlendirildi.²² (şekil 5).

5)% Relaxasyon: AÖS 'nin gevşeme miktarını istirahat basıncına göre belirleyen parametre olarak değerlendirildi.

$\% \text{ Relaxasyon} = \frac{\text{AÖSB} - \text{Rezidüel B}}{\text{AÖSB}} \cdot 100$ (şekil 5).

ÖZOFAGUS KORPUS ÇALIŞMASI PARAMETRELERİ:

1)Amplitud (mmHg): Kontraksiyon dalgasının özofagus istirahat basınç değeri bazal alınarak ölçülen tepe basınç değeri amplitud olarak saptandı.^{21,23}

2)Süre (sn): Kontraksiyonun başlangıcından bitişine kadar geçen zaman aralığı olarak değerlendirildi. Başlangıç noktası; kontraksiyon dalgasının yukarı doğru olan tanjantı ile bazal çizginin kesişme noktası, bitiş noktası ise aşağı doğru olan tanjantı ile bazal çizginin kesişme noktası olarak belirlendi.

3)İletim Hızı (sm/sn): Kontraksiyon dalgasının distale doğru iletim hızını göstermektedir. Ardışık iki kanaldaki kontraksiyon dalgalarının başlangıç noktaları arasındaki süre 10 sm'ye (iki kanal arasındaki uzaklık) bölünerek hesaplanmıştır. Çalışmada distal 10 sm'lik alandaki hız değerlendirilmiştir.²⁴

4)DP/dT.u ve Dp/dt.d (mmhg/sn) (ortalama eğim): Kontraksiyon dalgasının yukarı ve aşağı doğru ortalama eğimini vermektedir. Fizyolojik olarak özofagusun kasılma ve gevşeme hızlarını göstermektedir.^{21,25} (Şekil 6)

5)Max.Dp/dT.u ve Max.Dp/dt.d (mmhg/sn): Kontraksiyon dalgasında maximum yukarı ve maximum aşağı olan eğimdir. Bilgisayar programı tarafından dalganın yukarı ve aşağı eğimleri saniyede 3 kez taranarak maximal değerler bulunmaktadır.²¹ (Şekil6)

5)Çift tepeli dalgaların yüzdesi : Bir kontraksiyon dalgasının çift tepeli dalga kabul edilebilmesi için ikinci tepenin 10 mmhg'den veya primer dalganın % 10 'undan fazla amplitudlu olması ve solunum artefaktından ayırt edilebilmesi için 1saniyeden uzun süreli olması gerekmektedir.²⁴ Çift tepeli dalgaların totale oranı yüzde olarak belirlenmiştir.

7)Anormal peristalsizim:

Simultane kontraksiyonların yüzdesi: Bir yutma esnasında iki ardışık kanalda aynı anda kontraksiyon dalgalarının saptanması simultane kontraksiyonlar olarak belirlenmiştir.²⁴ Simultane kontraksiyon içeren yutmaların total yutma sayısına oranı yüzde olarak değerlendirilmiştir.

İletilmeyen kontraksiyonların yüzdesi: Bir yutmada, yutma sinyali sonrasında takip eden kanalda kontraksiyon dalgası oluşmuyorsa veya 10 mmHg ve altında kalıyorsa iletilmemiş olarak kabul edilmiştir.²⁴ İletilmeyen yutmaların total yutma sayısına oranı yüzde olarak belirlenmiştir.

Değerlendirmeye Alınmama Koşulları:

1-İki yutkunma peşpeşe 20 saniyeden daha kısa süre içinde yapılmışsa veya denek arada istemeden yutkunmuşsa,^{18,26}

2-aşırı derecede kardiyak artefakt varsa,

3-iletilmemişse veya simultane kontraksiyon ise,

4-denek yutkunma esnasında öksürmüşse veya öğürme reflexi provake olmuşsa,

5-spontan veya sekonder kontraksiyonlar varsa değerlendirilmeye alınmadı.²⁴

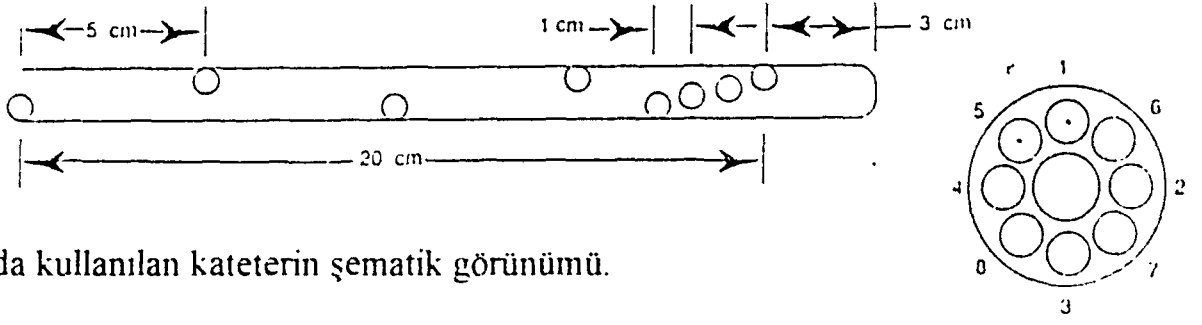
Çalışma sonrasında parametreler bilgisayar ekranında traseler üzerinde çalışılarak analiz edildi. Her denekte her parametre için 8-12 yutmanın ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER:

Çalışmada sonuçların alınmasından sonra istatistiki işlemler uygulandı. Çalışmada kayıt edilen ısıların ortalama değerleri ve aralıkları saptandı. Isıların kendi aralarında istatistiksel incelemeleri AÖS ve özofagus parametreleri ayrı ayrı alınarak değerlendirildi. Isıların tekrarlayan ANOVA testleri (Repeated Analysis of variance) ile karşılaştırılmasında özofagus korpus çalışmasında 1.yutmalarda kayıt edilen ısıların diğer 2-10.yutmalardaki ısılardan istatistiksel olarak belirgin farklı olduğu saptandı. Aynı test AÖS çalışmasına uygulandığında 1.yutmalardaki ısı kayıtlarının diğer yutmalardan farklı olmadığı görüldü. Bu durum özofagus çalışmasında 1.yutmalardan alınan ölçümlerin ayrı karşılaştırılmasını, diğer 2-10.yutmalardan alınan ölçümlerin ortalamalarının da ayrı karşılaştırılmasını gerektirdi. Ayrıca tüm parametrelerin total (1-10)ortalamları da sıcak, soğuk ve oda ısılarında olmak üzere karşılaştırıldı. Tüm bu testlerde ilk olarak ANOVA (Analysis of variance) istatistiksel olarak anlamlı çıkması durumunda ($p<0.05$) ise student's Newman-Kuels testi uygulanarak hangilerinin farklılık gösterdiği saptandı. Bu sırada dağılımların normal dağılıma

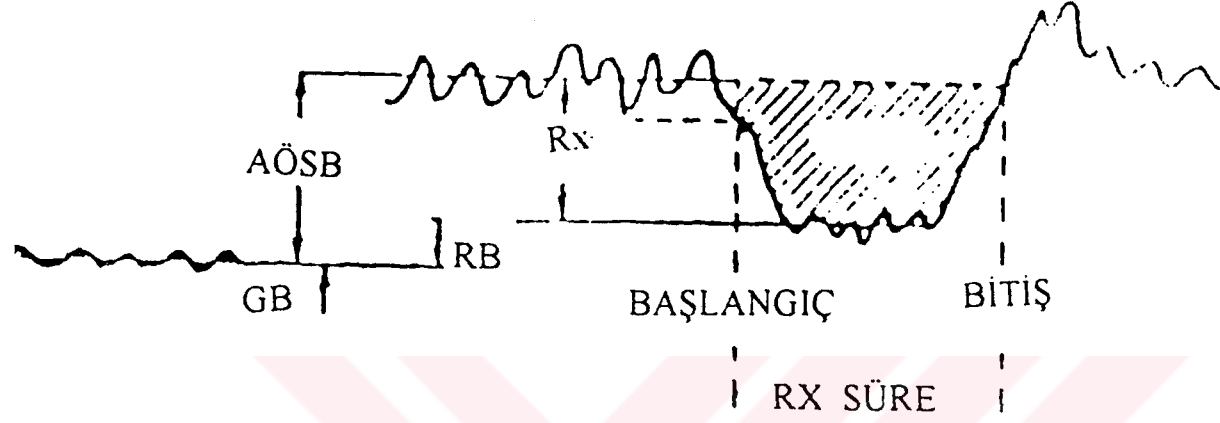
uygun olup olmadığını kontrol etmek amacı ile Barlett's istatistik yöntemi uygulandı. Eğer dağılımlar parametrik değilse non-parametrik ANOVA olan Kruskal-Wallis testi tercih edildi. Sonuçların anlamlı çıkması durumunda ise sonraki test olarak Dun's Multiple Comparision testi uygulanarak hangilerinin farklı oldukları belirlendi (%simultane, % ileilmeyen kontraksiyonlar ve % çift tepeli dalgalarda bu testler uygulandı). Ayrıca 1.yutmalardaki ölçümler ile 2-10.yutmalardaki ölçümlerin ortalama değerleri her ısı tipi için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Bu amaçla Paired-T test uygulandı.

Şekil 4:



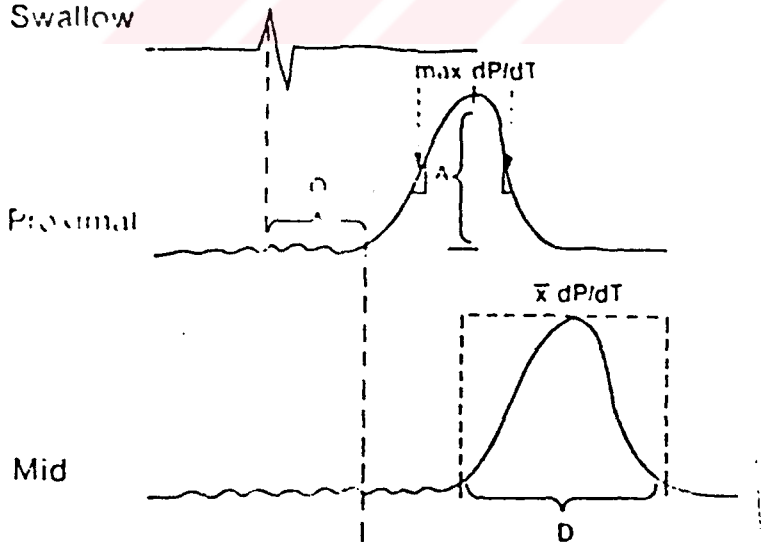
Çalışmada kullanılan kateterin şematik görünümü.

Şekil 5:



*AÖS çalışmasında kullanılan parametreler. AÖSB=Alt özofagus sfinkter basıncı, RX süre=Relaxasyon süresi, GB=Gastrik Basınç, RB=Residüel Basınç.

Şekil 6:



*Özofagusda çalışılan Dp/dt =Ortalama eğim ve $Mx.Dp/dt$ =Maximal eğim.

SONUÇLAR:

Çalışma 2 kadın, 9 erkek toplam 11 denek ile gerçekleştirildi. Deneklerin ortalama yaşları 23.9 ± 2.02 , median yaşları 24, dağılım aralığı (DA) 21/28 olarak belirlendi. Deneklerin tümünün AÖS çalışmaları değerlendirmeye alınırken, özofagus korpus çalışmalarının 9'u (1 kadın, 8 erkek) değerlendirmeye alınabildi. Bir deneğin çalışmanın son bölümünde aşırı kaygı reaksiyonu göstermesi, diğerinin traselerinin aşırı hatalı olması nedeniyle iki çalışma değerlendirmeye alınamadı.

Isı kayıtları: Deneklerin çalışma öncesi bazal özofagus lümen içi ısıları, hazırlama anında ısıları, yutma esnasında özofagus içi ısıları yöntem bölümünde anlatıldığı şekilde alınan kayıtların ortalama ve DA (minimum/maximum) değerlerinin alınması ile belirlendi. Hazırlama esnasında özofagusların ulaştığı ortalama ısılar ve DA değerleri tablo 1'dedir. Hazırlama esnasında özofagus içi ısı AÖS çalışmasında oda, soğuk, sıcak olarak sırası ile $32.3 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$, $26.9 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ve $41.4 \pm 1.4^{\circ}\text{C}$ değerlerine ulaşmakta, özofagus çalışması için ise sırası ile $32.7 \pm 1.4^{\circ}\text{C}$, $25.6 \pm 2.8^{\circ}\text{C}$ ve $42.5 \pm 1.07^{\circ}\text{C}$ değerlerine ulaşmaktadır. Yutmalara geçildiğinde ise alınan kayıtlarda 1.yutmaların özellikle özofagus çalışmasında hazırlama değerlerine daha yakın olduğu 2.yutmalardan itibaren ise özofagusun daha sabit bir ısı değerine ulaştığı gözlenmiştir (Grafik 1). Tüm yutmalarda elde edilen ortalama ısılar (8-12 ortalama ısı) birbirleri ile ANOVA ile karşılaştırıldıklarında 1.yutma ortalama ısılarının diğer yutmalardan istatistiksel olarak farklı olduğu özofagus çalışmasında saptanmıştır. Aynı farklılık AÖS çalışmasında görülmemiştir. Özofagus çalışmasında 1.yutmada ortalama ısılar oda, soğuk ve sıcak için sırası ile 32.2 ± 2 , 26 ± 1.5 ve $41.3 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$ iken birbirlerinden farklılık göstermeyen 2-10.yutmaların ortalama değerleri 34.2 ± 0.8 , 30.6 ± 1.7 ve $39.7 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ saptanmıştır. Tablo 2'de bu değerler ayrıntılı olarak gösterilmektedir. Özofagusun bazal ısısına gelme süresi incelendiğinde özofagus çalışmasında oda, soğuk, sıcak için sırası ile 4.5 ± 1.8 dk, 6.7 ± 2.3 dk, ve 8.7 ± 2.7 dk olduğu, AÖS çalışmasında ise aynı sıra ile 5.2 ± 2.5 , 8.1 ± 2.04 ve 8.6 ± 2.6 dk ortalama değerlere

ulaştığı görülmüştür. Özofagusun oda ısısında daha çabuk bazal ısıya döndüğü ancak soğuk ve sıcak ısılardan normale dönüş süresinin belirgin olarak uzun olduğu belirlenmiştir ($p < 0.01$). Ancak sıcak ve soğuk özofagusun bazal ısıya dönüş süreleri birbirlerinden bir farklılık göstermemektedir.

Özofagus korpus kontraksiyonlarının incelendiği çalışmada sonuçlar özofagusun 3 seviyesinde ayrı ayrı değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. AÖS'in en yüksek basınç noktası referans noktası alınarak, bunun 3 sm üstü L-3 seviyesi, 8 sm üstü L-8 seviyesi ve 13 sm üstü L-13 seviyesi olarak tanımlanmıştır. Yukarıda belirtildiği gibi 1.yutmalar ile diğerleri arasındaki ısıların farklı olmasından dolayı tablolara 1.yutmaların parametreleri, 2-10. yutmaların parametrelerin ortalamaları ve 1-10. tüm değerlerin ortalamaları dahil edilerek istatistiksel değerlendirmeleri gösterilmiştir. Bu tablolarda oda, soğuk, sıcak ısılarda parametrelerin ANOVA yapılarak karşılaştırılması ile bulunan P değerleri yatay satırda gösterilmekte, 1.yutmadaki parametrelerin ortalamaları ile diğer 2-10.yutmaların ortalamalarının Paired-T test ile karşılaştırılmaları da dikey sütunda P (1 x 2-10) ile gösterilmektedir. Tablo-3'de L-3 seviyesinde alınan sonuçların ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları görülmektedir. En distal segment olan bu seviyede oda, soğuk, sıcak ısılarda karşılaştırması yapılan bütün parametrelerde istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde farklılık görülmüştür. Amplitudlarda total değerlendirmede soğuk ısıda amplitudta belirgin azalma saptanmış, bu azalma 1.yutmalarda daha belirgin olarak gösterilmiştir. 1.yutmalarda ayrıca soğuk ile sıcak ısı arasında da istatistiksel olarak farklılık bulunmuştur. Kontraksiyon dalgasının süresinde 1.yutmada soğuktaki uzama oda ısısına göre istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Total ve 2-10.yutmalarda soğuktaki uzama sıcak ısıya göre istatistiki olarak farklı bulunmuş ancak oda ısısına göre ise anlamlı bulunmamıştır. Diğer parametrelerde yukarı ve aşağı doğru ortalama ve maximum eğimler ($Dp/dt.u$, $dp/dt.d$, $Mx.Dp/dt.u$ ve $Mx.Dp/dt.d$) soğuk ısılarda belirgin olarak azalmış bulunmuştur. Tablo 3'de bu parametreler oda, soğuk, sıcak ısılarda karşılaştırmaları ve 1.yutma ile 2-10.yutmaların karşılaştırmaları ayrıntılı

olarak görülmektedir. Tablo 4'de L-8 segment seviyesinde 1.yutmalarda yukarı ve aşağı ortalama ve maximal eğimlerde istatistiki olarak farklılık saptanmıştır (soğuk ısıda bu parametreler belirgin olarak azalmış). Total ve 2-10. yutmalarda istatistiki farklılık yalnızca aşağı doğru ortalama eğimde görülmüştür ($Dp/dt.d$). Diğer parametrelerden kontraksiyon süresi total incelemede $P=0.06$ olacak şekilde istatistiki anlamlılığa çok yaklaşmıştır. Tablo 5'de L-13 segment seviyesinde aynı parametrelerin karşılaştırması yer almaktadır. L-13 segment seviyesinde hiç bir parametrede istatistiki olarak farklı bulunmamıştır. Çalışmada bakılan bir diğer parametrede çift tepeli kontraksiyonların toplam yutma sayısına oranıdır. Bu L-3 segment seviyesinde oda, soğuk ve sıcak ısılar için sırası ile $\% 2.2 \pm 4.4$, $\% 8.8 \pm 16.9$ ve $\% 6.6 \pm 8.6$, L-8 seviyesinde aynı sıra ile $\% 1.1 \pm 3.3$, $\% 5.5 \pm 8.8$ ve $\% 2.2 \pm 4.4$, L-13 seviyesinde aynı sıra ile $\% 6.4 \pm 9.9$, $\% 12 \pm 15.6$ ve $\% 8.3 \pm 14.5$ bulunmuştur. Bu değerlerin oda, soğuk ve sıcak karşılaştırmalarından hiç biri istatistiki olarak anlamlı farklı bulunmamıştır.

Çalışmada diğer bakılan parametrelerden özellikle önemli olan iletim hızı, simultane ve iletilmeyen kontraksiyonların yüzdesi tablo 6'da görülmektedir. Hız özellikle 1.yutmalarda istatistiki anlamlılığa çok yaklaşmıştır. Soğuk ısıda özellikle sıcak ısıya göre daha yavaş olduğu aşikardır ($p=0.05$). Simultane ve iletilmeyen kontraksiyonlar hem total yutmalarda hem de 2-10.yutmaların toplamında belirgin olarak fazla bulunmuştur. Soğuk ısıda toplam 9 deneğin 3'ünde 1.yutmalar simultane ve 2'sinde iletilmemiş olarak değerlendirilmiştir. Yani soğuk ısıda 1.yutmaların $\%33.3$ 'ü simultane, $\%22.2$ 'si iletilmemiş olarak saptanmıştır.

AÖS çalışmasında 4 parametre incelenmiştir. Isılarda 1.yutmalar ile diğer yutmalar arasında anlamlı bir fark çıkmaması nedeni ile 1.yutmalar ve diğer yutmalar ayrı ayrı değil hepsi total olarak karşılaştırılmıştır (Tablo 7). AÖS'nin istirahat basıncı, relaxasyonun yüzdesi, ve rezidüel basınçta istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak relaxasyonun süresi soğuk ısıda sıcak ve oda ısısına göre belirgin olarak uzamış bulunmuştur ($p<0.001$).

TABLO 1:

ÖZOFAGUS İÇİ ISI ORTALAMA DEĞERLERİ (HAZIRLAMA İŞLEMİ ANINDA):

Özofagus Çalışması:	Oda		soğuk		sıcak	
	ortalama	D.A	ortalama	D.A	ortalama	D.A
Özofagus Çalışması:	32.7±1.4	30.7/34.9	25.6±2.8	21.1/30.8	42.5±1.0	40.7/44
AÖS Çalışması:	32.3±1.5	29.4/34.8	26.9±3	22.5/31.2	41.4±1.4	39.2/43.2

TABLO 2:

ÖZOFAGUS İÇİ ISI ORTALAMA DEĞERLERİ (YUTMA ANINDA):

Özofagus	Total		1.yutma		2-10.yutma	
	ortalama	D.A	ortalama	D.A	ortalama	D.A
oda	34.0±0.9	32.6/35.8	32.2±2	28.3/35.7	34.2±0.8	32.8/35.7
soğuk	30.2±1.7	28.2/33.3	26±1.5	23.9/28.5	30.6±1.7	28.4/33.8
sıcak	39.7±1.2	37.2/41.4	41.3±1.3	39.1/43.6	39.7±0.9	38.9/41.3
AÖS						
oda	34.4±0.7	33.8/35.7				
soğuk	30.9±1.5	29/34				
sıcak	39.5±0.8	38.8/41				

*D.A=Dağılım aralığı

TABLO 3:**ÖZOFAGUS SONUÇLAR (L-3 SEVİYESİ)**

	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
<u>Amplitud</u>				
Oda	80.6±17.2	67.2±18.9	80.1±19.6	** p<0.01
soğuk	56.3±19.5	34.8±18.7	58.0 ±21.2	NS
sıcak	73.4±23.2	74.0±30.8	72.2±23.0	NS
p	*p<0.05	**p<0.01		
	oda x soğuk	oda x soğuk		
	soğuk x sıcak			

<u>Süre</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	2.9±0.5	2.9±1.0	2.9±0.55	NS
soğuk	3.7±1.1	4.6±1.8	3.6±1.0	NS
sıcak	2.4±0.6	3.2±0.9	2.3±0.6	***p<0.001
p	*p<0.05	*p<0.05	**p<0.01	
	soğuk x sıcak	oda x soğuk	soğuk x sıcak	

<u>Dp/dt.u</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	63.7±13	49.9±16.5	64.1±12.2	* p<0.05
soğuk	40.8±17.7	24.9±23.2	42.0±18	*p<0.05
sıcak	67.7±22.9	58.7±25.8	68.7±23.9	NS
p	**p<0.01	*p<0.05	*p<0.05	
	oda x soğuk	soğuk x sıcak		
	soğuk x sıcak			

TABLO 3 DEVAMI

<u>Dp/dt.d</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	46.5±8.3	35.7±7.5	47.3±8.6	**p<0.01
soğuk	31.4±11.0	13.5±8.4	32.8±11.4	**p<0.01
sıcak	54.8±17.2	35.6±17.8	56.7±17.4	***p<0.001
p	**p<0.01	**p<0.01	**p<0.01	
	oda x soğuk	oda x soğuk	oda x soğuk	
	sıcak x soğuk	sıcak x soğuk	sıcak x soğuk	

<u>Mx.Dp/dt.u</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	91.3±15.2	78.4±21.8	89.5±20.3	NS
soğuk	61.4±19.2	32.5±18.2	60.2±17.9	**p<0.01
sıcak	89.6±27.0	87.1±33.2	89.8±28.1	NS
p	**p<0.01	***p<0.001	*p<0.05	
	oda x soğuk	oda x soğuk	oda x soğuk	
	soğuk x sıcak	soğuk x sıcak	soğuk x sıcak	

<u>Mx. Dp/dt.d</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	63.±9.6	45.4±10.7	65.9±10.8	**p<0.01
soğuk	48.8±12.8	34.4±14.9	52.8±19.0	NS
sıcak	77.0±22.2	69.8±33.3	73.4±16.1	NS
p	**p<0.01	**p<0.01	*p<0.05	
	soğuk x sıcak	soğuk x sıcak	soğuk x sıcak	

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, **p<0.01 çok anlamlı ve ***p<0.001 son derece anlamlı sonuçları ifade etmektedir.

TABLO 4:**ÖZOFAGUS SONUÇLAR (L-8 SEVİYESİ)**

	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
<u>Amplitud</u>				
Oda	97.8±53.2	83.5±52.9	100.0±52.5	NS
soğuk	72.2±51.4	44.1±22.7	73.2 ±51.6	NS
sıcak	87.2±41.6	77.0±40.9	87.4±42.6	NS
p	NS	NS	NS	
<u>Süre</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	3.2±0.8	3.2±1.0	3.1±0.8	NS
soğuk	3.2±0.8	3.7±1.3	3.1±0.9	NS
sıcak	2.4±0.6	2.5±0.8	2.4±0.6	NS
p	p=0.06	NS	NS	
<u>Dp/dt.u</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	74.9±30.9	64.2±34.0	75.6±31.6	NS
soğuk	53.6±34.0	26.2±23.4	54.8±33.8	NS
sıcak	82.6±26.7	72.4±26.2	83.1±27.8	NS
p	NS	*p<0.05	NS	
		soğuk x sıcak		
		oda x soğuk		

TABLO 4 DEVAM:

<u>Dp/dt.d</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	46.2±19.5	44.2±22.1	44.8±18.8	NS
soğuk	34.6±15.8	23.0±19.4	34.9±15.4	NS
sıcak	59.6±21.3	53.9±19.6	59.7±22.2	NS
p	*p<0.05	*p<0.05	*p<0.05	
	sıcak x soğuk	sıcak x soğuk	sıcak x soğuk	

<u>Mx.Dp/dt.u</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	106.3±48.9	90.6±43.9	107.7±49.7	NS
soğuk	81.1±48.8	40.8±24.8	83.3±49.4	*p<0.05
sıcak	114.3±45.9	106.5±44.3	99.9±39.1	NS
p	NS	**p<0.01	NS	
		soğuk x sıcak		

<u>Mx. Dp/dt.d</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	78.9±34.9	66.7±34.1	80.0±35.1	NS
soğuk	59.0±31.3	35.8±17.4	60.6±30.7	*p<0.05
sıcak	87.8±36.7	90.4±40.0	87.3±37.4	NS
p	NS	*p<0.05	NS	
		soğuk x sıcak		

TABLO 5:**ÖZOFAGUS SONUÇLAR (L-13 SEVİYESİ)**

	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
<u>Amplitud</u>				
Oda	71.2±46.4	64.4±42.9	71.6±46.9	NS
soğuk	52.2±39.4	26.8±15.7	52.8 ±39.8	NS
sıcak	61.2±35.0	65.6±45.9	60.7±34.5	NS
p	NS	NS	NS	

<u>Süre</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	3.3±1.0	3.4±1.3	3.2±1.0	NS
soğuk	3.9±2.3	5.2±4.0	3.8±2.2	NS
sıcak	2.4±0.7	2.4±1.3	2.4±0.7	NS
p	NS	p=0.09	NS	

<u>Dp/dt.u</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	47.4±27.6	41.2±32.8	47.4±27.4	NS
soğuk	30.0±21.9	24.1±22.2	29.4±22.0	NS
sıcak	53.2±23.2	54.3±33.9	51.5±22.0	NS
p	NS	NS	NS	

TABLO 5 DEVAM:

<u>Dp/dt.d</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	34.7±18.2	32.9±25.6	34.4±17.8	NS
soğuk	25.4±17.8	16.1±12.0	25.3±17.8	NS
sıcak	59.6±21.3	48.4±25.8	39.1±15.5	NS
p	*p<0.05	*p<0.05	*p<0.05	
		sıcak x soğuk		
<u>Mx.Dp/dt.u</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	73.0±46.7	70.2±42.6	73.3±47.9	NS
soğuk	54.0±32.8	37.4±25.3	54.4±33.5	NS
sıcak	76.6±43.0	80.8±52.9	72.9±40.0	NS
p	NS	NS	NS	
<u>Mx. Dp/dt.d</u>	<u>total</u>	<u>1.yutma</u>	<u>2-10.yutma</u>	<u>p (1x2-10)</u>
oda	64.3±36.3	66.8±33.5	63.7±37.8	NS
soğuk	50.0±26.5	34.6±19.0	50.2±26.3	NS
sıcak	60.4±29.7	71.2±45.3	59.9±29.8	NS
p	NS	NS	NS	

TABLO 6:**ÖZOFAGUS KORPUS SONUÇLAR-II**

Hız	Total	1.yutma	2-10.yutma	p (1x 2-10)
Oda	2.9±0.6	2.4±0.78	2.9±0.6	** p<0.001
soğuk	2.6±0.8	2.2±1.3	2.6±0.7	NS
sıcak	3.3±0.8	3.8±1.7	3.2±0.7	NS
p	NS	p=0.0507	NS	

Simultane	Total%	1.yutma%	2-10.yutma%	p (1x 2-10)
oda	0	—	0	—
soğuk	10±8.6	—	7.7±6.6	—
sıcak	0	—	0	—
p	***p<0.001 oda x soğuk sıcak x soğuk		***p<0.001 oda x soğuk sıcak x soğuk	

İletilmeyen	Total%	1.yutma%	2-10.yutma%	p (1x 2-10)
oda	2.2±4.4	—	2.2±4.4	—
soğuk	10±5	—	8.8±6	—
sıcak	0	—	0	—
p	***p<0.001 oda x soğuk sıcak x soğuk		**p<0.01 oda x soğuk sıcak x soğuk	

TABLO 7:

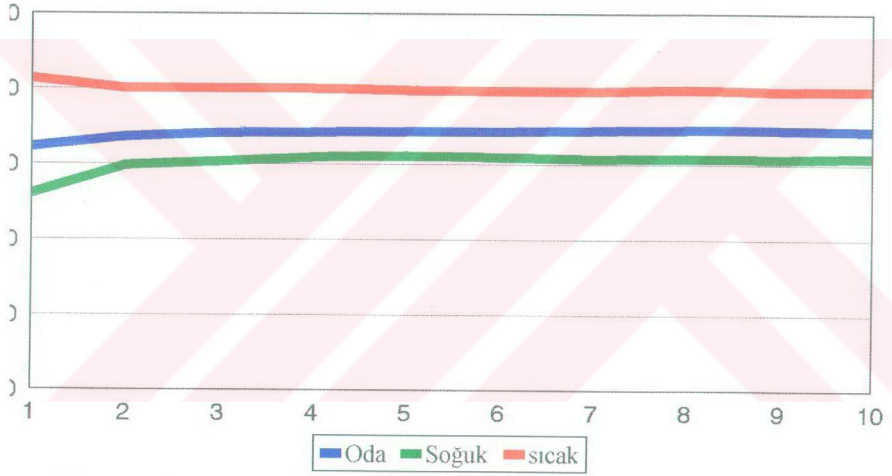
ALT ÖZOFAGUS SFİNKTERİ SONUÇLAR:

	ODA	SOĞUK	SICAK	P
*AÖSB	29.0±14.8	29.1±14.6	23.2±10.7	NS
*RX %	92.4±7.6	94.6±6.3	89.5±10.1	NS
*RB	2.4±4.7	1.3±4.2	2.3±4.1	NS
*RX SÜRE	8.06±1.8	10.41±1.7	6.98±1.17	***p<0.0001 oda x soğuk sıcak x soğuk

*AÖSB=Alt özofagus sfinkter basıncı (mmhg),*RX=Relaxasyon (%), *RB= Rezidüel Basıncı (mmhg), *RX Süre=Relaxasyon süresi (saniye). ***p<0.0001= Son derece anlamlı sonuç.

GRAFİK 1: ÖZOFAGUS İÇİ ORTALAMA ISILAR

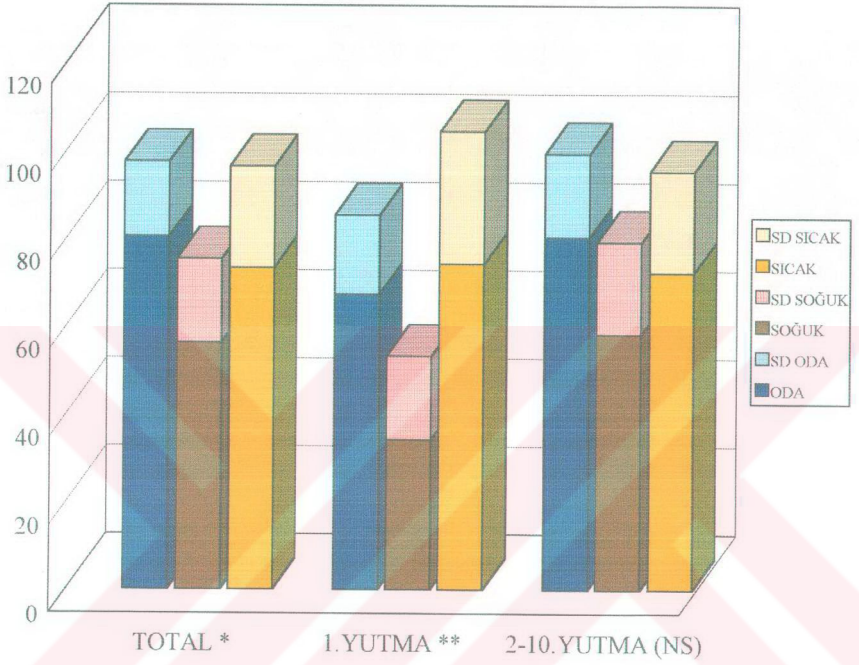
ÖZOFAGUS KORPUS ÇALIŞMASI



= yutma no. Y= Santigrat

GRAFİK 2: ÖZOFAGUS KONTRAKSİYON AMPLİTUDLARI

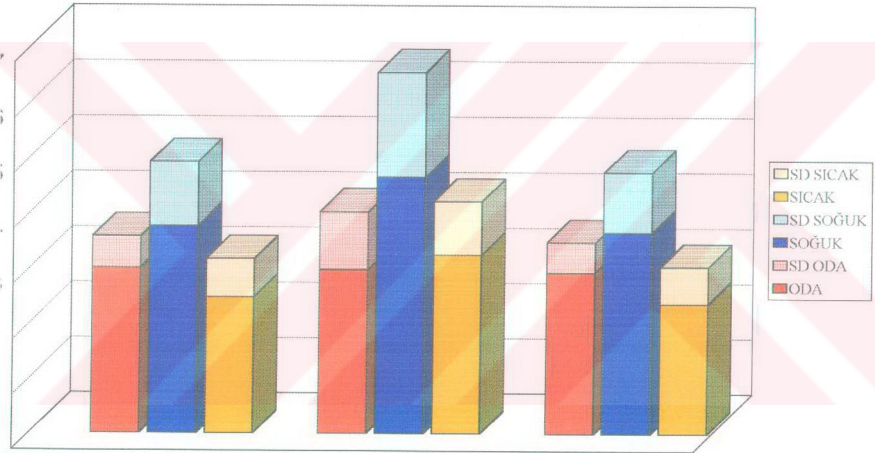
L-3 SEVİYESİ



*= $P < 0.05$ ve **= $P < 0.001$

GRAFİK 3: ÖZOFAGUS KONTRAKSİYON DALGASI SÜRELERİ

L-3 SEVİYESİ



TOTAL *

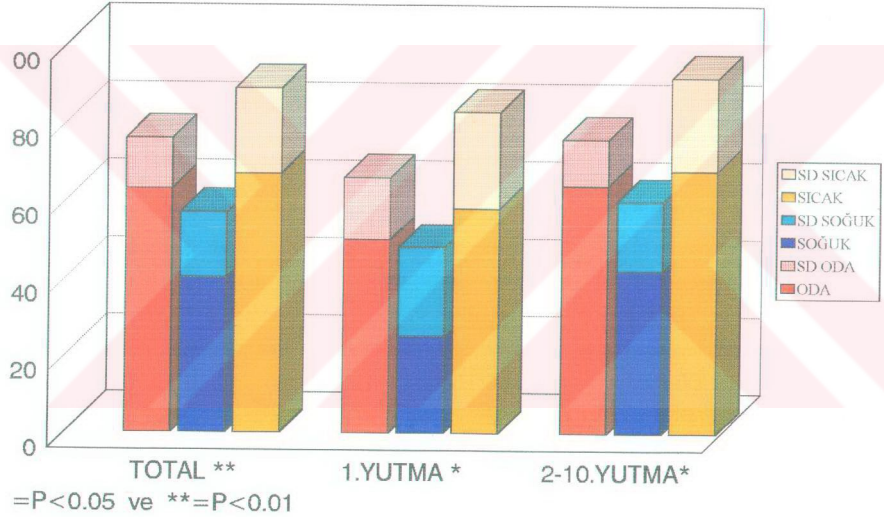
1.YUTMA *

2-10.YUTMA **

=P<0.05 ve **=P<0.01

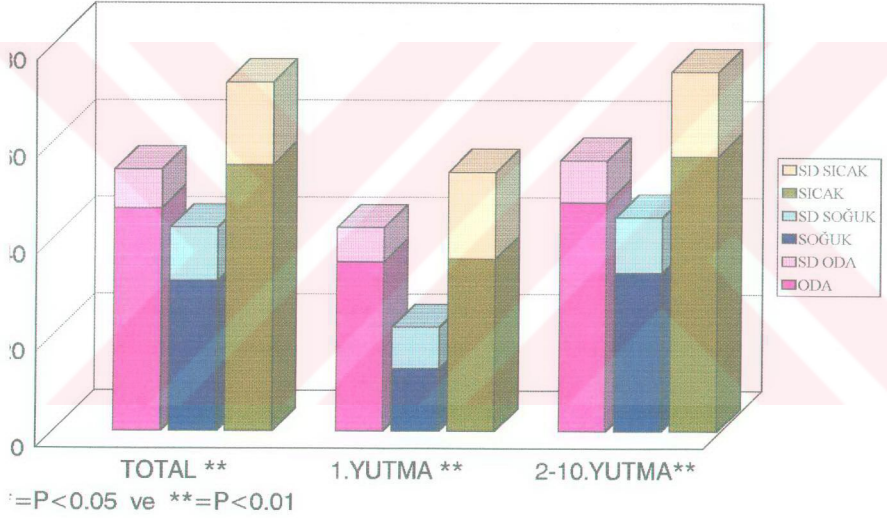
GRAFİK 4: ÖZOFAGUS KONTRAKSİYON DALGASI DP/DT,U

L-3 SEVİYESİ



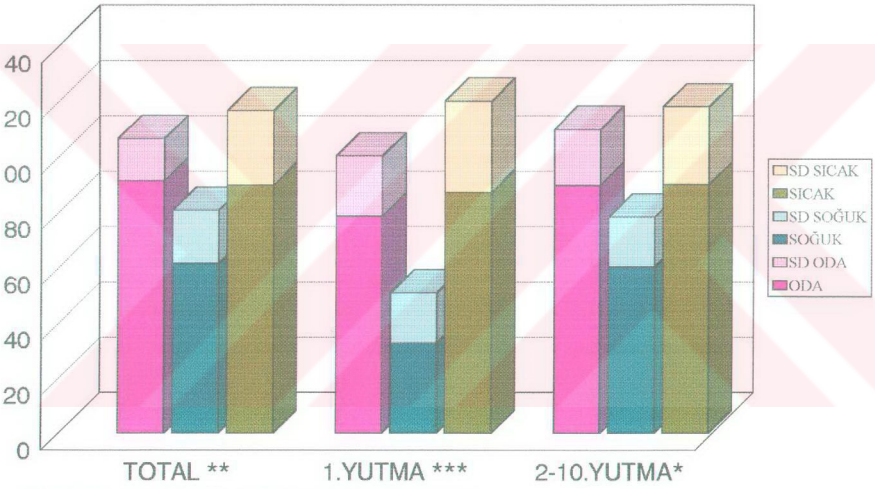
GRAFİK 5: ÖZOFAGUS KONTRAKSİYON DALGASI DP/DT.D

L-3 SEVİYESİ



GRAFİK 6: ÖZOFAGUS KONTRAKSİYON DALGASI MX.DP/DT.U

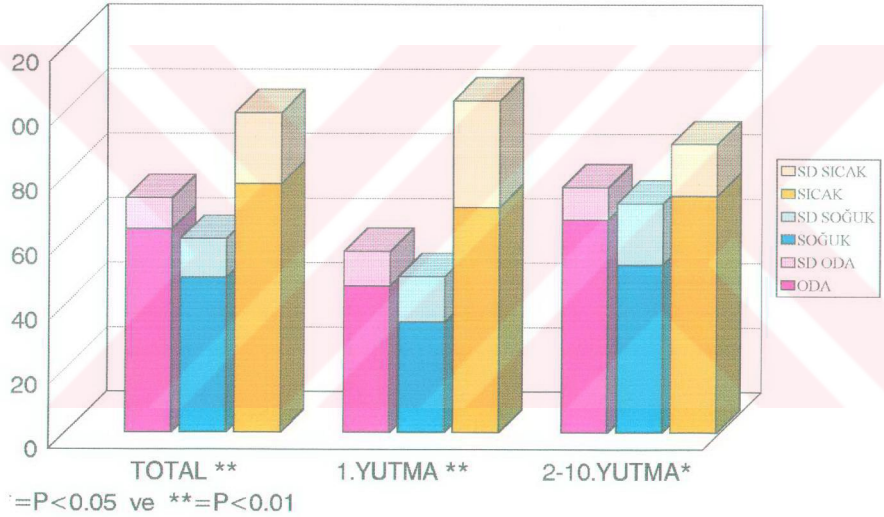
L-3 SEVİYESİ



*=P<0.05 ve **=P<0.01 ve ***=P<0.001

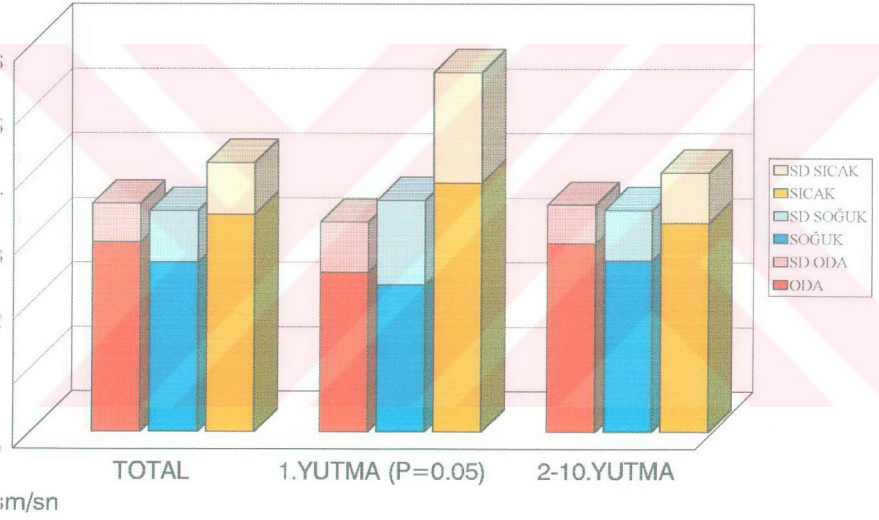
GRAFİK 7: ÖZOFAGUS KONTRAKSİYON DALGASI MX.DP/DT.D

L-3 SEVİYESİ

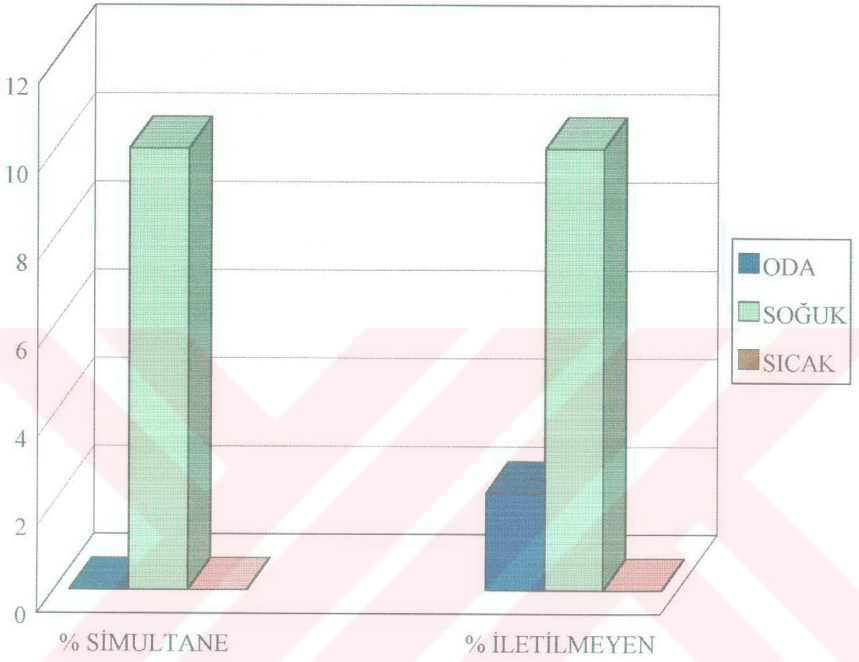


GRAFİK 8: ÖZOFAGUS KONTRAKSİYON İLETİM HIZI

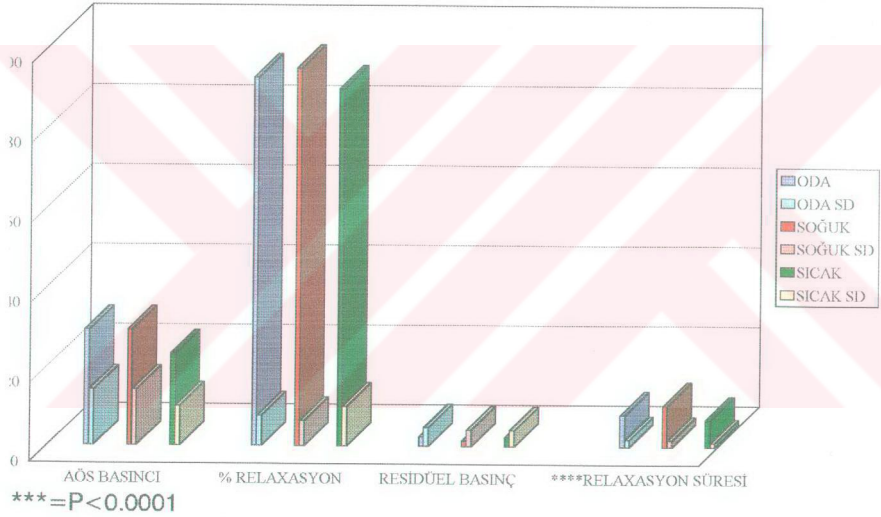
L-13 L-3 SEVİYELERİ ARASI



GRAFİK 9: SİMULTANE VE İLETİLMEYEN KONTRAKSİYONLAR (%)



GRAFİK 10: ALT ÖZOFAGUS SFİNKTERİ PARAMETRELERİ



TARTIŞMA:

İnsanda soğuk ve sıcak sıvıların özofagus motilitesinde nasıl değişiklik yaptıkları bilinmemektedir. Burada iki mekanizmanın bu etkileri oluşturabileceği üzerinde tartışılmalıdır. Özofagusta bulunan termoreseptörlerin bolusun geçişi esnasında uyarılarak motiliteyi etkiledikleri varsayılabilir. Kedi özofaguslarında gösterilen termoreseptörlerin insan özofagusunda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.¹¹ Quazzani ve Mei kedinin alt özofagusunda ve midesinde soğuk (10-36° C), sıcak (39-50° C) ve mikst tip (10-35° C ve 40-50° C) olmak üzere 3 tip reseptörün varlığını göstermişlerdir. Soğuk reseptörlerinin direkt uyarılması özofagusun kasılmasını arttırmakta, sıcak reseptörlerinin uyarılması ise azaltmaktadır. Termoreseptörlerin uyarılmaları ile alınan yanıtlar bizim çalışmamızda ve literatürde bulunan sonuçlar ile çelişki göstermektedir. Termoreseptörlerin motiliteye etkilerinden çok vücut ısısının ayarlanması üzerine etkilerinin olduğu üzerinde durulmaktadır.¹¹ Bizim çalışmamızda termoreseptörlerin insanda var olup olmadığını araştırmak amaç edinilmemiştir. Termoreseptörlerin insanda bulunuyorsa diğer mekanizmalar ile beraber etki ettiği söylenebilir.

İkinci ve daha önemli mekanizma ise ısının nöromusküler kavşağa veya düz kasa direkt etkisidir. Özofagus lümen içi ısısı müsküler tabakadaki sirküler düz kas hücrelerine doğrudan etki edebilir veya nöromusküler kavşaktaki nörotransmitter salınımını değiştirebilir.^{37,38} Bir çalışmada düz kas hücrelerinin membran depolarizasyonlarının soğukta (20° C) azaldığı gösterilmiştir.³⁸ Nöromusküler kavşakta elektriksel alan stimülasyonu ile saptanan kavşak potansiyelleri soğukta düşmektedir, sıcakta farklılık göstermemektedir.³⁸ De Carle ve arkadaşlarının çalışmasında opossum özofagusundan elde edilen düz kas liflerinin invitro soğuk ve sıcak ortamda tutulması ile (35° C'in üstü ve altında) kontraksiyon amplitudunun belirgin azaldığı saptanmıştır.³⁹ Soğukta elektriksel alan stimülasyonu ile kayıt edilen inhibisyon sonrası kasılmanın (off-response) gecikme süresinde uzama, 37° C'in

üzerinde ise gecikme süresinde kısalma meydana gelmektedir.³⁹ Özofagus 37' C'ın altına soğutulduğunda gecikme süresi doğrusal olarak artmaktadır. Bu bulgular bizim çalışmamızda soğukta saptadığımız bulgular ile uyumluluk göstermektedir.

İnsan çalışmalarında bazı parametrelerde birbirine paralel sonuçlar alınırken bazı parametrelerde farklı sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında özofagus içi ısı kaydedilmiş,^{27,28} çalışmaların bir çoğunda buna gerek duyulmamıştır. Ancak bizce çalışma anında özofagusun lümen içi ısısının kaydedilerek sonuçlarla olan ilişkilerinin araştırılması önemlidir. Bunun için doğru olanı özofagus duvarına yerleştirilen problarla ısısının monitörize edilmesidir. Ancak yöntemin zor olması nedeniyle insan fizyolojik çalışmalarında uygulanması kolay değildir. Bizim çalışmamızda lümen içi ısının tüm çalışma boyunca monitörize edilerek tutulan kayıtların ortalamaları çalışmanın sonuçları ile birlikte değerlendirilmiştir. Yutma esnasında alınan ısı değerleri birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında özofagus çalışmasında 1.yutmalardaki ısıların diğer yutmalardaki ısılardan istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür. Bu anlamlı farklılık yutmaların hazırlama işleminin hemen ardından başlatılması nedeniyle ilk yutmalardaki ısıların hazırlama ısısına daha yakın olması ile açıklanabilir. Takiben 30-60 saniye içinde özofagusun soğuması veya ısınması ile sabit bir ısıya ulaştığı ve yutmaların sonuna kadar bu ısıda kaldığı gözlenmiştir. (Grafik 1). Sonuçların değerlendirmesinde bu anlamlı farklılığı göze alarak 1.yutmalarda elde edilen sonuçlar ile diğer yutmalarda elde edilen sonuçlar ayrı değerlendirilmiştir. Ayrıca literatür ile sağlıklı karşılaştırma yapabilmek için yutmaların tümünü (total) alarak da karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışmamızın özofagus kontraksiyonlarını incelediğimiz kısmında en distal seviyede (L-3) sonuçların tümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş, L-8 seviyesinde 1.yutmalarda saptanan 4 parametre ($Dp/dt.u$, $Dp/dt.d$, $Max.Dp/dt.u$ ve $Max.Dp/dt.d$) dışında diğerlerinde ve L-13 seviyesinde ise hiç bir parametrede istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Aynı durum literatürde Dodds'un ve Whinship'in

çalışmalarında belirgin olarak gözlemlenmiştir.^{28,29} Dodds'un çalışmasında sıcak ve soğuk etkisinin özofagusun distalinde belirgin olduğu, proximalde ise motilitede minimal değişiklik saptandığı belirtilmiştir. Sıvıların proximal özofagusdan hızlı geçmesi nedeniyle proximal özofagusun ısıya daha az süre maruz kaldığı dolayısı ile ısı etkisinin daha az olduğu varsayılmıştır.²⁹ Bizim çalışmamızda özofagusun çizgili kas kısmı çalışılmamıştır. Ancak istatistiki olarak anlamlı çıkan sonuçlarımızın hemen hepsinin en distal seviyede görülmesi de rastlantısal bir olay değildir. Literatürde belirtildiği gibi özofagusun distali manometrik incelemede daha doğru ve standart sapması düşük sonuçlar göstermektedir.^{18,34} Bu seviyede standart sapmanın düşük olması da istatistiksel değerlendirmede anlamlı sonuçların çıkmasında etkili olduğu söylenebilir.

Literatürde en çok incelenen 3 parametre aşağıda çalışmalara göre özetlenirse:

	<u>Amplitud</u>		<u>Süre</u>		<u>Hız</u>	
	<u>Soğuk</u>	<u>Sıcak</u>	<u>Soğuk</u>	<u>Sıcak</u>	<u>Soğuk</u>	<u>Sıcak</u>
Dodds ²⁹	Azalmış	Artmış	Artmış	Azalmış	Artmış	Azalmış
Winship ³³	NS	NS	Artmış	Azalmış	Azalmış	Artmış
Kaye ³²	Azalmış	φ	Artmış	φ	Azalmış	φ
Dooley ³³	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bizimki	Azalmış	NS	Artmış	NS	NS	NS

NS=Bakılmış ancak fark yok, φ =Bakılmamış

Literatürde kontraksiyon amplitudu çalışmalara göre farklı sonuçlar göstermiştir.

Winship'in ve Dooley'in^{28,33} çalışmalarında soğukta ve sıcakta fark olmadığı saptanırken bizim çalışmamızda ve Dodds'un²⁹ çalışmasında distal seviyede soğuk

ısıda amplitudlarda azalma saptanmıştır. Kontraksiyon süresi soğuk ısıda çalışmaların biri hariç tümünde artmış olarak bulunmuştur. Dooley'in çalışmasında ise soğuk ısıda farklılık saptanmamıştır.

Kontraksiyon dalgasının iletim hızı değerlendirildiğinde çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Soğukta distal iletim hızı Dodds'un çalışmasında artmış bulunurken Winship ve Kaye'nin çalışmalarında azalmış olarak saptanmış, bizim çalışmamızda ve Dooley'in çalışmasında ise değişmemiş olarak bulunmuştur.

Sıcak ısıdaki sonuçlarda; Amplitud Dodd's'un çalışmasında artmış bulunmuş, diğer çalışmalarda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kontraksiyon süresi ise Dodds ve Winship'in çalışmalarında azalmış olarak bulunmuştur. Hızda ise çalışmalarda oldukça farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Dodds'un çalışmasında azalmış, Winship'de artmış, Dooley ve bizim çalışmada ise değişmemiş olarak bulunmuştur.

Literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçların alınması yöntem farklılığına, kullanılan cihazların farklılığına veya kullanılan istatistiksel yöntemlerin farklılığına bağlı olabilir. Winship'in çalışması literatürdeki ilk çalışmadır. Uygulanan yöntemin mükemmel olması, ısı kayıtlarının alınması ve diğer çalışmalara öncülük etmesi nedeniyle çok önemli bir çalışmadır. Ancak kullanılan cihaz bugünkü kullanılan cihazlardan daha ilkel ve verimliliği yüksek olmayan bir cihazdır. Manometrinin deneklere oturur pozisyonda yapılması da sonuçların farklı çıkmasında önemli bir faktör olabilir. Çünkü yapılan çalışmalarda oturur pozisyonda distal iletim hızlarının artmış olduğu, kontraksiyon amplitudlarının ve sürelerinin ise azalmış olduğu gösterilmiştir.^{25,35}

Whinship'in çalışmasının distal özofagus kontraksiyonlarını incelediği kısmında ve Dodds ve Dooley 'in çalışmalarının tamamında *hazırlama işlemi* yapılmamıştır. Kaye'in ve bizim çalışmamızda ise yapılmıştır. Hazırlama işleminin amacı özofagusu yutmalardan önce kullanılan ısıya adapte ederek daha uzun süre o ısı tipinde ortamın devamlılığını sağlamaktır. Dooley makalesinin tartışma kısmında hazırlama işlemini yapmalarını eksiklik olarak değerlendirmiş ve sonuçların farklı çıkmamasına neden

olabileceğini belirtmiştir.

Winship ve Dodds'un çalışmasında soğuk ve sıcak ısıdaki sonuçlar oda ısısındaki sonuçlarla ayrı ayrı karşılaştırılarak paired-t test yapılmıştır. Winship ve Dodds'un çalışmalarında kullandıkları istatistik testleri 3 değişkenin karşılaştırılması için uygun değildir.³⁶ Burada bizim ve Dooley'in yaptığı gibi her parametre için sonuçların ortalamasını ANOVA ile karşılaştırmak daha uygun olacaktır.³⁶

Çalışmamızda önceden belirtildiği gibi 1.yutmalardan alınan sonuçlar da ayrıca karşılaştırılmıştır. Amplitudlarda anlamlı farklılık 1.yutmalarda daha artmış olarak bulunmuştur. Çalışmamızda belirtildiği gibi total hızlarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak 1.yutmalarda hızın hemen hemen anlamlı olarak farklı çıktığı saptanmıştır ($p=0.05$). Dolayısı ile ilk yutmalarda hızın soğuk ve sıcak arasında farklı olduğu söylenebilir. Bu farklılık soğukta hızın yavaşlamasına veya sıcakta artmasına bağlı olabileceği gibi, her ikisine birden de bağlı olabilir.

Kontraksiyon dalgasının eğimleri ($Dp/dt.u$, $Dp/dt.d$, $Max.Dp/dt.u$ ve $Max.Dp/dt.d$) kasılabilirliği ve gevşeyebilirliği zamana karşı gösteren parametrelerdir.^{22,25} Literatürde bu konuda eğimlerin değerlendirildiği başka bir çalışma yoktur. Tablo 3 ve 4'de belirtildiği gibi bu parametrelerde soğukta L-3'de total, 1.yutmalar ve 2-10.yutmaların hepsinde, L-8 'de yalnız ilk yutmalarda belirgin olarak azalma saptanmıştır. Buna göre soğuk ısıda kasılma ve gevşemenin hızı belirgin olarak yavaşlamıştır. Burada en çarpıcı istatistiki farklılık aşağı doğru ortalama eğimde ($Dp/dt.d$) olmuştur. Soğuk ısıda gevşeme çok daha yavaş olmaktadır. Çalışmada L-8'de de bu parametrelerin anlamlı çıkması, ayrıca aynı ısıda 1.yutma ile 2-10 yutmaların paired-t test ile karşılatırmalarında da anlamlı olarak farklı çıkmaları farklı ısılara en belirgin yanıtı ortalama ve maximal eğimlerin verdiğini göstermektedir (tablo 3 ve tablo 4).

Simultane ve iletilmeyen kontraksiyonlar değerlendirildiğinde bizim çalışmamız literatür ile paralellik göstermektedir. Dodds'un çalışmasında simultane ve iletilmeyen kontraksiyonlar birlikte peristalsizmde bozulma olarak tanımlanmış ve soğuk ısıda

totalin % 30'unu oluşturduğu belirtilmiştir.²⁹ Bizim çalışmamızda da soğukta %10 simultane ve %10 ileilmeyen olmak üzere total yutmaların % 20'si peristalsizmde bozulma göstermektedir. Birinci yutmalarda peristalsizmde ki bozulmanın daha fazla olduğu görülmüştür. Soğukta 9 deneğin 2'sinde (%22,2) ilk yutmalarda ileilmeyen kontraksiyon, 3'ünde (%33,3) simultane kontraksiyon oluşmuştur. Bu şekilde 9 denekte 1.yutmalarda peristalsizmde bozulma % 55,5'e ulaşmaktadır. Bu oran Ott J.D 'nin 42 denekte yaptığı çalışmada bulduğu orana (% 58) çok yakındır.³¹ Soğukta 1.yutmalarda aldığımız ortalama ısı $26 \pm 1.5^{\circ}$ C'da ($23.9/28.5^{\circ}$ C) %55,5'e varan peristalsizm bozulması görülmektedir ki bu Winship ve Respass'in çalışmalarında belirtilen " 23° C'da peristalsizmin belirgin olarak bozulduğu "sonucu ile paralellik göstermektedir. Sıcak ısıda peristalsizmde bozulma hiç saptanmazken, oda ısında minimal (%2.2) saptanmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer parametre de her seviyede % çift tepeli kontraksiyonlardır. Hiç bir seviyede soğuk, sıcak ve oda ısında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca hiçbir çalışmada anormal kabul edilen (% 20 değerinin üzeri) sonuç saptanmamıştır.²⁴

Alt özofagus sfinkterini incelediğimiz çalışmada 4 ana parametre oda, soğuk, sıcak ıslarda karşılaştırılmıştır.. Bunlar AÖS istirahat basıncı, % relaxasyon, rezidüel basınç ve relaxasyon süresidir. AÖS çalışmasında yutmalar esnasında alınan ıslarda 1.yutmalar ile diğer yutmalar arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun hazırlama işlemini takiben istirahat basıncını kayıt etmek için geçen sürede özofagusun ısısının değişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Dolayısı ile AÖS çalışmasında 1.yutmaların sonuçları ayrıca değerlendirilmemiş, tüm yutmaların ortalamaları karşılaştırılmıştır. Sonuçta sadece soğukta relaxasyon süresinde çok anlamlı olarak uzama saptanmıştır. Winship'in çalışmasında saptadığı şekilde sıcak ısıda relaxasyon süresinde anlamlı bir kısalma görülmemiştir. Winship ve Kaye'in çalışmalarında belirttiği gibi bizim çalışmamızda da AÖSB, % relaxasyon ve rezidüel basınçta 3 ısı tipinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yukarda değinilen bilgilerin ışığında çalışmamızda varılan sonuçlar şunlardır:

1-Özofagusda soğuk ve sıcak sıvıların içilmesinde manometrik olarak kontraksiyon göstergelerinde değişiklik oluşmaktadır.

2-Bu etki özellikle soğuk ısıda oda ısısına göre anlamlı farklılık göstermektedir. Soğuk ısıda amplitudlarda azalma, kontraksiyon süresinde uzama, kontraksiyon dalgasının yukarı ve aşağı eğimlerinde azalma, peristalsizmde bozulma ve AÖS'nin relaxasyon süresinde uzama olarak gözlenmektedir.

3- Sıcak ısıda alınan sonuçların hepsinin istatikselsel olarak soğuk ile farklı çıkıp oda ısısı ile farklı çıkmaması, sıcak ısının etkisinin soğuk ısı kadar belirgin olmadığını göstermektedir.

4-Özofagus korpus çalışmasında istatikselsel olarak farklı çıkan sonuçların hepsi en distal seviyede alınmıştır. En distal seviye ısı değişikliklerinden en fazla etkilenen özofagus bölümü olmuştur.

5-Özofagus çalışmasında hazırlama işlemini takiben ilk yutmalarda alınan ısılar diğer yutmalarda alınan ısılarla göre farklılık göstermekte, bu farklılık sonuçlara da yansımaktadır. Birinci yutmalar çalışılan ısıya daha yakın olduğu için daha anlamlı sonuçlar alınmaktadır.

6-Isının hangi mekanizma ile yukardaki değişiklikleri oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir. İnsanda özofagusda sıcak ve soğuk etkisinin nasıl oluştuğunu açıklamaya yönelik ek çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Roman C, Gonalla J. Extrinsic Control of Digestive Tract Motility. *Physiology of Gastrointestinal Tract* . Volume 1. Johnson L.R. (editor), Raven press, New York, 1987; Chapter 15:507-555.
2. Raj K. Goyal, W.G. Paterson. Esophageal Motility. *Handbook of Physiology, The Gastrointestinal system*. Schultz S.G (editor), American Physiological society, Bethesda, Maryland, 1989; Chapter 22:865-909
3. P. Biancani, J. Bahar. Esophageal motor function. *Text Book of Gastroenterology*. Tadaka Yamada (editor). J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1990;119-127
4. Bianciani P., Walsh J.H., & Behar J. Vasoactive intestinal polypeptide: a neurotransmitter for lower esophageal sphincter relaxation. *Journal Clinical Investigation* 1984; 73:963-967.
5. Christensen J, Williams T.H, Jew J, & O'Dorisio. Distribution of vasoactive intestinal polypeptide immunoreactive structures in the opossum esophagus. *Gastroenterology* 1987;92: 1007-1018.
6. Goyal R.K & Rattan S. Neurohumoral, hormonal, and drug reseptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1978; 74: 598-619.
7. Christensen J. Motor function of the Pharynx and Esophagus. *Phsiology of the Gastrointestinal Tract* Volume 1. Jhonson L.R. (editor), Raven press, New York, 1987; Chapter 18: 595-612.
8. Tygat G.N.J. Control Mechanisms of Upper Gastrointestinal Motility. *Gastro-Esophageal Reflux and Gastric Stasis* Adis international Ltd, 1991; Chapter 2:30-50.
9. Rodrigo J, Felibe D.J, Ropless E. Calcitonin gene related peptide immunoreactivite sensory and motor nevres of the rat, cat, and monkey esophagus. *Gastroentorology* 1985;88: 444-451.

10. Clera N and Mei N. Vagal Mechanoreceptors located in the lower esophageal sphincter of the cat. *J Physiology London* 1983; 336: 487-498.
11. Grundy D, Schracherd T. Sensory afferents from the gastrointestinal tract.. *Handbook of physiology, The Gastrointestinal system.* Schultz S.G(editor) American Physiological society, Bethesda, Maryland, 1989; Chapter 16: 519-593.
12. El Quazzani T, Mei N. Electrophysiologic properties and role of the vagal thermoreceptors of the lower esophagus and stomach of the cat. *Gastroenterology* 1982; 83: 995-1001.
13. Arndorfer R C, Steff JJ, Dodds W J, Linehan J H, Hogan W J. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 1977; 73: 23-27.
14. Dodds W J, Steff JJ, Hogan W J. Factors determining pressure measurements accuracy by intraluminal esophageal monometry. *Gastroenterology* 1976; 70:117-123.
15. Dodds W J. Instrumentation and metods for intraluminal esophageal manometry *Arch Intern Med* 1976; 136: 515-523.
16. Jakubowicz M, Weinbeck M, Barnert J. Device dependent problems in esophageal manometry. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 25S-28S.
17. Dent J. A new tecnique for continues sphincteric pressure measurement. *Gastroenterology* 1976; 71: 263-267.
18. Janssens J, Vantrappen G. Standardization of procedure of esophageal manometry. Non-device-dependent problems. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 33S-36S.
19. Hollis J.B, Castell D.O. Effect of dry swallows and wet swallows of different volumes on esophageal peristalsis. *Journal of Applied Physiology* 1975 48: 1161-1164.
20. Castell D.O, Dubois A, Cynthia R, Davis B.S, Carmel M, Cordova B.S, Douglas O,

Norman B.S. Computer-aided analysis of human esophageal peristalsis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 65-72.

21. Castell J.A, Castell D.O. Computer analysis of human esophageal peristalsis and lower esophageal sphincter pressure. II. An interactive system for on-line data collection and analysis. *Dig Dis Sci* 1984; 31:1211-1216.

22. Castell J.A, Dalton C.B, Castell D.O. On line computer analysis of human lower esophageal sphincter relaxation. *Am.J. Physiology* 1988, 255: G794-G799.

23. Dooley C.P, Schlossmacher B, Valenzuela J.B. Effects of alterations in bolus viscosity on esophageal peristalsis in humans. *Am. J. Physiology* 1988; 254: G8-G11.

24. Richter J.E, Wallace C, Doree N, Johns B.S, Blackwell J.N, Nelson J.L, Castell J.A, Castell D.O. Esophageal manometry in 95 healthy volunteers. Variability of pressures with age and frequency of abnormal contractions. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 583-592.

25. Sears V.W, Castell J.A, Castell D.O. Comparison of effects of upright versus supine body position and liquid versus solid bolus on esophageal pressures in normal humans. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 857-864.

26. Vanek A.W, Diamant N.E. Responses of the human esophagus to paired swallows. *Gastroenterology* 1987; 92: 643-650.

27. Respass J.C, Ingelfinger F.J, Kramer P, Hendrix T. Effect of cold on esophageal motor function. *Am J. Med* 1956; 20: 955 (Abstract).

28. Winship D.H, Andre DeViegas S.E, Zboralske F.F. Influence of bolus temperature on human esophageal motor function. *J Clin Invest* 1970; 49: 243-250.

29. Dodds W.J, Zikel G, Hogan W.J, Dent J, Arndorfer R.C. The effect of bolus temperature on esophageal temperature. *Gastroenterology* 1978; 74: 1028 (Abstract).

30. Meyer G.W, Castell D.O. Human esophageal response during chest pain induced

by swallowing cold liquids. JAMA 1981; 246: 2057-2059.

31. Ott D.J, Kelly R.J, Gelfand D.W. Radiographic effect of cold barium suspensions on esophageal motility. Radiology 1981; 140: 830-833.

32. Kaye M, Kilby M.A, Harker P.C. Changes in distal esophageal function in response to cooling. Dig Dis Sci 1987; 32: 22-27.

33. Dooley C.P, Di Lorenzo C, Valenzuela J.E. Esophageal function in humans. Effects of bolus consistency and temperature. Dig Dis Sci 35: 167-172.

34. Clause R.E, Staiano A. Contraction abnormalities of the esophageal body in patients referred for manometry. A new approach to manometric clasification. Dig Dis Sci 1983; 28: 784-791.

35. Kaye M.D, Wexler R.M. Alteration of esophageal peristalsis by body position. Dig Dis Sci 1981; 27: 897-901.

36. Saunders B.D, Trapp R.G. Comparing three or more means. Basic and clinical bioistatistics. Appleton & Lange 1990; Chapter 8: 124-142.

37. Hubbard J.I, Jones S.F, Landau E.M. The effect of temperature change upon transmitter release, facilitation, and post-tetanic potentiation. J Physiol London 1971; 216: 591-609.

38. Kuriyama H. The effect of temperature on neuromuscular transmission in the vas deferens of the guinea-pig. J Phhysiology London 1964; 170: 561-570.

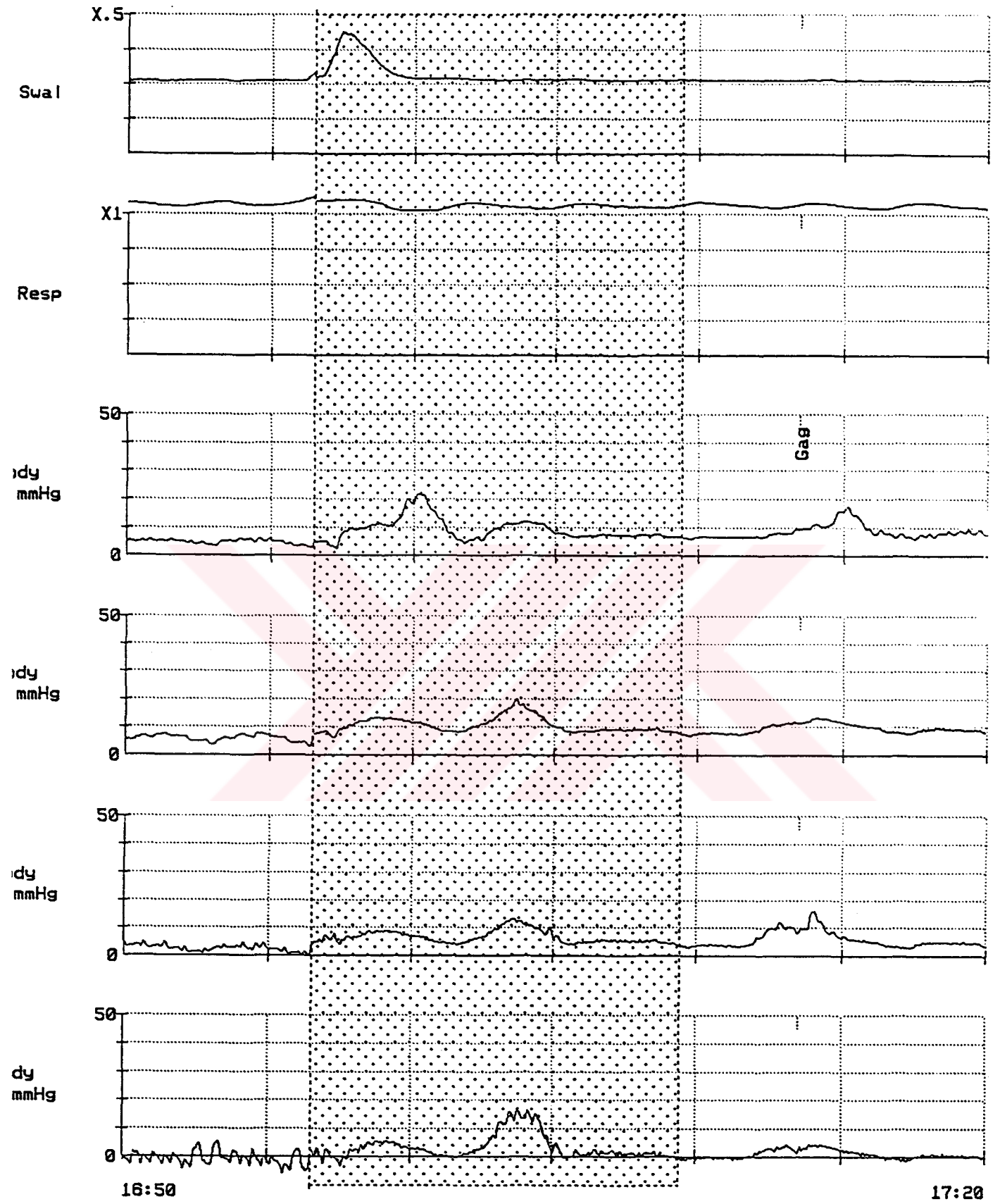
39. De Carle D.J, Szabo A.C, Christensen J. Temperature dependence of responses esophageal smooth muscle to electrical field stimulation. Am J Physiology Endocrinology Metababolism Gastrointintestinal Physiology, 1977; 232: E432-E436.

, Esophagus body (WS), 51.5 cm., Cough



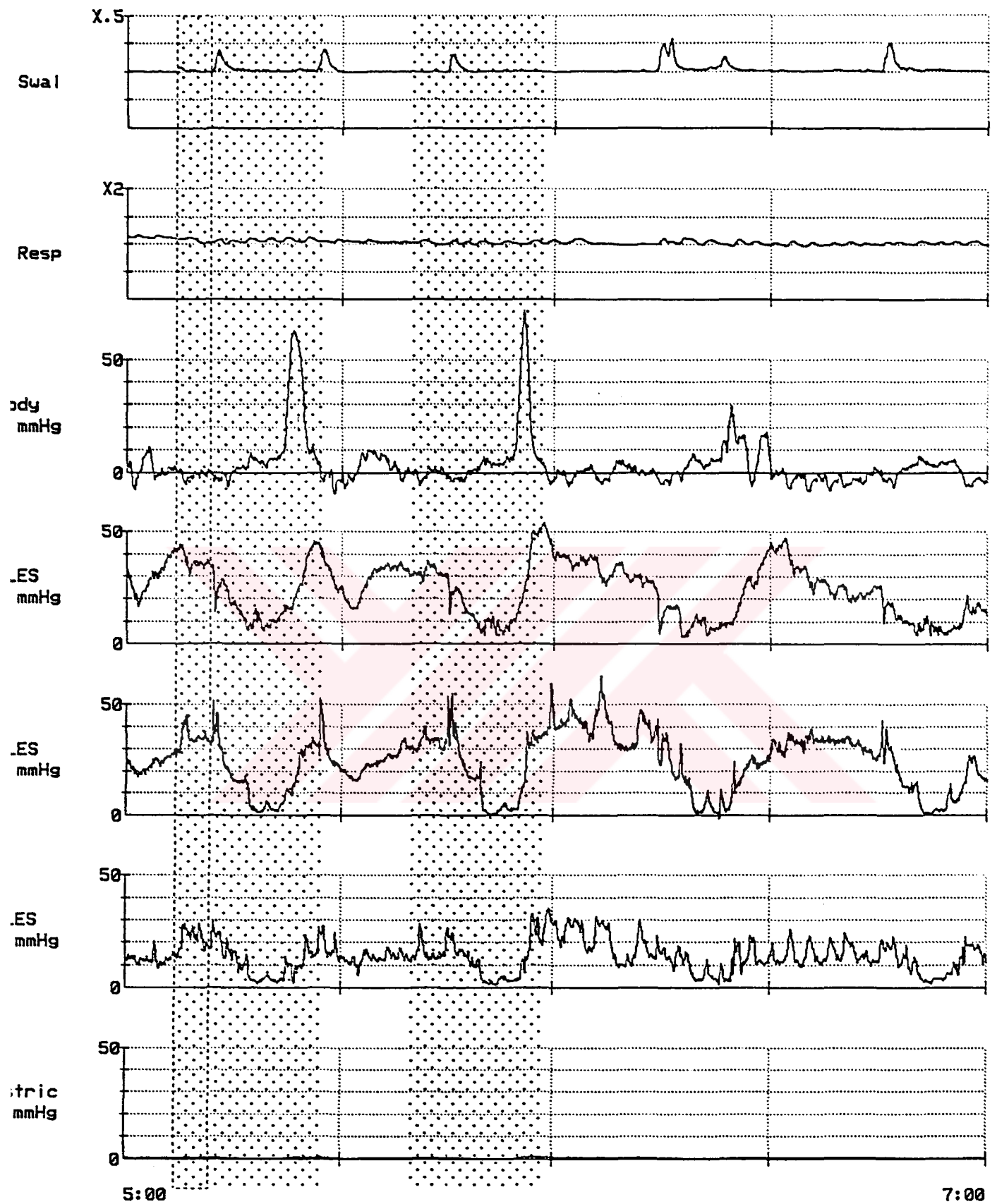
Ek 1: Oda ısısında (Cough olarak işaretlenmiş) normal iletilen peristaltik dalgalar

, Esophagus body (WS), 50 cm., Gag



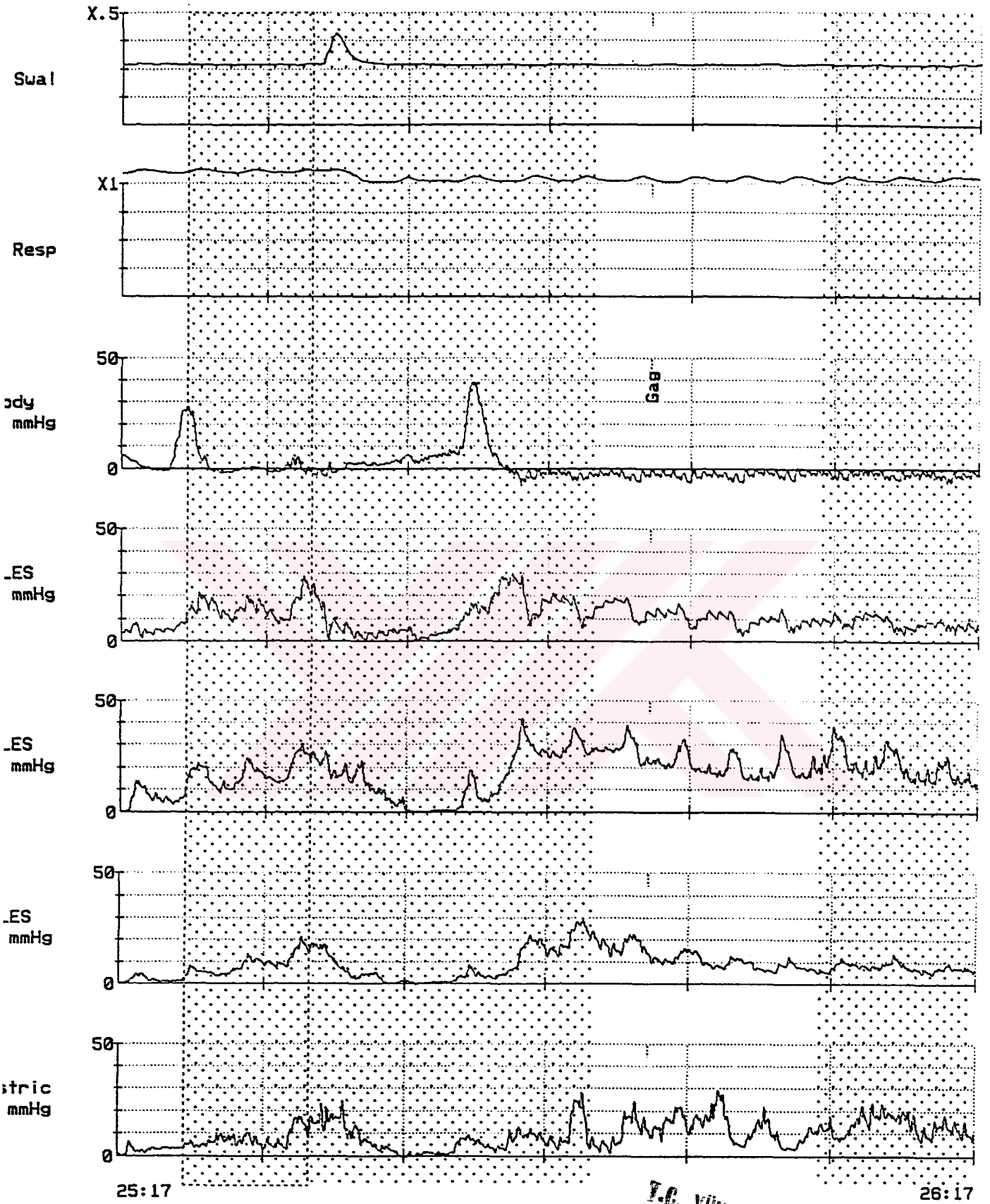
Ek 2: Soğuk ısıda (Gag olarak işaretlenmiş) hiç iletilmemiş bir kontraksiyon

, LESP, 51.5 cm., ekl



Ek 3: Oda ısısında normal gerçekleşen AÖS relaxasyonları

, LESP, 51 cm.,



Ek 4: Soğuk ısıda belirgin olarak uzamış bir relaxasyon

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
 İZMİR
 TIP FAKÜLTESİ
 FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI