

آشالازی: مروری بر تجربیات و مطالعات انجام شده در غرب و ایران

جواد میکائیلی^۱، فرهاد اسلامی^۲، نرگس مهربانی^۲، الهام الهی^۲، رضا ملک زاده^۱.

استاد، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، بیمارستان دکتر علی شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران^۱
 پژوهشگر، کالج سلطنتی لندن، انگلستان^۲

پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، بیمارستان دکتر علی شریعتی، تهران، ایران^۳

چکیده

آشالازی یک اختلال حرکتی اولیه مری است که باعث اختلال در تخلیه مری می شود. تشخیص این بیماری بر اساس علائم بالینی است که توسط یافته های رادیولوژیک؛ آندوسکوپی و بررسی های مانومتری تأیید می شود. درمان های بسیاری برای آشالازی مطرح شده است در این مطالعه ما در سایت pubmed جستجو و مقالات اصیل و مروری را بررسی کردیم و در نهایت آخرین اطلاعات را راجع به این بیماری به ویژه در زمینه راه های گوناگون درمان و هم چنین تجربیات ایرانیان در درمان آشالازی را گزارش کردیم.

میوتومی به روش لاپاروسکوپی به همراه فوندوپلیکاسیون بهترین روش درمان جراحی آشالازی بوده، میزان موفقیت و پاسخ درمانی بالایی دارد، ولی هزینه میوتومی نسبت به سایر روش ها بیشتر و مدت زمان ریکاوری آن طولانی تر است. دیلاتاسیون مرحله ای اسفنکتر تحتانی مری با بالون (graded pneumatic dilation) یک جایگزین مناسب و کم خطر است. تزریق سم بوتولینوم به داخل اسفنکتر تحتانی مری (LES) قبل از انجام دیلاتاسیون ممکن است باعث افزایش میزان بهبود شود؛ هر چند این روش نیازمند مطالعات بیشتر است. به علت فقدان مطالعات کافی در رابطه با نقش استنت گذاری در درمان آشالازی در حال حاضر این روش پیشنهاد نمی شود. به طور خلاصه باید گفت روش جراحی انتخابی در درمان آشالازی میوتومی لاپاروسکوپی بوده و دیلاتاسیون با بالون می تواند جایگزین موثری به عنوان یک روش درمانی غیر جراحی باشد، که در اغلب بیماران آشالازی به عنوان اولین روش درمانی توصیه شود.

واژه های کلیدی: آشالازی، مری، اختلال حرکتی، درمان

گوارش / دوره ۱۵، شماره ۲ / تابستان ۱۳۸۹ / ۱۱۶-۱۲۸

مقدمه:

اسفنکتر تحتانی مری تنها زمانی که فشار هیدروستاتیک مواد احتباس یافته در مری بالاتر از فشار اسفنکتر تحتانی مری شود برطرف می گردد. (۱)، آشالازی ثانویه می تواند در زمینه علل مختلفی ایجاد شود که در جدول ۱ به آنها اشاره شده است.

بروز سالانه آشالازی تقریباً ۱ در ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده و شیوع آن ۸ در ده هزار است. (۲)، فراوانی آن در مردان و زنان برابر است. (۳)، و با وجودی که آشالازی بیشتر در سنین ۲۵ تا ۶۰ سالگی تشخیص داده می شود ولی در هر سنی امکان بروز دارد. (۴-۲)، آشالازی عموماً شروع آرامی داشته، پیشرفت علائم در آن به صورت تدریجی است. بنابراین بیماران علائم را ماه ها یا حتی سال ها قبل از تشخیص بیماری تجربه می کنند. در یک مطالعه روی ۸۷ بیمار مبتلا به آشالازی، میانگین دوره علامت دار بودن قبل از تشخیص ۴/۷ سال بوده و تاخیر در تشخیص به علت تفسیر غیر صحیح علائم بیماری توسط پزشک و یا تظاهر بالینی غیر معمول (Atypical) بوده است. (۵)

بسیاری از بیماران قبل از اثبات آشالازی با تشخیص سایر بیماری ها مانند

آشالازی شناخته شده ترین بیماری حرکتی مری است. در آشالازی ایدیوپاتیک، سلول های گانگلیونی مهاری در شبکه میانتریک مری در زمینه التهاب تخریب می شوند. لغت آشالازی به معنی نارسایی در شل شدن است. فقدان گانگلیون ها منجر به اختلال در شل شدن اسفنکتر تحتانی مری و دیسفاژی می شود، که علامت اصلی در آشالازی ایدیوپاتیک است، هم چنین و نیز باعث کاهش پریستالتیسم و انسداد کارکردی (functional) در تنه مری و در نتیجه تاخیر بیشتر در تخلیه مری می شود. انسداد کارکردی

نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد بیمارستان دکتر علی شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۰۰۰

نمبر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: mikaeli@ams.ac.ir

علایم بالینی:

شیوع علایم آشالازی در جدول ۲ نشان داده شده است. شایع ترین علامت آشالازی، دیسفاژی به غذاهای جامد (بیش از ۹۹٪) و به دنبال آن دیسفاژی به مایعات (۹۰ تا ۹۵٪) است. (۱۷)، اگر چه دیسفاژی به مایعات در سایر اختلالات حرکتی مری هم ممکن است ایجاد شود. (نظیر بیماری اسکرودرمی)؛ ولی این علامت، قویا تشخیص آشالازی را مطرح می کند. (۳) رگورژیتاسیون، به شکل فعال یا غیر فعال در ۸۰٪ - ۷۰٪ بیماران ایجاد می شود و این علامت می تواند برای بیمار ایجاد مشکل کند و در شرایطی که بیمار خوابیده یا دراز کشیده است منجر به آسپیراسیون گردد. (۲ و ۳)، کاهش وزن، درد قفسه سینه و سوزش پشت جناغی تقریبا در ۴۰٪ تا ۶۰٪ بیماران ایجاد می شود. با وجودی که کاهش وزن شدید هم می تواند ایجاد شود؛ کاهش وزن معمولا بین ۵ تا ۱۰ کیلوگرم است. بیماران آشالازی با درد قفسه سینه مراجعه می کنند. این علامت بیشتر در افراد جوان گهگاه دیده می شود و با افزایش سن کاهش می یابد. (۱۷)، در مطالعه ما در ۲۱۳ بیمار آشالازی، درد قفسه سینه، تنها علامتی بود که شیوع آن در بین دو جنس کاملا تفاوت داشت؛ در زنان بیشتر از مردان بود (۷۰/۹٪ در مقابل ۵۴/۵٪؛ $P=0/03$) و در هر دو جنس، هیچ ارتباطی با طول مدت علایم و فشار اسفنکتر تحتانی مری نداشت و در بیماران بالای ۵۶ سال کمتر گزارش شده بود ($P<0/05$). (۱۸)، به نظر می رسد که درد قفسه سینه در آشالازی به طور مشخص تحت تاثیر سن و جنس قرار می گیرد. اگر چه در بعضی مطالعات درد قفسه سینه بعد از دیلاتاسیون اسفنکتر تحتانی مری کاهش پیدا نکرده (۱۷)؛ ولی در برخی مطالعات دیگر بعد از انجام دیلاتاسیون به طور واضحی کاهش یافته است. (۱۸)

جدول ۱: علل آشالازی ثانویه

بدخیمی ها / به خصوص کارسینوما
بیماری شاگاس
آمیلوئیدوز
سارکوئیدوز
نوروفیبروماتوز
گاستروانتریت انوزینوفیلیک
بدخیمی های چندگانه آندوکراین (تیپ ۲B)
سندرم شوگرن جوانان همراه با آشالازی و افزایش ترشح معده
انسداد کاذب مزمن روده ای ایدیوپاتیک
بیماری آندرسون فابری (Anderson-Fabry)

ریفلاکس مری به معده (GERD) تحت درمان قرار می گیرند. (۳)، علامت اصلی آشالازی دیسفاژی است. (۳)، جهت درمان و بهبود دیسفاژی و سایر علایم، درمان های متعددی توصیه شده است که سوای درمان دارویی عبارتند از: میوتومی، دیلاتاسیون اسفنکتر تحتانی مری (LES) با بالون و تزریق سم بوتولیسیم به اسفنکتر تحتانی مری. درمان آشالازی در مراحل ابتدایی بیماری باعث کاهش خطر ایجاد سرطان مری می شود. (۶ و ۷)، در این مقاله ما نتایج مطالعات مختلف در مورد آشالازی را بررسی و گزارش می کنیم. هدف ما دادن اطلاعات جدید و خلاصه ای در مورد این بیماری به خصوص روش های مختلف درمانی آن است، به علاوه مقالات متعددی درباره آشالازی در ایران به خصوص از مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان دکتر علی شریعتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران، که یک مرکز برای ارجاع این بیماران از سراسر کشور بوده و در آن ۶۷۵ بیمار آشالازی تحت درمان و پیگیری هستند منتشر شده است. ما نتایج مطالعات انجام شده در ایران را منعکس می کنیم؛ این تجربیات می تواند به عنوان راهکاری برای جوامع مشابه در کشورهای با امکانات متوسط (medium-resource countries) مورد استفاده قرار گیرد.

پاتوفیزیولوژی:

در آشالازی، گانگلیون های مهاری در شبکه میانتریک که نیتریک اکساید تولید می کنند طی یک پروسه التهابی از بین می روند (۱۰-۸) و گانگلیون های باقی مانده اغلب توسط لنفوسیت ها و به میزان کمتری توسط آئوزینوفیل ها محاصره می شوند. (۱۱-۸)، از بین رفتن گانگلیون ها مهاری دو پیامد زیر را به دنبال دارد:

- ۱- افزایش فشار پایه اسفنکتر تحتانی مری که شل شدن طبیعی اسفنکتر و تخلیه مری را مختل می کند.
- ۲- عضلات صاف موجود در تنه مری انقباضات طبیعی خود را از دست می دهند. چندین مطالعه نشان داده است که شاید عفونت های ویروسی و بعضی عوامل محیطی در ایجاد التهاب اولیه در شبکه میانتریک موثر باشند. برای مثال، یک مطالعه اخیرا احتمال داده است که واکنش التهابی توسط ویروس هرپس انسانی نوع ۱ شروع می شود. (۱۲)، در افرادی خاص، این التهاب باعث فعال شدن سیستم ایمنی بر علیه سلول های گانگلیونی می شود. زمینه ژنتیکی هم شاید در این روند نقش داشته باشد. (۱۳)، برخی گزارش ها همراهی بین بعضی HLA های خاص و وجود آنتی بادی بر علیه سلول های گانگلیونیک را بیان می کند (۱۴). همراهی ارثی آشالازی با بعضی موارد مثل کمبود گلوکوکورتیکوئیدهای آدرنال و نداشتن اشک (alacrimia) هم گزارش شده است. (۱۵)، در مطالعه ما در ۲۵ کودک مبتلا به آشالازی، ۲ مورد (۸٪) آشالازی همراه alacrimia و نارسایب آدرنال (Triple A syndrome) و ۳ مورد (۱۲٪) آشالازی و alacrimia (double A syndrome) داشتند. تمام این ۵ مورد نسبت فامیلی داشته (خواهر و برادر) و از ۲ خانواده بوده اند. (۱۶) علل آشالازی ثانویه در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۲: شیوع علائم در آشالازی

علائم	شیوع (به درصد)
دیسفاژی به جامدات	٪۹۹
دیسفاژی به مایعات	٪۹۳
رگورژیتاسیون فعال	٪۸۴
رگورژیتاسیون خودبخودی	٪۶۸
کاهش وزن	٪۶۱
درد قفسه سینه	٪۵۹
سرفه شبانه	٪۴۵
سوزش سر دل	٪۳۵
تنگی نفس شبانه	٪۲۰
سکسکه	٪۸

برند (صاف کردن گردن و پشت و صاف نشستن یا عقب بردن شانه ها) (۳) دیسفاژی این بیماران معمولاً زمانی که عصبی هستند یا تند تند غذا می خورند شدیدتر می شود.

در مقایسه با جمعیت عمومی، بیماران آشالازی، بیشتر در معرض ایجاد سرطان مری (حتی تا ۳۳ برابر)؛ به طور مشخص از نوع سرطان سلول های سنگفرشی (squamous cell carcinoma) هستند. (۶-۷)، اما در بعضی مطالعات این خطر به خصوص با درمان سریع و زود هنگام آشالازی افزایش پیدا نکرده است. ما ۳۶۵ بیمار آشالازی را با دوره متوسط ۴۳ ماه پیگیری کردیم، اما هیچ موردی از سرطان مری پیدا نکردیم؛ که شاید به علت جوان بودن جمعیت مورد مطالعه (متوسط سن ۳۸ سال) و طولانی نبودن مدت زمان پیگیری بوده است. (۲۳)

تشخیص:

تشخیص آشالازی براساس علائم بالینی است؛ که براساس نتایج رادیولوژی، آندوسکوپی و مطالعات مانومتریک تأیید می شود.

رادیوگرافی:

یافته های معمول در رادیوگرافی ساده قفسه سینه شامل پهن شدن مدیاستن ثانویه به گشاد شدن مری و فقدان گاز طبیعی معده می باشد. در بیماری که مشکوک به آشالازی است رادیوگرافی با بلع باریوم باید اولین اقدام تشخیصی باشد. رادیوگرافی با باریوم به طور مشخص گشاد شدن مری به همراه انتهای بسیار باریک آن (شبه نوک منقار) را در نتیجه انقباض اسفنکتر تحتانی مری نشان می دهد. زمانی که دیلاتاسیون بسیار شدید باشد، مری به شکل سیگموئید در می آید. (۳)، میزان کلی حساسیت بلع باریوم برای تشخیص آشالازی تقریباً ۹۵٪ است (۲۴) ولی در مراحل اولیه بیماری ممکن است طبیعی گزارش شود. برای مثال در یک مطالعه آینده نگر تشخیص آشالازی در بلع باریوم تنها در ۲۱ نفر از ۳۳ بیماری که در نهایت آشالازی در آن ها اثبات شد مطرح گردید. (۲)، انجام ازوفالگوگرام زمانبندی شده که ارزیابی تخلیه مری را در دقایق اول؛ سوم و پنجم بعد از بلع باریوم نشان می دهد

سوزش پشت جناغی، معمولاً در آشالازی به وجود می آید. بیمارانی که این علامت را دارند فشار اسفنکتر تحتانی مری پایین تری نسبت به سایر بیماران دارند (۱۹)، سوزش پشت جناغی ممکن است در زمینه ریفلاکس مری به معده و یا سایر علل، مانند تحریک مستقیم مخاط مری توسط غذاها، قرص ها و لاکتات تولید شده از کربوهیدرات های احتباس یافته توسط باکتری ها ایجاد شود. (۱۹ و ۲۰)، سکسکه نیز از علائم آشالازی است که احتمالاً به علت انسداد انتهای مری به وجود می آید. (۲۱)، اختلالات کارکردی (functional) و ساختمانی ریه مثل تحت فشار قرار گرفتن درخت تراکتوبرونکیال و اختلالاتی در سی تی اسکن (HRCT) می تواند در نیمی از بیماران دیده شود. (۲۲)، میزان شیوع علائم اصلی آشالازی در جدول ۳ نشان داده شده است. زمانی که بیماران مبتلا به آشالازی احساس پر بودن پشت جناغ را بعد از خوردن غذا تجربه می کنند تمایل به آرام خوردن پیدا کرده، برای رفع این احساس پری اقدام به برگرداندن غذا می کنند (رگورژیتاسیون فعال) و یا مانورهایی را جهت افزایش تخلیه مری به کار می

جدول ۳: میزان شیوع علائم اصلی در آشالازی

علائم	شیوع (درصد)		
	هر وعده غذا	روزانه	هفتگی
دیسفاژی به جامدات	٪۸۴	٪۱۳	٪۲
دیسفاژی به مایعات	٪۶۰	٪۲۵	٪۸
رگورژیتاسیون فعال	٪۳۳	٪۳۶	٪۱۵
علائم	روزانه	هفتگی	ماهانه
رگورژیتاسیون خودبخودی	٪۲۰	٪۴۴	٪۴
درد قفسه سینه	٪۱۲	٪۳۹	٪۸
هیچ وقت	٪۱	٪۷	٪۱۶
هیچ وقت	٪۳۲	٪۴۱	٪۴۱

انقباضات مری پایین است. از سوی دیگر در آشالازی پر توان (Vigorous) انقباضات خود به خودی مری دامنه بالایی دارند (میلی متر جیوه >60 فشار) برخی مطالعات نشان داده‌اند که ممکن است آشالازی شدید مربوط به مراحل اولیه بیماری آشالازی باشد که در آن تعدادی از گانگلیون های مهاری هنوز از بین نرفته اند (۸)، بیمارانی که این نوع آشالازی را دارند نسبت به آشالازی کلاسیک از تزریق سم بوتولینوم سود بیشتری می برند. (۳۱)، اما در حال حاضر به نظر می رسد که افتراق این دو نوع آشالازی از نظر بالینی اهمیت زیادی ندارد.

آندوسکوپی:

آندوسکوپی در آشالازی؛ مری متسع را که اغلب حاوی مواد احتباس یافته است نشان می‌دهد. مخاط مری معمولاً طبیعی است؛ اگر چه التهاب و زخم مخاطی ممکن است به علت احتباس داروها و مواد غذایی در مری ایجاد شود. در صورتی که آندوسکوپی در مراحل اولیه بیماری انجام شده و یا توسط آندوسکوپیک ماهر انجام نشود؛ ممکن است طبیعی گزارش شود. (۲)، آشالازی در مراحل ابتدایی می‌تواند با ریفلاکس مری به معده اشتباه شود. باقی ماندن غذا و بیماری ریفلاکس مری به معده عوامل اصلی در ایجاد التهاب مخاط مری در بیماران آشالازی هستند، همراهی بین احتباس غذا در آندوسکوپی و التهاب بافتی قابل توجه بوده اما نشانه های آندوسکوپیک ازوفاژیت و التهاب بافتی ارتباط ضعیفی با هم دارند. به خاطر حساسیت پایین آندوسکوپی در مشخص کردن التهاب بافتی انجام آندوسکوپی های دوره‌ای و بیوپسی جهت بررسی احتباس غذایی و تغییرات نئوپلاستیک اولیه در مخاط مری توصیه می‌شود (۳۲)، باقی ماندن غذا می‌تواند مری را مستعد عفونت های قارچی مثل کاندیدا کند. با وجودی که در آشالازی اسفنکتر تحتانی مری، تحت انقباض و پرفشار است، ولی آندوسکوپ معمولاً می‌تواند با فشار ملایمی از اسفنکتر تحتانی مری عبور کند. (۳)، آندوسونوگرافی (EUS) ضخیم و پهن شدن لایه های عضلات صاف طولی و حلقوی در ناحیه اسفنکتر تحتانی مری را نشان می‌دهد، البته این یافته ی اختصاصی برای آشالازی نیست. (۳۳)، ما، ضخامت لایه عضلانی دیواره ی مری را توسط آندوسونوگرافی در بیماران آشالازی و گروه کنترل مقایسه کرده و ارتباط بین نتایج آندوسونوگرافی و یافته‌های دموگرافیکی را در هر دو گروه ارزیابی نمودیم. لایه عضلانی دیواره مری به طور واضح در بیماران آشالازی ضخیم تر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$). هم چنین در بیماران مبتلا به آشالازی ضخامت لایه عضلانی در ۵ تا ۱۰ سانتی‌متری بالای محل اتصال مری به معده (GEJ) با سن بیماران ارتباط داشته و در افراد پیر بیشتر بود. (۳۴)

یافته های آندوسکوپیک و بالینی در بعضی موارد مانند تومورها می‌تواند شبیه آشالازی باشد. از آنجا که آدنوکارسینوم معده شایع ترین بدخیمی ایجاد کننده آشالازی کاذب (pseudo-achalasia) است. مشاهده دقیق محل اتصال مری به معده و فوندوس معده جهت ارزیابی شواهد بدخیمی لازم است. در شرایط زیر احتمال وجود بدخیمی بیشتر می‌باشد: طول دوره‌ی

می‌تواند مفیدتر از بلع باریوم معمولی باشد. واعظی و همکاران (۲۵) نشان دادند که ارزیابی هم زمان علایم بالینی و بهبود تخلیه مری در ازوفاگوگرام روش بهتری جهت تعیین میزان پاسخ به دیلاتاسیون و نیاز به تکرار آن در آینده است. در مطالعه آنان در ۳۷ بیمار ارتباط قابل ملاحظه ای ($P < 0.01$) بین بهبود علایم بالینی بیمار و ارتفاع ستون باریوم وجود داشت. در ۳۸ نفر از ۵۳ بیماری که تحت دیلاتاسیون با بالون قرار گرفته بودند (۷۲٪)؛ میزان بهبود علایم بالینی و ارتفاع ستون باریوم ارتباط معنی دار داشت؛ و در ۸ نفر از ۲۶ بیمار (۳۱٪)؛ کمتر از ۵۰٪ بهبود در ارتفاع ستون باریوم وجود داشت در حالی که علایم بالینی آنها تقریباً به طور کامل بهبود یافته بود. سن تنها فاکتور متفاوت بین گروه ها بود؛ و بیمارانی که هم علایم بالینی و هم ارتفاع ستون باریوم در آنها بهبود پیدا کرده بود یعنی بیماران گروه اول نسبت به بقیه بیماران سن بالاتری داشتند. آنها نتیجه گرفتند که ازوفاگوگرام زماندار قبل و بعد از دیلاتاسیون گروهی از بیماران را نشان می‌دهد که علی‌رغم بهبودی در علایم بالینی هنوز در رادیولوژی دچار اختلال در تخلیه مری هستند؛ این بیماران در مقایسه با سایرین در آینده ای نزدیک دوباره نیاز به تکرار دیلاتاسیون با بالون پیدا می‌کنند. (۲۵)، چوا^۱ و همکاران (۲۶) در مطالعه‌ای روی ۳۲ بیمار مبتلا به آشالازی که دیلاتاسیون با بالون دریافت کرده بودند دریافتند که نتایج ازوفاگوگرام زماندار و میزان بهبودی علایم بالینی در ۷۱٪ از بیماران هماهنگی دارد؛ در حالی که ۷ نفر از بیماران که علایم بالینی آنها کاملاً بهبود یافته بود کمتر از ۵۰٪ بهبودی در ارتفاع ستون باریوم و قطر مری داشتند. در مطالعه روی ۵۲ بیمار، ما دریافتیم که حجم باریوم باقی مانده در دقیقه پنجم می‌تواند فشار اسفنکتر تحتانی مری را در بیماران آشالازی قبل و بعد از دیلاتاسیون با بالون پیش‌بینی کند. (۲۷)، و در یک مطالعه روی ۴۳ بیمار نشان داده شد که، مساحت باریوم احتباس یافته در ازوفاگوگرام در دقیقه پنجم، فاکتور بهتری جهت ارزیابی فشار استراحت اسفنکتر تحتانی مری است. (۲۸)، در مطالعه بالینی تصادفی روی ۵۱ بیمار که تحت عمل جراحی یا دیلاتاسیون با بالون قرار گرفته بودند، نتایج ازوفاگوگرام زماندار با بهبود علایم ارتباط داشت و کاهش کمتر در ارتفاع ستون باریوم بعد از درمان؛ با افزایش خطر شکست درمان همراه بود. (۲۹)

مانومتري:

مانومتري حساس‌ترین روش جهت تشخیص آشالازی است بالا بودن فشار در حال استراحت اسفنکتر تحتانی مری (معمولاً بالای ۴۵ میلی‌متر جیوه)؛ شل شدن ناکامل اسفنکتر تحتانی مری و عدم وجود پرستالتیسم در قسمت عضلات صاف در تنه‌ی مری، ۳ یافته مشخص در مانومتري بیماران آشالازی می‌باشد. به دنبال بلع ممکن است هیچ انقباضی در مری دیده نشده یا انقباضات هم زمان ایجاد شوند. انقباضات هم زمان ممکن است به طور خود به خود نیز شروع شوند. (۳۰)، یافته شایع دیگر بالا بودن مختصر فشار در حال استراحت تنه‌ی مری نسبت به معده می‌باشد. (۳)، در بیشتر بیماران دامنه

جدول ۴: روش درجه بندی شدت علائم بالینی

علائم	هر وعده غذا	روزانه	هفتگی	هیچ وقت
دیسفاژی به جامدات	۳	۲	۱	۰
دیسفاژی به مایعات	۳	۲	۱	۰
رگورژیتاسیون فعال	۳	۲	۱	۰
علائم	روزانه	هفتگی	ماهانه	هیچ وقت
رگورژیتاسیون خودبخودی	۳	۲	۱	۰
درد قفسه سینه	۳	۲	۱	۰

عمل جراحی آنتی ریفلاکس نتایج بهتری (۹۰٪) نسبت به سایر روش های درمانی داشته است. هم چنین میزان بروز عوارض، با این روش کمتر بوده است (۶۳٪). (۳۷)، به طور مشابه مطالعه متاآنالیز دیگری برای بررسی روش های درمانی انجام شده که شامل ۱۷ مطالعه بر روی ۷۶۱ بیمار بوده و میزان بهبود و عود بیماری و عوارض آن مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که در روش میوتومی لاپاروسکوپی در مقایسه با سایر روش ها با میزان عود کمتر و میزان بهبود بیشتر همراه بوده است و در تنها مطالعه ای که دو روش جراحی باز و لاپاروسکوپی از نظر میزان بهبود و عود علائم مقایسه شدند هیچ تفاوتی بین این دو روش دیده نشد؛ هم چنین میزان بهبودی به دنبال دیلاتاسیون با بالون نسبت به روش تزریق توکسین بوتولیسیم بیشتر بوده است. (۳۸)

متاآنالیز مطالعات با و بدون گروه کنترل از کشور چین (۴۳) مقاله با ۱۷۹۱ بیمار)، هم نشان داد که میزان بهبودی اولیه و دراز مدت در روش میوتومی در مقایسه با دو روش دیلاتاسیون با بالون و تزریق سم بوتولینوم بالاتر بوده است. هم چنین ۲ مطالعه میوتومی باز و لاپاروسکوپی را با هم مقایسه کرده اند که در نهایت در میزان بهبودی تفاوتی با هم نداشته اند. (۳۹)، از آنجا که نتایج و میزان بهبود در هر روش درمانی در طول زمان ممکن است کاهش پیدا کند؛ پیگیری طولانی مدت بیماران و ارزیابی عینی نتایج درمانی (objective assessment) توصیه می شود.

درمان های دارویی:

بلوک کننده های کانال کلسیم مثل نیفیدپین و نیترات ها باعث شل شدن عضلات صاف اسفنکتر تحتانی مری می شوند. (۴۰)

این داروها معمولاً زیر زبانی ۱۰ تا ۳۰ دقیقه قبل از غذا مصرف می شوند اما درمان دارویی در آسالاژی، معمولاً تاثیر درمانی زیادی نداشته و اغلب با عوارض جانبی نظیر سر درد، افت فشار خون و کاهش پاسخ به داروها همراه می شود، بنابراین و بلوک کننده های کانال کلسیم و نیترات ها عمدتاً در بیمارانی که تحمل درمان های موثرتر و تهاجمی را ندارند و یا تمایلی به انجام آن ها نشان نمی دهند تجویز می شوند. (۳)

علائم بالینی کمتر از شش ماه؛ شروع بیماری بعد از ۶۰ سالگی، کاهش وزن شدید علی رغم کوتاه بودن دوره علائم بیماری و عبور سخت آندوسکوپ از محل اتصال مری به معده. (۳۵)، در این موارد بررسی های بیشتر و بیوپسی توصیه می شود.

درجه بندی علائم بالینی:

سیستم های درجه بندی متفاوتی جهت ارزیابی شدت علائم در آسالاژی گزارش شده است. یکی از این سیستم ها در جدول ۴ نشان داده شده است در این سیستم، تعیین شدت و نمره برای علائم: دیسفاژی به جامدات؛ دیسفاژی به مایعات؛ رگورژیتاسیون فعال و غیرفعال و درد قفسه سینه، وجود دارد. و مجموع نمرات به عنوان نمره کلی شدت علائم بالینی محسوب می شود. در مطالعه ای روی ۱۱۶ بیمار مبتلا به آسالاژی ارتباط معنی داری بین فشار اسفنکتر تحتانی مری و این سیستم تعیین نمره علائم بالینی پیدا کردیم. (۳۶)، ($r=0.29, p<0.01$) در میان علائم اصلی آسالاژی، رگورژیتاسیون فعال و غیرفعال و دیسفاژی به مایعات به طور مشخصی با فشار شل شدن اسفنکتر تحتانی مری (LES relaxation pressure) ارتباط داشتند (به ترتیب $p=0.001, 0.002, 0.046$). (۳۶)

درمان:

هدف اصلی درمان، کاهش فشار اسفنکتر تحتانی مری جهت بهبود تخلیه مری است. روش های درمانی مختلفی جهت رسیدن به این هدف معرفی شده اند که شامل: درمان دارویی؛ جراحی (به صورت باز یا لاپاروسکوپی)، دیلاتاسیون اسفنکتر تحتانی مری با بالون و تزریق سم بوتولیسیم به اسفنکتر تحتانی مری و گذاشتن استنت (که خودبخود باز می شود) در محل مورد نظر می باشد. سه مطالعه اخیر متاآنالیز به مقایسه این روش های درمانی پرداخته است که یکی از آنها شامل ۱۰۵ مقاله است که بر روی ۷۸۵۵ بیمار جهت ارزیابی بهبودی علائم، شیوع ریفلاکس و سایر عوارض به دنبال درمان انجام شده است. (۳۷)، دیلاتاسیون با بالون در بهبودی علائم بیمار نسبت به تزریق توکسین بوتولیسیم بهتر بوده است. (با میزان بهبودی ۶۸٪ در مقابل ۴۱٪ با $p=0.02$) بهبودی علائم در روش میوتومی لاپاروسکوپی به همراه

جراحی میوتومی:

و مانیتورینگ ۲۴ ساعته اسید مری، نتایج غیر عادی را در ۱۱ بیمار از ۲۲ بیمار گزارش کرد. (۵۳)، استفاده از روش فاندوس پیچانی (فوندوپلیکاسیون) با میوتومی لاپاروسکوپیک، باعث کاهش میزان ریفلاکس می شود (۸/۸٪ با فوندوپلیکاسیون در مقابل ۳۱/۵٪ بدون فوندوپلیکاسیون $p=0/03$). (۳۷)، در مطالعه ای بر روی ۲۰ بیمار به دنبال میوتومی لاپاروسکوپیک و فوندوپلیکاسیون؛ مانیتورینگ ۲۴ ساعته مری برای ارزیابی اسید و میزان برگشت مواد به مری (impedance and pH monitoring) هیچ گونه شواهدی از ریفلاکس را در وضعیت خوابیده و نشسته در بیماران نشان نداد. (۵۴)، تعداد معدودی مطالعات تصادفی وجود دارند که اثر بخشی تکنیک های مختلف فوندوپلیکاسیون را که همراه میوتومی لاپاروسکوپیک استفاده می شوند مورد مقایسه قرار داده اند. در یک مطالعه تصادفی؛ بر روی ۱۴۴ بیمار که تحت عمل میوتومی لاپاروسکوپیک قرار گرفته اند نتایج دو روش فوندوپلیکاسیون نیسن (Nissen) و فوندوپلیکاسیون دوور (Dor) ارزیابی شد. هر دو تکنیک در کنترل طولانی مدت ریفلاکس موفقیت آمیز بودند، ولی میزان برگشت دیسفاژی در متد نیسن بیشتر بوده است. (۵۵)، بر اساس مقالات منتشر شده؛ استفاده از روش دوور طی میوتومی لاپاروسکوپیک رایج تر از سایر روش های فوندوپلیکاسیون می باشد.

دیلاتاسیون با بالون:

اگرچه در تعدادی از مطالعات تاثیر درمانی کوتاه مدت و دراز مدت دیلاتاسیون با بالون به خصوص با روش مرحله ای (۱ تا ۳ دیلاتاسیون که اندازه بالون بترتیب بزرگتر می شود) مانند میوتومی است (۵۶ و ۵۷)، اما در بعضی مطالعات دیگر میوتومی روش موثرتری در درمان آشالازی بوده است (۳۷ و ۳۸) ولی دیلاتاسیون با بالون در مقایسه با میوتومی ارزان تر و با صرفه تر است و باعث بهبود علائم در بسیاری از بیماران می شود. (۶۰-۵۸)، در متآنالیز یک سری از مطالعات بدون گروه کنترل، یک بار انجام دیلاتاسیون با بالون در پیگیری های متوسط ۴/۹ ساله در بهبود علائم در ۷۲٪ از بیماران موثر بوده است (۶۱) در مطالعه دیگری روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به آشالازی؛ دیلاتاسیون تا زمان ایجاد بهبود در علائم و یا موارد عود علائم انجام شد و در این استراتژی که بر مبنای وجود و یا عود علائم؛ نیاز بیمار را به دیلاتاسیون مشخص می کرد تقریباً همه بیماران دوره های بهبود طولانی مدت را تجربه کردند. (۶۰)، دیلاتاسیون با بالون می تواند برای بیمارانی که دیسفاژی آنان بعد از عمل جراحی نیز باقی می ماند انجام شود. (۶۲ و ۶۳)، در مطالعه ای بر روی ۲۷ بیمار با دیسفاژی عود کننده به دنبال جراحی، دیلاتاسیون با بالون باعث بهبود علائم در ۷۶٪ آنان شد. (۶۳)، اگر دیلاتاسیون با بالون با شکست مواجه شود، میوتومی لاپاروسکوپیک با فوندوپلیکاسیون می تواند انجام شود و نتایج این عمل تحت تاثیر دیلاتاسیون های قبلی قرار نمی گیرد (۵۰ و ۶۴). انواع مختلفی از دیلاتورهای بالونی در طی سال ها استفاده شده است. در یک مطالعه به صورت مروری سیستماتیک (systematic review) جهت مقایسه نتایج استفاده از بالون های مختلف

میوتومی، برای اولین بار در سال ۱۹۱۳ توسط ارنست هلر معرفی شد و در حال حاضر از تکنیک اصلاح شده آن به طور شایع استفاده می شود. (۴۱)، میوتومی استاندارد با جراحی باز می تواند از راه شکم و یا به طور رایج تر از طریق توراکس انجام شود. (۴۲ و ۴۳)، اخیراً از روش های جدیدتر لاپاروسکوپیک یا توراکوسکوپیک برای انجام میوتومی استفاده می شود (۳۹ و ۴۴-۴۶). با روش اصلاح شده هلر نتایج درمانی در ۷۰٪ تا ۹۰٪ بیماران خوب تا عالی بوده است و تعداد خیلی کمی از بیماران دچار عوارض جدی می شوند و میزان مرگ و میر آن تقریباً ۰/۳٪ معادل آن چه که در مورد روش دیلاتاسیون با بالون گزارش شده است می باشد. (۴۲)، عوارض اصلی جراحی، هزینه سنگین اولیه، ریکواری طولانی مدت و ایجاد ریفلاکس مری است. ازوفازیت ناشی از ریفلاکس تقریباً در ۱۰٪ بیماران تحت درمان با جراحی ایجاد می شود (۴۲) و استفاده از PPIها (مهارکننده های پمپ پروتون) باعث کمتر شدن علائم می گردد. به هر حال در میان محققان اختلاف نظر درباره انجام فوندوپلیکاسیون به دنبال میوتومی باز وجود دارد زیرا در بعضی مطالعات ریفلاکس حتی بعد از انجام میوتومی همراه با جراحی های آنتی ریفلاکس نیز نسبتاً شایع بوده است (۴۷ و ۴۸)، با افزایش تجربه در انجام میوتومی هلر با روش های کمتر تهاجمی (لاپاروسکوپیک و یا توراکوسکوپیک) این روش ها به عنوان بهترین گزینه؛ در بین جراحان با تجربه کشورهای غربی؛ مطرح شده اند. در چنین مطالعه موفقیت این روش ها در بهبود علائم نسبت به سایر روش ها بیشتر بوده است (۳۷) با این روش ها هم چنین عوارض جانبی عمده (۴۹) و طول دوره بستری در بیمارستان کمتر بوده (۴۴ و ۴۵)، برخی یافته ها قبل و بعد از عمل جراحی می توانند در پیش بینی نتایج درمان مفید باشند. در مطالعه ای بر روی ۴۰۷ بیمار که تحت میوتومی لاپاروسکوپیک قرار گرفتند فشار بالای اسفنگتر تحتانی مری قبل از عمل (میلی متر جیوه >30)، یک فاکتور پیشگویی کننده ی پاسخ خوب بوده در حالی که درد شدید قفسه سینه و وجود مری سیگموئید با پیش آگهی بد همراه بوده است. (۵۰)، در مطالعه ای بر روی ۲۰۰ بیمار که تحت عمل میوتومی لاپاروسکوپیک یا توراکوسکوپیک همراه فوندوپلیکاسیون نسبی قرار گرفته اند؛ فشار پایین اسفنگتر تحتانی مری؛ وجود مری سیگموئید و طولانی تر بودن مدت زمان علائم با شکست درمان در دراز مدت همراه بوده است. (۵۱)، هم چنین در مطالعه دیگر فشار اسفنگتر تحتانی مری بالاتر از ۳۵ میلی متر جیوه قبل از عمل یک فاکتور پیشگویی کننده قوی در بهبود دیسفاژی و نتیجه درمانی خوب در ۲۰۰ بیمار مبتلا به آشالازی بوده است. (۵۲)

بررسی های عینی (objective analysis) میزان بالای ریفلاکس را در روش میوتومی لاپاروسکوپیک، بدون اعمال جراحی آنتی ریفلاکس نشان داده اند. در مطالعه ای بر روی ۵۰ بیمار آشالازی که تحت درمان میوتومی هلر به صورت لاپاروسکوپیک بدون عمل جراحی آنتی ریفلاکس قرار گرفتند، سوزش قابل ملاحظه پشت جناغ در ۳۰٪ از بیماران گزارش شد

در درمان آسلازی دیلاتاسیون با بالون برای ۲۴۱۸ بیمار به وسیله دیلاتورهای قدیمی و برای ۲۳۴ بیمار با دیلاتورهای جدید ویتزل (witzel) و برای ۳۵۹ بیمار با دیلاتورهای رژی فلکس (Rigiflex) انجام شد. (۶۵). با استفاده از دیلاتورهای قدیمی و ویتزل دو سوم از بیماران نتایج خوب تا عالی بعد از یک یا چند بار استفاده از این نوع دیلاتورها را به ترتیب در طی ۴/۶ و یک سال نشان دادند و با استفاده از دیلاتور رژی فلکس نتایج مشابه تا ۹۰٪ موارد در بیماران بر حسب قطر بالون (۷۴٪ با ۳ سانتی متر - ۸۶٪ با ۳/۵ سانتی متر و ۹۰٪ با ۴ سانتی متر) ایجاد شد. (۶۵)

در حال حاضر رایج ترین دیلاتور؛ بالون رژی فلکس است که از طریق یک سیم هدایت کننده و با کمک فلوروسکوپ یا آندوسکوپ در محل اسفنکتر تحتانی مری قرار می گیرد. این بالون در سه اندازه مختلف در دسترس است (۴-۳/۵-۳ سانتی متر). کوچک ترین بالون به طور مشخص در نوبت اول دیلاتاسیون استفاده می شود. روش استاندارد این است که در هر نوبت یک بار دیلاتاسیون انجام شود و نیاز به انجام دیلاتاسیون های بعدی بر اساس علائم بیمار است. اگر ۳ نوبت دیلاتاسیون در طی چند ماه باعث بهبود علائم نشود؛ بیماران معمولاً به جراح ارجاع داده می شوند. البته در پیگیری های طولانی مدت و در صورت عود علائم دیلاتاسیون بیش از ۳ نوبت هم انجام می شود. در مرکز ما؛ تمام دیلاتاسیون ها با بالون رژی فلکس صورت می گیرد؛ این عمل بعد از هشت ساعت ناشتا بودن بیمار به دنبال یک رژیم ۲۴ ساعته مایعات صاف انجام می شود. بیمار (۱۰-۵ میلی گرم) دیازپام و (۵۰-۲۵ میلی گرم) مپریدین را به صورت وریدی دریافت می کند و سیم هدایتی (Guide wire) زیر دید آندوسکوپ در معده جای گذاری می شود. در اولین جلسه دیلاتاسیون؛ دیلاتور ۳ سانتی متری از روی گایدوایر عبور کرده؛ نقطه میانی بالون درست در محل اسفنکتر تحتانی مری قرار می گیرد. بالون به صورت تدریجی به میزان ۶ psi برای ۲۰ ثانیه و بعد ۸ psi برای ۲۰ ثانیه بعدی و نهایتاً ۱۰ psi برای ۶۰ ثانیه باد می شود؛ سپس بالون خالی شده و همراه گایدوایر خارج می شود. بیماران ۶ ساعت تحت نظر می مانند و بعد ترخیص می شوند؛ اگر درد قفسه سینه شدید یا ممتد به وجود آید؛ جهت رد پرفوراسیون رادیوگرافی با بلع گاستروگرافین انجام می شود.

با استفاده از روش فوق مطالعه ای بر روی ۹۹ بیمار جهت ارزیابی نتایج درمان بعد از دیلاتاسیون با بالون انجام شد. ابتدا تمام بیماران علامت دار تحت دیلاتاسیون بالون ۳ سانتی متری قرار گرفتند و اگر علائم عود کرد؛ دیلاتاسیون با بالون ۳/۵ سانتی متری انجام شد و در موارد عود مجدد؛ دیلاتاسیون با بالون ۴ سانتی متری انجام گردید. بیماران برای مدت زمان حداقل ۱۸ ماه و حداکثر ۶۰ ماه (میانگین ۴۷ ماه) پیگیری شدند. دیلاتاسیون در ۳۵ بیمار تکرار شد؛ فقط ۶ بیمار نیاز به نوبت سوم دیلاتاسیون پیدا کردند. بعد از سومین دیلاتاسیون؛ ۲ بیمار بهبود نداشتند و تحت میوتومی قرار گرفتند. در طول مدت زمان مطالعه؛ میزان بهبود با یک بار دیلاتاسیون ۶۵٪ و با بیش از یک بار دیلاتاسیون ۹۴٪ و میانگین زمان بهبود (mean remission period) ۴۴/۷ ماه بود. (۶۶)

جهت دستیابی به بهترین روش انجام دیلاتاسیون در رابطه با میزان فشار و سرعت باد شدن بالون و دیامتر آن؛ ما یک مطالعه آینده نگر طولانی مدت بر روی ۲۶۲ بیمار آسلازی یک ظرف ۱۰ سال انجام دادیم؛ در ابتدا بر روی ۶۲ بیمار (گروه A) دیلاتاسیون با بالون ۳/۵ سانتی متری انجام شد که بالون به میزان ۱۰ psi ظرف ۱۰ ثانیه باد شد. در گروه B که شامل ۲۰۰ بیمار بود ابتدا بالون ۳ سانتی متری استفاده و فشار در عرض ۳۰ ثانیه به تدریج تا ۱۰ psi افزایش یافت. ما از بالون رژی فلکس استفاده کردیم و فشار بعد از باد شدن بالون، به مدت ۶۰ ثانیه در هر دو گروه ثابت نگه داشته شد. اگر علائم عود می کرد؛ دیلاتاسیون تکرار شده و بالون بزرگ تر که از نوع ۴ سانتی متری در گروه A و ۳/۵ سانتی متری در گروه B بود استفاده می شد و دیلاتاسیون نوبت سوم در هر دو گروه با بالون ۴ سانتی متری انجام می گرفت. میزان بهبود علائم با یک بار دیلاتاسیون بعد از ۶ ماه؛ در گروه A و B به ترتیب ۸۳٪ و ۷۵٪ بود که این عدد به ۶۰٪ و ۵۷٪ بعد از ۳۰ ماه پیگیری افت کرد. تفاوت نتایج بین دو روش از نظر آماری؛ معنی دار نبود. میزان بهبود به دنبال تکرار دیلاتاسیون خوب بود، و یک سال بعد از دومین دیلاتاسیون به ترتیب ۸۸٪ و ۸۹٪ برای گروه A و B و ۲ سال بعد از گذشت دومین دیلاتاسیون؛ این رقم ۷۰٪ برای هر دو گروه بوده است. تمام موارد پرفوراسیون (۳ مورد) در گروه A طی اولین دیلاتاسیون (۶۲ نوبت دیلاتاسیون) اتفاق افتاد که در این موارد بالون به سرعت باد می شد (۱۰ psi) در عرض ۱۰ ثانیه در گروه B که بالون به صورت تدریجی پر شده (۱۰ psi) در عرض ۳۰ ثانیه و از روش دیلاتاسیون مرحله ای (graded dilation method) استفاده می شد در ۲۹۶ نوبت دیلاتاسیون هیچ موردی از پرفوراسیون دیده نشد. (۶۷)

در یک مطالعه ی دیگر از ایران ۴۵ بیمار مبتلا به آسلازی را که تحت دیلاتاسیون پنوماتیک قرار گرفتند با ۱۹ بیمار که با میوتومی باز درمان شدند؛ مقایسه کردند. نتایج خوب تا عالی در ۶۸٪ بیماران میوتومی و ۸۰٪ بیماران دیلاتاسیون گزارش شد. بعد از دو سال پیگیری میزان عود در دو گروه تفاوت آماری قابل ملاحظه ای نداشت (۳۹٪ در گروه جراحی و ۲۵٪ در گروه دیلاتاسیون) طول مدت بستری در بیمارستان و روزهای استراحت از کار به طور مشخصی در گروه دیلاتاسیون کمتر و میزان آن در گروه میوتومی به ترتیب ۹ و ۳۹ روز و در گروه دیلاتاسیون ۱ و ۲ روز بوده است. (۵۷)

فاکتورهایی نظیر سن بیماران (۶۸ و ۶۹) و میزان کاهش فشار اسفنکتر تحتانی مری به دنبال دیلاتاسیون (۶۹) به عنوان عوامل پیش بینی کننده ی نتایج درمان مطرح شده اند. در یک بررسی روی ۱۱۱ بیمار که میزان بهبود کوتاه مدت و بلند مدت خوب ۹۸٪ و ۷۵٪ بوده (به ترتیب در ۲۵ و ۶۰ ماه پیگیری)، سن مساوی یا کمتر از ۳۷/۵ سال، فشار بالای تنه مری و فشار اسفنکتر تحتانی مری مساوی یا بالاتر از ۱۷/۵ میلی متر جیوه بعد از اولین دیلاتاسیون، با کاهش نتایج درمانی همراه بوده اند و به نظر می رسد بیماران جوانی که نیازمند بیش از ۲ بار دیلاتاسیون هستند از این درمان سود چندانی نمی برند. (۷۰)، ما در مطالعه ای که انجام دادیم ارتباط قابل ملاحظه ای بین سن، جنس، سابقه درمان قبلی و شدت علائم ابتدایی با نتایج دیلاتاسیون

پیدا نکردیم ($P > 0.04$). (۶۶)

پارگی مری مهم ترین عارضه دیلاتاسیون با بالون است که در بیشتر مطالعات تقریباً در ۳ تا ۵ درصد بیماران اتفاق می افتد؛ اگر چه میزان آن از صفر تا ۲۱ درصد متفاوت بوده است. (۳ و ۷۱)، علایم و نشانه های پارگی مری معمولاً در ساعات اولیه بعد از دیلاتاسیون مشخص می شوند. بیمارانی که بعد از دیلاتاسیون درد شدید و یا احساس ناراحتی مداوم در قفسه سینه دارند قویاً مشکوک به پارگی مری هستند. برخی بیماران به درمان حمایتی با تجویز آنتی بیوتیک ها و تغذیه وریدی جواب می دهند و برخی نیازمند اقدام جراحی هستند. سایر عوارض دیلاتاسیون عبارتند از هماتوم داخل جداره ای، پارگی مخاط مری و ایجاد دیورتیکول در محل کاردیا. (۷۲)، درد قفسه سینه به صورت گذرا یا متناوب تقریباً در ۱۵٪ بیماران در طول ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول بعد از دیلاتاسیون دیده می شود. (۷۳ و ۷۴)، این علامت ناراحت کننده بوده ولی خطرناک نیست.

تزریق سم بوتولیسم:

سم بوتولیسم، یک مهار کننده قوی آزاد شدن استیل کولین از انتهای رشته های عصبی است. این سم با کاهش تحریک اعصاب کولینرژیک باعث شل شدن اسفنکتر تحتانی مری می شود. (۷۵)، با وجودی که اثرات تزریق این سم، کوتاه مدت تر از سایر روش ها است ولی می تواند در شرایط خاصی مفید باشد. در مواردی که بیمار چندین مشکل طبی داشته، کاندیدای خوبی برای درمان های تهاجمی تر نیست و در بیمارانی که تمایلی به انجام جراحی یا دیلاتاسیون پنوماتیک ندارند؛ تزریق سم بوتولیسم روش درمانی انتخابی است. بیماران مسن تر و افرادی که مبتلا به آशलاری پر توان (Vigorous) هستند از تزریق این سم سود بیشتری می برند. (۷۶)، یک مطالعه چند مرکزی با انتخاب گروه ها به صورت تصادفی نشان داد که دوز درمانی این سم به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده در بروز نتایج درمانی بوده است و دوزهای بالاتر نتایج بهتری را به دنبال دارد. (۷۷)

استفاده از سم بوتولیسم در آशलاری، برای اولین بار توسط پاسریچا^۲ (۷۸) و همکاران معرفی شد. چندین مطالعه نشان دادند که ۶۵٪ تا ۹۰٪ بیماران در طول یک ماه به یک نوبت تزریق پاسخ می دهند و اثرات سم بوتولیسم از ۳ ماه تا بیش از یک سال باقی می ماند (۷۹-۸۲). کسانی که به اولین تزریق پاسخ داده اند ممکن است به تزریق های دوم یا حتی سوم هم به همان صورت پاسخ دهند. در یک مطالعه بر روی ۵۷ بیمار بهبود علائم در ۷۵٪ بیماران با تکرار تزریقات در صورت نیاز؛ در مدت ۲ سال پیگیری گزارش شده است. (۳۱)، اثرات درمانی با گذشت زمان کاهش می یابد و برخی مطالعات میزان بهبود بالینی به دنبال تزریق سم بوتولیسم را ۵۰٪ در ۶ ماه و ۳۰٪ در ۱۲ گزارش کرده اند. (۸۳)

اگر چه مطالعات اندکی نشان داده اند که تزریق سم در طول یک سال پیگیری اثرات مشابه و برابر با دیلاتاسیون دارد (۸۴)؛ چندین مطالعه بالینی

تصادفی نشان می دهند در حالی که ابتدا ممکن است میزان بهبود در ۲ روش دیلاتاسیون با بالون و تزریق سم در بعضی بیماران مشابه باشد ولی در پیگیری طولانی مدت، به طور مشخص میزان بهبود با روش دیلاتاسیون بیش تر است. (۸۵ و ۸۶)، در بعضی مطالعات فقط دیلاتاسیون با بالون باعث بهبود در تست های عملکردی مری مثل مانومتري و بلع باریم شده است. (۸۷ و ۸۸)، در مطالعه ما بر روی ۴۰ بیمار در طی پیگیری ۱۲ ماهه، دیلاتاسیون با بالون بیشتر از سم بوتولیسم در بهبود پایدار علایم موثر بوده است و میزان بهبود با یک نوبت دیلاتاسیون یا تزریق سم بوتولیسم بعد از ۱۲ ماه به ترتیب ۵۲٪ و ۱۵٪ می باشد. (۸۸)، چند نوع ترکیب از سم بوتولیسم وجود دارد؛ مقایسه بین ۱۰۰ واحد از بوتاکس (Botox) و ۲۵۰ واحد از دیسپورت (Dysport) تأثیر مشابهی را در پیگیری ۶ ماهه نشان داده است. (۸۹)

در متداول ترین روش تزریق؛ ۱ میلی لیتر از سم (حاوی ۲۰ تا ۲۵ واحد Botox) در هر ربع اسفنکتر تحتانی مری در Z-Line و تا یک سانتی متر بالای آن به وسیله سوزن استاندارد اسکروترایی تزریق می شود. توصیه ی ما برای تزریق به این صورت است که بعد از یک شب ناشتایی، بیمار پس از تزریق وریدی دیازپام (۱۰-۵ میلی گرم) و مپریدین (۲۵-۲۰ میلی گرم) آندوسکوپی شده و اسفنکتر تحتانی مری و موقعیت آن، با دیدن روزت اسفنکتر (Sphincter rosette) در محل اتصال مخاط سنگفرشی به استوانه ای مشخص می شود و ۴۰۰ واحد از دیسپورت در ۴ میلی لیتر سالین نرمال رقیق شده و دو قسمت ۵۰ واحدی (۰/۵ میلی لیتر) به هر کدام از ۴ ربع اسفنکتر تحتانی مری تزریق می شود. بیماران بعد از مراقبت های مربوط به داروهای آرام بخش ترخیص می شوند و بعد از چند ساعت در همان روز می توانند غذا بخورند. علایم بهبود معمولاً بعد از ۲۴ ساعت ایجاد شده ولی در بعضی بیماران حداکثر اثر درمان دیرتر ظاهر می شود.

تزریق سم بوتولیسم عارضه ی جدی و عمده ای ندارد. درد قفسه سینه به صورت گذرا در ۲۵٪ و سوزش پشت جناغی در ۵٪ موارد به دنبال تزریق ایجاد می شود. (۹۰)، درد قفسه سینه گذرا، عارضه اصلی است که می تواند با داروهای آرام بخش کنترل شود. آنتی بادی های خنثی کننده تقریباً در ۵٪ درصد بیمارانی که به علت مشکلات عضلات اسکلتی به صورت مزمن تحت درمان با این ماده بوده اند دیده می شود، اما اهمیت این آنتی بادی ها در عود دیسفاژی در آशलاری کاملاً مشخص نشده، اگر چه این آنتی بادی ها ممکن است علت احتمالی عود سریع دیسفاژی به دنبال تزریق سم بوتولیسم باشند. (۹۱)، در صورت نیاز به درمان جراحی در بیمارانی که قبلاً سم بوتولیسم دریافت کرده اند ممکن است در حین جراحی بعضی مشکلات تکنیکی به وجود آید؛ ولی تفاوت قابل ملاحظه ای در نتایج عمل بین این بیماران و بیمارانی که سابقه استفاده از سم را نداشتند دیده نشده است. (۹۲)

انجام دیلاتاسیون با بالون بعد از تزریق سم بوتولیسم:

مطالعات محدودی جهت بررسی اثرات تزریق سم بوتولیسم بر روی نتایج دیلاتاسیون با بالون، انجام شده است، در یک مطالعه گذشته نگر برای مشاهده

گذاشتن استنت:

فقط مطالعات محدودی در مورد نقش استنت های قابل انبساط در درمان آشالازی انجام شده است. (۹۶-۹۹)، نتایج این مطالعات متناقض و قابل بحث است. بنابراین استفاده از استنت در حال حاضر در درمان آشالازی توصیه نمی شود.

نتیجه گیری:

مراحل اولیه آشالازی ممکن است با بیماری های دیگر مانند ریفلاکس (GERD) اشتباه شود. میوتومی یک روش بسیار موثر در درمان آشالازی است و میوتومی لاپاروسکوپی با فوندوپلیکاسیون می تواند بهترین روش درمان جراحی باشد، اما در مقایسه با سایر روش های درمانی، هزینه اولیه میوتومی معمولاً بالاتر و نیز دوره ی ریکاوری آن خصوصاً در میوتومی باز طولانی تر است. انجام میوتومی در مواردی مانند کنتراندیکاسیون های جراحی و بیهوشی، عدم تمایل بیمار، عدم توانایی بیمار در تامین هزینه جراحی و یا عدم وجود مراکز با تجربه مربوط به این عمل و مراقبت های بعد از آن به خصوص در کشورهای با تجارب پزشکی پایین یا متوسط مقدر نبوده و یا توصیه نمی شود.

دیلاتاسیون مرحله ای (graded pneumatic dilation) که در ابتدا با بالون ۳ سانتی متر انجام شده و بالون به تدریج از هوا پر می شود روش جایگزین موثر و کم خطری می باشد. با تکرار دیلاتاسیون با بالون های بزرگ تر طول مدت بهبود افزایش می یابد. به نظر می رسد تزریق سم بوتولسم به اسفنکتر تحتانی مری قبل از دیلاتاسیون با بالون باعث افزایش مدت زمان بهبودی می شود، اما این موضوع باید توسط مطالعات بیشتر در آینده ثابت شود. هم چنین از آزوفاگوگرام زمان بندی شده (timed esophagogram) می توان به عنوان یک روش غیر تهاجمی و عینی (objective) جهت ارزیابی اولیه؛ و نیز پیگیری های بعد از جراحی و یا دیلاتاسیون استفاده کرد.

اثرات درمان ترکیبی، ما ۱۲ بیمار آشالازی را که بعد از تزریق سم تحت دیلاتاسیون قرار گرفته بودند با ۱۲ بیمار دیگر که فقط دیلاتاسیون انجام داده بودند (گروه کنترل) مقایسه کردیم. در گروه درمان ترکیبی؛ فقط یک مورد عود بعد از گذشت ۳۰ ماه از دیلاتاسیون دیده شد. در گروه کنترل تمام بیماران، بعد از گذشت متوسط زمان ۱۲/۶ ماه علائم عود کرده، نیازمند تکرار دیلاتاسیون شدند. در مجموع میزان بهبود به طور مشخص در گروه درمان ترکیبی نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده است ($P < 0/01$). یک ماه بعد از انجام دیلاتاسیون میانگین شدت علائم بیماری در گروه درمان ترکیبی ۷۶٪ و در گروه کنترل ۵۳٪ کاهش یافته بود. سن، جنس، طول دوره علائم و شدت علائم با میزان پاسخ به درمان هیچ ارتباطی نداشت. (۹۳)

ما هم چنین، یک مطالعه آینده نگر را انجام دادیم که در آن بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. برای ۲۷ بیمار ۱ ماه قبل از دیلاتاسیون با بالون؛ تزریق سم بوتولسم صورت گرفت (درمان ترکیبی) و ۲۷ بیمار دیگر فقط تحت دیلاتاسیون با بالون قرار گرفتند. در پایان یک سال پیگیری میزان بهبود بیماران در گروه درمان ترکیبی و گروه دیلاتاسیون به تنهایی به ترتیب ۷۷٪ و ۶۲٪ بوده است ($P = 0/1$). در گروه دیلاتاسیون طول ستون باریم در مری در ۱ ماه به طور مشخص کاهش یافت ($P < 0/001$) ولی این کاهش برای مدت یک سال باقی نماند. گروه درمان ترکیبی کاهش مشخص در طول ستون باریم را در ۱ ماه و حتی در یک سال پس از درمان نشان دادند ($P < 0/001$). در پایان یک سال و در بیماران بالای ۴۰ سال در گروه درمان ترکیبی ۹۱٪ افراد در بهبود بوده در حالی که این رقم در گروهی که فقط تحت دیلاتاسیون با بالون قرار گرفته بودند ۵۵٪ بود ($P < 0/007$). (۹۴)

هم چنین در یک خلاصه مقاله منتشر شده که نتایج یک مطالعه بروی ۹ بیمار مبتلا به آشالازی را گزارش کرده بود؛ برای بیماران ابتدا ۲۵۰ واحد دیسپورت در اسفنکتر تحتانی مری تزریق و ۷ روز بعد دیلاتاسیون با بالون انجام شد. ۲ بیمار به علت عدم بهبود علائم تحت میوتومی قرار گرفتند. ۷ بیمار دیگر در مدت یک سال پیگیری در فاز بهبود بوده؛ حتی بهبودی در پیگیری دراز مدت ۳۶ ماه نیز مشاهده شد. (۹۵)

REFERENCES

- Clouse RE, Diamant NE. Esophageal motor and sensory function and motor disorders of the esophagus. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2006:855-904.
- Howard PJ, Maher L, Pryde A, Cameron EW, Heading RC. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut* 1992;33:1011-5.
- Spechler SJ. Clinical manifestation and diagnosis of achalasia. In: Wellesley R, editor. UpToDate in Gastroenterology and Hepatology, UpToDate Inc. Last assessed Nov, 2008.
- Mayberry JF, Rhodes J. Achalasia in the city of Cardiff from 1926 to 1977. *Digestion* 1980;20:248-52.
- Eckardt VF, Kohne U, Junginger T, Westemeier T. Risk factors for diagnostic delay in achalasia. *Dig Dis Sci* 1997;42:580-5.
- Meijssen MA, Tilanus HW, van Blankenstein M, Hop WC, Ong GL. Achalasia complicated by oesophageal squamous cell carcinoma: a prospective study in 195 patients. *Gut* 1992; 33:155-8.
- Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA* 1995;274:1359-62.
- Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology* 1996;111:648-54.
- Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *Eur J Clin Invest* 1993;23:724-8.
- Kwiatk MA, Post J, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Transient

- lower oesophageal sphincter relaxation in achalasia: everything but LOS relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1294-e123.
11. Singaram C, Koch J, Gaumnitz EA. Nature of neuronal loss in human achalasia. *Gastroenterology* 1996;110:A259.
 12. Boeckstaens GE. Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? *Am J Gastroenterol* 2008;103:1610-2.
 13. Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1404-14.
 14. Verne GN, Hahn AB, Pineau BC, Hoffman BJ, Wojciechowski BW, Wu WC. Association of HLA-DR and -DQ alleles with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 1999;117:26-31.
 15. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978;1:1284-6.
 16. Mikaeli J, Farahmand F, Khodadad A, Malekzadeh R, Yaghoobi M, Mirmomen S. Pneumatic dilation in the treatment of achalasia in children. *Gut* 2003;52:A241.
 17. Eckardt VF, Stauf B, Bernhard G. Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology* 1999;116:1300-4.
 18. Mikaeli J, Farrokhi F, Bishehsari F, Mahdavinia M, Malekzadeh R. Gender effect on clinical features of achalasia: a prospective study. *BMC Gastroenterol* 2006;6:12.
 19. Spechler SJ, Souza RF, Rosenberg SJ, Ruben RA, Goyal RK. Heartburn in patients with achalasia. *Gut* 1995;37:305-8.
 20. Burke CA, Achkar E, Falk GW. Effect of pneumatic dilation on gastroesophageal reflux in achalasia. *Dig Dis Sci* 1997;42:998-1002.
 21. Seeman H, Traube M. Hiccups and achalasia. *Ann Intern Med* 1991;115:711-2.
 22. Makharia GK, Seith A, Sharma SK, Sinha A, Goswami P, Aggarwal A et al. Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:603-8.e20.
 23. Yaghoobi M, Mikaeli J, Nouri N, Bishehsari F. Risk of the development of cancer in achalasia. *Gut* 2004;53:A287.
 24. Ott DJ, Richter JE, Chen YM, Wu WC, Gelfand DW, Castell DO. Esophageal radiography and manometry: correlation in 172 patients with dysphagia. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:307-11.
 25. Vaezi MF, Baker ME, Richter JE. Assessment of esophageal emptying post-pneumatic dilation: use of the timed barium esophagram. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1802-7.
 26. Chuah SK, Hu TH, Wu KL, Chen TY, Changchien CS, Lee CM. The role of barium esophagram measurements in assessing achalasia patients after endoscope-guided pneumatic dilation. *Dis Esophagus* 2009;22:163-8.
 27. Montazeri G, Nouri N, Estakhri A, Shirani S, Derakhshan MH, Yaghoobi M, et al. Lower oesophageal sphincter pressure and timed barium oesophagram: two objective parameters in the non-invasive assessment of primary achalasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:261-5.
 28. Montazeri G, Nouri N, Estakhri A, Shirani S, Abedian S, Fazlollahi A, et al. Surface area: a better predictor of disease severity than the height and volume of the barium column in patients with primary achalasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1203-8.
 29. Andersson M, Lundell L, Kostic S, Ruth M, Lonroth H, Kjellin A, et al. Evaluation of the response to treatment in patients with idiopathic achalasia by the timed barium esophagram: results from a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2009;22:264-73.
 30. Hirano I, Tatum RP, Shi G, Sang Q, Joehl RJ, Kahrilas PJ. Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 2001;120:789-98.
 31. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 1996;110:1410-5.
 32. Leeuwenburgh I, Van Dekken H, Scholten P, Hansen BE, Haringsma J, Siersema PD, et al. Oesophagitis is common in patients with achalasia after pneumatic dilatation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1197-203.
 33. Miller LS, Liu JB, Barbarevech CA, Baranowski RJ, Dhuria M, Schiano TD, et al. High-resolution endoluminal sonography in achalasia. *Gastrointest Endosc* 1995;42:545-9.
 34. Mikaeli J, Sotoudehmanesh R, Farrokhi F, Bishehsari F, Modirzadeh A, Khatibian M, et al. Endosonographic finding and demographic features in patients with achalasia: A case-control study. *Gut* 2006;55:A279.
 35. Tracey JP, Traube M. Difficulties in the diagnosis of pseudoachalasia. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2014-8.
 36. Yaghoobi M, Mikaeli J, Montazeri G, Nouri N, Sohrabi MR, Malekzadeh R. Correlation between clinical severity score and the lower esophageal sphincter relaxation pressure in idiopathic achalasia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:278-83.
 37. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstatter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2009;249:45-57.
 38. Wang L, Li YM, Li L. Meta-Analysis of randomized and controlled treatment trials for achalasia. *Dig Dis Sci* 2008; 54:2303-11.
 39. Wang L, Li YM, Li L, Yu CH. A systematic review and meta-analysis of the Chinese literature for the treatment of achalasia. *World J Gastroenterol* 2008;14:5900-6.
 40. Gelfond M, Rozen P, Gilat T. Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology* 1982;83:963-9.
 41. Wong RKH, Maydonovitch CL. Achalasia. In: Castell DO, editor. *The Esophagus*. Boston: Little, Brown, and Co., 1995:219-45.
 42. Csendes A, Braghetto I, Henriquez A, Cortes C. Late results of a prospective randomised study comparing forceful dilatation and oesophagomyotomy in patients with achalasia. *Gut* 1989; 30:299-304.
 43. Ortiz A, de Haro LF, Parrilla P, Lage A, Perez D, Munitiz V, et al. Very long-term objective evaluation of Heller myotomy plus posterior partial fundoplication in patients with achalasia of the cardia. *Ann Surg* 2008;247:258-64.
 44. Holzman MD, Sharp KW, Ladipo JK, Eller RF, Holcomb GW 3rd, Richards WO. Laparoscopic surgical treatment of

- achalasia. *Am J Surg* 1997;173:308-11.
45. Hunter JG, Trus TL, Branum GD, Waring JP. Laparoscopic Heller myotomy and fundoplication for achalasia. *Ann Surg* 1997;225:655-664;discussion 664-5.
 46. Gockel I, Junginger T, Eckardt VF. Effects of pneumatic dilation and myotomy on esophageal function and morphology in patients with achalasia. *Am Surg* 2005;71:128-31.
 47. Cortesini C, Cianchi F, Pucciani F. Long-term results of Heller myotomy without an antireflux procedure in achalasic patients. *Chir Ital* 2002;54:581-6.
 48. Ponce M, Ortiz V, Juan M, Garrigues V, Castellanos C, Ponce J. Gastroesophageal reflux, quality of life, and satisfaction in patients with achalasia treated with open cardiomyotomy and partial fundoplication. *Am J Surg* 2003;185:560-4.
 49. Cowgill SM, Villadolid D, Boyle R, Al-Saadi S, Ross S, Rosemurgy AS 2nd. Laparoscopic Heller myotomy for achalasia: results after 10 years. *Surg Endosc* 2009; Epub ahead of print.
 50. Zaninotto G, Costantini M, Rizzetto C, Zanatta L, Guirrola E, Portale G, et al. Four hundred laparoscopic myotomies for esophageal achalasia: a single centre experience. *Ann Surg* 2008;248:986-93.
 51. Schuchert MJ, Luketich JD, Landreneau RJ, Kilic A, Gooding WE, Alvelo-Rivera M, et al. Minimally-invasive esophagomyotomy in 200 consecutive patients: factors influencing postoperative outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1729-34.
 52. Torquati A, Richards WO, Holzman MD, Sharp KW. Laparoscopic myotomy for achalasia: predictors of successful outcome after 200 cases. *Ann Surg* 2006;243:587-91; discussion 591-93.
 53. Burpee SE, Mamazza J, Schlachta CM, Bendavid Y, Klein L, Moloo H, et al. Objective analysis of gastroesophageal reflux after laparoscopic heller myotomy: an anti-reflux procedure is required. *Surg Endosc* 2005;19:9-14.
 54. del Genio G, Tolone S, Rossetti G, Bruscianno L, Pizza F, del Genio F, et al. Objective assessment of gastroesophageal reflux after extended Heller myotomy and total fundoplication for achalasia with the use of 24-hour combined multichannel intraluminal impedance and pH monitoring (MII-pH). *Dis Esophagus* 2008;21:664-7.
 55. Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, Campaci R, Morino M. Randomized controlled trial of laparoscopic Heller myotomy plus Dor fundoplication versus Nissen fundoplication for achalasia: long-term results. *Ann Surg* 2008;248:1023-30.
 56. Vela MF, Richter JE, Khandwala F, Blackstone EH, Wachsberger D, Baker ME, et al. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:580-7.
 57. Emami MH, Raisi M, Amini J, Tabatabai A, Haghighi M, Tavakoli H, et al. Pneumatic balloon dilation therapy is as effective as esophagomyotomy for achalasia. *Dysphagia* 2008;23:155-60.
 58. Kadakia SC, Wong RK. Graded pneumatic dilation using Rigiflex achalasia dilators in patients with primary esophageal achalasia. *Am J Gastroenterol* 1993;88:34-8.
 59. Boztas G, Mungan Z, Ozdil S, Akyuz F, Karaca C, Demir K, et al. Pneumatic balloon dilatation in primary achalasia: the long-term follow-up results. *Hepatogastroenterology* 2005;52:475-80.
 60. Zerbib F, Thetiot V, Richy F, Benajah DA, Message L, Lamouliatte H. Repeated pneumatic dilations as long-term maintenance therapy for esophageal achalasia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:692-7.
 61. Spiess AE, Kahrilas PJ. Treating achalasia: from whalebone to laparoscope. *JAMA* 1998;280:638-42.
 62. Anselmino M, Zaninotto G, Costantini M, Rossi M, Boccu C, Molena D, et al. One-year follow-up after laparoscopic Heller-Dor operation for esophageal achalasia. *Surg Endosc* 1997;11:3-7.
 63. Cusumano A, Bonavina L, Norberto L, Baessato M, Borelli P, Bardini R, et al. Early and long-term results of pneumatic dilation in the treatment of oesophageal achalasia. *Surg Endosc* 1991;5:9-10.
 64. Tsuboi K, Omura N, Yano F, Kashiwagi H, Kawasaki N, Suzuki Y, et al. Preoperative dilatation does not affect the surgical outcome of laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for esophageal achalasia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19:98-100.
 65. Vaezi MF, Richter JE. Current therapies for achalasia: comparison and efficacy. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:21-35.
 66. Mikaeli J, Yaghoobi M, Sohrabi MR, Malekzadeh R. Rigiflex balloon dilatation without fluoroscopy for the treatment of achalasia: A long-term follow-up of 99 patients. *Acta Med Iran* 2002;40:69-72.
 67. Mikaeli J, Bishehsari F, Montazeri G, Yaghoobi M, Malekzadeh R. Pneumatic balloon dilatation in achalasia: a prospective comparison of safety and efficacy with different balloon diameters. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:431-6.
 68. Tuset JA, Lujan M, Huguet JM, Canelles P, Medina E. Endoscopic pneumatic balloon dilation in primary achalasia: predictive factors, complications, and long-term follow-up. *Dis Esophagus* 2009;22:74-9.
 69. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992;103:1732-8.
 70. Dagli U, Kuran S, Savas N, Ozin Y, Alkim C, Atalay F, et al. Factors predicting outcome of balloon dilatation in achalasia. *Dig Dis Sci* 2009;54:1237-42.
 71. Eckardt VF, Kanzler G, Westermeier T. Complications and their impact after pneumatic dilation for achalasia: prospective long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 1997;45:349-53.
 72. Metman EH, Lagasse JP, d'Alteroche L, Picon L, Scotto B, Barbieux JP. Risk factors for immediate complications after progressive pneumatic dilation for achalasia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1179-85.
 73. Vantrappen G, Hellemans J, Deloof W, Valembois P, Vandembroucke J. Treatment of achalasia with pneumatic dilations. *Gut* 1971;12:268-75.
 74. Nair LA, Reynolds JC, Parkman HP, Ouyang A, Strom BL,

- Rosato EF, et al. Complications during pneumatic dilation for achalasia or diffuse esophageal spasm. Analysis of risk factors, early clinical characteristics, and outcome. *Dig Dis Sci* 1993;38:1893-904.
75. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Treatment of achalasia with intrasphincteric injection of botulinum toxin. A pilot trial. *Ann Intern Med* 1994;121:590-1.
 76. Annese V, Basciani M, Borrelli O, Leandro G, Simone P, Andriulli A. Intrasphincteric injection of botulinum toxin is effective in long-term treatment of esophageal achalasia. *Muscle Nerve* 1998;21:1540-2.
 77. Annese V, Bassotti G, Coccia G, Dinelli M, D'Onofrio V, Gatto G, et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. GISMAD Achalasia Study Group. *Gut* 2000;46:597-600.
 78. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med* 1995;332:774-8.
 79. Rollan A, Gonzalez R, Carvajal S, Chianale J. Endoscopic intrasphincteric injection of botulinum toxin for the treatment of achalasia. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:189-91.
 80. Fishman VM, Parkman HP, Schiano TD, Hills C, Dabezies MA, Cohen S, et al. Symptomatic improvement in achalasia after botulinum toxin injection of the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1724-30.
 81. Cuilliere C, Ducrotte P, Zerbib F, Metman EH, de Looze D, Guillemot F, et al. Achalasia: outcome of patients treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin. *Gut* 1997;41:87-92.
 82. Allescher HD, Storr M, Seige M, Gonzales-Donoso R, Ott R, Born P, et al. Treatment of achalasia: botulinum toxin injection vs pneumatic balloon dilation. A prospective study with long-term follow-Up. *Endoscopy* 2001;33:1007-17.
 83. Bassotti G, Annese V. Review article: pharmacological options in achalasia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1391-6.
 84. Annese V, Basciani M, Perri F, Lombardi G, Frusciantè V, Simone P, et al. Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia. *Gastroenterology* 1996;111:1418-24.
 85. Vaezi MF, Richter JE, Wilcox CM, Schroeder PL, Birgisson S, Slaughter RL, et al. Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a randomised trial. *Gut* 1999;44:231-9.
 86. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005046.
 87. Muehldorfer SM, Schneider TH, Hochberger J, Martus P, Hahn EG, Ell C. Esophageal achalasia: intrasphincteric injection of botulinum toxin A versus balloon dilation. *Endoscopy* 1999;31:517-21.
 88. Mikaeli J, Fazel A, Montazeri G, Yaghoobi M, Malekzadeh R. Randomized controlled trial comparing botulinum toxin injection to pneumatic dilatation for the treatment of achalasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1389-96.
 89. Schiano TD, Fisher RS, Parkman HP, Cohen S, Dabezies M, Miller LS. Use of high-resolution endoscopic ultrasonography to assess esophageal wall damage after pneumatic dilation and botulinum toxin injection to treat achalasia. *Gastrointest Endosc* 1996;44:151-7.
 90. Eaker EY, Gordon JM, Vogel SB. Untoward effects of esophageal botulinum toxin injection in the treatment of achalasia. *Dig Dis Sci* 1997;42:724-7.
 91. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 1994;7:358-66.
 92. Horgan S, Hudda K, Eubanks T, McAllister J, Pellegrini CA. Does botulinum toxin injection make esophagomyotomy a more difficult operation? *Surg Endosc* 1999;13:576-9.
 93. Mikaeli J, Yaghoobi M, Montazeri G, Ansari R, Bishehsari F, Malekzadeh R. Efficacy of botulinum toxin injection before pneumatic dilatation in patients with idiopathic achalasia. *Dis Esophagus* 2004;17:213-7.
 94. Mikaeli J, Bishehsari F, Montazeri G, Mahdavinia M, Yaghoobi M, Darvish-Moghadam S, et al. Injection of botulinum toxin before pneumatic dilatation in achalasia treatment: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:983-9.
 95. Hep A, Dolina J, Plottova Z, Valek V, Novotny I, Kala Z. Is complex therapy of achalasia using botulinum toxin combined with balloon dilatation an effective approach? *Bratisl Lek Listy* 2000;101:433-7.
 96. Mukherjee S, Kaplan DS, Parasher G, Sipple MS. Expandable metal stents in achalasia--is there a role? *Am J Gastroenterol* 2000;95:2185-8.
 97. De Palma GD, Iovino P, Masone S, Persico M, Persico G. Self-expanding metal stents for endoscopic treatment of esophageal achalasia unresponsive to conventional treatments. Long-term results in eight patients. *Endoscopy* 2001;33:1027-30.
 98. Zhao JG, Li YD, Cheng YS, Li MH, Chen NW, Chen WX, et al. Long-term safety and outcome of a temporary self-expanding metallic stent for achalasia: a prospective study with a 13-year single-center experience. *Eur Radiol* 2009;19:1973-80.
 99. Díaz Roca AB, Sampascual SB, Calderón AJ, Menéndez F, Varela JI, Baranda A, et al. Self-expanding esophageal prostheses as an alternative temporary treatment for achalasia. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:980.

Achalasia: A review of Western and Iranian Experiences and Studies

Mikaeli J¹, Islami F², Mehrabi N³, Elahi E³, Malekzadeh R¹

¹Professor, Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Researcher, King's College London, United Kingdom

³Researcher, Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran, Iran

ABSTRACT

Achalasia is a primary motor disorder of the esophagus, in which esophageal emptying is impaired. Diagnosis of achalasia is based on clinical findings and confirmed by radiologic, endoscopic and manometric evaluations. Several treatments for achalasia have been introduced. We searched the Pubmed Database for original articles and meta-analyses about achalasia to summarize the current knowledge regarding this disease, with particular focus on different procedures utilized for treatment. We also report the Iranian experience of treatment of this disease, since it could be considered as a model for medium-resource countries.

Laparoscopic myotomy with fundoplication is the best surgical method for treatment of achalasia with its high success rate and therapeutic response. Compared to other treatments, however, the initial cost of myotomy is usually higher and the recovery period is longer.

Graded pneumatic dilation with a slow rate of balloon inflation seems to be an effective and safe initial alternative. Injection of botulinum toxin into the lower esophageal sphincter before pneumatic dilation may increase remission rates. However, this needs to be confirmed in further studies. Due to the lack of adequate information regarding the role of expandable stents in the treatment of achalasia, insertion of stents does not currently seem to be a recommended treatment. In summary, laparoscopic myotomy can be considered as the procedure of choice for surgical treatment of achalasia. Graded pneumatic dilation is an effective alternative and can be recommended as a first therapeutic option in the majority of achalasia patients.

Keywords: Achalasia, Esophagus, Motility, Treatment

Govaresh/ Vol.15, No.2, Summer 2010; 116-128

Corresponding author:

Digestive Disease Research Center, Tehran University
of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: +98 2182415000

Fax: +98 2182415400

Email: mikaeli@ams.ac.ir

Received: 18 May 2010

Edited: 13 Jul. 2010

Accepted: 19 Jul. 2010