

Laporan Kasus**Patofisiologi kasus skleroderma pada disfagia esofagus****Nancy Liwikasari, Muyassaroh**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dr. Kariadi
Semarang**ABSTRAK**

Latar belakang: Disfagia adalah kesulitan menelan yang dapat disebabkan oleh kelainan kongenital atau kelainan sistemik seperti skleroderma. Skleroderma merupakan penyakit autoimun kronis dengan insidens yang jarang yaitu 20:1.000.000. Skleroderma akan menyebabkan atrofi otot polos dan fibrosis pada esofagus sehingga menyebabkan *Barrett's esophagus*, striktur, bahkan keganasan. **Tujuan:** Mengetahui dan memahami patofisiologi disfagia fase esofagus yang disebabkan oleh skleroderma sehingga dapat memberi tata laksana yang optimal. **Kasus:** Perempuan berusia 31 tahun dengan disfagia fase esofagus e.c. skleroderma. Skleroderma menyebabkan atrofi dan fibrosis otot polos yang menimbulkan dismotilitas esofagus sehingga gerakan peristaltik hilang secara progresif, sfingter esofagus inferior melemah, pengosongan esofagus tertunda, dan terjadi refluks gastroesofagus. **Penatalaksanaan:** Terapi suportif: *Ringer Laktat* (RL) 20 tpm, metil-prednisolon 125 mg 1/3-0-0, ranitidin 50 mg 1-0-1, omeprazole 20 mg/12 jam, chlorpheniramin maleat (CTM) 4 mg/8 jam, *soft U derm lotion topical* setiap 12 jam. Terapi konservatif: pengaturan diet, berbaring dengan kepala ditinggikan, obat antasida, agen prokinetik, dan antisekretorik. **Kesimpulan:** Disfagia fase esofagus dapat disebabkan oleh skleroderma, dengan memahami patofisiologinya maka akan dapat memberikan tatalaksana yang tepat.

Kata kunci: Skleroderma, disfagia esofagus, patofisiologi**ABSTRACT**

Background: *Disphagia is difficulty of swallowing which could be caused by congenital abnormalities or systemic disorders such as scleroderma. Scleroderma is a rare chronic autoimmune disease with incidence of 20:1.000,000. Scleroderma causes atrophy of smooth muscles and fibrosis of the esophagus, that leading to Barrett's esophagus, strictures, or even malignancy.* **Purpose:** *Knowing and understanding the pathophysiology of the esophageal phase dysphagia caused by scleroderma, as to provide optimal management.* **Case:** *We reported a 31 years old female, with esophageal phase dysphagia that caused by scleroderma. Scleroderma causes smooth muscles atrophy and fibrosis that caused esophageal dysmotility and decrease peristaltic progressively, weakening of inferior esophageal sphincter, delayed emptying of the esophagus, and gastroesophageal reflux.* **Management:** *Supportive therapy: Ringer Lactate (RL) 20 drops/minute, methylprednisolone 125 mg 1/3-0-0, ranitidin 50 mg 1-0-1, omeprazole 20 mg/12 hrs, chlorpheniramine maleat (CTM) 4 mg/8 hrs, soft U-derm topical lotion every 12 hrs. Conservative therapy: Diet regulation, laying down with elevated head, antacid, prokinetic, and antisecretory.* **Conclusion:** *Esophageal phase dysphagia can be caused by scleroderma. Understanding the pathophysiology will lead to a proper management.*

Keywords: *Scleroderma, dysphagia esophageal, pathophysiology***Alamat korespondensi :** Nancy Liwikasari. Email: cy_nancy16@yahoo.com

PENDAHULUAN

Disfagia didefinisikan sebagai kesulitan makan akibat gangguan dalam proses menelan. Berasal dari bahasa Yunani 'dys' berarti kesulitan atau gangguan, dan *phagia* berarti makan. Disfagia diklasifikasikan dalam dua kelompok besar, yaitu disfagia orofaring dan disfagia esofagus. Disfagia merupakan suatu gejala dari berbagai penyebab berbeda, antara lain akibat dari kelainan kongenital dan/atau kelainan sistemik tertentu, salah satunya seperti skleroderma.^{1,2}

Skleroderma berasal dari bahasa Yunani, *sclero* artinya keras dan *derma* berarti kulit. Skleroderma merupakan penyakit autoimun sistemik kronis ditandai oleh penebalan dan fibrosis kulit dengan keterlibatan organ internal luas terutama saluran cerna, paru, jantung, dan ginjal. Insidens skleroderma di dunia sebanyak 20 kasus per 1.000.000 dengan angka morbiditas 50-90%. Rasio laki-laki dengan wanita adalah 1:3, lebih sering pada usia pertengahan.^{2,3}

Esofagus merupakan organ saluran cerna yang sering terserang. Keterlibatan esofagus pada skleroderma dijumpai sebanyak 75–90% kasus. Dua per tiga distal esofagus adalah bagian yang sering terserang. Komplikasinya meliputi *Barrett's esophagus* yang ditemukan sebanyak 0%-37%, striktur pada 17%-29% pasien, dan keganasan. Defek utama dalam proses sistemik skleroderma ini terkait dengan atrofi otot polos dan fibrosis. Patofisiologi melibatkan tiga mekanisme yaitu proses vaskulopati, aktivasi respon imun, dan progresivitas fibrosis organ multipel. Dismotilitas esofagus terjadi karena kerusakan yang timbul pada otot polos esofagus yang digantikan oleh jaringan fibrotik.³⁻⁶

Dilaporkan kasus seorang wanita usia 31 tahun dengan disfagia esofagus *e.c.* skleroderma, dengan tujuan untuk mengetahui patofisiologi disfagia esofagus *e.c.* skleroderma dan diharapkan dapat



Gambar 1. Profil pasien

memberikan penatalaksanaan yang lebih optimal.

LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 31 tahun (gambar 1) dirujuk dari Departemen Kulit Kelamin, rawat bersama Departemen Penyakit Dalam dengan diagnosis suspek skleroderma, dengan masalah gangguan menelan. Anamnesis didapatkan adanya keluhan kurang lebih 2 bulan sulit menelan, yang memberat 2 minggu terakhir terutama saat menelan makanan padat terasa berhenti tertahan, harus dibantu dengan air dan usaha menelan berulang. Kadang disertai muntah dan rasa *begah*, terdapat rasa terbakar di dada dan nyeri dada. Tidak ada nyeri menelan, tidak tersedak, tidak batuk, tidak sesak nafas, tidak sakit gigi. Sebelumnya tidak demam. Berat badan turun kurang lebih 5 kg dalam 2 bulan ini. Badan terasa kaku, terutama jari-jari tangan. Riwayat awal terdapat kaku pada sendi-sendi tangannya dan lesi kulit sejak 3 tahun yang lalu. Pasien telah memeriksakan diri di rumah sakit umum daerah, dikatakan menderita suatu penyakit kekebalan tubuh. Riwayat alergi, asma, riwayat sakit darah tinggi, riwayat sakit jantung, riwayat sakit paru dan riwayat kencing manis tidak ada. Riwayat keluarga tidak ada yang menderita penyakit yang serupa. Pasien adalah seorang ibu rumah tangga.

Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum sedang, *compos mentis*, status gizi *underweight*, berat badan mencapai 40 kg, tinggi badan 156 cm, indeks massa tubuh (IMT) 16,4 kg/m². Tekanan darah, nadi, suhu dan pernapasan dalam batas normal.

Status generalis wajah didapatkan adanya *mask like appearance*. Jantung, paru dan abdomen dalam batas normal. Ekstremitas superior didapatkan kontraktur pada jari-jari tangan kanan dan kiri (gambar 2).



Gambar 2. Kontraktur ekstremitas superior pada jari-jari tangan

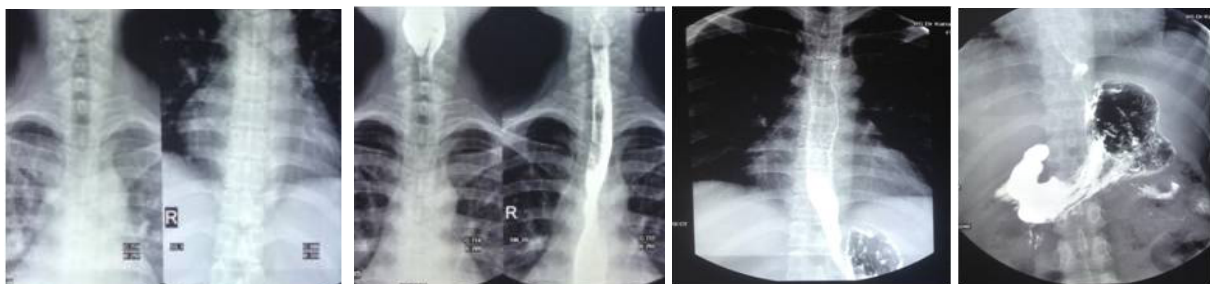
Status lokalis telinga, hidung, kavum oris, tenggorok dan leher dalam batas normal. Tes minum, pasien lancar, tidak ada muntah, tersedak, batuk, maupun sesak. Tes makan padat, pasien mengunyah lancar, makanan dapat masuk akan tetapi sesaat kemudian pasien merasa makanan terasa tertahan dan meminta minum.

Pasien ini berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik didiagnosis dengan disfagia esofagus *e.c.* suspek skleroderma. Diagnosis bandingnya akalasia. Selanjutnya, pasien diprogramkan untuk pemeriksaan penunjang esofagogram dengan kontras barium dan konsul ke Departemen Gizi Klinik. Terapi sementara sesuai Departemen Kulit Kelamin dan Departemen Penyakit Dalam meliputi infus *Ringer Laktat* 20 tpm, injeksi metilprednisolon 125 mg, injeksi ranitidin 50 mg, omeprazole 20 mg/12 jam, chlorpheniramin maleat 4 mg per 8 jam, *soft*

U-derm lotion topikal seluruh tubuh setiap 12 jam.

Penegakan diagnosis skleroderma oleh Departemen Penyakit Dalam dengan pemeriksaan penunjang imunoserologi antibodi antinuklear (ANA), hasilnya menunjukkan ANA positif 137,1 unit. Hasil konsul Departemen Gizi Klinik menunjukkan status gizi *moderate underweight*, kebutuhan energi targetnya adalah 1700 kkal dengan protein 60 gram (14,1%), karbohidrat 255 gram (60%), lemak 48,8 gram (25,8%), cairan 1700 ml/24 jam, diet diberikan dalam bentuk lunak dengan saran suplementasi vitamin C 100 mg/8 jam, vitamin B kompleks 1 tab/8 jam, zinc 20 mg/24 jam. *Monitoring* daya terima asupan dan keseimbangan cairan.

Pemeriksaan penunjang Rontgen *oesofagus-maag-duodenum* (OMD), foto polos tak tampak opasitas patologis dan tak tampak deviasi trakea. Foto Rontgen



Gambar 3. Hasil pemeriksaan penunjang OMD

dengan kontras barium yang telah diencerkan kemudian dilanjutkan dengan *effervescent* dan kontras barium tampak kontras mengisi struktur esofagus, gaster, dan duodenum. Tampak penyempitan lumen pada 1/3 distal esofagus setinggi vertebra torakal X-XII dengan kontras yang melambat pada segmen tersebut, yang terlihat pada pemeriksaan fluoroskopi. Esofagus: dinding regular, tak terlihat *filling defect* maupun *additional shadow*. Gaster: mukosa tampak baik, tak terlihat *filling defect*, indentasi maupun *additional shadow*.

Berdasarkan hasil anamnesis dan keseluruhan pemeriksaan yang telah dilakukan, pasien didiagnosis dengan skleroderma. Terapi yang diberikan berupa terapi suportif dan terapi konservatif sesuai dengan keterlibatan sistem organ yang terlibat. Evaluasi dalam 10 hari perawatan di rumah sakit dan evaluasi tindak lanjut yang dilakukan 3 bulan selama rawat jalan didapatkan adanya perbaikan (gambar 4).



Gambar 4. Profil pasien: kiri adalah hari kedua perawatan, kanan: hari kesepuluh perawatan

DISKUSI

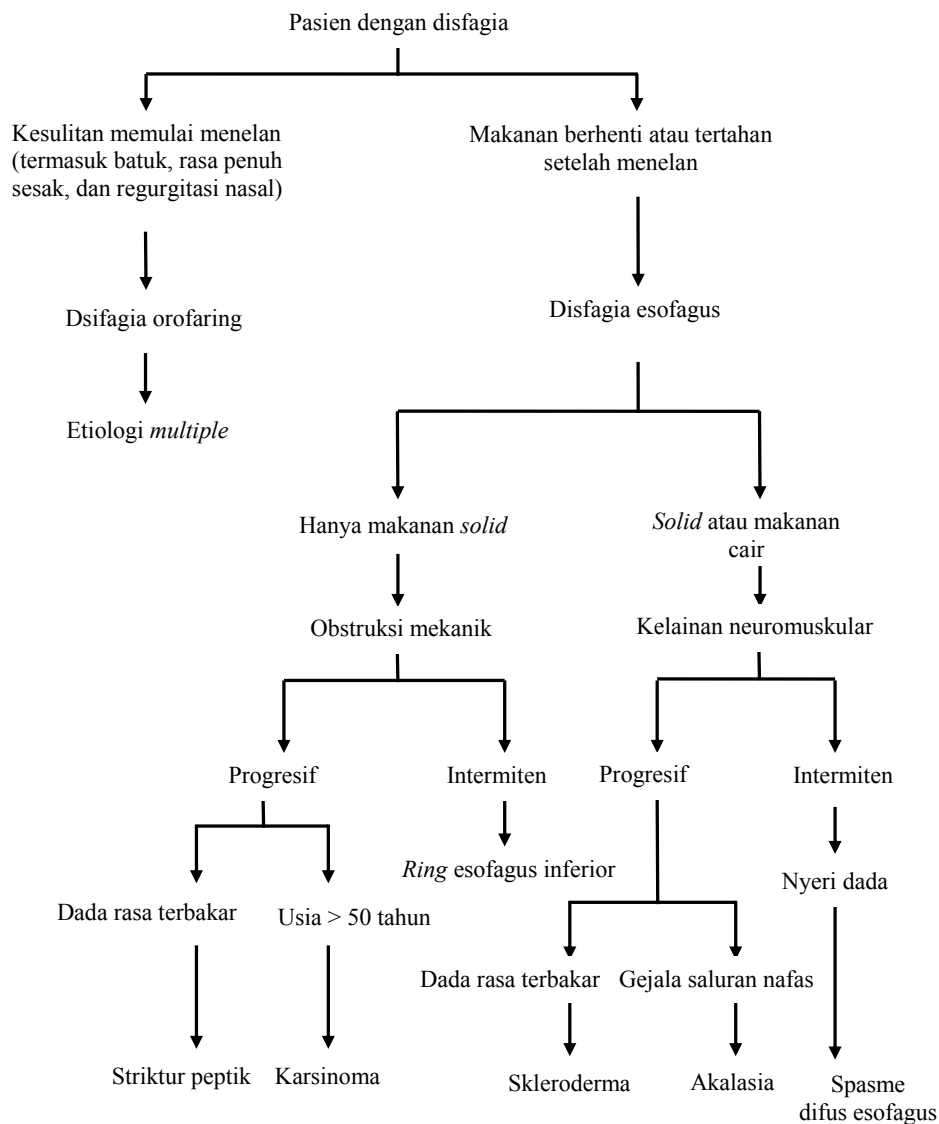
Disfagia esofagus dapat terjadi karena adanya kelainan di korpus, sfingter esofagus inferior (SEI) atau kardial gaster. Disfagia esofagus dibedakan menjadi disfagia karena obstruksi mekanik dan gangguan neuromuskuler. Penting juga untuk memperhatikan disfagia pasien bersifat sementara atau progresif (gambar 5).^{1,7}

Disfagia karena obstruksi mekanik sementara dapat disebabkan *esophageal ring*. Disfagia karena obstruksi mekanik progresif dapat disebabkan *heartburn* kronis di epigastrium, regurgitasi, atau karsinoma. Disfagia karena gangguan neuromuskuler sementara dapat disebabkan spasme difus esofagus. Disfagia karena gangguan neuromuskuler progresif dapat disebabkan oleh skleroderma dan akalasia. Sebagian besar gejala pasien dengan disfagia esofagus didapatkan adanya makanan yang tertahan beberapa saat setelah ditelan, dan akan berada setinggi *suprasternal notch* atau di belakang sternum sebagai lokasi obstruksi, regurgitasi oral atau faringeal, perubahan kebiasaan makan, dan pneumonia berulang.^{1,7}

Pada kasus ini, didapatkan sulit menelan makanan padat, terasa makanan tertahan, kadang disertai muntah, begah, terdapat rasa terbakar di dada dan nyeri dada, berat badan turun sehingga diduga terdapat adanya suatu disfagia esofagus dengan kecurigaan adanya suatu obstruksi mekanik atau adanya gangguan neuromuskuler bersifat progresif. Disfagia merupakan suatu gejala dari berbagai penyebab berbeda. Oleh karena itu perlu dicari penyebabnya. Penyebab disfagia esofagus diduga karena adanya gangguan neuromuskuler yang bersifat progresif akibat adanya skleroderma yang diderita pasien.

Skleroderma merupakan penyakit autoimun sistemik kronis ditandai penebalan dan fibrosis kulit dengan keterlibatan organ internal luas terutama saluran cerna, paru, jantung, dan ginjal. Esofagus merupakan organ saluran cerna yang sering terserang. Keterlibatan esofagus pada skleroderma didapatkan 75–90% kasus. Bagian yang sering terserang adalah dua per tiga distal esofagus.^{2,3}

Defek utama dalam proses sistemik skleroderma ini terkait dengan atrofi dan fibrosis otot polos. Patofisiologi melibatkan tiga mekanisme yaitu proses vaskulopati, aktivasi respon imun dan progresivitas fibrosis organ multipel (gambar 7).³⁻⁶



Gambar 5. Bagan diagnosis banding disfagia^{1,7}

Patologi vaskuler pada skleroderma tidak diikuti dengan proses inflamasi, terdapat hiperplasia intima yang melibatkan arteri-arteri kecil dan besar, serta khas adanya vaskulopati tanpa ada vaskulitis. Hal yang menyebabkan inisiasi terjadinya cedera vaskuler pada pasien dengan skleroderma belum diketahui pasti namun diduga diinisiasi oleh adanya agen infeksius, sel T sitotoksik, *nitric oxide* (NO)-terkait radikal bebas, dan autoantibodi yang menyerang sel endotelial.⁸

Kerusakan sel endotel menyebabkan tingginya kadar serum faktor von Willebrand (vWF) dan endothelin-1 (ET-1), agregasi

trombosit dan aktivasi *platelete derived growth factor* (PDGF) menginisiasi deposit fibrin dan formasi trombus intravaskuler. vWF terikat pada glikoprotein Ib (GpIb) trombosit dan kolagen subendotel membentuk jembatan trombosit subendotel. vWF juga berfungsi sebagai jembatan antar trombosit membentuk agregat trombosit. Kerusakan sel endotel akan mengakibatkan terjadi formasi neointimal, di mana sel miointimal yang menyerupai sel otot polos mengalami proliferasi, membran basal menebal, melakukan reduplikasi serta terjadi perkembangan fibrosis adventitia menginduksi vasospasme dan fenomena Raynaud's.^{8,9}

Vaskulopati yang terjadi merupakan perubahan respon aliran darah sebagai akibat penurunan sistem saraf otonom dan perifer. Hal tersebut disebabkan berkurangnya produksi neuropeptida seperti *calcitonin gen-related peptide* dari aferen saraf sensoris, dan peningkatan sensitivitas reseptor *alpha 2-adrenergik* pada sel otot polos vaskuler.⁸

Aktivasi respon imun terjadi karena autoantibodi bersirkulasi pada skleroderma. Autoantibodi spesifik skleroderma adalah ANA yang menyerang langsung protein mitosis seperti *topoisomerase I* dan RNA *polymerase*. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa sel B berperan dalam autoimunitas dan fibrosis pada skleroderma. Selain menghasilkan antibodi, sel B berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC), menghasilkan sitokin seperti IL-6 dan *TGF-beta*, serta memodulasi fungsi sel T dan sel dendritik. *TGF-beta* merupakan modulator regulasi imun dan akumulasi matriks.^{8,10}

Progresivitas fibrosis organ *multiple* merupakan konsekuensi dari vaskulopati dan autoimunitas, ditandai dengan penggantian tekstur jaringan normal dengan jaringan ikat progresif. Ketika *fibroblast* diaktivasi oleh *TGF-beta* dan sitokin lain, fibroblast mengalami proliferasi, migrasi, kolaborasi dengan kolagen dan matriks makromolekul, mensekresi *growth factor* dan sitokin, mengekspresi reseptor permukaan untuk sitokin-sitokin tersebut dan berdiferensiasi menjadi *miofibroblast*. Pada respon fibrosis patologis, aktivasi *fibroblast* terjadi terus-menerus dan berkembang semakin besar dan menjadikan perubahan matriks dan pembentukan jaringan fibrotik. Aktivasi *fibroblast* yang berlebihan ini serta akumulasi matriks adalah perubahan patologis utama yang mendasari terjadinya fibrosis pada skleroderma. Selain itu, pada bentuk kongenital autosomal dominan pada skleroderma memiliki mutasi heterozigot dalam protein laten *TGF-beta* seperti domain dari protein *ECM fibrillin-1*.⁸

Gangguan neuromuskular esofagus pada skleroderma terjadi akibat dismotilitas esofagus karena terdapat kerusakan pada dinding otot polos esofagus yang digantikan jaringan fibrotik secara bertahap sehingga terjadi atrofi otot polos. Perubahan *arteriole* di vasa nervorum dan akumulasi kolagen terkait disfungsi saraf juga terjadi. Hal ini menyebabkan hilangnya gerakan peristaltik secara progresif dan melemahnya SEI. Pengosongan esofagus tertunda karena gerakan peristaltik tidak efektif. Tekanan SEI tidak ada dan refluks gastroesofageal berkembang. Terkait hal ini, dapat terjadi *Barrett's esophagus*, striktur esofagus dan keganasan sebagai komplikasi.^{6,11,12}

Temuan endoskopi pada esofagoskopi pada pasien skleroderma oleh Ling dan Johnston yang dikutip oleh McCormick dan Kozarek¹³ mendapatkan bahwa endoskopi tidak sensitif untuk mengevaluasi esofagus pada pasien skleroderma, terutama bila dibandingkan dengan manometri atau videoendoskopi. Cameron et al yang dikutip oleh McCormick dan Kozarek¹³ mencatat bahwa SEI tetap terbuka luas di 12 dari 13 pasien dengan skleroderma (gambar 6). Sepuluh dari 13 pasien skleroderma menunjukkan kelainan khas motilitas yang terdiri dari kontraksi normal pada esofagus bagian atas dan tidak ada kontraksi di bagian medial dan distal.



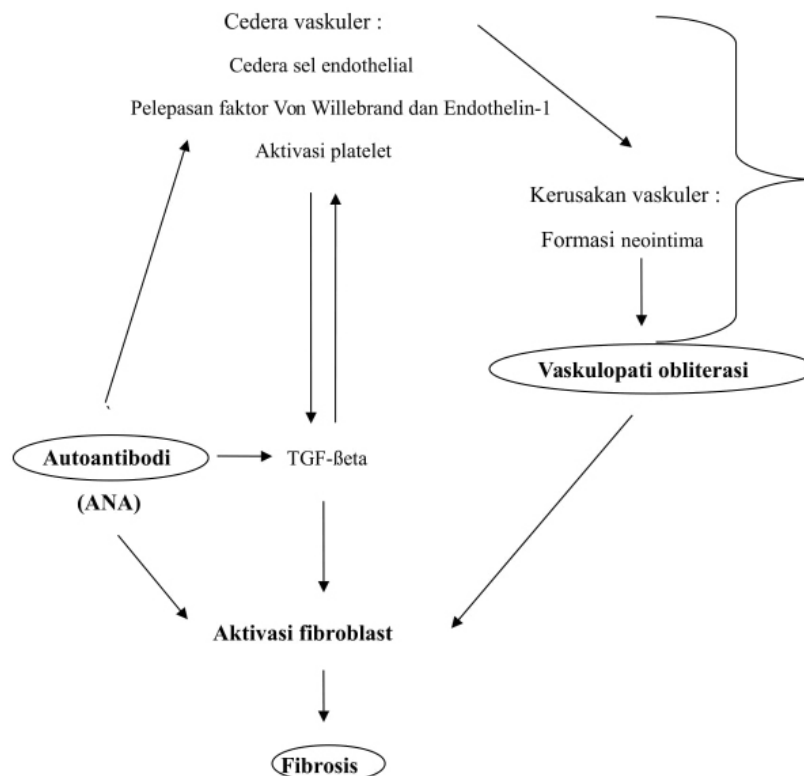
Gambar 6. Potongan pandangan secara retrofleksi yang menunjukkan *gastroesophageal junction* pada pasien dengan skleroderma¹³

Prinsip dasar penatalaksanaan adanya keterlibatan esofagus pada skleroderma berdasarkan patofisiologi yang telah dikemukakan adalah untuk mencegah refluks esofagus. Selain tindakan konservatif seperti pengaturan diet, makan dalam jumlah sedikit tetapi sering dan berbaring dengan kepala ditinggikan, juga diperlukan obat antasida, agen prokinetik, anti sekretorik dan obat-obatan melindungi mukosa. Pada kasus pasien yang tidak berhasil dengan tindakan konservatif maupun medikamentosa, pilihannya adalah tindakan pembedahan antirefluks untuk meringankan gejala, tetapi tidak memberikan kesembuhan total.¹²

Komplikasi jangka panjang pada kasus pasien yang tidak diberi tatalaksana dengan baik, paling banyak adalah adanya striktur. Prinsip penatalaksanaan pilihan pada striktur adalah dilatasi balon dan businasi. Reseksi striktur harus dipertimbangkan dalam kasus striktur berulang, striktur yang tidak dapat

didilatasi, striktur dengan risiko perforasi, peningkatan frekuensi dilatasi striktur, displasia dan kecurigaan keganasan. Jika reseksi diperlukan gaster, jejunum dan kolon dapat digunakan sebagai organ pengganti dan harus diingat bahwa jejunum dan kolon mungkin juga terlibat dalam skleroderma yang terjadi.¹²

Pengobatan skleroderma sendiri telah berkembang jauh. Pengobatan khusus menggunakan imunomodulator memberikan hasil yang baik. D-penisilamin telah menunjukkan hasil yang memuaskan. Nifedipin harus ditambahkan ke pengobatan pada pasien dengan fenomena Raynaud's.^{8,12} Siklosporin dengan dosis 3 mg/kgBB/hari dapat diberikan sebagai imunomodulator. Selain itu, thalidomid juga dapat diberikan sebagai imunomodulator dan sekaligus sebagai antiinflamasi mengurangi produksi TNF alfa dan menghambat angiogenesis. D-penisilamin telah menunjukkan hasil



Gambar 7. Skema patofisiologi skleroderma³⁻⁹

yang memuaskan dengan dosis 125-250 mg per hari atau 2-5 mg/kgBB per hari. D-penisilamin ini akan menghambat *cross-linking* kolagen. Nifedipin perlu ditambahkan ke pengobatan pada pasien dengan fenomena Raynaud's. *Calcium-channel blockers* ini akan menghambat penyerapan kalsium intraseluler dan akibatnya akan terjadi kontraksi otot polos pada dinding pembuluh darah yang dimediasi oleh protein kinase yang membutuhkan protein pengikat ion kalsium untuk aktivitasnya. Dosis nifedipin dapat diberikan 10 mg sehari tiga kali.

Dilaporkan kasus seorang wanita usia 31 tahun dengan disfagia esofageal *e.c.* skleroderma. Patofisiologi terjadinya disfagia fase esofageal pada pasien merupakan akibat dari skleroderma terkait terjadinya atrofi dan fibrosis otot polos. Hal ini menyebabkan dismotilitas esofagus sehingga gerakan peristaltik hilang secara progresif, sfingter esofagus inferior melemah, pengosongan esofagus tertunda dan refluks gastroesofageal berkembang. Pasien telah dilakukan penatalaksanaan berdasarkan patofisiologi yang telah dikemukakan dan menunjukkan perbaikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Shockley WW. Esophageal disorders. Dalam: Bailey BJ, Johnson JT, editor Newland SD. Head And Neck Surgery-Otolaryngology, 4th ed, Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006; p. 756-70.
- Newlands SD. Degenerative, idiopathic, and connective tissue diseases. Dalam: Bailey BJ, Johnson JT, editor Newland SD. Head And Neck Surgery - Otolaryngology, 4th ed, Vol I. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006; p. 174-95.
- Roswati E. Scleroderma: A case report. Cermin Dunia Kedokteran. 2012; 39(6): p. 441-3.
- Feussner H, Kreis M, Weiser HF. Motility disorders of the esophagus in progressive systemic scleroderma. Pathophysiology, diagnosis and therapy. Journal of Gastroenterology. 1988; 39(5): p. 291-7.
- Arif T, Masood Q, Singh J, Hassan I. Assessment of esophageal involvement in systemic sclerosis and morphea (localized scleroderma) by clinical, endoscopic, manometric and pH metric features: a prospective comparative hospital based study. BMC Gastroenterology. 2015; 15(24): p.1-9.
- Sallam H, Mcnearney TA, Chen JDZ. Systematic review: Pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23: p. 691-712.
- Castell DO. Approach to the patient with dysphagia. In: Yamada T, ed. Textbook of gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995; p. 1105-25.
- Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite, AE. Vascular involvement in systemic sclerosis (scleroderma). Inflamm Res. 2011; 4: p. 105-25.
- Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. The journal of Rheumatology. 2008; 47: p. 14-15.
- Khanh TH, John DR. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. Arthritis Research & Therapy. 2003; 5(2): p. 80-93.
- Cohen S, Laufer I, Snape WJ, Shiau YF, Levine G, Jimenez S. The gastrointestinal manifestation of scleroderma: pathogenesis and management. Gastroenterology. 1980; 79: p. 155-66.
- Erdal Y, Nesrin G. Esophagectomy in Scleroderma: Report of a Case. Case Rep Gastroenterol. 2008; 2: p. 499-504.
- McCormick SE, Kozarek RA. Endoscopic evaluation of esophageal motility disorders. GI Motility Online. 2006.