

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

POST-FUNDOPLİKASYON ERKEN DÖNEM
DİSFAJİNİN İNTERSTİSYEL CAJAL HÜCRELERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Cansu ÜNDEN ÖZCAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Abdülkadir GENÇ

Manisa, 2010

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

POST-FUNDOPLİKASYON ERKEN DÖNEM
DİSFAJİNİN İNTERSTİSYEL CAJAL HÜCRELERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Cansu ÜNDEN ÖZCAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Abdülkadir GENÇ

Manisa, 2010

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sürecinde desteğini esirgemeyen proje danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Abdülkadir GENÇ'e, tezimin deneysel işlemlerinde ve uzmanlık eğitimim sürecinde bana hep destek olan ve sabrını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ömer YILMAZ'a, çalışmanın patolojik kesitlerini değerlendiren Doç. Dr. Semin AYHAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca her alandaki katkılarından dolayı Prof.Dr.Erol MİR'e, Prof. Dr. Can TANELİ'ye, Prof.Dr.Aydın ŞENCAN'a, Doç. Dr. Cüneyt GÜNŞAR'a, birlikte eğitim gördüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına,

Tüm eğitim sürecinde hep yanımda olan, her zaman sabır ve desteklerini gördüğüm her iki anne ve babama;

Bu süreçte sabır ve özveri ile hep yanımda olan eşim ve aynı zamanda meslektaşım Op. Dr. Teoman ÖZCAN'a;

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VI
RESİMLER	VII
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Gastro-özofageal Reflü Hastalığı	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Anatomi	3
2.1.3. Patofizyoloji	3
2.1.4. Tanı	9
2.1.5. Tedavi	10
2.1.6. Cerrahi Tedavi Yaklaşımları	13
2.2. Disfaji	18
2.2.1.Tanım	18
2.2.2. Patofizyoloji	18
2.2.3. Tipleri ve Nedenleri	20
2.2.4. Anamnez ve Fizik Muayene	22
2.2.5. Laboratuvar	23
2.2.6. Tedavi	24
2.3. Fundoplikasyondan Sonra Oluşan Disfajinin Mekanizması	26
2.3.1. İnsidans	27
2.3.2. Etkileyen Faktörler	27
2.3.3. Tanı	30
2.3.4. Bulgular	31
2.3.5. Disfajinin Yönetimi	32

2.3.6. Sonuçlar	32
2.4. İnterstisyel Cajal Hücreleri	33
2.4.1. Tarihçe	33
2.4.2. Yapısı	35
2.4.3. Embriyoloji	37
2.4.4. Görevleri	38
2.4.5. Patolojik Durumlar İle İlişkisi	39
2.4.6. Özofagus ve Cajal Hücreleri	40
2.4.6.1. Akalazya ve Cajal Hücreleri	40
2.4.6.2. Gastro-özofageal Reflü Hastalığı ve Cajal Hücreleri	40
2.5. Serotonin	41
2.5.1. Genel Yapısı ve Transmembranal Sinyal Transdüksiyon Mekanizması	43
2.5.2. Serotonin ve Cajal Hücreleri	43
2.5.3. Kemirici Cajal Hücrelerinde Serotonin Reseptörlerinin Ekspresyonu ve Görevi	44
2.5.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	45
2.5.5. Serotonin ve Gastrointestinal Sistem Patolojileri	46
2.5.6. Sonuç	46
III. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Deney Hayvanları	48
3.2. Deney Grupları	48

3.3. Deneysel İşlemler	49
3.3.3. Materyal ve Metot	53
3.4. İstatiksel Değerlendirme	54
IV. BULGULAR	55
4.1. Patolojik İnceleme Bulguları	55
4.1.1. Histopatolojik Değerlendirme	55
V. TARTIŞMA	60
VI.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	68
VII. ÖZET	69
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	71
IX. KAYNAKLAR	73

TABLÖLAR

TABLO 1: Orofaringial disfaji nedenleri

TABLO 2: Özofageal disfaji nedenleri

TABLO 3: Ultrastrüktürel özelliklerine göre ICH tipleri

TABLO 4: Gruplar

TABLO 5: CD117, 5HT_{2A} ve 5HT_{3A}'nın gruplardaki ortalama ve standart sapma değerleri

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: Gastroözofageal bileşkenin kompetan olmasına katkıda bulunan yapılar

ŞEKİL 2: Nissen Fundoplikasyon

ŞEKİL 3: Thal-Ashcraft (Parsiyel anterior fundoplikasyon)

ŞEKİL 4: Boix-Ochoa Fundoplikasyon

ŞEKİL 5: Toupet Fundoplikasyon

ŞEKİL 6: Golgi metoduyla boyalı gine domuzu barsak mukozasındaki interstisyel hücrelerin Cajal tarafından yapılmış çizimi (1893)

ŞEKİL 7: Derin müsküler pleksus seviyesindeki interstisyel hücrelerin Cajal tarafından çizimi

ŞEKİL 8: c-Kit sinyalizasyon

RESİMLER

RESİM 1: Supin pozisyonunda zemine bant ile tesbit edilen ratlar

RESİM 2: Median laparotomi insizyonu yapılan ratlar

RESİM 3: İntra-abdominal özofagus parçalarının eksplorasyonu ve kısa gastrik damarların bağlanıp fundusun serbestleştirilmesi

RESİM 4: Mide fundusunun özofagusun çevresine yaka gibi sarılması

RESİM 5: Fundusun özofagusun önünde kalan kenarları ile özofagusun birbirine sütüre edilmesi

RESİM 6: Grup 1A hematoksilin eozin ile boyanma x2

RESİM 7: Grup 1A hematoksilin eozin ile boyanma x4

RESİM 8: Grup 1A CD117 ile boyanma x40

RESİM 9: Grup 2A CD117 ile boyanma x40

RESİM 10: Grup 1A 5HT_{2A} ile boyanma x40

RESİM 11: Grup 2A 5HT_{2A} ile boyanma x40

RESİM 12: Grup 1B 5HT_{3A} ile boyanma x40

RESİM 13: Grup 2A 5-HT_{3A} ile boyanma x40

I.GİRİŞ

Gastroözofageal reflü (GÖR) tedavisinde en sık uygulanan yöntem olan Nissen fundoplikasyonu sonrası en sık komplikasyonlardan birisi erken dönem gelişen disfajidir. Disfaji postoperatif 2.haftada tepe seviyesine ulaşır ve 6. haftada gerileyerek normale döner. Disfajinin etiyojisi kesin olarak belli değildir, nedeninin operasyon sonrası geçici ödem veya özofageal hipomotilite olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan bazı manometrik çalışmalarda operasyon sonrası özofagusta hipomotilite geliştiği bildirilmektedir. Ancak bu çalışmalar kesin etiyojistik bir açıklama getirememektedir.

İnterstisyel Cajal hücreleri intestinal sistemin pacemaker hücreleridir. Bu hücreler otonom sinir sisteminden bağımsız olarak çalışarak intestinal sistemde motilite oluşturabilmektedirler. Cajal hücreleri ile ilgili son dönem bildirilerde de Cajal hücre yüzeyinde serotonin reseptörlerinin bu motilite oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile gastroözofageal reflünün ve Nissen fundoplikasyonunun intestinal sistem pacemaker hücreleri üzerindeki etkinliğinin araştırılması planlanmaktadır.

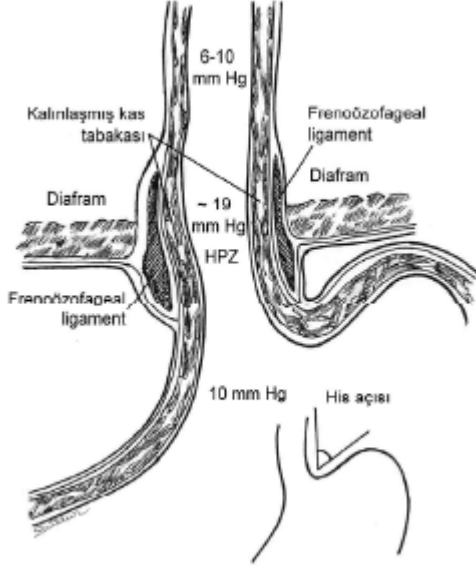
II. GENEL BİLGİLER

2.1.Gastroözofageal Reflü Hastalığı

2.1.1. Tanım

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), gastrik içeriğin özofagusa istemsiz pasajının patolojik sonuçları olarak tanımlanmaktadır. Erişkinlerde GÖRH göğüs ağrısı, özofageal striktür ve Barret özofagus oluşumunu içerecek şekilde primer olarak peptik özofajit ve komplikasyonları ile ilgilidir. Çocuklarda patolojik reflü daha komplekstir. Patolojik GÖR sıklıkla nörolojik disfonksiyonu olan çocuklarda görülmektedir. GÖR ve nörolojik bozukluğu olan çocuklarda çoğunlukla yutma bozuklukları, gelişme geriliği, primer aspirasyon, spastisite, artmış intra-abdominal basınç mevcuttur. Ek olarak sıklıkla gecikmiş mide boşalması, özofagus ve üst gastrointestinal sistem dismotilitesi ve hiatal herni ile beraberdirler ve genellikle primer olarak supin pozisyonadırlar. Nörolojik açıdan normal infantlarda ve çocuklarda reflü ile ilintili reaktif havayolu hastalığı, aspirasyon, aspirasyon pnömonisi, larengeal semptomlar ve apne mevcuttur. Bazen bu apne uzar ve hayatı tehdit edici hale gelir. Çocuklarda tekrarlayan regürjitasyon ile büyüme geriliği, irritabilite, gıda reddi, göğüs ağrısı, hematemez, melena, disfaji ve Barrett özofagus ile beraber olan epitelyal değişiklikleri içeren semptomlar görülür. GÖR'de boyun hiperekstansiyonu ve tortikollis (Sandifer Sendromu) gibi sık olmayan semptomlar da görülebilir (1).

2.1.2. Anatomi:



Şekil 1: Gastroözofageal bileşkenin kompetan olmasına katkıda bulunan yapılar (Başaklar A.C., Gastro-özofajial reflü, akalazya, özofagus stenozu ve kısa özofagus, Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006 ,Cilt I, Sayfa 355)

Alt özofagus sfinkterinde (AÖS) anatomik yapıyı oluşturan anterior olarak müsküler bir askı oluşturan diyafragma krusu, özofagus ve diyafragma arasındaki devamlılığı sağlayan freno-özofageal ligaman, aortik hiatusun anterior kısmını oluşturan diyafragmanın posterior fibromüsküler sınırı olarak tanımlanan median arkuat ligamandır. His açısı distal özofagusun sol kenarı ve mide fundusu arasındaki açıdır (1).

AÖS (intrensek sfinkter) diyafragmanın krural kısmı (ekstrensek sfinkter) ile tamamlanır ve bu yapılar birbirlerine frenoözofageal ligaman ile bağlanmaktadır (1).

2.1.3. Patofizyoloji

Reflü içeriği klinik semptomlar veya histopatolojik değişiklikler ile sonuçlandığı zaman GÖRH ortaya çıkar. GÖRH'nın patogenezi multifaktöryel ve komplekstir.

GÖRH ile ilgili olan primer anatomik ve fizyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır (1).

Tükrük Sekresyonu: Tükrük gıdanın kayganlaştırılmasından ve özofageal transporttan sorumludur. Alkali içeriği ile reflü içeriğinin nötralizasyonunu sağlar ve özofagusun primer peristaltizmini stimüle eder. Tükrük sekresyonu ve yutkunmanın sıklığı uyku esnasında azalır (1).

Tükrük akımı sakız çiğnemek ile artabilir ve bu yöntem GÖRH olan bazı hastalarda farmakolojik olmayan tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (1).

Özofageal Peristaltizm: Özofageal kasılmalar primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılmaktadır. Yutkunma primer dalgaları başlatır. Sekonder peristaltizm reflü içeriğinin özofageal lümene geçişi ile indüklenir. Tersiyer kontraksiyonlar eş zamanlıdır, spontan olarak ortaya çıkarlar ve yutkunma veya reflüden bağımsızdır. Yutkunma farenkste başlayan ve çizgili ve düz kaslar yoluyla kardiyaya ilerleyen kontraksiyon dalgalarını indükler. Gün içerisinde reflü atakları ve yutkunma sıklığı artar, asit klirensi için etkin bir mekanizmadır (1).

Özofagus Klirensi: Özofagus klirensi üç primer faktörden etkilenir: peristaltik dalgalar, yer çekimi ve tükrük. Özofagustaki asitin gecikmiş klirensi özofajitin primer nedenidir. Yutulan tükrük reflü içeriğinin nötralizasyonundan sorumludur ve GÖRH olan çocuklarda sıklıkla azalmış tükrük fonksiyonu ile beraberdir. Pozisyonel tedavinin etkinliği kısmi olarak yer çekimi ile ilgili olabilir. Özofagus duvarındaki afferent nöronların değişik tipleri tanımlanmıştır. C myelinsiz lifler derin, yakıcı ağrıdan sorumludur, A delta lifler keskin ağrıdan sorumludur. Tekrarlayan ölümcül stimuluslar veya tek bir güçlü stimulus liflerin her iki tipini de ölümcül olmayan stimuluslara hassas hale getirebilir. Visseral hiperaljezi daha fazla reflüye neden olan bozulmuş motilite ile sonuçlanabilir. Bundan dolayı bazı hastalarda GÖRH başlangıçta anormal bir stimulustan dolayı oluşabilir ve sonrasında anormal motilite problemini indükleyebilir. Ağrı hissi kalsitonin gen ile bağlantılı peptit ve substans P gibi nörotransmitterler yoluyla beyine iletilir. Substans P düz kas kontraksiyonuna ve vazodilatasyona neden olur ve artmış mukozal geçirgenliğe neden olur, doku hasarı oluştuğunda salınırlar. Özofajit ile

daha fazla substans P salınır ve daha fazla reflü içeriği zarar oluşturur ve kısır bir döngü oluşur. Substans P alveollerdeki mast hücrelerinden histamin salınımına ve böylece bronkospazma neden olur. Özofagustaki substans P salınımının reaktif havayolu hastalığının başlamasına neden olduğu öne sürülmektedir (1).

Alt Özofagus Sfinkteri (AÖS): AÖS, erişkinlerde 3-5 cm uzunluğunda fonksiyonel bir bariyerdir, manometrik olarak artmış distal özofagus dinlenme basıncı mevcuttur ; gastrik içeriğin özofagusa anormal regürjitasyonunu engellemek için bir bariyer olarak işlev görür. Boix-Ochoa ve Canals neonatallerde AÖS uzunluğunun sadece 0.5-1.0 cm olduğunu ve yaşla birlikte arttığını çalışmalar ile göstermişlerdir (1).

AÖS yutkunma başladıktan 2 sn sonra gevşer ve bu bölgeden bolus tarzında geçiş olana kadar 10-12 sn açık kalır. Dodds ve arkadaşları vagal refleksler yoluyla oluşan geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonu (AÖSR) fenomenini ilk olarak tanımlamışlardır. AÖSR gastrik fundustaki mekanoreseptörlerin stimülasyonu veya gastrik fundusun gerilmesiyle başlar. AÖS basıncı postprandiyal olarak azalır. Gastrik kasılmalar, gastrik alkalinizasyon ve proteinler AÖS basıncını artırır. Gastrin, motilin ve substans P AÖS basıncını arttırırken kolesistokinin, glukagon, vazoaaktif intestinal peptid, nitrik oksit, dopamin, sekretin, östrojen, nikotin, alkol, mentol ve çikolata AÖS basıncını azaltır. Çocuklarda birçok reflü atağı AÖSR'na bağlı olarak ortaya çıkar, sağlıklı term infantlarda olduğu gibi kronik akciğer hastalığı olanlarda da GÖR 'nün başlangıç mekanizmasıdır. Büyük miktarda yemek daha fazla AÖSR 'na neden olur. Bundan dolayı proton pompa inhibitörlerinin ve histamin H₂ reseptör antagonistlerinin etkinliği, azalmış salgısal gastrik hacim ile bağlantılı olabilir. Cerrahinin antireflü etkinliği bozuk AÖS relaksasyonunun düzeltilmesi ve AÖSR 'larının azalması ile bağlantılı olabilir (1).

İntra-abdominal Özofagus: Özofagusun intra-abdominal kısmının uzunluğu antireflü bariyerinin önemli bir kısmıdır. İntra-abdominal özofagus çapı yaklaşık olarak mide çapının beşte biridir. Laplace kanununa göre intra-abdominal basıncın yükselmesine cevap olarak oluşan GÖR'ün mideden anlamlı olarak küçük luminal çapı olan yeterli uzunlukta intra-abdominal özofagus ile önlenilebileceği şeklindedir.

Eğer özofagusun intra-abdominal kısmı kısa ve 2.0 cm'den az ise veya tüm sfinkter uzunluğu 2.0cm'den az ise gastroözofageal reflü daha kolay oluşabilir. Yaşamın ilk yılında özofagusun intra-abdominal kısmının uzunluğu bu popülasyonda artmış regürjitasyon insidansına neden olacak şekilde fizyolojik olarak kısadır (1).

His Açısı: Özofagus ve midenin büyük kurvaturu arasında oluşan anatomik yapı His açısı olarak bilinir, dar bir açıdır. Bu açının antireflü etkisi esas olarak çocuk kusma girişimi olduğunda ve gastrik içerik fundusu sıkıştırıp gastro-özofageal bileşkeyi kapadığında ortaya çıkar. Açı geniş olduğunda mide baca şeklini alır ve abdominal basınçta ani bir artış ile tüm içerik özofagusa geçer. His açısı ne kadar dar ise özofagusun intra-abdominal parçası ile mide fundusu arasındaki çap farkı o kadar fazladır (La Place Kanunu-birbirleri ile devamlılık gösteren boşluklar içerisindeki basınç bu boşlukların yarı çapı ile ters orantılıdır). Gastro-özofageal bileşkede bir grup özofageal mukoza katlantısı bulunmaktadır. İntragastrik basınçtaki değişiklikler veya torasik özofagustaki negatif basınç ile bu mukozal katlantılar sıkışarak zayıf bir antireflü valvi gibi işlev görür (1).

Kıskaç Görevi: Diyafragmadaki özofageal hiatus diyafragmanın sağ krusundaki asıcı şekilden oluşmuştur. Derin inspirasyon esnasında bu askı özofagusu sağa ve aşağı doğru çeker böylece özofagusun distal ucundaki lümeni daraltır. Endoskopi esnasında bu işlev gözlemlenebilir (1).

Gastrik Hacim ve Boşalma: Belirgin GÖRH olan çocuklarda gastrik elektriksel anomaliler ve gecikmiş gastrik boşalma sıklıkla dokümente edilmiştir. Gıda alımına gastrik cevap olarak iki önemli fizyolojik refleks bulunmaktadır. Adaptif relaksasyonda mideye gıda girişine cevap olarak mide fundusu dilate olur. Reseptif relaksasyonda besin özofagustan geçerken gastrik fundus dilate olur. Nitrik oksit her iki yolakta da etkilidir ve fundusun sirküler kasında relaksasyona neden olur. Nörolojik bozukluğu olan çocuklarda sıklıkla anormal gastrik motilite veya gecikmiş mide boşalması veya her ikisi de mevcuttur (1).

Gastrik Asit: Reflü hastalarının çoğunluğunda normal asit sekresyonu mevcuttur ancak GÖRH olan pediatrik hastaların bir grubunda gastrik

hipersekrezyon olduğu gösterilmiştir. Pepsin ile birlikte asit özofageal mukozaya hasara neden olabilir. Vakaların çoğunda sekrete edilen volüm pH'tan daha önemli olabilir. Bundan dolayı proton pompa inhibitörleri gastrik sekresyon hacmini azaltır ve özofajit tedavisinde önemlidirler (1).

Helicobacter pylori enfeksiyonu: Son 3 dekattır gastrik kanser, gastrik ülser ve duodenal ülser ile bağlantılı, mortalite oranları azalırken özofageal adenokarsinom ve GÖRH artmaktadır. H.pylori peptik ülser ve gastrik kanser gelişiminde bir risk faktörüdür (1).

Pepsin, Tripsin ve Safra Tuzları: Pepsin ve tripsin özofageal mukoza üzerinde travmatik etkisi olan proteolitik enzimlerdir. Pepsin en belirgin etkisini pH 2-3 arasında, tripsin ise 5-8 arasında iken gösterir. Safra tuzları özofageal mukozanın aside geçirgenliğini artırır ve asit varlığında özofageal mukozaya zararlıdır. Asit pH'da konjuge safra tuzları özofagusa hasar verirken dekonjuge safra tuzları ve tripsin nötral pH'da zararlıdır. Miks reflü saf aside göre özofageal mukozaya daha fazla zararlıdır (1).

İntra-abdominal Basınç: Çocuklarda artmış intra-abdominal basınçın rolü tam araştırılmamıştır. Erişkinlerde GÖR ataklarının %17'si abdominal basınç artışı ile ilişkilidir. Obezite, asitler ve peritoneal diyaliz, intra-abdominal basınç artışına neden olarak GÖR meydana gelmesine neden olurlar. Çocuklarda abdominal duvar defektlerinde defektin kapatılmasından sonra intra-abdominal basıncın artmasından dolayı GÖR insidansı artar (1).

GÖR'ye neden olan GÖR: Özofageal mukoza ile reflü asidin teması ile, bölgesel kan akımı artar ve prostaglandin E₂ sekresyonu artar. Prostaglandin lokal olarak özofagus geçirgenliğini etkiler böylece mukoza inflamasyonu artar. İnflamasyon motiliteyi bozar ve AÖS basıncını azaltır. Aynı zamanda daha fazla reflü ve özofajite neden olan pilorospazma neden olur. Tripsin, pepsin ve safra varlığı özofageal mukozaya hasarı artırır (1).

Solunum Faktörleri: Solunum problemleri daha derin inspiratuar çabaya ve GÖR'e neden olan daha negatif intratorasik basınca neden olur (1).

İlaç Ve Hormonlar: Antihistaminikler, ksantinler, teofilinler, çikolata, kafein, kalsiyum kanal blokerleri, gastrin, dopamin, glukagon ve prostaglandinler artmış GÖR insidansı ile beraberdirler (1).

Altta Yatan Konjenital Problemler: Özofageal atrezisi olan çocuklar patolojik GÖR'e yatkındırlar. Bu vakalarda özofageal peristaltizm bozulmuştur ve AÖS bozuktur. Bu çocuklarda reflü insidansı çocuk büyüdükçe azalır ancak GÖRH'nin komplikasyonları özofageal atrezi onarımından sonra çocukların %10-30'unda antireflü cerrahiye ihtiyaç gösterir. Özofageal atrezisi olan çocuklarda GÖRH'nin en sık klinik görünülerinden biri tekrarlayan özofageal anastomotik stenozdur. Bu çocuklarda reflünün uygun profilaktik medikal tedavisi azalmış striktür oluşumuna neden olur. Patolojik GÖR insidansının %20'den fazla olduğu bildirilmiştir. Konjenital diyafragmatik hernisi olan çocukların yaklaşık %15'i antireflü işleme ihtiyaç gösterir. Gastroşizis ve omfalosel gibi konjenital karın duvarı defektleri muhtemelen artmış intra-abdominal basınçtan dolayı, artmış GÖR insidansı ile birlikte (1).

Nörolojik Bozukluğu Olan Çocuklar: Altta yatan sebebin ön barsak motilite problemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bozuk özofagus motilitesi ve gecikmiş gastrik motilite bu çocuklarda GÖR'e neden olan önemli faktörlerdir (1).

His açısı, yeterli uzunlukta bir intra-abdominal özofagus, diyafragmatik hiatusun sıkıştırıcı etkisi, mukozal kıvrımlar, karın içi basıncı ve alt özofajiyal sfinkterden (yüksek basınç bölgesi) oluşan altıya anti-reflü bariyeri denir (1).

Özet olarak alt özofageal sfinkter işlevsel ise, His açısı darsa, mide karın boşluğunda yer alıyorsa, hiatus hernisi ve diyafragma paralizisi gibi lokal anatomik defektler yok ise, midenin boşalmasını engelleyen veya geciktiren bir patoloji mevcut değilse, karın içi basıncı arttıran örneğin öksürük gibi bir neden yok ise ve özofagus motilitesinde bozukluğa neden olan özofagus atrezisi, Down sendromu, serebral palsy, Riley-Day sendromu, hidrosefali ve kafa travması gibi nörolojik defektler yok ise gastro-özofageal reflü görülmez (1).

2.1.4.Tanı:

Öykü ve Fizik Muayene: Öykü ve fizik muayene çocuklarda olası GÖRH tanısında en önemli komponenttir. Büyüme geriliği, primer aspirasyon, tekrarlayan öksürük, reaktif havayolu hastalığı, stridor, apne, tekrarlayan pnömoni, irritabilite, göğüs ağrısı, karın ağrısı ve disfaji gibi primer semptomların tanımlanması ve büyüme hızının takibi faydalı olabilir (1).

Üst Gastrointestinal Kontrast Grafiler: GÖR tanısı için spesifik veya sensitif değildir. Kusmanın diğer sebeplerini ortaya çıkarmak için hastanın detaylı anatomisini göstermeyi sağlar. Pilon stenozu, malrotasyon, parsiyel duodenal çıkış obstrüksiyonu, hiatus hernisi ve özofageal striktür gibi problemler saptanabilir (1).

Özofageal pH Monitorizasyon: Özofageal pH monitorizasyon asit reflü epizotlarının süresini ve sıklığını ölçer. Beslenme ve uyuma gibi düzenli günlük aktiviteler ile birlikte değerlendirilir. Semptomların varlığı pH prob kayıtları ile paralel olarak kayıt edilmelidir. Bir reflü epizodu özofageal pH'ın 15-30 sn süreyle 4'ün altında olmasıdır. Özofageal pH'ın 4'ün altında olduğu toplam zaman yüzdesi reflü indeksini yani özofagusun asit ile karşılaştığı toplam süreyi gösterir. Yaşamın ilk yılında asit reflünün daha sık olduğu ve dolayısıyla erişkin değerlerinin bu hastalara uygun olmadığına hatırlanması gereklidir. Çocuklarda normalin üst sınırı pH'ın 4'ten az olduğu sürenin %5.5'tan az olmasıdır. 1 yaşından küçük infantlarda normal değer %12'ye çıkmaktadır (1).

Özofajitin endoskopik ve histopatolojik doğrulaması anormal pH monitorizasyonu ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. Patolojik GÖR olan çocuklarda özofajit tek belirgin semptomdur. pH prob monitorizasyonu asidik olmayan reflü epizotlarını saptayamaz. Bazı çalışmalarda özofagusun içerisinde duodenal içeriğin varlığının gastro-özofageal reflü içeriğindeki bilirubin varlığının monitorizasyonu ile doğrulandığı gösterilmiştir. Orel ve Markovic GÖR semptomları olan 65 çocuğu içeren bir çalışmada özofajitin ciddiyeti ile orantılı olarak duodenal GÖR oranının arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca özofajiti olan bazı hastaların patolojik duodenal-gastroözofageal reflüsü olduğunu, ancak pH prob analizi ile patolojik reflü saptanmadığını da bildirmişlerdir (1).

Son 2 dekattır multiple intraluminal elektriksel empedans teknolojiler tüm reflü tiplerini (asidik olan, asidik olmayan, sıvı ve hava) saptamak için kullanılmaktadır. Bu teknik asidik olmayan reflüyü araştırmak için faydalıdır (1).

Endoskopi: Endoskopi ve biyopsi, özofajit varlığı ve derecesini ve striktür, web ve enfeksiyonlar gibi diğer problemlerin varlığını saptamak için faydalıdır. Endoskopik görünüm ve histopatoloji arasında zayıf bir korelasyon vardır ve bundan dolayı endoskopi esnasında özofageal biyopsi alınması önerilir. İntraepitelyal eosinofillerin ve nötrofillerin varlığı, bazal hücre tabaka kalınlığının ve papiller yüksekliğin artmış morfometrik ölçümü reflü özofajit için değerli belirteçlerdir (1).

Nükleer Sintigrafi: Nükleer sintigrafide teknesyum işaretili formula ve besin oral olarak alınır ve görüntüleme yapılır. Bu teknoloji asidik olmayan reflüyü görüntülemek için faydalıdır ve gastrik boşalmaya ait bilgi sağlayabilir. Standardize tekniklerin eksikliği ve çalışmanın kısa sürmesi bu testin değerini sınırlamaktadır (1).

Özofageal Manometri: Özofageal manometri çalışmaları alt ve üst özofagus sfinkterlerinin aktivitesini ortaya çıkarır ve özofagusun kontraktıl aktivitesini monitorize eder. Bu teknik GÖR tanısında kullanılmaktadır ancak altta yatan patofizyolojiyi saptamak için faydalıdır. Primer ve sekonder özofageal motilite değişikliklerini tanımlamak için yararlıdır ancak pediatrik popülasyonda kullanımı sık değerdir (1).

2.1.5.Tedavi

Konservatif Tedavi: GÖR semptomları olan infantlar ve çocuklar yaşam stilinde değişikliklerden fayda görebilir. Bebeklerde küçük ve sık aralıklarla beslenme önerilmektedir. Düşük kilo alımı olanlarda yoğunlaştırılmış besinler faydalı olabilirler ve kusması olan formuyla beslenen çocuklarda 1-2 hafta hipoallerjik formulalar ile desteklenmesine dair kanıtlar mevcuttur. Pron pozisyonundaki infantlarda supin pozisyonuna göre anlamlı olarak daha az GÖR olduğu özofageal pH monitorizasyon ile gösterilmiştir ancak pron pozisyonu ani

infant ölüm sendromu (Sudden infant death syndrome-SIDS) ile yüksek oranda beraberdir. Bundan dolayı 0-12 aylık infantlarda SIDS riski pron pozisyonundaki uykunun faydalarına ağır basmaktadır. Dolayısıyla Amerikan Pediatri Akademisi supin pozisyonunda uyku önerir. Pron pozisyonu postprandiyal dönemde bebek uyanırken tercih edilir. Daha büyük çocuklarda hasta kiloluysa zayıflama ve fazla miktarda beslenme, kafein, çikolata ve baharatlı yiyeceklerden kaçınma önerilir (1).

Medikal Tedavi: Antireflü medikal tedavinin amacı semptomları kontrol etmek, komplikasyonları önlemek ve özofajitin iyileşmesini hızlandırmaktır. Asit supresyonu yapan ilaçlar ve prokinetik ajanlar iki major ajandır ve semptomları korumak ve GÖR'ün neden olduğu hasarı önlemek için kullanılır. Antiasitler gastrik asiti nötralize ederken antisekretuar ajanlar H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri gastrik asit sekresyonunu azaltır (1).

Histamin H₂ Reseptör Antagonistleri: Midenin pariyetal hücrelerindeki H₂ reseptörlerini inhibe ederek asit sekresyonunu azaltır. Oral dozda 0.5mg/kg ranitidinin infantlarda gastrik pH'yı 9-10 saat kontrol ettiği gösterilmiştir. Erişkinlerde değişik randomize kontrollü çalışmalar simetidin, ranitidin ve famotidinin semptomları kontrol etmek ve özofajit tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (1).

Proton Pompa İnhibitörleri: Pariyetal hücre membranlarından geçerek ve sekretuar kanallüküllerde toplanarak hidrojen-potasyum ATP'az ve proton pompalanmasını inhibe ederler. Bu ilaçlar yemekten yarım saat önce kullanıldıklarında etkilidirler. Omeprazol 0.5-3.3 mg/kg/gün kullanıldığında etkili olduğu bildirilmektedir. Patologlar uzun dönem proton pompa inhibitörlerinin kullanımında fundus biyopsi örneklerinde pariyetal hücre hipertrofisi ve poliplerin oluştuğunu tanımlamaktadırlar. Ek olarak gastrin büyümeyi arttırıcı bir hormon olduğu için uzun dönem proton pompa inhibitörlerinin kullanımında eğer genetik olarak eğilim mevcut ise kolon kanseri gelişme potansiyeli olabilir (1).

Antiasitler ve Yüzey Ajanları: Antiasitler gastrik asidi nötralize eder ve göğüs ağrısı ve özofajit gibi GÖR semptomlarının kısa süreli iyileşmesi için tercih edilir.

Aluminyum içeren antiasitler ile tedavi ile infantlarda plazma aluminyum seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kronik kullanım önerilmez. Sukralfat özofagustaki hasarlı mukozal lezyonlara yapışan bir yüzey ajanıdır. Bununla beraber çocuklardaki kullanımı hakkında yeterli bir veri yoktur (1).

Prokinetik Ajanlar: Prokinetik ajanlar AÖS basıncını ve özofagus peristaltizmini artırır ve gastrik boşalımı hızlandırır. Sisaprid özofageal asit salınımı azaltan karışık bir serotonerjik ajandır. Çalışmalarda sisapridin GÖR'lü hastada özofajit ve pulmoner fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Aynı zamanda kardiyak aritmilere de neden olabildiği bildirilmiştir. Dolayısıyla sisapridin çocuklarda klinik faydası gösterilmemiştir. Antidopaminerjik bir ajan olan metaklopramidin benzer etkileri mevcuttur. Diskinezi gibi yan etkiler geriye dönüşsüz olabilir. Sonuç olarak bu ajanların kullanımı için kanıt yeterli değildir (1).

Eritromisin: Antimikrobiyal doza göre daha düşük dozlarda gastrointestinal yol üzerinde prokinetik etkisi olduğu gösterilmiştir ancak randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır (1).

Cerrahi Tedavi için Endikasyonlar:

1. Medikal tedavide başarısızlık . Israr eden pulmoner semptomlar, büyüme geriliğine neden olan kusma, sürekli göğüs ağrısı gibi tekrarlayan semptomlar ve optimal medikal tedaviye rağmen beslenme güçlüğü gibi durumlarda cerrahi göz önüne alınmalıdır.
2. Hiatus hernisi, malrotasyon veya diyafragma hernisi gibi anatomik defektlerden herhangi birinin eşlik etmesi durumu.
3. GÖRH'na ikincil özofageal striktür gelişimi.
4. Konservatif medikal tedaviye cevap vermeyen tekrarlayan striktürü olan post-özofageal atrezi vakaları.
5. Beslenme güçlüğü ve reflü semptomları olan nörolojik bozukluğu mevcut çocuklar.

Cerrahi Teknikler:

GÖR'de cerrahi teknikler disfaji, geğirme ve kusma zorluğu gibi komplikasyonlardan kaçınarak reflü ataklarının oluşmasını önlemektir. Çocuklar için birçok operasyon tekniği tanımlanmıştır. Tüm bu teknikler reflüyü önlemek için özofagusun distal ucunda fizyolojik bir yüksek basınç hattı oluşturmaktır (1).

Cerrahi tedavinin üç ana hedefi mevcuttur; özofagusun intra-abdominal parçasının uzatılması, His açısının daraltılması, özofagial hiatusu oluşturan diyafragmatik krusların yaklaştırılması (hiatal herni onarımı) (2).

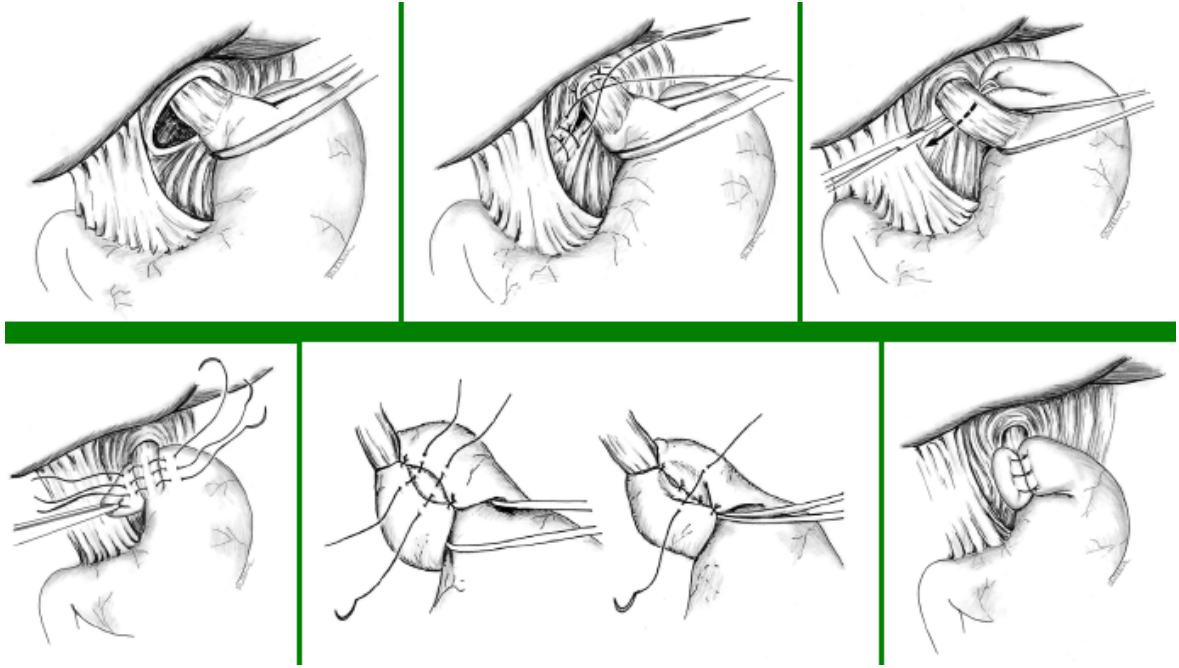
2.1.6. Cerrahi Tedavi Yaklaşımları:

Nissen Fundoplikasyon;

Yeterli genişlikte bir özofagus lümeni oluşturmak için kalın bir orogastrik tüp yerleştirilir. Hiatus 1-2 dikişle daraltılır. Fundus gevşek olarak abdominal özofagusa sarılır (360 derece). Mide ve özofagustan seromüsküler dikişler geçilerek fundoplikasyon yapılır. Fundus birkaç dikişle diyafragmaya tesbit edilir (3).

Bu yöntemde mide fundusu abdominal özofagus etrafında sarılır, böylece ciddi ve kalıcı bir valv oluşturulmuş olur. Gastrostomi eklenebilir, böylece postoperatif dönemde hasta gastrostomiden kolayca beslenebilir, midede gaz birikimi engellenmiş ve fundoplikasyon korunmuş olur (3).

Gastrostomi endikasyonları nörolojik bozukluk, oral beslenememe ve kilo alamama, postoperatif dönemde gaz birikim riski olması ve mide çıkışı problemi şüphesidir (3).



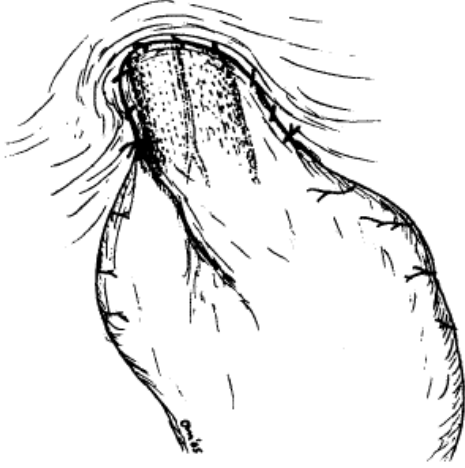
Şekil 2: Nissen Fundoplikasyon (Özofagus içine yeterli kalınlıkta bir nazogastrik sonda yerleştirildikten sonra varsa hiatal herni onarımı yapılır. Ardından gastrik fundus arkadan ve önden çevrilerek özofagusun etrafı sarılır. Tespit dikişleri özofagus duvarından da geçilir) (Başaklar A.C., Gastro-özofajial reflü, akalazya ve özofagus stenozu, Çocuk Cerrahisi Ders Notları, Ankara, İlke Yayınevi, 2007 , Sayfa 62)

Thal-Ashcraft (Parsiyel anterior fundoplikasyon) ve Boix-Ochoa Fundoplikasyon da olduğu gibi yeterli uzunlukta abdominal özofagus oluşturulur, 2 cm'lik abdominal özofagus 4-5 cm uzunluğa getirilir, His açısı oluşturulur, parsiyel fundoplikasyon oluşturulduğu için avantajları fizyolojik oranda GÖR'e izin verir, midede gaz birikmesini ve sıkışmasını önler, gastrostomiye gerek yoktur, geçirmeye hatta kusmaya olanak verir (3).

Thal-Ashcraft (Parsiyel anterior fundoplikasyon);

Yeterli genişlikte bir özofagus lümeni oluşturmak için kalın bir orogastrik tüp yerleştirilir. Abdominal özofagusun uzunluğu arttırılır (2 cm'den 4-5 cm'ye uzatılır). Hiatus 1-2 dikişle daraltılır. Fundus abdominal özofagusa önden 180-270 derece sarılarak His açısı oluşturulur. Mide fundusunun ön parçası hiatusta diyafragma ve abdominal özofagusun ön duvarına seromüsküler dikişler ile tesbit edilir.

Fundus açılmış şemsiye şeklinde birkaç dikişle diyafragma tesbit edilir. Avantajı krus disseksiyonu ve tamiri gerekmez (3).



Şekil 3 : Thal-Ashcraft (Parsiyel anterior fundoplikasyon) (Georgeson Keith E., Topuzlu Tekant G. Gastroesophageal reflux disease. In: Grosfeld Jay L., O'Neill Jr. James A.,eds. Pediatric Surgery, 6th edition. Philadelphia: Mosby, 2006, p1128)

Boix-Ochoa Fundoplikasyon;

Yeterli genişlikte bir özofagus lümeni oluşturmak için kalın bir orogastrik tüp yerleştirilir. Abdominal özofagusun uzunluğu artırılır (2 cm'den 4-5 cm'ye uzatılır). Hiatus 1-2 dikişle daraltılır. Abdominal özofagus diyafragma krusuna tesbit edilir. Fundus abdominal özofagusa önden 180-270 derece sarılarak His açısı oluşturulur. Mide fundusunun ön parçası sağda diyafragma krusuna ve abdominal özofagusun ön duvarına seromüsküler dikişler ile tesbit edilir. Fundus açılmış şemsiye şeklinde birkaç dikişle diyafragma tesbit edilir (3).



Şekil 4 : Boix-Ochoa Fundoplikasyon (Georgeson Keith E., Topuzlu Tekant G. Gastroesophageal reflux disease. In: Grosfeld Jay L., O'Neill Jr. James A.,eds. Pediatric Surgery, 6th edition. Philadelphia: Mosby, 2006, p1128)

Laparoskopik Fundoplikasyon: Açık cerrahideki aynı prensipler uygulanır (3).

Diğer Teknikler:

- a. Toupet Tekniği (Posterior fundoplikasyon) : Parsiyel fundoplikasyon oluşturulur, fundus posteriordan özofagusa 180-270 derece sarılır. Diğer aşamalar Thal-Ashcraft ve Boix-Ochoa ile aynıdır
- b. Hill posterior gastropeksi
- c. Boerema gastropeksi
- d. Dor



Şekil 5 : Toupet Fundoplikasyon (Georgeson Keith E., Topuzlu Tekant G. Gastroesophageal reflux disease. In: Grosfeld Jay L., O'Neill Jr. James A.,eds. Pediatric Surgery, 6th edition. Philadelphia: Mosby, 2006, p1128)

Postoperatif Komplikasyonlar:

- a. Sarmalın açılması ve rekürren GÖR (en sık) : Gevşek veya açılan fundoplikasyon sonucu oluşur. Mide boşalım gecikmesi bu sarmalın açılmasında önemli rol oynar.
- b. Sarmala bağlı disfaji
- c. Sarmala bağlı darlık
- d. Sarmala bağlı torsiyon
- e. Gaz birikmesi-sıkışması sendromu (%10)
- f. Dumping sendromu
- g. Adheziv intestinal obstrüksiyon
- h. Yara enfeksiyonu
- i. Paraözofageal herni (3)

2.2. Disfaji

2.2.1. Tanım

Disfaji, latince bir kelime olup yeme güçlüğü manasına gelmektedir ve ağızdan mideye kadar gıdanın geçişindeki duyulabilecek zorluk olarak tanımlanmakla beraber hastalar tarafından gıdanın takılması; asılıp kalması veya aşağı inmemesi şeklinde ifade edilebilir. Disfaji genellikle organik lezyonları gösterir. Özofagus gıdaların ağızdan mideye iletilmesinden ve midedeki gıdaların geri kaçışının önlenmesinden sorumludur (4,5,6,7,8).

2.2.2. Patofizyoloji

Özofagusun alt ve üst uçlarında sfinkterleri mevcuttur. Lümeni yassı hücreli epitelle kaplıdır. Farinks ve proksimal özofagus beyin sapındaki yutma merkezi ve nervus vagus tarafından kontrol edilen çizgili kaslardan yapılmıştır. Özofagusun 2/3 distal kısmı düz kaslardan yapılmış olup farklı bir kontrol mekanizmasına sahiptir. Bu kısmın peristaltik hareketleri longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasındaki Auerbach pleksusu ve submukozadaki Meissner pleksusu tarafından kontrol edilmektedir. Yutma merkezindeki santral mekanizmalarla da modüle edilmektedir. Ayrıca miyojenik faktörler de peristaltizmi etkilemektedirler (4,5,6,7,8).

Faringoözofajial motor aktiviteyi başlatan normal stimulus, lokmanın farinksten mideye kadar olan iletimini başlatır. Farinkste kasılmaların hızlı olması nedeniyle bu stimulus sinefluroskopi, manometri veya her iki metodun kombinasyonu ile incelenebilir. Daha yavaş olan özofajial kontraksiyonlar ise, esas olarak manometri ile incelenir (4,5,6,7,8).

Farinksde solunum ve sindirim yolları kesiştiğinden fonksiyonların aksamaması için özellikle bu bölgede yutma ve soluk alma işlemleri faringeal kasların zengin innervasyonu ile düzgün bir şekilde koordine edilmektedir (4,5,6,7,8).

Yutma istemli olarak başlar ve refleks olarak devam eder. Alınan gıda dilin üzerinde toplanır ve yumuşak damakla dilin arka kısmı arasında sıkıştırılır. Yutma olayının istemli kısmında; ağızın kapanması ile, dil gövdesi boyunca progressiv bir kontraksiyon dalgası ilerlerken dil ucunun damağa doğru baskı yapmasıyla alınan gıda farinkse doğru sıkışır. Ardından bir takım refleks olaylar dizisi başlar. Bolus,

dil köküne doğru kayarken solunum geçici olarak baskılanır ve üst özofagial sfinktere (ÜÖS) doğru devam eder. Farinksde bir takım seri olaylar meydana gelir: buruna doğru reflüyü önlemek için velopharyngeus kapanır aspirasyonu önlemek için larinks kapanır, faringial peristaltizm farinksdeki bolusu temizler, larinks yukarı yöne doğru yer değiştirir, böylece krikofaringial bölge ve ÜÖS açılmaya zorlanarak, bolusa geçiş sağlanmış olur. Üst özofagus sfinkterinin gevşemesi yutmanın başlamasıyla aynı anda derhal gerçekleşir ve kısa sürer (4,5,6,7,8).

Bolus, açık olan ÜÖS vasıtasıyla kuvvetli bir şekilde özofagusa itilir. Farinksde başlayan primer peristaltik dalga servikal özofagusun üst bölümüne doğru ilerler. Dik duvarlarda bolus özofagusun gövdesine doğru ilerlerken, yerçekimi vasıtasıyla aşağıya doğru iner ve peristaltizm tarafından da ileriye doğru itilir. Yer çekiminin ve peristaltizmin relatif katkısı, bolusun kıvamına bağlıdır. Dik duranlarda yer çekimi aracılığıyla sıvılar, peristaltik kontraksiyonlardan daha hızlı ilerler ve kontraksiyonlar yutmayı takip eder. Sıvılar, kapalı durumdaki alt özofagus sfinkterini (AÖS) etkileyebilecek hızda ilerlerler. Peristaltik dalga, sıvı bolusa ulaştıktan sonra, AÖS açılır ve bolus sfinktere doğru itilir. Nadiren az miktarda sıvı distal özofagusta peristaltik dalganın gerisinde kalabilir ki bu durumda yutma olayından bağımsız olarak, özofagusu tamamen temizlemek için sekonder peristaltik dalga devreye girer. Katı boluslar peristaltik dalgalarla ilerlerler, fakat hareketlerine yer çekimi katkıda bulunur. Bolusun ilerlemesi peristaltizmi geçmez; bolus ve peristaltik dalga özofagus boyunca aynı hızla ilerlerler. İlerleyen bolus gevşek AÖS'ü açılmaya zorlar. Gastrik içerik, özofagusun yassı epiteline zarar verdiği için normalde AÖS gıdanın tek taraflı geçişine izin verecek şekilde düzenlenmiştir. Ancak kusma olayında ve AÖS'ün yetersiz kaldığı durumlarda, gastrik içerik özofagusa doğru geçer. Gastroözofageal reflü olarak adlandırılan bu durumda, başta sekonder peristaltizm olmak üzere bir takım koruyucu mekanizmalar devreye girer. Üst özofagus sfinkterinin tonik kontraksiyonu özofagofaringeal regürjitasyonu önlemeye çalışır (4,5,6,7,8).

2.2.3.Tipleri ve Nedenleri

Disfaji iki ayrı bölüme ayrılır. Bunlardan ilki; ağız, farinks ve ÜÖS'ün çizgili kaslarının nöromüsküler mekanizmalarını etkileyen anormalliklere bağlı disfajidir (orofaringial disfaji = transvers disfaji = preözofageal disfaji), diğeri ise özofagusun düz kaslarını etkileyen hastalıklara bağlı disfajilerdir (özofageal disfaji).

Orofaringeal disfaji:

Bu tip disfaji farinks ve ÜÖS'ün kasılma ve gevşemesinin kompleks mekanizmasındaki disfonksiyondan kaynaklanmaktadır. Hasta yutma eylemini başlatamaz. Gıdanın ağızdan üst özofagusa geçişinde bir yetersizlik ya da oral hazırlık fazlarında bir yetersizliğin yol açtığı transfer problemi vardır. Hastalar, boğazlarında gıdanın yapıştığından, yutmayı başlatamamaktan, nazal regürjitasyondan ve yutma sırasında öksürükten yakınabilirler. Hastalarda ilgili kasların zayıflığından dolayı dizartri veya nazal konuşma tarzı görülebilir.

Tablo 1: Orofaringial disfaji nedenleri

A) Nöromüsküler hastalıklar

1- Santral sinir sistemi

Serebrovasküler aksedanlar (beyin sapı lezyonları veya psödobulber palsi), Parkinson hastalığı, Wilson hastalığı, Multipl skleroz, Amyotrofik lateral skleroz, Beyin sapı tümörleri, Tabes dorsalis, Santral sinir sisteminin konjenital ve dejeneratif hastalıkları, Paraneoplastik hastalıklar

2- Periferik sinir sistemi

Bulber poliomiyelit, Periferik nöropatiler (difteri, botulizm, kuduz, diabetes mellitus)

3- Motor end plate

Myastenia gravis, Eaton-Lambert sendromu

4- Kas

Müsküler distrofiler, Primer myozitis, Kongenital ve metabolik myopatiler (tirotoksikoz, miksödem, streoid myopati), Amiloidoz, Sistemik lupus eritematozus, Myotonik hastalıklar

B) Lokal yapısal lezyonlar

İnflamatuvar (farenjit, abse, tbc, syfiliz, Lyme hastalığı, Guillan Barre sendromu), Neoplastik, Kongenital webler, Plummer-Winson sendromu, Ekstresek kompresyon (tiromegali, servikal spine, hiperostozis, lenfadenopati), Orofarinksin cerrahi rezeksiyonu, kostik injuriler, yabancı cisim yaralanmaları

C) Üst özofajial sfinkterin hastalıkları

1- Hipertansif ÜÖS

2- Hipotansif ÜÖS (ör. özofagofaringeal regürjitasyon veya aspirasyon)

3- Anormal ÜÖS relaksasyonu veya açılımı

İnkomplet relaksasyon (krikofaringial akalazy, lenfoma, okülofaringial müsküler distrofi), Yetersiz açılım (krikofarangingial bar, zenker divertikülü), Gecikmiş relaksasyon (familial disotonomi)

4- Diğer nedenler

Depresyon, Azalmış tükrük salgısı

Özofageal disfaji:

Hasta yutma işlemini gerçekleştirir, ancak yuttuğu lokmaların mideye geçmeden önce, sternum arkasında bir yerde takıldığını, geçemediğini ya da geçerken zorlandığını ifade eder.

Tablo 2: Özofageal disfaji nedenleri

A) Nöromusküler (motilite) hastalıklar

1- En yaygın olanlar

Akalazyaya, Skleroderma, Diffüz özofagus spazmı

2- Diğer motilite bozuklukları

Nutcracker özofagus, Hipertansif AÖS

3- Diğer sekonder motilite bozuklukları

Diğer kollajen doku hastalıkları, Chagas hastalığı

B) Mekanik lezyonlar

1- İntrensek

Peptik striktür, Schatzki halkası, Karsinomalar

Diğerleri: Webler, divertiküller, benign tümörler, yabancı cisimler

2- Ekstresek

Vasküler kompresyon (disfajia lusoria), Mediastinal anormallikler, Servikal osteoartrit

2.2.4. Anamnez ve Fizik muayene

Hastaya öncelikle yutma güçlüğünden neyi kastettiği iyice sorulmalı; disfaji, globus, odinofaji ayırımı yapılmalı ve gerçekten disfaji varsa, bunun preözofageal mi, özofageal mi olduğu ayırt edilmelidir (4,5,6,7,8).

Hastaya yutma güçlüğünün ne zamandan beri var olduğu sorulmalıdır. Son zamanlarda ortaya çıkmış, daha önceden var olmayan ve ilerleme gösteren disfaji varlığında aksi ispatlanıncaya kadar öncelikle malign tümörler düşünülmelidir. Schatzki halkası varlığında disfaji ilerleyici değildir. Yıllardır var olan ve aralıklı olarak ortaya çıkan disfajilerde öncelikle özofagusun motor hastalıkları düşünülmelidir (4,5,6,7,8).

Hangi tip gıdaların disfajiye yol açtığı sorulmalıdır. Hem solid hem de sıvı gıdalara karşı beraber gelişen disfaji motilite bozukluklarında görülür. Akalazyada

başlangıçta katı gıdalardan ziyade sıvı gıdalara karşı yutma güçlüğü vardır ki buna paradoksal disfaji denir. Motilite bozukluklarına bağlı disfajiler aşırı soğuk ve sıcak gıdalar ile de provoke olabilir. Katı gıdalara karşı oluşan ancak sıvı gıdalara karşı oluşmayan ve genellikle sürekli bulunan, zamanla sıvı gıdalara karşı da gelişebilen disfaji mekanik nedenleri gösterir (4,5,6,7,8).

Disfajiye eşlik eden semptomlar (ağrı, öksürük, pirozis, kilo kaybı, iştahsızlık, ses kısıklığı, anemi belirtileri ve benzeri) soruşturulmalıdır. Örneğin kilo kaybı, iştahsızlık varsa özofagus kanseri akla gelmelidir. Nazal regürjitasyon, öksürük, disarti ve nazal konuşma damak zayıflığına yol açan hastalıklar düşündürmelidir. Pirozis varsa peptik striktürler akla gelmelidir (4,5,6,7,8).

Disfajiye eşlik eden ve önceden mevcut olan hastalıklar soruşturulmalıdır (nörolojik hastalıklar, depresyon, polimyozit, skleroderma vs.) (4,5,6,7,8).

Özofagusun anatomik yerleşimi nedeni ile, disfaji nedenlerini araştırmada fizik muayenenin yeri kısıtlıdır. Ancak preözofajial disfaji mevcutsa kulak-burun-boğaz muayenesi ve nörolojik muayene önem kazanır. Ayrıca her hastanın boyun muayenesi dikkatle yapılmalı, lenfadenopatiler, Zenker divertikülüne ait olabilecek bir şişlik , boyunda ve epigastriyumda kitle olup olmadığı araştırılmalıdır. Özofajial disfaji nedenleri içerisinde yer alan sklerodermaya ait muayene bulguları da araştırılmalıdır (4,5,6,7,8).

2.2.5. Laboratuvar

Orofaringeal disfaji tanımlayan bir hastada ilk yapılacak test baryum tetkikidir. Bu bölgedeki anatomik yapıların hareketli oluşu ve hızlı ilerleyen basınç değişikliklerinden dolayı yeterli bilgi edinebilmek için özel tekniklerin uygulanması gereklidir. Anteroposterior ve lateral yönlerde gerçekleştirilen videoradyografik görüntülerin, (saniyede 30 poz) bilahare yavaş hızda incelenmesi faydalı olmaktadır. Kalın baryumla birlikte bir parça kurabiye hastaya yutturulmaktadır. Böylece lokmanın ağızdan özofagusa transferi incelenebilmektedir. Bölgenin anatomik yapısı ve hızlı değişikliklerinden dolayı faringeal bölgenin ya da ÜÖS'ün manometrik incelemelerinin değeri kısıtlıdır. Gelişmiş tekniklerle (on-line computer analiz) faringeal ve ÜÖS basınçlarının ve basınç dinamiklerinin yutma sırasında

ölçülmesi, bu fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesine imkan tanımaktadır (4,5,6,7,8).

Özofageal disfajili hastanın değerlendirilmesine baryumlu tetkikle başlanmalıdır. Radyologtan çekim sırasında solid bir bolus uygulanması özellikle istenmelidir. Tetkikte özofagusta yapısal bir lezyon şüphesi varsa, endoskopik muayene ve gerekiyorsa biyopsi mutlaka uygulanmalıdır. Şayet radyolojik ve/veya endoskopik tetkikler, bir motilite bozukluğunu düşündürüyorsa, motilite çalışması yapılmalıdır. Gerektiğinde radyonüklit özofageal boşalım çalışması yapılarak özofagusun transit fonksiyonu kantitatif olarak değerlendirilebilir (4,5,6,7,8).

Disfaji etyolojisi araştırılırken gereken vakalara; tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin biyokimya analizi, 24 saatlik pH monitorizasyonu, servikal kemik grafileri, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi incelemeleri, tiroid tetkikleri yapılabilir (4,5,6,7,8).

2.2.6. Tedavi

Disfajinin tedavisinde esas, sebebin bulunup tedavinin ona yönelik olarak yapılmasıdır. Orofaringeal disfajili hastaların bazılarında, altta yatan hastalığın spesifik tedavisi ile disfaji de düzelebilmektedir. Örneğin; Parkinson hastalığı, hipotroidizm, myozit ve myastenia gravis (4,5,6,7,8).

Serebral vasküler aksedanlar ya da dejeneratif nörolojik hastalıklar sonucu ortaya çıkan disfajilerin tedavileri oldukça güçtür. Bir rehabilitasyon programı hazırlarken, bir konuşma patolojisti ile de konsültasyon yapmak sıklıkla faydalı olmaktadır. Modifiye baryum tetkikleri esnasında yapılan gözlemler sonucunda, mekanik bazı modifikasyonların yutmayı kolaylaştırabileceği görülmüştür. Unilateral faringeal zayıflığı olanlarda, başın zayıf tarafa çevrilmesi, sağlam taraftaki kuvveti arttırarak gıdanın geçişini kolaylaştırabilmektedir (4,5,6,7,8).

Şayet baryum tetkiki esnasında, baryum farinkste veya larinkste arta kalıyorsa, “güvenli yutuş” etkili olabilir. Bunun için hastaya yutmadan hemen önce nefes almasını ve yutar yutmaz havayı dışarı atması gerektiği öğretilmelidir. Modifiye baryum tetkikleri esnasında hangi kıvamdaki gıdaların transferinin daha kolay olduğu ayırt edilebilirse, tolerabl bir diyetin hazırlanması da mümkün olacaktır. Faringeal disfajili hastaların tedavisinde krikofaringeal myotominin rolü tartışmalıdır (4,5,6,7,8).

Myotomi yıllarca, Zenker divertiküllerinin tedavisinde primer olarak kullanılmıştır. Myotominin, krikofaringeal akalazyalı hastalarda da faydalı olabileceğine inanan pek çok klinisyen vardır. Bu vakaların çoğunda faringeal veya ÜÖS disfonksiyonunun mekanizması gerçekte farinks ve ÜÖS'ün diskordinasyonunda veya faringeal kontraksiyonun yetersiz oluşundadır. ÜÖS'ün hipertonsitesi de ileri sürülmekle beraber bu bulgu, nadiren onaylanmıştır. Felç, motor nöron hastalığı, kafa travması, polio, neoplastik veya postoperatif sinir yaralanmalarına bağlı disfaji vakalarında yapılan küçük hacimli çalışmalarda, krikofaringeal myotominin iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (4,5,6,7,8).

Yapılan sineradyografik çalışmalarda, myotominin sadece ÜÖS değil, aynı zamanda faringoözofageal segmentin motor fonksiyonunda önemli değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Faringeal disfajili 18 hastada preoperatif manometri kullanılarak yapılan bir çalışmada, manometrinin bu tür hastaların değerlendirilmesinde tercih edilecek bir metot olduğunu ve aşağıdaki durumlarda myotominin düşünülmesi gerektiği sonucu çıkmıştır. Yetersiz faringial kontraksiyon basınçları, faringeal veya ÜÖS koordinasyon bozukluğu veya inkomplet ÜÖS relaksasyonu orofaringeal disfajili hastalarda yapılan bir çalışmada 54-60 F bujilerle yapılan dilatasyonun semptomlarda ve manometrik anormalliklerde düzelmeye yol açtığı gözlenmiştir (4,5,6,7,8).

Özofageal disfajili hastalarda tedavi altta yatan sebebe göre yapılmaktadır. Ör. Özofagus kanseri varsa operasyon, radyoterapi, kemoterapi ve paliyatif müdahaleler (stent yerleştirilmesi, laser kullanımı, alkol enjeksiyonu) yapılmaktadır. Koroziv darlıklar varsa, dilatasyon, rezeksiyon vb. müdahaleler uygulanmaktadır. Akalazyaya varsa öncelikle balon dilatasyonu uygulanmaktadır (4,5,6,7,8).

2.3. Fundoplikasyondan Sonra Oluşan Disfajinin Mekanizması

Teknik hatalar ve cerrahi komplikasyonlar erken dönem postoperatif disfajinin bir kısmını oluşturmaktadır. Bu problemler esas olarak anatomiktir ve çoğunlukla sıkı fundoplikasyon, kendi etrafından dönmüş fundoplikasyon, yerinden kaymış fundoplikasyon, paraözofageal herniasyon veya hiatal stenozu içerir (9,10,11,12,13,14). Geçici disfajisi olan hastaların büyük bir kısmında tanımlanabilir bir neden bulunmamaktadır. Geçici disfajinin özofageal ödem, gerginlik veya geçici hipomotiliteye (15,16,17,18) bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Fundoplikasyon özofagogastrik bileşkede yüksek basınç hattının uzunluğunu, AÖS dinlenme basıncını ve aynı zamanda yutkunma üzerinde rezidüel basıncı artırır (19,20,21). AÖS basıncında artış sarmalın ekstrensek mekanik kompresyonundan dolayı oluşur. Fundoplikasyon , gastrik distansiyon esnasında AÖS uzunluğunun sürekliliğini sağlar ve gastrik basınç arttıkça AÖS basıncı artar (22). Fundoplikasyon ile oluşan basınç gradienti disfajiye neden olan retrograd akıma neden olur (23,24).

Fundoplikasyonun gözlemlenen diğer sonuçları özofageal distansiyona sekonder oluşan karşılanmamış AÖS relaksasyonu ve özofageal peristaltizm hızında değişikliktir, bununla beraber peristaltik fonksiyonların tümü düzelir (25,26,27,28). Kahrilas ve arkadaşları (29,30,31) yutkunmanın mekanizmasını ve fundoplikasyonun özofagogastrik bileşkeden gıda geçişine olan etkisini araştırdılar. Bu bölge sirküler düz kas kontraksiyonu ile oluşan lüminal kapanmanın sonucu olarak gıdanın ilerlediği tübüler özofagustan farklıdır. Özofagogastrik bileşke ve frenik ampullada longitudinal kasların kısılması ile özofagus eleve olur, ardından longitudinal kas relaksasyonu ve freno-özofageal ligaman gibi özofageal bağların etkisine bağlı olarak eski şekline geri döner. Frenik ampulla ekspirasyon esnasında boşalır. Fundoplikasyon özofagogastrik bileşkenin aksiyel hareketini önleyerek, skuamokolumnar bileşkeninin açılmasını sınırlar. Böylece basınç artar (32,33). Eğer özofagus kası bu basıncı aşamazsa özofagus boşalmasında başarısızlık meydana gelir ve özofagus tekrarlayan kontraksiyonlara

neden olur (34,35). Bununla beraber klinik olarak disfaji ile beraber bu bulguların korelasyonu tam olarak bildirilmemiştir.

Fundoplikasyonun başka bir sonucu spontan geçici AÖS relaksasyonunun inhibisyonudur. Özofageal mobilizasyon ve fundoplikasyon olmaksızın kısa gastrik damarların ayrılması da geçici AÖS relaksasyonunu inhibe eder. Geçici relaksasyon vagal stimulus ile oluştuğu için bu durum operatif diseksiyonun nöral kontrol mekanizmalarına hasar verebileceğini düşündürmektedir (36,37). Bununla beraber yutkunma ile indüklenen AÖS relaksasyonunun fundoplikasyondan etkilenmediği görülmektedir ve bu durum bize, postoperatif disfajinin sebebi olarak mekanik faktörlerin nöral faktörlerden daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

2.3.1.Postoperatif Disfaji İnsidansı

Literatürde bildirildiği gibi, postoperatif disfajinin insidansı oldukça değişkendir. Açık antireflü işlemlerden elde edilen verilerde oran %2-44'tür (38,39). Disfaji cerrahi sonrası çok sıktır ve yaklaşık 3-6 ayda azalır (40,41).

2.3.2.Postoperatif Disfajiyi Etkileyen Operatif Faktörler

Orijinal Nissen fundoplikasyonda sarmal 4-6 cm uzunluğundadır ve özofagusu sıkıca sarar (42). DeMeester ve arkadaşları (43,44) ile Donahue ve arkadaşları (45) kısa ve gevşek bir sarmal oluşturdular. Diğer teknikler posterior Toupet, Lind veya Guarner fundoplikasyon, transtorasik Belsey Mark IV prosedürü, anterior Dor, Watson veya Thal fundoplikasyon ve Hill onarımını içerir.

Laparoskopik ve Açık Cerrahinin Karşılaştırılması

Laparoskopik ve açık cerrahinin karşılaştırıldığı üç adet randomize kontrollü çalışmalar incelendiğinde (46,47), Heikkinen ve ark. (46,47), Laine ve ark. (46,47) postoperatif disfaji saptamak ile beraber, yöntemler arasında anlamlı bir fark elde etmemiştir (açık %13, laparoskopik %16). 103 hastadan oluşan çok merkezli kontrollü bir çalışmada yaklaşık 3 aylık sürede disfaji oranında anlamlı bir fark saptanmıştır (açık %0, laparoskopik %12) (48).

Bazı serilerde laparoskopik cerrahi sonrası disfajinin daha yüksek insidanda olmasının nedeninin, karşılanmamış taktik feedback, daha az fundus mobilizasyonu, özellikle kısa gastrik damarların yetersiz manipülasyonu, özofageal travmanın daha fazla olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Cerrahi deneyimsizliğin disfajiyle korele olmadığı görülmekle beraber, bu serilerde, laparoskopide görülen yüksek insidandaki disfajinin cerrahi deneyimlerle ilgili olduğu düşünülmektedir (49).

Antireflü İşleminin Tipi

Parsiyel bir fundoplikasyon uygulanmasının amacı disfaji riskini azaltmak için Nissen fundoplikasyon sonrası gıda transportunun ilerlemesindeki zorluğun azaltılmasıdır. Manometrik çalışmalar anterior (50) ve posterior fundoplikasyon (51,52) ile Nissen fundoplikasyona göre daha düşük resting AÖS basıncı saptandığını göstermektedir. Parsiyel fundoplikasyon işlemlerinin reflüyü yeterli miktarda kontrol etmediğine dair bazı görüşler olmasına rağmen (53) birçok çalışma uzun dönemde sonuçların iyi olduğunu göstermektedir (54,55,56). Anatomik modeller Nissen ve Toupet fundoplikasyonlar (57) için benzer sonuçlar göstermekteyken Toupet işlemi düşük intragastrik basınçta reflüye izin verir (58) ve böylece gaz çıkışına izin verir.

Az sayıda randomize kontrollü çalışmada fundoplikasyon metotları karşılaştırılmıştır. Thor ve Silander'in çalışmasında (59) Nissen fundoplikasyon uygulanan 12 hastadan ¼'ünde paraözofageal herniasyon ve yüksek oranda disfaji saptanmıştır. Daha büyük randomize çalışmada disfaji açısından posterior fundoplikasyon ve Nissen fundoplikasyon arasında benzer bir oran bulunmuştur (60). Watson ve ark. (50), anterior fundoplikasyon (180 derece) ve Nissen fundoplikasyonu karşılaştırdıklarında 6 aylık sürede anterior fundoplikasyonun postoperatif disfaji insidansını azalttığını göstermişlerdir. Preoperatif ve postoperatif disfaji arasında herhangi bir korelasyon gösterilmemiştir.

Kısa Gastrik Damarların Kesilmesi

Luostarinen ve Isolauri (61), fundus mobilizasyonu uygulanan olgularda tekrarlayan hiatal herni insidansında artış saptamıştır ve bu durum hiatusun kapatılmasındaki yetersizlikten ortaya çıkmaktadır. De Meester ve ark. (44), yaptıkları bir çalışmada fundal mobilizasyonun işleme eklenmesinin postoperatif disfaji insidansını azaltmakta faydalı olduğunu saptamıştır. Luostarinen ve ark. (62), kısa gastrik damarların kesilmesinden 3 gün sonra, özofageal boşalmada yavaşlama olduğunu, kısa gastrik damarları salim olan olgularda benzer bir etkinin oluşmadığını belirtmişlerdir. Laparoskopik fundoplikasyonun başlangıcında cerrahlar sıklıkla kısa gastrik damarların kesilmesinden kaçınırlar. Özofagus çevresine sarılan immobil fundus bükülme deformitesine neden olabilir (63). Bununla beraber randomize çalışmalarda belirtildiği gibi, kısa gastrik damarlar kesilmeden gerginliği olmayan sarmallar oluşturulabilir.

Hiatal Kapama

Hiatusun kapatılması postoperatif disfajiye neden olabilir (64). Uzun posterior onarımdan dolayı oluşan özofageal açılanmanın problemin bir kısmını oluşturduğu düşünülmektedir. Randomize bir çalışmada, anterior kapama ve posterior kapama karşılaştırıldığında, postoperatif disfaji oranlarının benzer olduğu görüldü, ancak posterior onarım yapılan vakaların büyük bir çoğunluğuna gergin hiatustan dolayı revizyon gerektiği saptandı (65).

Buji kalınlığı ve sarmalın uzunluğu

De Meester ve ark.(44), yaptıkları 100 olgudan oluşan bir çalışmada, buji kalınlığını 36'dan 60 Fr'e çıkarmakla geçici postoperatif disfajide azalma olduğunu göstermişlerdir. Aynı grupta sarmalın uzunluğunun 4'ten 1 cm'e indirmekle kalıcı disfaji azaltıldı. Birçok cerrah artık 48-60 Fr buji çevresinden 1-2 cm uzunluğunda fundoplikasyon uygulamaktadırlar (66,67,68).

İntraoperatif Manometri

Bazı yazarlar, parsiyel ve total fundoplikasyon işlemleri için intraoperatif manometrinin kullanımını destekler ve bunu tekrarlayan reflünün en aza indirilmesi için önemli bir eleman olarak kabul etmektedirler (69,70,71,72).

2.3.3.Postoperatif Disfajinin Tanısı

Teorik olarak yaşı büyük ve diyabetik hastalarda postoperatif disfaji daha fazla görülmektedir. Artmış kan şekeri seviyesi stimulusla özofageal sensitiviteyi artırır (73) ve otonomik nöropatinin yokluğunda bile diabetes mellitus, peristaltik yetersizlik ve özofageal transit geçişinde zayıflık ile beraberdir (74). Özofageal inflamasyon primer (75) ve sekonder (76,77) peristaltizme hasar verir ancak klinik olarak özofajit ve postoperatif disfajinin derecesi arasında korelasyon saptanmamıştır (78,79). Hiatus hernisi olan hastalarda herni boyutunu arttıran yetersiz AÖS fonksiyonu ve yetersiz asit klirensi mevcuttur. Bununla beraber fundoplikasyonun bu defisitleri düzelttiği görülmektedir (80). Eğer postoperatif disfaji daha önce varolan özofageal faktörlere bağlı ise bu patolojileri preoperatif özofageal fonksiyon testleri ile saptamak olasıdır.

Manometri

Yetersiz AÖS ve peristaltik disfonksiyon gibi spesifik olmayan ve çelişkili manometrik bulgular, sıklıkla gastro-özofageal reflü ile beraberdir (81,82). Peristaltik disfonksiyon bazı cerrahlar tarafından total fundoplikasyon için bir kontrendikasyon olarak kabul edilir (83). Bununla beraber elde edilen kanıtlarda anormal primer peristaltizm ve postoperatif disfaji arasında korelasyon saptanmamıştır (84,85,86). Bozuk peristaltizm ameliyattan sonra sıklıkla artar buna rağmen total fundoplikasyon, disfaji saptanmayan aperistaltizm varlığında dahi bazı cerrahlar tarafından uygulanabilmektedir.

Konvansiyonel manometri bir miktar su yutulduktan sonraki özofageal yanıtı analize eder. Disfajisi olan hastaların çoğunluğunda katı gıdaları yutmada daha fazla problem mevcuttur. Bu nedenle katı veya yarı katı gıdaların kullanımını tetkikte daha faydalıdır.

Özofageal Transit Çalışmaları

Özofageal transit zamanı, yutulan maddenin viskozitesi (87,88), içeriği ve hacmi, hasta pozisyonu (89) ve özofageal asidifikasyon ile ilgilidir (90). Postoperatif disfajinin saptanmasındaki rolü için daha fazla araştırma gerekmektedir (91,92).

Gastrik Boşalma Çalışmaları

Teorik olarak gecikmiş gastrik boşalma intragastrik basıncı artırarak postoperatif disfajiyi provoke edebilir. Gastroözofageal reflüsü olan hastaların çoğunda preoperatif gastrik boşalma normaldir (93,94). Fundoplikasyon sıklıkla gastrik boşalma hızını artırır (95). Bununla beraber özellikle disfajinin incelendiği bir çalışmada preoperatif boşalma hızının disfaji ile bağlantılı olmadığı görülmüştür (96). Bu durum preoperatif gecikmiş mide boşalmasının erken dönem postoperatif disfaji ile ilgili olduğunu, ancak uzun dönem semptomlarla bağlantılı olmadığını düşündürmektedir.

2.3.4.Disfaji Saptanan Olgularda Bulgular

Anatomik Bulgular

Fundoplikasyondan sonra az sayıda bir hasta grubunda peptik striktür ortaya çıkmaktadır (97). Disfaji ile sonuçlanan diğer anatomik problemler paraözofageal herniasyon, kaymış fundoplikasyon, hiatal stenoz ve özofagusun rotasyonel deformitesini içermektedir. Fundoplikasyonun yapısal bozukluğu vakaların %1-9'unda görülmektedir (98). Bu anatomik komplikasyonların yaklaşık 1/3'ünde disfaji görülmektedir. Birçok hasta asemptomatiktir veya rekürren reflü semptomları veya göğüs ağrısı ile beraber olabilir. Çoğu vakada yapısal defektlerin onarılması ile disfaji düzeltilir. Fundoplikasyon esnasında oluşan anatomik bozukluklar önlenemez.

Manometrik Bulgular

Disfajisi olan ve olmayan olgularda özofagusun primer (50,99) ve sekonder peristaltizmi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bazı yazarlar antireflü

cerrahisi sonrası disfaji saptanan olgularda 'akalazyza-benzeri' patern bildirmişlerdir (100,101). Bu terminoloji bize, manometrik değişikliklere neden olan nörolojik patolojileri, AÖS'ndeki hasarı ve gergin bir fundoplikasyonu anlatmaktadır.

2.3.5.Disfajinin Yönetimi

Hastaların çoğunda operasyondan yaklaşık 3 ay sonra disfaji ortaya çıkar. Beslenme paterni, davranış yaklaşımları, fizyolojik destek bazı hastalar için faydalı olabilir (102).

Gastrografin veya baryum, tanıda sıklıkla kullanılmaktadır. Bazı merkezler adhezyonların gelişiminden önce erken revizyona olanak sağlamak için cerrahi sonrası rutin olarak radyografik kontrast çalışma uygulamaktadırlar (103). Anatomik bozukluğun saptanması için endoskopi de kullanılabilir (104).

Tanımlanmamış disfajisi olan bir grup hastada pnömotik dilatasyon veya bujinaj kullanılmış olup bu vakaların yaklaşık %50'sinde düzelme sağlanmıştır (105). Hastaların çoğu başlangıç dilatasyona cevap vermektedir. Normal peristaltizm ve intakt fundoplikasyon olan vakalarda dilatasyonun daha başarılı olduğu görülmektedir. Anatomik problemler, en iyi, cerrahi olarak düzeltilmektedir. Hiatal stenoz durumunda fundoplikasyon intakt olarak bırakılabilir. Semptomlarda gerileme olmuyorsa total fundoplikasyon parsiyele çevrilebilir (106).

2.3.6.Sonuçlar

Disfaji, gastroözofageal reflü ile birlikte sık görülen bir semptomdur ve sıklıkla antireflü cerrahisi sonrası artmaktadır. Bununla beraber erken postoperatif dönemde hastaların büyük bir kısmında yutkunma problemi mevcuttur. Vakaların bir kısmında diyet modifikasyonları ile yakınmalar gerilemektedir. Total ve parsiyel fundoplikasyonu karşılaştıran randomize çalışmalarda, anterior sarmal ile karşılaştırıldığında, posterior sarmaldan sonra erken dönem disfaji daha az görülürken, geç dönem disfaji açısından anlamlı fark görülmemiştir (107).

Düzelmeyen disfaji bir sorundur. Anatomik bozukluklar düzelmeyen disfajilerin bir kısmını oluşturmakla birlikte, büyük merkezlerde yapılan prospektif

çalışmalarda sık olmadığı görölmektedir. Deneysel çalışmalar, fundusta sarmalın oluşturulmasının ve hiatal onarımının, yutkunma sırasında normal özofageal aksı korumak için faydalı olduğunu göstermektedir. Önceden varolan veya iyatrojenik özofageal motilite bozuklukları, fundoplikasyon ile oluşturulan yüksek basınç, disfaji için en olası açıklama olarak gözükmektedir. Yutkunmada uzun dönem zorluğu olan vakaları daha önceden saptamak için güvenilir bir test yoktur. Anormal manometrik bulgular postoperatif disfaji ile korele değildir. Bu durum disfajinin, preoperatif değişkenlerin sonucu olarak değil, operatif tekniklerden ötürü ortaya çıktığını düşündürmektedir.

2.4.İnterstisyel Cajal Hücreleri

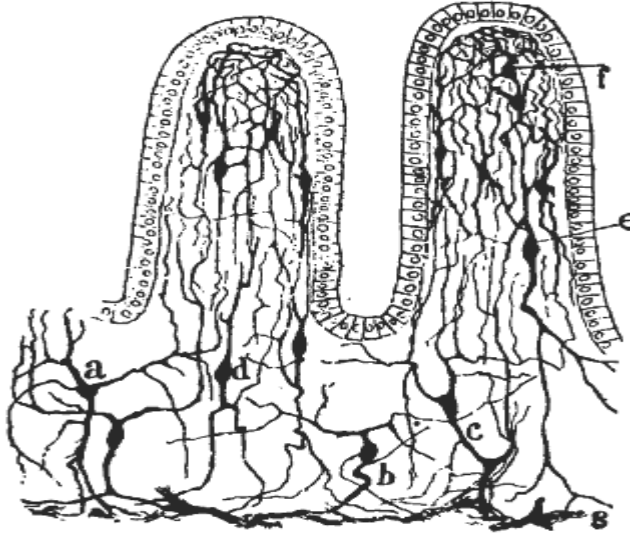
2.4.1.Tarihçe

19.yüzyılın sonlarında nöro-histolog Ramon y.Cajal gine domuzu ve rat ince barsak kas kılıfı içerisindeki variköz liflerin arasında üçgen ve lif benzeri bazı yapılar bildirdi (108,109) (Şekil 7,8) ve bu yapıları Cajal'ın interstisyel hücreleri (ICH) olarak adlandırdı. Sinir hücrelerinin tanımlanması için tercih edilen standart histokimyasal yöntemler (gümüş boyama, zinc iodide/osmik asit, metilen mavisi) ve ardından elektron mikroskopinin kullanıma başlamasıyla ICH'nin gastro-intestinal motilitenin düzenlenmesinde önemli olduğu saptanmış olup, laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar ICH'nin gastro-intestinal hastalıkların patolojisindeki rolü hakkında yeni bakış açıları katmıştır (110,111,112). Cajal'ın interstisyel hücreleri barsakta primitif nöron hücreleri olarak tanımlanmış olup, gastrointestinal kaslarda pacemaker hücreler olarak görev gördükleri ve periferel motor nöronların innervasyon yerlerinde elektriksel yavaş dalgaların iletimini sağladıkları gösterilmiştir (113). ICH, alt özofagustan internal anal sfinktere kadar gastrointestinal yolda submukozal, intramüsküler ve intermüsküler tabakalar içerisinde geniş bir alanda yer almaktadır. Bu hücreler tirozin kinaz aktivitesi olan bir membran reseptörü CD117 (c-kit) ekspresyonu ile tanınmaktadırlar (114,115,116).

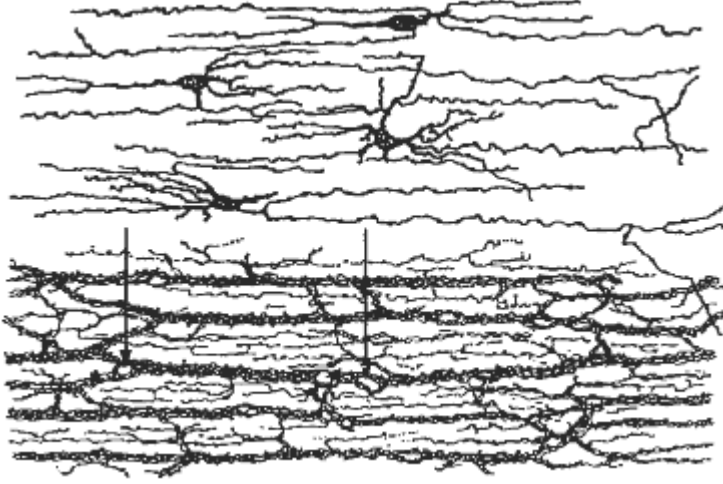
Literatürde İmaizumi ve Hama 1969 yılında kuşların taşlığında, Stach 1972 yılında sıçan kolonunda, Duchon ve arkadaşları 1973 yılında köpek ince barsağında, Yamamoto 1977 yılında fare ve yarasaların ince barsağında,

Faussone-Pellegrini 1977 yılında insan midesinde ve distal özofagus sfinkterinde, Roman ve arkadaşları 1975 yılında kedi özofagusunda , 1982 yılında Thuneberg ve Rumessen sıçan ince barsaklarında Cajal hücreleri ile çalışmalar yaptıkları görülmektedir (117,118,119,120,121,122,123,124). Lammie ve arkadaşlarının geniş çaplı araştırmasında, meme epitelyal hücrelerinde, overlerin kortikal stromalarında, tükürük bezleri asini ve kanallarında, ter bezlerinde, santral sinir sisteminde, göz kornea ve retinasında c-kit reseptör ekspresyonu gösterilmiştir (125).

ICH'deki değişikliklerin akalazyza, infantil hipertrofik pilor stenozu, kronik intestinal psödo-obstrüksiyon, Hirschsprung hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, yavaş geçişli konstipasyon ve gastrointestinal stromal tümörleri de içerecek şekilde gastrointestinal motilite bozukluklarının patofizyolojisinde etkili olduğu görülmektedir (126).



Şekil 6: Golgi metoduyla boyalı gine domuzu barsak mukozasındaki interstisyel hücrelerin Cajal tarafından yapılmış çizimi (1893)(C.R.Soc.Biol.Paris 5:217-223,1893)



Şekil 7: Derin müsküler pleksus seviyesindeki interstisyel hücrelerin Cajal tarafından izimi (Histologie du syst`eme nerveux de l'homme et des vert`ebris, Vol 2. Maloine, Paris, 1911, p.891-942)

2.4.2.Yapısı

1982 yılında Thuneberg ICH'lerinin kalpteki pacemaker hücrelere benzer şekilde pacemaker hücreler gibi görev yapabileceğini ve gastrointestinal yolda iletim sistemi için itici bir g olabileceğine dair bir hipotezi ne sürmesi ile deneysel araştırmalar derinleşmiştir. Gastrointestinal yoldaki ICH'nin morfolojik yapıları, Kit ile immunohistokimyasal boyama ve elektron mikroskopi kullanarak laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar ile tanımlanmıştır. ICH , insanda özofagustan (127,128) anüs internal sfinktere kadar (129) sindirim sisteminde saptanmıştır ancak gastrointestinal yolun çeşitli bölgelerinde ve çeşitli doku katmanlarında lokalizasyonlarına bağlı olarak farklı hücre şekillerine sahiptirler ve özel bir dağılım oluştururlar. Bundan ötürü değişik alt gruplara ayrılmaktadırlar (Tablo 1) (130). ICH'nin tüm alt tipleri çok sayıda mitokondri ve intermediate filamanların varlığı, benzer hücre tipleri ile düz kas hücreleri arasındaki gap junction yapıları gibi ortak ultrastrüktürel yapıları paylaşmaktadırlar. ICH'lerin, elektron mikroskobu ile incelendiğinde yıldızsı bipolar hücreler oldukları görülmüştür. Primer uzantıları mevcuttur ve bu uzantılardan sekonder ve tersiyer uzantılar çıkabilir. Perinükleer ince halka şeklinde sitoplazmalar, yoğun kromatini olan oval şekilli çekirdekler, bir veya daha fazla sayıda çekirdekçikler,

sitoplazmaların her yerine dağılmış uzun mitokondriler, uzantıların uzun eksenine paralel olarak yerleşen filamanlar ve mikrotübüller, serbest ribozom sayısı az granüllü endoplazmik retikulum, sisternadan zengin düz endoplazmik retikulum, az sayıda golgi cisimcikleri ve lizozomlar, fazla sayıda lipid damlaları ve lipofusin cisimcikleri mevcuttur. Plazma membranlarında sitoplazmik vezikül sayısının az olmakla beraber invajinasyon sayısının fazla olduğu saptanmıştır.

C-kit eksprese eden interstisyel hücrelerin, mide ve kolon sirküler kas tabakasında seyrek yerleşimli olduğu ve ince barsaklarda kas tabakasında görülmediği, bununla beraber ince barsak derin myenterik plexusunda ve kolon submukozal plexusunda yoğun olarak buldukları, mide ve kolonun longitudinal kas tabakasında oldukça az sayıda immunreaktif hücre saptandığı belirtilmiştir (131).

ICH , kas hücrelerine az benzeyen interstisyel hücreler (Tip1), intermediate tip interstisyel hücreler (Tip 2) ve kas hücrelerine çok benzeyen interstisyel hücreler (Tip 3) olmak üzere üç tiptir. ICH'nin tüm tiplerinde tirozin kinaz reseptörü olan c-Kit pozitifdir (Tablo 3). Fibroblastlarda c-Kit negatifdir, bazal lamina ve kaveolada mevcut değildir.

Tablo 3: Ultrastrüktürel özelliklerine göre ICH tipleri

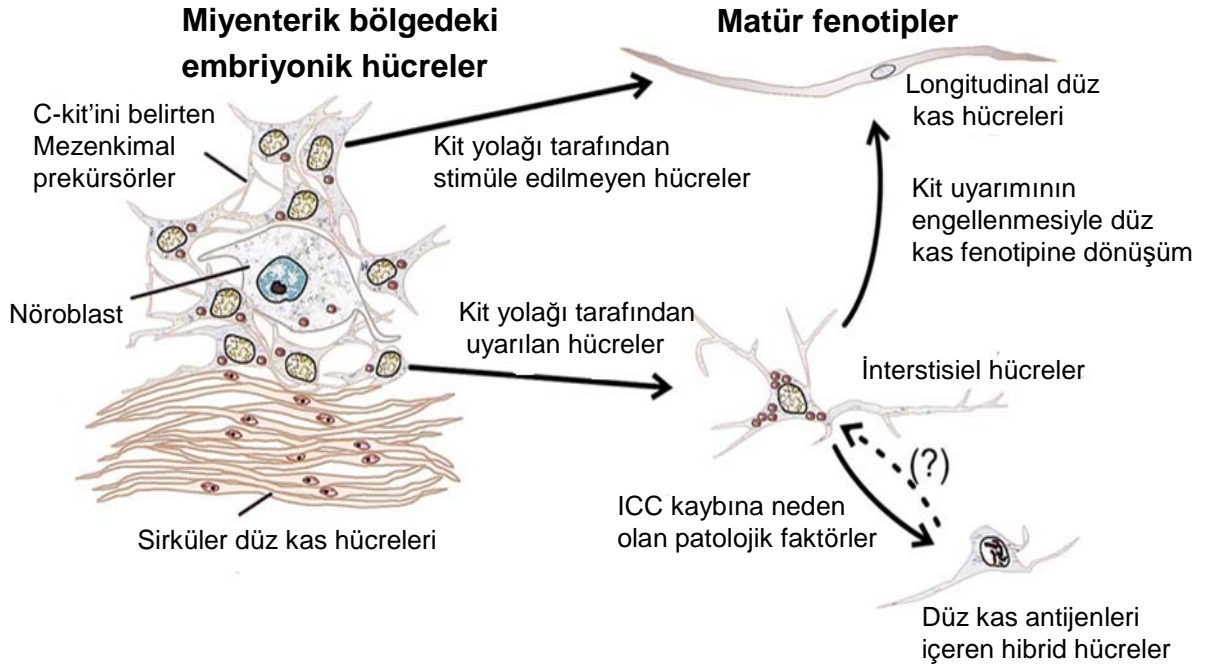
ICH tipi	Bazal lamina	Kaveola	Gap junction	İntermediat lifler	Mitokondri	Sinir bağlantısı
Tip I	–	±	++	++	++	++
Tip II	±	++	++	++	++	++
Tip III	++	++	++	++	++	++

(– yok, ± az miktar, ++ var)

Tüm ICH tipleri için Kit pozitifdir.

2.4.3.Embriyoloji

İspanyol bilim adamı Ramon y.Cajal'ın orijinal düşüncelerine zıt olarak ICH, nöral krestten köken almamaktadır (132,133). Çalışmalar ICH ve düz kas hücrelerinin ortak mezenkimal prekürsörlerden oluştuğunu göstermektedir. ICH'nin gelişimi Kit, tirozin kinaz reseptörünü kodlayan bir proto-onkogen olan c-kit ekspresyonuna dayanmaktadır. Farede ICH prekürsörleri yaklaşık olarak embriyonik yaşamın 11. gününde (E11) Kit ekspresyona başlamaya başlar ve Kit yoluyla sinyalizasyon embriyonik yaşamın 15. gününde (E15), ICH'nin gelişimi için kritik hale gelir (134).



Şekil 8: c-Kit sinyalizasyon (Ward S M, Kenton M S. Physiology and Pathophysiology of the Interstitial Cell of Cajal. Am J Physiol Gastrointes Liver Physiol, 2001;281, p.G606)

İnce barsağın periferindeki mezenkimal hücreler embriyonik yaşamın 12. gününde Kit eksprese ederler. Cajal prekürsör hücrelerinde ve düz kas prekürsör hücrelerinde Kit ekspresyonu başlar, ancak ardından düz kasa dönüşecek hücrelerde Kit ekspresyonunda azalma ve miyofilaman proteinlerinde artış görülürken Cajal hücrelerine dönüşecek olan hücrelerde Kit ekspresyonunda artış görülmektedir. Kit sinyalizasyonu bloke olduğunda hibrid hücreler görülmektedir (Şekil 9) (135).

2.4.4. Görevleri

ICH gastrointestinal kasların pacemaker hücreleridir ve gastrointestinal sistem peristaltizminde major rol oynamaktadır. Enterik motor sinirlerden düz kas sinsityumuna kadar iletim oluşumuna aracılık ederler. ICH'nin fonksiyonel rollerinin öğrenilmesi ICH'nin c-Kit ekspresyonunun saptanması ile olmuştur. Yapılan çalışmalarda sindirim sisteminde miyenterik pleksusta yer alan ICH'nin

(ICH-MY) meydana getirdiği membran depolarizasyonlarının longitudinal ve sirküler kas tabakalarına iletilerek ritmik kontraksiyonlar oluştururken yanında yer alan düz kas hücrelerine sıkıca bağlı olan ICH'lerin (intramüsküler ICH-IM) oluşturdukları elektriksel aktivite ile bu düz kas hücrelerinde pasif olarak membran potansiyellerinde değişiklik oluşturdukları görölmektedir (136). Tirozin kinaz reseptörü olan c-Kit'in melanoblastlarda, hematopoetik öncül hücrelerde ve primordiyal germ hücrelerde hücre migrasyon ve proliferasyonunda da etkili olduğu görölmektedir. İnaktif c-Kit alelleri eksprese eden laboratuvar hayvan çalışmalarında ICH sayısında azalma, dolayısıyla intestinal aktivitede azalmanın saptanması, c-Kit'in barsak pacemaker öncül hücrelerin gelişiminde ve peristaltizmde etkili olduğunu göstermektedir (137). Kit reseptörlerinin ve ICH'nin kaybı ile birçok motilite bozukluğu görölmektedir.

2.4.5. Patolojik Durumlar İle İlişkisi

İnsanda birçok gastrointestinal motilite bozuklukları tam olarak aydınlanmamıştır. Gastroparezi, kronik idiopatik intestinal psödo-obstrüksiyon, akalazya, kronik konstipasyon, gastro-özofageal reflü, infantil hipertrofik pilor stenozu, yavaş geçişli konstipasyon gibi birçok patoloji gastrointestinal yolda disfonksiyonel bölgelerde ICH eksikliği ile beraberdir.

Ürogenital yolda ICH'nin rolü çok fazla bilinmemek ile beraber patolojik durumlarda mesanede azalmış ICH benzeri hücreleri bildiren çalışmalar mevcuttur (138). Megamesane-mikrokolon intestinal hipoperistaltizm sendromunda Kit-pozitif hücrelerde azalma saptanmış olup ICH eksikliğinin bu işeme disfonksiyonuna etkisi araştırılmaktadır (139).

Üreteropelvik darlık vakalarında üreteropelvik bileşkede ICH sayısının azalmış olduğu saptanmıştır ve bu hücrelerin eksikliğinin üreteropelvik darlıkta peristaltik dalgaların iletimini engellediği düşünölmektedir (140).

Gastrointestinal stromal tümör saptanan hastalar incelendiğinde c-Kit mutasyonları ve pre-neoplastik lezyonlar olarak değerlendirilen, ICH'de diffüz hiperplazi saptanmıştır (141).

İnterferona dirençli kronik myeloid lösemi tedavisi için geliştirilen sentetik bir tirozin kinaz inhibitörü olan İmatinib mesylate'ın c-Kit'i de içeren bir grup tirozin kinaz inhibitörlerine ve trombosit derive büyüme faktörüne karşı etkili olduğu (PDGF) gösterilmiştir ve bundan dolayı inopere ve metastatik gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde bir seçenek olarak kabul edilmektedir .

2.4.6. Özofagus ve Cajal Hücreleri

İnsan özofagusunda bulunan ICH'de çok sayıda düz endoplazmik retikulum ve mitokondri, intermediate filamanlar, kaveola ve aralıklı bazal membran mevcuttur. Bu hücreler çoğunlukla alt özofagus sfinkterinin özofageal kısmındadır, gastrik kısmında ise daha azdır. ICH ultrastrüktürü, düz kas lifleri ile bağlantılı olarak değişebilir. Sinir sonlanmalarıyla yakın ilişki içerisindedirler ve düz kas hücreleri ile neksusları da içerecek şekilde özel bağlar oluştururlar.

Çocuklarda özofagusun intra-abdominal kısmındaki kas tabakasında ICH saptanmıştır. Bu Kit pozitif ICH'ler, erişkin özofagusunda yapılan ultrastrüktürel çalışmaları doğrulayacak şekilde myenterik plexus ve submukozal hat çevresinde toplanmamıştır.

2.4.6.1.Akalazy ve Cajal Hücreleri

Akalazy, alt özofagus sfinkter relaksasyonunda bozukluk ve özofagusun peristaltik kasılmalarında eksiklik ile beraberdir (142). Bu hastalığın etiyolojisi idiyomatik veya maligniteye (lokal invazyon veya paraneoplastik bir patoloji) ikincil olabilir. Pediatrik popülasyonda sık değildir. Akalazy başlangıçlı, alakrimi, ACTH insensitivitesi, disotonomi ile karakterize Allgrove Sendromu (four A sendromu) gibi nadir ailesel formlar mevcuttur. Kardiyada nöral elemanlarda, nöronal NO sentetaz miktarlarında ve ICH'de anlamlı miktarda azalma veya ICH'de tamamen eksilme saptanırken pilorda ICH ve nöronal yapılarda artış görülmüştür (143).

2.4.6.2.Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Cajal Hücreleri

Göğüs ağrısı ve asit regürjitasyonu görülen olgular, özofajit, özofageal ülserler, peptik stenoz ve özofageal adenokarsinom için yüksek bir risk oluşturan Barrett

özofagus ile komplike olabilir (144). Alt özofagus sfinkterinde (AÖS) ICH'nin inhibitör iletim hakkındaki rolü hala tartışılmaktadır. W/Wv mutant farelerde (ICH eksik) AÖS basıncı düşüktür (145). Özofajitin kendisi ICH'de meydana getireceği inflamatuvar süreçler ile ICH'nin normal fonksiyonunda değişikliğe neden olabilir. Bundan dolayı özofajit ne kadar ağır ise ICH bozukluğu o kadar fazladır. Bu yıkım reflüye neden olup semptomları arttıracak şekilde özofagusun kontraksiyonunda bozulmaya yol açar (146).

2.5. Serotonin

Kimyaca 5-hidroksitriptamindir. Hayvan ve bitkiler aleminde yaygın bir şekilde bulunur; örneğin ısırgan otunun tüylerinde, akrep ve eşek arısı venomunda mevcuttur. İnsanda vücuttaki toplam miktarının 10 mg kadar olduğu düşünülmektedir. Bunun büyük kısmı (4-8 mg) mide ve barsak mukozasındaki enterokromaffin hücrelerde bulunur, bu hücreler epitelyum hücrelerinin özelleşmiş şekilleridir. Mide-barsak çeperindeki enterik sinir sistemini (ESS) oluşturan myenterik plexus ve submukozal plexustaki nöronların bir kısmı serotonerjik nöronlardır; kobayda bu plexuslardan sadece myenterik plexus bulunmuştur. Mide-barsak dışında kalan serotoninin büyük kısmı kanda trombositler içinde ve santral sinir sisteminde(SSS) bulunur. İnsanda mast hücrelerinde normal olarak bulunmaz fakat bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde bulunur. Rodentlerin mast hücrelerinde histamin yanında serotonin de bulunur. Enterokromaffin hücrelerde, SSS'de serotonerjik nöronlarda ve mide-barsak çeperindeki enterik sinir sistemin serotonerjik nöronlarında sentezlenir. Nöronlar içinde turnover zamanı 1 saat, enterokromaffin hücrelerde ise 7-12 saat kadardır. Trombositler içinde serotonin sentez edilmez, bu hücreler serotoninini plazmadan alırlar ve depolarlar. Serotonin içeren bütün hücrelerde bu madde, ATP ve iki değerli katyonlarla yaptığı kompleks halinde özel veziküller içerisinde bulunur. Serotonin içeren veziküller elektron mikroskopisinde ortası-yoğun granüller şeklinde görünürler.

Serotonin ilaç olarak kullanılmaz. Ancak nöromedyatör olarak santral sinir sisteminde ve periferde önemli ve çeşitli fonksiyonları mevcuttur. Buna bağlı olarak serotonin reseptör agonisti ve antagonistleri ilaçların emezis, migren, anksiyete,

depresyon, şizofreni, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları ve bazı gastrointestinal hastalıkların tedavisinde ve ilaç bağımlılıklarında yoksunluk belirtilerinin düzeltilmesinde klinik yararı artmıştır. Bu durum serotoninin farmakolojik önemini arttırmıştır (147).

Enterokromaffin hücreler vücutta serotoninin büyük kısmını sentez edip depolayan mide-barsak mukozasında histolojik ve embriyolojik nitelikleri bakımından APUD (Amine and precursor uptake and decarboxylation) hücrelerinin bir tipidir. Embriyolojik bakımdan nöral krista veya nöroektodermden kaynaklanırlar. Bu hücrelerden serotonin salınması, splanknik sinirler içinde gelen sempatik sinir lifleri ve vagus tarafından kontrol edilir. Enterokromaffin hücreler barsak içeriğinin yaptığı basınçla stimüle edilirler ve salınan serotonin ile primer afferent nöron uçlarını aktive ederek persitaltik refleksi başlatırlar, lokal kan akımını arttırlar. Enterokromaffin hücrelerin tümörüne karsinoid tümör adı verilir (147).

Serotonin hücrelerde besin ile alınan bir aminoasit olan triptofanın 5 numaralı karbonundan hidroksillenmesi ve böylece oluşan 5-hidroksitriptofanın daha sonra dekarboksillenmesi ile iki basamakta sentezlenir. İlk basamak hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve triptofan hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilir. İkinci basamak vücutta yaygın olarak bulunan aromatik L-amino asid dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) enzimi tarafından katalize edilir (147).

Serotonin hücrelerde mitokondriyel MAO A ve B tarafından oksidatif deaminasyon ile yıkılır. Oluşan 5-hidroksiindolasetaldehidin büyük kısmı aldehid dehidrogenaz enzimi tarafından 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) 'e oksitlenir ve böbreklerden idrar ile atılır. İdrar ile 24 saatte çıkarılan 5-HIAA miktarı vücutta serotonin sentez ve yıkımının(turnover) bir ölçüsüdür. Aldehid türevinin geri kalan kısmı 5-hidroksitriptofol'e indirgenir. Kandaki serotonin eliminasyonunda rol oynayan en önemli organ akciğerlerdir (147).

2.5.1. Serotonin reseptörlerinin genel yapısı ve transmembranal sinyal indüklenme mekanizmaları

Serotonin reseptörleri membranda sodyum kanalı ile direk kenetlenmiş 5-HT₃ reseptörleri hariç G proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli reseptörlerdir. 5-HT_{1A} reseptörler bazı nöronlarda G proteini aracılığıyla bir iyon kanalına (K⁺ kanalı) indirek olarak kenetlenmiştir, diğer bazı yerlerde ise adenilil siklaz'a kenetlenirler, bu reseptörün aktivasyonu potasyum iletimini arttırarak veya adenilil siklaz'ı inhibe ederek presinaptik ve postsinaptik inhibisyon yapar. Diğer 5-HT₁ alt tipleri de (5-HT_{1C} hariç) adenilil siklaz ile onu inhibe edecek şekilde kenetlenmişlerdir. 5-HT₄ reseptörler G protein aracılığıyla adenilil siklaz ile onu inhibe edecek şekilde kenetlenmişlerdir. 5-HT_{2/1C} reseptörler ise diğerlerinden farklı olarak membranda fosfoinozidaz (fosfolipaz C) ile kenetlenirler. Bu reseptörlerin aktivasyonu fosfotidilinozitol 4,5 bifosfatın hidrolizi sonucu inozitol trifosfat ve diasilgliserol oluşur ve eksitasyon meydana gelir. 5-HT₅ reseptörlerinin sinyal transdükleme mekanizması hakkında çalışmalar devam etmektedir. 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörler, 5-HT₄ reseptörler gibi adenilil siklaz ile kenetlenirler ve onu stimüle ederler.

2.5.2. Serotonin ve Cajal'ın İnterstisyel Hücreleri (ICH)

Serotoninin (5-HT) büyük bir kısmı gastrointestinal yoldan üretilir (148). 5-HT'nin %90'ı gastrointestinal epitelde bulunan enterokromaffin hücreleri (EC) tarafından üretilir (149). Gastrointestinal yoldaki 5-HT'nin diğer büyük kaynakları enterik nöronlar özellikle belirli internöronlardır (150,151). Bazı türlerde mast hücrelerinde fazla miktarda 5-HT (152,153,154) mevcuttur ve trombositler hızlıca çalışarak 5-HT (155,156) salgılar. 5-HT'nin fonksiyonları yedi sınıftan oluşan (5-HT₁ - 5-HT₇) büyük bir 5-HT reseptör ailesi tarafından yönetilir. 5-HT'nin gastrointestinal yolda çeşitli fonksiyonları mevcuttur, EC'den intrinsek primer afferent nöronlara ve mukoza ile submukoza komşuluğunda yer alan bilgi aktarmaya yarayan bir parakrin faktördür (157) ve bir nörotransmitterdir (158). Gastrointestinal motilitenin kontrolünde sinirler, düz kas hücreleri ve ICH'yi içeren birçok hücre tipinin aktiviteleri etkilidir. ICH normal motilitenin sağlanması için

gereklidir (159) ve 5-HT reseptörlerini de içeren çeşitli reseptörleri eksprese eder (160,161,162).

ICH, gastrointestinal yolda özelleşmiş bir mezenkimal hücre tipidir. ICH'nin en iyi araştırılmış fonksiyonu yavaş dalgalar adı verilen spontan ve ritmik elektriksel osilasyonlar oluşturmalarıdır (ICH'nin pacemaker fonksiyonu) (163). Mide ve ince barsaklarda nöronal myenterik pleksusu (ICH-MP) saran ICH ve intramüsküler bölgede yer alan ICH (ICH-IM) yavaş dalgaları oluşturur (164,165). Kolonda yavaş dalgaların submukoza seviyesindeki ICH'den (ICH-SMP) orijin aldığı görülmektedir (166). Ayrıca kolonda ICH-MP yüksek amplitüdü kasılmaların sıklık depolarizasyonundan sorumludur (167). Yavaş dalgalar ritmik membran potansiyel değişikliğine neden olan komşu düz kaslara pasif olarak iletilir (168,169). Kontraksiyonlar sadece yavaş dalganın depolarizasyon fazı sırasında olduğu için yavaş dalgalar gastrointestinal kas kontraksiyonunun maksimum sıklığını belirler. ICH-IM ve derin müsküler pleksus seviyesinde yer alan ICH (ICH-DMP) gibi ICH'nin alt grupları ve enterik motor nöronların variköz uçlarıyla yakın temastadır (170). Bu ICH'ler eksitatuvar kolinerjik ve inhibitör motor nöronlardan nöronal sinyallerin iletim ve amplifikasyonu ile ilgilidir (171,172). ICH ayrıca intestinal düz kas membran potansiyelini sağlamak için kritik bir hiperpolarizasyon faktörü olan karbon monoksit (CO) (173,174,175) salgılar (176). Sonuç olarak ICH hücre membranı üzerinde mekanosensitif iyon kanalları yoluyla mekanosensör olarak işlev görür (177,178).

2.5.3. Kemirici Cajal Hücrelerinde Serotonin Reseptörlerinin Ekspresyonu ve Görevi

Kemirici ICH'sinde 5-HT₂, 5-HT₃ ve 5-HT₄ tanımlanmıştır (179). ICH'deki 5-HT₃ reseptörleri ligand bağlı katyon kanallarıdır ve Ca²⁺ içeren çeşitli katyonların girişine izin verir. 5-HT₃ reseptör aktivasyonu presinaptik terminaller ve postsinaptik hücrelerin nöronal eksitasyonu ile asetilkolini içeren nörotransmitter salınımı ile sonuçlanır (180). ICH'deki 5-HT₄ reseptörleri G-protein aracılı metabotropik reseptörlerdir. 5-HT₄ reseptör agonistleri presinaptik olarak işlev görür ve nöron-nöronal sinapta nörotransmitter salınımını artırır (181), düz kas

relaksasyonunu sağlar (182). 5-HT₄ reseptörleri guanilat siklaz yoluyla siklik AMP (cAMP)'de artışı ve protein kinaz A aktivasyonunu sağlar (183), aynı zamanda nöronal gelişim ve hayatta kalım ile ilintili olduğu düşünülmektedir (184). İnsan barsak hücrelerinde yapılan çalışmalarda 5-HT_{2B} reseptörlerinin nöronlar, düz kas hücreleri ve neonatal ve erişkin ICH'lerinde eksprese edildiği ortaya çıkarılmıştır (185,186,187,188). 5-HT_{2B} reseptörlerinin ICH sayısını regüle ettiğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır.

2.5.4.Serotonin Reseptörleri ve Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Serotoninin, efektör hücre ve nöronlar üzerindeki etkileri, esas olarak hücre membranı üzerindeki kendine özgü reseptörleri aktive etmesine bağlıdır. Fonksiyonel serotonin reseptörleri 4 gruba ayrılır : i) 5-HT₁ reseptör grubu, ii) 5-HT₂ reseptör grubu, iii) 5-HT₃ reseptör grubu, iv) 5-HT₄ reseptör grubudur. Beyinde geni saptanan ve klonlanan, radyoligand bağlama yöntemleri ile incelenen 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ tipi reseptörler de vardır.

5-HT₁ reseptör grubu en büyük ve en çeşitli reseptör içeren gruptur. Bu grupta halen 6 reseptör alt tipi gösterilmiştir: i) 5-HT_{1A}, ii) 5-HT_{1B}, iii) 5-HT_{1C} (daha sonra 5-HT_{2C} ile aynı olduğu saptanmıştır), iv) 5-HT_{1D}, v) 5-HT_{1E}, vi) 5-HT_{1F}, vii) 5-HT_{1P} olmaktadır. 5-HT_{1A} reseptörler beyinde çeşitli bölgelerde özellikle limbik sistem nöronlarında bulunur.

5-HT₂ reseptörler ve 5-HT₃ reseptörler (189) sırasıyla serotonin D (Dibenzylidene) ve serotonin M (Morfin) tipi reseptörlerdir. 5-HT_{2A} reseptörler barsak ve 5-HT_{2B} reseptörler sıçan mide fundus düz kaslarında bulunarak serotoninin yaptığı kasılmaya aracılık ederler. 5-HT_{2C} beyinde koroid pleksusta bulunur ve fonksiyonu belli değildir, ayrıca bağ dokusunda fibroblast hücrelerde eksprese edilirler. 5-HT₂ reseptörler bir G proteini aracılığıyla fosfoinozidaz transdükleme sistemine kenetlidirler. 5-HT₃ reseptörler katyon kanalıdır (ligandla açılıp kapanan iyon kanalı). Periferik ve SSS nöronlarında serotoninin yaptığı hızlı depolarizasyona aracılık ederler.

İnsanda ince barsak düz kasları serotonine karşı çok duyarlıdır; kan basıncını etkileyemeyen ufak dozlarda bile barsakta önce spazm ve sonra peristaltik hareketlerde artma yapar. Kobay ileumunda yapılan incelemelerde 5 tip reseptörün varlığı saptanmış olup, 5-HT₂ reseptörler barsak düz kasında bulunurlar ve serotoninin direk kasıcı etkisine aracılık ederler. 5-HT₄ reseptör aktivasyonu peristaltik hareketleri aktive eder. Öte yandan 5-HT₄ reseptör agonisti olan sisaprid, metoklopramid ve renzaprid gibi benzamid türevi ilaçlar mide boşalmasını hızlandırır ve peristaltizmi arttırabilirler, bu nedenle prokinetik ilaç olarak kullanılırlar. 5-HT₄ agonistleri sıçanda özofagusta gevşeme yaparlar. Kobay ileumundan hazırlanan in vitro longitudinal kas preparatında kasılmada 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörler etkilidir. Serotonin insanda mide ve kalın barsağı gevşetir. Bu etkisini mide ve kalın barsağın çeperindeki inhibitör nöronları stimüle etmesine bağlıdır. Sıçan mide fundusunda 5-HT_{2B} ve 5-HT_{1D} reseptörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

2.5.5.Serotonin ve Gastrointestinal Sistem Patolojileri

Karsinoid tümörler; mide-barsak mukozası, solunum yolları ve diğer yerlerde bulunan ve serotonin sentez eden enterokromaffin hücre tümörleridir. Tümörlü hastalarda serotonin sentez ve salınımı aşırı derece artmıştır. Plazmada serotonin düzeyi ve idrarda 5-HIAA itrahi artmıştır. Primer tümör olguların çoğunda mide-barsak kanalındadır, karaciğere metastaz yapar.

Dumping sendromu, gastrektomi yapılmış hastalarda görülen ve yemekten sonra nöbetler şeklinde kendini gösteren hipotansif sendromdur. Nöbetlerin oluşmasında barsaktan serotonin, kallikrein ve diğer otakoidlerin salınmasının etkisi olduğuna inanılmaktadır.

2.5.6.Sonuç

Kemirici ICH, bir grup 5-HT reseptörü eksprese eder. ICH 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleri gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde etkiliyken 5-HT_{2B} reseptörleri ICH oluşumu ve çoğalmasını düzenler.

İnsan barsağındaki düz kaslar ve enterik nöronlar çeşitli 5-HT reseptör alt tipini eksprese eder. 5-HT₇ reseptör aktivasyonu düz kas relaksasyonuna neden olurken 5-HT_{2B} reseptörleri artmış kas aktivitesi ile beraberdir. 5-HT₄ reseptörü düz kasın inhibisyon ve aktivasyonunda etkilidir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

Deney, Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen, Wistar albino cinsi, 16 erişkin erkek ratlar üzerinde gerçekleştirildi.

3.2. Deney Grupları

Ratlar, çalışma grubu 9 rat, kontrol grubu 7 rattan oluşmak üzere randomize olarak 2 gruba ayrıldı . Birinci gruba operasyonun özofagus üzerindeki etkinliğinin araştırılması için Nissen fundoplikasyonu operasyonu uygulandı. İkinci grup hiçbir işlem uygulanmayan kontrol grubu olarak değerlendirildi. Disfaji yaklaşık 2. haftada pik yaptığı için bu süre sonunda denekler sakrifiye edilerek özofaguslar ve özofago-gastrik bileşkeler patolojik inceleme için çıkartıldı. Patolojik inceleme esnasında bu gruplar da kendi içlerinde iki eşit gruba ayrıldı (Tablo 4).

Tablo 4: Gruplar

Gruplar	Sayı	Yapılan işlem
Grup 1	9	Grup 1A (Aös): Laparotomiye takiben Nissen fundoplikasyonu operasyonu uygulandı, 2 hafta sonra özofago-gastrik bileşmeler patolojik inceleme için çıkartıldı.
	9	Grup 1B (özofagus): Laparotomiye takiben Nissen fundoplikasyonu operasyonu uygulandı, 2 hafta sonra özofago-gastrik bileşmelerin proksimali patolojik inceleme için çıkartıldı.
Grup 2	7	Grup 2A (Aös): Hiçbir işlem uygulanmadı, 2 hafta sonra özofago-gastrik bileşmeler patolojik inceleme için çıkartıldı.
	7	Grup 2B (Özofagus): Hiçbir işlem uygulanmadı, 2 hafta sonra özofago-gastrik bileşmelerin proksimali patolojik inceleme için çıkartıldı.

3.3. Deneysel İşlemler

Deneysel işlem, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Hayvanlara anestetik indüksiyon için ketamin HCl (100mg/ml) ve ksilazin HCl (20mg/ml) intraperitoneal olarak verildi. Denekler oda havası soludular. Ratlar supin pozisyonda iken ekstremitelemi zemine bant ile tesbit edildi. Rat karın bölgesi traş edildi, uygun açıklıkta örtümeden sonra povidon iodin emdirilmiş steril gazlı bez ile temizlendi.



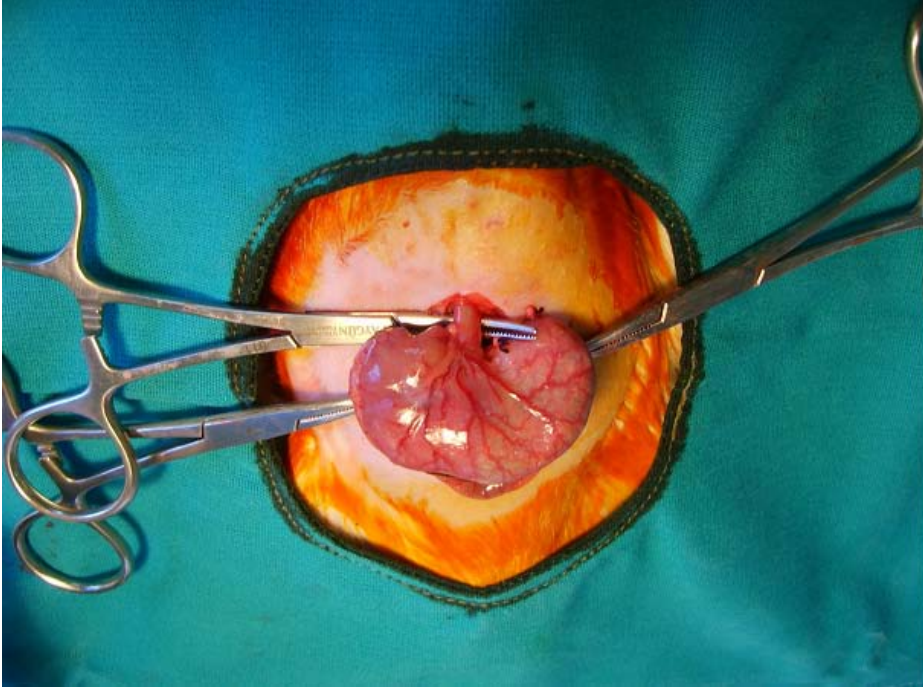
Resim 1 : Supin pozisyonda zemine bant ile tesbit edilen ratlar

Steril koşullarda ortalama 3cm uzunluğunda , median laparotomi insizyonu yapılarak batına girildi.



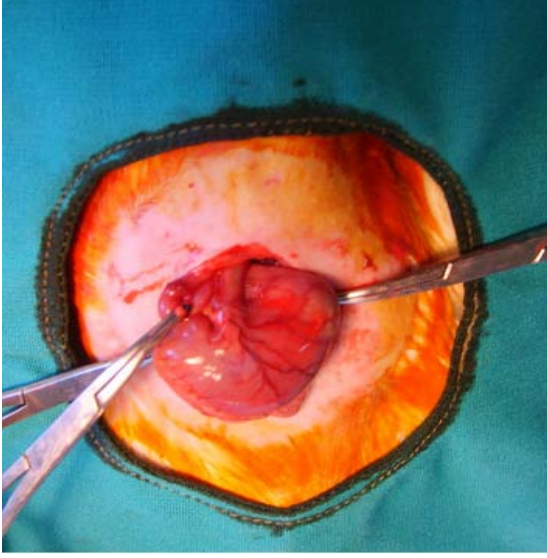
Resim 2: Median laparotomi insizyonu yapılan ratlar

Yeterli genişlikte bir özofagus lümeni oluşturmak için 4 Fr feeding tüp orogastrik amacıyla yerleştirildi. Özofagus yeterli uzunlukta bir intra-abdominal özofagus parçası elde edilene kadar mobilize edildi ve fundus en yukarıdaki kısa gastrik damarlar bağlanıp kesilerek serbestleştirildi.



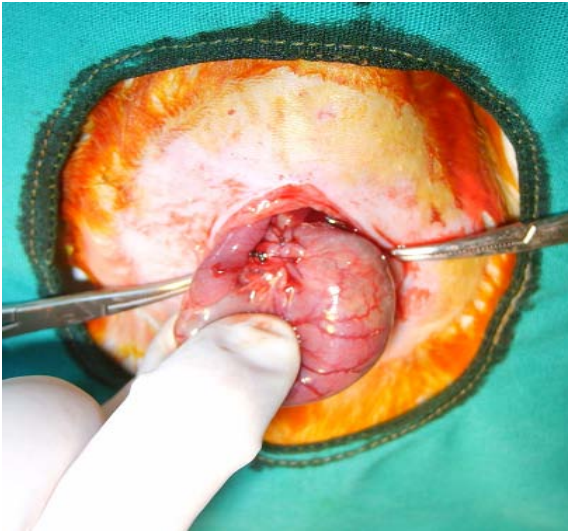
Resim 3: İntra-abdominal özofagus parçalarının eksplorasyonu ve kısa gastrik damarların bağlanıp fundusun serbestleştirilmesi

Mide fundusu özofagusun arkasından sağa geçirilip, fundus gevşek olarak abdominal özofagusa sarıldı (360 derece).



Resim 4: Mide fundusunun özofagusun çevresine yaka gibi sarılması

Ardından mide ve özofagusun fundusundan seromüsküler sütürler geçilerek fundoplikasyon uygulanır.



Resim 5: Fundusun özofagusun önünde kalan kenarları ile özofagusun birbirine sütüre edilmesi

Ardından fundus birkaç dikişle diyafragmaya tesbit edildi. Yapılar batin içerisine redükte edildi, orogastrik tüp çekildi ve batin kapatıldı. Postoperatif olarak takip süresi içerisinde deneklere metamizol sodyum (1 damla/250 gram)günlük ve oral olarak verildi. 14 günlük izlem sonunda denekler sakrifiye edildi, özofaguslar ve özofago-gastrik bileşkeler patolojik inceleme için çıkartıldı.

3.3.3. Materyal ve Metot

Sakrifiye edilen ratlara eksplorasyon uygulanarak özofagus-mide rezeksiyonu yapıldı. Rezeksiyon materyalleri özofagus boyunca longitudinal olarak lateral kenardan, midede ise büyük kurvatur boyunca açılıp, içerik temizlendikten sonra %10'luk tamponlu formalin içinde 24 saat boyunca fikse edildi. Makroskopik olarak, özofagogastrik bileşke çevresinde, uygulanan işlem nedeniyle granülasyon dokusu görünümünde bir kalınlaşma izlenmekteydi. Kontrol grubunda ise özofagogastrik bileşke olağandı. Tüm hayvanlardan, özofagogastrik bileşke seviyesinden ve üst özofagial sfinkter seviyesinden transvers olmak üzere ikişer örnek alındı ve rutin doku takip prosedürü uygulanarak dokular parafine gömüldü. Hazırlanan bu bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen&Eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal değerlendirme için 4 mikron kalınlığında hazırlanan kesitler pozitif yüklü lamlar üzerine alındı. Lamlar 55°C'de etüvde 1 saat kurutuldu. Tüm preparatlar boyama işlemi için tam otomatik immunohistokimyasal boyama cihazına yerleştirildi ve bu cihaz ile uyumlu immunohistokimyasal kit (DAB substrat sistem, AEC detection kit, EZ prep, LCS, SSC solüsyonları, RBS, amplifikasyon, proteaz, blok solüsyonları, Mayer hematoksilen) kullanılarak işleminden geçirildi. Kesitlere 5HT_{2A} reseptörüne yönelik 100 µg konsantre tavşan antikoru (Abcam-16028, polyclonal, lot:853621) ile 1:100 oranında dilüe edilerek 36 dakika, 5HT_{3A} reseptörüne yönelik 100 µg konsantre tavşan antikoru (Abcam-45314, polyclonal, lot:256389) ile 1:50 oranında dilüe edilerek 48 dakika ve c-kit proteinine yönelik 0.1ml konsantre CD117 (Spring, Klon SP26, lot:80505) ile 1:100 oranında dilüe edilerek 32 dakika inkübasyon süresi uygulandı. Deterjanlı su ile yıkayıp

alkollerden geçirilen lamlar kurutulduktan sonra Őeffaflandırma işlemi için ksilolden geçirildi ve Entellan® (Merck and Co., Berlin) ile kapatıldı.

Çalışma ve kontrol olguları iki patolog tarafından ışık mikroskopunda kr olarak histopatolojik değerlendirmeye alındı. Her u primer antikor ile kas tabakasında pozitiflik gösteren, ince sitoplazmik uzantılara sahip, iğsi nükleuslu interstisyel Cajal hücreleri sayıldı. Her olguda üst özofagial sfinkter ve özofagogastrik bileşke örneklerinde ayrı ayrı olmak üzere 10 büyük büyütme alanı sayılarak Cajal hücrelerinin sayısı kantitatif olarak belirlendi. CD117 için, yuvarlak nükleuslu, sitoplazmik granüllere sahip mast hücreleri pozitif kontrol olarak kabul edildi. 5HT_{2A} ve 5HT_{3A} için de myenterik pleksustaki nöronlar ve trombositler iç kontrol olarak kullanıldı.

3.4.İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Scial Sciences (SPSS) for Windows 11.00 programı ile nonparametrik testler kullanılarak yapıldı. İkili grupların karŐılaŐtırmalarında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Analizlerde $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

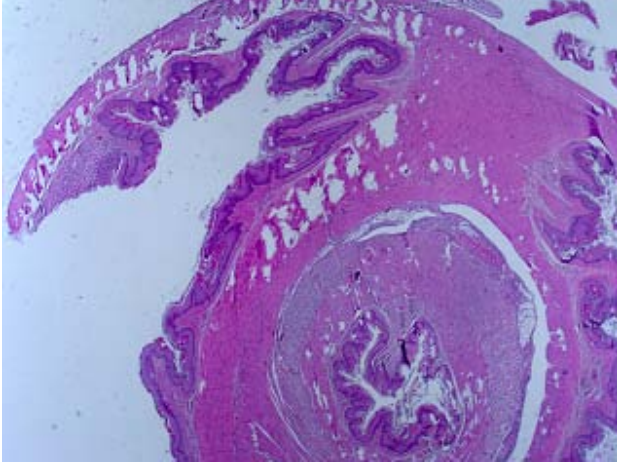
IV. BULGULAR

4.1.Patolojik inceleme bulguları:

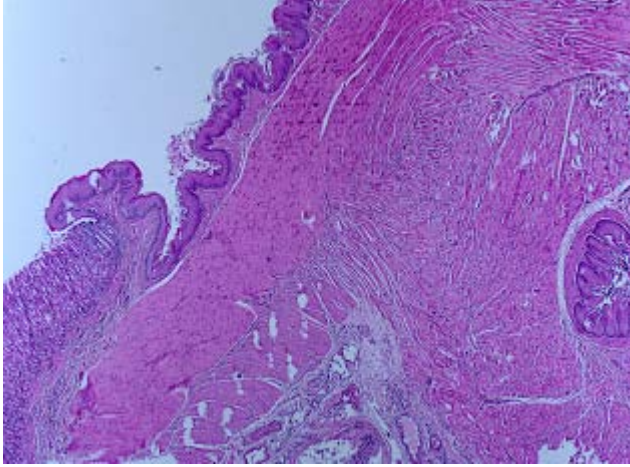
4.1.1.Histopatolojik Değerlendirme

Işık mikroskopisinde yapılan incelemede kontrol grubunda histolojik olarak olağan özofagogastrik bileşke izlenirken, çalışma grubunda Nissen fundoplikasyonunun uygulandığı bölgeden alınan transvers kesitlerde ortadaki özofagus lümenini saran, kısmen özofagus, kısmen mide epiteli ile örtölü doku alanları görüldü. Tüm bu bölgeyi en dıştan kuşatan geniş bir granölasyon dokusu, uygulanan işleme bağlı yara iyileşmesi alanı olarak değerlendirildi. İmmunohistokimyasal boyaların uygulandığı kesitlerde, tam olarak bu bölgedeki kas tabakasında yer alan Cajal hücrelerinin sayılmasına özen gösterildi. İnterstisyel Cajal hücreleri iğsi nükleuslu, ince sitoplazmik uzantılara sahip, granüler boyanma gösteren hücrelerdi. CD117 antikoru ile iç kontrol olarak kullanılan mast hücreleri ise oval, yuvarlak nükleuslu ve granüler sitoplazmalı hücrelerdi. Bu immunohistokimyasal boyanma özellikleri kolayca ayırt edilmelerini sağladı. Ancak 5HT_{2A}, Cajal hücreleri dışında trombositler, fibroblastlar ve nöronları, 5HT_{3A} ise nöronları da boyadığı için sayımda sorun yarattı. Bu primer antikorumun değerlendirilmesinde, gerektiğinde, aynı olgunun CD117 boyalı preparatları ile karşılaştırma yapıldı.

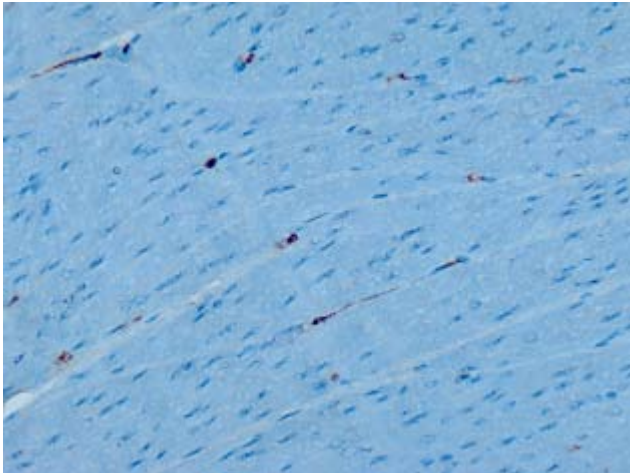
Her üç primer antikor için, çalışma olguları ve kontrol olgularında ayrı ayrı taranan toplam 10 büyük büyütme alanındaki Cajal hücre sayıları toplanarak ortalaması hesaplandı.



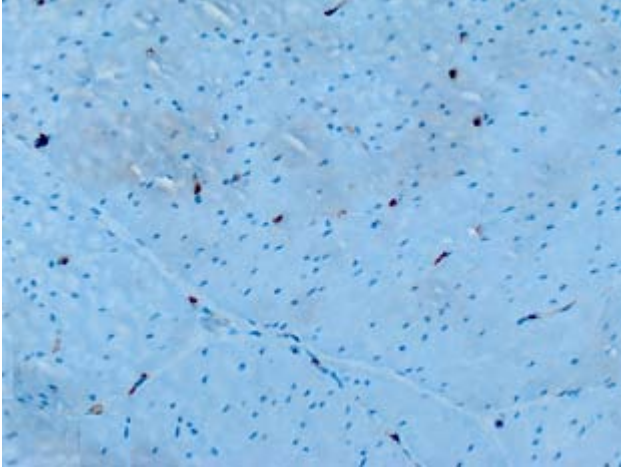
Resim 6: Grup 1A hematoksilen eozin ile boyanma x2



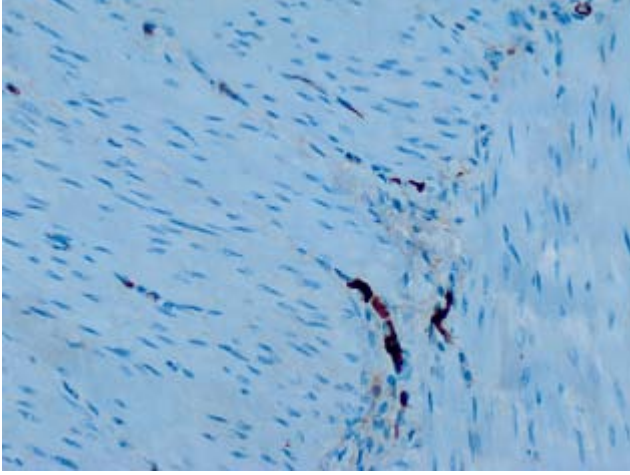
Resim 7: Grup 1A hematoksilen eozin ile boyanma x4



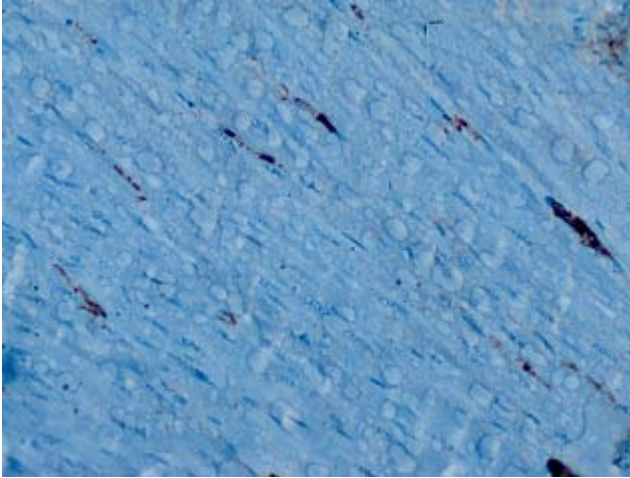
Resim 8: Grup 1A CD117 ile boyanma x40



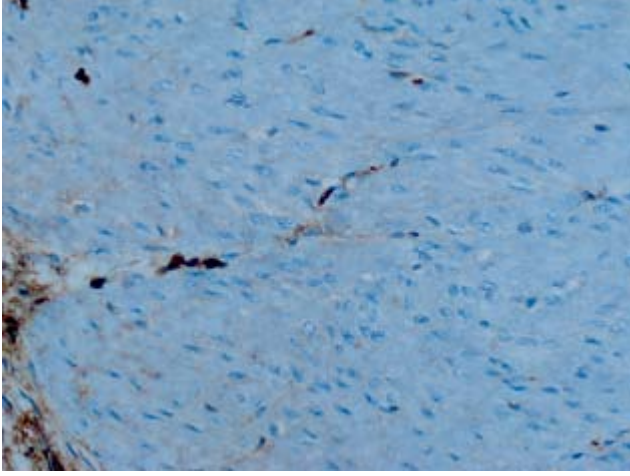
Resim 9: Grup 2A CD117 ile boyanma x40



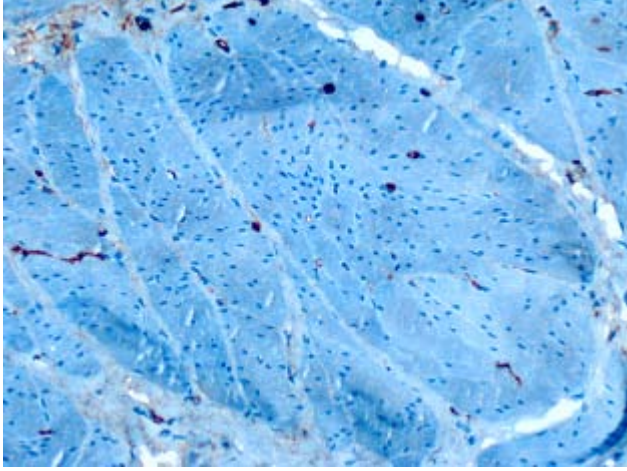
Resim 10: Grup 1A 5HT_{2A} ile boyanma x40



Resim 11: Grup 2A 5HT_{2A} ile boyanma x40



Resim 12: Grup 1B 5HT_{3A} ile boyanma x40



Resim 13 : Grup 2A 5-HT_{3A} ile boyanma x40

Tüm gruplarda doku örneklerinde CD117, 5HT_{2A} ve 5HT_{3A} değerlendirildi.

Tablo 5 : CD117, 5HT_{2A} ve 5HT_{3A}'nın gruplardaki ortalama ve standart sapma değerleri

	CD117	5HT _{2A}	5HT _{3A}
Grup 1A	1,4000±0,45277	1,4333±0,53619	1,5222±0,47900
Grup 1B	1,2000±0,42720	1,0222±0,48419	0,9111±0,35158
Grup 2A	2,3286±0,87505	1,9571±0,61606	1,8429±0,60238
Grup 2B	1,2714±0,52825	0,9714±0,42314	1,0714±0,37733

Grup 1A ve grup 2A, grup 2A ve grup 2B arasında CD117 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.023, p=0.011). Grup 1A ve grup 1B, grup 1B ve grup 2B arasında CD117 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla p=0.340, p=0.837).

Grup 1A ve grup 2A, grup 2A ve grup 2B arasında 5HT_{2A} değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.023, p=0.007).Grup 1A ve grup 1B, grup 1B ve grup 2B arasında 5HT_{2A} değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla p=0.113, p=0.837).

Grup 1A ve grup 1B, grup 2A ve grup 2B arasında 5HT_{3A} değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.006, p=0.007). Grup 1A ve grup 2A , grup 1B ve grup 2B arasında 5HT_{3A} değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla p=0.35, p=0.252).

V. TARTIŞMA

Gastro-özofageal reflü hastalığı veya fizyolojik reflü, infantlarda ve çocuklarda sıktır. Çocukların çoğunda 12-18 aylık olduklarında semptomlar düzelmektedir (190). Bununla beraber gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH) patolojiktir ve reflü özofajit, Barrett özofagus ve özofageal striktür gibi komplikasyonların oluşmasını engellemek için tedavi gerektirir. GÖRH'nin tedavisinde medikal tedavi hala ilk basamak olmaya devam etmektedir ve birçok hastada başarılı olmaktadır. Proton pompa inhibitörleri çocuklarda GÖRH tedavisinde oldukça etkilidir ancak çocuklardaki uzun dönem kullanımında güvenilirliğine ait veri bulunmamaktadır. Günümüzde proton pompa inhibitörlerinin kullanımında en uzun dönem güvenilirlik ve etkinliğine ait veri 2 yıldır (191). Buna ek olarak GÖRH pulmoner komplikasyonlar, apne, büyüme-gelişme geriliği ile beraber ise sıklıkla anti-reflü cerrahi tedavide düşünülmektedir.

Başarılı bir Nissen fundoplikasyon(NF) hayat boyu yapılacak medikal tedavideki hasta uyumsuzluğunu ve harcama giderlerini engelleyebilir. NF'nun uzun dönem etkisi hala tartışmaya açıktır. Geniş çaplı retrospektif çalışmalarda NF sonrası mükemmel semptomatik sonuçlar gösterilmektedir (192,193). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda NF sonrası ciddi GÖRH olan hastalarda yüksek oranda relaps ve antireflü ilaç ihtiyacı olduğu gösterilmektedir (194). Lee ve ark.'nın çocuklarda yaptıkları bir çalışma, NF sonrası anti-reflü ilacın uzun dönem kullanımının %37 oranında azaldığını göstermektedir (195).

Antireflü operasyonlarının amaçları reflü semptomlarını gidermek, GÖRH ile ilintili komplikasyonları azaltmak ve antireflü ilaç kullanımını bitirmektir. Ancak özellikle altta yatan nörolojik bozukluğu olan hastalarda reoperasyonu gerektirebilecek şekilde NF sonrası yüksek komplikasyon oranı mevcuttur (196,197).

GÖRH için uygulanan antireflü cerrahisinin, %85-90 oranında tatmin edici sonuçları mevcut olmakla beraber, kalan %10-15 hastada reflü semptomları devam etmekte, semptomlar tekrarlamakta veya komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Yeme güçlüğü anlamına gelen ve ağızdan mideye kadar gıdanın

geçişindeki duyulabilecek zorluk olarak tanımlanan, hastalar tarafından ise gıdanın takılması, asılıp kalması veya aşağı inmemesi şeklinde de ifade edilebilen disfaji, fundoplikasyonun sık bir komplikasyonudur (198). Fundoplikasyon sonrası çoğunlukla sıkı fundoplikasyon, kendi etrafında dönmüş fundoplikasyon, paraözofageal herniasyon veya hiatal stenoz gibi teknik hatalar ve cerrahi komplikasyonlara bağlı olarak postoperatif erken dönemde disfaji olabileceği gibi, özofageal ödem, gerginlik ve geçici hipomotiliteye bağlı olarak geçici disfaji de görülebilir. Fundoplikasyon ile AÖS'de oluşturulan basınç gradienti disfajiye neden olan retrograd akıma neden olmakla beraber spontan geçici AÖS relaksasyonunun inhibisyonunun görülmesi operatif diseksiyonların nöral kontrol mekanizmalarına hasar verebileceğini akla getirmektedir. Disfaji durumunda özofageal ve gastrik anatomiyi saptamak için baryumlu görüntüleme ve özofageal manometri faydalı olacaktır.

19.yüzyılın sonlarında nöro-histolog Ramon y.Cajal, üçgen ve lif benzeri bazı yapılar bildirdi ve bu yapıları Cajal'ın interstisyel hücreleri (ICH) olarak adlandırdı. Zaman içerisinde yapılan çalışmalar ile ICH'nin gastrointestinal yolda normal motiliteyi sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir. ICH'nin motilite üzerindeki rolü hücrelerin dört özelliğine dayalıdır. ICH elektriksel yavaş dalga oluşturur (166,199), enterik sinirlerden düz kaslara doğru olan nitrerjik ve kolinerjik inputu artırır (200,201), mekanosensitifdir (202,203) ve ICH karbon monoksit oluşturarak kas duvarındaki membran potansiyel gradientlerini düzenler (204).

ICH'nin kaybı diabetik gastroparezi (205) ve yavaş transit konstipasyonu içeren birçok gastrointestinal motilite bozuklukları ile ilintilidir (206,207). ICH ağları statik değildir, hastalık yokken bile ICH ağlarının sabit bir döngüsü mevcuttur (208,209,210). Bundan dolayı hastalık ve sağlık durumlarında ICH'nin gelişimi ve kaybının incelenmesi ilgi uyandırmaktadır. ICH için en iyi tanımlanmış büyüme faktörü Kit reseptörü tirozin kinaza bağlanan kök hücre faktörüdür (211). İn vitro ve in vivo olarak ICH'nin hayatta kalımını etkileyen diğer faktörler insülin benzeri büyüme faktörü 1 (212), nitrik oksit (213), oksidatif stresin seviyesi (214) ve serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) (215)'dir. Bu faktörler kök hücre faktörün kullanılabilirliğini değiştirmek (216) veya direk olarak yerini değiştirmek yoluyla

olmaktadır. ICH, alt özofagustan internal anal sfinktere kadar gastrointestinal yolda submukozal, intramüsküler ve intermüsküler tabakalar içerisinde geniş bir alanda yer almaktadır. Bu hücreler tirozin kinaz aktivitesi olan bir membran reseptörü olan CD117 (c-kit) ekspresyonu ile tanınmaktadır.

Literatürde ICH'ni incelemeye yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Özofagustaki elektriksel dalgaların, myenterik plexus seviyesindeki ve özofageal sirküler kas tabakası seviyesindeki ICH tarafından oluşturulduğu görülmektedir (117,217,218). ICH, intestinal sistemin düz kas tabakalarındaki spontan pacemaker aktivitenin üreticisi olarak kabul edilmektedir, nörotransmisyon ile ilintilidir (219,220,221) ve ayrıca enterik motor sinirlerden düz kas sinirine doğru input yöneltir. Shafik ve ark.'nın (222) çalışmasında, gastro-özofageal reflü hastalığında elektroözofagogram ile GÖRH seviyelerinin saptanabileceği belirtilmiştir ve ICH'deki bozukluğun GÖRH'nin inflamatuvar süreci ile ilintili olduğu saptanmıştır.

Midrio ve ark. (223) çalışmalarında özofagus atrezili hastalarda c-kit pozitif hücreler olan ICH sayısındaki değişiklikleri incelemiş olup üst ve alt poşlar arasındaki uzaklık, intraoperatif mobilizasyon ve denervasyon, ek anomaliler ve tüm bu faktörlerin GÖR'ye katkıda bulunmakta olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ICH sayısında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca kontrol grubu ve vakalardaki ICH'nin kraniokaudal dağılımı değerlendirildiğinde distal özofagus ve fistül ile karşılaştırıldığında üst özofagus ve proksimal poşta daha fazla sayıda olduğu saptanmıştır. Atrezik hastalarda üst özofagusta ICH'nin immatür (224) ve fibroblast benzeri yapıda olduklarının değerlendirilmesi üzerine tüm bu bulguların özofagus atrezisi onarımı sonrası karşılanmamış özofagus peristaltizmi ve değişmiş alt özofagus sfinkter basıncı ile GÖR'nün birlikte olduğu görülmüştür.

De Lima ve ark. (225) motor bozukluklar ve özofagus, kolon gibi organlarda dilatasyon ile karakterize Chagas Hastalığı'nda megaözofagusu incelemiş olup, megaözofagustaki myenterik plexusta ve kas tabakalarında c-kit pozitif ICH sayısında anlamlı bir azalma olduğunu saptamışlardır. ICH sayısında azalmanın visseral yavaş dalganın elektriksel aktivitesinde hasarlanmaya ve Chagas

Hastalığı'nda kontraktıl cevabın azalmasıyla beraber olabileceği saptanmıştır (226).

Özofageal ICH, düz kasın longitudinal ve sirküler tabakalarının her ikisinde de mevcuttur (114). Sistemik sklerozda (skleroderma), gastrointestinal yolda en sık etkilenen bölge özofagustur. Roberts ve ark.'nın (227) yaptığı vaka çalışmasında sklerodermada normal görünümlü sirküler düz kas alanlarına göre atrofik sirküler düz kas alanlarında ICH sayılarında azalma saptanmıştır.

Çocuklarda kardiyada akalazyaya nadir bir bozukluktur. Akalazyaya, kardiyadaki defektif relaksasyon ve özofagustaki peristaltizm azalması ile karakterizedir. Khelif ve ark. (228) akalazyaya, ACTH insensitivitesi ve alakrımaya ile beraber olan Triple A Sendromu (Allgrove Sendromu) ile ilgili 10 vakayı içeren histopatolojik çalışmada, c-kit pozitif ICH sayısının 7 vakada normal olması ve 3 vakada azalmış olmasının ICH'nin görevi ile uyumlu olmadığını saptamışlardır (229).

Ek olarak Yamataka ve ark., Vanderwinden ve ark. yaptıkları çalışmalarda infantil hipertrofik pilor stenozunda ve Hirshsprung hastalığında, Isozaki ve ark. yaptıkları çalışmada kronik idiyopatik intestinal psödoobstrüksiyonda azalmış ICH sayısı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda grup 1A ve grup 2A, grup 2A ve grup 2B arasında Cajal hücrelerinin eksprese ettiği CD117 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.023$, $p=0.011$). Grup 1A ve grup 1B, grup 1B ve grup 2B arasında CD117 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla $p=0.340$, $p=0.837$). Sonuç olarak CD117 için bulgularımız literatürdeki diğer bulgular ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), gastrointestinal yolda büyük miktarda bulunan bir nörohumoral faktördür. Serotonin muskularis propriada bulunan çeşitli hücre tiplerindeki reseptörlerin aktivasyonu yoluyla motiliteyi değiştirmektedir. Diğer dokularda serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B} veya 5-HT_{2C} reseptörlerini aktive ederek hücrelerin proliferasyonu ve hayatta kalımını düzenlemektedir. Serotonin kaynağı net değildir. Serotonin gastrointestinal yolun mukozasındaki enterokromaffin hücrelerden üretilmektedirler ve komşu hücreler tarafından hızla

alınır veya metabolize edilirler. Serotonin için diğer kaynak internöronlardır. Ancak salgılanan serotoninin ne kadar miktarının kullanılabilir olduğu belli değildir. Serotonin için diğer potansiyel kaynaklar mast hücreleri ve trombositlerdir.

5-HT reseptörlerinin çoğu gastrointestinal sistemde enterik sinir sisteminde motor nöronlarda (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₃ ve 5-HT₄) ve intestinal duyarlılığı etkileyecek şekilde intrensek primer afferent nöronlarda (5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT₇) mevcut bulunmaktadır. Bazıları gastrointestinal sistem ekstrensek sinirlerinde (5-HT_{1A} ve 5-HT₃) ve gastrointestinal sistem kasında (5-HT_{1B/1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄ ve 5-HT₇), Cajal'ın interstisyel hücrelerinde (5-HT₃ ve 5-HT₄), enterositlerde (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃ ve 5-HT₄) ve enterokromaffin hücrelerde mevcuttur. 5-HT'nin gastrointestinal yolda çeşitli fonksiyonları mevcuttur, EC'den intrensek primer afferent nöronlara ve mukoza ile submukoza komşuluğunda yer alan bilgi aktarmaya yarayan bir parakrin faktördür ve bir nörotransmitterdir.

Tugay ve ark.'nın (230) özofageal düz kas reaktivitesinin büyüme ile ilişkisini inceledikleri ratlarda yapılan in vitro çalışmalarında, özofageal düz kas liflerinde reseptör bağımlı (karbakol, serotonin, isoproterenol) ve reseptör bağımlı olmayan agonistler (KCL, papaverin) kullanılmış ve postnatal gelişimin özofageal düz kas reaktivitesine etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada neonatal özofagusun karbakol, serotonin, isoproterenol ve KCL'e erişkin özofagusuna göre daha fazla düz kas reaktivitesi gösterdiği saptanmıştır. Rat özofagusunda serotonin, 5-HT reseptör aktivasyonu ile oluşturulan bir relaksasyon cevabına neden olmaktadır. Reseptör aktivasyonu özofageal düz kasta bazal seviyenin üzerinde bir doku cAMP seviyesine neden olmaktadır (231,232,233), böylece çalışmadaki 5-HT reseptör stimülasyonuna azalmış bir cevap erişkin özofagusundaki azalmış 5-HT reseptör sayısı ve değişmiş sinyal transdüksiyon mekanizması ile açıklanabilmektedir.

Akut özofajiti olan değişik hayvan modellerinde asidin indüklediği inflamasyonun özofagusun kontaktilite yolunda değişiklikler oluşturduğu saptanmıştır. Rat özofagusunda serotonin, serotonin reseptörleri yoluyla rat özofagusunda cAMP oluşumunu stimüle etmektedir (234). Tuğtepe ve ark.'nın

(235) ratlarda yaptıkları bir çalışmada, kronik reflü özofajitteki özofageal düz kas reaktivitesini değerlendirmek için reseptör aracılı ve reseptör aracılı olmayan mekanizmaları kullandılar. Histopatolojik olarak reflü özofajit oluşturulan olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serotonine karşı düz kasın relaksasyon yanıtında anlamlı azalma saptanmıştır. Bu çalışma ile kronik GÖR'nün rat özofageal düz kas kontraktile üzerine olan etkisi in vitro olarak tanımlanmış olup reseptör (karbakol ve serotonin) ve reseptör aracılı olmayan (KCL) özofageal düz kas reaktivitesinin kronik reflü özofajitte bozulmuş olduğu, serotonine karşı bozulmuş bir relaksasyon yanıtı olduğu saptanmıştır.

Özofagus atrezili hastalarda anormal gastrik motilite GÖR semptomları için önemli bir predispozan faktördür. Tugay ve ark.'nın (236) Adriamisin ile indüklenen özofageal atrezili rat modelinde gastrik düz kas kontraktilesindeki değişikliği inceledikleri in vitro bir çalışmada Adriamisin ile indüklenen özofageal atrezili grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gastrik düz kasın serotoninin indüklediği kontraktileye cevabının azalmış olduğu görülmektedir. Gastrik sintigrafi, manometri ve elektrogastrografi gibi çalışmalar ile özofagus atrezisi nedeniyle opere edilen hastaların postoperatif uzun dönem izlemlerinde gecikmiş gastrik boşalmanın sık olduğu gösterilmektedir (237). Bununla beraber gecikmiş gastrik boşalma yetersiz gastrik müsküler kontraksiyon ile ilintili olabileceği düşünülmektedir. Cox ve ark. ratta serotoninin indüklediği kontraktilenin intrasellüler kalsiyum salınımı ve fosfoinozid hidrolizi stimülasyonu olmaksızın protein kinaz C aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (238).

Sharma ve ark. (239) yaptıkları çalışmada kemiricilerde 5-HT'nin gastrik boşalmayı geciktirdiği ve 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin gastrik boşalmayı arttırdığını saptamışlardır. Gershon ve Tack (240) 5-HT'nin taşıyıcılar ile hücrelerin içerisine alınıp hızla inaktif hale getirilip salınmaları nedeniyle 5-HT miktarının ölçümünün zor olduğunu saptamışlardır.

Kemirici ICH'sinde 5-HT₂, 5-HT₃ ve 5-HT₄ tanımlanmıştır. Kemirici ICH bir grup 5-HT reseptörü eksprese eder. ICH 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleri gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde etkili olabilmektedir. 5-HT_{2B} reseptörleri ICH oluşumu ve çoğalmasını düzenler.

ICH sayısı, hücre kaybında etkili olan faktörler ve hayatta kalım, trofik ve büyüme faktörleri arasındaki dengeye bağlıdır. İn vitro olarak ICH'nde eksprese edilen 5-HT_{2B} reseptörlerinin aktivasyonu, ICH proliferasyonunu in vivo olarak arttırmaktadır. Taharayıl ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada, ICH erişkin ratta çoğalmakta ve 5-HT_{2B} reseptör aktivasyonu in vivo olarak artmış ICH proliferasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bundan dolayı nöronlardaki veya diğer hücre tiplerindeki 5-HT_{2B} reseptörlerindeki kayıp ICH ağındaki gelişimi etkileyebilir ve 5-HT'nin hedeflenmesi ICH ağını korumada faydalı olabilir veya hasarlanma sonrası ICH ağının onarımında faydalı olabilir.

İnsan barsağındaki düz kaslar ve enterik nöronlar çeşitli 5-HT reseptör alt tipini eksprese eder. 5-HT₇ reseptör aktivasyonu düz kas relaksasyonuna neden olurken 5-HT_{2B} reseptörleri artmış kas aktivitesi ile beraberdir. 5-HT₄ reseptörü düz kasın inhibisyon ve aktivasyonunda etkilidir.

5-HT enterokromafin ve enteroendokrin hücrelerinden salgılanan birçok gastrointestinal hormondan biridir. Bu hormonların kendilerine ait ve ortak fonksiyonları mevcuttur, dolayısıyla birbirleri arasında uyum içerisinde ve birbirlerinin yedeği olarak görev yapabilmektedirler. Ayrıca gastrointestinal yolun adaptasyona ve dış ortamdaki değişikliklere uyum sağlama yeteneği mevcuttur. Bu özelliklere zıt olarak 5-HT çeşitli hastalık grupları için faydalı bir belirteçtir.

Bizim çalışmamızda Grup 1A ve grup 2A, grup 2A ve grup 2B arasında 5HT_{2A} değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.023, p=0.007). Grup 1A ve grup 1B, grup 1B ve grup 2B arasında 5HT_{2A} değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla p=0.113, p=0.837). Grup 1A ve grup 1B, grup 2A ve grup 2B arasında 5HT_{3A} değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.006, p=0.007). Grup 1A ve grup 2A, grup 1B ve grup 2B arasında 5HT_{3A} değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu (sırasıyla p=0.35, p=0.252).

Gastroözofageal reflü tedavisinde en sık uygulanan yöntem olan Nissen fundoplikasyonu sonrası en sık komplikasyonlardan birisi erken dönem gelişen

disfajidir. Disfaji postoperatif 2. haftada tepe seviyesine ulaşır ve 6. haftada gerileyerek normale döner. Disfajinin etiyojisi kesin olarak belli değildir, nedeninin operasyon sonrası geçici ödem veya özofageal hipomotilite olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan bazı manometrik çalışmalarda operasyon sonrası özofagusta hipomotilite geliştiği bildirilmektedir. Ancak bu çalışmalar kesin etiyojik bir açıklama getirememektedir.

İnterstitiyel Cajal hücreleri intestinal sistemin pacemaker hücreleridir. Bu hücreler otonom sinir sisteminden bağımsız olarak çalışarak intestinal sistemde motilite oluşturabilmektedirler. Cajal hücreleri ile ilgili son dönem bildirilerde de Cajal hücre yüzeyinde serotonin reseptörlerinin bu motilite oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile gastroözofageal reflü, Nissen fundoplikasyonu ve özofagus diseksiyonunun intestinal sistem pacemaker hücreleri üzerindeki etkinliğinin araştırıldı. Elde edilen verilerin karşılaştırılması ile fundoplikasyonun özofagus pacemaker hücrelerine etkileri ayrı ayrı değerlendirildi.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Nissen fundoplikasyonu sonrası erken dönemde gelişen disfajinin nedeni açıklanamamıştır. Bu çalışma ile intestinal sistem pacemaker hücreleri üzerinde operasyonun herhangi bir etkisinin olup olmadığının araştırılması literatürde bir ilk olacaktır. Eğer bir etki görülürse bundan sonra bunun düzeltilebilmesi veya operasyon sırasında engellenebilmesi için değişik yollar aranabilecektir.

Sonuç olarak çalışmamızda postfundoplikasyon erken dönem disfajinin etkisinin değerlendirilmesi için yapılan histopatolojik çalışmada ICH sayısında azalma saptanmakla beraber 5-HT_{2A} ve 5-HT_{3A} sayısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ICH sayısında azalma ve ICH'nin ekprese ettiği serotonin reseptörlerinin sayısında saptanan değişikliklerin birbirleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

VI. SONUÇ

İnterstisyel Cajal hücreleri intestinal pacemaker hücreleridir. Bu hücreler intestinal sistemde motilite oluşturabilmektedir. Çalışmamızda fundoplikasyon sonrasında motilite bozukluğuna neden olabilecek disfaji ile ilintili olarak ICH seviyesinde azalmanın saptandığına dair sonuçlar elde edilmiştir. Fundoplikasyon sonrasında motilite değişikliğine neden olabilecek disfaji ile ilintili olarak 5HT_{2A} ve 5HT_{3A} seviyelerinde anlamlı değişikliklerin saptanmadığı görülmüştür.

Özellikle Nissen fundoplikasyonu sonrası gastro-özofageal bileşkedeki Cajal hücre sayısının anlamlı olarak azalmasının bu bölgede oluşturulan sıkı sargıdan ve kısa gastrik damarların bağlanmasından etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Gastroözofageal reflü tedavisinde en sık kullanılan Nissen fundoplikasyonu sonrası erken dönemde gelişen disfajinin etiyolojisi olarak düşünülen operasyon sonrası geçici ödem veya özofageal hipomotilitenin oluşmasında ICH, ICH sayısında azalma ve ICH'nin eksprese ettiği serotonin reseptörlerinin sayısında saptanan değişikliklerin birbirleriyle ilişkisinin netlikle değerlendirilebilmesi için daha ileri çalışmaların gerekli olabileceği düşünülmektedir.

VII. ÖZET:

Post-fundoplikasyon erken dönem disfajinin interstisyel Cajal hücreleri ile ilişkisi

Gastroözofageal reflü tedavisinde en sık uygulanan yöntem olan Nissen fundoplikasyonu sonrası en sık komplikasyonlardan birisi erken dönem gelişen disfajidir. Disfajinin etiyojisi kesin olarak belli değildir, nedeninin operasyon sonrası geçici ödem veya özofageal hipomotilite olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan bazı manometrik çalışmalarda operasyon sonrası özofagusta hipomotilite geliştiği bildirilmektedir. Ancak bu çalışmaların kesin etiyojistik bir açıklama getirememesi bizi konuyu araştırmaya yöneltmiştir. Bu çalışmada deneysel modelde gastroözofageal reflü , Nissen fundoplikasyonu ve özofagus disseksiyonunun intestinal sistem pacemaker hücreleri üzerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma deney ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen, Wistar albino cinsi, 16 erişkin erkek ratlar üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar, çalışma grubu 9 rat, kontrol grubu 7 rattan oluşmak üzere randomize olarak 2 gruba ayrıldı . Birinci gruba operasyonun özofagus üzerindeki etkinliğinin araştırılması için Nissen fundoplikasyonu operasyonu uygulandı. İkinci grup hiçbir işlem uygulanmayan kontrol grubu olarak değerlendirildi. Disfaji yaklaşık 2. haftada pik yaptığı için bu süre sonunda denekler sakrifiye edilerek özofaguslar ve özofago-gastrik bileşkeler patolojik inceleme için çıkartıldı. Patolojik inceleme esnasında bu gruplar da kendi içlerinde iki eşit gruba ayrıldı.

Histopatolojik olarak alınan kesitlerde interstisyel Cajal hücreleri, 5-HT_{2A} ve 5-HT_{3A} dağılımları incelendi.

Sonuçta gastro-intestinal sistemin pacemaker hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinin sayıca miktarının azalmasının post-fundoplikasyon olgularında erken dönem disfajiye etkisi olabileceği düşünülmüştür. İnterstisyel Cajal hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirmede aracı olan ve gastrointestinal sistemde bireysel olarak da fonksiyon gören 5-HT_{2A} ve 5-HT_{3A} dağılımlarında belirgin farklılık bulunmaması konu hakkında ileri araştırmaların gerekli olduğunu göstermektedir.

Bu bulguların özellikle post-fundoplikasyon olgularında erken dönem disfajinin yönetiminde tedaviye yönelik katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation of the relation between interstitial cells of Cajal and early dysphagia of post-fundoplication

Early dysphagia is one of the most frequent complications after Nissen fundoplication which the most applied procedure in gastroesophageal reflux. The etiology of dysphagia is obscure; the reason is thought to be postoperative temporary edema or esophageal hypomotility. Postoperative esophageal hypomotility have been developed in some of the manometrical studies. However since the recent studies could not illuminate the etiology of the esophageal physiopathology, the underlying mechanism needs to be elucidated. In the present study, we aimed to investigate the effectiveness of Nissen fundoplication and dissection of esophagus to the pacemaker cells of intestinal system in an experimental model.

The study was performed with 16 adult male Wistar albino rats, weighing 25-350 gram. Rats were randomly assigned as the study group (n=9 rat) and the control group (n=7 rat). Nissen fundoplication is performed to the study group to evaluate the efficacy of the operation at the esophagus. No procedure was applied to the control group. Since dysphagia is developed at the 2nd week, the rats were sacrificed at the second week. Specimen was obtained from esophagus and esophagogastric junctions for the pathological examinations. Study groups were further divided to equal subgroups for pathological examinations which were performed to identify the distribution of interstitial cells of Cajal, 5-HT_{2A} and 5-HT_{3A} at the specimens.

In conclusion, the reduction of the number of Cajal interstitial cells which are the pacemaker cells of gastrointestinal system may be effective at the early dysphagia that occurs at the period of postfundoplication procedures. The distribution of 5-HT_{2A} and 5-HT_{3A} that are mediators to interstitial Cajal cell functions did not assign a significant difference between the study groups that requires further investigations. We believe that present data could be helpful in the

management of the treatment of dysphagia that occurs at the early period of postfundoplication.

IX. KAYNAKLAR:

1. Georgeson Keith E., Topuzlu Tekant G. Gastroesophageal reflux disease. In: Grosfeld Jay L., O'Neill Jr. James A.,eds. Pediatric Surgery, 6th edition. Philadelphia: Mosby, 2006:1120-128
2. Başaklar A.C., Gastro-özofajial reflü, akalazyza, özofagus stenozu ve kısa özofagus, Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006 ,Cilt I, Sayfa 369
3. Önen A. Çocuk Cerrahisi ve Çocuk Ürolojisi. Gastro-özofageal reflü. 1.baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2006:133-142
4. Gülşen M, Dağalp K: Kıt'a hekimliği, GATA Basımevi, Ankara, 2002
5. Telatar H, Şimşek H: Gastroenteroloji, Hekimler yayın birliği, Ankara, 1993
6. Eastwood GL, Avunduk C: Manual of gastroenterology, 2th. ed., Little Brown and company, New York, 1994.
7. Spiro H.M: Clinical gastroenterology, 4 th ed., Mc Graw-Hill, Inc, New York, 1993
8. Yamada T: Textbook of gastroenterology, Lippincott Williams and Wilkins, New York, 1999 (on CD)
9. Hunter JG, Smith CD, Branum GD, Waring JP, Trus TL, Cornwell M et al. Laparoscopic fundoplication failures: patterns of failure and response to fundoplication revision. Ann Surg 1999;230:595-606
10. Soper N, Dunnegan D. Anatomic fundoplication failure after laparoscopic antireflux surgery. Ann Surg 1999;229:669-77
11. Horgan S, Pohl D, Bogetti D, Eubanks T, Pelligrini C. Failed antireflux surgery: what have we learned from reoperations? Arch Surg 1999;134:809-17
12. Watson DI, Baigrie RJ, Jamieson GG. A learning curve for laparoscopic fundoplication . Definable, avoidable, or a waste of time? Ann Surg 1996;224:198-203
13. Low DE, Mercer CD, James EC, Hill LD. Post Nissen syndrome. Surgery 1988;167:1-5

14. Watson DI, Jamieson GG, Mitchell PC, Devitt PG, Britten-Jones R. Stenosis of the esophageal hiatus following laparoscopic fundoplication. *Arch Surg* 1995;130:1014-16
15. Polk HC Jr. Fundoplication for reflux esophagitis: misadventures with the operation of choice. *Ann Surg* 1976;183:645-52
16. De Meester TR, Johnson LF, Kent AH. Evaluation of current operations for the prevention of gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 1974;180:511-25
17. Kent AH. Current operations for the prevention of gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 1975;50:123-30
18. Low DE. Management of the problem patient after antireflux surgery. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:371-89
19. Gill RC, Bowes KL, Murphy PD, Kingman YJ. Esophageal motor abnormalities in gastroesophageal reflux and effects of fundoplication. *Gastroenterology* 1986;91:364-9
20. Lundell L, Myers JC, Jamieson GG. The effect of antireflux operations on lower oesophageal sphincter tone and postprandial symptoms. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:725-31
21. Ireland AC, Holloway RH, Toouli J, Dent J. Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication. *Gut* 1993;34:303-8
22. Farrell TM, Smith CD, Metreveli RE, Richardson WS, Johnson AB, Hunter JG. Fundoplications resist reflux independent of in vivo anatomic relationships. *Am J Surg* 1999;177:107-10
23. Mason RJ, DeMeester TR, Lund RJ, Peters JH, Crookes P, Ritter M et al. Nissen fundoplication prevents shortening of the sphincter during gastric distension. *Arch Surg* 1997;132:719-26
24. Cox MR, Franzi SJ, Martin CJ. The effect of fundoplication on the motility of the canine lower esophageal sphincter. *Aus N Z J Surg* 2000;70:68-72
25. Tew S, Jamieson GG, Holloway RH, Ferguson S, Tew P. A prospective study of the effect of fundoplication on primary and secondary peristalsis in the esophagus. *Dis Esophagus* 1997;10:247-52

26. Vassilikis JS, Xynos E, Kasapidis P, Chrysos E, Mantides A, Nicolopoulos N. The effect of floppy Nissen fundoplication on esophageal and gastric motility in gastroesophageal reflux. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:608-16
27. Baigrie RJ, Watson DI, Myers JC, Jamieson GG. Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication in patients with disordered preoperative peristalsis. *Gut* 1997;40:381-5
28. Ortiz Escnadell A, Martinez de Haro LF, Parilla Paricio P, Aguayo Albasini JL, Garcia Marcilla JA, Morales Cuenca G. Surgery improves defective oesophageal persitalsis in patients with gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1991;78:1095-7
29. Kahrilas PJ, Wu S, Lin S, Pouderoux P. Attenuation of the esophageal shortening during peristalsis with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1995;109:1818-25
30. Kahrilas PJ, Lin S, Spiess AE, Brasseur JG, Joehl RJ, Manka M. Impact of fundoplication on bolus transit across esophagogastric junction. *Am J Physiol* 1998;275:G1386-93
31. Lin S, Brausser JG, Pouderoux P, Kahrilas PJ. The phrenic ampulla: distal esophagus or potential hiatus hernia? *Am J Physiol* 1995;268:G320-7
32. Mathew G, Watson DI, Myers JC, Holloway RH, Jamieson GG. Oesophageal motility before and after laparoscopic Nissen fundopliaction. *Br J Surg* 1997;84:1465-9
33. Staff D, Saeian K, Massey BT, Shaker R, Hogan WJ. Post-fundoplication dysphagia: abnormal Ramp (intrabolus) pressure provides substantiation of a 'tight wrap' *Gastroenterology* 1998;114:A294(Abstract)
34. Winshap DH, Zboralske FF. The esophageal propulsive force: esophageal response to acute obstruction. *J Clin Invest* 1967;46:1391-401
35. Mittal RK, Ren J, McCallum RW, Shaffer HA Jr, Sluss J. Modulation of feline esophageal contractions by bolus volume and outflow obstruction. *Am J Physiol* 1990;258:G208-15
36. Franzi JR, Martin CJ, Cox MR, Dent J. Response canine lower esophageal sphincter relaxation to gastric distention. *Am J Physiol* 1990;259:G380-5

37. Martin JC, Patriokos J, Dent J. Abolition of gas reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation by vagal blockade in the dog. *Gastroenterology* 1986;91:890-6
38. Pope CE. The quality of life following antireflux surgery. *World J Surg* 1992;16:355-8
39. Rantanen TK, Halme TV, Loustarinen MES, Karhumaki L, Kononen EO, Isolauri JO. The long term results of open antireflux surgery in a community-based health care centre. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1777-81
40. Perdakis G, Hinder RA, Lund RJ, Raiser F, Katada N. Laparoscopic Nissen fundoplication: where do we stand? *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:17-21
41. Perdakis G, Hinder RA, Wetscher GJ. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 1996;9:272-7
42. Nissen R. Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxoesophagitis. *Schweiz Med Wochenschr (Beiheft)* 1956;86:590-2
43. DeMeester TR, Stein HJ. Minimizing the side effects of antireflux surgery. *World J Surg* 1992;16:335-6
44. DeMeester TR, Bonavani L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1986;204:9-20
45. Donahue PE, Samelson S, Nyhus LM, Bombeck CT. The floppy Nissen fundoplication. Effective long-term control of pathologic reflux. *Arch Surg* 1985;120:663-8
46. Heikkinen TJ, Haukipuro K, Koivukangas P, Sorasto A, Autio R, Sodervik H et al. Comparison of costs between laparoscopic and open Nissen fundoplication: a prospective randomized study with a 3-month follow up. *J Am Coll Surg* 1999;188:368-76
47. Laine S, Rantala A, Gullischen R, Ovaska J. Laparoscopic vs conventional Nissen fundoplication. A prospective randomized study. *Surg Endosc* 1997;11:441-4
48. Bais JE, Baertelsman JFWM, Bonjer HJ, Cuesta MA, Go PM, Klikenberg Knol EC et al. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: randomized clinical trial. *Lancet* 2000;355:170-4

49. Luostarinen MES, Isolauri JO. Surgical experience improves the long-term results of Nissen fundoplication. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:117-20
50. Watson DI, Jamieson GG, Pike GK, Davies N, Richardson M, Devitt PG. Prospective randomized double-blind trial between laparoscopic Nissen fundoplication and anterior partial fundoplication. *Br J Surg* 1999;86:123-30
51. Lundell L, Abrahamsson H, Ruth M, Rydberg L, Lonroth H, Olbe L. Long-term results of a prospective randomized comparison of total fundic wrap (Nissen-Rosetti) or semifundoplication (Toupet) for gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1996;83:830-5
52. Rydberg L, Ruth M, Lundell L. Mechanism of action of antireflux procedures. *Br J Surg* 1999;86:405-10
53. Horvath KD, Jobe BA, Herron DM, Swanstrom LL. Laparoscopic Toupet fundoplication is an inadequate procedure for patients with severe reflux disease. *J Gastrointest Surg* 1999;3:583-91
54. Franzen T, Boström J, Tibbling Grahn L, Johansson K. Prospective study of symptoms and gastro-oesophageal reflux 10 years after posterior partial fundoplication. *Br J Surg* 1999;86:956-60
55. Watson A, Jenkinson LR, Ball CS, Barlow AP, Norris TL. A more physiological alternative to total fundoplication for the surgical correction of resistant gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1991;78:1088-94
56. Aye RW, Mazza DE, Hill LD. Laparoscopic Hill repair in patients with abnormal motility. *Am J Surg* 1997;173:379-82
57. Watson DI, Mathew G, Pike GK, Baigrie RJ, Jamieson GG. Efficacy of anterior, posterior and total fundoplication in an experimental model. *Br J Surg* 1998;85:1006-9
58. Richardson WS, Hunter JG. The 'floopy' Nissen fundoplication is a completely competent antireflux valve. *Surg Endosc* 1999;13:142-5
59. Thor KB, Silander T. A long-term randomized prospective trial of the Nissen procedure versus a modified Toupet technique. *Am Surg* 1989;210:719-24
60. Rydberg L, Ruth M, Abrahamsson H, Lundell L. Tailoring antireflux surgery: a randomized clinical trial. *World J Surg* 1999;23:612-18

61. Luostarinen MES, Isoulari JO. Randomized trial to study the effect of fundic mobilization on long-term results of Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1999;86:614-18
62. Luostarinen MES, Koskinen MO, Isoulari JO. Effect of fundal mobilisation in Nissen-Rosetti fundoplication on oesophageal transit and dysphagia. A prospective randomised trial. *Eur J Surg* 1996;162:37-42
63. Hunter JG, Swanstrom LL, Waring JP. Dysphagia after laparoscopic antireflux surgery. The impact of operative technique. *Am Surg* 1996;83:1284-7
64. Watson DI, Jamieson GG. Antireflux surgery in the laparoscopic era. *Br J Surg* 1998;85:1173-84
65. Devitt PG, Watson DI, Kennedy A, Game PA, Jamieson GG. Posterior versus anterior hiatal repair during laparoscopic Nissen fundoplication: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Surg* 1999;69(Suppl):A57-8 (Abstract)
66. Gotley DC, Smithers BM, Rhodes M, Menzies B, Branicki FJ, Nathanson L. laparoscopic Nissen fundoplication-200 consecutive cases. *Gut* 1996;38:487-91
67. Anvari M, Allen C, Borm A. Laparoscopic Nissen fundoplication is a satisfactory alternative to long-term omeprazole therapy. *Br J Surg* 1995;82:938-42
68. O' Reilly MJ, Mullins SG, Saye WB, Pinto SE, Falkner PT. Laparoscopic posterior partial fundoplication: analysis of 100 consecutive cases. *J Laparoendosc Surg* 1996;6:141-50
69. Civello IM, Brisinda G, Sganga G, De Fazio S, Maria G, Crucitti F. Modified Hill operation vs Nissen fundoplication in the surgical treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Hepatogastroenterology* 1997;44:380-6
70. Hill LD, Kraemer SJM. Does modern technology belong in gastro-intestinal surgery? A step from subjective perception to objective information. *World J Surg* 1992;16:341-2
71. Del Genio A, Izzo G, Di Martino N, Maffettone V, Landolfi V, Martella A et al. Intraoperative esophageal manometry: our experience. *Dis Esophagus* 1997;10:253-61

72. Puglionisi A, Asole F, Clemente G, Villani A. Effectiveness of intraoperative LES pressure measurements during Nissen-Rosetti fundoplication. *Ital J Surg Sci* 1984;14:91-6
73. Rayner CK, Smout AJPM, Sun WM, Russo A, Semmler J, Sattawatthamrong Y et al. Effects of hyperglycemia on cortical response to esophageal distension in normal subjects. *Dig Dis Sci* 1999;44:279-85
74. Holloway RH, Tippet MD, Horowitz M, Maddox AF, Moten J, Russo A. Relationship between esophageal motility and transit in patients with type I diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3150-7
75. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern MK, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91:897-904
76. Schoeman MN, Holloway RH. Integrity and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995;36:499-504
77. Pai CG. Secondary oesophageal peristalsis in gastro-oesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:30-4
78. Gotley DC, Smithers BM, Menzies B, Branicki FJ, Rhodes M, Nathason L. Laparoscopic Nissen fundoplication and postoperative dysphagia-can it be predicted? *Ann Acad Med Singapore* 1996;25:646-9
79. Watson DI, Foreman D, Devitt PG, Jamieson GG. Preoperative endoscopic grading of esophagitis versus outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1997;92:222-5
80. Patti MG, Goldberg HI, Arcerito M, Bortolasi L, Tong J, Way LW. Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. *Am J Surg* 1996;171:182-6
81. McLauchlan G. Oesophageal reflux testing and antireflux surgery. *Br J Surg* 1996;83:1684-8
82. Katzka D. Motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:905-15
83. Spivak H, Lelcuk S, Hunter JG. Laparoscopic surgery of the gastroesophageal junction. *World J Surg* 1999;23:356-67

84. Anvari M, Allen C. Esophageal and lower esophageal sphincter pressure profiles 6 and 24 months after laparoscopic fundoplication and their association with postoperative dysphagia. *Surg Endosc* 1998;12:421-6
85. Beckingham IJ, Cariem AC, Bornman PC, Callanan MD, Louw JA. Oesophageal dysmotility is not associated with poor outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1998;85:1290-3
86. Mughal MM, Bancewicz J, Marples M. Oesophageal manometry and pH recording does not predict the bad results of Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1990;77:43-5
87. Kim CH, Hsu JJ, O'Connor MK, Weaver AL, Brown ML, Zinsmeister AR. Effect of viscosity on oropharyngeal and esophageal emptying in man. *Dig Dis Sci* 1994;39:189-92
88. Doooley CP, Di Lorenzo C, Valenzuela JE. Esophageal function in humans. Effects of bolus consistency and temperature. *Dig Dis Sci* 1990;35:167-72
89. Sears VWJr, Castell JA, Castell DO. Comparison of effects of upright versus supine body position and liquid versus solid bolus on oesophageal pressures in normal humans. *Dig Dis Sci* 1990;35:857-64
90. Kjellen G, Svedberg JB. Solid-bolus passage in patients with pathological oesophageal acid clearing. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:183-7
91. Holloway RH, Lange RC, Plankey MW, McCallum RW. Detection of esophageal motor disorders by radionucleid transit studies. A reappraisal. *Dig Dis Sci* 1989;34:905-12
92. O'Connor MK, Byrne PJ, Keeling P, Hennessy TP. Esophageal scintigraphy; applications and limitations in the study of esophageal disorders. *Eur J Nucl Med* 1988;14:131-6
93. Shay SS, Egli D, McDonald C, Johnson LF. Gastric emptying of solid food in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1987;92:459-65
94. Viljakka M, Saali K, Koskinen M, Karhumaki L, Kossi J, Luostarinen M et al. Antireflux surgery enhances gastric emptying. *Arch Surg* 1999;134:18-21
95. Maddern GJ, Jamieson GG. Fundoplication enhances gastric emptying. *Ann Surg* 1985;201:296-9

96. Lundell LR, Myers JC, Jamieson GG. Delayed gastric emptying and its relationship to symptoms of 'gasbloat' after antireflux surgery. *Eur J Surg* 1994;160:161-6
97. Wo JM, Trus TL, Richardson WS, Hunter JG, Branum GD, Mauren SJ et al. Evaluation and management of postfundoplication dysphagia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2318-22
98. Patti MG, Arcerito M, Feo CV, De Pinto M, Tong J, Gantert W et al. An analysis of operations for gastroesophageal reflux disease: identifying the important technical elements. *Arch Surg* 1998;133:600-7
99. Breumelhof R, Fellinger HW, Vlasbom V, Jansen A, Smout AJ. Dysphagia after Nissen fundoplication. *Dysphagia* 1991;6:6-10
100. Ellingson TL, Kozarek RA, Gelfand MD, Botoman AV, Patterson DJ. Iatrogenic achalasia. A case series. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:96-9
101. Parilla P, Agayo JL, Martinez De Haro L, Ortiz A, Martinez DA, Morales G. Reversible achalasia-like motor pattern of esophageal body secondary to postoperative strictures of gastroesophageal junction. *Dig Dis Sci* 1992;37:1781-4
102. Kamolz T, Bammer T, Pointner R. Predictability of dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 2000;95:408-14
103. Watson DI, Jamieson GG, Baigrie RJ, Mathew G, Devitt PG, Game PA et al. Laparoscopic surgery for gastro-oesophageal reflux: beyond the learning curve. *Br J Surg* 1996;83:1284-7
104. Waring JP. Postfundoplication complications: prevention and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:1007-19
105. Gaudric M, Sabatte JM, Artru P, Chaussade S, Couturier D. Results of pneumatic dilatation in patients with dysphagia after antireflux surgery. *Br J Surg* 1999;86:1088-91
106. Skinner DB. Surgical management after failed antireflux operation. *World J Surg* 1992;16:359-63
107. Lundell L, Abrahamsson H, Ruth M, Sandberg N, Olbe LC. Lower esophageal sphincter characteristics and esophageal acid exposure following

- partial or 360° fundoplication: results of a prospective, randomized, clinical study. *World J Surg* 1991;15:115-21
108. Cajal SR . *Histologie du syst`eme nerveux de l'homme et des vert`ebr`es* (Abstract). 1911; 2: 891–942. Maloine, Paris
 109. Cajal SR. *Sur les ganglions et plexus nerveux d'intestin* (Abstract). *CR Soc Bio* 1893; 5:217-23
 110. Huizinga JD. 1998. Neural injury, repair, and adaptation in the GI tract. IV pathophysiology of GI motility related to interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol* 275:G381-G386
 111. Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995;373:347–349
 112. Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden JM, Rumessen JJ. Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 1997; 18:393–403
 113. Sanders KM, Koh SD & Ward SM. Organization and electrophysiology of interstitial cells of Cajal and smooth muscle cells in the gastrointestinal tract. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 4th edn, ed. Johnson LR, pp. 2006;533–576. Elsevier Press, San Diego
 114. Ward SM, Sanders KM: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001, 281:G602-611
 115. Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res* 2003; 39: 137-161
 116. Long QL, Fang DC, Shi HT, Luo YH. Gastro-electric dysrhythm and lack of gastric interstitial cells of cajal. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1227-1230
 117. Fausone-Pellegrini M S, Thuneberg L. Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microsc. Res. Tech.* 1999; 47(4): 248-266
 118. Fausone Pellegrini M S, Cortesini C, Romagnoli P. Sull'ultrstruttura della tunica muscolare della porzione cardiaca dell'esofago e dello stomaco umano

- con particolare riferimento alle cosiddette cellule interstiziali del Cajal. Arch It Anat Embriol, 1977; 82: 157-177
119. Imaizumi M, Hama K. An electromicroscopic study on the interstitial cells of the gizzard in the love bird (*uroloncha domestica*). Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1969; 97: 351-357
 120. Stach W. Der Plexus Entericus Extremus des Dickdarmes und seine Beziehungen zu den Interstitiellen Zellen (Cajal) Z Mikosk Anat Forsch, 1972; 85: 245-272
 121. Duchon G, Henderson R, Daniel E E. Circular muscle layers in the small intestine. Int. Symp. Gastrointest, 1973; 635-646
 122. Yamamoto M. Electron microscopic studies on the innervation of the smooth muscle and the interstitial cell of Cajal in the small intestine of the mouse and bat. Arch Histol Jpn, 1977; 40: 171-201
 123. Roman C, Gonella J, Niel J P, Condamin M, Miolan J P. Effects de la stimulation vagale et de L' adrenaline sur la musculature lisse du bas oesophage du chat (Abstract). Inserm, 1975; 50: 415-422
 124. Thuneberg L, Rumessen J J, Mikkelsen H B. Interstitial cells of Cajal- an intestinal impulse generation and conduction system? Scand J Gastroenterol 1982; 71: 143-144
 125. Lammie A, Drobnjak M, Gerald W, Saad A, Cote A, Cordon-Cardo C. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. J Histochem Cytochem 1994; 42(11):1417-1425
 126. Rumessen JJ, Thuneberg L. Pacemaker cells in the gastrointestinal tract: interstitial cells of Cajal. Scand J Gastroenterol Suppl. 1996;216:82-94
 127. Faussone-Pellegrini MS & Cortesini C. Ultrastructural features and localization of the interstitial cells of Cajal in the smooth muscle coat of human esophagus. J bmicrosc Cytol Patol.1985; 17, 187-197
 128. Torihashi S, Horisawa M & Watanabe Y. c-Kit immunoreactive interstitial cells in the human gastrointestinal tract. J Auton Nerv Syst.1999;75, 38-50
 129. Hagger R, Gharaie S, Finlayson C & Kumar D. Distribution of the interstitial cells of Cajal in the human anorectum. J Auton Nerv Syst.1998; 73, 75-79

130. Hanani M, Farrugia G & Komuro T .Intercellular coupling of interstitial cells of Cajal in the digestive tract. *Int Rev Cytol.*2005; 242, 249–282
131. Komuro T, Seki K, Horiguchi K. Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Arch Histol Cytol* 1999; 62(4):295-316
132. Young HM, Ciampoli D, Southwell BR & Newgreen DF).Origin of interstitial cells of Cajal in the mouse intestine. *DevBiol.* 1996;180, 97–107
133. Lecoin L,Gabella G & Le Douarin N. Origin of the c-kit-positive interstitial cells in the avian bowel. *Development.*1996; 122, 725–733
134. Torihashi S,Ward SM & Sanders KM .Development of c-Kit-positive cells and the onset of electrical rhythmicity in murine small intestine. *Gastroenterology.*1997; 112, 144–155
135. Ward S M, Kenton M S.Physiology and Pathophysiology of the Interstitial Cell of Cajal. *Am J Physiol Gastrointes Liver Physiol*, 2001;281:G602-G611
136. Hirst GDS, Suzuki H. Involvement of interstitial cells of Cajal in the control of smooth muscle excitability. *J Physiol* 2006; 576:651–652
137. Der-Silaphet T, Malysz J, Hagel S, Larry Arsenault A, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Gastroenterol* 1998;114:724-736
138. Brading AF & McCloskey KD. Mechanisms of disease:specialized interstitial cells of the urinary tract – anassessment of current knowledge. *Nat Clin Pract Urol.*2005; 2, 546–554
139. Piaseczna Piotrowska A, Rolle U, Solari V & Puri P. Interstitial cells of Cajal in the human normal urinary bladder and in the bladder of patients with megacystismicrocolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *BJU Int.* 2004; 94,143–146
140. Solari V, Piotrowska AP & Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol.* 2003; 170, 2420–2422
141. D’Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors.*Cancer Control* 2005; 12: 44-56

142. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. Failing deglutitive inhibition in primary esophageal motility disorders. *Gastroenterology* 1994; 106: 875-882
143. Metman EH, Debbabi S, Negreanu L. Troubles moteurs de l'oesophage, *Encyclopédie medico-chirurgicale*. Elsevier 2006;4: 1-19
144. Richter JE. Gastrooesophageal reflux disease. *Best Pract ResClin Gastroenterol* 2007; 21: 609-631
145. Dickens EJ, Edwards FR, Hirst GD. Selective knockout of intramuscular interstitial cells reveals their role in the generation of slow waves in mouse stomach. *J Physiol* 2001;531: 827-833
146. Shafik A, El-Sibai O, Shafik I, Shafik A. Electrooesophagogram in gastrooesophageal reflux disease with a new theory on the pathogenesis of its electric changes. *BMC Surg* 2004; 4: 13
147. Kayaalp S.O. , Serotonin Agonistleri ve Antagonistleri, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara, Feryal Matbaacılık, 1997;2773-2789
148. Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 3–14
149. Racke K, Schworer H. Regulation of serotonin release from the intestinal mucosa. *Pharmacol Res* 1991; 23: 13–25
150. Young HM, Furness JB. Ultrastructural examination of the targets of serotonin-immunoreactive descending interneurons in the guinea pig small intestine. *J Comp Neurol* 1995; 356: 101–14
151. Costa M, Brookes SJ, Steele PA, Gibbins I, Burcher E, Kandiah CJ. Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. *Neuroscience* 1996; 75:949–67
152. Tamir H, Theoharides T, Gershon M, Askenase P. Serotonin storage pools in basophil leukemia and mast cells: characterization of two types of serotonin binding protein and radioautographic analysis of intracellular distribution of (3H) serotonin . *J Cell Biol* 1982;93:638-47
153. Coleman J, Holliday M, Kimber I, Zsebo K, Galli S. Regulation of mouse peritoneal mast cell secretory function by stem cell factor, IL-3 or IL-4. *J Immunol* 1993; 150:556–62

154. Enerback L. Serotonin in human mast cells. *Nature* 1963;197: 610–1
155. Van Zwieten PA. Pathophysiological relevance of serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl. 3): S19–25
156. Vanhoutte PM, Cohen RA. The elusive role of serotonin in vascular function and disease. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 3671–4
157. Zhu JX, Wu XY, Owyang C, Li Y. Intestinal serotonin acts as a paracrine substance to mediate vagal signal transmission evoked by luminal factors in the rat. *J Physiol (Lond)* 2001; 530: 431–42
158. Kim D-Y, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2698–709
159. Hirst GDS, Edwards FR. Role of interstitial cells of Cajal in the control of gastric motility. *J Pharmacol Sci* 2004; 96:1–10
160. Liu M, Geddis MS, Wen Y, Setlik W, Gershon MD. Expression and function of 5-HT₄ receptors in the mouse enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G1148–63. Volume 19, Supplement 2, August 2007 5-HT receptors in the gut_ 2007
161. Glatzle J, Sternini C, Robin C et al. Expression of 5-HT₃ receptors in the rat gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2002; 123: 217–26
162. Poole DP, Xu B, Koh SL et al. Identification of neurons that express 5-hydroxytryptamine 4 receptors in intestine. *Cell Tissue Res* 2006; 325: 413–22
163. Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol* 1994; 480: 91–7
164. Thomsen L, Robinson TL, Lee JCF, Hughes MJG, Andrews DW, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med* 1998; 4: 848–51
165. Ward SM, Baker SA, de Faoite A, Sanders KM. Propagation of slow waves requires IP₃ receptors and mitochondrial Ca²⁺ uptake in canine colonic muscles. *J Physiol (Lond)* 2003; 549: 207–18
166. Sanders KM, Stevens R, Burke E, Ward SW. Slow waves actively propagate at submucosal surface of circular layer in canine colon. *Am J Physiol* 1990; 259: G25–63.

167. Pluja L, Alberti E, Fernandez E, Mikkelsen HB, Thuneberg L, Jimenez M. Evidence supporting presence of two pacemakers in rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G255–66.
168. Daniel EE. Communication between interstitial cells of Cajal and gastrointestinal muscle. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 118–22
169. Schultz T, Daniel V, Daniel EE. Does ICC pacing require functional gap junctions between ICC and smooth muscle in mouse intestine? *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15:129–38
170. Wang XY, Paterson C, Huizinga JD. Cholinergic and nitrenergic innervation of ICC-DMP and ICC-IM in the human small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15: 531–43
171. Iino S, Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal are functionally innervated by excitatory motor neurones in the murine intestine. *J Physiol* 2004; 556: 521–30
172. Ward SM, Morris G, Reese L, Wang XY, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate enteric inhibitory neurotransmission in the lower esophageal and pyloric sphincters. *Gastroenterology* 1998; 115: 314–29
173. Farrugia G, Szurszewski JH. Heme oxygenase, carbon monoxide, and interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* 1999; 47: 321–4
174. Miller SM, Farrugia G, Schmalz PF, Ermilov LG, Maines MD, Szurszewski JH. Heme oxygenase 2 is present in interstitial cell networks of the mouse small intestine. *Gastroenterology* 1998; 114: 239–44
175. Miller SM, Reed D, Sarr MG, Farrugia G, Szurszewski JH. Haem oxygenase in enteric nervous system of human stomach and jejunum and co-localization with nitric oxide synthase. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 121–31
176. Szurszewski JH, Farrugia G. Carbon monoxide is an endogenous hyperpolarizing factor in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 81–5
177. Thuneberg L, Peters S. Toward a concept of stretch-coupling in smooth muscle. I. Anatomy of intestinal segmentation and sleeve contractions. *Anat Rec* 2001; 262:110–24

178. Strege PR, Holm AN, Rich A et al. Cytoskeletal modulation of sodium current in human jejunal circular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;284: C60–6
179. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut* 2004; 53: 1520–35
180. Peters JA, Kelley SP, Dunlop JI, Kirkness EF, Hales TG, Lambert JJ. The 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor reveals a novel determinant of single-channel conductance. *Biochem Soc Trans* 2004; 32(Pt 3): 547–52
181. Pan H, Galligan JJ. 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptors mediate inhibition and facilitation of fast synaptic transmission in enteric neurons. *Am J Physiol* 1994; 266: G230–8
182. Prins NH, Van Haselen JFWR, Lefebvre RA, Briejer MR, Akkermans LMA, Schuurkes JAJ. Pharmacological characterization of 5-HT₄ receptors mediating relaxation of canine isolated rectum circular smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 1431–7
183. Liu M, Geddis MS, Wen Y, Setlik W, Gershon MD. Expression and function of 5-HT₄ receptors in the Mouse enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G1148–63
184. Malysz J, Donnelly G, Huizinga JD. Regulation of slow wave frequency by IP₃-sensitive calcium release in the murine small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G439–48
185. Streutker KJ, Colley EC, Hillsley K, Kelly SM, Hicks GA, Stead RH. 5-HT_{2B} receptors (5-HT_{2B}) are expressed on neurons and non-neuronal cells in the human gastrointestinal tract, rat colon and rat DRG (abstract). *Gastroenterology* 2006; 130: 227
186. Choi DS, Maroteaux L. Immunohistochemical localisation of the serotonin 5-HT_{2B} receptor in mouse gut, cardiovascular system, and brain. *FEBS Lett* 1996; 391: 45–51
187. Fiorica-Howells E, Maroteaux L, Gershon MD. 5-HT_{2B} receptors are expressed by neuronal precursors in the enteric nervous system of fetal mice and promote neuronal differentiation. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 861: 246

188. Wouters MM, Roeder JL, Strege PR, Gibbons SJ, Farrugia G. Proliferation of the interstitial cells of Cajal is induced by serotonin through 5-HT_{2B} receptors (abstract). *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 759
189. Bradley, P.B. ve ark.: Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine, *Neuropharmacol.* 1986, 254:563
190. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK; Pediatric Research Group. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy: a pediatric-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(6):569-572
191. Hassall E. Outcomes of fundoplication: causes for concern, newer options. *Arch Dis Child.* 2005;90(10):1047-1052
192. Rothenberg SS. The first decade's experience with laparoscopic Nissen fundoplication in infants and children. *J Pediatr Surg.* 2005;40(1):142-147
193. Fonkalsrud EW, Ashcraft KW, Coran AG, et al. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children: a combined hospital study of 7467 patients. *Pediatrics.* 1998;101(3, pt 1):419-422
194. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(18):2331-2338
195. Steven L. Lee, MD; Roman M. Sydorak, MD; Vicki Y. Chiu, MS; Jin-Wen Hsu, PhD; Harry Applebaum, MD; Philip I. Haigh, MD; Long-term Antireflux Medication Use Following Pediatric Nissen Fundoplication. *Arch Surg.* 2008;143(9):873-876
196. Lee SL, Shabatian H, Hsu JW, Applebaum H, Haigh PI. Hospital admissions for respiratory symptoms and failure to thrive before and after Nissen fundoplication. *J Pediatr Surg.* 2008;43(1):59-65
197. Goldin AB, Sawin R, Seidel KD, Flum DR. Do antireflux operations decrease the rate of reflux-related hospitalizations in children? *Pediatrics.* 2006;118(6):2326-2333
198. Gott JP, Polk HC Jr. Repeat operation for failure of antireflux procedures. *Surg Clin North Am* 1991;71:13-32

199. Barajas-Lopez C, Berezin I, Daniel EE, Huizinga JD. Pacemaker activity recorded in interstitial cells of Cajal of the gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1989; 257: C830–5
200. Ward SM, Beckett EA, Wang X, Baker F, Khoyi M, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *J Neurosci* 2000; 20:1393–403
201. Burns AJ, Lomax AE, Torihashi S, Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal mediate inhibitory neurotransmission in the stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:12008–13
202. Strege PR, Holm AN, Rich A et al. Cytoskeletal modulation of sodium current in human jejunal circular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;284:C60-6
203. Won KJ, Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 14913–8
204. Farrugia G, Lei S, Lin X et al. A major role for carbon monoxide as an endogenous hyperpolarizing factor in the gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8567–70
205. Vittal H, Farrugia G, Gomez G, Pasricha PJ. Mechanisms of disease: the pathological basis of gastroparesis – a review of experimental and clinical studies. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 336–46
206. He CL, Burgart L, Wang L et al. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology* 2000;118: 14–21
207. Lyford GL, He CL, Soffer E et al. Pancolonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut* 2002; 51: 496–501
208. Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(Suppl. 1): 54–63
209. Gibbons SJ, De Giorgio R, Pellegrini MS et al. Apoptotic cell death of human interstitial cells of Cajal. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:85–93
210. Mei F, Zhu J, Guo S et al. An agedependent proliferation is involved in the postnatal development of interstitial cells of Cajal in the small intestine of mice. *Histochem Cell Biol* 2009; 131: 43–53

211. Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992; 116: 369–75
212. Horvath VJ, Vittal H, Ordog T. Reduced insulin and IGF-I signaling, not hyperglycemia, underlies the diabetes-associated depletion of interstitial cells of Cajal in the murine stomach. *Diabetes* 2005; 54: 1528–33
213. Choi KM, Gibbons SJ, Roeder JL et al. Regulation of interstitial cells of Cajal in the mouse gastric body by neuronal nitric oxide. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 585–95
214. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2055–64. 64 e1-2
215. Wouters MM, Gibbons SJ, Roeder JL et al. Exogenous serotonin regulates proliferation of interstitial cells of Cajal in mouse jejunum through 5-HT_{2B} receptors. *Gastroenterology* 2007; 133: 897–906
216. Horvath VJ, Vittal H, Lorincz A et al. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2006; 130: 759–70
217. Daniel EE, Thomas J, Ramnarain M, Bowes TJ, Jury J: Do gap junctions couple interstitial cells of Cajal pacing and neurotransmission to gastrointestinal smooth muscle? *Neurogastroenterol Motil* 2001, 13:297-307
218. Liu LWC, Huizinga JD: Electrical coupling of circular muscle to longitudinal muscle and interstitial cells of Cajal in canine colon. *J Physiol* 1993, 470:445-461
219. Rumessen JJ, Mikkelsen HB, Thuneberg L: Ultrastructure of interstitial cells of Cajal associated with deep muscular plexus of human small intestine. *Gastroenterology* 1992, 102:56-68
220. Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H, Descarrps D, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ: Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology* 1996, 111:901-910
221. Thuneberg L: Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1982, 71:1-130

222. Shafik A, El-Sibai O, Shafik I, Shafik A:Electroesophagogram in gastroesophageal reflux disease with a new theory on the pathogenesis of its electric changes. *BMC Surgery* 2004;4-13
223. Midrio P, Alaggio R, Strojna A, et al. Reduction of interstitial cells of Cajal in esophageal atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.*, Post author corrections, 10 August 2010 doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dd9d40
224. Midrio P, Vanunucchi MG, Pieri L, et al. Delayed development of interstitial cells of Cajal in the ileum of a human case gastrochisis. *J Cell Mol Med* 2008;12:471-8.
225. De Lima M.A, Cabrine-Santos M, Tavares M.G, et al. Interstitial cells of Cajal in chagasic megaesophagus. *Annals of Diagnostic Pathology* 2008;271-74.
226. Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, et al. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol (London)* 1994;480:91-7.
227. Roberts C.G.P, Hummers L.K, Ravich W.J, et al. A case-control study of the pathology of oesophageal disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Gut* 2006; 55(12):1697-1703.
228. Khelif K, De Laet M.H, Chaouachi B, et al. Achalasia of cardia in Allgrove's (Triple A) Syndrome. *The American Journal of Surgical Pathology* 2003;27(5):667-672.
229. Fausson-Pellegrini M S, Cortesini C. Ultrastructural features and localization of interstitial cells of Cajal in smooth muscle coat of human esophagus. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1985;17:187-197
230. Tugay M, Yıldız F, Güvenç B, Haluk . Development changes esophageal smooth muscle reactivity: an in vitro study. *Pharmacological Research* 2003;48:473-478
231. Sanders KM, Ward SM, Daniel EE. ICC in neurotransmission: hard to swallow a lack of involvement. *Gastroenterology* 2002;122:1185-6

232. Cohen ML, Susemichel AD, Bloomquist W, Robertson DW. 5-HT₄ receptors in rat but not guinea pig rabbit or dog esophageal smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1994;25:1143-8
233. Ohia SE, Cheung YD, Bieger D, Triggle CR. Pharmacological profile of the 5-hydroxytryptamine receptor that mediates relaxation of rat oesophageal smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1992;23:649-58
234. Moumami C, Yang DC, Gullikson GW. 5-HT₄ receptor activation induces relaxation and associated cAMP generation in rat esophagus. *Eur J Pharmacol* 1992;216:47-52
235. Tugtepe H, Tugay M, Bozkurt S, et al. Esophageal smooth muscle reactivity is impaired in chronic reflux esophagitis by both receptor and non receptor mediated mechanisms. *Journal of Pediatric Surgery* 2007;42:641-646
236. Tugay M, Yıldız F, Utkan T, et al. Gastric smooth muscle contractility changes in the esophageal atresia rat model: an in vitro study. *Journal of Pediatric Surgery*. 2003;38(9):1366-1370
237. Romeo C, Bonanno N, Baldari S, et al: Gastric motility disorders in patients operated on for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: Long term evaluation. *J Pediatr Surg* 35:740-744, 2000
238. Cox DA, Blase DK, Cohen ML: Bradykinin and phorbol ester but not 5-HT_{2B} receptor activation stimulate phospholipase D activity in the rat stomach fundus. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 23:697-704, 1999
239. Sharma M, Rai K, Sharma SS, Gupta YK. Effect of antioxidants on pyrogallol-induced delay in gastric emptying in rats. *Pharmacology* 2000;60(2):90-96
240. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132(1):397-414