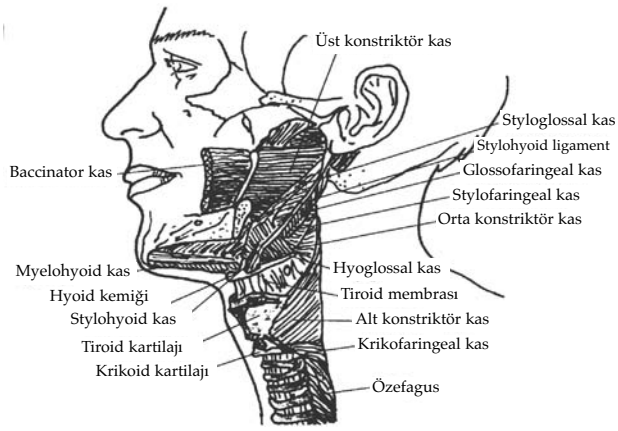
Özofagus Hastalıkları

Ahmet Dobrucalı

ÖZOFAGUSUN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Anatomi

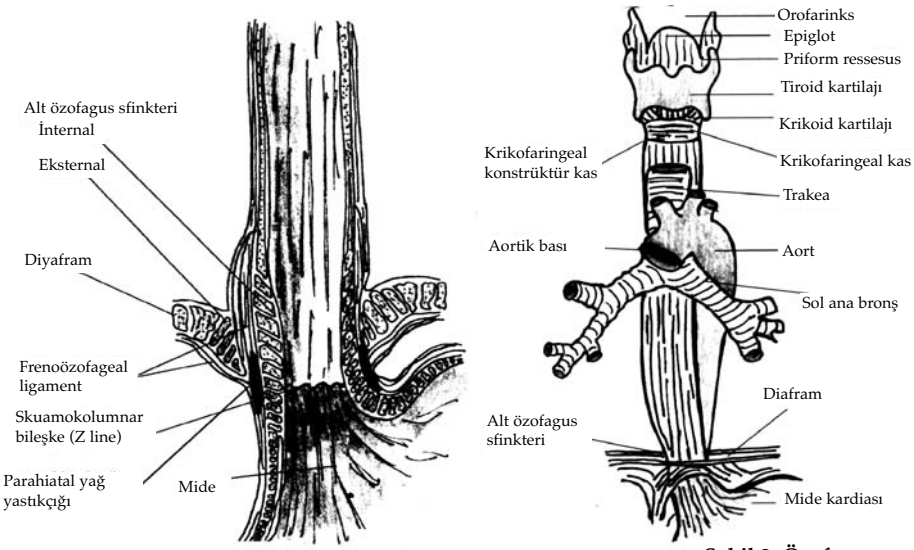
Farinks, üst, orta ve alt konstriktör kasların birleşiminden oluşmuş huni şeklinde bir yapıdır ve özofagus faringeal konstriktör kasların oluşturduğu huniye benzeyen bu yapının tepesi olarak başlar. Üstten bakıldığında özofagus üst ucu, transvers uzanan bir yarık şeklindedir. Her iki tarafında priform sinüsler yer alır (Şekil-1). Farinks çevresinde bulunan yumuşak damak, faringeal istmus, hyoid ve dil kasları gibi bazı başka kaslar da yutma işlemi sırasında farinksin yukarı ve öne doğru hareketini sağlayarak yutma işlemine katkıda bulunurlar. Alt faringeal konstriktör kas lifleri krikofaringeal kasla birlikte fonksiyonel üst özofagus sfinkterini oluşturur (ÜÖS). Krikofaringeal kas ile alt konstriktör kas arasında divertikül gelişimine müsait zayıf bir bölge bulunur ve Zenker divertikülü genellikle bu kısımda oluşur. Faringoözofagial bileşke 6-7. servikal vertebra seviyesindedir.



Şekil 1. Oraofarins ve üst özefagusun müsküler yapısı (4).

Özofagus faringoözofagial bileşkeden başlayıp arka mediasten boyunca ilerleyerek gastroözofagial bileşkeye kadar uzanır. Servikal özofagus trakeanın arkasında yer alır. Daha sonra sol ana bronş komşuluğunda aşağı doğru ilerler ve mediastinumun soluna doğru yer değiştirip kalbin arkasında yol alarak diafram hiatusundan sağ diafram krusu ile çevrelenerek geçer ve karın boşluğuna girer. Özofagus 20-26 cm uzunluğunda çizgili ve düz kaslardan oluşmuş boru şeklinde bir organdır. Uzunluğu bireyin boyuna bağlı olarak değişir. Endoskopla ölçüldüğünde özofagus alt ucuna kesici dişlerden itibaren 37-43cm de ulaşılır.Transvers çapı ön-arka çapından daha geniştir. Ön-arka çapı 12-20mm, transvers çapı ise 30-35mm arasında değişir. Özofagusda üç darlık bulunur; faringoözofagial bileşkedeki üst darlık, sol ana bronş ve aortla kesiştiği yerde bulunan orta darlık ve kardioözofagaial bileşkede bulunan alt darlık (Şekil-2). Özofagus duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, müskülaris propria ve gevşek bir bağ dokusundan meydana gelmiş olan adventisya tabakalarından oluşur. Özofagusun duvar kalnlığı 3-3.5mm kadardır. Özofagusun serozası yoktur. Sadece özofagusun 1/5 alt ucunda frenoözofagial ligament seröz bir zar halinde özofagusu çevreler. Serozanın olmayışı tümör hücrelerinin çevre dokulara daha kolay yayılması ve cerrahi anastomozu güçleştirmesi bakımından olumsuz bir durum yaratır.

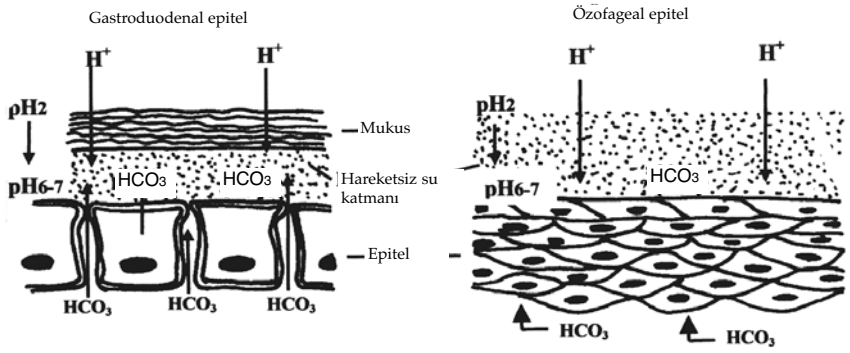
Özofagusun mukozası nonkeratinize çok katlı yassı epitel (skuamöz epitel), lamina propria ve müskülaris mukozadan oluşur. Yassı epitel hücreleri glikojen ile doludur. Bu özelliği kromoskopide (teşhis amacıyla mukozanın lugol veye metilen mavisi ile boyanması) kolumnar epitelden ayrılmasını sağlar. Özofagusun skuamöz epiteli glikojenden zengin olduğundan lugol ile açık kahverengi renkte boyanır.Yüzeyde-



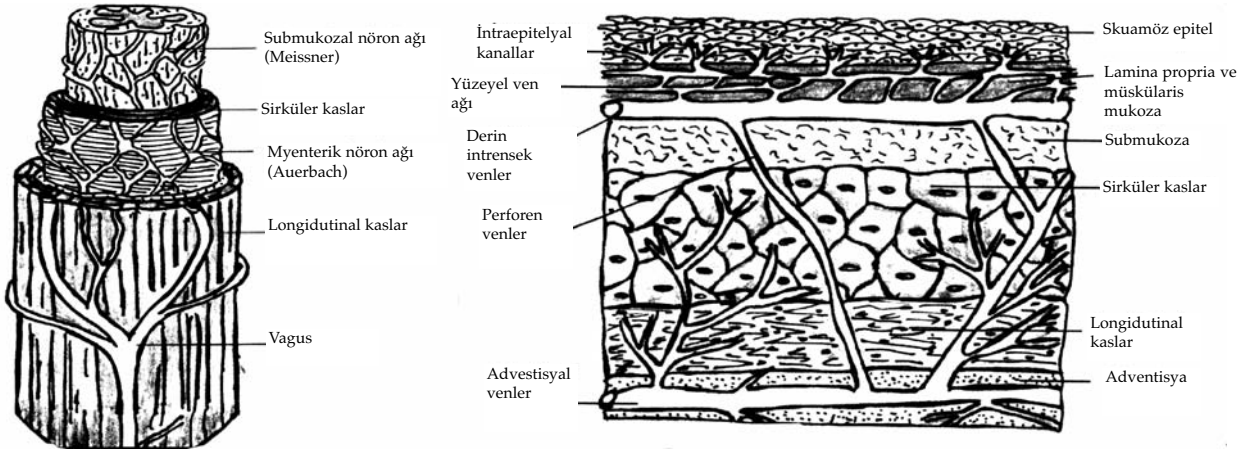
Şekil 2. Özefagusun ve kardiyoözofagial bileşkenin anatomisi (6).

ki hücrelerin üzeri mukopolisakkarit yapısında bir madde ile kaplıdır ve özofagus mukozası mide ve barsak mukozasından daha kalın ve dayanıklı bir yapıya sahiptir (Şekil 3). Özofagus (çok katlı skuamöz epitelyum) ve mide mukozası (tek katlı kolumnar epitel) birbirlerinden kardiyoözofagial bileşkede Z hattı (Z line) denilen kesin bir sınırla ayrılırlar. Submukoza, bağ dokusu, vasküler ağ, Meissner sinir pleksusu, müsin ve HCO3 salgılayan glandlar ve lenfoid dokuları içerir. Auerbach sinir pleksusu ise sirküler ve longidutinal kas tabakaları arasında bulunur. Ganglion hücrelerinin yoğunluğu proksimal özofagusdan distale doğru gidildikçe artar.

Özofagusun kas tabakası içte kalın ve sirküler, dışta daha ince ve longidutinal olmak üzere iki tabakadan oluşmuştur. Orofarinksde, üst özofagus sfinkterinde ve servikal özofagusda çizgili kaslar bulunur. Özofagusun 3-5 cm lik proksimal kısmı (tüm özofagusun yaklaşık %20 si) hemen tamamen çizgili kaslardan oluşmuştur ve nöromüsküler kontrolü özofagusun diğer bölümlerinden farklıdır. Trakeal bifurkasyon hizasında çizgili ve düz kaslar birlikte bulunur ve distale doğru gidildikçe çizgili kas yerini düz kasa bırakır. Distal özofagus hemen tamamen düz kaslardan oluşur. Özofagusun alt ucunda longidutinal ve sirküler kaslar yoğunlaşarak özofagus lümeni içindeki basıncın yüksek olduğu bir bölge oluşturur ki bu fonksiyonel alt özofagus sfinkterini meydana getirir (AÖS). Bu yapısal farklılaşma diaframın 1-2 cm üzerinden başlayarak kardiaya kadar uzanır ve ortalama 2-4 cm uzunluğundadır. Bu bölgedeki düz kas hücrelerinin daha çok mitokondri içerdikleri ve daha gelişmiş bir endoplazmik retikuluma sahip oldukları gösterilmiştir. Bu bölgede özofagusun alt ucunu çevreleyen diafram krusunun



Şekil 3. Mide ve özofagus mukozasının mikrostriktürel yapısı ve preepitelyal defans mekanizmaları (6). Mide mukozası yüzeyinde bulunan mukus tabakasının özefagus mukozasında zayıf oluşuna dikkat ediniz. Ayrıntılı bilgi için tablo 3'e ve metne bakınız.



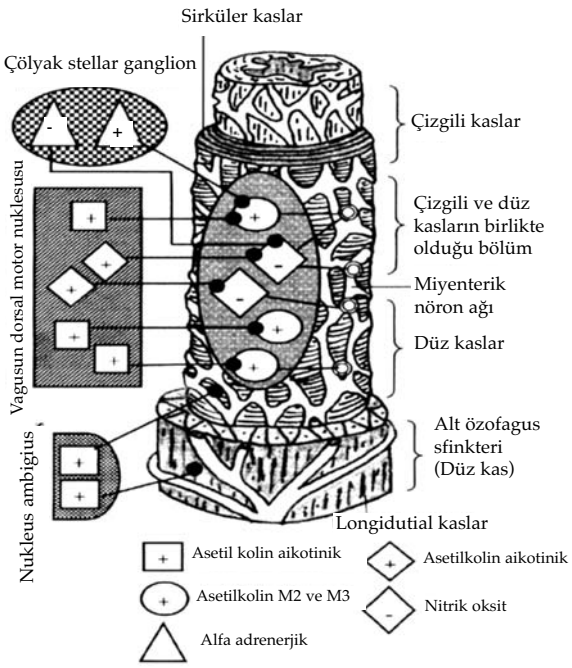
Şekil 4. Özefagusun müsküler ve nöral anatomisi (A) ve venöz sistemi (B) (4).

kasılması da dışardan basınç uygulayarak AÖS ne katkıda bulunur (Şekil 2). Özofagusu çevreleyen crurual diafram ekstrensek sfinkter olarak da adlandırılır.

Özofagusun arterleri tiroid, trakea ve mide gibi diğer komşu organları besleyen arterlerden gelir. Servikal özofagus alt tiroid arteri, subklavian arter, aorta, interkostal arterler ve trakeobronşial arterlerden beslenirken distal özofagus aorta, sol gastrik arter ve splenik arterden kan alır.Arteriyel sistem 130-150 mikron çapında damarların oluşturduğu bir ağ şeklinde tüm özofagusu sarar. Servikal ve torakal özofagusda kanlanma özofagusun üst ve alt uçlarına göre daha iyidir. Bu özellik anastomoz cerrahisinde arteriyel beslenmenin yeterli olmadığı bölgelerde devaskülarizasyon nekrozu görülebilmesi bakımından önemlidir. Özofagusun venleri üç ana gurup halinde ele alınabilir; Submukozada yerleşim gösteren derin entrensek venler, adventisyada bulunan ekstrensek venler ve bunları özofagus duvarı boyunca birleştiren perforan venler. İntraepitelyal damarlardan submukozadaki derin intrensek venlere boşalan kan daha sonra perforan venler aracılığı ile adventisyadaki ekstrensek venlere ve periözofagial venlere geçer. Perforan venler içindeki kapaklar akımın tek yönlü olmasını sağlar. Üst özofagus venleri azigos ve hemiazigos venlerine, alt özofagus venleri de koroner venler (sol gastrik venler) aracılığı ile vena portaya dökülürler. Distal özofagus çevresinde bulunan portokaval anastomozlar nedeniyle portal sistemdeki basınç artışı (portal hipertansiyon) submukozadaki özofagus venlerinin genişlemesine (özofagus varisleri) ve yırtılarak kanamalarına sebep olur (Şekil 4). Özofagus çok gelişmiş bir lenfatik sisteme sahiptir. Submukoza ve müsküler tabaka arasında ve müsküler tabaka üzerindeki lenfatikler nedeniyle özofagus kanserinde intramural yayılım sık olarak görülür. Bu nedenle özofagus tümörlerinde tümörün gerçek sınırı hemen her zaman makroskopik sınırın ötesindedir.

Özofagusun Nöral İnervasyonu

Özofagus zengin bir nöral inervasyon ağına sahiptir. Özofagusun nöral inervasyonu ekstrensek ve intrensek olmak üzere iki bölüm halinde



Şekil 5. Özefagusun nöral inervasyonu (4). Açıklama için metne bakınız. (2)

incelenebilir. Ekstrensek inervasyon parasempatik ve sempatik sistemin afferent ve efferent lifleri ile sağlanırken intrensek inervasyon gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında olduğu gibi sirküler ve longidutinal kas tabakası arasında (Auerbach) ve submukozada bulunan (Meissner) sinir pleksusları aracılığı ile olur (Şekil 5).

Afferent (Sensoriyel) İnervasyon

Özofagusun aferent inervasyonu sempatik ve parasempatik sinir sistemiyle sağlanır. Sempatik afferent lifler servikal ve dorsal köklerdeki ganglionlardan kaynaklanır. Bu liflerin bazılarının değişik seviyelerde birden fazla bölgeyi inerve etmeleri ve kardiyak inervasyon sağlayan diğer sempatik liflerle birleşmeleri (overlap) özofagial ağrı duyusunun iyi lokalize edilememesine ve özofagial ağrı ile kardiyak ağrının bazen kolay ayırdedilememesine yol açar. Parasempatik afferent lifler vagus içinde ilerleyerek ganglion nodosum ve soliter traktüse ulaşır. Özofagusdaki sensoriyel reseptörler mukozada ve müsküler tabakada bulunur. Sensoriyel reseptörlerin dört ayrı tipi tanımlanmıştır; mekanoreseptörler, kemoresptörler, termoresptörler ve nosiseptörler. Nosiseptiv (ağrı) reseptörlerin uyarılma eşikleri yüksektir ve bunlardan çıkan uyarılar sempatik nöronlarla iletilir. Diğer reseptörlerin uyarılma eşikleri düşüktür ve düşük yoğunlukdaki kimyasal, mekanik veya termal uyarılar bu reseptörler tarafından kolayca algılanarak peristaltizm veya reflü materyalinin temizlenmesi gibi fizyolojik reflekslerin oluşması sağlanır.

Efferent (Motor) İnervasyon

Özofagusun efferent inervasyonu çizgili kasların inervasyonunu sağlayan somatik sinirler ve düz kas inervasyonunu sağlayan otonomik nöronlardan oluşur. Servikal özofagusda, kranial sinir nukleuslarından kaynaklanan (V,VII ve XII) nöronlar superior laringeal sinir ve nervus recurrens içinde seyrederek direkt olarak (sinaptik aralık olmadan) çizgili kas hücrelerinde sonlanır. Orofarinks ve üst özofagus sfinkterinin (ÜÖS) inervasyonunu sağlayan nöronların devamlı uyarısı nedeniyle ÜÖS istirahatte kapalı haldedir. Yutma sırasında tonik nöral uyarı kesintiye uğradığından farinks ve ÜÖS gevşer. Orta ve distal özofagusdaki düz kaslar hem sempatik hem de parasempatik inervasyona sahiptirler. Vagusun dorsal motor nukleusundan kaynaklanan parasempatik preganglionik lifler myenterik pleksusdaki (Auerbach) nöron hücreleri ile sinapslaşır ve buradan çıkan postsinaptik nöronlar düz kas hücrelerinde sonlanır. Superior servikal ganglion ve dorsal kök ganglionlarından çıkan sempatik efferent lifler özofagusdaki vasküler yapılar ve çölyak gangliondan gelen splanknik nöronlarla birlikte özofagusa ulaşır.

Özofagusun İntrensek İnervasyonu

Özofagusun intrensek nöral inervasyonu özellikle özofagusun düz kaslardan oluşan kısmının fonksiyonu yönünden önemlidir. Myenterik pleksus (Auerbach) hem çizgili hem de düz kaslarda bulunmasına rağmen özofagusun düz kaslardan oluşan distal bölümünde sinir hücrelerinin yoğunluğu yaklaşık on kat daha fazladır. Çizgili kasda kolinerjik vagal nöronlar direkt olarak kas hücreleri ile sinaps oluştururlar ve muhtemelen eksitatör rol oynarlar. Düz kasda ise nöronlar hem eksitatör hem de inhibitör etki gösterirler. Son yıllarda yapılan çalışmalar özofagusdaki düz kasların ve AÖS nin fonksiyonunun kontrolünde rol oynayan nörotransmitterler hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilmesini sağlamıştır. Kolinerjik eksitatör nöral inervasyon ve non-adrenerjik, non-kolinerjik (NANC) inhibitör inervasyon özofagusdaki iki temel motor nörotransmitter mekanizmasını oluştururlar. NANC inhibitör nöronlar özofagusda düz kaslarda ve AÖS de gevşemeye yol açarlar. Nitrik oksit (NO), vazoaktif intestinal peptid (VİP) ve calcitonin gene-related peptide (CGRP) halen bilinen NANC inhibitör nörotransmitterlerdir. Bunlar içinde NO kas hücresinde guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (G-GMP) düzeyini artırır ve düz kasın gevşemesini sağlar. VİP in hücre içindeki mediatörü ise siklik adenozin monfosfattır (c-AMP) ve düz kas relaksasyonunda NO e göre daha az etkilidir. NO ve VİP in yokluğu veya yetersizliğinde AÖS'nin gevşemesi yetersizdir (Akalazyada olduğu gibi). Özofagusta CGRP ihtiva eden nöronlar distal özofagus mukozasında da bulunurlar ve müsküleris mukozayı geçerek yüzey epiteline ve özofagus lümenine kadar ulaşırlar. CGRP in özofagusda sensoriyel afferent cevabın oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

Fizyoloji

Özofagusun başlıca iki görevi yutulan gıdaların mideye ulaşmasını sağlamak ve mide

ve/veya barsak içeriğinin özofagus içine doğru geriye reflüsüne engel olmaktır. Bu fonksiyonların gerçekleşmesi için gerekli olan üç fonksiyon, yutma, özofagusun peristaltik aktivitesi ve alt özofagus sfinkterinin fonksiyonudur.

Yutma

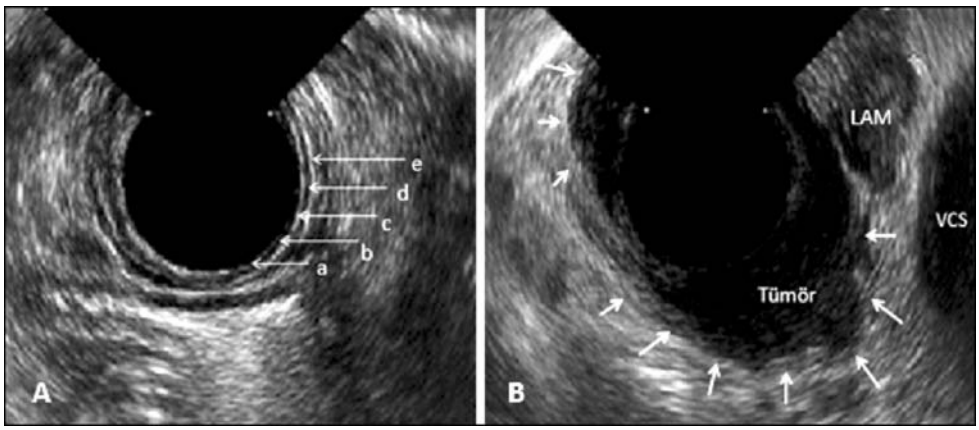
Yutma olayı oral ve faringeal faz olmak üzere iki ayrı bölümde incelenebilir. Oral faz isteğe bağlı olarak değiştirilebilir karakterdedir. Oral fazın ilk basamağında ağıza alınan gıdalar dişler ve dilin hareketi ile çiğnenerek yutulmaya uygun bir hale getirildikten sonra dil ve damak arasında sıkıştırılarak geriye orofarinkse doğru itilir. Gıdanın dilin arka tarafına ulaşması ile faringeal yutma başlar. Yutmanın faringeal fazı başladığında yutma olayı artık istemsiz (refleks) bir hal almıştır. Bu evrede yumuşak damağın yukarı doğru hareketi ve superior konstriktör kasların kasılması ile nasofarinks kapanarak gıdaların buruna kaçması engellenirken aynı zamanda larinks ve hyoid kemiğin yükselmesiyle glottis kapanarak gıdaların trakeaya kaçışına mani olunur. Bu sırada üst özofagus sfinkterinin gevşemesi ve faringeal kasların kasılması ile gıdaların özofagusa geçmesi sağlanır. Bunu hipofarinksde kalan gıdaların da temizlenmesini sağlamak amacıyla paringeal konstriktör kasların kontraksiyonları izler. Yutma olayının faringeal dönemi 1sn. den az sürede gerçekleşir. Yutma işlemi ile birlikte yutmada rol oynayan anatomik yapıların tekrar yutma öncesi dönemdeki pozisyonlarına dönmeleri için geçen toplam süre yaklaşık 1-1.5sn. kadardır.

Yutma işlemi beyindeki yutma merkezi tarafından idare edilir. Orofarinksden ve periferik duyu organlarından kalkan uyarılar trigeminal, fasial, hipoglossal, glossofaringeal ve vagal afferent lifler aracılığı ile nucleus solitariusda ve altındaki retiküler formasyonda bulunan yutma merkezine iletilir. Bu merkezin dorsal bölümü yutma işleminin başından sonuna kadar geçen olayların koordinasyonundan sorumlu iken ventral bölümü yutma merkezinin solunum ve konuşma merkezi gibi diğer merkezlerle koordine bir şekilde çalışmasını sağlar. Yutma olayında rol oynayan efferent uyarılar esas olarak trigeminal, fasial ve hipoglossal nukleuslardaki motor nöronlar vasıtasıyla iletilir. Özofagusun çizgili ve düz kaslarının inervasyonu ise sırasıyla vagusun nukleus ambigiusu ve dorsal motor nukleusundan kaynaklanan motor nöronlarla sağlanır.

Özofagial Peristaltizm

İstirahat halinde özofagus cisminde hiçbir motor aktivite görülmezken üst ve alt özofagus sfinkterleri (ÜÖS ve AÖS) manometrik olarak ölçülebilen bir istirahat tonusüne sahiptirler ve devamlı olarak kapalı halde bulunurlar. Hem ÜÖS ve hem de AÖS radial ve vertikal asimetri gösterirler. Normalde üst özofagus sfinkterinin istirahat basıncı 70-100 mmHg, alt özofagus sfinkterinin istirahat basıncı ise 10-35 mm Hg'dır. Yutma sırasında ÜÖS ne yutma merkezinden gelen nöral uyarılar kesilir ve sfinkter gevşeyerek lokmanın farinksden özofagusa geçmesi sağlanır. Bu gevşeme 1sn. kadar sürer. Öğürme, sekonder peristaltizm ve özofagusa asit reflüsü ÜÖS basıncının geçici olarak artmasına yol açar. Lokmanın farinksden özofagusa geçmesi ile özofagusun klasik koordine motor aktivitesi başlar. Bu şekilde faringeal kontraksiyonları takiben başlayan peristaltizm primer peristaltizm olarak adlandırılır. Özofagusdaki motor aktivite faringeal motor aktivite ile karşılaştırıldığında oldukça yavaştır. Özofagusda proksimalden distale doğru birbiri peşi sıra oluşan peristaltik dalgaların ilerleme hızı 2-5 cm/sn dir. 25 cm lik bir özofagusda lokmanın özofagusdan geçişi 5-10sn lik bir sürede tamamlanır. Ortalama peristaltik dalga şiddeti (kontraksiyon amplitüdü) 40-180 mmhg, peristaltik dalga süresi de 2-5 sn. arasında değişir. Kontraksiyon amplitüdünün 30mmHg dan düşük ve 180mmHg dan yüksek olması ve 7sn. den uzun sürmesi patolojiktir. Distale doğru ilerledikçe peristaltik dalgaların amplitüdleri ve ileti hızı artar (Proksimalde 3cm/sn., distalde 4-5cm/sn). Yutkunma hareketi ile birlikte veya 1-3 sn sonra AÖS basıncı düşer ve 4-8 sn kadar düşük kaldıktan sonra tekrar istirahat değerine yükselir. Yutma sırasında AÖS basıncı genellikle %100 oranında düşer ve özofagusda motor aktivite gözlenmediğinde bile sfinkterde gevşeme görülür. AÖS yutkunma olmadan da yemek sonrasında ve uykunun REM fazında (Rapid Eye Movement) kısa süreli olarak gevşeyebilir. Bu durum TLESR (Transient lower esophageal sphincter relaxation-AÖS nin kısa süreli-geçici- gevşemesi) olarak adlandırılır ve gastroözofagial reflü hastalığında sık olarak görülen bir durumdur (Bkz. Gastroözofagial reflü hastalığı).

Özofagusda faringeal kontraksiyonlar olmadan da özofagusdaki duyu reseptörlerinin uyarılması sonucunda uyarılma seviyesinde veya hemen proksimalinde koordine peristaltik aktivite başlayabilir ki bu durum sekonder peristal-



Şekil 6. Normal özefagusun EUS de (endoskopik ultrasonografi) görünümü A: Endosonografide özofagus duvarındaki tabakalar 5 ayrı katman şeklinde görülür. Yüzeyel mukoza (a), derin mukoza (müskülaris mukoza) (b), submukoza (c), müskülaris propria (d) ve adventisya (e), B: Özofagusda tüm duvarı infiltre ederek komşu organlara yayılım gösteren T4 tümör ve lenf nodu tutulumu (LAM).

tizm olarak adlandırılır. Sekonder peristaltizm genellikle primer peristaltizmde özofagusun tam olarak temizlenememesi sonucunda özofagusda kalan gıdaların veya gastroözofagial reflü sonucunda özofagusa kaçan mide içeriğinin oluşturduğu mekanik ve/veya kimyasal uyarı nedeniyle meydana gelir. Sekonder peristaltizm istemsiz başlayan bir motor aktivitedir ve yutma merkezince koordine edilir. Bazen özofagusun uzun bir segmenti boyunca simultane kontraksiyonlar oluşabilir. Bu ankoordine kontraksiyonlar tersiyer kontraksiyonlar olarak adlandırılır ve yutma merkezi ile ilişkili değildir. Tersiyer kontraksiyonlar yutkunmaya veya özofagusun gerilmesine bağlı olarak ortaya çıkabilirler ve yaşlılarda ve özofagusun motor fonksiyon bozukluklarında görülürler.

Yutkunma hareketi özofagusda primer peristaltizmi başlatmakla birlikte bazen daha önce başlamış peristaltizmi inhibe edebilir. İlk yutkunmadan sonraki 5-7 sn. içinde ikinci bir yutkunma hareketi yapıldığında ikinci yutkunmaya bağlı peristaltik aktivite hemen tamamiyle inhibe olur. Kısa aralıklarla yutkunma sonrasında son yutkunma sonlanıncaya kadar peristaltik aktivite oluşmaz. Bu olay yutma inhibisyonu (Deglutitive inhibition) olarak adlandırılır.

ÖZOFAGUS HASTALIKLARıNDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

Radyolojik inceleme (Özofagus Pasaj Grafisi)

Yutma güçlüğü ile (disfaji) ile başvuran bir hastada genellikle ilk başvurulan inceleme yöntemidir. Radyoopak maddenin yutturulmasından sonra özofagusdan geçişi röntgen altında izlenir. Perforasyon veya fistül şüphesi olanlarda baryum yerine iyotlu kontrast maddeler kullanılabilir. Özofagusdaki yer kaplayan lezyonlar, divertiküller, özofagusun çapı ve peristaltizmi hakkında bilgi edinilir. Çift kontrastlı teknik kullanıldığında yöntemin duyarlılığı artmakta ve erezyonlar ve ülserasyonlar da görülebilmektedir. Özofagus pasaj grafisi çekimi sırasında yutmanın orofaringeal fazı hakkında da bir dereceye kadar bilgi sahibi olmak mümkündür.

Endoskopi

Endoskopi özofagusdaki ülser, erezyon, metaplazi (Barrett) ve tümör gibi lezyonların direkt olarak görülerek tanı konulmasına ve gerektiğinde histolojik tanı için doku örneği alınmasına (biyopsi) olanak sağlar. Endoskopide hastalıkların teşhisi yanında özofagusdaki kanayan lezyonlara müdahale edilmesi (skleroterapi, ligasyon, argon-plazma koagülasyonu vb.), darlıkların genişletilmesi (dilatasyon) veya bazı protezlerin takılması (stent vb.) gibi terapötik girişimlerin yapılması da mümkündür. Son yıllarda özofagus hastalıklarının teşhisinde sıkça kullanılmaya başlanan bir yöntem de 'endosonografi' dir. Özellikle özofagus tümörlerinin invazyon derecesi ve komşu dokulara yayılımı hakkında değerli bilgiler verir (Şekil 6).

Manometri

Özofagusun motor fonksiyon bozukluklarının gösterilmesinde kullanılır. Manometrik ince-

leme, nazal yolla yutturularak özofagus lümeni içine yerleştirilen özel manometrik kateterler kullanılarak bu işte tecrübesi olan bir hekim tarafından yapılır. İşlem sırasında üst ve alt özofagus sfinkterleri ve özofagus cisminin fonksiyonları (sfinkter basınçları, yutma sırasındaki fonksiyonları, yutma sırasında özofagusda oluşan kontraksiyonların amplitüd, biçim,süre ve hızları) incelenerek gerektiğinde daha sonra değerlendirilmek üzere kaydedilir. Klinikte manometri daha çok özofagusun motor fonksiyon bozukluğu varlığını düşündüren hallerde (akalazya, diffüz özofagus spazmı, nutcracker özofagus vb.) ve skleroderma gibi sistemik hastalıklarda teşhis ve tedaviye yardımcı olmak, pH monitorizasyonu yapılacak hastalarda alt özofagus sfinkterinin yerini saptamak, anti reflü cerrahi uygulanacak hastalarda peristaltik fonksiyonları değerlendirmek ve nonkardiyak göğüs ağrısında ayırıcı tanıya yardımcı olmak amacıyla kullanılır. Nonkardiyak göğüs ağrısının araştırılması amacıyla kullanıldığında test sırasında edrofonium (Tensilon) gibi kolinerjik ajanlarla ağrının provakasyonu testin duyarlılığını artırır. Manometrinin gastroözofagial reflü hastalığının tanısında yeri yoktur ancak sfinkter basıncı ve özofagial klirens hakkında bilgi verdiği için etyolojinin araştırılması amacıyla kullanılabilir (Şekil 7).

Sintigrafi

Akalazya ve hipertansif alt özofagus sfinkteri varlığında özofageal klirensin ölçülmesinde radyonüklid sintigrafiden faydalanmak mümkündür. Bu yöntem tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır.

Ambulatuvar pH Monitorizasyonu

Bu yöntemde nazal yolla yutturulan ve üzerinde bir veya daha fazla sayıda pH sensörü bulunan özel kateterlerle özofagus lümeni içindeki pH 24 veya 48 saat boyunca hastanın beline takılan küçük bir el radyosu büyüklüğündeki bir cihaza (digitrapper) kaydedilir. pH sensörü genellikle AÖS nin 5cm proksimaline yerleştirilir (Noneroziv reflü hastalarında yöntemin duyarlılığının artırılması için bu mesafenin 2-3 cm kadar olması tavsiye edilmektedir). Sensör sayısı birden fazla olduğunda özofagusun farklı sevi-

Şekil 7. İntraözofagial manometri örnekleri. Normal peristaltik aktivitede (A), yutkunma sonrasında oluşan peristaltik dalgalar proksimalden distale doğru birbiri ardısıra ilerlemekte ve bu sırada AÖS basıncı azalmaktadır (<0mmHg). Akalazyalı bir hastadan kaydedilen manometri örneği (B). Yutkunma sonrasında normal peristaltik aktivite görülmemekte ve özefagusda eş zamanlı ve şiddette düşük amplitüdlü dalgalar oluşmaktadır (mirror sign). Yutkunma sırasında AÖS basıncındaki azalmanın yetersiz oluşuna dikkat ediniz. Nutcracker özefagus (C). Normal peristaltik aktivite ile birlikte distal özefagusta uzun süreli ve yüksek amplitüdlü (>180mmHg) dalgalar oluşmaktadır. Diffüz özofagial spazm (D). Özofagus cisminde eş zamanlı olarak ortaya çıkan sivri dalgalar dikkat çekmektedir.

yelerindeki pH nın kaydedilmesi mümkündür. Kayıt süresince hasta günlük aktivitesine ve gıda alımına devam eder. Kayıt öncesinde proton pompası inhibitörlerinin 7 gün, H2 reseptör blokerlerinin de 4-5 gün öncesinden kesilmesi gerekir. Kayıt süresi bittiğinde cihaz ana bilgisayara bağlanarak kaydedilen veriler daha önce belirlenmiş kriterlere göre değerlendilir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemi De Meester ve arkadaşları tarafından tanımlanan skorlama sistemidir. Bu sisteme göre 24 saatlik kayıt süresince oluşan reflü sayısı, 5dk dan uzun süren reflü sayısı, pH 4 ün altında geçen süre, semptomlara eşlik eden reflü varlığı ve sayısı, ayakta ve yatarken oluşan reflü sayısı ve süresi vb. gibi bir çok parametreyi kullanarak değerlendirme yapmak mümkündür. Bu skorlama sistemine göre elde edilen puanın 14.7 nin üzerinde olması patolojiktir ve gastroözofagial reflü hastalığı varlığını gösterir. Normalde özofagus içindeki pH 4 ün üzerindedir (Ortalama 6-7) ve pH nın 4 ün altına düşmesi gastroözofagial reflünün oluştuğunu gösterir. Kayıt sırasında özofagus içi pH değerinin 1 den fazla azaldığı ancak pH 4 ün üzerinde kaldığı durumlarda minor asit reflüsünden bahsedilir. Normal kişilerde kayıt süresi boyunca pH 4 ün altında geçen süre tüm kayıt süresinin %5 inden fazla değildir (60dk/1440dk) ve hiç bir reflü atağının 5dk dan uzun sürmemesi, REM fazı dışındaki uyku döneminde reflü görülmemesi gerekir.

Son yıllarda nazal yolla yerleştirilen klasik pH kateterleri yerine özofagus alt ucuna yerleştirilen ve radyofrekans dalgaları ile veri göndererek kayıt yapılmasına olanak veren özel kapsüllerle ambulatuar pH monitorizasyonu yapılabilmektedir (Bravo kapsülü). pH kateterleri dışında özofagusa safra reflüsünün gösterilmesi amacıyla kullanılan ve safra asitleri veya bilüribine duyarlı kateterler de mevcuttur (Bilitec). Ambulatuvar (ayaktan) pH monitorizasyonu gastroözofagial reflü hastalığının (GÖRH) teşhisinde altın standart (gold standart) yöntem olarak kabul edillir ancak tipik reflü semptomları olan veya endoskopide reflü özofajit bulguları olan hastalarda pH ölçümüne gerek yoktur. Klinik olarak reflü düşünüldüğü halde endoskopide özofajit saptanmayan, göğüs ağrısı, pulmoner veya otolaringeal semptomlar gibi GÖRH nın atipik semptomlarına sahip olan ve yeterli dozda ilaç tedavisi kullandığı halde reflü semptomları düzelmeyen hastalara (tedavi altındayken) ve antireflü cerrahi uygulanmasına karar verilen hastalara (tedavi öncesinde ve cerrahi tedavinin etkinliğini değerlendirmek bakımından ameliyat sonrasında) ambulatuar pH monitorizasyonu yapılması gerekir (Şekil-8).

Özofagial Mukozal İmpedans Ölçümü

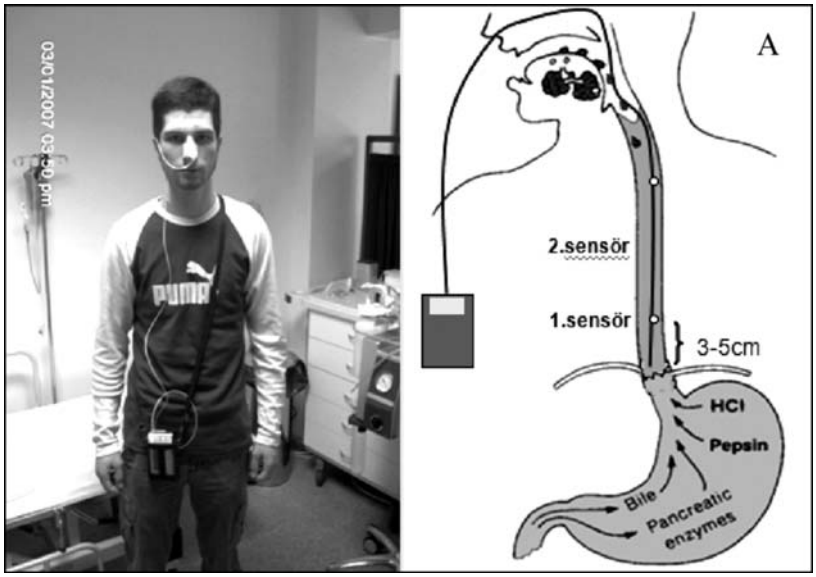
Özofagus epitelinin lüminal ve bazal tarafları arasında, başta sodyum olmak üzere iyonların hücre membranları ve hücrelerarası sıkı bileşkelerin oluşturduğu dirence karşı bazolateral membran boyunca transportu nedeniyle oluşan bir potansiyel farkı (Transepitelyal potansiyel farkı- potencial difference - PD) bulunur. Bu ATP aracılığı ile oluşan aktif bir transporttur ve hücre içi ve hücre dışı arasında iyon konsantrasyonunun ayarlanmasında rol oynar. Ohm kanunu uygulanarak;

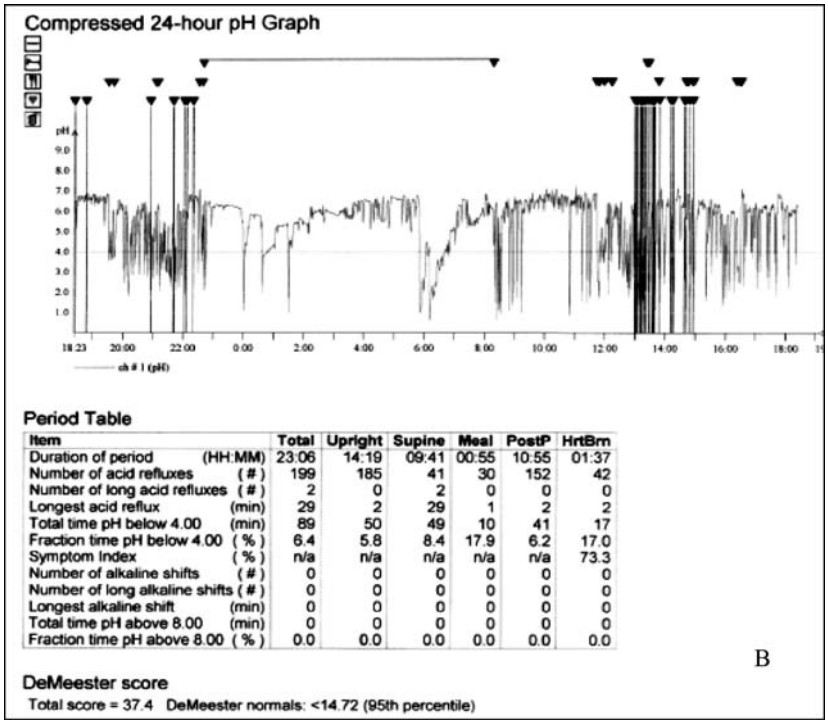
PD (milivolt) = I (mikroamper) x R (ohms.cm^2)
(Potansiyel farkı) (Akım) (Direnç-Resistance)

potansiyel farkı hesaplanabilir. Özofagus epitelinin yapı veya fonksiyonu değiştiğinde PD de değişir. Özofagus epiteli aside maruz kaldığında (pH<2) PD de kısa süreli bir artışı takiben tedrici bir azalma görülür. PD deki düşme asite maruz kalan epitelde hücreler arası bileşkelerin açılması nedeniyle direncin azalması ve konsantrasyon farkına karşı eşitliği sağlamaya yönelik oluşan iyon hareketine bağlıdır. Epitelin aside maruz kalma süresi uzadıkça aktif Na transportu bozularak sonunda tamamen durur. PD deki normalden farklı değerler değişik derecelerdeki doku hasarının veya epiteldeki yapısal değişikliklerin (Barrett epiteli gibi) göstergesidir. PD nın 0 olması normal epitel fonksiyonunun olmadığını belirtir ki bu durum genellikle doku nekrozu veya skar formasyonunu yansıtır. Mukozal impedans ölçümü daha çok deneysel çalışmalarda kullanılan bir yöntemdir.

Çok Kanallı İntraluminal İmpedans (Multichannel İntraluminal İmpedance)

Özofagus lümeni içinde impedans ölçümü, üzerinde çok sayıda elektrotlar bulunan ve özel olarak üretilmiş impedans kateterleri ile yapılır. Özofagusun duvarı, özofagus lümeni içindeki hava, sıvı veya yutulan gıdalar kateter üzerindeki elektrotlar arasındaki değişik ölçüde ileti sağlayarak farklı impedans formları oluştururlar. Örneğin, yüksek oranda ileti sağlayan sıvı maddeler impedansı belirgin ölçüde düşürürken kötü bir iletken olması nedeniyle özefagus

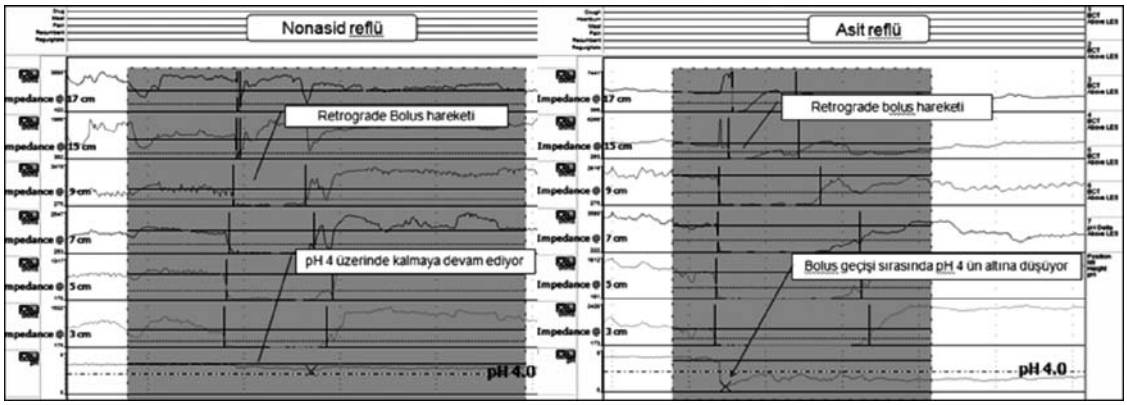




Item		Total	Upright	Supine	Meal	PostP	HrtBrn
Duration of period	(HH:MM)	23:06	14:19	09:41	00:55	10:55	01:37
Number of acid refluxes	(#)	199	185	41	30	152	42
Number of long acid refluxes	(#)	2	0	2	0	0	0
Longest acid reflux	(min)	29	2	29	1	2	2
Total time pH below 4.00	(min)	89	50	49	10	41	17
Fraction time pH below 4.00	(%)	6.4	5.8	8.4	17.9	6.2	17.0
Symptom Index	(%)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	73.3
Number of alkaline shifts	(#)	0	0	0	0	0	0
Number of long alkaline shifts	(#)	0	0	0	0	0	0
Longest alkaline shift	(min)	0	0	0	0	0	0
Total time pH above 8.00	(min)	0	0	0	0	0	0
Fraction time pH above 8.00	(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Şekil 8. Normal sınırlarda pH monitorizasyonu (A). Postprandial peryodda oluşan kısa süreli reflü epizodlarına ve uyku sırasında reflü oluşmamasına dikkat ediniz. Özofagusun iki farklı seviyesindeki pH nın birlikte kaydedildiği bir GÖRH vakasında pH monitorizasyonu (B). Reflü atakları postprandial peryodda (Yemek sonrası dönem) ve uyku sırasında gelmekte ve uzun sürmektedir. (M:Yemek, P: Yemek sonrası, S: Uyku).

içinde hareket eden hava impedansı yükseltir. Bu şekilde özofagus lümeninde distalden proksimale veya proksimalden distale doğru olan hava, sıvı ve katı madde hareketleri anlaşılabilir. Impedans ve pH ölçümünün kombine edilmesi yöntemin duyarlılığını artırarak özofagusdaki asit ve asit olmayan reflü hakkında klasik pH monitorizasyonuna göre daha değerli bilgiler verir (MII-pH). PPI tedavisine cevap vermeyen reflü hastalarına MII-pH monitorizasyonu uygulandığında bu hastaların %20 sinde asit, %40 ında asit olmayan reflü saptanırken %20 sinde semptomların herhangi bir reflü epizodu ile ilgili olmadığı görülmüştür (Şekil-9).



Şekil 9. Çok kanallı intraluminal impedans (Multichannel intraluminal impedance) monitorizasyonu (MII). Bu yöntemde özofagus lümeninde distalden proksimale veya proksimalden distale doğru olan hava, sıvı ve katı madde hareketleri anlaşılabilir. Impedans ve pH ölçümünün kombine edilmesi yöntemin duyarlılığını artırarak özofagusdaki asit ve asit olmayan reflü hakkında klasik pH monitorizasyonuna göre daha değerli bilgiler verir (MII-pH). Soldaki örnekte asit olmayan reflü sırasında distalden proksimale doğru bolus hareketi oluşurken distal özofagusta pH 4 ün üzerinde kalmakta, asit reflüsü olan sağdaki örnekte ise benzer yönde hareket sırasında distal özofagusta pH 4 ün altına düşmektedir. Ayrıntılı açıklama için metne bakınız.

ÖZOFAGUS KAYNAKLI AĞRI VE YUTMA GÜÇLÜĞÜ

Özofagus Kaynaklı Ağrı

Özofagus kaynaklı ağrının teşhisinde dikkatli bir anamnez alınması şarttır. Özofagus kaynaklı ağrılar üç ana gruba ayrılabilir;

1- Pirozis (Pyrosis-Heartburn):

Pirozis gastroözofagial reflü hastalığının (GÖRH) en sık görülen semptomudur. Retrosternal yanma şeklinde hissedilir ve öne eğilme veya sırtüstü yatma ile şiddetlenebilir. Genellikle antasid alımı ile hafifler veya geçer ve bazen ağıza acı veya ekşi su gelmesi ile birlikte olabilir. Alkol veya sigara içilmesi ve yağlı gıdaların alınması ile artabilir. Hastaya antasit veya mide asit salgısını azaltan bir tedavi verildiğinde şikayetin geçmesi tanıyı destekleyen bir bulgudur.

2- Özofagial kolik (Özofagial spazm):

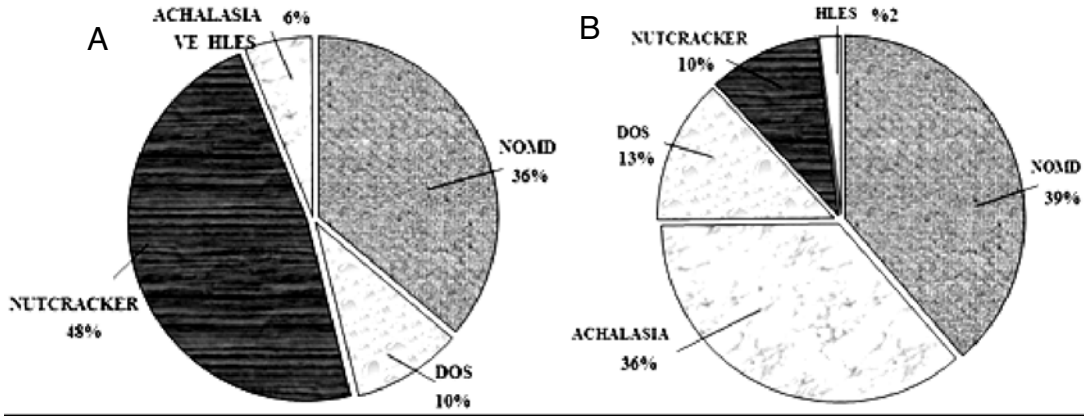
Koroner kalp ağrısından ayrılması oldukça güç olabilen, boyuna, çeneye ve kollara yayılabilen retrosternal bir ağrıdır. Klinikte bu ayrım bazen oldukça güç olabilir. Eforla gastroözofagial reflünün (GÖR) artabileceği ve GÖR nün de özzofagial kolik oluşturabileceği unutulmamalıdır. Özofagial spazm nitrat ve kalsiyum antagonistlerine cevap vereceği için bu ilaçların ayırıcı tanıda kullanılması genelde yardımcı değildir. Bernstein testi tanıda yardımcı olabilir. Özofagusun orta 1/3 lük kısmına 1 ml/dk hızla 0.1 N HCL damlatıldığında semptomların oluşması ve serum fizyolojik damlatıldığında ise ağrı oluşmaması ağrının özofagus kaynaklı olduğunu düşündürür. Birçok normal insanda asit perfüzyonu retrosternal bir rahatsızlık oluşturur ancak özafagus kaynaklı ağrısı spazma bağlı olan hastalarda herzaman ağrı oluşmayabilir. Bazı olgularda baryumlu grafilerde özofagusdaki spazm (Tirbüşon özofagus) görülebilir.Teşhiside en faydalı yöntemler özofagus motilitesinin ve EKG nin monitorize edilmesidir. Manometrik inceleme sırasında edrofonium (Tensilon) gibi kolinerjik ajanlar kullanılarak özofagusda spazm oluşumunu kolaylaştırmak mümkündür.

3- Odinofaji

Yutma sırasında oluşan ağrıdır. Reflü özofajitli hastalar bir miktar odinofaji tanımlayabilirler ancak odinofajinin belirgin olması herpes simpleks veya sitomegalovirus özofajitini, ilaca bağlı özofajiti, radyoterapi sonrası oluşan özofajiti veya özofagus tümörünü düşündürür. Endoskopi seçilecek ilk teşhis yöntemidir.

Nonkardiyak Göğüs Ağrısı

Akut retrosternal ağrının perforasyon ve akut özofajit dışında özofagusun diğer hastalıklarından kaynaklanması çok nadir görülebilecek bir durumdur ve akut myokard infarktüsü, dissekan aort anevrizması, pulmoner emboli,perikardit ve travma gibi hayatı tehdit edebilecek diğer hastalıkların daha ön planda düşünülmesi gerekir. Kronik retrosternal ağrı ilk etapta bir kalp hasta-



Şekil 10. Kalp dışı göğüs ağrısı (A) ve yutma zorluğu (B) olan hastalarda özefagus motilite bozukluklarının görülme sıklığı (HLES: Hipertansif alt özofagus sfinkteri, NOMD: Nonspesifik motor fonksiyon bozukluğu). DÖS: Diffüz özafagus spazm

lığını düşündürdüğünden bu şikayetle başvuran hastalar genellikle önce iskemik kalp hastalığı yönünden araştırılırlar. Retrosternal ağrı nedeniyle koroner anjiografi yapılan hastaların 1/3 ila 1/4 inde koroner arterlerde önemli bir darlık bulunamaz. Bu hastaların yarısından fazlasında (2/3) özofagusta motilite bozukluğu veya gastroözofagial reflü hastalığı saptanır ve bu tablo kalp dışı göğüs ağrısı (Noncardiac chest pain-NCCP) olarak adlandırılır (Şekil 10).

Öykü ve fizik muayene ile kalp ve özofagus kaynaklı göğüs ağrısını kesin olarak ayırmak mümkün olmamakla birlikte ağrı ile ağrı ile beraber yutma güçlüğü ve/veya retrosternal yanma hissinin bulunması, ağrının antasitlerle azalması, yemek sonrasında veya özellikle çok sıcak veya çok soğuk gıdaların alımı ile oluşması, ağrının eforla birliktelik göstermemesi, 20dk dan daha uzun sürmesi ve lateral yayılımla birlikte olmaması özofagus kaynaklı olduğunu düşündüren bulgulardır. Özellikle gastroözofagial reflü hastalığı olan bazı hastalar myokard iskemisinden ayrılması güç olabilen retrosternal ağrı ile hekime başvurabilirler. Özofagus kaynaklı göğüs ağrısının nedenleri şu şekilde sıralanabilir;

- Gastroözofagial reflü hastalığı
- Özofagusun motilite bozuklukları
  Nutcracker özofagus
  Hipertansif alt özofagus sfinkteri
  Özofagususun nonspesifik motilite bozuklukları
  Diffüz özofagial spazm
  Akalazya
- Özofajitler
- Özofagus kanserleri

Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda hastanın yaşı ve risk faktörleri birlikte değerlendirilerek EKG, ekokardiyografi, stres testleri, myokard sintigrafisi ve gerekirse koroner anjiografi yapılarak kardiyak patoloji olasılığının uzaklaştırılması gerekir. Özellikle 40 yaşın altındaki hastalarda iyi bir anamnezle gereksiz ayrıntılı testlerin yapılması önlenebilir. NCCP'li bir hastaya tanısal yaklaşımda izlenebilecek bir algoritm tablo 1'de görülmektedir. Hastada NCCP den sorumlu patoloji gastroözofagial reflü hastalığı ise anti reflü tedavi genellikle iyi sonuç verir. Özofagusun motilite bozukluklarında düz kas gevşetici ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar vb.), antikolinerjikler ve/veya psikotrop ilaçlar veya gerektiğinde botilinum toksin enjeksiyonu, endoskopik balon dilatasyonu veya cerrahi myotomi gibi yöntemler kullanılabilir. (Bkz. Özofagusun motilite bozuklukları)

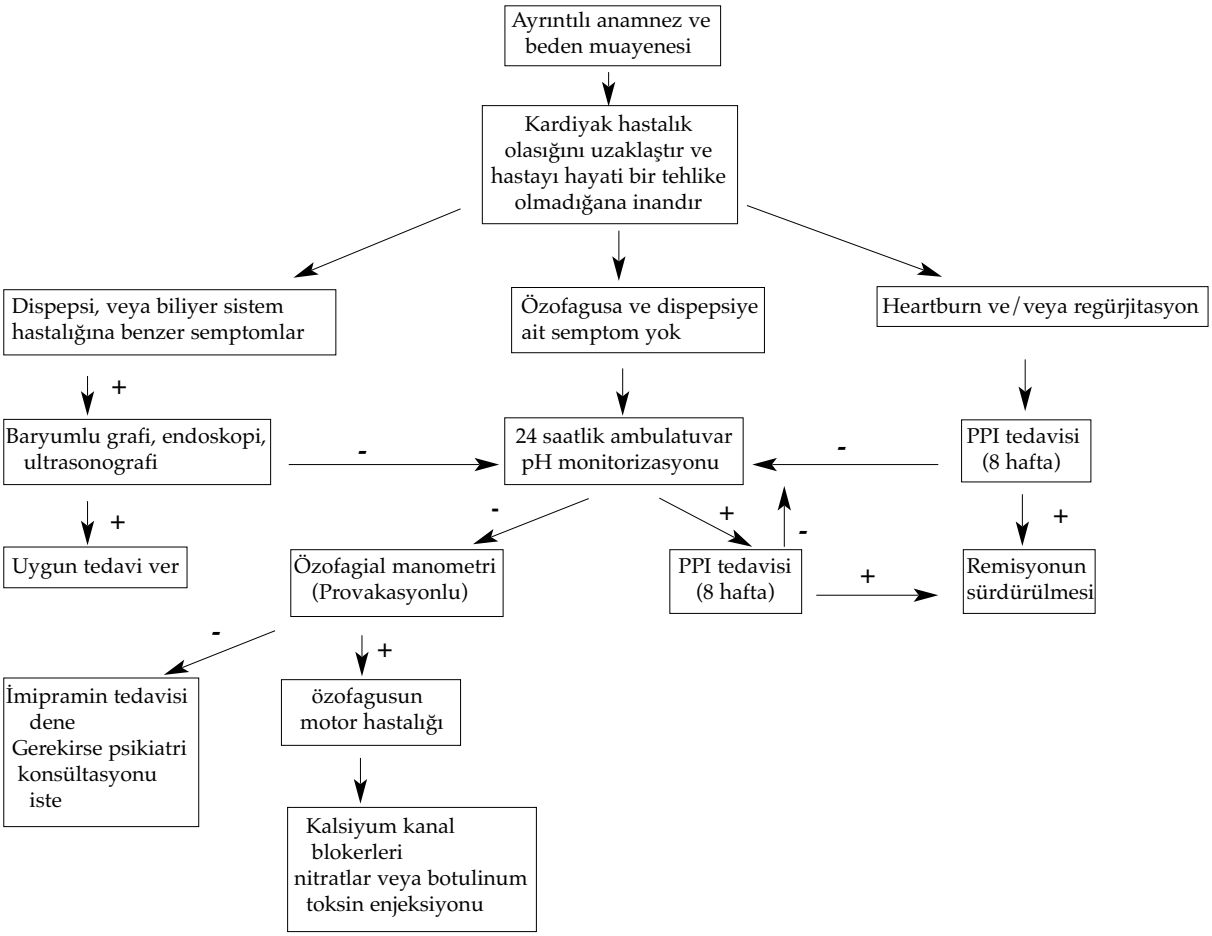
Yutma Güçlüğü (Disfaji)

Globus histerikus ve krikofaringeal disfonksiyon: Bkz. Özofagusun motilite bozuklukları; Üst özofagus sfinkteri ve servikal özofagusun hastalıkları, krikofaringeal disfonksiyon.

Özofagus lümeninde daralmaya ve bu nedenle disfajiye yol açan durumlar (Low dyphagia, özofagial disfaji):

Anamnez özofagusdaki striktürün etyolojisi hakkında fikir verebilir. Daha önce heartburn anamnezi olmayan bir hastada katı gıdalara karşı disfaji gelişmesi bir tümörü düşündürürken katı ve sıvı gıdalara karşı aynı derecede veya sıvılara karşı daha belirgin yutma güçlüğü ve regür-

TABLO 1 **Nonkardiyak Göğüs Ağrısı Olan Hastaya Yaklaşım.**



jitasyon varlığında akalazya akla gelmelidir. Daha önce heartburn tanımlayan bir hastada gelişen disfaji peptik striktür veya Barrett özofagusuna sekonder gelişen bir maliniteyi düşündürür. Disfaji başlıca semptom olduğunda ilk başvurulabilecek tanı yöntemi baryumlu özofagus pasaj grafisidir. Birlikte odinofajinin de olması özofagus mukozasında eşlik eden bir patoloji varlığını gösterir ki bu durumda endoskopi ilk seçilecek tanı yöntemidir. Baryumlu grafide özofagusun şeklini, çapını ve divertikül vs. gibi oluşumları, darlığın yerini ve derecesini görmek mümkündür. Bu nedenle akalazya ve DÖS gibi motor fonksiyon bozukluklarının tanısında yardımcı olabilir. Baryumlu grafide özofagusda bir patoloji görüldüğünde yapılacak işlem endoskopidir. Hastanın yutma güçlüğü tarif ettiği seviye genellikle lezyonun gerçek seviyesi ile korelasyon göstermez.

Özofagus lümeninde darlık oluşturabilecek lezyonlar aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

- Üst özofagusta web (Pulmmer-Winson sendromu)
- Koztik madde alımı sonrasında oluşan darlık
- Peptik darlık (Gastroözofagial reflü hastalığı, skleroderma)
- Anastomoz darlığı (Total gastrektomi ve özofagojejunostomiden sonra anastomoz hattında darlık gelişebilir.)
- Özofagusun malign ve benin tümörlerine bağlı darlık
- Motor fonksiyon bozukluğuna bağlı fonksiyonel daralmalar (Akalazya, DÖS, hipertansif AÖS)
- Özofagusa dışardan bası ile oluşan darlıklar (Kardiomageliler, akciğer ve mediasten tü-

mörleri, tiroid bezinin benign veya malign büyümeleri.)
- Schatzki halkası (Kardioözofagial bileşkede fibromusküler hiperplazi ile oluşan ve genellikle gastroözofagial reflü ve hiatus hernisi ile birlikte olan membranöz yapı. B halkası olarak da bilinir).

Disfaji etyolojisinde rol oynayan faktörler ve benign ve malign disfajinin karakteristik bulguları tablo 2'de görülmektedir.

TABLO 2 Nöromüsküler Hastalık ve Mekanik Obstrüksiyona Bağlı Disfajinin Klinik Özellikleri

	Nöromüsküler hastalık	Mekanik obstrüksiyon
Katı gıdalarla oluşan disfaji	-	+
Katı veya sıvı gıdalarla oluşan disfaji	+	-
İntermitant disfaji	+	-
Her gıda alımında disfaji	-	+
Stresle artan disfaji	+	-
Katı gıdalarla oluşan disfajinin retrosternal ağrı ile birlikte olması	-	+
Spontan retrosternal ağrı	+	-

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

Gastroözofagial reflü (GÖR) mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasıdır. Aslında GÖR özellikle yemek sonrasındaki dönemlerde ve uykunun REM fazında (rapid eye movement) olmak üzere gün içinde 10-50 kez kadar olabilen fizyolojik bir olaydır. Fizyolojik GÖR kısa sürdüğünden dolayı farkına varılmaz veya hafif semptomlar oluşturabilir. Ancak GÖR gün içinde sık aralıklarla tekrarladığında, uzun sürdüğünde ve özellikle uyku sırasında oluştuğunda artık patolojik GÖR sözkonusudur ki bu tablo genellikle özofagus mukozasında değişik derecelerde olabilen hasarlanma ve yaşam kalitesini bozan semptomlarla birliktedir. Bu durumda gastroözofagial reflü hastalığından (GÖRH) bahsedilir. Özofagusda endoskopik ve/veya histopatolojik yöntemlerle saptanabilen bir hasarlanmanın varlığı ise reflü özofajiti olarak adlandırılır.

Epidemiyoloji

GÖRH oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen (Toplumun yaklaşık %20 si) hastaların çoğu basit diyet değişiklikleriyle veya antasitlerle sağladıkları geçici semptomatik düzelme veya spontan iyileşme nedeniyle hekime müracaat etmezler. Bu nedenle klasik kitaplarda GÖRH nın toplumdaki yeri bir buzdağına benzetilmiştir. Kronik ve sık nükseden vakalar genellikle gastroenterologlar tarafından görülürken daha az semptomatik olan vakalar genellikle pratisyen hekimlerce izlenmekte, hafif semptomları olanlarsa hekime müracaat etmemektedir. GÖRH nın en tipik bulgusu olan retrostrenal yanma hissinin (Heartburn) toplumdaki sıklığı oldukça yüksektir. Batı ülkelerinde insanların %50 sinin yılda en az bir kez, %40 ının ayda en az bir kez, %20 sinin haftada en az bir kez, % 5-10 nun da her gün heartburn tanımladıkları saptanmıştır. Heartburn sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir, Avrupa ve kuzey Amerikada daha sık rastlanmaktadır.Gebe kadınlarda özellikle 2 ve 3. trimestrde sık görülür. GÖRH kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmesine rağmen GÖRH nın bir komplikasyonu olan Barrett metaplazisi erkeklerde daha sık görülmektedir. GÖRH nın sıklığı ve komplikasyonlarının görülme oranı ve şiddeti yaşlanma ile artmaktadır. Herhangi bir sebepten dolayı üst gastrointestinal sistem (ÜGİS) endoskopisi yapılan insanlarda özofajite rastlanma oranı %2-5 arasındadır. Gerçekte GÖRH semptomları ile endoskopik bulgular arasında güçlü bir korelasyon yoktur. Semptomatik GÖR hastalarının ancak %30-35 inde endoskopide özofajit bulgularına rastlanmaktadır.

Fizyopatoloji

Bugünkü bilgilerimize göre GÖRH nın patogenezinde birden fazla faktör rol oynamaktadır. Patolojik gastroözofagial reflünün meydana gelmesinden reflüye karşı koruyucu ve reflüyü kolaylaştırıcı mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sorumlu tutulur. Bu mekanizmalar tablo 3'de görülmektedir.

Alt Özofagus Sfinkteri

İnsanlarda alt özofagusda sfinkteri (AÖS) olarak tanımlanabilecek bir anatomik yapı gösterilememesine rağmen kardiyoözofagial bileşke seviyesinde manometrik olarak gösterilmiş bir yüksek basınç alanı mevcuttur. AÖS normal insanlarda ortalama 15-35 mmHg lık bir istirahat basıncına sahiptir. Yutkunma ile birlikte sfinkter basıncı gıdaların özofagusdan mideye geçişini sağlamak amacıyla düşer ve 1-6 sn. kadar düşük kaldıktan sonra tekrar istirahat basıncına ulaşır. AÖS basıncı nörojenik, miyojenik ve humoral mekanizmaların kontrolü altındadır. Yağlı yiye-

TABLO 3 **Gastroözofagial Reflü Hastalığı Patofizyolojisinde Rol Oynayabilecek Faktörler.**

1. Antireflü barier
   a. Alt özofagus sfinkteri
   b. Crural diafram
2. Özofagusun asit, pepsin ve safra gibi zararlı reflü materyalinden temizlenme kabiliyeti (Özefagial klirens)
   a. Özofagusun primer ve sekonder peristaltizmi
   b. Tükrük ve bikarbonat sekresyonu
   c. Yer çekimi
3. Özofagus mukozasının direnci
   a. Preepitelyal faktörler (mukus, HCO_3,hareketsiz su tabakası)
   b. Epitelyal faktörler (hücre mebranı, hücreler arası sıkı bileşkeler,intersellüler müsin ve glikokonjugat, apikal membran Na^+ kanal regülasyonu, hücre içi H^+ tamponlayıcı sistemler, epitel rejenerasyonu)
   c. Postepitelyal faktörler (mukoza kan akımı, H^+, CO_2 ve metabolik ürünlerin uzaklaştırılması, O_2, HCO_3 ve metabolik substratların sağlanması)
4. Mide boşalımı
5. Reflü materyalinin toksisitesi (Mide asidi, pepsin, safra tuzları ve pankreas enzimleri)
6. Helicobacter pylori

cekler, sigara, bazı ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar ve antikolinerjikler) sfinkter basıncını düşürürler (Tablo 4). Normalde AÖS basıncı diurnal bir ritm gösterir, geceleri uyku sırasında basınç daha yüksek, yemek sonrasında daha düşüktür. Fizyolojik reflü gün içinde ve özellikle postprandial peryodda olurken nokturnal reflü görülmez. GÖR hastalarının %60-70 inde noktürnal reflü bulunur. AÖS istirahat basıncının düşüklüğü ile özofajitin şiddeti arasında doğru bir orantı olduğu gösterilmiştir. AÖS basıncı 10mmHg nin altında olanlarda reflü sıklığı artarken basıncın 5mmHg altına düşmesi hemen her zaman gastroözofagial reflü ile birliktedir. AÖS basıncının genelde çok düşük olduğu sklerodermada özofajit görülme sıklığı artmıştır. AÖS bir yutkunma hareketi olmadan da özellikle yemek sonrası dönemde (postprandial peryod) ve uykunun REM fazında olmak üzere kısa süreli olarak (genellikle <5dk) gevşeyebilir. Normal insanlarda gün içinde saatte 1-4 kez kadar olabilen bu olay (ortalama 50-60 / 24 saat) AÖS nin geçici gevşemeleri olarak adlandırılır ve normal insanlardaki fizyolojik reflünün hemen tamamından sorumludur (Transient lower esophageal sphincter relaxation-TLESR). Bunun dışında AÖS postprandial peryod dışında günün diğer vakitlerinde ve uykunun REM fazı dışındaki diğer dönemlerinde de gevşeyebilir ki bu durum AÖS nin uygun olmayan geçici gevşemeleri olarak adlandırılır ve GÖRH daki patolojik reflüden daha çok bu mekanizmanın sorumlu olduğu kabul edilmektedir (Inappropriate transient lower esophageal sphincter relaxation- ITLESR). Bu konudaki bilgiler özellikle ambulatuar manometri tekniklerinin uygulanmaya başlanmasından sonra artmıştır.

TLESR oluşumunu tetikleyen mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte kardianın gerilmesi ile uyarılan mekanoreseptörlerin ve kolesistokinin, nitrikoksit, VİP (vazoaktif intestinal peptit) gibi nonadrenerjik - nonkolinerjik mediatörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda GABA-β (Gammaaminobütirik asit-beta) reseptörlerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bir GABA agonisti (GABA mimetik) olan 'Baclofen' nin (Lioresal) postprandial TLESR ve reflü epizodu sayısını

TABLO 4 **Alt Özefagus Sfinkter Basıncını Etkileyen Maddeler**

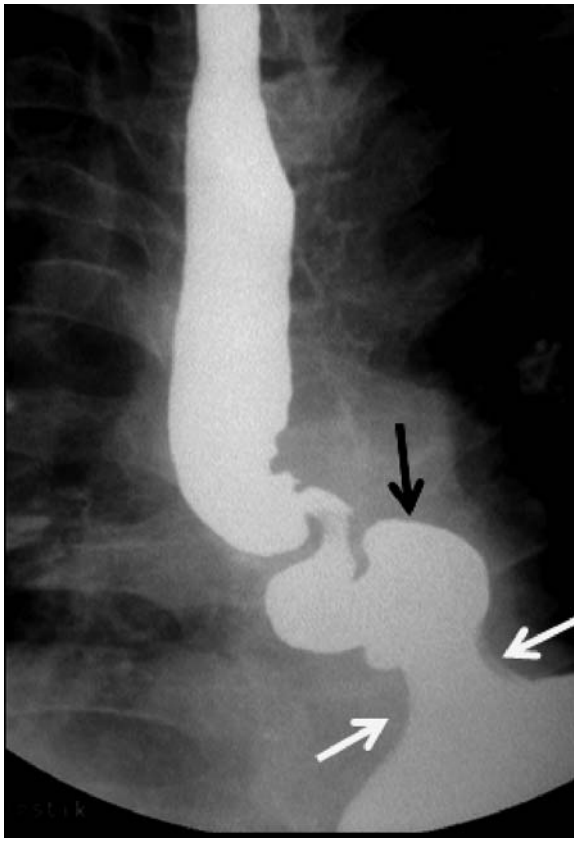
AÖS basıncını artıran maddeler	AÖS basıncını azaltan maddeler
Gastrin	Kolesistokinin
Motilin	Östrojen
Bombesin	Glukagon
Alfa adrenerjik agonistler	Progesteron
Beta adrenerjik antagonistler	Somatostatin
Kolinerjik agonistler	Sekretin
Domperidon	VİP
Metokolpramid	Antikolinerjikler, dopamin
Prostoglandin F_2	Barbitüratlar, benzodiazepinler
Cisaprid	Kalsiyum kanal blokerleri
Proteinli gıdalar	Kafein, Meperidin,Teofilin
	Prostoglandin E_1 ve E_2
	Çukulata,etanol,yağlı gıdalar
	Domates suyu, kolalı içecekler
	Meyve suları, koyu çay

%40 ve özofagusun aside maruz kalma süresini %46 oranında azalttığı gösterilmiştir. Normal insanlarda ve GÖRH da gastroözofagial reflü aşağıda belirtilen üç değişik mekanizmadan biri ile oluşur;

1. AÖS nin geçici gevşemeleri ile birlikte olan spontan reflü (Bkz. TLESR ve ITLESR)
2. Karın içi basıncın artmasına bağlı reflü (Karın duvarı kaslarının kasılması, gebelik, ascit vb.)
3. Düşük sfinkter basıncı nedeniyle oluşan serbest reflü (Hipotonik sfinkter veya sklerodermada olduğu gibi AÖS basıncı düşük olan hastalarda karın içi basıncın arttığı zamanlarda, postür değişikliklerinde veya spontan olarak gastroözofagial reflü oluşabilir.

Diafram ve Hiatus Hernisi

Sağ diafram crusu AÖS nin üst yarısını bir halka şeklinde çevreleyerek adeta bir eksternal sfinkter gibi rol oynar. Kayar tipte (sliding) hiatal herni varlığında diaframın bu fonksiyonu kaybolur. Hiatal herni varlığı her zaman GÖR ile birlikte değildir ancak hiatal herni ile birlikte olan GÖRH genelde daha şiddetli seyreder.GÖR hastalarının yaklaşık yarısında kayan tipte hiatus hernisi bulunurken hiatus hernisi olanların ancak 1/3 inde GÖR saptanmaktadır (Şekil-11). Bunun dışında özofagusun mide ile oblik bir eksende birleşmesi (His açısı), özofagus ve midenin birleşme bölgesindeki mukozal kıvrımları, alt özofagus sfinkterinin uzunluğu ve özofagusun karın içi basınca maruz kalan intraabdominal segmentinin uzunluğu alt özofagus sfinkterine katkıda bulunan diğer mekanik faktörlerdir. Son yıllarda yapılan çalıimalarda hiatus hernisi olanlarda distal özofagusta peristaltik aktivitenin zayıfladığı, asit klirensinin azaldığı ve TLESR sıklığının arttığı gösterilmiştir. Herni poşunda biriken materyalin özofagusa tekrar reflüsü de özofageal klirensi zayıflatan bir faktör olarak rol oynayabilir (rereflux).



Şekil 11. Baryumlu grafide hiatal herni görünümü. Beyaz oklar diafram hiatusunu, siyah ok diafram üzerine kayan midenin proksimal kısmını (herni poşu) göstermektedir.

Özofagial Klirens

GÖRH'da mukozal hasarlanmanın şiddeti reflü materyalinin içeriğine ve özofagus mukozası ile temas süresine bağlıdır. Özofagial klirens mekanizmaları özofagus mukozasının reflü materyaline maruz kalma süresinin kısalmasını sağlar. Sağlıklı bir insanda bir reflü atağından sonra özofagusa kaçan reflü materyalinin klirensi 3-5 dk. lık bir sürede tamamlanır. Özofagusun primer ve sekonder peristaltizmi, yutulan tükürük, özofagusdaki submukozal glandların bikarbonattan zengin sekresyonları ve yer çekimi özefagial klirensi sağlayan başlıca mekanizmalardır. Sekonder peristaltizm özellikle gece uyku sırasındaki klirensi sağlaması bakımından önemlidir.Özofajitin şiddeti ile özofagusdaki peristaltik aktivitenin zayıflığı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Gastroözofagial reflü hastalarında 'İnefektif özofagus' olarak adlandırılan ve özofagusdaki peristaltik dalga amplitüdünün 30mmHg nın altında olduğu bir çeşit özofagus motor fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır. Bu bozukluğun altta yatan sebep mi olduğu yoksa özofajite sekonder mi geliştiği henüz tam olarak bilinmemektedir.

Tükrük, hem içerdiği yüksek miktardaki bikarbonat sayesinde özofagusa kaçan asidi nötralize etmekte hem de içinde bulunan epidermal

büyüme faktörü (EGF -Epidermal Growth Factor) nedeniyle epitel rejenerasyonunu hızlandırmaktadır.

Mukoza Direnci

Özofagus mukozası hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleriyle reflüye karşı direnç gösterir ve bu direnç mekanizmaları preepitelial, epitelial ve postepitelial olmak üzere üç ana gurupta incelenebilir. Yapısal bir engel oluşturan epitel yüzeyindeki mukus-bikarbonat-su tabakası, hücre mebranı ve hücreler arasındaki sıkı bileşkeler (zonula okludens-zonula adherens) preepitalial defans mekanizmaları olup H^+ iyonlarının intersellüler aralığa difüzyonuna engel olmak suretiyle etki gösterirler. Özofagusdaki preepitelyal defans mide ve duodenumda olduğundan çok daha zayıftır. Preepitelyal defansın özofagusta zayıf oluşu luminal asiditenin direkt olarak yüzey epiteline ulaşması demektir ki bu da peptik ülserli hastaların aksine GÖRH da tedaviye yanıt almak için mide asit sekresyonunu baskılayan ilaçların neden daha yüksek dozda ve daha sık aralıklarla alınması gerektiğini bir ölçüde açıklayabilir. Hücre içi ve hücre dışındaki tampon sistemleri (proteinler, HCO_3, karbonik anhidraz enzimi) ve H^+ iyonunun hücre dışına atılmasını sağlayan iyon değiştirici sistemler (bazolateral membran Na^+/H^+ ve Na^+ a bağımlı Cl^-/HCO_3 pompası) ve epitel regenerasyonu gibi özellikler epitelin oluşturduğu savunma sistemleridir. Mukoza için gerekli olan oksijen, HCO_3 ve diğer maddelerin mukozaya ulaşmasını ve H^+, CO_2 ve metabolik artıkların mukozadan uzaklaştırılmasını sağlayan mukoza kan akımımı ise postepitelyal defans sistemini oluşturur (Şekil 3). Sigara, alkol, çok sıcak içecekler, yüksek oranda tuz ve baharat içeren hipertonik gıdalar ve tetrasiklin, doksisiklin,C vitamini, bifosfonatlar (alendronate) ve KCl gibi ilaçlar özofagus mukozasının aside direncini azaltabilirler.

Mide Boşalım Hızı

Teorik olarak, gecikmiş mide boşalımının reflüyü artırabileceği düşünülebilir. Artan gastrik volüm TLESR sıklığını ve gastroözofagial basınç farkını artırarak gastroözofagial reflüyü artırabilir. Bazı çalışmalarda, GÖR hastalarının yaklaşık 1/3 inde katı maddelerin mideden boşalımında gecikme olduğu saptanmışsa da bu konu halen tam olarak açığa kavuşmamıştır. Mide boşalımı belirgin olarak gecikmiş olan reflü hastalarında tıbbi ve/veya cerrahi tedaviye cevap yetersiz olabilir. Mide ve duodenum tümörleri, duodenuma dışardan bası yapabilecek tümörler, peptik striktüre yol açmış duodenum ülserleri ve şiddetli gastroparezide tedaviye dirençli inatçı gastroözofagial reflünün bulunabileceği unutulmamalıdır.

Reflü Materyalinin Toksisitesi

Özofagusa kaçan mide içeriğindeki zararlı faktörler arasında HCL, pepsin, konjuge ve nonkonjuge safra tuzları ve tripsin gibi pankreas enzimleri sayılabilir ancak bunlar içinde en önemlisi ve en zararlı olanı HCL dir. GÖRH da özofajitin şiddeti özofagusun aside maruz kalma süresi ile doğrudan ilişkilidir. Bu ilişkiye rağmen hastaların ancak bir bölümünde mide asit sekresyonu artmıştır. Mide asit sekresyonunun çok fazla olduğu Zollinger Ellison sendromunda reflü özofajiti sık görülür. Pepsin GÖRH da HCL le oluşan hasarlanmayı artırıcı rol oynar. Asit sekresyonunu baskılayan ilaçlar indirekt olarak pepsin aktivitesini de azaltırlar.

Normalde mide suyunda bir miktar safra tuzu bulunur. Genellikle safra tuzlarının mide suyundaki konsantrasyonu 0.05-0.5mM/L arasında değişebilen ve toksik olmayan seviyelerdedir. Özofagus mukozası için sitotoksik olan seviyeler 5mM/L ve üzeridir. Bununla birlikte toksik olmayan dozlardaki safra tuzları asidik pH da özofagus epiteli içinde birikerek sitotoksik konsantrasyona ulaşabilirler. Mide ve özofagusda safra asidi ve biluribin varlığının kalitatif ve kantitatif olarak ölçümüne olanak sağlayan ambulatuar tekniklerin (Bilitec) kullanılmasıyla bu konudaki bilgiler giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda reflü materyali içindeki safra asidi miktarı ile özofajitin şiddeti arasında doğru bir ilişki bulunduğu, safra reflüsü belirgin olanlarda striktür ve Barrett metasplazisi gelişiminin daha sık olduğu gösterilmiştir.

Helicobacter Pylori (Hp)

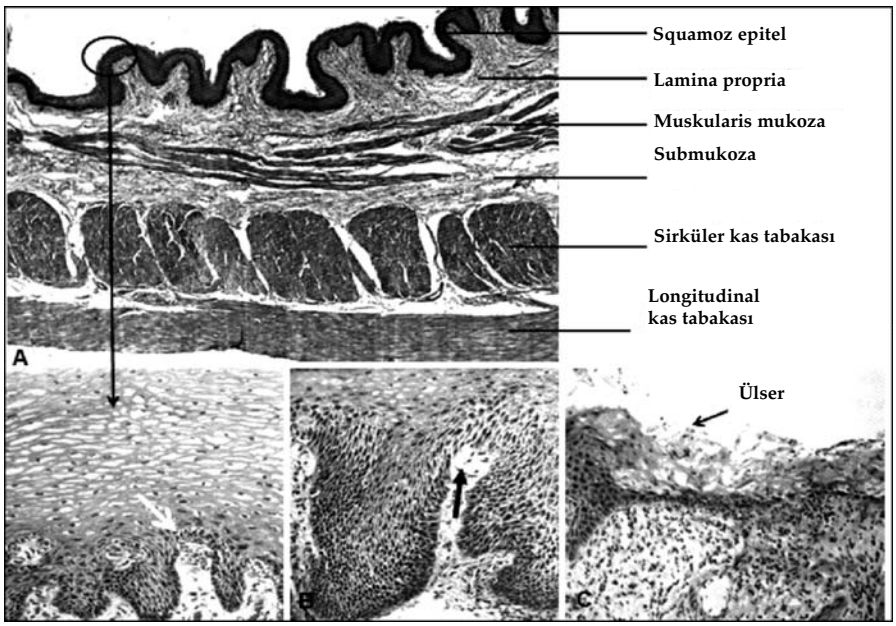
Duodenum ülserli hastalarda Hp eradikasyonu yapılmasından sonra GÖRH sıklığının arttığını, Barrett metaplazisi gelişen GÖR hastalarında Hp enfeksiyonu sıklığının daha az olduğunu ve özellikle batı toplumunda Hp enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının arttığını bildiren yayınlardan sonra midedeki Hp enfeksiyonunun GÖRH na karşı koruyucu bir rolü olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Bugün için bu konuda kesin bir görüş

birliği yoktur. Hp enfeksiyonu varlığında mide asidinin uzun süreli olarak baskılanması enfeksiyonun şiddetlenmesine, antrumdan korpusa doğru yayılmasına ve sonuçta atrofik gastrit gelişimine yol açabileceğinden uzun süreli tedavi planlanan GÖRH da bu tedavi öncesinde Hp eradikasyonu yapılması uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Hp enfeksiyonu ile GÖRH arasındaki olası ilişkiler kısaca aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

1. Hp enfeksiyonunun GÖRH gelişimine karşı koruyucu etkileri:
   - Mide asit sekresyonunun azalması; Bakterinin mide korpusunda oluşturduğu kronik gastrit sonucunda gelişebilen atrofik gastrit, midedeki M3 reseptör sayısında azalma, IL-1 sekresyonunda artış vb. sebepler) nedeniyle mide asit sekresyonu azalabilir.
   - Mide asidinin nötralizasyonu; Bakteri tarafından sentezlenen amonyak asidi nötralize ederek intragastrik pH yı yükseltir.
2. Hp enfeksiyonunu GÖRH oluşumunu kolaylaştırıcı etkileri:
   - AÖS istirahat basıncında ve TLESR sıklığında artış; Kardiadaki Hp enfeksiyonu nedeniyle açığa çıkan sitokinler ve prostoglandinlerin etkisiyle AÖS basıncının azalabileceği ve TLESR sıklığında artış olabileceği ileri sürülmüştür.
   - Hipergastrinemi ve asit sekresyonunun artması; Antrum ağırlıklı Hp enfeksiyonu sırasında antrumdaki gastrin salgılayan G hücrelerinin uyarılması ve somatostatin salgılayan D hücrelerinin sayı ve fonksiyonunun azalması mide asit sekresyonunu artırabilir.
   - Mide boşalımında gecikme; Hp enfeksiyonu sırasında mide boşalımında gecikme olduğu bazı çalışmalarda gösterilmişse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulgular desteklenmemiştir.
   - Özofagus mukozasında hasarlanma ve mukozanın aside duyarlı hale gelmesi; Kardia ve distal özofagusta kolonize olabilen bakteri tarafından oluşturulan sitotoksinler, fosfolipaz ve amonyağın özofagus mukozasını asit etkisine duyarlı hale getirebileceği düşünülmüştür.

GÖRH'da Histopatolojik Bulgular

Reflü özofajitinin en erken histolojik bulgusu intersellüler aralıkların genişlemesidir ve ancak elektron mikroskopu ile tesbit edilebilir. Bu GÖRH da özofagus epitelinde H^+ iyonuna karşı



Şekil 12. Özefagus duvarı ve normal özefagus mukozasının ışık mikroskopunda görünümü (A). Normalde papiller uzantıların skuamöz epitelin kalınlığına oranı 1/4-1/5 ken (beyaz ok) gastroözofagial reflü hastalığında papiller hipertrofi (kalın siyah ok) ve iltihabi hücre infiltrasyonu belirgindir (B). GÖRH da özefagus mukozasında ülser (C).

parasellüler geçirgenliğin arttığını gösteren bir bulgudur ve asit reflüsünün erken döneminde reversibl olan bir değişimdir. Işık mikroskopu ile saptanabilen erken bulgular ise bazal hücre hiperplazisi, papillalarda uzama ve hafif eozinofil infiltrasyonudur. Özofajitin şiddeti arttıkça inflamasyonun diğer bulguları olan ödem, polimorf nükleer ve eozinofil hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ekstravazasyon, epitel nekrozu, epitel kaybı ve ülserasyonlar görülmeye başlar. Eozinofilik hücre infiltrasyonunun belirgin olması (>20 eozinofil/bir büyük büyütme alanı) GÖRH ile aynı semptomları verebilen bir hastalık olan eozinofilik özofajiti düşündürmelidir. Kronik vakalarda ise mononükleer hücre infiltrasyonu (makrofajlar) ve fibroblast proliferasyonu dikkati çeken histolojik bulgulardır (Şekil 12).

Klinik

Tipik GÖR hastalarının büyük bir çoğunluğunda hastalığa ait semptomlar uzun süreden beri var olup genellikle aralıklı bir seyir izler. GÖRH nın klasik semptomları 'heartburn' veye 'pirozis' (pyrosis) olarak adlandırılan ve sternum arkasında duyulan yanma hissi ve daha seyrek olarak görülebilen regürjitasyondur. Pyrozis genellikle yemek sonrası dönemlerde ve öne eğilmekle veya sırtüstü yatma ile artar ve antasit alımı ile geçici olarak şiddetini kaybeder. Yemek sonrasında alınan gıdaların mide asidini nötralize etmesi nedeniyle intragastrik pH yükseldiği halde heartburn sıklığının artması düşündürücüdür. Yapılan çalışmalarda yemek sonrasında korpus ve antrumda intragastrik pH yükseldiği halde kardiada bir müddet daha pH nın düşük kaldığı görülmüş (kardiadaki asit cebi) ve postprandial dönemdeki heartburn artışından bu asit cebindeki asit mide içeriğinin reflüsü sorumlu tutulmuştur. Semptomlar stresli dönemlerde artabilir ve postüral karakter gösterebilir. Akalazya veya mekanik obstrüksiyonda görülenin aksine GÖRH da regürjite olan materyal sindirilmiş gıdalar ve mide asidinden oluşan acı-ekşi tattaki mide muhtevasıdır. Bazı hastalar pyrozisle birlikte ağızlarının tuzlu ve berrak bir sekresyonla dolduğundan şikayetçi olabilirler. 'Waterbrash' olarak adlandırılan bu durumun özofagusa asit reflüsü sırasında refleks olarak tükrük sekresyonunun artmasından kaynaklandığı kabul edilmektedir. Ağrılı yutma (odinofaji) şiddetli özofajiti olan hastalarda görülebilirse de infeksiyöz özofajitlerde ve ilaçlara bağlı özofajitte daha sık rastlanan bir bulgudur. Yutma zorluğu (Disfaji) GÖRH da seyrek görülen bir bulgudur. Bazen özofagusun motor fonksiyon bozuklukları GÖRH na eşlik edebilir veya GÖR özofagusda spazm vb. motor fonksiyon bozuklukları oluşturabilir. Bu tür hastalarda disfaji hastalığın ilk dönemlerinden itibaren reflüye eşlik eden bir semptom olabilir. Ancak, uzun süreden beri reflü şikayetleri olan bir hastanın disfajiden şikayetçi olmaya başlaması peptik striktür veya özofagus kanserini akla getirmelidir. Kanama seyrek olarak GÖRH nın ilk bulgusu olabilirse de daha ziyade kronik gizli kan kaybı şeklindedir ve demir eksikliği anemisine yol açabilir.

Bu klasik semptomlar dışında GÖRH da bazı atipik semptomlar da bulunabilir. Atipik semptomlar arasında solunum yollarına ait olanlar ve özellikle astım en sık görülenlerdir. Özellikle pediatrik yaş gurubunda solunum yollarına ait semptomlar daha belirgindir Astımlı bir hastada reflü semptomları olduğunda, astım allerjik bir nedene bağlanamıyorsa, gece gelen astım krizleri belirginse ve hastada klasik astım tedavisine yanıt alınamıyorsa etyolojide GÖRH düşünülmelidir. GÖRH nın astıma sebep olmasında başlıca iki mekanizma suçlanmaktadır; Bunlardan mikro aspirasyon teorisine göre özofagusa kaçan reflü materyalinin aspirasyonu sonucunda oluşan irritasyon astım krizlerine sebep olmaktadır. Diğer teori ise reflü oluştuğunda özofagusdaki irritasyonun refleks yolla, embriyolojik olarak özofagus gibi ön barsaktan oluşmuş olan bronşlarda spazm ve sekresyon artışına sebep olması ve bu şekilde astım krizini başlatmasıdır. GÖRH'da rastlanabilecek diğer bir atipik semptom da göğüs ağrısıdır (Non-cardiac chest pain). Anjina pektoris tipinde ağrı tanımlayan hastaların %25-30 kadarında göğüs ağrısını açıklayacak bir sebep bulunamaz ve bu hastaların yarısından fazlasında ağrıdan GÖR veya özofagusun motor fonksiyon bozukluğu sorumludur (Tablo 5).

Bugünkü bilgilerimize göre GÖRH'nı üç ana guruba ayırmak mümkündür:

1. GÖR hastalarının yarıdan fazlasında (%60-70) GÖRH semptomları olduğu halde endoskopide reflü bulguları saptanmaz. Bu tür hastalar endoskopi negatif GÖRH (non-erosive reflux disease, NERD) veya semptomatik GÖRH (symptomatic gastroesophageal reflux disease, S-GERD) olarak adlandırılır. Bu hastalarda pH monitorizasyonu bulguları

TABLO 5 **Gastroözofagial Reflü Hastalığında Klasik ve Atipik Semptomlar**

Klasik semptomlar
- Heartburn (Pyrozis)
- Disfaji
- Odinofaji
- Water brush
- Regürjitasyon

Atipik semptomlar
- Göğüs ağrısı
- Boğaz ağrısı
- Ses değişiklikleri
- Vokal kord granülomları
- Dental erezyon
- Horlama
- Uyku apnesi
- Ani çocuk ölümü sendromu
- Kronik öksürük
- Astım
- Pnömoni
- Pulmoner fibrozis
- Larenjit
- Larengeal striktür

patolojik sınırlarda bulunduğunda mikroskopik eroziv reflü hastalığı'ndan bahsedilir. Noneroziv reflü hastalığında 24 saatlik pH monitorizasyonu bulguları fizyolojik sınırlarda olduğunda semptom-reflü birlikteliği değerlendirilir. Semptomlar reflü atakları ile uyum gösterdiğinde hasta GÖR hastası olarak kabul edilirken semptom-reflü uyumu olmayan durumlar fonksiyonel heartburn olarak kabul edilir.

2. Endoskopik bulguları olan GÖRH (erosive gastroesophageal reflux disease, E-GERD).
3. Distal özofagus mukozasında metaplazik değişikliklerle (Barrett) birlikte olan GÖRH (M-GERD), (Tablo 6).

Tanı

Dikkatle alınan bir anamnezle tipik semptomları olan hastalarda GÖRH tanısı kolaylıkla konulabilir. Hastanın semptomlarının reflüye yönelik bir tedavi ile kısa sürede düzelmesi de teşhisde kullanılabilecek diğer bir yöntemdir (Test terapötik). Atipik semptomlar tanımlayan hastalarda, alarm semptomlarının varlığında (Disfaji, odinofaji, belirgin kilo kaybı, kanama, anemi vb.) veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bazı ilave testlerin seçilerek uygulanması gerekir (Tablo 7). *Baryumlu özofagus pasaj grafisinde* gastroözofagial reflü, hiatal herni ve peptik darlık gibi bulgular görülebilir ancak özofajitin saptanmasında duyarlılığı endoskopiye göre düşüktür. Çift kontrastlı grafiler mukozal hasarlanmanın gösterilmesinde daha duyarlıdır fakat bu yöntem de GÖRH nın ciddi bir komplikasyonu olan Barrett metaplazisinin varlığını gösteremez. Baryumlu grafi çekimi sırasında reflü görülmesi GÖRH için spesifik bir bulgu değildir ve GÖR hastalarının çoğunda da işlem sırasında reflüyü göstermek mümkün olmamaktadır. Baryumlu incelemenin faydalı bir yanı özofagusun motor fonksiyonu hakkında kısmen de olsa bir fikir verebilmesidir. GÖRH da baryumlu grafide görülebilecek nadir bir bulgu da 'felinizasyon' olarak adlandırılan, özofagus lümeninde ince

TABLO 6 **Gastroözofagial Reflü Hastalığının Fenotipleri ve Klinik Özellikleri. NERH: Noneroziv Reflü Hastalığı, ERH: Eroziv Reflü Hastalığı, M-RH: Metaplazik Reflü Hastalığı**

	NERH	ERH	M-RH (Barrett)
Prevalans	65%	35%	10%
Reflü şiddeti	Hafif-Orta	Orta-Şiddetli	Orta-Şiddetli
Mukozal cevap	Reflüye karşı yüksek duyarlılık ve reaktivite	Reflüye karşı yüksek duyarlılık inflamatuar cevap ve hasarlanma	Reflüye karşı yüksek/düşük duyarlılık, metaplazik epitel oluşumu
Prezentasyon	Tipik ve atipik reflü semptomları	Heaburn ağırlıklı tipik semptomlar	Daha hafif semptomlar, hekime başvuruda gecikme
Asit supresiv tedaviye cevap	Genellikle tam değil (Özellikle atipik semptomları olanlarda)	Genellikle iyi semptomatik cevap ve mukozal lezyonlarda iyileşme	İyi semptomatik cevap, fakat metaplazik epitelde gerileme belirsiz
Komplikasyonlar	Diğer fonksiyoel GİS hastalıkları ile birlikte olabilir, yaşam kalitesini bozabilir	Ülserasyon ve peptik striktür gelişebilir	Ülserasyon ve peptik striktür gelişebilir
Malign potansiyel	Düşük	Düşük	Göreceli olarak yüksek

TABLO 7 Gastroözofagial Reflü Hastalığı Tanısında Kullanılan Testler

	Duyarlılık	Özgüllük
AÖS manometrisi (AÖS basıncı <10mmHg)	%58	%84
Endoskopi	%68	%96
Mukoza biyopsisi	%77	%91
Sintigrafi	%61	%95
Baryumlu grafi	%40	%85
Bernstein testi	%79	%82
Standart asit reflü testi	%84	%83
pH monitorizasyonu	%88	%96

testere dişi görünümündeki halkalanmalardır ve kedi özofagusuna benzediği için bu ad verilmiştir. Sirküler adale tabakasındaki aktivasyona ve hipertrofiye bağlı olduğu düşünülmektedir.

Endoskopi özofagus mukozasının direkt olarak görülmesine ve gerektiğinde histopatolojik inceleme için doku örneği alınmasına imkan vermesi nedeniyle GÖRH teşhisinde en sık kullanılan yöntemdir. Semptomatik GÖR hastalarının yarısından fazlasında (%65-70) endoskopide özofajit bulguları olmayabilir (noneroziv reflü hastalığı), bu taktirde kardioözofagial bileşkenin 3-5 cm proksimalinden biyopsiler alınarak özofagus mukozasının reflünün erken mikroskopik bulguları yönünden incelenmesi tanıda yardımcı olur. GÖR şikayeti ile başvuran bir hastada anamnez yeterli olduğunda genellikle tanı amacıyla endoskopi yapılmasına gerek yoktur. Ancak semptomları 5 yıldan fazla bir süreden beri var olanlarda, 40 yaşın üzerindeki hastalarda, ailesinde özofagus veya mide kanseri bulunanlarda ve alarm semptomları varlığında (Disfaji, kilo kaybı, anemi vb.) endoskopi mutlaka yapılmalıdır. Endoskopide saptanan özofajit şiddetinin derecelendirilmesinde kullanılmak üzere çeşitli evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Savary&Miller (veya Savary & Monnier), Los Angeles, Hetzel&Dent ve MUSE (metaplazi-ülser-striktür-erezyon) sınıflamaları bunlar arasında sayılabilir. Savary-Miller sistemine göre; mukozada hiperemi,ödem veya sadece bir adet longidutinal erezyon ve/veya eksüdatif lezyon (EEL) varlığında 1°, birbirleri ile birleşmeyen birden çok EEL varlığında 2°, lezyonların özofagus lümenini çepeçevre sarması halinde 3°, ülser,darlık veya kısa özofagus gibi kronik lezyonların bulunması halinde 4° ve evre 1-4 deki lezyonlara ilave olarak Barrett özofagusunun bulunması halinde de 5° özofajitten bahsedilir. Günümüzde daha sık olarak kullanılmaya başlanan Los Angeles (LA) sınıflamasına göre; özofagusta 5mm den kısa lineer erezyonların varlığında 1°, 5mm den uzun lineer erezyonların varlığında 2°, bu erezyonların özofagus lümeninin 3/4 ünü etkilemesi halinde 3°, erezyonların özofagus lümenini çepçevre sarması halinde ise 4° özofajitten bahsedilir. Bazı reflü hastalarında özofagogastrik bileşkede (skuamokolumnar bileşke) üzerinde küçük bir erezyon veya ülserasyon bulunabilen 3-4mm çapında sesil polipoid oluşumlar görülebilir ve 'sentinel fold' olarak adlandırılır. Malignite ile ilgisi yoktur.

GÖRH düşündüren semptomları olduğu halde endoskopide patoloji saptanmayan hastalarda teşhisde kullanılacak bir sonraki yöntem uzun süreli (24 veya 48 saat) *ambulatuar intraözofagial pH monitorizasyonu* dur. Bu yöntemle alt özofagus sfinkterinin 5cm ve 15-20 cm proksimaline yerleştirilen aside duyarlı sensörlerle özofagusun değişik seviyelerindeki pH ölçülerek kaydedilmekte ve daha sonra bilgisayar programları vasıtasıyla değerlendirilmektedir. Bu amaçla Johnson & DeMeester tarafından oluşturulan kriterler kullanılır. Bu kriterlere göre özofagusun aside maruz kaldığı toplam süre, reflü epizodu sayısı, 5dk dan uzun süren reflü epizodu sayısı, reflü ataklarının gıda alımı ve pozisyonla olan ilişkisi, uyku sırasında oluşan reflü miktarı, reflü-semptom ilişkisi (semptom indeksi) gibi parametrelere bakılarak hastada GÖRH olup olmadığına karar verilir. Normalde özofagus içindeki pH nın 4 ün üzerinde (6-7) olması gerekir ve pH nın 4 ün altına düşmesi reflü epizodu olarak kabul edilir. Normal bir insanda 24 saatlik sürede özofagus içinde pH 4 ün altında geçen toplam sürenin 60dk nın altında olması (24"saatlik toplam sürenin %4 den azı) ve 5dk dan uzun süren reflü epizodunun bulunmaması gerekir. pH monitorizasyonu patolojik reflünün belirlenmesi yanında hastanın semptomlarının reflü ile ilgili olup olmadığını göstermesi bakımından da ayrı bir öneme sahiptir. Ayrıca tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavinin etkinliğinin araştırılmasında da kullanılabilir (Şekil 8). Uzun süreli ambulatuar pH monitorizasyonu GÖRH teşhisinde gold standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemle asit reflüsü yanında safra tuzlarına veya bilürübine duyarlı sensörler kullanılarak (Bilitec®) alkalen reflü varlığı da araştırılabilir. Gastroözofagial reflü hastalarının genellikle özofagusun mekanik ve kimyasal (asit) uyarımına karşı duyarlılıkları azalmış olmakla birlikte bazı hastalar pH moni-

torizasyonları normal sınırlarda olduğu halde belirgin ölçüde semptomatik olabilirler.Bu hastalarda uyarı algılama eşiği düşük olup bu durum aşırı duyarlı özofagus (Hipersensitif özofagus- İrritabl özofagus) olarak adlandırılır.Aksine Barrett özofagusu ve striktür gelişen vakalarda uyarı algılama eşiği genelde yüksektir.

Özofagial impedans GÖRH tanısında kullanılabilecek bir diğer testtir. (Bkz. Özofagus hastalıklarının tanısında kullanılan testler, çok kanallı intraluminal impedans, multichannel intraluminal impedance). Sintigrafi (Gastroesophageal scintiscanning) GÖRH nın teşhisinde nadir olarak başvurulan bir yöntemdir. Radyoaktif madde ile işaretli sıvının bir nazogastrik tüp vasıtasıyla mideye doldurulmasını takiben özofagusa veya akciğerlere kaçışı sintigrafik olarak izlenir.

Bernstein testinde (Asit perfüzyon testi) nazal yoldan ilerletilen bir kateterle orta özofagusa dakikada 1ml hızla 0.1 N HCl verilir ve semptomların ortaya çıkıp çıkmadığı değerlendirilir. Asit perfüzyonu ile ağrı oluşması ve daha sonra bu ağrını serum fizyolojik perfüzyonu ile kaybolması testin pozitif olduğunu gösterir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü %80 civarında olup negatif olması GÖRH olmadığını göstermez. Standart asit reflü testinde hastanın midesine nasogastrik tüp vasıtasıyla 300ml kadar 0.1N HCl koyulduktan sonra alt özofagusa yerleştirilen pH sensörü yardımı ile özofagus içinde pH ölçümü yapılır. pH nın en az 3 kez 4 ün altına düşmesi testin pozitif olduğun gösterir. Günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir.

Özefageal manometri GÖRH tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Anti reflü cerrahi uygulanacak olan hastalarda cerrahi öncesinde özofagus fonksiyonlarının belirlenmesi bakımından mutlaka yapılması gerekir. Manometride alt özofagus sfinkter basıncının 10mmHg altında seyretmesi ve peristaltik dalga şiddetinin 30mmHg ve altında olması reflü potansiyelini göstermesi bakımından anlamlıdır (inefektif özofagus). Son yıllarda pH metrik ve manometrik ölçümleri aynı anda yapabilen ambulatuvar sistemler kullanılmaya başlanmıştır.

Ayırıcı Tanı

GÖRH nın semptomları infeksiyöz ajanlar, ilaçlar ve kimyasal maddelerle veya radyoterapi sonrasında oluşan özofajitler, Chron, Behçet veya greft versus host hastalığı gibi diğer başka hastalıklarda oluşabilecek özofajitler, eozinofilik özofajit, peptik ülser, fonksiyonel dispepsi, özofagusun motor fonksiyon bozuklukları, safra kesesi hastalıkları ve angina pektorisle karışabilir. Ayrıntılı ve dikkatli bir anamnez genelde yeterli olmakla birlikte bazı hastalarda endoskopi, ultrasonografi, özofagus manometrisi, eforlu EKG ve koroner anjiografi gibi ilave teşhis yöntemlerinin kullanılması gerekebilir.

GÖRH'nın Komplikasyonları

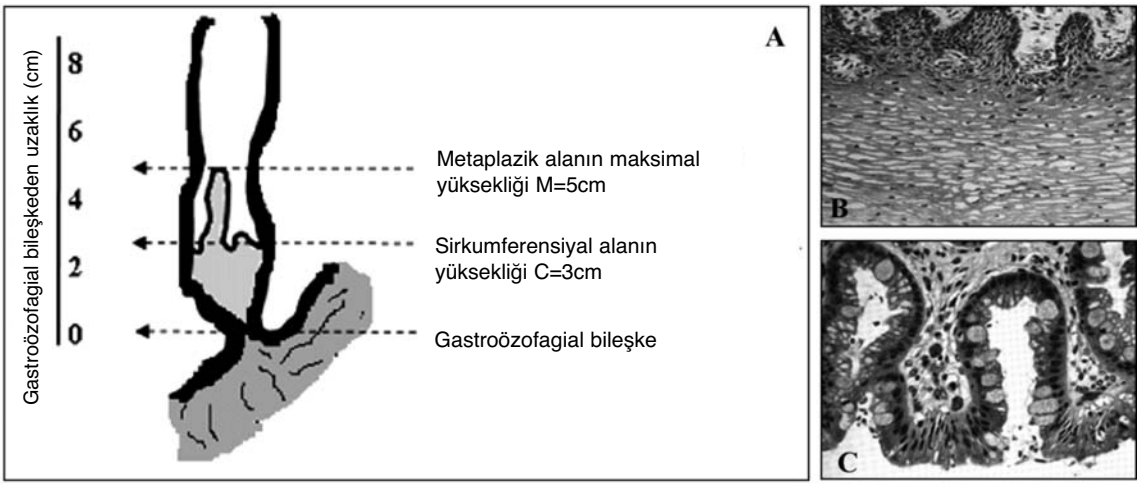
GÖRH nın komplikasyonları Tablo 8'de görülmektedir. Peptik striktür hastaların %5-20 sinde (Ortalama %10) görülür. Genellikle kardiyoözofagial bileşkede veya özofagusun 1/3 alt kısmında oluşur. Peptik striktürün başlıca semptomu progresiv karakterde olan disfajidir ancak özofagusun çapı 12mm nin altına inmedikçe semptom vermez. Özofagus pasaj grafisi ve endoskopi ile tanı koyulur. Ayırıcı tanıda distal özofagus veya kardia tümörleri düşünülmelidir. Medikal tedaviyle ödem ve inflamasyonun düzeltilmesinden sonra endoskopik balon dilatasyonu denenir. Bu tedaviye cevap vermeyen vakalarda cerrahi tedavi uygulanır. GÖR hastalarının %5 den az bir kısmında distal özofagusdaki özofajite ilave olarak bazen şiddetli kanamalara yol açabilen derin ülserler oluşabilir (Wolf ülserleri). Perforasyon oldukça nadirdir (<%1). Bu ülserler genellikle tıbbi tedavi ile düzelirler. GÖRH daki kanama daha çok gizli kan kaybı şeklindedir ve özellikle yaşlı hastalarda kronik demir eksikliği anemisi sık olarak görülür. Hiatal herni ile birlikte bulunan olgularda herni poşu içinde oluşan derin erezyonlar kanayabilir (Cameron erezyonları). GÖRH Kronik larenjit, astım, aspirasyon pnömonisi, atelektazi ve bronşiektazi gibi özofagus dışı komplikasyonlara yol açabilir ve bu durum tıbbi tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi tedavi için bir endikasyon oluşturur.

Barrett

GÖRH'nın şüphesiz ciddi ve sessiz bir komplikasyonu prekanseröz bir hastalık olan Barrett metaplazisinin gelişmesidir. Bilindiği gibi distal özofagusdaki çok katlı skuamöz epite-

TABLO 8 **Gastroözofagial Reflü Hastalığının Komplikasyonları**

Özofagial striktür	%4-20
Barrett	%8-15
Kanama	<%5
Perforasyon	<%1



Şekil 13. Barrett metaplazisinde C&M Prague sınıflama sistemi (A). Örnekte metaplazik epitelin gastroözofagial bileşkeden itibaren maksimal uzunluğu 5cm, sirkumferensial metaplazik alanın uzunluğu ise 3m olarak verilmiştir. Örnekte görülen Barrett metaplazisi bu sınıflama sistemine göre ' Prague C3M5' şeklinde ifade edilir. Mikroskopik incelemede; Özofagusun normal skuamöz epiteli(B), Metaplazik epitel (Barrett) (C).

lin yerini metaplazik kolumnar epitelin alması Barrett özofagusu olarak adlandırılır ve genellikle uzun süren GÖRH sonucudur. Uzun süreli aside maruz kalma sonucunda kolumnar epitel metaplazisinin gelişmesi aslında özofagus epitelinin zararlı etkenden (mide asidi) korunmasına yönelik bir adaptasyon mekanizması gibi görünmektedir. Bu metaplazik hücrelerin nereden geldiği sorusu halen cevaplanmış olmamakla birlikte mukozada bulunabilecek kök hücrelerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Genel olarak endoskopi yapılanlarda Barrett metaplazisine rastlanma sıklığı %0.5-1, GÖRH nedeniyle endoskopi yapılanlarda rastlanma sıklığı ise %5-15 (ortalama %10) dir. Özofagusda peptik striktür varlığında bu oran %50 ye kadar çıkabilir. Özofagusa safra reflüsü varlığında Barrett metaplazisi daha sık görülmektedir. Barrett özofagusu her yaşta görülebilmesine rağmen 40 yaş sonrasında görülme sıklığı artar. Barrett özofagusundaki metaplazik kolumnar epitelin üç tipi tanımlanmıştır;

1. Kavşak tipi (junctional) olarak adlandırılan ve kardia benzeri hücreler (Kardia tipi),
2. Mide fundusu epiteli benzeri hücreler (Fundik tip)
3. Paneth ve goblet hücreleri varlığı gösteren barsak tipi epitel (İntestinal tip).

Özofagusdaki metaplazik epitel 3 cm den kısa bir segmenti tuttuğunda kısa segment Barrett (short segment Barrett), 3cm den uzun bir segmenti tuttuğunda ise uzun segment Barrett metaplazisinden (long segment Barrett) bahsedilir. 1cm ve daha kısa Barrett metaplazisi genel olarak endoskopi yapılan insanların %10-15 inde görülebildiğinden GÖRH ile ilişkisi tartışmalıdır. Barrett meplazisinde metaplazik alanın tarifinde standart bir uygulama sağlanması amacıyla uygulanmaya başlanan daha yeni bir sınıflama sistemi reflü çalışma gurubu tarafından geliştirilmiş olan C&M Prag sınıflama sistemidir. (WGCO, Working Group for the Classification of Reflux Eesophagitis C&M Prague criteria). Bu sistemde, kolumnar epitelin distal özefagustaki maksimal (M, maximal lenght) ve sirküler tutulum gösteren bölgedeki yükseklikleri (C, circumferential lenght) ölçülerek Barrett metaplazisi sınıflandırılır. Bu sistemde adacık halindeki metaplazik alanlar ayrıca belirtilir (Şekil 13). Bazı hastalarda metaplazik segmentin uzunluğu yılda 0.5-1.5 cm kadar uzama gösterebilir.

Endoskopide Barrett özefagusu saptanan hastalarda yıllık adenokarsinom gelişme prevalansı %0,5 civarındadır. Bu oran Barrett metaplazisi olan hastalarda adenokarsinom gelişme riskinin genel popülasyona göre 30 ila 125 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Kanser gelişimi özellikle intestinal tipte metaplazide belirgindir. Uzun segment Barrett tutulumu olan, alkol ve sigara kullanan, yaşlı ve erkek hastalarda adenokarsinom gelişme riski artmıştır. Barrett epitelinden adenokanser gelişimi intestinal metaplazi-displazi ve insitu kanser evrelerini takiben ortaya çıkar. Displazi, şiddetine göre düşük

veya yüksek dereceli displazi (low grade dysplasia-LGD , high grade dysplasia-HGD) ve kesinlik kazanmayan displazi (indefinite dysplasia) olmak üzere üç guruba ayrılır. Barrett metaplazisi olan hastaların 1/3 inde LGD, %5 inde de HGD ye rastlanır. 2 ve 5 yıl süre ile izlenen LGD li hastaların sırasıyla %10 ve %28 inde HGD ye dönüşüm görülür. LGD nin gerileyebildiğine dair bazı veriler olmakla birlikte sonuçlar çelişkilidir ve biyopsi alınma tekniği veya patolojik değerlendirmeden kaynaklanan sorunlar böyle bir sonuç alınmış olmasına yol açmış olabilir. ACG (American College of Gastroenterology) LGD li hastaların bir yıl ara ile endoskopi yapılarak takip edilmesini önermektedir. HGD de kansere dönüşüm sıklığı yıllık ortalama %5 civarındadır. 5 ve 7 yıl süre ile izlenen HGD li hastaların sırasıyla %15 ve %25 inde kanser geliştiği bildirilmiştir. Fokal HGD de %7 oranında kansere dönüşüm görülürken diffüz HGD'de bu oran %36 ya çıkmaktadır. HGD li metaplazik mukoza düzgün yapıda olduğunda kansere dönmüşüm oranı %13 ken metaplazik mukoza nodüler yapıda olduğunda bu oran %63'e yükselmektedir. Bu sonuçlar metaplazik mukozanın nodüler yapıda olmasının ve diffüz HGD varlığının kansere dönüşüm riskini artırdığını göstermektedir. Düzgün yapıda mukozada HGD varlığında bir yıl sonunda ilerleme görülmediği taktirde izlemenin bir yıllık aralıklarla sürdürülebileceğini tavsiye eden yayınlar bulunmakla birlikte HGD nedeniyle rezeksiyon yapılan hastaların önemli bir bölümünde (%30-70) patolojik inceleme sırasında kanser saptanması nedeniyle günümüzde HGD saptanan hastaların insitu-karsinom olarak kabul edilerek endoskopik veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiği görüşü hakimdir.

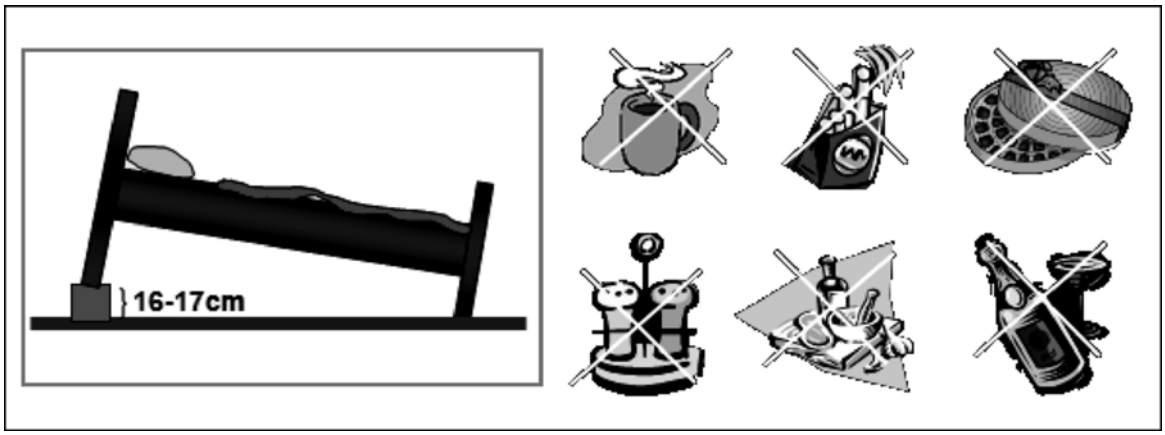
Barrett özefagusunda endoskopik takibin amacı kansere dönüşüm bulgularının ve gelişebilecek bir adenokanserin erken ve rezektabl dönemde yakalanabilmesidir. Belirgin endoskopik magnifikasyon sağlayan yeni endoskopik teknikler (NBI-narrow band imaging, high definition endoscopy, confocal endoscopy vb.) metaplazik alandaki şüpheli alanlardan yüksek doğrulukla biyopsi alınmasını sağlayabilmeleri bakımından giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerle mukozadaki villüslerde düzensiz yapı ve anormal vaskülarite görülmesi HGD varlığını %95 in üzerinde doğrulukla gösterebilmektedir. Barrett epitelinde kansere dönüşümün erken dönemde tesbit edilmesine yönelik başka yöntemler de mevcut olmakla birlikte bu yöntemler henüz rutin uygulama alanına geçmemiştir. 17. kromozomun kısa kolunda bulunan ve bir tümör süpresör gen olan (17p) p53 geni mutasyonu ve sitometrik yöntemlerle saptanan anöploidi bu amaçla kullanılan yöntemler arasında sayılabilir. Mutasyona uğramış p53 geni yarılanma ömrü uzun olduğundan dokuda birikir ve immunhistokimyasal boyama yöntemleri ile kolayca gösterilebilir. Metaplazik epitelde LGD varlığında %0-10, HGD varlığında %57, adenokarsinom varlığında ise %100 oranında p53 pozitifliği bulunur. p53 negatif olan LGD li hastaların %0-15 inde kanser gelişirken p53 pozitif LGD li hastaların %30-78 inde kansere dönüşüm oluşmaktadır. Bu değişiklikler displazinin histolojik bulgularından önce ortaya çıkarlar ve kansere dönüşümün erken dönemde saptamasında yardımcı olurlar. Dokuda ornitin dekarboksilaz aktivitesi, CEA, mukus yapısındaki anormallikler, c-Ha-ras, c-erb-B gibi onkogenlerin aktivasyonu, hücre büyümesini, bölünmesini ve apoptozu düzenleyen proteinlerdeki değişiklikler (EGF, TGF-alfa, COX-2 vb.) kansere dönüşümü erken dönemde gösterilmesinde kullanılabilen diğer yöntemlerdir.

Gastroözofagial Reflü Hastalığı ve Özofagus Kanseri

Batı toplumunda yemek borusu kanseri görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte 1-6/100.000 civarındadır. Yapılan çalışmalar gastroözofagial reflü hastalığı varlığında yemek borusu kanseri görülme sıklığının bir miktar arttığını göstermekteyse de bu artış orta ve hafif şiddetteki reflü vakalarında fazla belirgin değildir. (Reflü şikayeti olmayanlarda %0,002, hafif ve orta şiddette reflüsü olanlarda %0,003-0,018, şiddetli reflüsü olanlarda %0,035). Bugünkü bilgilerimiz, gastroözofagial reflü hastalığında yemek borusu kanseri gelişme sıklığında hafif ancak önemsiz düzeyde bir artış olduğunu göstermektedir. Bu risk reflü hastalığının cerrahi tedavisinde görülebilecek ciddi komplikasyonların gelişme olasılığından (%0,5-1,5) belirgin ölçüde daha düşüktür.

Tedavi

GÖRH'da tedavinin amacı; semptomların kontrol altına alınması, özofajitin iyileştirilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve sağlanan remisyonun idamesidir. Hastalığın seyri değişik



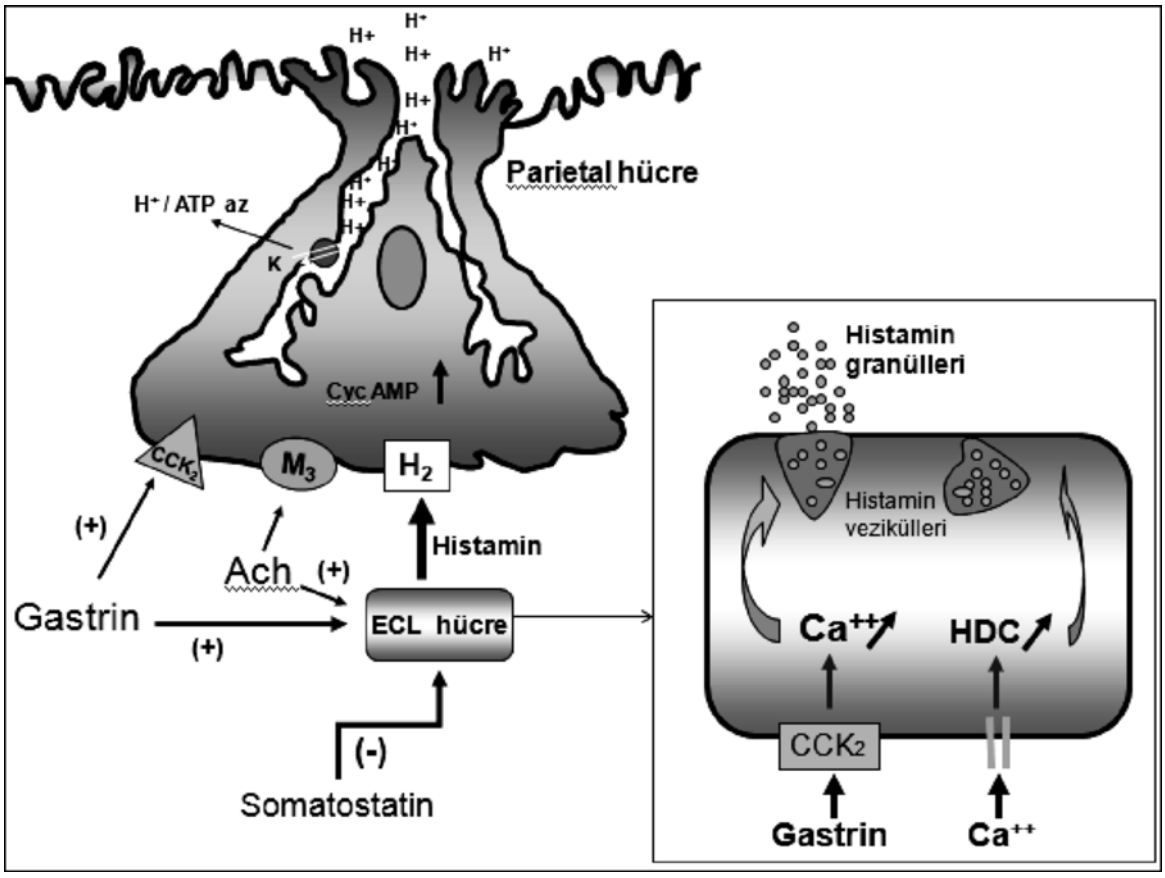
Şekil 14. Gastroözofagial reflü hatalığının tedavisinde yaşam tarzında yapılabilecek değişiklikler. Yatak başucunun 17-18cm kadar yükseltilmesi gece gelen reflü ataklarını anlamlı ölçüde azaltır.

olabileceğinden her hastada farklı bir yaklaşım gerekir. Şikayetleri seyrek ve hafif olan vakalarda şikayetlerin ortaya çıktığı anda alınacak bir antasit veya alginik asit yeterli olurken daha şiddetli vakalarda mide asit sekresyonunu baskılamaya yönelik tedavilere gerek duyulur. GÖRH kronik seyirli ve nükslerle giden bir hastalık olduğundan hastaların ilaç tedavisi ile birlikte yaşam tarzlarında yapabilecekleri bazı basit değişiklikler yönünden bilgilendirilmeleri gerekir (yatak başının 16-17cm (6 inches) kadar yükseltilmesi, reflüye yol açabilecek gıdalardan sakınılması, yatmadan önce yemek yenmemesi, aşırı kiloların verilmesi, sigara ve alkol tüketilmemesi vb.), (Şekil 14).

Antasitler hızlı bir semptomatik düzelme sağlamakla birlikte genellikle yüksek dozlarda ve sık aralıklarla kullanılmaları gerekir. Antasitlerin hafif GÖR vakalarında tek başlarına veya diğer tedavilere yardımcı olarak kullanılması tavsiye edilebilir. Hafif vakalarda ve gastrointestinal sistemden absorbe edilmediği için özellikle gebelerde kullanılabilecek diğer bir ilaç aljinik asittir (Na-alginate-Gaviscon®). Aljinik asit tükürükteki bikarbonat ile reaksiyona girerek visköz bir solüsyona dönüşür ve mide içeriği üzerinde bir tabaka oluşturur. Böylece reflü anında mide içeriğinin özofagusa geçmesine bir dereceye kadar engel olur. Reflü anında mide asidi yerine özofagus mukozası ile aljinik asit temas edeceğinden hızlı bir semptomatik düzelme sağlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aljinik asitin özofagus mukozasında epidermal büyüme faktörü (EGF) miktarını ve epitelin bu maddeye karşı olan duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Özellikle gebelerdeki reflünün semptomatik tedavisinde yararlı olmaktadır.

Mide asit sekresyonunun baskılanması GÖRH tedavisinde en önemli basmaklardan biridir. Bu amaçla hafif şiddetteki GÖR vakalarının tedavisinde tercih edilebilecek ilaç gurubu H2 reseptör blokerleridir (Ranitidin,famotidin, nizatidin, roxatidin vb.). Duodenum ülseri tedavisinde H2 reseptör blokerleri gece yatmadan alınan tek dozda yeterli olurken GÖRH tedavisinde günde iki doz halinde ve daha yüksek miktarlarda kullanılması tavsiye edilmelidir (Ranitidin 2-3x150mg, Famotidin 2x40mg, Roksatidin 2x75mg. gibi). Uzun süreli kullanımda (>15gün) tolerans geliştiğinden H2 reseptör blokerleri reflü hastalığını uzun süreli tedavisinde tercih edilmemelidir.

Hafif şiddetteki GÖRH da H2 reseptör blokerlerine yardımcı olarak kullanılabilecek diğer bir ilaç gurubu prokinetiklerdir. Prokinetikler alt özofagus sfinkter basıncını artırarak, özofagusta peristaltik aktiviyeyi kuvvetlendirerek ve mide boşalımını hızlandırarak GÖR nün azalmasına katkıda bulunurlar. Metoklopramid, domperidon ve sisaprid bu amaçla günümüze kadar kullanılmış olan prokinetik ajanlardır. Metoklopramid, dopamin-2 (D2) ve histamin-4 (5HT-4) reseptör antagonistidir ve merkezi sinir sistemine geçebildiğinden halsizlik,baş dönmesi, konfüzyon, hiperprolaktinemi ve parkinson benzeri bir tablo oluşturabilir ve uzun süreli kullanım için uygun değildir. D2 reseptör antagonisti olan domperidon MSS'ne çok daha az miktarlarda geçtiğinden bu tür yan etkiler görülmez ancak hiperprolaktinemi yapabileceği unutulmamalı-



Şekil 15. Parietal hücrede asit sekresyonunun fizyolojisi. Gastrin, asetilkolin ve histamin reseptör blokeri ajanlar bazolateral mebranda bulunan reseptörleri bloke ederek asit sekresyonunu azaltırlar. Proton pompası inhibitörleri (PPI) apikal membranda asit sekresyonunun son basamağı olan H^+,K^+-ATPase ı bloke ederek sekresyonu güçlü bir şekilde baskılarlar, (Ach: Asetil kolin).

dır. Bir 5HT-4 antagonisti olan sisaprid AÖS basıncı ve özofagus peristaltizmi üzerinde daha etkili olmasına rağmen QT mesafesini uzatarak ventriküler aritmilere yol açabildiğinden (torsades de pointes) kullanımdan kaldırılmıştır. Özellikle makrolid gurubu antibiyotikler ve ketokonazolle birlikte kullanıldığında toksisitesi artmaktadır. Son zamanlarda kullanıma sunulan diğer güçlü bir prokinetik ajan hem D2 reseptör antagonisti hem de asetilkolinesteraz inhibitörü etkisi gösteren (dual etki) itoprid dir (Ganaton). Günde 2 kez 150mg dozunda verildiğinde güçlü prokinetik etki oluşturmasının yanında ekstrapiramidal semptomlar, prolaktin artışı ve QT uzaması gibi yan etkilere yol açmamaktadır. Prokinetik ilaçlardan hiçbiri yalnız başlarına kullanıldıklarında distal özofagusdaki patolojik asit miktarını (pH 4 ün altında geçen süre) etkileyemediklerinden GÖRH nın tedavisinde yalnız başlarına kullanımları fayda sağlamamakta ve asit sekresyonunu inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanılmaları tavsiye edilmektedir. Özellikle bulantı semptomu ile birlikte olan GÖRH tedavisinde domperidon tercih edilebilir.

Orta ve şiddetli GÖRH da kullanılması gereken ilaç gurubu proton pompası inhibitörleridir (PPI). (Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol vb.) (Şekil 15), Tablo 9. Bu ilaçlar mide asit sekresyonunu güçlü bir şekilde (>%85) baskılarlar ve 8-10 haftalık bir tedavi sonrasında hastaların %83-95 inde iyileşme elde edilir. Aynı süre içinde H2 reseptör blokerleri kullanılması durumunda hastaların ancak %45-60 ında iyileşme sağlanmaktadır. Bazı hastalar yüksek doz (Günde 2 doz) PPI tedavisine cevap vermeyebilirler. PPI leri yemek sonrasında uyarılmış asit sekresyonunu baskıladıkları halde H2 reseptör blokerleri daha çok açlık asit sekresyonunu baskılarlar ve gece yatmadan önce verilecek bir H2 reseptör blokeri semptomları gece gelen hastalarda fayda sağlayabilir (Nocturnal acid breakthrough). Buna rağmen hala

düzelmeyen hastalarda tedavi altında 24 saatlik pH monitorizasyonu yapılmalıdır. İlaç kullandığı halde pH monitorizasyonunda asit reflüsü bulguları olan hastalar Zollinger Ellison sendromu yönünden araştırılmalı ve gerekirse reflüye yönelik cerrahi tedavi uygulanmalıdır. pH monitorizasyonu normal bulunduğunda ilaçlara veya enfeksiyöz ajanlara bağlı özofajit, eozinofilik özofajit, özofagusun motilite bozuklukları ve viseral hipersensitivite sendromu gibi diğer hastalıklar akla gelmelidir (Tablo 10).

GÖRH da tedavi kesildikten sonra hastaların büyük bir çoğunluğunda nüks görülür. 8-12 haftalık PPI tedavisinin kesilmesinden sonra hastaların %50 sinde 3 ay içinde, %80 ninde de 6 ay içinde semptomlar tekrarlamaktadır. Bu nedenle hastaların çoğunda değişik yoğunlukda idame tedavisi gerekmektedir. İdame tedavisinde H2 reseptör blokerleri kullanılabilirse de birçok hastada PPI lerinin kullanılmasına gerek duyulur. Prokinetik ajanların tedaviye ilave edilmesi nüks oranını azaltmamaktadır. Uzun süreli PPI tedavisinin oluşturduğu hipergastrinemi, tedavinin kesilmesi sonrasında asit sekresyonunda ani artışa (asit reboundu) ve yakınmaların kısa sürede tekrar ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu nedenle GÖRH da tedavinin ilaç dozunun en az 2 aylık bir sürede azaltılarak kesilmesi tavsiye edilir.

Uzun süreli PPI kullanımının oluşturduğu hipoklorhidri midede aşırı bakteri çoğalmasına, B12 vitamini ve demir emiliminin bozulmasına ve H.pylori ile oluşan gastritin şiddetlenmesine sebep olabileceği gibi hipoklorhidrinin uyardığı aşırı gastrin sekresyonu midede fundusunda polip oluşumuna, kolorektal polip oluşumunun kolaylaşmasına, parietal hücre hiperplazisine ve ECL (Enterocromaffin like cells) hücre hiperplazisi ve/veya tip-1 gastrik karsinoid oluşumuna yol açabilir. İnsanlarda uzun süreli (en az 10 yıl) PPI kullanımına bağlı karsinoid tümör veya kolorektal kanser gelişimi bildirilmemiştir. Yaşlılarda ve hastanede yatan hastalarda uzun süreli PPI kullanımı pnömoni ve clostridium difficili enfeksiyonu görülme sıklığını artırabilmektedir. İlacın uzun süreli kullanımı sonrasında ortaya çıkabilecek sorunlardan biri de osteoporozdur. Son yıllarda GÖRH nın idame tedavisinde hastaların belirli aralıklarla veya ihtiyaç duydukları zamanlarda (on demand) PPI kullanması şeklinde bir yaklaşımla iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmektedir.

Aralıklı olarak asite (pH<4) ya meruz kalma Barrett epitelinde hücre proliferasyonunu belirgin ölçüde uyardığından kuvvetli asit supresyonu Barrett özefagusunda tedavinin temelini oluşturur. Barrett özefagusu olan hastalarda metaplazik epitelden alınan biyopsilerin sonucuna göre bir takip ve tedavi şekli uygulanır. Metaplazik epitelden Seatlle protokolüne göre ve yeterli sayıda (2 cm ara ile ve her dört kadrandan) biyopsi alınmalıdır. Aktif inflamasyon bulguları varlığında displazinin değerlendirilmesi doğru değildir ve yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle endoskopide inflamasyon ve özofajit bulguları olan hastalarda yüksek doz PPI tedavisiyle düzelme sağlandıktan sonra biyopsi alınmalıdır. Histopatolojik incelemede displazi yoksa hastanın PPI tedavisi altında 3 yılda bir endoskopik kontrolü yeterlidir. Hafif derecede displazi saptanan hastalar PPI tedavisi altında izlenerek endoskopi ilk yıl 6 ay ara ile tekrarlanmalı ve yine hafif displazi saptanması halinde hasta 1 yıl ara ile endoskopik kontrollere çağırılmalıdır. İki yıl üst üste displazi saptanmayan vakalarda izleme aralığı 3 yıla çıkarılabilir. Ağır derecede displazi saptanan hastalarda yoğun medikal tedavi sonrasındaki 3. ayda endoskopi tekrarlanmalı ve patolojik tanı başka bir patolog tarafından da doğrulandıktan sonra endoskopik veya cerrahi rezeksiyon yöntemlerinden biri uygulanmalıdır. Seçilecek yöntem metaplazik alanın

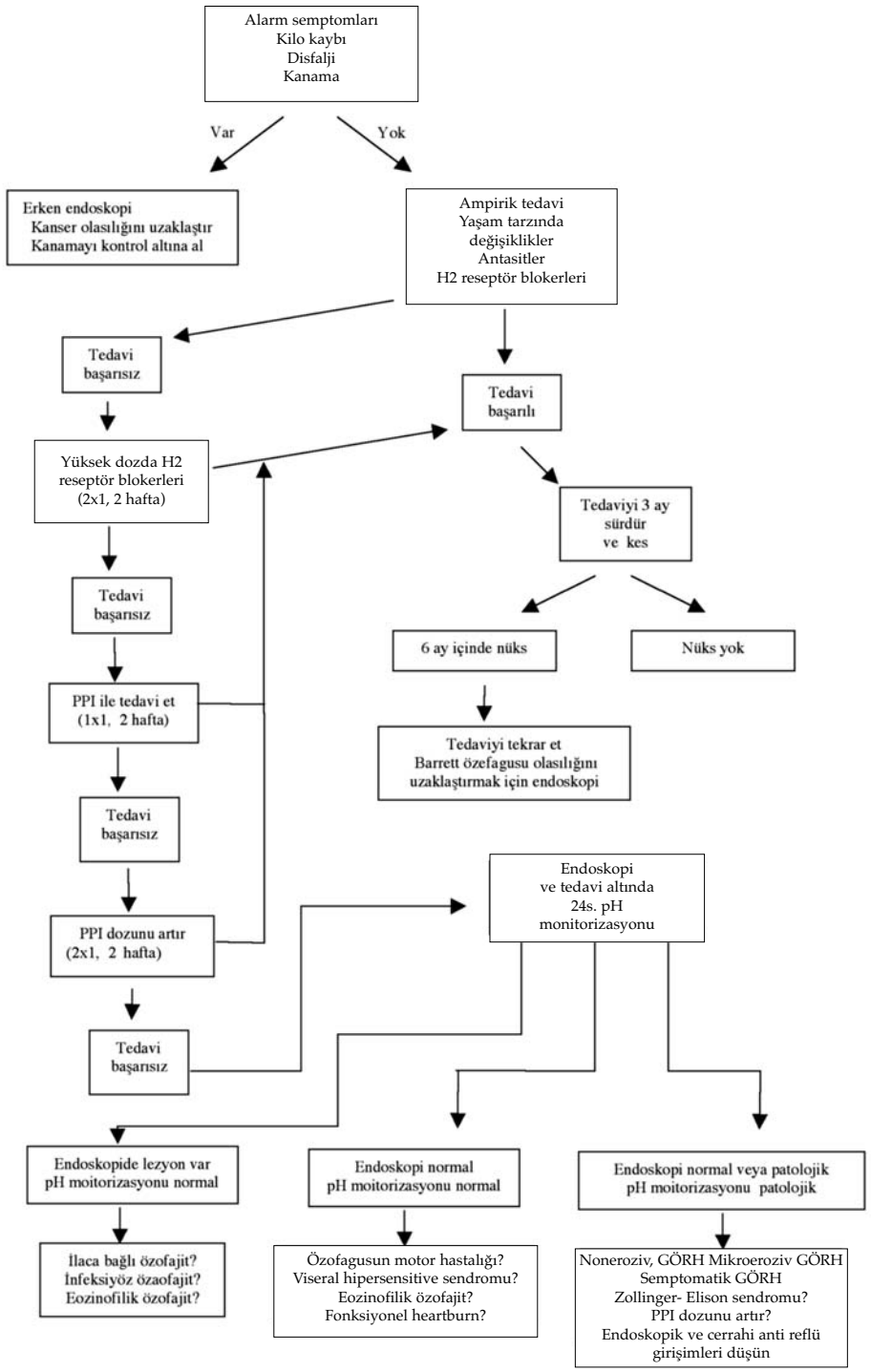
TABLO 9 **Proton Pompası İnhibitörlerinin Farmakokinetik Özellikleri (AUC: Area Under Curve, T max: Maksimum Pazma Konsantrasyonuna Ulaşma Süresi).**

İlaç	Biyoyararlılık	Yarılanma ömrü (saat)	Tmax (saat)	Üriner atılım	AUC (maxh/L)
Omeprazol	%40-65	0.5-1	0.5-3.5	%77	0.2-1.2
S-omeprazol	%50-89	1.2	1.5	?	4.2 (20 mg) 12.6 (40mg)
Lansoprazol	%80-90	1.3-1.7	1-1.7	%15-25	1.7-5
Pantoprazol	%77	1.2-1.9	1.5-4	%70-80	2-5
Rabeprazol	%52	0.7-2	1-5	%30-35	0.8

genişliğine, yapısına (nodülarite vb.), hastanın yaşına, genel durumuna, komorbid hastalıkların varlığına, yöntemin uygulanabilirliğine ve hastanın tercihine göre belirlenmelidir. En iyi merkezlerde bile cerrahi rezeksiyonun mortalitesi %4-10, morbiditesi ise %35 civarındadır ve bu oranlar sıradan merkezlerde daha yüksek seviyelerdedir.

Cerrahiye kontrendikasyon teşkil eden durumların varlığında veya endoskopik tedavi için uygun olan vakalarda endoskopik mukozektomi, termal enerji (Lazer, elektrokoagülasyon, ar-

TABLO 10 **Gastroözofagial Reflü Hastalığında Tedavi Algoritmi**



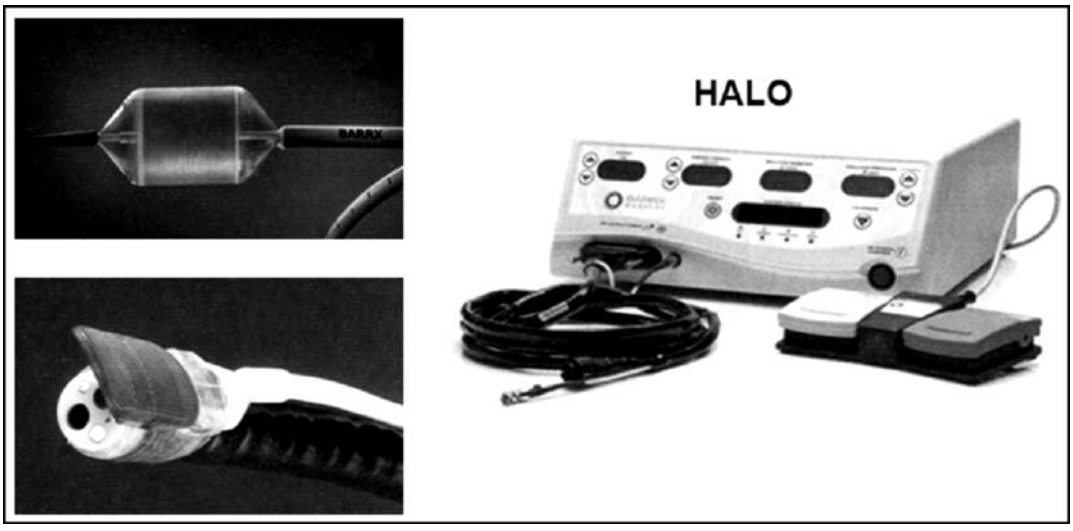
gon plazma koagülasyon ve radyofrekans enerji – HALO) ve fotodinamik tedavi yöntemleri denenebilir. Displazi saptanan Barrett metaplazisinde tek başına PPI kullanımı kansere dönüşümüm engellenmesinde yetersizdir. Displazik epitelde kansere dönüşüm oranı sadece PPI tedavisiyle izlenen hastalarda %28, PPI ve Fotodinamik tedavi birlikte uygulandığında %13 bulunmuştur. Fotodinamik tedavide hastaya 'hem' biyosentezinde rol oynayan bir madde olan 5-aminolevulinic acid (5-ALA) veya bir hematoporfirin karışımı olan porfimer sodyum verildikten 4-6 saat sonra metaplazik epitele endoskopik olarak uygulanan laser daha önce epitelde biriken 5-ALA veya porfirini toksik forma dönüştürerek hücre ölümüne yol açar. Bu yöntemlerde başarı %40 ile %90 arasında değişebilen oranlarda bildirilmekle birlikte yöntemin morbiditesi %25, mortalitesi de %5-8 civarında olup striktür (%50), mediastinit, atrial fibrilasyon, perforasyon, plörezi ve fotosensitivite gibi ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Barrett metaplazisinin endoskopik tedavisinde umut verici yeni termal yöntemlerden biri de radyofrekans enerji uygulamasıdır (HALO). Bu yöntemde özel bir balon veya aplikatör kullanılmak suretiyle geniş Barrett alanları endoskopik olarak birkaç seansta %90 a varan oranlarda tedavi edilebilmektedir. HALO yöntemi submukozaya ulaşmayan derinlikte yüzeyel termal hasarlanma sağladığından Barrett epiteli ortadan kaldırılırken kanama ve striktür gelişimi gibi komplikasyonlar çok nadirdir (<%10). Daha küçük Barrett alanlarının tedavisinde uygulanabilecek diğer yöntemler argon plazma koagülasyonu (APC) ve endoskopik mukozal rezeksiyondur.

Barrett özofagusu tedavisinde umut verici görünen bir tedavi şekli de selektif siklooksijenaz inhibitörlerinin kullanımıdır (COX-2). Kolon poliplerinde ve kolon ve özofagus kanseri gibi bazı kanser türlerinde olduğu gibi Barrett epiteli hücreleri de aşırı miktarda COX-2 oluştururlar. Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda refecoxib veya cefecoxib gibi selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanılması ile Barrett epitelinde hücre proliferasyonunun, displazi gelişiminin ve kansere dönüşümün yavaşlatılabileceği veya önlenebileceği yönünde umut verici sonuçlar alınmıştır.

GÖRH'da Endoskopik Tedavi

Son yıllarda GÖRH'nın tedavisinde bazı endoskopik tedavi yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Tamamlanmış ve sürmekte olan çalışmalardan alınan erken sonuçlar yüz güldürücü olmakla birlikte halen daha bu yöntemlerin etkinlikleri kesin olarak kanıtlanmış değildir. Bu yöntemlerin etkinliklerinin gösterilmesi için uzun süreli ve kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

1. EndoCinch (Endoskopik gastroplasti): Endoskopik yöntemle özofagogastrik bileşkeye bir çeşit dikiş koyularak bu bölgenin kese ağzı şeklinde büzülmesi ve mukozada ilave kıvrımlar oluşturulmasına yönelik bir tedavi şeklidir.



Şekil 16. Barrett metaplazisi tedavisinde kullanılan radyofrekans ablasyon (HALO) sistemi. Generatör ve termal ablasyon uygulanmasını sağlayan balon ve düz aplikatörler.

TABLO 11 Gastroözofagial reflü hastalığında cerrahi tedavi endikasyonları

Endikasyon	Karşı görüş	Cerrahi tedavi
PPI tedavisine iyi yanıt veren GÖRH	Cerrahi tedaviye bağlı yan etkiler	Önerilmez
PPI tedavisine iyi yanıt veren ancak uzun süre ilaç kullanmak istemeyen hastalar	Cerrahi tedaviye bağlı yan etkiler ve cerrahi sonrasında tekrar ilaç kullanım gereksinimi (3 yılda %30, 10 yılda %60)	Seçilmiş vakalarda tavsiye edileblir
PPI tedavsine yetersiz yanıt veren GÖRH	GÖRH? Alkalen reflü? Volüm regürjitasyon?	Önerilmez
	PPI tedavisine rağmen asit veya zayıf asit reflüsü olan vakalar	Seçilmiş vakalarda tavsiye edilebilir
Anatomik anormallikler (Geniş hiatal herni)	Heartburnde düzelme olmasına rağmen regürjitasyona ve/veya solunum sistemine ait yakınmaların sürmesi	Tavsiye edilebilir
Barret metaplazisi	Cerrahi tedavinin kanser gelişimini önlediğine dair bulgu yok	Önerilmez
Özefagus kanseri proflaksisi	Cerrahi tedavinin kanser gelişimini önlediğine dair bulgu yok	Önerilmez

Tedavi sonrasındaki 2.yılda hastaların %25 inin ilaç kullanımını tamamiyle bıraktıkları, %30 unun kullandıkları ilaç dozunu yarıdan fazla bir oranda azalttıkları, hastaların %45 inde tam dozda medikal tedaviye ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.

2- Radyofrekans enerji (Stretta yöntemi): Endoskopi sırasında gastroözofagial bileşke seviyesine yerleştirilen bir cihazla radyofrekans enerji verilmesi suretiyle dokuda kollajen birikimi ve kollajen kontraksiyonuna yol açarak zamanla AÖS basıncının artırılmasına yönelik bir tedavi şeklidir. Bu tedaviden sonra hastaların ortalama % 60 ının ilaç kullanımına gerek duymadıkları veya sadece ihtiyaç hissettiklerinde ilaç kullandıkları tesbit edilirken perforasyon ve işlem sırasında aspirasyona bağlı ölüm bildirilmiştir.

3- Alt özofagus sfinkterinin güçlendirilmesi: AÖS bölgesine pleksiglas mikrosfer veya etilen vinilalkol polimer (Enteryx) partikülleri gibi bazı maddelerin enjekte edilmesiyle sfinkter mekanizmasının güçlendirilmesine yönelik bir tedavi yöntemidir. Enteryx tedavisinden sonraki 2. yılda hastaların %75 inin ilaç tedavisini bıraktıkları veya ilaç dozunu azalttıkları bildirilmişde de ölümle sonuçlanan komplikasyonları nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

GÖRH'da Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye rağmen GÖR hastalarının yaklaşık %10 kadarında cerrahi tedaviye gerek duyulur. Medikal tedaviye yanıt vermeyen şiddetli özofajit, hemorajik özofajit veya solunum sistemine ait semptomların varlığı cerrahi tedavi gerektirir. GÖRH ile birlikte hitaus hernisi olan genç ve orta yaşlı hastalarda devamlı ilaç kullanım gereksinimi göz önünde bulundurularak cerrahi tedavi önerilebilir. Barrett özofagusu displazi gelişmedikçe tek başına cerrahi tedavi için bir endikasyon oluşturmaz. Endoskopik dilatasyona yanıt vermeyen peptik darlıklar cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Son birkaç yıldan beri laparoskopik fundoplikasyon teknikleri klasik açık ameliyetlara tercih edilmeye ve çok iyi neticeler alınmaya başlanmıştır.

GÖRH ve Gebelik

Gebelik GÖRH nın en sık görüldüğü predispozan sebeplerden biridir. Gebe kadınların 1/4 inde hergün en az bir kez heartburn olmaktadır. Gebelikte reflü tanımlayan hastaların ancak %20-25 inin gebelik öncesinde reflü şikayeti olduğu anlaşılmıştır. Reflü sıklığı ve şiddeti gestasyonel peryodla artar (1.trimestrde %20, 2.trimestrde %40, 3.trimestrde %70) ve gebeliğin sonlanmasından sonraki günler içinde normale döner. Hastaların

TABLO 12 Gastroözofagial Reflü Hastalığında Cerrahi Tedavinin Komplikasyonları

Komplikasyon	İnsidens (%)
Perioperatif komplikasyonlar	
Perforasyon	0-2
Kanama	0-1
Splenektomi	0-3
Pnömotoraks	0-5
Pnömoni	0-2
Pulmoner emboli	0-2
Subfrenik apse	0-1
Paraözofagial herni	0-7
Aort hasarlanması	Olgu sunumu
Operatif mortalite	0.2-1.9
Postoperatif komplikasyonlar	
Erken disfali (<1 yıl)	30-35
Geç disfali (>1 yıl)	8-22
Gas-bloat sendromu	7.5-22
Flatulans	38-67
Cerrahi sonrasında PPI kullanımı	19-62
2. Cerrahi girişim gereksinimi	4-7
Özefagus dilatasyonu	3-29

%50 si 1. trimestrde, %40 ı da 2.trimestrde semptomatik hale gelirler. Gebelik sırasında oluşan hormonal değişiklikler nedeniyle (progesteron) AÖS basıncı azalmakta ve bu azalma gebelik süresi ilerledikçe daha belirgin hale gelmektedir. Ayrıca büyüyen uterus nedeniyle karın içi basıncın artışı da reflü oluşumuna katkıda bulunan bir faktördür. Anemnez çoğu kez tanı için yeterlidir. Endoskopi ve pH monitorizasyonu gebelerde güvenle kullanılabilecek yöntemlerdir. Endoskopi sırasında sistemik premedikasyonda kullanılan opioidler fetusa zararlı olabileceğinden lokal anestezi ile yetinilmelidir. Radyolojik yöntemlerin kullanılması kontrendikedir. Gebelikte GÖRH tedavisi genel popülasyondan farklıdır. Hastaların %25-40 ında yaşam tarzında ve diyette yapılan değişikliklerle yeterli sonuç alınabilir (Bkz. GÖRH tedavisi). Bu tür önlemlerle yeterli fayda elde edilemeyenlerde bazı antasitler, aljinik asit (Gaviscon) ve sucralfate tedavide kullanılabilecek ilaçlardır. Sodyum içeren antasitler sıvı yüklenmesine, aleminyumlu antasitler fetal toksisiteye yol açabilirler. Gebeliğin son döneminde kullanılacak magnezyumlu antasitler doğumu yavaşlatabilirler. Hastaların %50-80 ninde aljinik asit, sucralfat ve antasitlerle veya bunların kombinasyonları şeklinde uygulanacak bir tedavi ile iyi sonuç alınmaktadır. Gebelerde H2 reseptör blokerlerinin güvenli olduğuna dair kesin veriler olmadığından bu ilaçların gebelik süresince kullanılması tavsiye edilmez. Nizatidin'in hayvan deneylerinde fetusa toksik etkisi olduğu gösterilmiştir. PPI lerinin gebelik sırasında kullanımına bağlı majör fötal anomali gelişme riski normal popülasyondan farklı olmayıp aljinik asit ve antasitlerin yetersiz kaldığı vakalarda gerek duyulduğunda bu ilaçların kullanılmasında sakınca yoktur. Prokinetik ajanlar uterus kontraksiyonlarına yol açabilirler ve fetusa toksik etki gösterebilirler. Amerikan ilaç kullanım dairesi (FDA- Food and drug administration) tarafından gebelikte ilaç kullanımının daha güvenli hale getirmek amacıyla hazırlanan bir sınıflama aşağıda verilmiştir;

A gurubu ilaçlar: İnsanda yapılan kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre fötal risk yok

B1 gurubu ilaçlar: Hayvan deneylerinde fötal risk yok ancak insanlarda yapılan çalışmalar yetersiz

B2 gurubu ilaçalar: Hayvan deneylerinde fötal risk bulguları var, insanlardaki bulgular yetersiz

C1 gurubu ilaçlar: Hayvan deneylerinde fötusa toksik etki saptanmış, insanlar üzerinde yeterli çalışma yok

C2 gurubu ilaçlar: Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışma yok

D gurubu ilaçlar: İnsanlarda kullanımın doğumsal defekt oluşturduğu saptanmış olan ilaçlar

X gurubu ilaçlar: İnsan ve hayvanlarda fötal anomali yaptığı kesin olarak biliniyor.

ÖZOFAGUSUN MOTOR FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Disfaji ve/veya göğüs ağrısı ile başvuran bir hastada radyolojik ve endoskopik yöntemlerle açıklanabilen bir sebep bulunamadığında özofagusun motor fonksiyon bozuklukları akla gelmelidir. Patogenetik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte bu guruptaki hastalıkların herbiri kendilerine has manometrik özellikler gösterirler. Yutma güçlüğü (Disfaji), retrosternal ağrı, regürjitasyon ve daha seyrek olarak heartburn özofagusun motor fonksiyon bozukluklarında en sık görülen semptomlardır. Disfaji hastalar tarafından genellikle lokmanın yemek borusu içinde takılması veya güçlükle ilerlemesi şeklinde tanımlanır. Disfajinin devamlı veya aralıklı, progresiv (önce katı daha sonra sıvı gıdalara karşı) veya paradoks (önce sıvı daha sonra katı gıdalara karşı) karakterde olup olmadığı sorgulanma-

lıdır. Organik hastalıkların aksine motor bozukluklarda genellikle aralıklı disfaji sözkonusudur. Disfajiye regürjitasyon eşlik edebilir ve bazı hastalarda pulmoner semptomlar (aspirasyon vs.) bulunabilir. Retrosternal göğüs ağrısı özofagusun motor fonksiyon bozukluklarında sık görülen diğer bir semptomdur. Kramp veya sternum üzerine bir ağırlık hissi şeklinde olabileceği gibi yanma tarzında da olabilir.Koroner kalp hastalığı ağrısını taklit edebilir. Stres, soğuk ve sıcak gıdaların alınması, özofagus içi basıncın artması veya özofagusun aside maruz kalması ağrıyı başlatabilir. Ağrı koroner ağrısı gibi dil altı nitrogliserin veya kalsiyum antagonistleri ile hafifler ve ağrı sırasında EKG çekildiğinde nadiren bazı vakalarda ST değişiklikleri görülebilir.

Ağrılı yutma (odinofaji) özofagusun motilite bozukluklarında sık rastlanan bir bulgu değildir. Heartburn özofagusun motilite bozuklarına eşlik edebilir ancak gastroözofagial reflünün de özofagusda değişik formlarda kontraksiyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Akalazya gibi motilite bozukluklarında özofagus içinde biriken gıdaların oluşturduğu kimyasal özofajit reflü özofajitine benzer bir tablo oluşturabilir.

Özofagusun Motor Fonksiyon Bozukluklarında Kullanılan Tanı Yöntemleri

Disfaji ile başvuran bir hastada ilk uygulanacak tetkik çift kontrastlı teknikle çekilen baryumlu özofagus pasaj grafisidir. Radyolojik inceleme ile akalazya ve diffüz özofagus spazmı gibi fonksiyonel bozuklukların tanısı koyulabileceği gibi organik hastalıklar hakkında da fikir sahibi olmak mümkündür. Yutma sırasında lokmanın orofaringeal hareketi izlenerek orofaringeal fonksiyon bozuklukları hakkında bilgi sahibi olunur ve varsa pulmoner aspirasyon saptanabilir.

Radyolojik incelemede özofagusun motor fonksiyon bozukluğunu gösteren patolojik bir bulgu olsun veya olmasın teşhisde başvurulacak ikinci yöntem intraözofagial manometridir (Şekil 7).Manometri fonksiyonel özofagus hastalıklarının tanısında altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Üst ve alt özofagus sfinkterlerinin istirahat basınçları ve yutma sırasındaki fonksiyonları ile özofagus gövdesindeki peristalitik aktivitenin özellikleri ve varsa anormal dalga oluşumları kaydedilerek incelenir. Gerektiğinde edrofonium (Tensilon) gibi kolinerjik ajanlar kullanılarak altta yatan fonksiyonel bozukluğun belirgin hale gelmesi sağlanabilir.

Son yıllarda 24 saatlik ambulatuar intraözofagial manometrinin uygulanmaya başlanmasıyla yöntemin duyarlılığı daha da artmıştır.

Endoskopi özofagusun motor fonksiyon bozukluklarının teşhisinde ilave fayda sağlayacak bir tanı yöntemi değildir ancak hastalığı kısa süre önce başlayarak hızla ilerleme gösterenlerde, semptomları ileri yaşta başlayan veya belirgin kilo kaybı olan hastalarda organik bir patoloji olasılığını uzaklaştırmak bakımından manometrik inceleme öncesinde yapılması uygun olur.

Radyonüklid sintigrafi akalazya ve hipertansif alt özofagus sfinkteri gibi özofagial klirensi geciktiren bozukluklarda tanıda pek faydalı olmamakla birlikte tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir. Özofagusun primer motilite bozuklukları tablo 13'de görüldüğü şekilde sınıflandırılabilir.

Üst Özofagus Sfinkteri ve Servikal Özofagusun Hastalıkları

Krikofaringeal Disfonksiyon ve Orofaringeal Disfaji (Servikal Disfaji High Dysphagia)

Krikofaringeal bölge ve özofagusun 1/4 üst kısmı çizgili kaslardan yapılmıştır ve merkez sinir sistemindeki yutma merkezinin direkt kontrolü altındadır. Bu bölgenin nörojenik ve/veya miyojenik tutulumlarında alınan gıdanın üst sfinkterden geçerek özofagusa doğru ilerleyişinde güçlük vardır ve bu durum orofaringeal disfaji olarak adlandırılır (Transfer disfaji, servikal disfaji, high dysphagia). Akut serebrovasküler hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların

TABLO 13 **Özofagusun motor fonksiyon bozuklukları (ÖFB)**

1- Primer ÖFB da etkilenen organ sadece özofagusdur (Akalazya, diffüz özofagial spazm, nutcracker özofagus).

- Ankoordine motilite (Uncoordinated motility) (Achalasia)
- İnkoordine motilite (Incoordinated motility) (Diffuse esophageal spasm)
- Hiperkontraktil motilite (Hypercontractile motility) (Hipertansif alt özofagus sfinkteri ve nutcracker esophagus)
- Hipokontraktil motilite (Hipotansif alt özefagus sfinkteri ve inefektif özofagus, özofagusun nonspesifik motilite bozukluğu)

(Özofagusun nonspesifik motor hastalıkları disfaji ve göğüs ağrısı ile birlikte olabilir ancak manometrik bulgular primer ÖFB da olduğu gibi tanı koydurucu değildir)

2- Sekonder ÖFB da özofagus dışında diğer organlarda da sistemik hastalığa bağlı değişiklikler bulunur (Scleroderma,amiloidoz, Parkinson vb.)

hemen yarısında ve kronik hastalık nedeniyle evde bakıma ihtiyaç duyan yaşlı hastaların 1/3 inde yutma problemine rastlanır ve bunların önemli bir kısmında pulmoner aspirasyona bağlı komplikasyonlar görülür. Genç popülasyonda orofaringeal disfajinin başlıca nedenleri baş ve boyun yaralanmaları ve boğaz ve/veya ağız bölgesinde ortaya çıkan enfeksiyonlar ve tümörlerdir. Yemek sırasında görülen öksürük nöbetleri, trakeal aspirasyon ve/veya nazofaringeal regürjitasyon orofaringeal disfajiye eşlik edebilecek bulgulardır. Sinir sistemi ve kas hastalıklarında (Parkinson, serebrovasküler hastalıklar, demans, amiyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz,myastenia gravis, dermatomyozit, okülofaringeal müsküler distrofi vb.) orofaringeal disfaji görülebilir. Orofaringeal disfaji pratikte sıklıkla globus hissi ile karışır.

Globus (Globus histerikus) (GH) hastalar tarafından boğazda düğümlenme veya sıkışma hissi şeklinde tanımlanan bir duygudur ve orofaringeal disfaji ile karışabilir. GH fonksiyonel bir rahatsızlık olmasına rağmen orofaringeal disfaji hemen herzaman organik bir sebebe bağlıdır. GH lu hastaların ancak %10-20 kadarı disfaji tanımlarlar. Kadınlarda ve 40 yaş altında daha sık görülür. Genellikle emosyonel stresle artar. Anamnezle GH ile disfajinin birbirinden ayrılması genellikle mümkündür ve çoğu kez ileri bir tetkik yapmaya gerek yoktur. Globus anksiete ile ilgili olmakla birlikte gerçek bir semptomdur. Yaşlı hastalarda krikofaringeal spazmdan ayrılması güç olabilir. GH lu hastalarda manometrik bir kusur gösterilememiştir.

Üst özofagus sfinkterinin (ÜÖS) hipertansiyonu orofaringeal disfaji oluşturabilir (krikofaringeal akalazya). Vakaların önemli bir kısmında psikosomatik faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. GÖRH da da benzer bir tablo oluşabilir. Miyastenia gravis, amiyotrofik lateral skleroz ve myotonik distrofi gibi hastalıklarda ise ÜÖS basıncı çoğunlukla azalmıştır. Ani gelişen orofaringeal disfajinin en sık görülen nedeni beyindeki tromboembolik veya hemorajik hadiselerdir. Orofaringeal disfaji özellikle yoğun bakım ünitelerinde sıkça karşılaşılan bir problemdir. Poliomiyozit ve dermatomyozitli hastaların 2/3 sinde orofaringreal disfaji semptomları görülür.

Faringeal mukozanın dışa herniasyonu sonucunda oluşan ve bir pulsiyon divertikülü olan Zenker divertikülünde intrafaringeal basınçda ve ÜÖS istirahat basıncında artış olmakla birlikte esas sorumlu mekanizma ÜÖS kompliyansındaki yetersizliktir. Bunun radyolojik bulgusu krikofaringeal bölgede lümene doğru çıkıntı yapan band şeklindeki oluşumdur (Krikofaringeal bar). Boğazda guruldama sesi, ağız kokusu, yemek sonrasında boyunda ortaya çıkan yumuşak kıvamda kitle ve bunun dışardan bası ile küçülmesi Zenker divertikülünü düşündürmelidir, (Şekil 17).

Üst özofagusda oluşan membranlar (Web) en iyi baryumlu grafide görülürler. Lokal kas spazmı veya hipertrofisinin buna yol açtığı düşünülmektedir. İnce olduğundan endoskopide görmek güçtür ve kolayca geçilir. Demir eksikliği anemisiyle birlikte olduğunda Plummer Winson sendromu (sideropenik disfaji, Kelly-Peterson sendromu) olarak adlandırılır ve uzun dönemde prekanseröz bir lezyon olarak kabul edilir.

ÜÖS ve bu bölge hastalıklarının araştırılmasında rutin radyolojik ve endoskopik tetkikler yeterli bilgi vermeyebilir. Lümen içinde yer kaplayan veya dışardan bası yapan lezyonları endoskopi ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile saptamak mümkündür. Dinamik radyolojik görüntüleme veya videoradyolojik incelemeyle daha ayrıntılı bilgi elde edilir. Teknik olarak güç olmakla birlikte manometrik inceleme bu bölgenin hastalıklarının tanısında da yardımcıdır. Faringeal kontraksiyolar, ÜÖS nin yutkunmaya cevabı, yutma sonrasında üst özofagusdaki peristaltik aktivitenin özellikleri manometri ile saptanabilir. Allta yatan nörolojik hastalıkların araştırılmasında nörolojik muayene ile birlikte MR ve BT yardımcı olabilecek diğer tanı yöntemleridir. Etyolojide tedavi edilebilir bir hastalık varlığında (Parkinson, hipotiroidi,hipertiroidi,myastenia gravis,poiomyozit vb.) bu hastalıkların tedavisi ile disfajide genellikle belirgin bir düzelme sağlanabilir. ÜÖS hipertansiyonunda myotomi iyi sonuç verebilir ancak gastroözofagial reflünün belirgin olduğu vakalarda antireflü cerrahinin de birlikte uygulanması gerekir. Zenker divertikünün tedavisi cerrahi rezeksiyon veya ebdoskopik divertikülotomidir. Tedaviye cevap vermeyen orofaringeal disfaji vakalarında enteral beslenmenin nazogastrik tüp veya gastrostomi ile sürdürülmesi gerekir.

Akalazya

Sıklık ve Etyopatogenez

Akalazya (primer özofagus akalazyası) özofagusun en iyi bilinen ve tedavisi en yüz güldürücü olan motor fonksiyon bozukluğudur. Akalazya

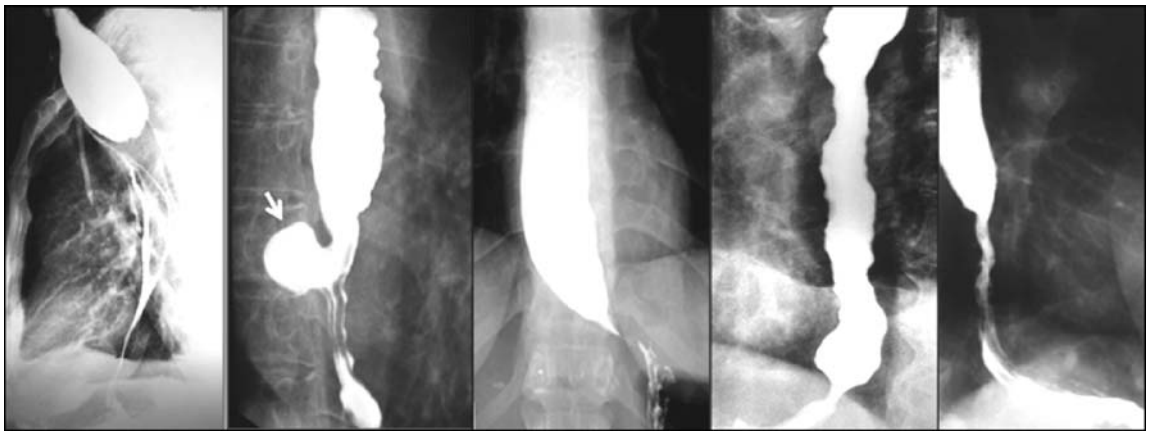
(Achalasia) kelime olarak gevşeme güçlüğü anlamına gelmektedir. İlk akalazya vakası 1674 yılında Sir Thomas Willis tarafından yayınlanmış ve hasta balina kemiği kullanılarak dilatasyon uygulanmak suretiyle tedavi edilmiştir. Hastalık erkek ve kadınlarda aynı sıklıkta ve daha çok 25-60 yaş aralığında görülür. İnsidensi 0.5-1/100.000, prevalansı ise 7-10/100.000 civarındadır, (İnsidens; belli bir süre içinde ortaya çıkan yeni olgu sayısı, prevalans; belli bir zaman dilimi içinde tesbit edilen eski ve yeni tüm olguların sayısı). Temel lezyon myenterik pleksusdaki nöronal dejenerasyon ve buna bağlı olarak özofagus cisminde ve alt özofagus sfinkterinde (AÖS) nöral inervasyon kaybıdır. Bunun sonucunda özofagusda aperistaltizm gelişir, AÖS istirahat basıncı artar ve yutma sırasında sfinkter relaksasyonu zorlaşır. İmmunhistokimyasal çalışmalar akalazyalı hastalarda, normalde AÖS relaksasyonunu sağlayan ve vasoaktif intestinal peptit (VİP) ve nitrik oksit (NO) gibi maddelerin nörotransmitter olarak rol oynadığı inhibitör nöron aktivitesinde azalma olduğunu göstermiştir. Akalazyalı hastalara kolesistokin oktapeptit (CCK-OP) enjekte edildiğinde normalde azalması gereken AÖS basıncında beklenmedik bir artış görülür. Bir asetilkolin analoğu olan methacholine verildiğinde ise gerek özofagus cisminde ve gerekse AÖS de aşırı kontraksiyonlar oluşur. Bu bulgular akalazyada özofagus cisminde ve AÖS de inhibitör nöronların kaybolduğunu ve bir denervasyon hipersensitivitesinin geliştiğini düşündürür. Akalazyada myenterik nöron kaybı veya hasarına yol açan neden kesin olarak bilinmemekle birlikte bu hastalarda serumda antimyenterik antikorların varlığı (hasta gurubunda %30-90, kontrol gurubunda %0-43), myenterik nöron ağında CD3 ve CD4 T hücre infiltrasyonun bulunması (hasta gurubunda %90, kontrol gurubunda % 0) ve HLA class II (HLA DQw1) doku gurubunun ağırlıklı olarak saptanması (>%80) otoimmünitenin rolünü ön plana çıkarmaktadır. Seyrek olarak bazı hastalarda akalazya ile birlikte midenin motor fonksiyonunda ve Oddi sfinkterinde de motor fonksiyon bozuklukları görülebilir.

Klinik

Akalazyanın en belirgin klinik bulgusu disfajidir ve hastaların %95 inde bulunur. (Bkz. Özofagus kaynaklı ağrı ve disfaji). Bazı hastalarda progresiv disfaji görülebilirsede vakaların büyük bir bölümünde disfaji paradoks veya intermitant karakterdedir. Disfaji ani başlayabileceği gibi genellikle kronik ve tekrarlayıcı özellik gösterir ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde devamlı bir hal alır. Bazı hastalar sırta vurma ve Valsalva gibi yutmayı kolaylaştırıcı manevralar geliştirebilirler. Alınan gıdaların regürjitasyonu ve solunum yollarına aspirasyonu ağız kokusu (halitozis) ve pnömoni gibi komplikasyonlara yol açabilir. Hastalar iştahları iyi olduğu halde yemek yemekten çekinir hale gelirler ve kilo kaybederler. Kilo kaybı akalazyalı hastaların yaklaşık %60 ında görülen bir bulgudur. Hastaların 2/3 sinde aralıklı retrosternal ağrı ve daha az bir kısmında da heartburn bulunur. Retrosternal ağrı belirgin olan hastalarda vigorous (güçlü) akalazya düşünülmelidir. Heartburn özofagus içinde biriken gıdaların bakterilerle parçalanması sonucunda oluşan asit yapıdaki maddelerin yaptığı irritasyona bağlıdır.

Tanı

Disfaji ile başvuran her hastada yapılması gerektiği gibi akalazyalı hastalarda da ilk yapılması gereken inceleme baryumlu özofagus pasaj grafisidir. Baryumlu grafide baryumun mideye geçişinde gecikme, özofagusta dilatasyon, özofagus içinde hava sıvı seviyesi, baryum içinde gıdaların oluşturduğu yağan kar görünümü, özofagusda aperistaltizm, özofagus alt ucunda kuş gagası şeklinde daralma (Bird beak deformity) ve mide hava cebinde kaybolma akalazyalı hastalarda görülebilecek bulgulardır (Şekil 17). İlerlemiş vakalarda aşırı genişlemiş özofagus sigmoid kolonu andırır şekilde geniş ve kıvrımlı bir görünüm alabilir (sigmoid özofagus). Bazı hastalarda akciğer grafisinde mediastende genişleme ve hava-sıvı seviyesi görülebilir. Endoskopi malignite ve peptik striktür gibi akalazya benzeri semptomlar oluşturabilecek diğer hastalıkların (psödoakalazya) ayırıcı tanısında faydalı bir yöntemdir. Özofagusda peristaltizmin olmayışı, kardiyoözofagial bileşekeden geçişde zorlanma ve lümende gıda artıklarının bulunması akalazya tanısında yardımcı olabilecek endoskopik bulgulardır. 50 yaşın üzerindeki ve/veya semptomları kısa sürede gelişen, kısa sürede fazla kilo kaybı tanımlayan hastalarda, ailesinde özofagus veya mide kanseri varlığı olanlarda, sigara ve alkol kullanan hastalarda, uzun süreden beri gastroözofagial reflü tanımlayan hastalarda ve baryumlu grafide şüpheli bulgular saptanan hastalarda endoskopi mutlaka yapılmalıdır. Gerektiğinde endosonografi ve bilgisayarlı tomografi ayırıcı tanıda kullanılabilecek diğer yöntemlerdir.



Şekil 17. Soldan sağa sırasıyla; Zenker divertikülü, orta özofagusta divertikül, akalazya, diffüz özofagusl spazmı ve distal özofagusta peptik striktürün baryumlu özofagus pasaj grafisinde görünümü

Klinik, radyolojik ve endoskopik bulgular akalazyayı düşündürdüğünde tanı mutlaka intraözofagial manometri ile doğrulanmalıdır (Şekil 7). Yutma sonrasında özofagusda peristaltik aktivitenin oluşmaması ve AÖS nin yetersiz relaksayonu tanı için gerekli olan manometrik bulgulardır (ankoordine motilite). Yutkunma sırasında AÖS bir miktar gevşeyebilir ancak gevşeme basıncı hemen daima 8 mmHg veya üzerinde ve kısa sürelidir (<2sn). AÖS basıncı yüksek olabilir (>40mmHg) ve özofagus cisminde düşük amplitüdlü ve eş zamanlı kontraksiyonlar oluşabilir (ayna belirtisi-mirror sign). Özofagus içindeki basınç mide içi basınca göre relatif olarak artmıştır. Akalazyanın bir türü olan vigorous akalazya da klasik bulgulara ilave olarak özofagusda diffüz özofagial spazmdakine benzer eş zamanlı ve yüksek amplitüdli kontraksiyonlar görülür ve bu hastalar bazen şiddetli olabilen retrosternal göğüs ağrısından yakınırlar. Akalazyada görülebilecek diğer bir motilite paterni özofagusta aperistaltizm varlığında AÖS gevşemesinin normal olmasıdır ki bu durum 'deglutitif inhibisyonun korunduğu akalazya' olarak adlandırılır ve hastalığın erken dönem bulgusu olarak kabul edilir. Sintigrafi tanıdan çok tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Radyonüklid sintigrafi akalazyada tanıdan çok tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılan bir yöntemdir.

Ayırıcı Tanı

Özofagogastrik bileşkeyi tutan kanserler ve bu bölgeye dışardan bası yapan komşu organ tümörleri akalazyayı taklit edebilir. Bu durum yalancı akalazya (pseudo achalasia) olarak adlandırılır. Özellikle yaşlı ve semptomları kısa süre içinde gelişen hastalarda akla gelmelidir. Yalancı akalazya, akalazya kliniği ile başvuran hastaların %3-5 inde görülür ve 60 yaş üzerinde bu oran %15 e kadar yükselir. Tümör kardiyoözofagial bileşkeyi direkt olarak tutmasa bile myenterik sinir ağını infiltre ederek veya salgılayabileceği maddelerle sfinkter fonksiyonunu etkileyerek benzer bir tablo oluşturabilir. Bu arada akalazyanın da uzun dönemde prekanseröz bir hastalık olabileceği unutulmamalıdır. Akalazyada özofagus kanseri gelişme riskinin normal popülasyona göre artmış olduğu bilinmektedir. Özofagus lümeninde biriken gıdaların bakteriler tarafından parçalanması sonucunda oluşan maddelere bağlı kronik irritasyonun özofajite ve bu zeminde displazi ve kanser gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli takipte akalazyalı hastalarda yıllık skuamöz karsinom gelişme oranı %0.3 olarak bildirilmiştir.

Chagas hastalığı daha çok Güney Amerika da görülen ve Trypanosoma cruzi adlı protozoonun üriner, gastrointestinal ve solunum sistemindeki ganglion hücrelerinde ve myenterik sinir ağında kronik harabiyete yol açarak oluşturduğu bir hastalıktır. Özofagus dilatasyonu ile birlikte megaduodenum, megakolon, megarektum ve megaüreter bulunur. Amiloidoz, sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar, ailevi veya sporadik viseral nöropati, diyabet, intestinal psödoobstrüksiyon, multipl endokrin neoplaziler, skleroderma, jüvenil Sjögren sendromu ve gözyaşı yokluğu ile birlikte olan ailevi sürrenal yetersizliği akalazya benzeri bir tablo oluşturabilecek diğer sebepler arasında sayılabilir (sekonder akalazya).

Tedavi

Medikal tedavi

Hafif vakalarda kalsiyum kanal blokerleri (Nifedipin) ve/veya nitratlar (İsosorbid dinitrat) yararlı olabilir. Bu ilaçlar yemek öncesinde yutulduğunda veya dil altına alındığında AÖS basıncını %30-60 oranında düşürmekte ve hastaların %50-80 ninde semptomatik düzelme elde edilebilmektedir.Uzun süreli kullanımda tolerans gelişebilir. Baş ağrısı, allerjik reaksiyonlar, ortostatik hipotansiyon ve periferik ödem oluşturabilirler. Hastalığın erken evresinde olan, özofagusda dilatasyon saptanmayan ve hafif derecede semptomları bulunan, pnömatik dilatasyon ve cerrahi tedaviye aday olamayacak, pnömatik dilatasyon, veya botulinum toxin enjeksiyonuna yeterli cevap vermeyen ve invaziv tedaviyi kabul etmeyen hastalarda medikal tedavi düşünülmelidir.

Botulinium Toksin Enjeksiyonu (Botox– Bx)

Bx motor nöron terminalindeki SNAP 25 olarak adlandırılan taşıyıcı proteine bağlanarak asetilkolin salınımını inhibe eder ve tonik kolinerjik etkiyi ve AÖS tonusunu azaltır. Bx akalazya dışında oddi sfinkteri disfonksiyonu, anal fissür, anismus, diffüz özofagial spazm ve anterior rektosel gibi başka fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. AÖS basıncı üzerindeki etkisi değişkendir (%0-50). Hastaların %40-50 sinde enjeksiyondan sonraki 6. ayda, %70-90 nında da 12. ayda etkisi kaybolmaktadır. Enjeksiyonun genellikle bir yıl ara ile tekrarlanması gerekir. Bx ve albumine aşırı duyarlılık hallerinde kullanılmamalıdır. Aminoglikozid antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında toksisitesi artabilir. Bx a karşı antikor oluşabilir (%5). İşlem sonrasında göğüs ağrısı, heartburn, paraözofagial doku inflamasyonu, deri döküntüleri görülebilir.Yaşlı ve vigorous akalazyası olan hastalarda Botox tedavisine daha iyi yanıt alınmaktadır.Psödoakalazya vakalarında da Bx enjeksiyonuna kısa süreli de olsa yanıt alınabileceği unutulmamalıdır.

Endoskopik Balon Dilatasyonu

Endoskopide AÖS hizasına yerleştirilen 30-40mm çapındaki dilatasyon balonlarının şişirilmesi ile myotomi yapılması esasına dayanır. Hastaların %30-50 sinde ikinci kez dilatasyona gerek duyulur. Bir veya iki kez yapılan pnömatik dilatasyondan sonraki başarı oranı 1.yılda %75, 5. yılda ise %55 civarındadır.Yöntemin iyi bir yanı aynı gün içinde hastanın evine gönderilebilmesidir. Kanama, intramural hematom, perforasyon (%2-10) ve etkili bir dilatasyon sonrasında gelişebilecek reflü özofajit (%3) pnömatik dilatasyonun başlıca komplikasyonlarıdır. Bir veya iki kez balon dilatasyonundan sonra semptomları tekrarlayan vakalarda alternatif tedavi yöntemlerinin düşünülmesi gerekir. Genel durumu bozuk, kooperasyon kurulması güç, yeni myokard infarktüsü geçirmiş ve karsinom şüphesi olan hastalarda pnömatik dilatasyon kontrendikedir. Sigmoid özofagus, geçirilmiş myotomi, epifrenik divertikül veya hiatal herni varlığı endoskopik balon dilatasyonuna göreceli kontrendikasyon oluşturan durumlardır.

Cerrahi Myotomi

Endoskopik balon dilatasyonu yapıldığı halde yeterli cevap alınamayan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Uygulanan cerrahi yöntem modifiye Heller miyotomisidir. Myotomi açık veya laparoskopik olarak yapılabilir. Son yıllarda laparoskopik miyotomi sıklıkla tercih edilmektedir. Cerrahi girişim öncesinde intraözofagial manometrinin mutlaka yapılması gerekir. Gastroözofagial reflüye mani olmak amacıyla genellikle Nissen fundoplikasyonu gibi bir antireflü işlem de myotomiye ilave edilir. Hastaların %90 ı cerrahi tedavi sonrasındaki 5.yılda, asemptomatik kalmaktadır. Cerrahi miyotominin önemli bir yan etkisi hastaların %8-10 kadarında cerrahi sonrasında görülebilen gastroözofagial reflü hastalığıdır ve genellikle kronik medikal tedaviye ihtiyaç duyulur. Cerrahi tedavi sonrasında gelişen reflüye bağlı Barrett özofagusu ve adenokanser vakaları bildirilmiştir.

Diffüz Özofagial Spazm (DÖS)

Çoğunluk A 40 yaş civarında ve kadınlarda daha sık görülür. Spazmın nedeni genellikle özofagusun 1/2 alt kısmında oluşan tersiyer kontraksiyonlardır. Patogenezi tam olarak açıklanmamıştır. Vagusta anormallikler ve özofagusun sirküler kaslarında hipertrofi veya hiperplazi görüldüğü bildirilmiştir.Tekrarlayan disfaji ve iskemik kalp hastalığını taklit edebilen retrosternal ağrı veya sıkıntı hissi başlıca klinik bulgularıdır. Ağrı soğuk ve/veya sıcak gıda veya alkol alımı ile, stresle, hızlı yemek yeme ile başlayabilir, omuza, çeneye ve kollara yayılabilir. Yutma sırasında ortaya çıkan ağrı nedeniyle senkop gelişen hastalar bildirilmiştir. Endoskopi genellikle normaldir. Endos-

kopi sırasında tersiyer kontraksiyonlar görülebilir. Baryumlu grafi tanıda yardımcı olan testlerden biridir ve tersiyer kontraksiyonlara bağlı testere dişi veya tirbüşon şeklindeki özofagusun görünümü tipiktir (Şekil 17). Kesin tanı intraözofagial manometri ile koyulur. Eş zamanlı ve yüksek amplitüdlü kontraksiyonlarla kesintiye uğrayan normal peristaltik aktivitenin varlığı başlıca manometrik bulgusudur (İnkoordine motilite örneği). AÖS basıncı yüksek olabilir fakat yutma sırasındaki gevşemesi normaldir . Akalazyadan farkı simultane kontraksiyonlar yanında normal peristaltik aktivitenin de bulunmasıdır. Manometrik inceleme sırasında İV edrofonium ile provakasyon yapılabilir ve hastaların yaklaşık %40 ında ağrıya neden olur. Özofagus lümeninde balon distansiyonu da provakasyon testi olarak kullanılabilir. Bu test ve hastaların %60 ında göğüs ağrısını başlatabilmektedir (kontrol gurubunda %20). Distal özofagusdaki kontraksiyonların şiddetli olduğu vakalarda göğüs ağrısının, kontraksiyonların hafif olduğu vakalarda ise disfajinin daha ön planda olduğu gösterilmiştir. Kontraksiyonlar aralıklı olduğundan radyolojik ve manometrik incelemelerde patolojik bulguya rastlanmayabilir. Bu durumda ambulatuvar manometri işe yarayabilir. Hastaların %3-5 kadarında zaman içinde akalazyaya dönüşüm görülür. İrritabl barsak hastalığı, üriner sistemde disfonksiyon, seksüel bozukluklar ve depresyon DÖS la birlikte bulunabilen diğer fonksiyonel hastalıklardır.

DÖS benzeri motilite bozukluklarına yol açabileceği için gasroözofagial reflü hastalığının ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gerekir. Reflüye yönelik tedavi hastaların bir kısmında semptomatik düzelme sağlayabilir. Antikolinerjikler, nitratlar (isosorbid dinitrat, nitrogliserin), kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, diltiazem), hidralazin gibi düz kas gevşetici ilaçlar ve antidepresanlar (imipramin, tradozon,alprozolan) tedavide kullanılabilecek diğer ilaçlardır. Son yıllarda sildenafil le (Viagra) iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Psikolojik sorunları olan hastalarda psikiatri konsültasyonu faydalı olabilir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen vakalarda botulinum toksin enjeksiyonu,pnömatik dilatasyon ve cerrahi myotomi denenebilir.

Nutcracker Özofagus (Fındık Kıran Özofagus)

Non-kardiyak göğüs ağrısı olan hastalarda en sık görülen motilite bozukluğudur. Sebebi bilinmemektedir. Manometrik olarak, normal peristaltik aktivite varlığında distal özofagusda uzun süreli (>8sn) ve yüksek amplitüdlü (>180mmHg) dalgaların varlığı ile karakterizedir (hiperkontraktil motilite örneği) (Şekil-7). Göğüs ağrısı hastaların %90 nında görülen bir bulgudur. Baryumlu özofagus pasaj grafisi ve endoskopide genellikle bir anormallik saptanmaz. Bazı vakalarda nutcracker özofagusun zamanla diffüz özofagial spazma, akalazyaya veya özofagusun nonspesifik motitile bozukluklarına dönüşüm görülebilir. Tedavide DÖS da uygulanan yöntemler kullanılır.

Alt özofagus Sfiknterinin (AÖS) Gevşeme Bozuklukları ve Hipertansif Alt Özofagus Sfinkteri

Seyrek görülen bir motor fonksiyon bozukluğu olup özofagus motilite bozukluklarının %0.5-2 sinden sorumludur. Manometrik incelemede AÖS istirahat basıncı normal olabileceği gibi hipertansif alt özofagus sfinkterinde olduğu şekilde 45mmHg nın üzerinde olabilir (Hiperkontraktil motilite örneği). Yutma sırasında AÖS relaksasyonu yetersiz veya normaldir. Özofagus cisminde normal peristaltik aktivite görülür. Bazı vakalarda özofagusta oluşan peristaltik dalgalar düşük amplitüdlü olabilir (<30mmHg), (inefektif özofagus). Radyolojik ve endoskopik incelemelerde anormallik saptanmaz. Retrosternal ağrı ve disfaji en sık görülen semptomlardır. Belirtiler akalazyayı taklit edebilir. Bazı vakaların uzun süreli izlem sonrasında akalazyaya dönüşebileceği bildirilmiştir. Tedavide nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılır. Medikal tedaviye cevap vermeyen vakalarda botilinum toksin enjeksiyonu, pnömatik dilatasyon veya cerrahi myotomi denenebilir.

Özofagusun Nonspesifik Motilite Bozukluğu (ÖNMB)

Özofagusun yukarıda anlatılan manometrik tanımlamalara uymayan motilite bozuklukları nonspesifik motilite bozukluğu olarak adlandırılır. Düşük amplitüdlü (< 30mmHg), iletilmeyen, spontan,uzun süreli, çok tepeli veya retrograd (distalden proksimale doğru ters yönde iletilen) kontraksiyonlar ve tek başına AÖS nin yetersiz gevşemesi görülebilecek manometrik bulgulardır. Son yıllarda düşük peristaltik aktivite (<30mmHg) ve düşük AÖS basıncı (<10mmHg) ile birlikte olan nonspesifik motilite bozukluğu inefektif özofagial motilite olarak adlandırılma-

ya başlanmıştır ve özellikle noktürnal reflü ve solunum yolu komplikasyonlarının eşlik ettiği gastroözofagial reflü hastalığı veya skleroderma ile birlikte bulunur. Bu hastalarda özofagus klirensi belirgin ölçüde gecikmiştir. Tedaviye dirençli reflü hastalarının inefektif özofagial motilite olasılığı yönünden araştırılması gerekir. ÖNMB da hiperkontraktil özellik gösteren vakalarda düz kas gevşetici ilaçlarla tedavi denenebilir (bkz. Diffüz özofagial spazm). İnefektif özofagus varlığında prokinetik ajanlardan sisaprid ve itoprid ile peristaltik dalga amplitüdünün ve alt özofagus sfinkter basıncının arttığı gösterilmiştir. Metoklopramid ve domperidonun etkisi yoktur.

Sistemik Hastalıklarda Görülebilen Özofagus Motilite Bozuklukları

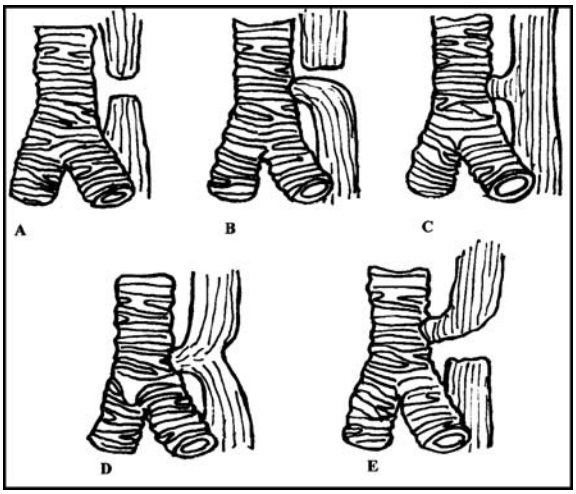
Konnektif doku hastalıklarından sclerodermada özofagus tutulumu yalnız başına veya CREST sendromunun bir bulgusu olarak görülebilir. (CREST sendromu- Calcinosis, Raynoud fenomeni, Esophageal disfonksiyon, Sclerodactily ve Telangiectasy). CREST sendromu olmadan da sklerodermalı hastaların yaklaşık 2/3'de özofagus tutulumu bulunur. Nöral ve müsküler tutulum ve submukozal fibrozis patogenezden sorumludur. Özofagusun düz kaslardan oluşan ? distal kısmında peristaltik aktivite zayıflamış ve AÖS basıncı ileri derecede azalmıştır. Sfinkter basıncı düşük olduğundan hastalarda reflü özofajiti ve peptik striktür sık olarak görülür. Hastaların %40 ında distal özofagusta striktür gelişir. Barrett metaplazisi gelişme sıklığı artmıştır (%20-30). Özofagusda peristaltik aktivite zayıfladığından dolayı striktür gelişmeyen vakalarda da yutma güçlüğü görülür. Yoğun antirefü tedavi, gıdaların iyi çiğnenerek bol su ile birlikte alınması semptomatik düzelme sağlar. Medikal tedaviye cevapsız vakalarda antireflü cerrahi uygulanabilir. Skleroderma, SLE ve polimyozitin birlikte bulunduğu mikst konnektif doku hastalığında da hastaların yaklaşık %60 ında özofagus tutulumu görülür. Sjögren sendromlu hastaların yarısına yakını disfajiden yakındığı halde burada sebep özofagus tutulumu değil tükürük salgısının azalmasıdır.

Otonom nöropatisi olan diabetes mellituslu hastaların bir bölümünde çoğu asemptomatik olan zayıf peristaltik aktivite, düşük AÖS basıncı ve anormal peristaltik dalga konfigürasyonları şeklinde motilite bozuklukları görülebilir. Hipotiroidide peristaltik aktivitenin azalması ve AÖS gevşeme yetersizliği nedeniyle disfaji görülebilir. Hipertiroidide peristaltik aktivite artabilir ve diffüz özofagus spazmına benzer bir tablo oluşabilir. İntestinal psödoobstrüksiyonun myopatik tipinde özofagusda akalazyadakine benzer motilite bozuklukları görülebilir. Amiloidoz hem müsküler hem de nöral tutulum nedeniyle özofagusda peristaltik aktiviteyi ve AÖS basıncını azaltabilir ve disfaji ve/veya reflü oluşturabilir. Kronik alkol ve streroid kullanımında ve alkolik myopatide özofagusda motilite bozuklukları görülebilir.

ÖZOFAGUSUN GELİŞİM ANOMALİLERİ

Özofagusun doğumsal anomalileri 1000-3000 doğumda bir görülür.Genellikle kardiyovasküler,üriner ve iskelet sistemindeki diğer organ anomalileri ile birliktedir. Özofagusun konjenital anomalileri trakeoözofagial fistüller, vasküler basılar, kısa özofagus, konjenital özofagus kistleri ve stenozlarıdır.

Trakeo-özofagial fistüller en sık görülen gelişim anomalileridir. Embriyolojik gelişimin erken döneminde özofagus ve trakea tek bir kanal halinde büyümeye başladığından gelişimin daha sonraki döneminde (2. ay civarında) bu iki yapının ayrılmasındaki kusur trakeoözofagial fistülleri oluşturur. Trakeo-özofagial fistüllerin üç tipi tanımlanmıştır. En sık görülen tipi özofagusun proksimal ucunun kapalı kaldığı ve trakeanın distaldeki özofagus parçasına bir fistülle bağlı olduğu formdur (%85-90) (Şekil 18,B). Bu anomaliye sahip olan bebeklerde aşırı salya,bol miktarda mukus çıkartma,kusma ve aspirasyon görülür. Trakeoözofagial fistül yoluyla gastrointestinal sisteme geçen hava direkt batın grafisinde barsaklar içinde görülür. Trakeoözofagial fistülün diğer bir türü özofagus proksimal ucunun trakeaya bir fistülle açılıp distal ucunun kapalı olduğu formdur (Şekil 18,E). Bu bebeklerde oral beslenmeye başlanması ile birlikte kusma, aspirasyon ve asfiksi görülür. Direkt batın grafisinde barsaklarda hava görülmez. Trakeoözofagial fistülün bir başka tipinde ise hem özofagus hem de trakea normal geliştiği halde her iki organ arasında bir fistül gelişmiştir (Şekil 18,C). Bu bebeklerde de karında şişkinlik, gıda alımı sırasında öksürük, aspirasyon bulguları ve tekrarlayan pulmoner enfeksiyon atakları görülür. Diğer formlar daha nadir görülürler (Şekil-18, A ve D). İyotlu kontrast maddelerle (Lipidol, Urografin vb.) çekilecek özofagus pasaj grafisi ve endosko-



Şekil 18. Özefagusun gelişim anomalileri. Açıklama için metne bakınız. (1)

pi teşhisde kullanılan yöntemlerdir. İnce trakeoözofagial fistüller bazen erişkin yaşlara kadar semptom vermeden kalabilir ve başka bir nedenle özofagus pasaj grafisi çekilen veya cerrahi uygulanan hastalarda mekanik ventilasyon sırasında gastrointestinal sistemde distansiyon oluşmasıyla anlaşılırlar. Trakeo-özofagial fistüllerde tedavi cerrahidir. Birlikte diğer anomalilerin bulunması operasyonun mortalitesini artırır.

Vasküler bası anomalileri aort veya büyük damarların aorttan çıkış anomalilerine bağlı olarak özofagusun dışardan sıkışmasına yol açarlar. Vasküler yapıların dışardan basısı ile oluşan disfaji 'disfagia Lusoria' olarak adlandırılır. En sık görülen iki şekli çift aorta kavsi ve Lusoria arterine (sağ subklavian arterin inen aort kavsinden çıkıp özofagus arkasından geçerek sağa doğru ilerlemesi) bağlı olarak oluşan disfajidir. Özofagusla birlikte trakeaya da bası olduğundan disfaji ile birlikte stridor ve astım benzeri bulgular olabilir. Tanıda özofagus pasaj grafisi ve anjiografiden yararlanılır. Tedavi cerrahidir.

Konjenital özofagus kistleri genellikle asemptomatiktir. Bazen disfaji, öksürük veya dispne görülebilir. İntramural veya paraözofagial yerleşimli olabilir ve solunum yolları ile ilişki gösterebilir. Cerrahi olarak çıkarılmaları gerekir.

Konjenital kısa özofagus daha çok erkeklerde görülen nadir bir anomalidir. Marfan sendromu ile birlikteliğine sık olarak rastlanır. Midenin proksimal kısmı diafram üstündedir. Konjenital bir hiatal herni gibidir ve hiatal hernidekine benzer semptomlar görülür. Özofagusun konjenital stenozu çoğunlukla arkus aorta seviyesinde fibröz bir doku oluşumu şeklinde kendisini gösterir ve disfajiye yol açabilir. Tedavi amacıyla yapılan endoskopik dilatasyonlara genellikle dirençlidir. Dar bölge cerrahi olarak rezeke edildiğinde mikroskopik incelemede pulmoner epitel ve bronşial kalıntılara ait bulgulara rastlanabilir.

HALKA VE MEMBRANLAR (WEBLER)

Özofagus webleri lümene doğru uzanarak lümeni çepeçevre veya yarım halka şeklinde sararak daraltan,mukoza ve submukozadan oluşan ince (1-3mm), şeffaf, membranöz yapılardır. Halkalar ise mukoza ve müsküler tabakadan oluşan daha kalın (4-5mm) yapılardır ve genellikle özofagus lümenini çepeçevre sararlar. Web ve halkaların başlıca semptomu disfajidir. Oluşan darlık 18-20mm den daha dar olmadıkça genelde semptom vermez. Darlık 12mm civarına indiğinde katı gıdalara karşı disfaji oluşmaya başlar.

Üst özofagus webleri faringoözofagial bileşkenin hemen altında postkrikoidal bölgede ve özofagusun ön duvarında oluşur. Genellikle 30-45 yaşları arasındaki kadınlarda demir eksikliği anemisi ile birlikte görülür. Postkrikoid disfaji, sideropenik disfaji veya Plummer-Vinson sendromu olarak adlandırılır. Tanı baryumlu özofagus pasaj grafisi ve endoskopi ile koyulur. Genellikle demir eksikliğinin giderilmesi ile semptomlar geriler. Bu tedaviye rağmen semptomatik olan vakalarda dilatasyon yapılır. Plummer-Vinson sendromunda postkrikoid kanser gelişme riski arttığından hastaların belli aralıklarla takib edilmeleri gerekir. Kemik iliği transplantasyonlarından sonra gelişen greft-versus-host hastalığında üst özofagusda web oluşabildiği bildirilmiştir. Bazı insanlarda proksimal özofagusda konjenital olarak ektopik yerleşim gösteren gastrik mukozanın (Inleth patch) alt veya üstünde skuamoz epitelden oluşan webler bulunabilir. Bu tür ektopik mide mukozası adacıkları asit salgılayabilmeleri nedeniyle özofajit, peptik striktür ve disfaji oluşturabilirler. Barrett metaplazisinin aksine kanser gelişimi bildirilmemiştir.

Orta özofagus webleri skuamöz epitelden oluşurlar ve kostik hasarlanma sonucunda meydana gelebilirler. Distal özofagus webleri genellikle özefagogastrik bileşkede yerleşirler. Schatzki halkası aslında bir web olmasına rağmen halka olarak adlandırılır. B halkası olarak da bilinir. Webin üst yüzeyi skuamöz, alt yüzeyi de kolumnar epitelle döşelidir. Sıklıkla gastroözofagial reflü hastalığı ve hiatal herni ile birlikte bulunur. Halka proksimalinde özofagus lümeni genişlememiştir. Çoğunlukla asemptomatiktir ve endosko-

pi veya radyolojik inceleme sırasında tesadüfen teşhis edilir. Seyrek olarak disfaji görülebilir. Tedavisi endoskopik balon dilatasyonu veya endoskopik inzisyondur. Hiatus hernisi ile birlikte olan dirençli vakalarda herni onarımı ile birlikte web de cerrahi olarak tedavi edilebilir.

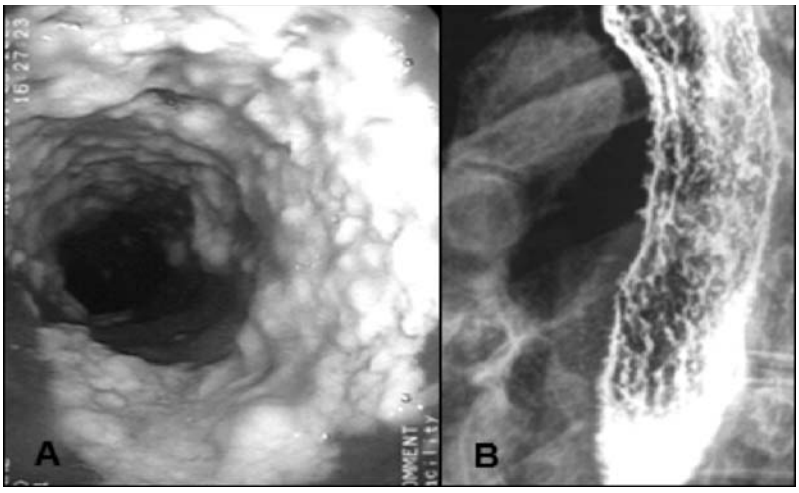
Müsküler yapıdaki halkalar genellikle özofagogastrik bileşkenin 1,5-2 cm proksimalinde yerleşirler ve A halkası olarak da adlandırılırlar. Kas tabakasındaki hipertrofi veya tonus artışından kaynaklanırlar. Hiatal herni, reflü özofajit ve motilite bozuklukları ile birlikte olabilir. Halkanın hem üst hem de alt yüzü skuamoz epitelle kaplıdır.Başlıca semptom yeterli darlık oluştuğunda ortaya çıkan disfajidir.

Özofagusda bir veya daha fazla sayıda, bazen disfaji oluşturabilen, halka şeklinde darlıklar bulunabilir (ringed esophagus). Bu durum gastroözofagial reflü hastalığında, eozinofilik özofajitte, koroziv madde alımı sonrasında veya greft versus host hastalığında görülebileceği gibi konjenital de olabilir.

İNFEKSİYÖZ ÖZOFAJİTLER

Fungal İnfeksiyonlar

Özofagusun fungal infeksiyonlarının sağlıklı kişilerde görülmesi çok nadirdir. Özofagusda en sık görülen fungal enfeksiyon candidiasisdir. Candida albicans normalde sağlıklı kişilerde ağızda ve gastrointestinal traktüsün diğer bölümlerinde kommensal olarak bulunur. Sağlıklı insanların %30-50'sinin dışkılarında candida gösterilebilmektedir. Organizmada immun sistemin geçici veya uzun süreli olarak baskılandığı hallerde (diabet, hipotiroidi, AIDS, lösemi, lenfoma, kortikostroid kullanımı, kemoterapi, radyoterapi vb.), orofaringeal mukoza ekolojisinin bozulduğu durumlarda (Diabette olduğu gibi tükrükte aşırı miktarda glikoz bulunması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, astım vb. solunum sistemi hastalıklarında kullanılan steroidli spreyler, radyoterapi, üremi vb.) ve özofagus klirensinin bozulduğu hallerde (akalazya, skleroderma, tümör, amiloidoz, diabet vb.) candida çoğalarak orofarinks ve özofagusda kandidiazis oluşturabilir. Bazen ağız mukozası normal göründüğü halde özofagusda kandidiasis bulunabilir. Özofagial candidiasis genellikle lokal bir enfeksiyon şeklinde seyreder ancak bazen doku invazyonu ve hematojen yayılımla endokardit, sepsis veya menenjit oluşturabilir. Bu durumda kanda candida için serolojik testler pozitif bulunur. En sık görülen semptom odinofajidir. Daha seyrek olarak disfaji de görülebilir. Bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilirler. Standart teşhis yöntemi endoskopidir. Candidiasis endoskopide hiperemik ve ödemli mukozaya yapışık beyaz renkte ve kolayca uzaklaştırılabilen plaklar şeklinde görülür. Şiddetli vakalarda ülserasyonlar, darlık ve fistül gelişebilir. Endoskopik görünüm 1 den 4 e kadar olan bir derecelendirme sistemi ile değerlendirilir (Şekil-19). Biyopside miçel formasyonu ve maya hücreleri görülür. Candida sağlıklı bireylerde de bulunabildiğinden kültürün tanıda değeri yoktur. Hafif ve orta şiddetteki vakalarda nistatin süspansiyonunun 4 kez 100.000 U 10 gün süre ile ağızda çalkalandıktan sonra içirilmesi genellikle yeterlidir. Ağır vakalarda ve immun sistemi baskılanmış olan hastalarda sistemik tedavi gerekir. Bu amaçla ketokonazol 200mg/gün, itro-



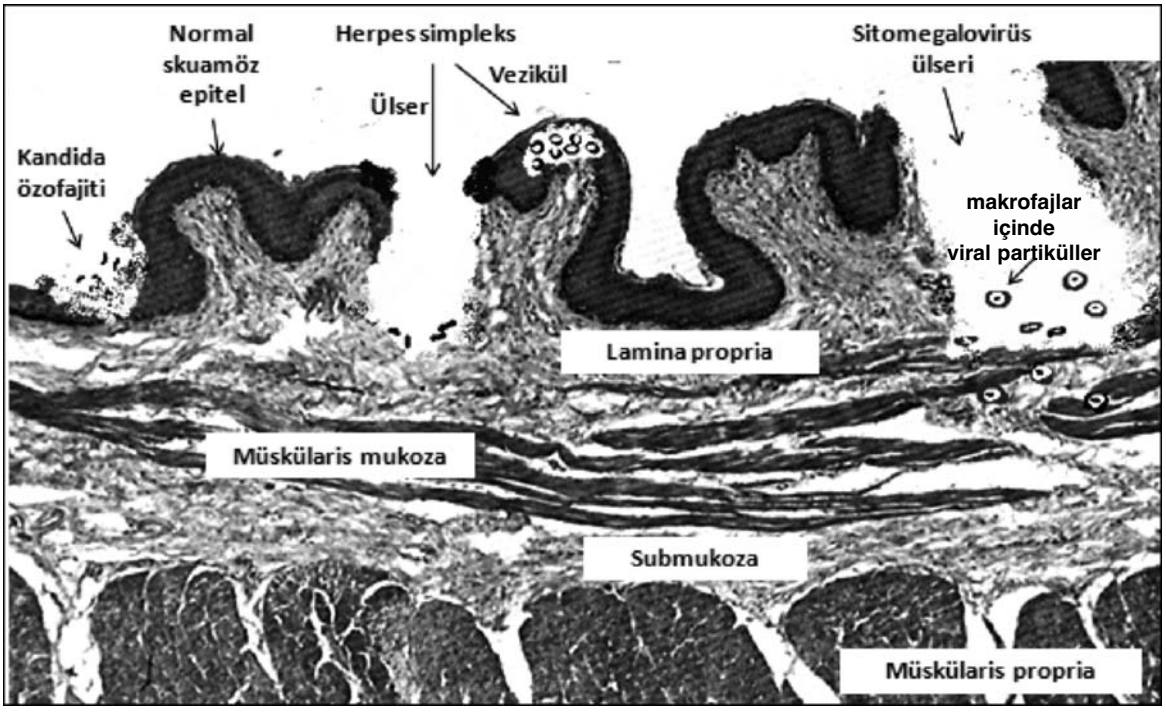
Şekil 19. Özofagial candidiaziste endoskopik görünüm (A) ve baryumlu pasaj grafisi (B)

konazol 200mg/gün veya flukonazol 100mg/gün dozlarında oral 2-4 hafta süre ile verilebilir. Bu tedaviye dirençli olan vakalarda flukonazol veya amfoterisin-B iv yoldan verilmelidir. Aspergilloz, histoplazmoz ve blastomikoz özofagusda nadiren görülebilen fungal enfeksiyonlardır. Aspergilloz özofagusda derin ve geniş ülserler oluşturur. Histoplazmoz ve blastomikoz genellikle paraözofagial lenf bezlerinden yayılım yoluyla özofajite sebep olurlar.

Viral İnfeksiyonlar

Özofagusda viral enfeksiyona sebep olan ajanlar herpes simplex virüsü (HSV), sitomegalovirüs (CMV) ve variselle zoster virüsüdür (VZV) (Şekil 20).

HSV özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda (AIDS, hematolojik maliniteler, edinsel immun yetersizlik sendromları, transplantasyon hastaları, kemoterapi ve immunspresiv tedavi alan hastalar vb.) ve daha nadir olarak yaşlılarda ve debillerde akut ülseratif özofajit oluşturabilir. Çok seyrek olarak sağlıklı insanlarda da görülebilir. Odinofaji, disfaji ve retrosternal ağrı başlıca semptomlarıdır.Hastaların %20 kadarında makroskopik gastrointestinal kanama görülebilir. Genellikle soğuk algınlığına benzer bir prodromal dönemi takiben gelişen akut odinofaji ve/veya disfaji şeklinde görülür. Dudaklardaki herpetik veziküllerin varlığı tanı için bir ipucu oluşturur. Birlikte cilt lezyonları bulunabilir. Endoskopide küçük veziküller, zımba ile delinmiş gibi tabanları beyaz ülserler ve eroziv özofajit hali görülür. Küçük ülserler birleşerek daha geniş ve derin ülserlerin oluşmasına yol açabilir. Bazı vakalarda HSV CMV ile birlikte bulunabilir. Histopatolojik incelemede hücrelerde balonlaşma dejenerasyonu, intranükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri, nukleusda buzlu cam görünümü ve çok nukleuslu dev hücre formasyonu HSV özofajitini düşündüren bulgulardır. Serolojik testler tanıda yardımcı olabilir. İmmun sistemi bozuk olmayan hastalarda lezyonlar genellikle 10-14 gün içinde kendiliğinden iyileşir. İmmun sistemi yeterli olmayan vakalarda ensefalit, pnömoni, hepatik ve adrenal nekroz gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden antiviral ajanlarla tedavisi gerekir. Asiklovir oral (4x400mg) veya parenteral (250mg/m^2, 8 saatte bir i.v.) tedavide ilk kullanılacak ilaçtır. Tedaviye dirençli vakalarda foskarnet denenebilir.



Şekil 20. Infeksiyöz özofajitte mukozanın patojen mikroorganizmalarla invazyonu. CMV infeksiyonu ülserasyonlarla giden submukozal hasarlanma oluşturken herpes simpleks (HS) ve candida daha yüzeyel hasarlanma oluştururlar. Patolojik tanı için endoskopik biyopsinin, CMV infeksiyonunda ülser kraterinden, HS infeksiyonunda ülsere veya veziküle komşu bölgeden, Candida infeksiyonunda aktif ülserden alınması gerekir. (2).

CMV hemen daima immun sistemi baskılanmış olan hastalarda özofajit oluşturur. CMV enfeksiyonu latent virüsün aktivasyonu veya kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaşır. Özofagusla ilgili semptomları olan AIDS li hastaların %10-30 unda görülür. Klinik bulgular fungal veya diğer viral özofajitte olan klinik bulgulardan farklı değildir. Endoskopide soliter veya multipl ülserasyonlar, eksüdatif özofajit ve polipoid kitleler görülebilir. Ülserler genellikle distal özofagusda yerleşirler ve birbirleri ile birleşerek dev ülserler halini alabilirler. Özofagus dışında mide ve barsaklarda da CMV enfeksiyonu bulunabilir. Biyopsi örneklerinin mikroskopik incelenmesinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve CMV ye özgü baykuş gözü görünümü tesbit edilebileceği gibi immunhistokimyasal boyama yöntemleri kullanılarak da tanı koyulabilir. Serolojik testler tanıda yardımcıdır. Tedavide tavsiye edilen ilaç asiklovirin bir türevi olan gansiklovirdir, (2x 5mg/kg, i.v. 3 hafta).

VZV ciltteki zona enfeksiyonu ile birlikte veya daha nadir olarak da suçiçeği geçiren çocuk veya erişkinlerde görülür ve kendiliğinden iyileşir. İmmunsupresif hastalarda nekrotizan özofajite yol açabilir. Biyopsi bulguları HSV ne benzer ve ancak immunhistokimyasal yöntemlerle ayrılması mümkündür.Tedavide asiklovir kullanılır (500mg /m^2, 8 saatte bir i.v.).

Bakteriyel İnfeksiyonlar

Özofagusun bakteriyel enfeksiyonları immunsupresiv hastalarda (AIDS, kemoterapi vb.) veya komşu organ enfeksiyonlarının özofagusa yayılımı sonucunda oluşurlar.Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde akciğer tüberkülozlu hastalarda mediastendeki lenf ganglionlarından, farenks veya larenksten direkt yayılma sonucunda veya hematojen yayılımla özofagus tüberkülozu oluşabilir. Primer özofagus tüberkülozu çok nadirdir. Enfeksiyon, ülser,darlık, kitle ve fistül oluşturabilir ve özofagus tümörü ile ayrımı zor olabilir. Disfaji, odinofaji, retrosternal ağrı ve regürjitasyon görülebilir. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesine ilave olarak kültür, EZN boyası ve PCR ile dokuda tüberküloz varlığı gösterilir.

İmmun yetersizliği olan hastalarda orofarinks mukozasındaki Gram pozitif koklar ve Gram negatif basiller özofagusda enfeksiyon oluşturabilirler. Hastaların çoğu semptomatik olup odinafaji, disfaji ve retrosternal rahatsızlık hissi yanında ateş, genel durum bozukluğu ve bakteriyemi bulguları da bulunur.

Parazitik İnfeksiyonlar

Özofagusun paraziter infeksiyonlarından en iyi bilineni Güney Amerika'da görülen ve Trypanosoma Cruzi nin yol açtığı Chagas hastalığıdır. Parazit, özofagus, barsak, üreter, kalp ve solunum sistemindeki organlarda ganglion hücrelerini ve myenterik sinir ağını harabeder. Klinik bulgular hastalığın başlangıcından 10-30 yıl sonra ortaya çıkar. Megaözofagus, megakolon ve megaüreter hastalığın üç ana bulgusudur. Megaözofagusun klinik ve manometrik bulguları akalazyaya çok benzer. AIDS'li hastalarda özofagusda pnömosistis karini özofajiti gelişebilir. Özofagusda amebiasis çok nadirdir.

DİĞER ÖZOFAJİT ÇEŞİTLERİ

Eozinofilik özofajit

Gastroözofagial reflü hastalığında (GÖRH) özofagus mukozasındaki hafif eozinofilik infiltrasyon en erken histolojik bulgularından biri olduğundan eozinofilik özofajit (EÖ) daha önceleri GÖRH nın histolojik bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Ancak daha sonra EÖ in farklı bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Yalnız başına özofagusun eozinofilik infiltrasyonu şeklinde olabileceği gibi eozinofilik gastroenteritin bir komponenti olarak da ortaya çıkabilir. EÖ li hastaların çoğunda gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinde de eozinofilik infiltrasyon bulunur. Hastaların yaklaşık yarısında gıda allerjisi öyküsü vardır. Erkeklerde daha sık görülür. Bazı hastalar şikayetlerinin ceviz, yer fıstığı, çilek vs. gibi gıdaların yenmesinden sonra başladığını söyleyebilirler. Eozinofilik özofajit gastroözofagial reflü hastalığına benzer bir klinik tablo ve retrosternal ağrı oluşturur. Darlık gelişen vakalarda disfaji bulunabilir. Endoskopide mukoza genellikle normal olmakla birlikte hiperemi, ödem, 1-2mm çapında beyaz renkte plaklar veya erezyon ve/veya ülserasyonlar görülebilir. Halka şeklinde darlıklar bulunabilir (ringed esophagus). GÖRH semptomları olduğu halde yeterli dozda ilaçla yapılan asit supresiv tedaviye cevap vermeyen hastalarda veya reflü semptomları olduğu halde 24 saatlik pH monitorizasyonunda reflü bulguları olmayan hastalarda eozinofilik özofajitten şüphelenmek gerekir. Tanı üst ve orta özofagustan alınan endoskopik biyopside mukozada yoğun eozinofil infiltrasyonunun görülmesi ile koyulur. Asit supresiv tedavi ve alerjik olduğu düşünülen gıdaların ke-

silmesi semptomlarda bir miktar düzelme sağlayabilir, dirençli vakalarda kortikosteroidlerin kullanılması gerekir.

İlaçlara Bağlı Özofajit

İlaca bağlı özofajit yaşlı hastalarda daha sık görülür. Hastaların büyük bir çoğunluğunda özofagusda darlık veya yutma ile ilgili bir problem yoktur. Özofagus mukozasında hasarlanmaya yol açabilen ilaçlar tablo-14 de görülmektedir. İlacın yetersiz miktarda su ile ve yatar pozisyonda alınması, ileri yaş, sol atrium hipertrofisi, özofagysta divertikül varlığı ve özofagus pasajındaki gecikme ilaca bağlı özofajit riskini artırır. Tetrasiklin, C vitamini ve oral demir preparatları düşük pH değerine sahip olmaları, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) özofagus epitelinin bazal tabakasında birikebilmeleri, potasyum tuzları hiperosmolar olmaları ve antikolinerjik ilaçlar da gastroözofagial reflüyü artırabilmeleri nedeniyle özofajit oluşturma potansiyeline sahiptirler. Osteoporoz tedavisinde sık olarak kullanılan bir ilaç olan alendronat özofagusda kanamaya yol açan derin ülserasyonlar oluşturabilir. NSAİİ lar Dünyada yaygın olarak milyonlarca insan tarafından kullanılmakta oldukları halde şimdiye kadar bu ilaçlara bağlı 100 kadar özofajit vakası bildirilmiştir. NSAİİ ların özofagus mukozasındaki etkileri tartışmalıdır. Prostoglandinlerin (PG) mide mukozasının aksine özofagus mukozasında inflamasyonu artırıcı mediatörler olarak rol oynadıkları ve NSAİİ ların PG sentezini baskılayarak özofagustaki inflamasyonun şiddetini azaltabilecekleri ileri sürülmüşsede özofagusa asit reflüsünün özofagus mukozasındaki PG sentezini baskıladığı gösterilmiştir. Gastroözofagial reflü hastalarında kronik aspirin kullanımının özofajit tedavisine direnci ve özofajit nüksünü artırdığı bilinmektedir. NSAİİ ların özofagus mukozasındaki zararlı etkisinin ilacın direkt toksik etkisine mi yoksa alt özofagus sfinkteri basıncını ve özofagus motilitesini inhibe edici etkisine mi bağlı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Gastroözofagial reflü, NSAİİ ların özofagus mukozasındaki toksik etkilerinin oluşmasında muhtemelen predispozan faktör olarak rol oynamaktadır.

İlaca bağlı özofajitte tipik klinik bulgu genellikle ilacın alımından 6-24 saat sonra ortaya çıkan şiddetli odinofaji, disfaji ve daha seyrek olarak retrosternal ağrı veya rahatsızlık hissidir. Bazen semptomlar kullanılan ilacın kesilmesinden günler sonra ortaya çıkabilir. Tanı endoskopide genellikle orta özofagusda yerleşen bir veya birkaç ülserasyonun görülmesi ile koyulur. Sorumlu ilacın kesilmesinden sonra 2-6 hafta içinde lezyon iyileşir. Bazı vakalarda özofagusta darlık gelişebilir. Akut dönemde 1-2 hafta süre ile PPI leri kullanılarak mide asit sekreyonunun baskılanması, yumuşak diyetle beslenme ve sukralfat gibi mukoza koruyucu bir ajanın tedaviye eklenmesi semptomları hafifletebilir.

TABLO 14 **Özefagusda Hasarlanmaya Yol Açabilen İlaçlar**

Antibiyotikler (Doxycycline)
KCL
Demir bileşikleri (Ferrous sulfate)
Aspirin, indometazin ve diğer NSAEİ
Kinidin
Bifosfonatlar (Alendronate)

Koroziv Madde Alımına Bağlı Özofajit

Özofagusda koroziv madde alımına bağlı oluşan lezyonlar özofagusun tedavi edilmesi en güç problemlerinden biridir. Koroziv maddeler yanlışlıkla veya intihar amacıyla içilebilirler. Küçük çocuklarda sık görülmesine rağmen erişkinlerde oluşan lezyonlar daha şiddetlidir. Koroziv ajanlar kuvvetli asit veya alkali olabilirler ve çoğunlukla evlerde veya endüstriyel amaçla iş yerlerinde kullanılan deterjanlar ve diğer temizlik malzemeleri içinde bulunurlar (Tablo-15). Oluşan hasarın şiddeti alınan koroziv maddenin cinsine, konsantrasyonuna, alınma şekline ve özofagus mukozası ile temas süresine bağlıdır. Asit maddeler kötü tatları nedeniyle fazla miktarda içilemediklerinden ve koagülasyon nekrozu oluşturduklarından oluşturdukları hasarlanma daha yüzeyeldir ve perforasyon oldukça nadirdir. Alkali maddeler genellikle daha derin hasarlanma oluştururlar (kollikuasyon nekrozu veya saponifikasyon nekrozu). Özellikle kül suyu (lye), bakır sülfat ve soydum hidroksit içeren temizlik tabletleri veya solüsyonları ve piller ağır derecede hasarlanmaya yol açarken amonyak ve çamaşır suyu genellikle daha hafif derecede hasarlanma oluştururlar. Koroziv maddelerin alınmasına bağlı hasarlanma üç evrede incelenebilir;

- **Akut dönem:** 1-4 gün kadar sürebilen akut fazda protein denatürasyonu ve membran lipidlerinin saponifikasyonu, intravasküler

trombüs oluşumu, yoğun inflamasyon ve kanama ile karakterize olan akut nekroz görülür.

- **Subakut dönem:** 5-15 gün sürebilen bu dönemde yumuşamış nekrotik doku dökülerek ülserasyonlar ve takiben granülasyon dokusu oluşumu görülür. Bu dönemde özofagus duvarı oldukça zayıflamış olduğundan perforasyonlar oluşabilir.
- **Skar ve striktür oluşumu:** 15. günden 3 aya kadar uzayabilen bu evrede submukoza ve müsküler tabakada motiliteyi bozan ve striktür oluşumuna sebep olacak olan fibröz doku formasyonu görülür. Mukoza 3 ay içinde tamamen yenilenerek eski görünümünü alır ancak bu dönemde striktürlerin çoğu zaten oluşmuş durumdadır.

Koroziv madde alımından sonraki akut dönemde orofaringeal ve retrosternal ağrı, odinofaji,disfaji ve tükrük salgısında artış görülür. Bazı hastalarda epigastrik ağrı, kusma ve ateş bulunabilir. Solunum güçlüğü, hırıltılı solunum ve ses değişikliği solunum yollarının da etkilendiğini, özellikle asit madde aspirasyonuna bağlı larinks spazmını, larinks ve/veya akciğer ödemini düşündürür. Birkaç gün içinde hematemez ve/veya melena görülebilir. Orofarinksde lezyon görülmemesi özofagusun da etkilenmediği anlamına gelmez. Şiddetli hasarlanma olan hastalarda retrostrenal ağrının şiddetlenmesi, ateş ve şok tablosunun belirmesi perforasyonu düşündürmelidir.

Dikkatli bir anamnez alınan ve beden muayenesi (özellikle ağız) yapılan hastada teşhise yönelik olarak ilk yapılacak işlem olası bir perforasyonu saptayabilmek bakımından direkt batın ve göğüs grafilerinin çekilmesidir. Şüpheli vakalarda tomografik inceleme de yapılmalıdır. İlk 12 saat içinde yapılacak erken üst gastrointestinal sistem endoskopisi hasarın şiddeti hakkında bilgi vereceği gibi prognozun belirlenmesi ve tedavinin düzenlenmesinde de yardımcı olur. Yaygın ülserasyon, kanama ve nekroz görülmesi enerjik bir tedavinin gerektiğini gösterir. Halka şeklinde lümeni çepeçevre saran ülserler striktür gelişeceğinin habercisidir. Özofagusda koroziv madde alımına bağlı oluşan hasarlanmanın şiddeti endoskopik olarak 3 evreye ayrılır. 1. evrede mukozada eritem ve ödem, 2.evrede membranöz eksüdasyon ve ülserasyonlar, 3.evrede ise koyu gri veya siyah renkte derin ülserler görülür. Endoskopi 3-4 gün sonra tekrarlanarak mukozal hasarlanmanın şiddeti ve yaygınlığı kontrol edilmelidir. Tanıda baryumlu grafinin yeri yoktur.

TABLO 15 **Özefagusda Koroziv Hasarlanma Yapan Maddeler**

Sodyum hidroksit	Sodyum hipoklorit
Lizol	*(çamaşır suyu)*
Amonyak	Fenol
Asetik asit	Potasyum tuzları
Sülfirik asit	Laktik asit
(Lavabo açıcılar)	Hidroklorik asit *(Tuvalet temizleyiciler)*
Halojenler	Formaldehit
Kül suyu (lye)	Hidrojen peroksit

Koroziv madde alan hastada oral beslenme kesilir. Hastaların ihtiyacı olan kalori miktarı parenteral yolla verilir. Parenteral beslenmenin 1-3 ay kadar uzatılmasının özofagusda darlık gelişimini azalttığı bildirilmiştir. Nasogastrik tüp takılarak enteral beslenme yapılabilir. Bu uygulama aynı zamanda özofagus lümeninin kısmen de olsa açık kalmasını sağlayabilir. Alınan koroziv maddeyi nötalize edici maddeler akut dönemde verilebilir ancak daha sonra verilmemelidir (alkali madde alımında su veya portakal suyu, asit madde alımında su veya süt). Nötralizasyon sırasında oluşacak ısı hasarlanmayı artırabileceğinden kuvvetli maddelerle nötralizasyondan kaçınmak gerekir. Soğuk su ile gastrik lavaj yapılabilir. Kusturma midedeki koroziv maddenin özofagus ve oral kaviteyi yeniden hasarlamasına ve solunum yollarına aspirasyonuna yol açabileceğinden hastalar kesinlikle kusturulmamalıdır. Darlık gelişimini önlemek bakımından kortikosteroidlerin kullanımı tartışmalıdır. Darlık gelişimi muhtemel olan, lezyonların tüm özofagusu tuttuğu ve/veya sirküler ülserleri bulunan hastalarda 1mg/kg/gün dozunda prednisolon tedavisi başlanabilir. Özofagusda 2. ve 3. evrede lezyonu olan vakalarda koruyucu antibiyotik tedavisi verilmelidir. Özofagusda gelişen erken darlıklar subakut dönem geçtikten sonra buji veya endoskopik balon dilatasyonu ile tedavi edilebilir. Daha erken dönemde koruyucu olarak dilatasyon yapılması perforasyon riski nedeniyle önerilmez. Dilatasyonun yetersiz kaldığı vakalarda dar bölgeye stent yerleştirilmesi veya cerrahi tedavi denenebilir. Koroziv madde içen hastalarda özofagusda skuamöz hücreli karsinom gelişme sıklığı artmıştır ancak özofagusdaki hasarlanma ile kanser oluşumu arasındaki süre kısa olmayıp ortalama 40 yıl kadardır. Hastaların çok sık olmayan aralık-

larla (her 3 yılda bir) endoskopik kontrolü uygun bir yaklaşımdır.

Radyoterapi ve Kemoterapiye Bağlı Özofajit

Akciğer, mediasten ve özofagusun malin hastalıklarında uygulanan radyoterapi sonrasında özofajit gelişebilir. Özofajitin şiddeti alınan dozun miktarına bağlıdır. 3000 rad ve üzerinde doz verilen hastalarda retrosternal yanma ve odinofaji görülür. Semptomlar tedaviden aylar sonra ortaya çıkabilir. Radyasyon özofajitinde özofagusda candidiasis gibi fungal enfeksiyonların görülme sıklığı artmıştır. Radyoterapi ile birlikte kemoterapi uygulanması özofajitin şiddetini artırır. Doksorubisin, siklofosfamid, metotreksat, bleomisin ve sisplatin bu kemoterapötik ajanlar arasında özellikle sayılabilir. Radyasyon özofajitinin akut döneminde mukozada hiperemi, ödem, frajilite, erezyonlar ve ülserasyonlar görülür. Kronik vakalarda ise mukozada neovaskülarizasyon (yeni damar oluşumu) ve özofagus lümeninde daralma iki temel bulgudur.Radyoterapi sırasında aspirin ve indometazin gibi ilaçların birlikte kullanılması ile radyasyon özofajitinin şiddetinin azaltılabileceği ileri sürülmüştür. Akut dönemde mide asit sekresyon inhibitörleri ve sukralfat faydalı olabilir. Darlık ve buna bağlı olarak yutma güçlüğü gelişen vakalarda endoskopik dilatasyon ve stent uygulanabilir. Radyasyon özofajitinin özofagus kanseri riskini artırdığına dair bir bulgu yoktur.

Alkalen Reflü Özofajiti

Genelde sanıldığının aksine pilor, yemek sonrası dönem dışındaki zamanlarda çoğunlukla açık haldedir ve midenin proksimalden distale doğru olan ritmik hareketleri sayesinde alkalen duodenum içeriğinin mideye reflüsü önlenir. Midenin motor fonksiyon bozukluklarında (gastroparezi, bradigastri, taşigastri vs.),vagotomi, piloroplasti, gastroenterostomi veya özofagojejunostomi gibi cerrahi girişimler uygulanan hastalarda ve duodenum distalinde barsak pasajının engellendiği hallerde dekonjuge safra asitlerini ve pankreas enzimlerini içeren alkalen ince barsak sekresyonun özofagusa reflüsü sonucunda alkalen reflü özofajiti oluşur (bkz. Gastroözofagial reflü hastalığının fizyopatolojisi ve reflü materyalinin tosisitesi). Reflü materyali içindeki safra asidi miktarı ile özofajitin şiddeti arasında doğru bir ilişki bulunduğu ve safra reflüsü belirgin olan kişilerde striktür ve Barrett metasplazisinin daha sık oluştuğu bilinmektedir. Tedavide safra asitlerini bağlayan 'kolestramin'den ve mukoza koruyucu bir ajan olan 'sukralfat'tan faydalanılabilir. Karaciğerden sekrete edilen safrada toksik safra asidi miktarını azaltarak nontoksik safra asidi miktarını artıran 'ursodeoksikolikasit'le (UDCA) (Ursofalk®) alkalen reflü gatritte ve alkalen reflü özofajitte iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Fizyolojik şartlarda UDCA in karaciğer safrasındaki konsantrasyonu %2-5 civarındadır. Oral UDCA tedavisi ile bu oran %40-50 ye kadar artırılabilir. Medikal tedavinin yetersiz olduğu hallerde safranın mideye geçişini engellemeye yönelik cerrahi girişimler fayda sağlayabilir.

Sistemik Hastalıklarda Özofajit

Bazı sistemik hastalıklarda özofagus tutulumu görülebilir. Kollajen doku hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, Behçet hastalığı, bül formasyonu ile giden bazı cilt hastalıkları, greft-versus-host hastalığı ve sarkoidoz bunlar arasında sayılabilir.

Kollajen doku hastalıklarından skleroderma ve mikst kollajen doku hastalığında özofagusda motilite bozuklukları görülebilir. Bunlar arasında skleroderma akalazya ile karışması ve şiddetli reflü hastalığına sebep olması bakımından özellikle önemlidir (Bkz. Özofagusun motilite bozuklukları).

İnflamatuvar barsak hastalıklarından Chron hastalığında özofagusda disfaji ve/veya odinofaji ile giden aftöz ve lineer ülserler, hipomotilite, darlık ve fistül oluşumu görülebilir. Steroid tedavisine genellikle iyi yanıt alınır. Ülseratif kolitli hastalarda da nadir olarak özofagusda aftöz lezyonlar görülebilir.

Sarkoidozda transmural granulomlara ve nöropatiye bağlı olarak özofagusda uzun darlıklar oluşabilir. Mukoza tutulumu olan vakalar Chron hastalığı ile karışabilir. Behçet hastalığı gastrointestinal sistemde özellikle ağız, ileum ve kolonda oluşturduğu lezyonlar nedeniyle Chron hastalığı ile karışır. Özofagusda nadir de olsa ülserler, darlık ve perforasyon görülebilir.

Bül formasyonu ile giden deri hastalıklarında (epidermolizis bülloza, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid vb.) deride ve ağız mukozasındaki lezyonlarla birlikte yutma sırasında gıdaların oluşturduğu travma nedeniyle özofagusta büller oluşabilir. Disfaji, odinofaji ve ret-

rosternal ağrı görülebilir. Tedavide kortikosteroidler kullanılır. Darlık ve kanama oluşabilir.

Greft-versus-host hastalığı (GVHH) kemik iliği transplantasyonlarından sonra verici lenfositlerinin alıcıya karşı geliştirdiği immün cevap sonucunda oluşur. Sistemik bulgularla birlikte özofagus da tutulabilir. Genellikle transplantasyondan 2-3 hafta sonra oluşan akut GVHH da deri, barsaklar ve karaciğer tutulumu ön planda olup özofagus tutulumu görülmez. Transplantasyondan sonraki 3.aydan sonra ortaya çıkan ve transplantasyon sonrasında hayatta kalan hastaların 1/4 ila 1/3'inde görülen kronik GVHH da diğer organların tutulumu ile birlikte özofagus da etkilenir. Endoskopide mukozada deskuamasyon, membranlar ve özofajit hali görülür. Bazı vakalarda mukoza alttaki tabakadan ayrılarak özofagus içinde çift lümen oluşturabilir (Double barrel esophagus). Kanama ve darlık oluşabilir. Disfaji, odinofaji ve retrosternal ağrı bulunur. Tedavide immun supresiv ajanlar ve antireflü tedavide kullanılan ilaçlar kullanılır. Hastalar genellikle immunsupresiv olduklarından birlikte özofagusda fungal ve viral enfeksiyonlar da bulunabilir.

İdyopatik Özofagus Ülserleri

AIDS'li hastalarda odinofaji ve disfaji ile birlikte olabilen kronik idyopatik özofagus ülserleri görülür. HIV pozitif bir kişide özofagusda ülser görüldüğünde alınan biyopsi örneklerinde infeksiyon ve malinite gösterilemediğinde idyopatik ülser olarak kabul edilmelidir. Endoskopik ve radyolojik olarak kenarlarında papilloma benzer oluşumlar bulunan geniş ve uzun ülserler görülür. İnsitu hibridizasyon, immunhistokimya ve ELISA gibi yöntemlerle ülserlerde HIV varlığı gösterilebilir. AIDS tedavisinde kullanılan zidovudin'in de özofagusda bu tür ülserlere yol açabileceği unutulmamalıdır. Tedavide kortikosteroidler kullanılır. Oral, parenteral veya lezyon içine enjeksiyon şeklinde uygulanabilir ve genellikle uzun süreli bir tedavi gerekir.

Özofagusta Yabancı Cisim

Özofagusda yabancı cisim genellikle çocuklarda, akli dengesi yerinde olmayan şahıslarda veya bilerek bazı cisimleri yutma nedeniyle görülür. Çocuklarda madeni paralar, erişkinlerde ise kemik ve balık kılçığı en sık görülen yabancı cisimlerdir. Yabancı cisimler çoğunlukla özofagusun üç anatomik darlığından birinde takılırlar (servikal özofagus, arkus aorta hizasında ve alt özofagus sfinkteri üzerinde). Et, ekmek ve elma gibi nisbeten yumuşak kıvamdaki maddelerin özofagus içinde takılması durumunda hastada daha önceden mevcut olan bir benign veya malign özofagus darlığının varlığı akla gelmelidir. Bu tür akut disfaji genelde biftek yerken oluştuğundan steak house sendromu olarak da adlandırılır. Özofagusda takılan yabancı cisimler endoskopla çıkarılabilirler. Büyük gıda parçaları mide içine itilerek pasaj açılabilir.

ÖZOFAGUS DİVERTİKÜLLERİ

Divertiküller özofagus duvarının lümen dışına doğru cepleşmesidir. Divertikül sadece mukoza tabakasının kaslar arasındaki zayıf bir bölgeden geçerek dışa doğru torbalaşması şeklinde olabildiği gibi (psödodivertilül) özofagusun tüm tabakalarından meydana gelmiş olabilir (traksiyon divertiklülleri). Divertiküller yerleşim yerlerine göre 3 ayrı gurupta incelenirler;

- Üst özofagus sfinkterinin hemen üzerinde bulunan divertiküller (Zenker divertikülü)
- Orta özofagusda oluşan traksiyon divertikülleri
- Alt özofagusda diaframın hemen üstünde oluşan epifrenik divertiküller

Zenker divertikülü krikofaringeal disfonksiyon ve üst özofagus sfinkter kompliyansındaki yetersizlik nedeniyle mukozanın zayıflamış arka hipofarinks duvarından dışarı doğru cepleşmesi sonucunda oluşur. Disfaji, ağız kokusu, regürjitasyon, öksürük ve kilokaybı gibi bulgularla genellikle 50 yaş sonrasında ortya çıkar. Disfaji hem katı hem de sıvı gıdalarla oluşabilir. Yemek sonrasında boyunda yumuşak kıvamda bir kitle oluşması ve bunun dışardan bası ile küçülmesi Zenker divertikülünü akla getirmelidir. Divertikülün özofagusa bası yapması ve krikofaringeal disfonksiyon nedeniyle disfaji görülebilir. Trakeaya fistülleşme olabilir. Nadir görülen bir komplikasyon divertikülde karsinom gelişimidir (%0.3-3). Teşhis radyolojik inceleme ve endoskopi ile koyulur (Şekil 17). Bu hastalarda endoskopi ve nasogastrik entübasyon yapılırken perforasyon riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Tedavisi krikofaringeal myotomi veya divertikülektomidir. Cerrahi sonrasında nüks görülebilir. Tedavide kullanılabilecek bir diğer yöntem de divertikülle özofagus arasındaki septumun endoskopik olarak kesilmesidir (endoskopik septotomi, Esophix).

Orta özofagusdaki traksiyon divertiküllerinin geçirilmiş mediastinal enfeksiyonalara (tüberküloz vb.) bağlı yapışıklıklar veya motilite bozuklukları nedeniyle oluştukları düşünülmektedir. Sklerodermada hem özofagusda hem de kolonda multipl divertiküller görülebilir. Büyük olduklarında disfaji oluşturabilirler. Genellikle endoskopik veya radyolojik inceleme sırasında tesadüfen saptanırlar ve bir tedavi gerekmez.

Distal özofagusda diaframın hemen üstünde oluşan epifrenik divertiküller genellikle motilite bozuklukları (özellikle akalazya) veya bu bölgedeki peptik striktürlerle birliktedir. Çoğunlukla asemptomatiktirler. Özellikle geceleri olan sıvı regürjitasyonu ve motor fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomlar görülebilir. Epifrenik divertiküllerde skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği bilinmektedir. Genellikle tedavi gerekmez. Gerektiğinde ilk tercih edilmesi gereken tedavi endoskopik dilatasyon veya cerrahi miyotomidir. Epifrenik divertiküllerin basit cerrahi rezeksiyonlarında bile morbidite ve mortalite oranı yüksektir.

İntramural psödodivertikülozis özofagusdaki submuozal glandların boşalım kanallarının tıkanması sonucunda oluşan 2-4mm çapında çok sayıda küçük divertiküllerden meydana gelir. Histopatolojik incelemede divertiküllerin aslında dilate olmuş sekresyon kanalları olduğu görülür. Bu nedenle psödodivertikül olarak adlandırılır. Seyrek görülen bir durumdur (%0.1-0.2). Sekresyon kanallarının inflamasyon nedeniyle tıkanmasının buna neden olduğu düşünülmektedir. Özofagusun alt veya üst bölümünde görülebilir. Genellikle düzgün yapıda bir striktürle birliktedir. Vakaların %70 inde motilite bozukluğu, %50'sine yakınında özofagial candidiasis ve özellikle distalde yerleşim gösteren vakalarda da reflü özofajiti bulunur. İntramural psödodivertikülozisi gastroözofagial reflü hastalığının bir komplikasyonu olarak kabul edenler de vardır. Diabetes mellitus ve skuamöz hücreli kanserle birlikte olabileceği bildirilmiştir. Disfaji en sık görülen semptomdur. Tanı radyolojik inceleme ile koyulur. Tedavi altta yatan hastalığa yönelik olarak düzenlenir. Darlıkla birlikte olan vakalarda semptomatik düzelme sağlamak amacıyla dilatasyon yapılır.

ÖZOFAGUS TRAVMALARI

Özofagus Perforasyonu

Medikal girişimler (endoskopi, nasogastrik entübasyon, skleroterapi, stent vb. gibi endoprotez yerleştirilmesi, balon veya buji dilatasyonu vb.) özofagusda perforasyona yol açabileceği gibi zorlayıcı kusma ve öğürmeler (Boerhaave sendromu), özofagusun peptik, infeksiyöz ve malign hastalıkları, kostik madde alımı ve travmalar özofagus perforasyonu oluşturabilir. Mortalitesi yüksek ve ciddi bir klinik tablodur. Semptomlar genellikle saatler içinde ortaya çıkar. Hastalar şiddetli servikal ve retrosternal ağrı tanımlarlar. Ağrı boyun ve sırt hareketi ile artar. Bulantı, kusma, hematemez, odinofaji, disfaji ve nefes darlığı bulunabilir. Akut pankreatit, kolesistit ve myokard infarktüsü ile karışabilir. Beden muayanesinde ateş, taşikardi, boyunda ve supraklavikular bölgede cilt altı anfizemine bağlı şişkinlik ve krepitasyon, mediastende kalp atımları ile senkronize çıtırtı sesi (mediastinal crunk), pnömotoraks ve/veya hidrotoraks saptanabilir. Direkt akciğer grafisinde mediastende genişleme, hava sıvı seviyesi, plevral efüzyon veya pnömotoraks görülebilir. Torasik özofagus perforasyonunda sağ plevral efüzyon ve mediasten olaya eşlik ederken distal özofagus perforasyonlarında sol plevra, mediasten ve karın boşluğu olaya katılır. Distal özefagus perforasyonları üst karın ağrısı ve peritonit belirtileriyle ortaya çıkabilir. Erken dönemdeki bulguların saptanmasında bilgisayarlı tomografi daha duyarlıdır. İyotlu kontrast maddelerle (Urovision vb.) çekilecek özofagus pasaj grafisi perforasyonun yerini ve genişliğini gösterir. Perforasyon şüphesi olan vakalarda bu incelemeler yapılmadan endoskopi yapılmamalıdır. Kanda lökositoz ve plevra sıvısında amilaz düzeyleri yüksek bulunur (tükrük amilazı). Tıbbi müdahaleler sırasında oluşan küçük perforasyonlardan sonra oral alımın kesildikten sonra nasogastrik entübasyonla mide sekresyonunun devamlı olarak aspirasyonu, mide asit sekresyonunun baskılanması ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi şeklinde konservatif tedavi uygulanır. Medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda, belirgin plevral ve peritoneal effüzyon, solunum güçlüğü, ve enfeksiyon ve/veya sepsis bulgularının varlığında cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Aşırı kusma ve öğürme nedeniyle özofagus alt ucunda veya kardiyoözofagial bileşkenin hemen distalinde mukoza ve müsküler tabakada oluşan yırtılma Mallory-Weiss sendromu olarak adlandırılır. Özellikle alkoliklerde ve gebelerde görülürse de aşırı öğürme ile birlikte kusması olan herkeste görülebilir. Vakaların 2/3 sinde hiatal herni de bulunur. Başlıca bulgusu bazen şiddetli olabilen hematemez ve melenadır. Arte-

riyel bir kanamadır. Tekrarlayan öğürme ve kusma sonrasında hematemez veya taze kırmızı renkte kan kusulması tipiktir. Üst gastrointestinal sistem kanamalarının yaklaşık %5 inden sorumludur. Tanı erken dönemde yapılacak endoskopi ile koyulur. Kanama genellikle kendiliğinden durur. Endoskopik tedavi gerekebilir. Cerrahi tedaviye nadiren gerek duyulur.

Perforasyona yol açan nedenler aynı zamanda özofagus duvarı içine kanamaya yol açabilirler (intramural hematom). Hemostaz defekti olanlarda hafif travmalardan sonra veya spontan olarak intramural hematom oluşabilir. Bazı durumlarda intramural kanama nedeniyle özofagus mukozası müsküler tabakadan ayrılarak iki ayrı lümen oluşturabilir ki bu durum çifte namlusu özofagus (Double barrel esophagus) olarak adlandırılır. Retrosternal ağrı, disfaji ve kanama yapabilir. Endoskopi ve bilgisayarlı tomografi tanıda yardımcıdır. Sebebin ortadan kaldırılması ile çoğunlukla kendiliğinden düzelir.

Özofagus kanseri, travmaları, enfeksiyonları, özofagusun komşu organlara penetre olan derin ülserleri, aort anevrizmaları ve aorta yönelik cerrahi girişimlerden sonra aorta-özofagial fistül oluşabilir. Genellikle ölümle sonuçlanan ani gelişen şiddetli kanama ve şok tablosu ile kendini gösterir. Acil torakotomi yapılabilen vakaların yaşama şansı olabilir.

Özofagus varislerinin tedavisi amacıyla yapılan skleroterapiden sonra özofagusda ülserasyon, darlık, intramural hematom veya perforasyon gelişebilir. Periözofagial dokuda, mediastende, plevrada enfeksiyon ve sepsis görülebilir. Ülser ve darlık oluşumu sklerotrapi sırasında kullanılan sklerozan maddenin cinsine, konsantrasyonuna ve enjeksiyon sıklığına bağlı olarak değişir. Sklerotrapi sonrasında oluşan ülserler genellikle 2-3 hafta içinde iyileşmelerine rağmen hastaların 1/5 kadarında ülser tabanından kaynaklanan, genellikle tekrarlayıcı karakterde olan kanamalar olabilir. Bu nedenle özofagus varisi tedavisinde varis ligasyonu skleroterapiye tercih edilmektedir. Varis ülserlerinin tedavisinde sukralfat ve mide asidini baskılayıcı ajanlar kullanılır. Darlık gelişen vakalarda endoskopik dilatasyon uygulanabilir.

ÖZOFAGUS TÜMÖRLERİ

Özofagus Kanseri

Epidemiyoloji: Özofagus kanseri en sık rastlanan kanserler arasında 9.sırada yer almaktadır. Tüm kanserlerin %1,5-2 ni ve gastrointestinal sistem kanserlerinin de %5-7'ni oluşturur. Kansere bağlı ölümlerin %4 ünden sorumludur. Görülme sıklığı coğrafi yerleşime göre değişiklik göstermekle birlikte 1-18/100.000 arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri ve batıda görülme sıklığı 5-6/100.000 civarındayken (bu her yıl 8000 yeni vaka anlamına gelmektedir) Asya ve yakın doğuda insidens artmakta, özellikle Azerbeycan, İran,Çin ve güneydoğu Asyanın diğer bölgelerinde 80-100/100.000'e kadar yükselmektedir. Düşük sosyoekeonomik yapıya sahip toplumlarda insidens ve mortalite daha yüksektir. Batı toplumlarında erkeklerde kadınlardan 3 kat daha fazla görülürken Asya ve Afrikada her iki cinste de eşit sıklıkta görülmektedir. Özofagus adenokanseri erkeklerde kadınlardan 5-8 kat daha fazla görülür ve hastaların %95'i beyaz ırka mensuptur. Erkeklerde 60 yaş ve üzerinde daha sık görülürken kadınlarda daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda skuamöz kanser sıklığı hafifçe azalırken özofagus adenokanseri sıklığında belirgin bir artış gözlenmektedir. 1970'li yıllardan önceki epidemiyolojik araştırmalara göre özofagus kanserlerinin %8 ini adenokanserler oluştururken bu oran 2000'li yıllarda %50 ye yaklaşmıştır. Özofagus adenokanseri ile gastroözofagial bileşke kanserleri sıklığında paralel bir artış olduğu gözlenmektedir. Günümüzde yeni teşhis edilen vakaların yaklaşık yarısını ve distal özofagusdan kaynaklanan kanserlerin büyük bir bölümünü (%80) adenokanserler oluşturmaktadır.

Özofagus kanserinde prognoz kötü olup hastaların yarısına yakını teşhis anında ileri evrededir. Tümöral infiltrasyonun derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı prognozu etkileyen en önemli faktörlerdir. Son yıllarda hayatta kalım süresinde önceki yıllarla karşılaştırıldığında yaklaşık iki katına varan bir artış söz konusudur.

Etyoloji: Özofagus kanseri etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte bu güne kadar çok çeşitli faktörler suçlanmıştır. Aşırı alkol ve sigara tüketimi ile skuamöz hücreli özofagus kanseri arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Günde 120g ve üzerinde alkol ve 3 paket ve daha fazla sigara tüketenlerde skuamöz hücreli özofagus kanseri gelişme riski bu maddeleri kullanmayanlara göre yaklaşık 150 kat daha fazladır. Sigara ve alkol kullanımı ile özofagus adenokanseri arasında belirgin bir ilişki gösterilememiştir.

Çok sıcak yeme ve içme alışkanlığı, korozif özofajit, papilloma virus enfeksiyonu, akalazya,

radyoterapi, tylosis, Plummer-Vinson sendromu, çölyak sprue, A vitamini, riboflavin ve çinko eksikliği, diyette nitrozamin fazlalığı özofagus kanseri gelişimini kolaylaştırıcı olduğu ileri sürülen diğer faktörler arasında sayılabilir. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan tylozisde (palmoplantar hiperkeratoz), aile bireylerinin %90 nında 65 yaş öncesinde özofagus kanseri gelişmektedir.

Kulak, burun ve boğazdaki skuamöz hücreli kanserlerde ikinci bir odakta da kanser görülme sıklığı artmıştır ve bu tür sekonder kanserlerin yaklaşık %40 ı özofagusdan kaynaklanmaktadır. Gastroözofagial reflü hastalarının yaklaşık %10 unda gelişen Barrett özofagusu (özofagusda kolunmar epitel metaplazisi) ile özofagus adenokarsinomu arasında yakın bir ilişki vardır. Barrett özofagusu olan hastalarda adenokarsinom prevalansı %10, yıllık adenokarsinom gelişme sıklığı %0,5 dir ki bu oran Barrett özofagusunda kanser gelişme riskinin genel popülasyona göre 30 ila 125 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Uzun segment Barrett (>3cm) tutulumu olan, alkol ve sigara kullanan yaşlı erkeklerde adenokarsinom gelişme riski daha fazladır, (Bkz. Gastroözofagial reflü hastalığı ve Barrett metaplazisi).

Patoloji: Özofagus kanserinde en erken lezyon olan insitu karsinom lamina propriaya ulaştığında artık intramukozal karsinom halini alır ve daha sonra sırasıyla müskülaris mukoza ve submukozaya yayılım gösterir. Submukoza gevşek konnektif yapıda olup lenfatik dokudan ve vasküler yapıdan zengin bir bölge olduğundan malign hücreler hem bu tabaka boyunca hem de submukozal lenfatik kanallar aracılığı ile daha derin tabakalara yayılır. Lamina propria ve submukozaya sınırlı kanserler yüzeyel (süperfisiyal) karsinom olarak adlandırılır. İnsitu ve/veya intramukozal karsinom, süperfisiyal karsinom ve invaziv özofagus kanserinde 5 yıllık hayatta kalım oranları sırasıyla %88, %55 ve %15 dir. Süperfisiyal kanserlerde tümör müskülaris propriaya ulaştığında özofagusun serozası olmadığından periözofagial dokular kolayca invaze olur. Özofagus lenfatikleri mediastinal lenf sistemine direne olur. Lenfatik yayılım hem proksimal hem de distalde makroskopik tümör sınırlarından daha öteye uzanır ve uygun seviyede rezeksiyon yapılmış vakalarda bile hastaların 1/3 inde rezeksiyon sınırında tümör tesbit edilir (rezidüel kanser). Tümör boyutu 5 cm. e ulaşmış olan vakaların büyük bir çoğunluğunda (%90) bölgesel lenf nodu metastazı bulunur. Trakea, bronşlar, akciğerler, plevra, büyük damarlar ve sinirler, perikard ve tiroid direkt yayılım yoluyla tutulabilecek komşu organlardır. Lenf nodları (%90), akciğerler ve karaciğer (%50), böbrek, plevra, adrenal gland (%10) ve kemik (%5) en sık uzak metastaz görülen organlardır. Hastaların %5-12 sinde özefago-pulmoner fistüller görülür.

Özofagusun skuamöz hücreli kanseri (Epidermoid tümörler) özofagusun her seviyesinde görülebilmekle birlikte en çok orta özofagusdan kaynaklanır. Makroskopik olarak eksofitik (özofagus dışına doğru büyüyen), vejetan, ülsere, infiltratif karakterde veya bunların kombinasyonları şeklinde olabilir. Histopatolojik olarak iyi diferansiye,orta derecede diferansiye ve kötü diferansiye olarak üç guruba ayrılır. Skuamöz hücreli kanserde tümör hücrelerinde oluşan bazı moleküler biyolojik ve genetik anormalliklerin saptanması prognoz tayininde yardımcıdır. Epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor, cyclin-A, EGF reseptör geni, P53, APC ve DCC genlerindeki mutasyonlar ve ras onkogen aktivasyonu bu genetik ve biyolojik değişiklikler arasında sayılabilir. Bazaloid karsinom, verrüköz karsinom ve iğne hücreli skuamöz karsinom (karsinosarkom) skuamöz hücreli özofagus kanserinin diğer nadir görülen tipleridir. Bazaloid karsinom daha çok distal özofagusda görülür ve hızlı bir gidiş gösterir. Verrüköz karsinom klasik skuamöz karsinomdan daha az agresivdir ve daha seyrek olarak metastaz yapar. Nadir görülen diğer bir özofagus tümörü olan karsinosarkom ise daha çok orta veya distal özofagusdan kaynaklanır ve genellikle polipoid yapıda olup submukozal infiltrasyon belirgindir.

Özofagusun adenokanserleri genellikle distal özofagusda yerleşim gösterir (%90) ve büyük çoğunluğu gastroözofagial reflü hastalığının bir komplikasyonu olan Barrett metaplazisinden gelişir. Çok seyrek olarak orta ve üst özofagusdaki heterotopik mide mukozasından da adenokanser gelişebilir (Inleth patch). Barrett epitelinde yüksek dereceli displazi saptanması invaziv karsinomun bir önceki evresi olan insitu karsinom olarak kabul edilir ve özofagus kanseri gibi tedavi edilmelidir. Kanser gelişme riski özellikle intestinal tipte metaplazisi olan Barrett te artmıştır. Kardiyoözofagial bileşkede yerleşimli adenokanserler, tümörün kardia veya özofagusda yerleşim gösteren kısmının fazlalığına göre distal özofagus, özofagogastrik bileşke veya kardiya tümörü olarak adlandırılır. Adenokan-

serler makroskopik ve histolojik olarak skuamöz hücreli kanserler gibi sınıflandırılırlar.

Özofagusun Diğer Malign Tümörleri

Anaplastik tümörler, adenoid-kistik karsinomlar, malin melanom, karsinosarkomlar, kaposi sarkomu ve lenfomalar özofagusda nadir olarak görülebilecek diğer malin tümörlerdir ve prognozları skuamöz ve glandüler hücreli tümörlere göre daha kötüdür. Adenoid kistik karsinom daha çok yaşlı erkeklerde ve özofagusun orta kesiminde görülür. Tanı koyulduğunda genellikle uzak metastaz mevcuttur ve prognozu kötüdür. Primer özofagus melanomu mukozanın bazal tabakasında bulunan melanositlerden kaynaklanır, genellikle polipoid yapı gösterir ve normal epitelle kaplı olduğundan endoskopik olarak tanınması güç olabilir. Özofagusun primer endokrin tümörleri çok seyrek olup şimdiye kadar literatürde 5 tane primer özofagus karsinoidi vakası bildirilmiştir. Histolojik olarak akciğerin küçük hücreli kanserine benzeyen özofagusun küçük hücreli tümörü genellikle distal özofagusda bulunur ve kötü prognoza sahiptir.

Özofagusun metastatik tümörleri akciğer, meme kanserleri ve melanomların özofagusa metastaz yapmaları sonucunda oluşurlar. Özofagusa yayılım gösteren akciğer tümörleri genellikle bronkoözofagial fistülle beraberdir. Özofagus lenfomaları daha çok mediasten veya mide lenfomalarının özofagusa yayılımı sonrasında oluşurlar. Primer özofagus lenfomaları çok nadir olup genellikle immunsuprese veya AIDS li hastalarda görülür.

Klinik

Özofagus kanserinin en sık görülen ve belkide tek bulgusu disfajidir (%90). Semptomlar genellikle hastalığın geç döneminde ortaya çıkar. Hastalığın erken dönemlerinde disfaji aralıklı olabilirse de genellikle progresiv karakterdedir, önceleri katı gıdalar alındığında hissedilirken aylar içinde ilerleyerek sıvı gıdalar alındığında da olmaya başlar. Hastalar zamanla yeme alışkanlıklarını değiştirip daha çok sıvı gıdaları yeme gibi bir alışkanlık edinmiş olabilirler. Özellikle et ve ekmek hastalar tarafından disfaji oluşturan gıdalar olarak tanımlanır. Disfaji ile birlikte odinofaji (%50), regürjitasyon, siyalore, ağız kokusu, retrosternal rahatsızlık hissi, sırta yayılabilen göğüs ağrısı, hematemez ve/veya melena bulunabilir. Ülsere tümörlerde odinofaji hastalığın daha erken dönemlerinde görülebilir. Bazı hastalar uyku sırasında ağızlarından akarak yastığı kirleten ve bazen kanlı olabilen bir sekresyon varlığından bahsedebilirler. Tümör aort vb. büyük damarlardan birine invaze olduğunda abondan kanama ile hasta kısa süre içinde kaybedilebilir (aorto-özofagial fistül). Hem yemekten kaçınma ve hem de iştahsızlık nedeniyle hızlı bir kilo kaybı görülür. Hipokrom mikrositer anemi bulunabilir. Solunum yollarının tutulumuna bağlı olarak ses kısıklığı, özefago-trakeo-bronşial fistüle, aspirasyona veya akciğer metastazlarına bağlı öksürük ve tekrarlayan pnömoniler görülebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde hepatomegali, supraklavikular lenfadenomegali, metastazlara bağlı kemik ağrıları ve hiperkalsemi bulunabilir.

Tanı ve Evreleme

Özofagus kanserli hastalar genellikle disfaji ile hekime başvurduklarından ilk uygulanacak tanı yöntemi baryumlu özofagus pasaj grafisidir. Çift kontrastlı pasaj grafisi ile küçük ve yüzeysel lezyonlar görülebilir. Erken dönemde radyolojik inceleme ile vakaların %75 inde lezyon saptanabilmektedir ve çift kontrastlı teknik kullanıldığında bu oran %90 a kadar yükselmektedir. Radyolojik inceleme fistüllerin gösterilmesinde oldukça duyarlı bir yöntemdir. Fistül şüphesi olan hastalarda baryum yerine iyotlu kontrast maddeler kullanılmalıdır. Radyolojik incelemede tümör infiltran, polipoid, ülseröz formlarda veya bunların kombinasyonu şeklinde görülebilir. Polipoid form genellikle bir dolum defekti şeklinde görülür. Direkt göğüs grafisi akciğer metastazlarının gösterilmesi ve solunum sistemine ait semptomların açıklanması bakımından her hastada çekilmelidir.

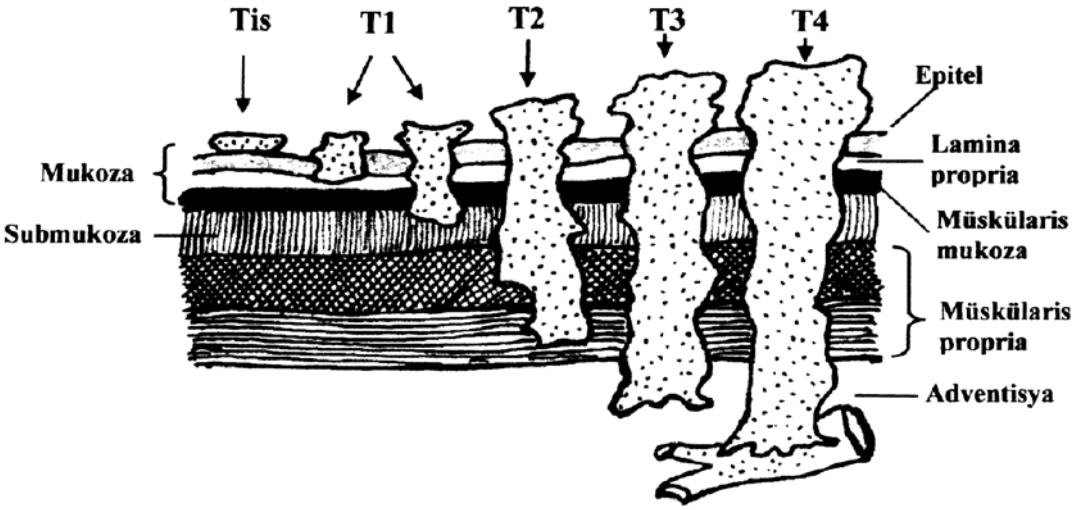
Endoskopi lezyonu direkt olarak görme ve biyopsi alma imkanı sağlaması nedeniyle uygulanması gereken ikinci yöntemdir. Odinofaji ön planda olan hastalarda ilk tanı yöntemi olarak kullanılabilir.

Özofagus kanserinde evreleme, optimal tedavi ve prognozun tayini bakımından önemlidir. Diğer bir çok kanser türünde olduğu gibi özofagus kanserinin evrelendirilmesinde de TNM sistemi kullanılır. T tümörün invazyon derinliğini, N lenf nodu tutulumunu, M ise uzak metastaz olup olmadığını gösterir (Şekil 21). Klinik evreleme ile hastalığın yayılımını tam olarak belirlemek mümkün olmasada birden fazla yöntemin birlikte kullanılmasıyla %90 a varan bir

doğrulukta evreleme yapmak mümkün olabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), EUS (endoskopik ultrasonografi), pozitron emisyon tomografisi (PET scan), bronkoskopi ve mediastinoskopi evrelemede kullanılabilecek yöntemlerdir. BT hem tümör büyüklüğünün hem de uzak metastazların saptanmasında yardımcı olur ancak özellikle 10 mm den küçük lenf nodu tutulumlarında yalancı negatif sonuç verebilir. EUS tümör büyüklüğünün, invazyon derinliğinin ve küçük (<8mm) lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde BT ye üstündür (Şekil 6). EUS nin doğruluğu tümör invazyon derecesinin belirlenmesinde (T) %90, lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde ise (N) %85 olarak bulunmuştur. T1 evresindeki tümörde PET scan özellikle uzak metastazların saptanmasında BT ve sintigrafiye daha üstün olan bir yöntemdir. Evreleme amacıyla bronkoskopi ve mediastinoskopiye nadiren ihtiyaç duyulur. Tümör hacmi ve invazyon derecesi (T) ile lenf nodu tutulumu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmüştür. Lenf nodu tutulum oranı İnsitu karsinomda ve intramukozal tümörde %5 ken, submukozal yayılım gösteren tümörde (T1) %14-35, müsküler tabaka tutulumunda (T2) %60, T3 ve T4 evresindeki tümörlerde de sırasıyla %73 ve %86 dır.

Yüzeyel (erken) özofagus kanseri (Superficial esophageal cancer)

Özofagustaki tümör mukoza ve submukozaya sınırlı olduğunda yüzeyel (erken) özofagus kanseri olarak adlandırılır. Yüzeyel özofagus kanserinde lenf nodu metastazı oldukça düşük oranda görülür. Tis (karsinoma insitu) ve T1 evreleri yüzeyel kanser evresini gösterir. Tis en erken tümör evresidir ve malign hücreler epitel tabakasına sınırlı olup lamina propriada invazyon yoktur. Malign hücreler lamina propriaya ulaştığında tümör artık T1 evresindedir. T1 evresi, T1m (***T1m1; tümör epitele sınırlı-karsinoma insitu, T1m2; tümör lamina propriaya ulaşmış, T1m3; tümör müskülaris mukozaya ulaşmış***) ve ***T1sm (T1sm1; tümör submokozanın 1/3 üst tabakasına (<200 micron) ulaşmış, T1sm2; tümör submukozanın 1/2 orta tabakasına ulaşmış, T1sm3; tümör submu-***



Evre	TNM	5 yıllık hayatta kalım (%)
0	Tis N0 M0	100
1	T1 N0 M0 veya T2 N0 M0	75
2A	T3 N0 M0 veya T1 N1 M0	37
2B	T2 N1 M0 veya T3 N1 M0	27
3	T4 ve N0-1 M0	13
4	T1-4 M1	0

Şekil 21. Özefagus kanserinde TNM sınıflaması ve 5 yıllık sağ kalım süreleri (5).

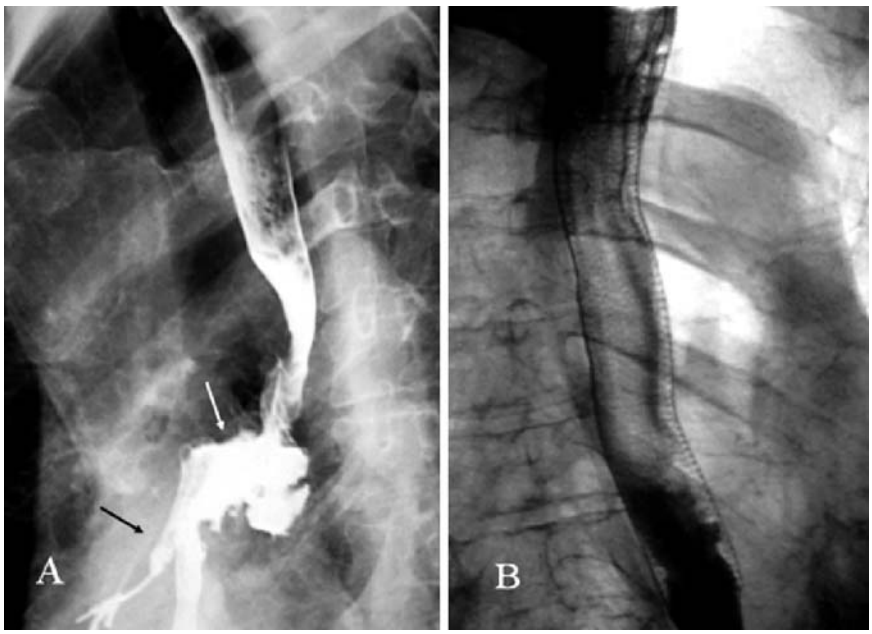
kozanın 1/3 alt tabakasına kadar ulaşmış) olarak iki evreye ayrılır. Erken özofagus kanseri olgularında bu evreleme endoskopik mukozal rezeksiyon veya fotodinamik tedavi gibi cerrahi dışı tedavi yöntemlerinin tümörün tedavisi için uygun olup olmadığına karar verilmesi amacıyla yapılır. Bu evrelemede kullanılan görüntüleme yöntemi yüksek frekans problu endoskopik ultrasonografidir. Lenf nodu metastazının varlığı özofagus tümörlerinde hayatta kalımı etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalar T1m1 ve T1m2 evresindeki tümörlerde lenf nodu metastazı oluşmadığını göstermiştir. Lenf nodu metastaz riski T1m3 evresindeki bir yüzeyel tümörde %7 (%4-12) iken bu oran T1sm1 evresindeki bir yüzeyel tümörde %15 e (0-32) yükselir. Submukozadaki lenfatik ağın yoğun olması bu tabakaya ulaşan tümörlerde lenf nodu metastazını kolaylaştırmaktadır. Teşhis sonrasındaki 5 yıllık sürvi T1m1-3 ve T1sm1 evresindeki tümörlerde %97 iken bu oran T1sm2-3 evresindeki tümörlerde %57 ye düşmektedir. T1m1 ve T1m2 evresindeki tümörler endoskopik mukoza rezeksiyonu ile küratif olarak tedavi edilebilirler.

Tedavi

Cerrahi tedavi: Özofagus kanserinde seçilecek tedavi yöntemi tümörün evresi, histolojisi, hastanın yaşı ve genel durumuna göre belirlenir. Günümüzde özofagus kanserinin tedavisi genelde palyatifdir çünkü ilk başvuru sırasında hastaların ancak 1/3'i cerrahi tedavi uygulanabilecek evrededir. İntramukozal karsinom gibi çok erken evrede yakalanmış vakalarda küratif cerrahi tedavi sonrasında 5 yıllık hayatta kalım oranı %50-85'e ulaşabilmekteyse de vakaların çoğu ileri evrede olduğundan tüm vakalar göz önüne alındığında bu oran %5-12 civarındadır. Tümörün üst veya orta özofagustan kaynaklanması ve T3 veya daha ileri bir evrede olması, lenf nodu tutulumunun varlığı, hastanın 75 yaşın üzerinde olması, solunum fonksiyon testlerinden FEV1 in 1.5 L nin, kardiyak ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olması, diafram paralizisi veya nervus rekürrens tutulumu ve fistül varlığı cerahi tedavinin başarı şansını azaltan ve komplikasyon gelişme olasılığını artıran faktörlerdir. Bu tür hastalarda palyatif yaklaşım daha uygundur. Operatif mortalite %10-15 arasındadır. Anastomoz yerinde fistül oluşumu cerrahi sonrası mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. En sık ölüm nedenleri bronkopulmoner problemler, plevral efüzyon ve aritmidir.

Özofagus kanserinde cerrahi rezeksiyonun üç amacı; Üst gastrointestinal traktüste pasajı yeniden temin etmek, hastaya mümkün olduğunca uzun bir sağ kalım süresi sağlamak ve hastanın kalan ömrünü iyi bir yaşam kalitesi içinde sürdürmesini temin etmek şeklinde özetlenebilir. Servikal ve torasik özofagus tümörlerinde total özofajektomi ve gastrik repozisyon seçilecek tedavidir. Distal özofagusdan ve kardiyoözofagial bileşkeden kaynaklanan tümörlerde özofagusun 1/2 veya 1/3 distal kısmı ve midenin bir bölümü veya tümü rezeke edilerek gastrik veya jejunal repozisyon uygulanır. Standart özefajektomide özofagus ve komşu lenf nodları çıkarılır. Genişletilmiş özofajektomide ise özofagusa yakın komşu lenf nodları yanında mediasten, üst batın ve boyundaki lenf nodları ve yumuşak dokuların da çıkarılmasına çalışılır. Özofagus tümörlerinde malign hücreler submukozal lenfatikler aracılığı ile daha çok sefalik yönde (proksimale doğru) olmak üzere yayılım gösterdiğinden cerrahi rezeksiyonun makroskopik tümör sınırını her iki yönde de yeterince aşacak şekilde yapılması gerekir. Bu şekilde rezeksiyon yapılmış hastalarda bile vakaların yaklaşık 1/3 inde rezidüel kanser görülmektedir. Rezeksiyon sırasında anında histopatolojik inceleme (frozen section) yapılması ile bu sorun bir dereceye kadar giderilmektedir.

Kemoradyoterapi: İleri evredeki özofagus kanseri vakalarında cerrahi tedavi öncesinde (neoadjuan tedavi) veya sonrasında (adjuan tedavi) kemoterapi, radyoterapi (20-50 Gy/5 hafta) veya her iki tedavinin kombinasyonu şeklinde bir tedavi uygulanabilir. 5-fluorouracil, mitomycin ve bleomycin özofagus kanseri kemoterapisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında cerrahi öncesinde uygulanacak kemoradyoterapinin hayatta kalım süresini uzattığını ve lokal nüks oluşumunu azalttığını belirten yayınlar olduğu gibi neoadjuan kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanan hastaların tümör kitlesinde belirgin bir küçülme görülmesine rağmen (%25-60) hayatta kalım süresinde anlamlı bir değişiklik olmadığını gösteren çok sayıda çalışma da mevcuttur. Neoadjuan kemoterapi ve/veya radyoterapi yapılan hastaların %7-28 inde tam histolojik cevap alınabilmekle birlikte hastaların büyük bir kısmında daha sonra lokal veya uzak metastaz oluşmaktadır. Sadece kemoterapi yapıldığında hastaların %20-30 kadarında parsiyel cevap alınabilmektedir. Tedaviye alınan yanıt kullanılan ilaç dozu ile doğru orantılıdır. Neoadjuan kemo/radyoterapi postoperatif mortalite oranını artırabilir.



Şekil 22. Disfaji ve gıda alımıyla oluşan öksürük nedeniyle başvuran hastanın özefagus pasaj grafisinde ana bronşlara açılan özefagus tümörü (bronkoözofagial fistül) (A, siyah ve beyaz oklar). Aynı hastada disfajinin palyatif tedavisi ve fistülün kapatılması amacıyla özefagusa stent koyulduktan sonra çekilen pasaj grafisi (B).

Palyatif tedavi: Agresiv kemo-radyoterapi veya cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda disfaji, kanama ve fistül oluşumuna bağlı inatçı öksürük vb. semptomlar nedeniyle palyatif tedavi gerekebilir. Disfaji gıda alımına engel olacağından hastanın genel durumunun hızla kötüleşmesine sebep olabilir. Endoskopik dilatasyon, stent takılması ve termal veya kimyasal ablasyon yöntemleri (Nd:YAG laser, argon plazma koagülasyonu, tümör içine alkol vb.made enjeksiyonu vs.) palyasyon amacıyla kullanılan palyatif yöntemlerdir. Bunlar arasında özellikle kendi kendine açılan metalik özofagus stentleri (SEMS – Self Expandable Metallic Stent) gerek uygulama kolaylığı ve gerekse yutma güçlüğünü belirgin ölçüde azaltabilmeleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır, (Şekil 22). Dilatasyonla elde edilen palyasyon çok kısa süreli olduğundan genellikle stent takılacak hastalarda uygulanır. Argon plazma koagülasyonu, hızlı cevap alınması, diğer tedavi yöntemleri ile birikte kullanılabilmesi, komplikasyon oranının düşük olması nedeniyle bu alanda tecrübeli merkezlerde sıkça tercih edilen bir yöntemdir.

Prognoz

Özofagus kanserinde 5 yıllık hayatta kalım oranı T1 evresindeki tümörler için %85-100, T2 evresindeki tümörler için %25-40 ken T3 ve T4 evresindeki tümörler için %0-20 arasında değişmektedir. Regional lenf nodu tutulumu olanlarda 5 yıllık sürvi genellikle %15'in altındadır. Özofajektomi ve torako-abdominal lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan vakalarda 5 yıllık sağ kalım oranı lenf nodu tutulumu olmayanlarda %35-55, lenf nodu tutulumu olanlarda %7-29 dur. Tutulan lenf nodu sayısı 5 in altında olduğunda prognoz daha iyidir. 5 yıldan fazla yaşayan hastaların %40 ında, 10 yıldan fazla yaşayanların da %25 inde ölüm sebebi hastalığın nüksüne bağlıdır (Şekil 21).

Özofagusun İyi Huylu Tümörleri

Fibrovasküler polipler normal skuamöz epitelle kaplı fibrovasküler ve adipoz doku birikimlerinden oluşur. Tipik olarak proksimal özofagusda yerleşir. Disfaji ve asfiksi oluşturabilir. Tedavisi cerrahidir ancak küçük polipler endoskopik olarak çıkarılabilir. Skuoamöz papillomlar (yassı hücreli papillom) genellikle 1cm den küçük olup asemptomatiktirler. Küçük squamöz hücreli karsinomla karışabileceğinden biyopsi alınması gerekir. İnsan papilloma virüsü ve gastroözofagial reflü etyolojide suçlanan sebeplerdir.

Özofagial kistler normal mukoza ile kaplı çok sayıda polipoid kitleler şeklinde görülürler

ve özofagus varisleri ile karışabilirler. Biyopsi alınmadan önce endoskopik ultrasonografi (EUS) ile tanının doğrulanması gerekebilir. Çok büyük olmadıkça semptom vermezler ve genellikle tesadüfi olarak saptanırlar. Duplikasyon kistleri konjenital kistlerdir ve özofagus duvarı içinde veya dışında oluşabilirler. Solunum sistemi epiteli, skuamöz veya kolumnar epitelle kaplı olabilirler. Büyük olduklarında disfaji oluşturabilirler. Tedavisi cerrahi rezeksiyondur.

Lipomlar özofagusun seyrek görülen benin tümörlerdir. Endoskopik olarak normal mukoza ile kaplı, soluk-beyaz veya sarımsı renkte, yumuşak kıvamda submukozal kitleler şeklinde görülürler. Endosonografide submukozadan kaynaklanan hiperekoik, homojen yapıda kitleler şeklinde fark edilirler. Genellikle semptom vermezler ancak büyük olduklarında disfaji oluşturabilirler.

Fibromlar ve nörofibromlar çok nadir görülürler ve lipomlarla karışabilirler. Granüler hücreli tümörlerin nöral orjinli olduğu ve Schwann hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Endoskopik olarak soluk, gri-beyaz-sarı renkte ve kısmen sert kıvamda nodüller şeklinde görülürler ve lipoma benzediklerinden EUS ile ayırıcı tanının yapılması gerekir. Çoğunlukla asemptomatiktirler. Birlikte ciltte ve dilde de tümör bulunabilir.

Leyomyomlar (Leiomyoma) özofagusun sirküler düz kaslarından kaynaklanırlar ve özofagusun en sık görülen iyi huylu tümörleridir (%70). Otopsilerdeki sıklığı %5 tir. Sıklıkla distal özofagusda görülürler. Endoskopide normal mukoza ile kaplı, bazen ortasında bir çukurcuk bulunan kitleler şeklinde görülür. EUS de müsküläris propriadan kaynaklanan hipoekoik tümörler halinde görülürler. 4 cm'den büyük leyomyomlarda malin dejenerasyon görülebilir. Disfaji, kanama ve ağrı oluşturabilir. Üst özofagusda yerleşenler orofarenkse prolabe olarak asfiksiye yol açabilir. Küçük (<2cm) ve asemptomatik olanlarda tedavi gerekmez ve hastaların 1-2 yıl arayla takip edilmesi yeterlidir. Büyük ve semptomatik olanlarda ve malin dejenerasyonu düşündüren bulgular saptandığında tedavi cerrahi rezeksiyondur.

Özofagusun Stromal Tümörleri (GIST– Gastrointestinal Stromal Tümör)

Gastrointestinal sistemin stromal tümörleri düz kasdan kaynaklanan tümörler (leyomyoma ve leyomyosarkoma), nöral tümörler (Schwannoma ve nörofibroma) ve GIST ler olarak sınıflandırılabilir. GIST ler üst gastrointestinal sistemde intramural kitleler şeklinde görülen ve intestinal Cajal hücrelerinden kaynaklanan mezenşimal / stromal neoplazmlardır. Cajal hücreleri myenterik nöron ağında bulunan, fibroblastlar ve düz kas hücrelerine benzeyen ve gastrointestinal sistemde motor aktiviteyi düzenleyen pacemaker hücreleridir. Tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin %1 den azını, gastrointestinal sistemden kaynaklanan mezenkimal tümörlerin ise %80 ini oluştururlar. Mide tümörlerinin %2 sini, incebarsak tümörlerinin %14 ünü ve kolon tümörlerinin de %0.1'ini GIST'ler oluşturur. GIST'ler gastrointestinal kanalın özefagustan anüse kadar her seviyesinde bulunabilmekle birlikte daha çok midede (%40-70), ince barsaklarda (%20-40), kolonda (%5-15) ve daha nadir olarak özofagusta (%3-5) ortaya çıkarlar. Mezenter, retroperitoneal bölge ve omentumda da ortaya çıkabilirler. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülürler.

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Tümörler genellikle büyük çaplara ulaşıncaya kadar semptom vermez ve çoğu kez diğer nedenlerle yapılan incelemeler sırasında tesadüfen saptanırlar. Ortaya çıkan semptomlar tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkilidir. İleri evredeki hastalar palpabl kitle, karın ağrısı (< %10) veya gastrointestinal kanama ile (%25) gelebilirler. Nadir de olsa masif kanamalar oluşabilir. Özofagus ve kardiada yerleşim gösteren tümörlerde disfaji görülebilir. GİST ler genellikle gastrointestinal sistemde duvar dışına doğru (eksofitik) büyüme gösterirler. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde (%15-50) ilk başvuru sırasında karaciğer, periton ve retroperitoneal bölge metastazı bulunur. GİST lerde lenfatik tutulum ve yayılım nadirdir. Karaciğer metastazlı olgularda ikter ve asit bulunabilir.

Endoskopik incelemede GİST'ler lümene doğru çıkıntı yapan geniş tabanlı, sert kıvamda ve submukozal yerleşimli polipoid kitleler şeklinde görülürler. Kitlenin ortasında göbek tarzında çöküntü veya ülserasyon bulunabilir. Endosonografi ve endosonografik biyopsi tanıda yardımcıdır. GİST ler endosonografide müsküläris propria ya da submukozada yerleşmiş yuvarlak veya oval formda hipoekoik kitleler şeklinde görülürler. Tümörün 4cm den büyük olması, cidar düzensizliği ve içinde ekojenik odaklar ve kistik düzensizliklerin varlığı malignite düşündüren bulgulardır. 3cm den küçük ve düzgün yapıdaki tümörler genellik-

TABLO 16 Mezenkimal Tümörlerin İmmunhistokim Yasal Özellikleri (7).

	KIT protein (CD 117)	Düz kas aktin	S-100
GIST	Pozitif (%90)	Pozitif (%30)	Pozitif (%5-20)
Leyomyoma	Negatif	Pozitif	Negatif
Schwannoma	Negatif	Negatif	Pozitif

le benigndir. Endosonografi sırasında yapılacak ince iğne aspirasyon biyopsisi ile (FNAB – Fine needle aspiration biopsy) diğer mezenkimal tümörler arasında ayırıcı tanı yapılabilir. Bilgisayarlı tomografide (BT) kontrast tutan parlak kitleler şeklinde görülürler. PET nin (pozitron emisyon tomografisi) erken tanı ve tedaviye cevabın izlenmesinde BT ye daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Tirozin kinazlar fosfatın ATP dan polipeptitlerdeki tirozin artıklarına transferini katalize eden ve hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve apoptozu kontrol eden enzimlerdir. Ligand olmadığında tirozin kinaz monomerik ve inaktiftir. Reseptörün ekstrasellüer bölgesine ligand bağlanması sonucunda tirozin kinaz aktive olarak reseptör üzerinde intrasellüler hedef proteinler için özel bağlantı bölgeleri oluşturur. KIT proteini veya CD117 (CD34) tirozin kinaz aktivasyonu için gerekli olan bir transmembran reseptörüdür. GIST lerin %90 ında histopatolojik incelemede bir myeloid progenitör hücre transmembran antijeni olan CD34 (CD 117 veya KIT proteini) saptanır. KIT proteini hemopoetik kök hücrelerinde, germ hücrelerinde, mast hücrelerinde ve Cajal hücrelerinde yüksek oranda bulunur ve bu hücrelerin büyüme, gelişme ve farklılaşmalarında önemli rol oynar. KIT e ilave olarak GIST lerin %80 inde CD34 için de pozitif boyanma görülür. GIST lerin %30 unda leyomyomlar için tipik olan düz kas aktini, %5-20 sinde ise Schwannoma'lar için karakteristik bir nöral hücre markeri olan S-100 pozitif bulunabilir (Tablo 16).

Tüm GİST lerin malign potansiyele sahip olabilecekleri düşünülerek izlenmeleri gerekir. Tümör büyüklüğü ve histopatolojik, incelemedeki mitotik aktivite sürviyi etkileyen iki önemli faktördür. Düşük risk gurubundaki hastalarda ortalama sürvi 16 yıl iken yüksek risk gurubunda bu süre 3 yıla inmektedir (Tablo 17). Mideden kaynaklanan GİST lerde prognoz daha iyidir. GİST

TABLO 17 GIST'lerde Tümör Büyüklüğü ve Mitoz Oranı ile Hayatta Kalım Süresi Arasındaki İlişki (BB- Büyük Büyütme) (7).

Risk	Tümör hacmi (cm)	Mitoz oranı	Ort. yaşam süresi (yıl)
Çok düşük	<2	<5 / 50 BB	>16
Düşük	2-5	<5 / 50 BB	>16
Orta	<5	6-10 BB	14
	5-10	<5 / 50 BB	14
Yüksek	5	<5 / 50 BB	3
	10	Herhangi bir oran	3
	Herhangi bir büyüklük	>10 / 50 BB	3

lerin büyük çoğunluğu 3cm den küçük olduğundan çoğunlukla benign bir gidiş sözkonusudur. Endoskopla ulaşılabilen bölgelerdeki küçük GİST ler endoskopik yöntemlerle çıkarılabilir. Daha büyük tümörlerde cerrahi rezeksiyon tercih edilmelidir. İlerlemiş metastatik vakalarda tümör hacminin küçültülmesi amacıyla verilebilecek ilaç bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib dir (Gleevec) (400mg/ gün). Metastatik ve rekürran GİST lerde bu ilaçla tedavi sonrasında vakaların %60-70 inde kısmi küçülme elde edilebilirken tam remisyon oranı %5 in altındadır.

KAYNAKLAR

1. Long JD,Orlando RC: Esophagus. Sleisenger M, Friedman LS (Eds): Gastrointestinal and liver disease. Saunders, New York, 2002, s:551-671.
2. Orlando RC,Dobrucali A: Gastroesophageal reflux disease. Feldman M, Orlando RC (Eds): Atlas of esophageal disease. Current Medicine,Philadelphia, 2002, S:91-116.
3. Haque S.T: Tumors of the esophagus. Feldman M, Orlando RC (Eds): Atlas of esophageal disease. Current Medicine,Philadelphia,2002,S:145-161.
4. Ergun GA, Kahrilas P: Esophageal muscular anatomy and physiology. Feldman M, Orlando RC (Eds): Atlas of esophageal disease. Current Medicine,Philadelphia, 2002,S:2-21.
5. Der R,Chandrosoma P. Esophageal neoplasms. Gastrointestinal pathology. Chandrosoma P(Ed). Hong Kong,1999,S:43-72.
6. Richter JE: Esophagus. Brandt LJ (Ed): Clinical Practice of Gastroenterology. Churchill Livingstone, 1999,S:2-150.
7. Schubert ML.Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Curr Treat Gastreoentrol 2006;9:181-188.
8. Dobrucali A. Clinical and endoscopic assessment of GERD. EAGE Postgraduate Course 2007, May, 28-33.