

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALARINDA
EOZİNOFİLİK ÖZEFAJİT

Dr. Süleyman ÖZÇAYLAK

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. VEDAT GÖRAL

DİYARBAKIR-2009

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, ve İç Hastalıkları A.B.D. başkanımız Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere, bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyelerinden Prof. Dr. Vedat GÖRAL hocama teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken destekleri ile bana yardımcı olan Uzman Dr. Feyzullah UÇMAK ve tüm endoskopi ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine; ayrıca tezimin hazırlanma aşamasında yardımları olan Patoloji A.B.D başkan ve öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Süleyman ÖZÇAYLAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Teşekkür	2
İçindekiler	3
Simgeler ve Kısaltmalar	4
Tablolar	6
Özet	7
Summary	9
1) GİRİŞ ve AMAÇ	11
2) GENEL BİLGİLER	12
I)A. ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HİSTOLOJİSİ	12
B. ÖZEĞAGUS HİSTOLOJİSİ	12
II) GASTROÖZEĞAGEAL REFLÜ HASTALIĞI	13
III) EOZİNOFİLİK ÖZEĞAJİT	30
3) MATERYAL ve METOD	38
4) BULGULAR	41
5) TARTIŞMA	49
6) SONUÇ	53
7) KAYNAKLAR	54

SİMGELER ve KISALTMALAR

GÖR:	Gastroözefageal reflü
GÖRH:	Gastroözefageal reflü hastalığı
EÖ:	Eozinofilik özefajit
REM:	Rapid eye movement
AÖS :	Alt özefagus sfinkteri
TLESR:	Transient lower esophageal sphincter relaxation
ITLESR:	Inappropriate transient lower esophageal sphincter relaxation
EGF:	Epidermal Growth Factor
Hp :	Helicobacter pylori
M:	Muskarinik reseptör
IL:	İnterlökin
NERD:	Non- erosive reflux disease
S-GERD:	Symptomatic gastroesophageal reflux disease
E-GERD:	Erosive gastroesophageal reflux disease
M-GERD:	Distal özefagus mukozasında metaplazik değişikliklerle (Barrett) birlikte olan GÖRH
MUSE:	M:Metaplazi, U:Ülserasyon, S:Striktür, E:Erozyonlar
H2RA:	Histamin reseptör antagonistleri
PPI:	Proton pompa inhibitörü
MSS :	Merkezi sinir sistemine
GI:	Gastrointestinal
GM-CSF:	Granulosit monosit-koloni uyarıcı faktör
FIGERS:	Birinci Gastrointestinal Eozinofilik Araştırma Sempozyumu
TH1-2:	T helper1-2
SPSS:	Statistical package for social sciences
DM:	Diyabetes Mellitus
HT:	Hipertansiyon
KVSH:	Kardiyovasküler sistem hastalığı
VKI:	Vücut kitle indeksi
EGD:	Özofagogastroduodenoskopi
HPF:	Büyük büyütme alanı (mikroskop incelemesinde)
H:	Hidrojen

K:	Potasyum
HCO ₃ :	Bikarbonat
PO ₄ :	Fosfat
Cl:	Klor
KCl:	Potasyum klorür
CO ₂ :	Karbondiyoksit
HCl:	Hidroklorik asit
ATP ase:	Adenozin trifosfat
IR-Omeprazol:	Immediate release omeprazol

TABLolar

SAYFA

Tablo:2.2.1. GÖRH semptomları	19
Tablo2.2.2. Los Angeles sınıflaması	20
Tablo 2.2.3. MUSE sınıflaması;	20
Tablo2.2.4. Savvary –Miller sınıflaması	21
Tablo 2.3.1. Ezinofilik özefajitin klinik prezentasyonu	32
Tablo 2.3.2. Ezinofilik özefajitin klinik belirtileri	33
Tablo 2.3.3. Ezonofilik özefajite ilişkin diyagnostik kurallar	34
Tablo 3.1.1. GÖR anket formu	38
Tablo 3.1.2 Çalışmada Uygulanan Dışlanma Kriterleri	39
Tablo 4.1. GÖR semptomları ve allerji öyküsü arasındaki ilişki	41
Tablo 4.2. GÖR semptomları ve IgEdüzeyi arasındaki ilişki	42
Tablo 4.3. GÖR semptomları ve diyare arasındaki ilişki	42
Tablo 4.4. GÖR semptomları ve ilaç kullanımı ilişkisi	43
Tablo 4.5. GÖR semptomları ve eşlik eden hastalık ilişkisi	43
Tablo 4.6. GÖR semptomları ve endoskopik görünüm ilişkisi	44
Tablo 4.7. GÖR semptomları ve beden kitle oranı arasındaki ilişki	44
Tablo 4.8. GÖR semptomları ve cinsiyet arasındaki ilişki	45
Tablo 4.9. Yaş dağılımına göre reflü şikayetleri	45
Tablo 4.10. GÖR semptomları ve alkol tüketimi	46
Tablo 4.11. Çay tüketimine göre GÖR septomları ilişkisi	46
Tablo 4.12. Kahve tüketimi ve GÖR semptomları arasındaki ilişki	47
Tablo 4.13. Sigara tüketimi ve GÖR semptomları ilişkisi	47
Tablo 4.14. GÖR semptomları ve biyopsi sonucu	48
Şekil 1. Los Angelas sınıflandırması mikroskopik görünüm	21
Şekil 2. Los Angeles sınıflaması endoskopik görünüm	21
Şekil 3. Montreal tanımlamasına göre GÖRH spektrumu	22

ÖZET

GİRİŞ

Gastroözefageal reflü hastalığı toplumumuzda sıkça rastlanılan ve yaşam kalitemizi etkileyen bir sorundur. Eozinofilik özefajit, son yıllarda popüler olmaya başlayan, daha önceleri çoğunlukla çocuklarda görüldüğü düşünülen ama sonradan erişkinlerde de önemli ölçüde sıklıkla rastlanan bir rahatsızlıktır. Eozinofilik özefajit semptomları, gastroözefageal reflü hastalığı ile karışabilmektedir.

AMAÇ

Bu çalışma gastroözefageal reflü hastalığı olan kişilerde eozinofilik özefajit sıklığını karşılaştırmaktır.

YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2009 ile Haziran 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran, gastroözefagiya reflü şikayeti olan ve endoskopik işlemi kabul eden hastalar arasında yapıldı. Çalışmaya katılan, 16 - 70 yaş arasında ve GÖRH şikayetleri olan hastalara on sorudan oluşan GÖRH semptomlarının derecesini belirleyen anket uygulandı. hastaların endoskopik işlemi 1 gastroenterolog tarafından yapıldı. Üst özefagogastroduodenoskopik incelemede, her hastanın özefagus, mide ve duodenumu incelendi. Reflü özefajit, Los Angeles Sınıflamasına göre değerlendirildi. Endoskopik inceleme tamamlanıp özefagustan çalışma için biyopsiler alındı. Hastaların özgeçmişleri sorgulanarak allerji öyküleri sorgulandı. Total Ig E düzeyi ve hemogram incelemesinde eozinofil sayı ve yüzdesi çalışılıp EÖ ve allerjik hastalıklar arasındaki bağlantısı değerlendirilmeye çalışıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, alışkanlıkları (sigara, alkol, çay, kahve, ilaç), diyare, endoskopik görünüm ve biyopsi sonuçlarına göre gruplara ayrıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler student's test, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon normal dağılım gösterenlerde chi-square testi ve pearson correlation test, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman's Rho correlation test kullanıldı.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı 87 idi. Hastalar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, alışkanlıkları (sigara, alkol, çay, kahve, ilaç), diyare, endoskopik görünüm, total Ig E düzeyi ve hemogram incelemesinde eozinofil sayı ve yüzdesine göre incelendiğinde anlamlı bir ilişki

bulunmadı ($p>0,05$). Hastalardan alınan endoskopik biyopsiler incelendiğinde eozinofilik özefajite rastlanılmadı.

SONUÇ

Bizim çalışmamızda gastroözefageal reflü şikayetleri olan hastalarda eozinofilik özefajit saptanmamıştır.

SUMMARY

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a problem occurred frequently in our society and affecting our quality of life. Eosinophilic esophagitis is a disorder which is becoming very popular in the recent years, formerly believed to occur in the children mostly but then observed in the adults. The symptoms of Eosinophilic esophagitis may be confused with Gastroesophageal reflux.

PURPOSE

This study compares the frequency of Eosinophilic esophagitis in the people with Gastroesophageal reflux disease.

METHOD

This study was conducted among the patients having Gastroesophageal reflux complaints and accepting endoscopic procedure who applied General Internal Medicine and Gastroenterology Policlinics at Dicle University Medical School Research and Application Hospital between January 2009 and June 2009. The patients involved in the study between 16 and 70 years of ages and having GERD complaints were applied a questionnaire consisting of ten questions to define the level of GERD symptoms, and the endoscopic procedures were applied to the patients by 1 Gastroenterologist. In the upper esophago-gastroduodenoscopic study, the esophagus, stomach, and duodenum of each patient were studied. Reflux esophagitis was evaluated in accordance with Los Angeles Classification. The endoscopic study was completed and biopsies were taken from esophagus for the study. The history of the patients was reviewed and the allergic histories were evaluated. In the examination of total Ig E level and hemogram; number and percentage of eosinophile were reviewed to evaluate the connection between EO and allergic diseases. The patients were classified in accordance with their ages, genders, BMI, habits (smoking, alcohol, tea, coffee, medicine), diarrhea, endoscopic appearance, and biopsy results. For the independent variables showing normal distribution student test has been applied where as Mann-Whitney U test has been applied for those not showing normal distribution. And Chi-Square Test and Pearson Correlation Tests have been applied for those indicating normal distribution as Spearman's Rho correlation test has been applied for the others.

FINDING

The number of the patients involved in the evaluation is 87. There was no meaningful relationship when the patients were evaluated in terms of their ages, genders, BMI, habits

(smoking, alcohol, tea, coffee, medicine), diarrhea, endoscopic appearance, total Ig E level, and hemogram study as well as number and percentage of eosinophile ($p>0,05$). When the endoscopic biopsies obtained from the patients were evaluated, no Eosinophilic esophagitis has been observed.

RESULT

In our study, no Eosinophilic esophagitis was observed in the patients with Gastroesophageal reflux complaints.

1) GİRİŞ ve AMAÇ

Gastroözefageal reflü (GÖR) mide içeriğinin özefagusa geri kaçmasıdır. Aslında gastroözefageal reflü özellikle yemek sonrasındaki dönemlerde ve uykunun REM fazında (rapid eye movement) olmak üzere gün içinde 10-50 kez kadar olabilen fizyolojik bir olaydır. Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) özefagusun mide içeriğindeki aside ve proteolitik enzimlere maruz kalmasını arttıran etkenlerin kombinasyonu sonucunda gelişir. Gastroözefageal reflü hastalığı, batı ülkelerindeki erişkim topluluğun % 20-40' ını etkileyen, sık rastlanan bir durumdur(1).

İngiltere'de yapılan bir incelemeye göre, gastroözefageal reflü hastalığının, tanı konulan gastrointestinal sorunların yaklaşık dörtte birinden sorumlu olduğunu göstermiştir (2). ABD'de yapılan anketler, erişkinlerin %36 – 44' ünün ayda en az bir kez retrosternal yanma hissettiğini, %7'sinin ise bu semptomu her gün yaşadığını göstermiştir(3, 4).

Gastroözefageal reflü hastalığının semptomları ağır olabilir ve potansiyel olarak yaşam boyu sürebilir, bu da, normal işlevlerin ve sağlığın belirgin biçimde bozulmasına yol açar(5-7).

Eozinofilik özefajit (EÖ), özefagusun izole eozinofilik inflamasyonudur(8). İlk olarak 1970'lerde (8) tanımlanmıştır, ancak daha sonra araştırmaların çoğu, eozinofilik özefajitin temel sebebi olarak gastroözefageal reflü hastalığı üzerine yoğunlaşmıştır. Daha sonra, eozinofilik özefajit şüphesi bulunan hastalarda, yalnızca elemental bir diyet (9-10) veya kortikosteroidden (11) herhangi biri ile semptomlar iyileştiğinden eozinofilik özefajitin allerjik bir bileşeni gözlemlenmiştir. Bu özellikler, normal pH çalışma sonuçları ve asit supresyon tedavisinin etkisizliği ile birlikte, eozinofilik özefajitin gastroözefageal reflü hastalığından farklı bir klinik durum olarak görülmesi sonucuna yol açmıştır.

Amacımız; batı toplumlarında olduğu gibi, toplumumuzda da sık görülen gastroözefageal reflü hastalarındaki eozinofilik özefajit sıklığını araştırmaktır.

2) GENEL BİLGİLER

I-ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Gastrointestinal kanalın tamamı bazı genel yapısal özellikler gösterir. Ortasında değişen çaplarda bir lümen içerir. Bu lümen dört ana tabakadan oluşan bir duvarla çevrilidir. İçten dışa doğru sırasıyla, mukoza, submukoza, muscularis ve seroza.

Mukoza;

Epitelyal örtü, lamina propria ve muscularis mukozadan oluşmuştur. Lamina propria, kan ve lenf damarlarından zengin gevşek bağ dokusudur. Düz kas hücreleri, bazen de bezler lenfoid doku içerir. Muscularis mukoza ise mukozayı submukozadan ayıran içte ince sirküler, dışta longitudinal düz kas hücrelerinin oluşturduğu tabakalardan ibarettir. Mukoza sıklıkla mukoz membran olarak isimlendirilir.

Submukoza;

Çok sayıda kan ve lenf damarları ve submukozal bir sinir plexusu (ya da Meissner plexusu olarak isimlendirilen) içeren gevşek bağ dokusudur. Aynı zamanda bezler ve lenfoid doku da içerir.

Muscularis;

Muscularis tabakası spiral olarak düzenlenme gösteren ve asıl yönü kas hücrelerinin yönüne göre düzenlenen 2 tabakadan oluşmuştur. Lümene yakın iç tabakada kasların yönü genellikle sirküler, dış tabakada ise longitudinaldır. Bu iki kas tabakası arasında myenterik (ya da Auerbach) sinir plexusu ile kan ve lenf damarları içeren bağ dokusu bulunur.

Seroza;

Seroza ince bir gevşek bağ dokusu tabakasıdır. Kan ve lenf damarları ve yağ dokusundan zengindir. Tek katlı yassı epitelle yani mezoteliumla örtülüdür.

Özefagus histolojisi

Gastrointestinal kanalın bu parçası müsküler bir borudur ve fonksiyonu yiyecekleri ağızdan mideye taşımaktır. Keratinleşmemiş çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Genellikle, sindirim kanalının geri kalan parçalarıyla aynı tabakaları taşır. Submukozada mukus salgılayan küçük bez grupları özofagus bezleri vardır. Mideye yakın bölümünün lamina propriasında gruplar halinde mukus salgılayan özefageal kardial bezler bulunur. Özofagusun distal ucunda musculus tabaka sadece düz kas hücrelerinden oluşur; orta parçada çizgili ve

düz kas hücreleri, proksimal uçta ise yine sadece çizgili kas hücreleri vardır. Özofagusun sadece periton boşluğundaki kısmı seroza ile kaplıdır. Geri kalan gevsek bağ dokusu tabakası ile örtülüdür. Adventitia adı verilen bu tabaka çevre doku ile karışır.

II) GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI (GÖRH)

Semptomatoloji :

Gastroözefageal reflü (GÖR) mide içeriğinin özefagusa 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 çok hafif semptomlar oluşturabilir. Ancak GÖR gün içinde sık aralıklarla tekrarladığında, uzun sürdüğünde ve özellikle uyku sırasında oluştuğunda artık patolojik GÖR söz konusudur ki bu tablo genellikle özefagus mukozasında değişik derecelerde olabilen hasarlanma ve çeşitli semptomlarla birlikte. Bu durumda **gastroözefageal reflü hastalığından** (GÖRH) bahsedilir. Özefagusda endoskopik ve/veya histopatolojik yöntemlerle saptanabilen bir hasarlanmanın varlığı ise **reflü özefajiti** olarak adlandırılır.

GÖRH oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen (toplumun yaklaşık %20 si) hastaların çoğu basit diyet değişiklikleriyle veya anti asitlerle sağladıkları geçici semptomatik düzelme nedeniyle hekime müracaat etmezler.

GÖRH' nin en sık görülen semptomu, sternumun arkasında yanma hissi ya da rahatsızlık olarak tanımlanan retrosternal yanmadır. Buna regürjitasyon eşlik edebilir ve tipik olarak yağlı, baharatlı ya da bol miktarda yiyecek tüketilen bir öğünden sonra veya öne eğilme ya da yatmayı takiben ortaya çıkar. Hastalarda göğüs ağrısı, öksürük, hışırtı ve astım gibi akciğer semptomları; diş çürüğü, dişeti iltihabı, ağız kokusu ve tükürük salgısında artış oral semptomlar ve ses kısıklığı, larenjit ve kulak ağrısı gibi boğazla ilgili semptomlar görülebilir. Daha ağır hastalığı düşündüren semptomlar arasında odinofaji (ağrılı yutma) ve disfaji (yutma güçlüğü) yer alır. GÖRH semptomlarının şiddeti değişebilir (12, 13) ve hatta semptomlar kendiliğinden geçebilir(12, 14). Tipik olarak hastalar, tıbbi yardım için başvurmadan önce yıllarca süren semptomlarla yaşayabilirler (15).

Prevalans:

GÖRH, batı ülkelerindeki erişkin topluluğun % 20- 40 'ını etkileyen, sık rastlanan bir durumdur (16). ABD' de yapılan anketler, erişkinlerin % 36-44' ünün ayda en az bir kez

retrosternal yanma hissettiğini, %7' sinin ise bu semptomu her gün yaşadığını göstermiştir (17-18). Erişkinlerde GÖRH prevalansı yaşla birlikte artar; bu artış 40 yaşından sonra özellikle belirgindir.

Fizyopatoloji:

Bugünkü bilgilerimize göre GÖRH'nin patogeneğinde birden fazla faktör rol oynamaktadır. Patolojik gastroözefageal reflünün meydana gelmesinden reflüye karşı koruyucu ve reflüyü kolaylaştırıcı mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sorumlu tutulur. Mideden özefagusa kaçan mide içeriğindeki en zararlı madde mide asididir. Ancak asitle birlikte safra ve pankreas enzimlerinin de bulunması özefagustaki hasarlanmanın şiddetini artırmaktadır. Aksine tükürük bezlerinden salgılanan tükürük, içerdiği bikarbonat ve büyüme faktörleri nedeniyle özefagus mukozasını reflünün zararlı etkisinden koruyucu etkiye sahiptir. Özefagus mukozasının aside duyarlılığı her insanda farklı olduğundan aynı şiddette aside maruz kalma sonrasında özefagusta oluşan hasarlanmanın derecesi ve semptomların şiddeti de değişik olmaktadır (14, 19, 20).

Alt özefagus sfinkteri (AÖS)

AÖS normal insanlarda 15-40 mmHg arasında değişebilen bir istirahat basıncına sahiptir. Yutkunma ile birlikte gıdaların özefagusdan mideye geçişini sağlamak amacıyla AÖS basıncı düşer ve 3-6 sn. kadar düşük kaldıktan sonra tekrar istirahat basıncına ulaşır. AÖS basıncı nörojenik, miyogenik ve humoral mekanizmaların kontrolü altındadır. AÖS basıncı 10mmHg'nin altında olması halinde reflü sıklığı artarken basıncın 5 mmHg altına düşmesi hemen her zaman gastroözefageal reflü ile birlikte dir. 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. GÖRH hastalarının %60-70 inde nokturnal reflü bulunur. AÖS yutkunma olmadan da özellikle yemek sonrası dönemde ve uykunun REM fazında olmak üzere kısa süreli olarak (genellikle <5 dk) 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*). 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*).

Normal insanlarda ve GÖRH da gastroözefageal reflü aşağıda belirtilen üç değişik mekanizmadan biri ile oluşur (5, 6);

- 1- AÖS nin geçici gevşemeleri ile birlikte olan spontan reflü (TLESR ve ITLESR)
- 2- Karın içi veya mide içi basıncın artmasına bağlı reflü (karın duvarı kaslarının kasılması, gebelik, asit, pilor stenozu vb.)
- 3- Devamlı düşük sfinkter basıncı nedeniyle oluşan serbest reflü (hipotonik sfinkter veya sklerodermada olduğu gibi). AÖS basıncı düşük olan hastalarda karın içi basıncın arttığı anlarda, postür değişikliklerinde veya spontan olarak gastroözefageal reflü oluşabilir.

Diafram ve hiatus hernisi

Sağ diafram krusu AÖS nin üst yarısını bir halka şeklinde çevreleyerek adeta bir eksternal sfinkter gibi rol oynar. Kayan tipte (sliding) hiatal herni varlığında diaframın bu fonksiyonu kaybolur. Bunun dışında özefagusun mide ile oblik bir ekseninde birleşmesi (His açısı), özefagus ve midenin birleşme bölgesindeki mukozal kıvrımlar, alt özefagus sfinkterinin uzunluğu ve özefagusun karın içi basınca maruz kalan intraabdominal segmentinin uzunluğu alt özefagus sfinkterine katkıda bulunan diğer mekanik faktörlerdir.

GÖR hastalarının yaklaşık yarısında kayan tipte hiatus hernisi bulunurken hiatus hernisi olanların ancak 1/3 inde GÖR saptanmaktadır. Uzun segment Barrett metaplazisi (>3 cm) olan hastaların %95 inde ve kısa segment Barrett metaplazisi (<3 cm) bulunan hastalarında %70 inde hiatal herni bulurken non-eroziv reflü hastalarının %30 unda hiatal herniye rastlanmaktadır (14).

Özefageal klirens

GÖRH da mukozal hasarlanmanın şiddeti reflü materyalinin içeriğine ve özefagus mukozası ile temas süresine bağlıdır. Özefageal klirens (temizlenme) mekanizmaları özefagus mukozasının reflü materyaline maruz kalma süresinin kısalmasını sağlar. Sağlıklı bir insanda bir reflü atağından sonra özefagusa kaçan reflü materyalinin klirensi 3-5 dk. lık bir sürede tamamlanır. Özefagusun primer ve sekonder peristaltizmi, yutulan tükürük, özefagusdaki submukozal glandların bikarbonattan zengin sekresyonları ve yer çekimi özefagial klirensi sağlayan başlıca mekanizmalardır. Sekonder peristaltizm özellikle gece uyku sırasındaki

klirensi sağlaması bakımından önemlidir. Tükürük, hem yüksek miktarda bikarbonat ihtiva etmesi sayesinde özefagusa kaçan asidi nötralize etmekte hem de içerdiği epidermal büyüme faktörü (EGF-Epidermal Growth Factor) nedeniyle epitel rejenerasyonunu hızlandırmaktadır (14, 19, 21, 22).

Mukoza direnci

Özefagus mukozası hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleriyle reflünün oluşturacağı hasarlanmaya karşı direnç gösterir ve bu direnç mekanizmaları preepitelial, epitelial ve postepitelial olmak üzere üç ana grupta incelenebilir. Yapısal bir engel oluşturan epitel yüzeyindeki mukus-bikarbonat-su tabakası, hücre mebranı ve hücreler arasındaki sıkı bileşkeler (zonula okludens-zonula adherens) preepitelial savunma mekanizmaları olup H^+ iyonlarının intersellüler aralığa difüzyonuna engel olmak suretiyle etki gösterirler. Özefagusdaki preepitelyal defans mide ve duodenumdaki benzer yapıdan çok daha zayıftır. Preepitelyal defansın özefagusta zayıf oluşu luminal asiditenin direkt olarak yüzey epiteline ulaşması demektir ki bu da peptik ülserli hastaların aksine GÖRH da tedavide kullanılan ilaçların neden daha yüksek dozda ve daha sık aralıklarla alınması gerektiğini bir ölçüde açıklayabilir. Hücre içi ve hücre dışındaki tampon sistemleri (proteinler, HCO_3 , PO_4^{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 **epitelial** savunma sistemleridir. Mukoza için gerekli olan oksijen, HCO_3 ve diğer maddelerin mukozaya ulaşmasını ve H^+ , CO_2 ve diğer metabolik artıkların mukozadan uzaklaştırılmasını sağlayan mukozal kan akımını ise **postepitelial** defans sistemini oluşturur. Sigara, alkol, çok sıcak içecekler, yüksek oranda tuz ve baharat içeren hipertonic gıdalar, tetrasiklin, doksisisiklin, C vitamini, bifosfonatlar (alendronate) ve KCl gibi ilaçlar özefagus mukozasının aside direncini azaltabilirler (19-21).

Mide boşalım hızı

Teorik olarak, gecikmiş mide boşalımının gastroözefageal reflüyü artırabileceği düşünülebilir. Artan gastrik volüm TLESR sıklığını ve gastroözefageal basınç farkını artırarak gastroözefageal reflüyü artırabilir. Mide ve duodenum tümörleri, duodenuma dışardan bası yapabilecek tümörler, peptik striktüre yol açmış duodenum ülserleri ve şiddetli gastroparezide de tedaviye dirençli gastroözefageal reflünün bulunabileceği unutulmamalıdır (19, 20).

Reflü materyalinin toksisitesi

Özefagusa kaçan mide içeriğindeki zararlı maddeler arasında HCL, pepsin, konjuge ve nonkonjuge safra tuzları ve tripsin gibi pankreatik enzimler sayılabilir ancak bunlar içinde en önemlisi ve en zararlı olanı HCL dir. Yapılan çalışmalarda reflü materyali içindeki safra asidi miktarı ile özefajitin şiddeti arasında doğru bir ilişki bulunduğu, safra reflüsü belirgin olanlarda striktür ve Barrett metaplasisi gelişiminin daha sık olduğu anlaşılmıştır (double reflux - double trouble) (19-23).

Helicobacter pylori (Hp)

Duodenum ülserli hastalarda Hp eradikasyonu yapılmasından sonra GÖRH sıklığının arttığını, Barrett metaplasisi 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.

Hp enfeksiyonu ile GÖRH arasındaki olası ilişkiler kısaca aşağıdaki şekilde sıralanabilir (14, 22);

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 mide içi 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 basıncı 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.

-Özefagus mukozasında hasarlanma ve mukozanın aside duyarlı hale gelmesi;

Kardia ve distal özefagusta kolonize olabilen bakteri tarafından oluşturulan sitotoksinler, fosfolipaz ve amonyağın özefagus mukozasını asit etkisine duyarlı hale getirebileceği düşünülmüştür.

Tanısı:

GÖRH tanısı esas olarak semptomlara dayanır. Buna karşılık, semptomlar özefagus inflamasyonunun güvenilir göstergesi değildir; ayrıca mukoza hasarı olan hastalarda retrosternal yanma olmayabilir. GÖRH'nin klasik semptomları **'heartburn'** veya pirozis (pyrosis) olarak adlandırılan ve sternum arkasında duyulan yanma hissi ve daha seyrek olarak görülebilen regürjitasyondur. Pirozis genellikle yemek sonrası dönemlerde ve öne eğilmekle veya sırtüstü yatma ile artar ve antasit alımı ile şiddetini kaybeder. Bazı hastalar pirozisle birlikte ağızlarının tuzlu ve berrak bir sekresyonla dolduğundan şikayetçi olabilirler. **'Waterbrash'** olarak adlandırılan bu durumun özofagusa asit reflüsü sırasında refleks olarak tükürük sekresyonunun artmasından kaynaklandığı kabul edilmektedir.

Ağrılı yutma (odinofaji) şiddetli özefajiti olan hastalarda görülebilirse de infeksiyöz özefajitlerde ve ilaçlara bağlı özefajitte daha sık rastlanan bir bulgudur. Yutma zorluğu (disfaji) GÖRH'de seyrek görülen bir belirtidir.

Kanama seyrek olarak GÖRH'nin ilk bulgusu olabilirse de daha çok kronik gizli kan kaybı şeklindedir ve özellikle yaşlılarda demir eksikliği anemisine yol açabilir (24, 25).

Atipik semptomlar arasında üst solunum yollarına ait olanlar ve özellikle astım ve kronik öksürük en sık görülenlerdir. Pediatrik yaş gurubunda solunum yollarına ait semptomlar daha belirgin olabilir. Astımlı bir hastada reflü semptomları olduğunda, astım allerjik bir nedene bağlanamıyorsa, gece gelen astım krizleri belirginse ve hastada klasik astım tedavisine yeterli yanıt alınamıyorsa etyolojide GÖRH düşünülmelidir. GÖRH'nin astıma sebep olmasında başlıca iki mekanizma suçlanmaktadır; Bunlardan mikro aspirasyon teorisine göre özefagusa kaçan reflü materyalinin aspirasyonu sonucunda oluşan irritasyon astım krizlerine sebep olmaktadır. Diğer teoriye göre ise reflü oluştuğunda özefagusdaki

irritasyonun embriyolojik olarak özefagus gibi ön barsaktan oluşmuş olan bronşlarda refleks yolla spazm ve sekresyon artışına sebep olması ve bu şekilde astım krizini başlatmasıdır.

GÖRH da rastlanabilecek diğer bir atipik semptom da non-kardiak göğüs ağrısıdır (**Non-cardiac chest pain**). Anjina pectoris tipinde ağrı tanımlayan hastaların %25-30 kadarında göğüs ağrısını açıklayacak bir sebep bulunamaz ve bu hastaların yarısına yakın bir kısmında ağrıdan GÖR veya özefagusun motor fonksiyon bozukluğu sorumludur (12, 26, 27)

Tablo:2.2.1. GÖRH SEMPTOMLARI

Tipik semptomlar

- Retrosternal yanma
- Regürjitasyon

Gastrointestinal semptomlar

- Bulantı
- Mide ağrısı
- Şişkinlik
- Gaz

Pulmoner semptomlar

- Göğüs ağrısı
- Astım
- Öksürük
- Hışırtı
- Aspirasyon pnömonisi
- İnterstisyel fibrozis

Oral semptomlar

- Diş çürümesi
- Dişeti iltihabı
- Ağız kokusu
- Tükürük artışı

Boğaz semptomları

- Boğaz ağrısı
- Ses kısıklığı
- Larenjit
- Kulak ağrısı

Ağır hastalığı gösteren bulgular

- Disfaji (yutma güçlüğü)
- Odinofaji (ağrılı yutma)
- Özefagus mukozasının kanaması
- Tıkanma atakları
- Kilo kaybı

Non-kardiyak göğüs ağrısı

Bugünkü bilgilerimize göre GÖRH nı üç ana guruba ayırmak mümkündür;

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

2- Endoskopik bulguları olan GÖRH (erosive gastroesophageal reflux disease, E-GERD).

3- Distal özefagus mukozasında metaplazik değişikliklerle (Barrett) birlikte olan GÖRH (M-GERD), (13,15,16,28).

GÖRH, mukoza hasarının boyutuna göre sınıflandırılabilir. GÖRH' nin ilerlemesini evrelemek amacıyla ensık kullanılan sistemler Savvary –Miller, Los Angeles ve MUSE sınıflandırma sistemleridir (29, 30). Mukoza hasarının boyutu, tedavi seçiminde temel belirleyicidir.

Tablo2.2.2. : LOS ANGELES SINIFLAMASI

DERECE	MUKOZA HASARININ BOYUTU
DERECE O	Mukoza yırtığı yok
DERECE A	Mukoza kıvrımlarına sınırlı, <5mm uzunluğunda en az bir mukoza yırtığı
DERECE B	Mukoza kıvrımlarına sınırlı, >5mm uzunluğunda en az bir mukoza yırtığı
DERECE C	İki ya da daha fazla sayıda mukoza kıvrımının tepesi arasında devam eden, ancak çepeçevre olmayan en az bir mukoza yırtığı
DERECE D	Çepeçevre mukoza yırtığı

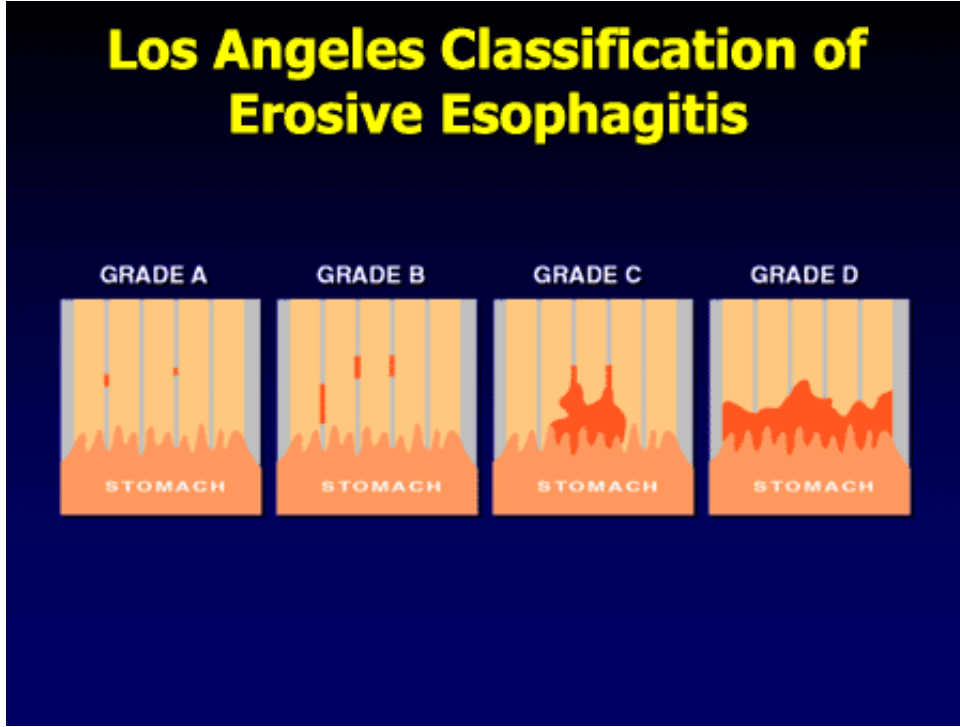
Tablo 2.2.3. MUSE sınıflaması; M:Metaplazi, U:Ülserasyon, S:Striktür, E:Erozyonlar

	Grade 0	Grade 1(hafif)	Grade 2 (orta)	Grade 3 (şiddetli)
Metaplazi	Yok	İzole adacıklar şeklinde	Non- sirküler	Çepeçevre
Ülser	Yok	1 adet bileşkede	Barrett ülseri	2 ya da daha çok
Striktür	Yok	> 9 mm	< 9 mm	Darlık ve kısa özefagus
Erozyon	Yok	Sadece bir hatta (longitudinal)	2 den fazla hatta	Çepeçevre

Tablo2.2.4. : SAVVARY –MİLLER SINIFLAMASI

DERECE	MUKOZA HASARININ BOYUTU
DERECE 0	Normal özefagus mukozası
DERECE I	Eritem ya da ödem
DERECE II	İzole, yuvarlak ya da lineer erozyonlar
DERECE III	Birleşmiş erozyonlar ya da derin ülserasyon
DERECE IV (KOMPLİKASYONLU GÖRH)	Birleşmiş erozyonlar ve derin ülserasyon, darlık ve/veya Barrett özefagusu

Şekil 1. Los Angeles sınıflandırması mikroskopik görünüm

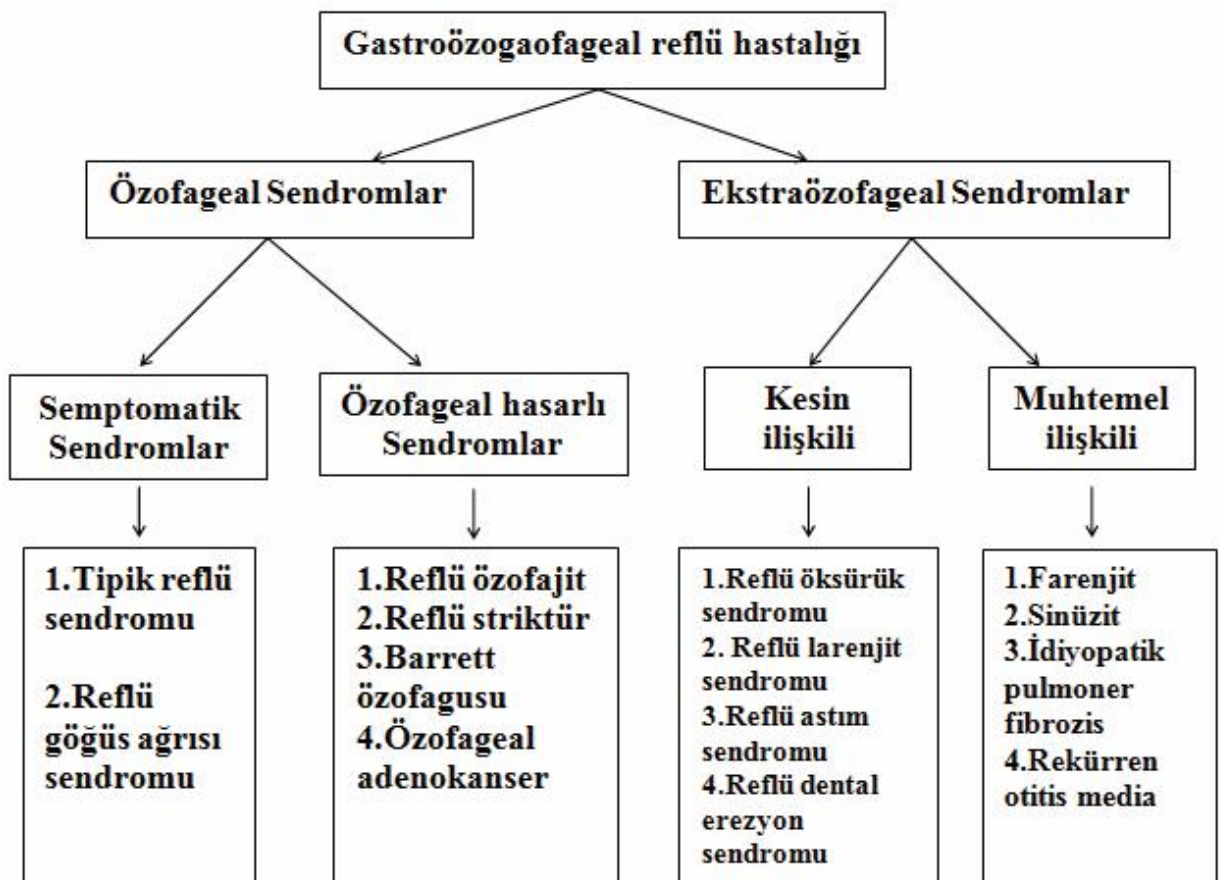


Şekil 2. Los Angeles sınıflaması endoskopik görünüm



Günümüzde Montreal sınıflamasına göre “GÖRH, mide içeriğinin özofagusa reflüsü, rahatsız edici semptomlara ve/veya komplikasyonlara neden olduğu zaman gelişen bir hastalıktır” diye tanımlanmaktadır. Montreal tanımlamasına göre haftada iki gün yada daha sık hafif, yada haftada bir gün orta şiddetli derecede semptomu olanlarda GÖRH tanısı konulmalıdır (29, 30).

Şekil-3 Montreal tanımlamasına göre GÖRH spektrumu



GÖRH'nin erken histopatolojik bulguları nelerdir?

Reflü özefajitinin en erken histolojik bulgusu özefagus epitelinde intersellüler aralıkların genişlemesidir ve ancak elektron mikroskopu ile tesbit edilebilir. Bu durum GÖRH'da özefagus epitelinde H⁺ iyonuna karşı parasellüler geçirgenliğin arttığını gösteren bir bulgudur. Işık mikroskopu ile saptanabilen erken bulgular ise özefagus epitelde bazal tabakada hiperplazi, papillalarda uzama ve hafif eozinofil infiltrasyonudur. Özefajitin şiddeti arttıkça inflamasyonun diğer bulguları olan ödem, polimorf nükleer ve eozinofil hücre

infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ekstrasvazasyon, 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 özefajiti** düşündürmelidir. Kronik vakalarda ise mononükleer hücre infiltrasyonu (makrofajlar) ve fibroblast proliferasyonu dikkat çeken histolojik bulgulardır (23, 24).

Teşhis:

Dikkatle alınan bir **anamnezle** tipik semptomları olan hastalarda GÖRH tanısı kolaylıkla konulabilir. Hastanın semptomlarının reflüye yönelik bir tedavi ile kısa sürede düzelmesi de teşhiste kullanılabilecek diğer bir yöntemdir (Test tedavisi). 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 (17, 31).

Endoskopi özofagus mukozasının direkt olarak görülmesine ve gerektiğinde histopatolojik inceleme için doku örneği alınmasına imkan vermesi nedeniyle GÖRH teşhisinde en sık kullanılan yöntemdir. Semptomatik GÖRH hastalarında endoskopide özefajit bulguları olmayabilir (%60-70), bu taktirde kardioözefageal bileşkenin 3-5 cm proksimalinden biyopsiler alınarak özofagus mukozasının reflünün erken mikroskopik bulguları yönünden incelenmesi tanıda yardımcı olur.

Baryumlu özefagus pasaj grafisinde gastroözefageal reflü, hiatal herni ve peptik darlık gibi bulgular görülebilir ancak özefajitin saptanmasındaki duyarlılığı endoskopiye göre düşüktür. GÖRH da baryumlu grafide görülebilecek nadir bir bulgu da ‘felinizasyon’ olarak adlandırılan, özofagus lümeninde ince testere dişi görünümündeki halkalanmalardır ve kedi özofagusuna benzediği için bu ad verilmiştir. Sirküler adale tabakasındaki aktivasyona ve hipertrofiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı görünüm eozinofilik özefajitte de bulunabilir.

GÖRH düşündüren semptomları olduğu halde endoskopide patolojik bulgu saptanmayan hastalarda teşhiste kullanılacak bir sonraki yöntem uzun süreli (24 veya 48 saat) **‘ambulator intraözefageal pH monitorizasyonu’** dur. Bu yöntemle alt özofagus sfinkterinin 5 cm ve 15-20 cm proksimaline yerleştirilen aside duyarlı sensörlerle özofagusun değişik seviyelerindeki pH ölçülerek kaydedilmekte ve daha sonra kompitür progamları vasıtasıyla değerlendirilmektedir. Bu amaçla Johnson ve DeMeester tarafından oluşturulan kriterler kullanılır. Bu kriterlere göre özofagusun aside maruz kaldığı toplam süre (pH<4), 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

özefagus içindeki pH'nın 4 veya üzerinde (pH 6-7) olması gerekir ve pH'nın 4 ün altına düşmesi reflü epizodu olarak kabul edilir. Normal bir insanda 24 saatlik sürede özefagus 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.

Normalde safra tuzlarının mide suyundaki konsantrasyonu 0.05-0.5mM/L arasında değişebilen ve toksik olmayan seviyelerdedir. Özefagus mukozası için sitotoksik olan seviyeler 5mM/L ve üzeridir. Bununla birlikte toksik olmayan dozlardaki safra tuzları asidik pH da özefagus epiteli içinde birikerek sitotoksik konsantrasyona ulaşabilirler. Mide ve özefagusda safra asidi ve bilirubin varlığının kalitatif ve kantitatif olarak ölçümüne olanak sağlayan ambulator tekniklerin (**Bilitec**) kullanılmasıyla bu konudaki bilgiler giderek artmaktadır (19, 29)

Özefageal impedans GÖRH tanısında kullanılabilecek bir diğer testtir. Impedans monitorizasyonu sırasına özefagusda proksimalden distale veya distalden proksimale doğru olan bütün hareketler, özefagus içindeki muhtevanın cinsi (katı veya sıvı gıda veya hava yutulması gibi) ve pH sı ölçülebildiğinden reflünün cinsi (asit veya alkalen), yönü ve reflü- semptom ilişkisi hakkında daha doğru ve ayrıntılı bilgi edinmek mümkün olmaktadır. Bu testin kullanılmaya başlamasıyla asit supresiv tedaviye dirençli reflü hastalarının ancak %20 sinde semptomların asit reflüsü atakları ile birlikte olduğu, %40'ında asit olmayan reflü saptanırken %40'ında da reflü veya semptom-reflü ilişkisi bulunmadığı görülmüştür (32, 33, 34).

Bernstein testinde (Asit perfüzyon testi) nazal yoldan orta özefagusa dakikada 1ml hızla 0.1 N HCl verilir ve semptomların ortaya çıkıp çıkmadığı değerlendirilir. Asit perfüzyonu ile ağrı oluşması ve daha sonra bu ağrıyı serum fizyolojik perfüzyonu ile kaybolması testin pozitif olduğunu gösterir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü %80 civarında olup negatif bulunması GÖRH olmadığını göstermez (22, 35).

Özefageal manometri GÖRH tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Manometride alt özefagus sfinkter basıncının 10mmHg altında seyretmesi ve peristaltik dalga şiddetinin 30mmHg ve altında olması reflü potansiyelini göstermesi bakımından anlamlıdır (inefektif özefagus). Anti reflü cerrahi uygulanacak olan hastalarda cerrahi öncesinde özefagus fonksiyonlarının belirlenmesi bakımından mutlaka yapılması gerekir. Son yıllarda

pH metrik ve manometrik ölçümleri aynı anda yapabilen ambulator sistemler kullanılmaya başlanmıştır (14, 19, 35).

Ayrırcı tanı:

GÖRH'nin semptomları, infeksiyöz ajanlar, ilaçlar ve kimyasal maddelerle veya radyoterapi sonrasında oluşan özefajitler, Crohn hastalığı, Behçet veya graft versus host hastalığı gibi diğer başka hastalıklarda oluşabilecek özefajitler, eozinofilik özefajit, peptik ülser, fonksiyonel dispepsi, özefagusun motor fonksiyon bozuklukları, safra kesesi hastalıkları ve angina pektorisle karışabilir. Ayrıntılı ve dikkatli bir anamnez genelde yeterli olmakla birlikte bazı hastalarda endoskopi, pH monitorizasyonu, impedans monitorizasyonu, özefagus manometrisi, eforlu EKG ve koroner anjiyografi gibi ilave bazı ilave teşhis yöntemlerin kullanılması gerekebilir.

Komplikasyonlar:

GÖRH nadiren ölüme yol açar (yıllık mortalite oranının yaklaşık 100.000 hastada 1 olduğu tahmin edilmektedir). (13) buna karşılık, yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olabilir. Bazı hastalarda, GÖRH semptomları ağır olabilir ve potansiyel olarak yaşam boyu sürer; bu da, hastalarda normal işlevlerin ve sağlığın belirgin biçimde bozulmasına yol açar (20, 36, 37). Dahası, GÖRH tedavi edilmezse ya da tedavi yetersizse, yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar arasında şunlar sayılabilir:

- Özefagus erozyonu
- Özefagus ülserasyonu
- Özefagus kanaması
- Özefagus darlığı (olasılıkla dilatasyon gerektiren yutma güçlüğüne yol açar)
- Mide içeriğinin aspirasyonu (solunumla ilgili sorunlara yol açar)
- Barrett özefagusu (normal epitelin yerini, özefagus kanserinin potansiyel öncüsü olan anormal silindirik epitel alır) (38)

Tedavi:

GÖRH tedavisinin amaçları:

- Semptomları önlemek ya da azaltmak
- Özefagustaki hasarı iyileştirmek
- Komplikasyonları tedavi etmek ve önlemek
- Nüksleri önlemektir.

GÖRH tedavisini dört başlık altında inceleyebiliriz.

1. Yaşam tarzı değişikliği
2. Farmakolojik tedavi
3. Antireflü cerrahi
4. Endoskopik tedavi

Yaşam tarzı değişikliği:

Yaşam tarzı değişikliğinin GÖRH tedavisinde tek başına etkili olduğuna dair pek az kanıt bulunmakla birlikte(48), bunlar ilaç tedavisine yardımcı olarak her zaman önerilebilir. GÖRH' li hastalara önerilebilecek yaşam tarzı değişiklikleri arasında şunlar sayılabilir.

- Sigarayı bırakmak
- Alkol tüketimini azaltmak
- Kilo vermek
- Sıkı giysiler giymekten kaçınmak
- Yatağın baş kısmını yükseltmek
- Öğünlerde az yemek
- AÖS (alt özefajiyal sfinkter) basıncını düşüren yiyeceklerde kaçınmak (örneğin; kızartmalar, yağlı ya da baharatlı besinler, çikolata, kahve, çay)
- Özefagus mukozasını irrite edebilecek besinlerden kaçınmak (örneğin ; narenciye, kahve, domates)
- Yemekten sonra 2-3 saat yatmamak

Farmakolojik tedavi:

GÖRH'nin tedavisi için bir grup farmakolojik tedavi seçeneği bulunmaktadır. İlaç seçimi (uygun yaşam tarzı değişiklikleri önerileriyle birlikte), hastalığın ağırlık tedavisine ve tedavi maliyetine bağlıdır. Hafif GÖRH semptomları olan hastalar genellikle antasidler, reflü baskılayıcılar ya da histamin reseptör antagonistleri (H2RA'lar) ile tedavi edilebilirler. Orta dereceli GÖRH'si olan hastalar, uygulama dozu reçetede belirtilen H2RA ya da PPI'lar ile tedavi edilirken, daha ağır, komplikasyonlu, dirençli ya da yineleyen GÖRH olgularında PPI kullanılmalıdır (39, 40).

Antasitler hızlı bir semptomatik düzelme sağlamakla birlikte genellikle bol miktarda 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). Aljinik asit tükürükteki bikarbonat ile reaksiyona girerek visküz bir yapıya dönüşerek mide içeriği üzerinde bir tabaka oluşturur ve böylece reflü anında mide içeriğinin özefagusa geçmesine engel olur. Özellikle gebelerdeki reflünün semptomatik tedavisinde yararlı olmaktadır.

Mide asit sekresyonunun baskılanması GÖRH tedavisinde en önemli basamaklardan biridir. Bu amaçla hafif şiddetteki GÖR vakalarının tedavisinde tercih edilebilecek ilaç gurubu **H2 reseptör blokerleri** olabilir (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 (>14 gün) tolerans gelişebildiğinden ilacın etkisi azalabilir. H2 reseptör blokerleri midede gece açlık salgısını daha iyi baskıladıklarından gece reflü semptomları ile uyanan hastalarda (**nocturnal acid breakthrough**) yatmadan önce alınmaları faydalı olmaktadır (14, 21, 22, 41).

Orta şiddette ve şiddetli GÖRHda kullanılması gereken ilaç gurubu **proton pompası inhibitörleridir** (PPI). (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol vb.). Plazma yarılanma ömürleri 1-2 saat kadardır ve tedaviye başlandıktan 2-3 gün sonra maksimum etkileri ortaya çıkmaya başlar. İlacın kesilmesinden sonra etkisinin tamamıyla ortadan kalkması için 4-7 gün gerekmektedir. Etki etmeleri için parietal hücrede aktive olmuş H⁺,K⁺-ATP ase gerektiğinden yemek sonrasında uyarılmış asit sekresyonunu baskırlar ve bu nedenle yemekten 30-45 dk. önce alınmaları tavsiye edilir. Bu ilaçlar mide asit sekresyonunu güçlü bir şekilde (>% 85) baskırlar 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 sağlanabilmektedir.

Gelecekte kullanılması düşünülen Tenetaprazol gibi yeni PPI leri daha güçlü ve uzun süreli etkileri nedeniyle (plazma yarılanma ömrü 7-11 saat) asit baskılayıcı tedavide daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlayacaktır. Yeni kullanılmaya başlanan diğer bir PPI türü '**hızlı salınımlı PPI**' leridir (IR-Omeprazol, immediate release omeprazol). Bu ilaçlar alındıktan sonra 30dk içinde mide pH sın 6 nın üzerine çıkarabilmekte ve hızlı bir semptomatik düzelme sağlayabilmektedir. Asit supresiv tedavide gelecekte kullanılması düşünülen diğer bir ilaç gurubu da '**kompetitif potasyum kanal blokerleri**'dir (Revaprazan ve Soraprazan). Bu ilaçlar H⁺,K⁺-ATP ase ın potasyum taşıyıcı bölgesine kompetitif olarak bağlanarak etki gösterirler ve PPI lerinin aksine maksimum etkileri alınan ilk dozdan sonra ortaya çıkar. PPI

den farklı olarak etki süreleri plazma yarılanma ömürleriyle orantılıdır ve ilacın kesilmesi ile antisekretuar etki saatler içinde sona ermektedir (42).

Prokinetiklerin teorik olarak alt özefagus sfinkter (AÖS) basıncını artırarak, özefagusda peristaltik aktiviyeyi kuvvetlendirerek ve mide boşalmasını hızlandırarak GÖRH'nün azalmasına katkıda bulunabilecekleri düşünülürse de pratikte GÖRH tedavisindeki faydaları sınırlıdır. Prokinetik ilaçlardan hiçbirisi yalnız başlarına kullanıldıklarında distal özefagusdaki patolojik asit miktarını (pH 4 ün altında geçen süre) etkileyemediklerinden GÖRH'nin tedavisinde tek başlarına kullanımları fayda sağlayamamaktadır. Reflü semptomları ile birlikte bulantı şikayeti olan ve mide boşalımı gecikmiş olan hastalarda asit supresiv tedaviye ilave edilebilirler. Metoklopramid, domperidon ve sisaprid bu amaçla kullanılabilecek ilaçlardır. Metoklopramid merkezi sinir sistemine (MSS) geçebildiğinden halsizlik, baş dönmesi, konfüzyon ve Parkinson hastalığına benzer bir tablo oluşturabileceğinden uzun süreli kullanım için uygun değildir. Domperidon MSS'ne çok daha az miktarlarda geçtiğinden bu tür yan etkiler görülmez ancak hiperprolaktinemi yapabileceği unutulmamalıdır. Prokinetik ajanlar arasında AÖS basıncı ve özefagus peristaltizmi üzerinde en etkili olanı sisaprittir ancak QT mesafesini uzatarak ventriküler aritmilere yol açabildiğinden kullanımdan kaldırılmıştır. Özellikle makrolid gurubu antibiyotikler ve ketokonazole birlikte kullanıldığında toksisitesi artmaktadır.

Antireflü cerrahi:

Cerrahi girişim endikasyonunu koymak için;

- İlaç tedavisine yanıt vermeyenler
- İlaç tedavisine uyum sağlayamayanlar
- İlaç tedavisinin tolere edilemeyen yan etkilere yol açtığı hastalar
- Uzun süreli ilaç tedavisi istemeyenler
- 50 yaşın altında olup, gelecekteki ilaç tedavisinin uzun bir dönemi kapsadığı hastalar

cerrahi için hastaların 24 saatlik pH monitorizasyonu ile kanıtlanmış reflüsü ya da endoskopide gösterilmiş özefajiti olmalıdır (43).

GÖRH' de en yaygın kullanılan cerrahi tekniği funduplikasyondur. Bu işlem mide fundusunun alt özefagus çevresinde sarılmasıdır; böylece mide fundusundaki basınç arttığında AÖS kapanırken, bunun bir valf etkisi göstermesi sağlanır.

Endoskopik tedavi:

Geliştirilmekte olan bazı endoskopik teknikler, gelecekte GÖRH ‘ de cerrahiye alternatif oluşturabilirler.

1- Radyofrekans enerji (Stretta yöntemi):

Endoskopi sırasında gastroözefageal 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.

2- EndoCinch (Endoskopik gastropласти):

Endoskopik yöntemle özofagogastrik bileşkeye bir çeşit dikiş koyularak bu bölgenin kese ağzı şeklinde büzülmesi ve mukozada ilave kıvrımlar oluşturulmasına yönelik bir tedavi şeklidir.

3- Alt özefagus sfinkterinin güçlendirilmesine yönelik yöntemler:

AÖS bölgesine pleksiglas mikrosfer veya etilen vinilalkol polimer (Enteryx) partikülleri gibi bazı maddelerin enjekte edilmesiyle sfinkter mekanizmasının güçlendirilmesine yönelik bir tedavi yöntemidir.

III) EOZİNOFİLİK ÖZEFAJİT:

Eozinofilik özefajit (EÖ), özefagusun izole eozinofilik inflamasyonudur. Semptomlar sıklıkla gastroözefageal reflünün semptomları ile karışır (44). Özefagusun eozinofilik infiltrasyonu ile ilgisi lamina propria değil, epitele odaklıdır. Bu normal squamöz epitel eozinofilden yoksundur, ama çeşitli hastalıklarda özefagiyal epitelin eozinofil infiltrasyonuna neden olur. Genelde özefagusun eozinofil infiltrasyonu extra özefagiyal etiyoloji (örneğin; parazitik enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, vaskülit, ilaçlar, hipereozinofilik sendrom) ya da özefagiyal hastalıklar (örneğin; GÖRH) birine sekonder olduğu düşünülebilir veya primer eozinofilik özefajite bağlı olabilir. Primer eozinofilik özefajit allerjik veya idiyopatik nedenlerden oluşur (45).

EÖ, erkeklerde daha fazla (%75) görülür (46). Daha sıklıkla pediatrik ve adolesan yaş grubunda görülmekle birlikte, son zamanlarda erişkinlerde görülme sıklığı artmıştır. EÖ, kesin prevalansı bilinmiyor, ancak ABD’ de görülme sıklığı Avrupa’dan daha fazla olduğu ileri sürülmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ, PATOGENEZ

EÖ, daha çok pediatrik popülasyonlar da incelenmiş ve sadece yakın zaman önce yetişkinler üzerindeki veriler elde edilebilmiştir. EÖ, yaşamın üçüncü ve dördüncü on yıllık dönemlerinde ortaya çıkabilir ve çeşitli araştırmalar bu hastalığın daha çok ergenlerde görüldüğünü ortaya koymaktadır (47, 48). Farklı ırklar ve etnik gruplar arasında, EÖ daha çok beyaz popülasyonda görülmüştür (49). Coğrafi dağıtım geniştir, artık sadece Amerika Birleşik Devletleri’nde değil, aynı zamanda Avrupa, Kanada, Brezilya, Japonya ve Avustralya’dan da vakalar bildirilmektedir (50). EÖ’nin gelişmiş uluslardaki baskınlığının etiyolojisi belirli değildir ve astım (51) gibi atopik hastalıkların artan sıklıkta görülmesinin sonucu da olabilir veya daha iyi raporlama ve veri toplamanın da bir sonucu olabilir.

Ayrıca, EÖ’nin disfajisi, yemek impaksiyonu veya GÖRH’i olan popülasyonlarda doğru şekilde teşhis edilmesinin geçmişte güç olması nedeniyle, çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar daha sonraları EÖ’nin bu semptomların primer sebebi olduğunu ortaya koymuştur (52, 53). Markowitz ve arkadaşları (54) başlangıçta GÖRH’den şüphelenen hastaların %15’inin aslında EÖ’ye sahip olduğunu göstermişlerdir. EÖ için, özefageal biyopsilerde > 20 eozinofil/HPF, normal özefageal pH değerleri ve proton pompa tedavisi (PPI)’ne tepkisizlik gibi katı diyagnostik kriterler kullanmışlardır.

Alerjenler, EÖ'nin etiyolojisinde önemli bir role sahiptir. Kelly ve arkadaşları (55) ilk önce yiyecek alerjenlerinin EÖ ile ilişkisini, fasılasız reflü semptomları sergileyen 10 çocuğa elemental bir diyet verdiklerinde ve semptomatik ve histolojik bir iyileşme gözlemlediklerinde göstermişlerdir. Bu, daha sonra, elemental veya altı yiyecek eliminasyonlu diyetin başarılı uygulamasını içeren farklı çalışmalarda desteklenmiştir (56). Aero-alerjenler de EÖ için diğer bir olası sebep teşkil etmektedir. Mishra ve arkadaşları (57) solunan alerjenler ve eozinofillerin gastroentestinal enflamasyonda etiyolojik bir role sahip olduğunu göstermek için, murin bir model kullanmışlardır. Çeşitli çevresel alerjenlere karşı yüksek derecede atopi ve polisensitizasyon son zamanlarda EÖ hastalarında belgelenmiştir. Bu, sensitizasyonun kısmen solunan alerjenlere bir tepki olabileceğini önermektedir (58).

Ayrıca EÖ'nin gelişiminde ailevi bir kalıtım paterninin de rol oynadığı gösterilmiştir (59). Özofagus normalde eozinofiller içermez. Ancak gastroentestinal borunun geri kalan kısmında, embriyonal evreden başlayarak eozinofiller yer alır. Mishra ve arkadaşları (60) petid eotaxinin embriyo gelişimi sırasında gastroentestinal (GI) boruda eozinofil varlığını düzenlediğini göstermişlerdir. Ayrıca, eotaxin ve interleukin (IL)-5 ile düzenlenen akciğer ve özofagusta allerjik hipersensitivite tepkisi arasında bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir (57,61). Daha sonra, IL-13'ün EÖ'de temel bir rol oynadığı ortaya konmuştur (62). Eozinofiller özofagusa göç ettiğinde, kemoatraktanlar IL-3, IL-5 ve granulosit monosit-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) açığa çıkartırlar (63). Balatsinou ve arkadaşları (64) antikonvülsan hipersensitivite sendromu olan iki hastada EÖ gözlemlemişlerdir, burada carbamazepini durdurduktan sonra endoskopik görünümün tersine çevrildiğini görmüşlerdir. Bu da, oral ajanların da patojenezde bir role sahip olabileceği anlamına gelmektedir. Polenlerde bir ilişki de daha önce belirtilmiştir (65).

EÖ'de predominat olarak görülen disfaji, hem organik hem de organik olmayan hastalıklara (yani motilite) bağlanmıştır. Nurko ve arkadaşları (66) daha önceki çalışmalarda dismotilitenin farklı sebepleri olarak önerilen sebepleri incelemişlerdir ve bunlar arasında eozinofilin aracılık ettiği artmış fibroblast kontraksiyonu, axonal nekroz ve kolinergik yol interferansı da vardır –ki bunların tümü özofageal dismotiliteye katkıda bulunur.

KLİNİK ÖZELLİKLER

EÖ genellikle birçok semptomun bir arada gözlemlenmesiyle ortaya çıkar. Bunun sebebi kısmen kronik bir hastalık olmasıdır kısmen de semptomlar ortaya çıkmadan önce mukoza ve submukozanın inflamatuvar olarak gradüel olarak yer almasındandır (67) Ancak, yemek impaksiyonlarında görüldüğü gibi akut olarak da gözlemlenebilir (67). En çok

rastlanan semptomlar disfajidir (67, 68). Ancak bulantı, kusma, mide yanması, göğüs ağrısı ve karın ağrısı gibi diğer semptomlar da ortaya çıkabilir. Özofageal dismotilite olabileceğine ilişkin semptomlar özofagusun müsküler katmanlarının yer alabileceğini belirtebilir(69). Zaman zaman, EÖ'nin ortaya çıkması, hastalar çiğneme alışkanlıklarını adapte ettiklerinde, yiyecekleri daha yavaş yemeye başladıklarında ve katı yiyecekleri sıvı ile yediklerinde ve böylece semptomları azalttıklarında daha sinsi bir şekilde gözlemlenir ve tanıda gecikmeye sebep olur (70). Oldukça sık olarak hastalar ilaveten, astım (71), allerji veya atopik dermatit semptomları gösterebilmektedir. Dauer ve arkadaşları (72) ve Orenstein ve arkadaşları (73) nazal semptomların ve rinosinüzitin EÖ hastalarının dörtte birinde var olduğunu belirlemişlerdir. Larengeal semptomlar arasında ses kısıklığı, öksürük, krup hastalığı ve uyku sırasında nefes alma güçlüğü yer almaktadır(74). Ferguson ve Foxx-Orenstein, klinik belirtileri yaş gruplarına göre bölmüşlerdir. Bu nedenle, beslenme bozuklukları ve büyüme eksikliği temelde 2 yaşından küçük çocuklarda görülmüştür; kusma, karın ağrısı ve reflü 12 yaşa kadar olan pediatrik çocuklarda görülmüştür; buna karşın yetişkinler genelde disfaji ve yemek impaksiyonları sergilemektedir (75). (Tablo 2.3.1)

Tablo 2.3.1. Ezinofilik özefajitin klinik prezentasyonu

Gastrointestinal semptomlar	Diğer semptomlar
Disfaji	Göğüs ağrısı
Gıda sıkışması	Rinit
Bulantı ve Kusma	Astma
Heartburn	Allerjiler
Karın ağrısı	Atopik dermatit
Beslenme bozukluğu (pediatrik)	Ses kısıklığı
Başarısızlık (pediatrik)	Krup, öksürük
	Uykuda solunum bozukluğu

Endoskopik olarak, bulgular sinsi olabilse de normal görünümlü bir özofagus, genellikle EÖ tanısı ile uyumsuzdur (76). EÖ mevcudiyetine işaret eden tipik bulgular arasında subepitelyal vasküler paternin azalmasını (38), özofagusun tüm uzunluğu boyunca uzanabilecek linear çizgi oluşumunu (79), ezinofil veya apse veya daralmalardan (76) oluşan yüzeyel eksüda bulunmaktadır. Ülserasyon ima eden mukozal değişikliklerin varlığı, genellikle, kendi başına veya EÖ ile birlikte peptik yaralanma anlamına gelebilir (79). Ayrıca Schatzki halkası da daha önceleri EÖ (80) ile ilişkili bulunmuştur, ancak en önemli

özelliklerden ve en sık rastlanan paternlerden biri, yığılmış dairesel felinizaasyon halkalarıdır (79), bu şekilde adlandırılmalarının nedeni kedi özofagusundaki varlıklarıdır. Bunların, lamina propriyası ve eozinofilleri stimüle eden araçların sebep olduğu dermal papiller fibrozis nedeniyle veya eozinofillerin kendilerinin etkisi nedeniyle oluştukları düşünülmektedir. Daha önceleri, Vasilopoulos ve Shaker, EÖ hastalarında disfajinin temel sebebi olarak küçük kalibreli bir özofagus tanımı yapmışlardır (81). Özofagusun düzgün, dağınık bir şekilde dar lümeneye sahip olduğu baryum özofagogram veya özofagoskopide görülmüştür. EÖ hastalarında ayrıca yemek impaksiyonları da oldukça sık görülmektedir. Fox ve arkadaşları (79) bu yemek impaksiyonlarının daralmalar nedeniyle veya temelde yatan bir enflamasyona sekonder olarak azalmış peristalsis nedeniyle oluştuğunu iddia etmişlerdir. Bu nedenle, yemek impaksiyonu olan hastalarda, EGD'nin ardından, erken tanı ve hastalığın tedavisi için biyopsi yapmak önemlidir. Tekrarlayıcı krup ve EÖ hastalarında havayolu endoskopi bulguları arasında dağınık laringeal ödem, vokal kord nodülleri ve laringeal ventriküler tıkanma yer almaktadır (74). (Tablo 2.3.2.)

Tablo 2.3.2. Eozinofilik özefajitin klinik belirtileri

Endoskopik bulgular

Damarsal yapılarda azalma

Mukozal çizgilenme

Kalın mukosa

Eksuda

Striktürler

Halkalar

Larinx ödemi, vokal kord nodülleri, laringeal ventrikülerin yok olması

Histolojik bulgular

Eozinofilik epitelin kalınlaşması

Anormal uzun papilla

Fibrotik lamina propria

Mikroabseler

Extrasellüler Eozinofilik granüller

Artmış extracellüler major basic protein (MBP)

Histopatolojik olarak, EÖ'nin özelliği, yüzeye yakın bir çizgide dizili çok sayıda intraepitelyal eozinofiller, anormal uzun papilla ve eozinofil içeren fibrotik lamina propriyası olan kalın bir epitelyum varlığıdır (83).

EÖ'den kaynaklanan komplikasyonlar hastalığın kendisine ait klinik belirtilere veya diyagnostik ve terapötik müdahalelere bağlanabilir. Akut yemek impaksiyonu hastaların hastaneye acil olarak başvurmalarının temel sebeplerinden biridir.

TANI

EÖ daima şu durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır: (1) yemek impaksiyonu öyküsü; (2) özellikle genç bireylerde ve atopi öyküsü olan hastalarda ısrarcı disfaji; veya (3) medikal tedaviye GÖRH refraktoris. Parazitik enfeksiyonlar, malignite, ilaca karşı aşırı hassasiyet, kollajen vasküler hastalıkları ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi eozinofilinin diğer sebepleri bertaraf edilmelidir (83). EÖ, temelde, klinikopatolojik bir durumdur ve bu nedenle hem semptomlar hem de patolojik tanı teşhisin ayrılmaz bir parçasını oluşturur. Birinci Gastrointestinal Eozinofilik Araştırma Sempozyumu (FIGERS) EÖ'ye ilişkin diyagnostik kriterleri hakkında kapsamlı bir takım kurallar ortaya atmıştır. Buna göre, normal gastrik ve duodenal biyopsi sonuçlarının mevcudiyetinde ≥ 15 /HPF eozinofil sayısı, EÖ tanısını güçlendirebilir. Aynı zamanda, EÖ'yi doğru teşhis edebilmek için 6-8 hafta boyunca günde iki kez PPI ile asit supresyonunun uygulanmasından sonra hastalara biyopsi yapılmalıdır veya negatif pH sonucuna sahip olmalıdırlar (84). Doku eozinofilisinin heterojen yapısını hesaba katabilmek için en az beş biyopsi ve tercihen hem proksimal hem de distal özofagustan biyopsi alınmalıdır (68, 85) (Tablo 2.3.3.).

Tablo 2.3.3. Eozinofilik özefajite ilişkin diyagnostik kurallar

Eozinofilik özefajit

	Medikal tedaviye dirençli GÖRH
Semptomlar (erişkin)	Disfaji Gıda tıkanması Retrosternal göğüs ağrısı Mukozal çizgilenme
endoskopik	Exudalar Özefagus lümeninde daralma halkalar Özefagus biyopsisinde ≥ 15 eozinofil/HPF
histolojik	Biyopsilerin 6-8 haftalık günlük 2 defa PPI tedavisi sonrası Veya negatif pH metre sonra alınması Diğer GİS yolunda normal biyopsi alınması

EÖ'nin, primer olarak, bir TH2 enflamatuvar süreci olduğu ve buna muhtemelen allerjik bir ilişkinin de eşlik ettiği düşünülmektedir ve bu şekilde, tanı aynı zamanda, degranülasyon ürünleri ile interlökinler, eotaksin ve eozinofiller üzerinde yoğunlaşır.

TEDAVİ

EÖ tedavisi farklı nedenlerden dolayı komplikedir. EÖ hastaları için tedavi modaliteleri arasında farmakolojik, endoskopik ve diyet müdahaleleri bulunmaktadır ve bunlar tek başlarına veya bir arada kullanılabilir. Klinikopatolojik olarak, EÖ, özefageal eozinofilyayı içerir ve özefageal eozinofilyanın diğer sebeplerinin, enflamatuvar bağırsak hastalığı, parazitik enfeksiyon ve GÖRH gibi, bertaraf edilmesi gerekmektedir (86).

Diyet tedavisi:

Bir veya birçok gıdanın eliminasyonu veya hariç bırakılmasını kapsayan diyet allerji çalışmalarının tamamından sonra ortaya konulmuştur. Asıl amaç, hastaların semptomlarına yanıt alınan, özefagusta eozinofilik infiltrasyonun görüldüğü ve sensitize hastaların gıda ve çevresel alerjenlerin her ikisi ile ilişkili olası bulguları ortaya çıkarmaktır.

Pediyatrik popülasyondan oluşan çalışmalar amino asitli elemental diyetle yapılmıştır. Multipl gıda allerjisi ile karakterize olgularda bu alternatif tedavi seçeneğidir, besin alımındaki yetersizlik nutrisyonel yetmezliğe yol açar. Elemental formula bazlı tedaviyi genellikle çocuklar tolere edemez.

Özofagusun eozinofillerle infiltrasyonu EÖ'nin karakteristik özelliğidir. EÖ'nin diğer allerjik rahatsızlıklar ile yakın ilişkisi nedeniyle, öngörülen alerjenlerden sakınmak EÖ hastalarında eliminasyon diyeti uygulamasının gerekçesidir. Elemental diyet, katı yiyecekler yerine besinsel olarak tam element formülünün kullanıldığı bir diyettir. Protein kaynağı tamamen sentetik amino asitlerden (87) oluşur. Eliminasyon diyeti ise, bir kişinin günlük diyetinden olası yemek alerjenlerinin çıkartılmasını öngörür.

Asit supresyonu:

GÖRH ile EÖ arasındaki ilişki henüz belirgin değildir. Isıracı reflü hastalığı özefageal eozinofiliye sebep olabilir veya EÖ sekonder GÖRH'e sebep olabilir (88) veya basitçe, her ikisi birlikte söz konusu olabilir (68). PPI'lar ile asit supresyonu GÖRH'in bertaraf edilmesine yardımcı olur çünkü EÖ PPI tedavisine yanıt vermeme özelliği ile tanımlanır (84). Bu tanımla ilgili çeşitli tartışmalar vardır. Çünkü Molina-Infante ve arkadaşları (90). PPI lara klinik yanıtın sessiz EÖ'yi tamamen bertaraf etmediğini göstermişlerdir. Ayrıca, patolojik EÖ tanısı bir hasta en az 4 hafta boyunca PPI tedavisi görmüş ise yapılmalıdır. EÖ hastalarında PPI kullanımının önemli bir rolü, özofagusun çok katmanlı olarak yer alması nedeniyle semptomatik rahatlama olması ve sekonder GÖRH olasılığıdır (86).

Sistemik steroidler:

Sistemik steroidler EÖ'nin yönetilmesinde etkilidir. Liacouras ve arkadaşları (90). EÖ tanısı konan 381 hasta üzerinde 10 yıl geriye dönük bir çalışma gerçekleştirmişler ve sistemik kortikosteroidlerin klinik semptomları ve özefageal histolojiyi önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermişlerdir. Maalesef, EÖ, steroidlerin bırakılmasından sonra tekrarlamıştır. Bu nedenle, bırakılmasından sonra yan etkiler ve nüks bunların EÖ yönetiminde kullanımını sınırlamaktadır.

Topikal steroidler:

Arora ve arkadaşları disfajisi olan 21 hastayı değerlendirmiş ve bunları oral fluticason ile tedavi etmişlerdir. Tüm hastalarda disfaji semptomu sona ermiştir ve bu semptomsuz dönem 4 ay devam etmiştir. Schaefer ve arkadaşları (91) oral prednison ile oral fluticasonu karşılaştırmış ve prednisonun fluticasondan daha fazla klinik avantaj sağlamadığını göstermiştir. Her iki tedavi grubunda da semptomların rahatlama ve histolojik iyileşme görülmüştür. Tedavinin kesilmesinden sonra her iki grupta da semptomlar kötüye gitmiştir, bu yüzden uzun vadeli bakım protokollerine ihtiyaç vardır. Yüksek sistemik yan etki riski ve bakım tedavisine olan ihtiyaç nedeniyle, topikal tedavi daha iyi bir seçenek olarak ortaya çıkabilir. Hali hazırda, EÖ için özel olarak geliştirilmiş bir steroid bulunmamaktadır. Aceves ve arkadaşları (92), budesonit viskiyöz süspansiyonu uygulamasından fayda gören ancak fluticasone uygulamasından fayda görmeyen iki çocuğun vakasını anlatmışlardır. Ancak, herhangi bir steroidin diğerine oranla tavsiye edilebilmesinden önce farklı topikal steroid etkinliğini, hazırlık yöntemlerini ve uzun vadeli bakım yöntemlerini belirlemek amacı ile çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

Leukotriene inhibitörleri:

Leukotrienler eozinofil kemoattraktanlarıdır ve bu nedenle engelleyici lökotriyenlerin eozinofilik göç ve akümülyasyon nedeniyle azalması beklenebilir. EÖ hastalarında leukotrien inhibitörlerinin kullanılmasının içerdiği riskler ve faydalar açısından daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Biyolojikler:

IL-5, eozinofil regülasyonunda rol oynayan bir sitokindir (93), ve bu nedenle, IL-5'in inhibe edilmesi eozinofil kaynaklı inflamasyonun azaltılmasında rol oynayabilir. Garrett ve arkadaşları (94), IL-5'e karşı humanize engelleyici monoklonal antikor olan mepolizumab kullanarak hipereozinofilik sendromu olan dört hasta üzerinde açık bir deneme gerçekleştirmişler ve bunun steroidden kaçınma özelliği ile etkili ve emniyetli olduğunu

göstermişlerdir. Bu sonuç daha sonra Stein ve arkadaşları (95) tarafından da desteklenmiştir ve anti-IL-5 EÖ hastalarında yeni bir umut vaat edici tedavi olarak görülmektedir.

İmünomodülatörler:

Netzer ve arkadaşları (96) kortikosteroid bağımlısı üç EÖ hastasını değerlendirmiş ve hepsinde azathioprine ve 6-mercaptopurine'in klinik ve histolojik remisyon sağladığını gözlemlemiştir.

Endoskopik dilatasyon:

EÖ, özofagusun derin katmanlarına uzanabilen eozinofilik infiltrasyon ile (84) ve bunu takip eden kronik inflamasyon ve bunun sonucunda oluşan subepitelyal fibrosis de dahil doku remodelingi ile karakterizedir (98). Endoskopik olarak, bu lüminal bir daralma, striktür oluşumu veya doku uyumunun azalması şeklinde ortaya çıkabilir (79), bu durumlarda, hastalar, tipik olarak, kronik disfaji veya yabancı cisim impaksiyonu sergileyebilir. Yemek impaksiyonu disfajinin en sık rastlanan sebeplerinden biridir ve derhal değerlendirme gerektiren bir alarm semptomu olarak görülür. İtme tekniği daha önceleri akut özefageal yemek impaksiyonunda savunulmuştur (98, 99). Son zamanlardaki raporlarda özefageal yemek impaksiyonu olan hastaların en az %50'sinde EÖ prevalansı olduğunu öne sürmektedir (100, 101).

3) MATERYAL ve METOD:

3.1. Olgu seçimi

Bu çalışma; Ocak 2009 ile Haziran 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran, gastroözefagiyal reflü şikayeti olan ve endoskopik işlemi kabul eden hastalar arasında yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmayı kabul eden hastalardan imzalı bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Çalışmaya katılan, 16 - 70 yaş arasında ve GÖRH şikayetleri olan hastalara on sorudan oluşan GÖRH semptomlarının derecesini belirleyen anket uygulandı. (Tablo 3.1.1.) Buna göre GÖRH semptomları olan 100 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 13 tanesi dışlama kriterlerine göre Tablo3.1.2. de gösterilen nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 3.1.1.GÖR Anket Formu

1)Heartburn (göğüs arkasında yanma) yakınmanız ne kadar şiddetli? 0: yakınma yok 1:yakınma var, rahatsız edici değil 2:yakınma var,rahatsız edici,fakat hergün değil 3:yakınmaları hergün rahatsız ediyor 4:yakınmaları günlük aktiviteleri etkiliyor 5:yakınmalar nedeniyle günlük aktiviteler yapılamıyor, yarım kalıyor
2) Sırt üstü yatarken heartburn (göğüs arkasında yanma) yakınmanız var mı? 0 1 2 3 4 5
3) Ayağa kalktığınızda heartburn (göğüs arkasında yanma) yakınmanız var mı? 0 1 2 3 4 5
4) Yemeklerden sonra heartburn (göğüs arkasında yanma) yakınmanız var mı? 0 1 2 3 4 5

5) Heartburn (göğüs arkasında yanma) yakınmanız yemek alışkanlığınızı değiştirmenizi gerektirdi mi?

0 1 2 3 4 5

6) Heartburn (göğüs arkasında yanma) sizi uykudan uyandırıyor mu?

0 1 2 3 4 5

7) Lokmaları yutarken güçlük çekiyor musunuz?

0 1 2 3 4 5

8) Lokmaları yutarken ağrı duyuyor musunuz ?

0 1 2 3 4 5

9) Gaz veya şişkinlik hissediyor musunuz ?

0 1 2 3 4 5

10) Eğer ilaç kullanıyorsanız günlük hayatınızı etkiliyor mu?

0 1 2 3 4 5

Tablo 3.1.2 Çalışmada Uygulanan Dışlanma Kriterleri

• Endoskopik işlem esnasında özefagusta başka lezyon saptanan hastalar (barrett özefagus, özefagus ca....) • Reflü şikayeti haricinde başka gastrointestinal şikayeti olan hastalar (enflamatuvar barsak hastalığı...)	• Endoskopik işlem esnasında özefagus haricinde başka lezyonu olan hastaları (malignite, gastrik lezyon, duodenal lezyon....vb) • Endoskopik işlemi tolere edemeyen hastalar
---	---

Çalışmamızda; 2 hasta işlemi tolere edemediği için, 2 hastanın özefagusunda başka lezyon olduğu için (1 barrett özefagus, 1 özefagus varisi), 1 hastada crohn hastalığı olduğu için, 8 hastada endoskopik işlem esnasında özefagus haricinde başka lezyonu olduğu için (3

gastrik lezyon, 2 duodenal lezyon, 3 hem gastrik hem de duodenal lezyon) çalışma dışı bırakıldı.

Geriye kalan toplam 87 hastanın endoskopik işlemi aynı ve tek gastroenterolog tarafından yapıldı. Hastalar işlemden 12 saat önce incelemenin tam yapılması ve olası komplikasyonların önlenmesi amacıyla aç bırakıldı. Üst özefagogastroduodenoskopik incelemede, her hastanın özefagus, mide ve duodenumu incelendi. Özefajit, Los Angeles Sınıflamasına göre değerlendirildi. Endoskopik inceleme tamamlanıp özefagustan çalışma için biyopsiler alındı. Alınan biyopsiler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Bilim Dalında incelemeye alındı. Alınan biyopsiler incelendiğinde her büyük büyütme alanındaki eozinofilik hücre sayısına göre değerlendirilip EÖ tanısı konulmaya çalışıldı. Hastaların özgeçmişleri sorgulanarak allerji öyküleri sorgulandı. Total Ig E düzeyi ve hemogram incelemesinde eozinofil sayı ve yüzdesi çalışılıp, EÖ ve allerjik hastalıklar arasındaki bağlantısı değerlendirilmeye çalışıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, alışkanlıkları (sigara, alkol, çay, kahve, ilaç), diyare, endoskopik görünüm ve biyopsi sonuçlarına göre gruplara ayrıldı.

3.2. İstatiksel Analiz

Çalışmaya alınan hastalar şikayetleri, endoskopik görünümleri ve biyopsi sonuçları karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilecek sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical package for social sciences) for Windows 16 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler, student's test; normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon normal dağılım gösterenlerde chi-square testi ve pearson correlation test, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman's Rho correlation test kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ standart sapma düzeyinde kabul edildi.

4) BULGULAR

Çalışmaya alınan 87 hasta mevcut reflü semptomlarına göre gruplara ayrıldı. 87 hastanın 12'sinde (% 14) çok hafif, 14'ünde (% 16) hafif ve 61'inde (% 70) orta düzeyde reflü semptomları mevcut idi.

Reflü semptomlarına göre gruplara ayrılan hastalarda; allerjik hastalık öyküsü, IgE düzeyi, diyare semptomu, ilaç kullanımı, eşlik eden hastalık, endoskopik görünüm, vücut kitle indexi, cinsiyet, yaş dağılımı ve çay, kahve, alkol ve sigara tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (tablo 4.1, tablo 4.2, tablo 4.3, tablo 4.4, tablo 4.5, tablo 4.6, tablo 4.7, tablo 4.8, tablo 4.9, tablo 4.10, tablo 4.11, tablo 4.12, tablo 4.13).

Reflü semptomu olan hastaların yapılan endoskopik biyopsilerinde çalışmamıza başlamadan önce tasarladığımız Eozinofilik Özafajit bulunma sıklığı çalışmaya alınan hiçbir hastada rastlanmadı. 87 hastanın 68'inde (%78,2) normal özefagus mukozası, 19'unda (%21,8) özefajit saptandı (tablo 4.14). Sayısal olarak normal biyopsi sonucu daha anlamlı görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,752$ idi.).

GÖR semptomu olan hastalardaki allerjik hastalık öyküsü sayısal anlamda önemli olarak görüldüğü halde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,17$). Tablo 4.1

Tablo 4.1 GÖR semptomları ve allerji öyküsü arasındaki ilişki

			ALERJİ		TOPLAM	p 0,17
			VAR	YOK		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	0	0	%0	
	ÇOK HAFİF	SAYI	12	2	14	
		YÜZDE	%85,7	%14,3	%100	
	HAFİF	SAYI	41	20	61	
		YÜZDE	%67,2	%32,8	%100	
	ORTA	SAYI	4	8	12	
		YÜZDE	%33,3	%67,7	%100	
	AĞIR	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	%0	% 0	%0	
	ÇOK AĞIR	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	%0	%0	%0	
TOPLAM		SAYI	57	30	87	
		YÜZDE	%65,5	%35,5	%100	

GÖR semptomu olan hastalardaki IgE düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,389$). Tablo 4.2

Tablo 4.2. GÖR semptomları ve IgE düzeyi arasındaki ilişki

			IgE		TOPLAM	p 0,389
			VAR	YOK		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	0	0	%0	
	ÇOK HAFİF	SAYI	7	7	14	
		YÜZDE	%50	%50	%100	
	HAFİF	SAYI	40	21	61	
		YÜZDE	%65,6	%34,4	%100	
	ORTA	SAYI	9	3	12	
		YÜZDE	%75	%25	%100	
	AĞIR	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	%0	% 0	%0	
	ÇOK AĞIR	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	%0	%0	%0	
TOPLAM		SAYI	56	31	87	
		YÜZDE	%64,4	%35,6	%100	

GÖR semptomu olan hastalardaki diyare arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,504). Tablo 4.3

Tablo 4.3. GÖR semptomları ve diyare arasındaki ilişki

			DİYARE		TOPLAM	p 0,504
			VAR	YOK		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	0	0	%0	
	ÇOK HAFİF	SAYI	11	3	14	
		YÜZDE	%78,6	%21,4	%100	
	HAFİF	SAYI	42	19	61	
		YÜZDE	%68,9	%31,1	%100	
	ORTA	SAYI	10	2	12	
		YÜZDE	%83,3	%16,7	%100	
	AĞIR	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	%0	% 0	%0	
ÇOK AĞIR	SAYI	0	0	0		
	YÜZDE	%0	%0	%0		
TOPLAM		SAYI	63	24	87	
		YÜZDE	%72,4	% 27,6	%100	

GÖR semptomu olan hastalardaki ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,779). Tablo 4.4

Tablo 4.4. GÖR semptomları ve ilaç kullanımı ilişkisi

			İLAÇ		TOPLAM	p
			ALMIYOR	ALİYOR		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	SAYI	0	0	0	0, 779
		YÜZDE	0	0	%0	
	ÇOK HAFİF	SAYI	12	2	14	
		YÜZDE	%85,7	%14,3	%100	
	HAFİF	SAYI	48	13	61	
		YÜZDE	%78,7	%21,3	%100	
	ORTA	SAYI	9	3	12	
		YÜZDE	%75	%25	%100	
	AĞIR	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	%0	% 0	%0	
TOPLAM	ÇOK AĞIR	SAYI	0	0	0	
		YÜZDE	%0	%0	%0	
		SAYI	69	18	87	
		YÜZDE	%79,3	% 20,7	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile ek hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0, 217). Tablo 4,5

Tablo 4.5. GÖR semptomları ve eşlik eden hastalık ilişkisi

		EŞLİK EDEN HASTALIK						TOPLAM	p
		HASTALIKSIZ	DM	HT	KVSH	DM+HT	DİĞER HASTALIKLAR		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	0	0	0	0	0	0	0	0, 217
		0	0	0	0	0	0	0	
	ÇOK HAFİF	13	1	0	0	0	0	0	
		%90,9	%7,1	0	0	0	0	%100	
	HAFİF	55	1	3	1	1	0	61	
		%90,2	%1,6	%4,9	%1,6	%1,6	0	%100	
	ORTA	10	0	0	0	2	0	12	
		%83,3	0	0	0	%16,7	0	%100	
	AĞIR	0	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	0	
TOPLAM	ÇOK AĞIR	0	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	0	
		78	2	3	1	3	0	87	
		%89,7	%2,3	%3,4	%1,1	%3,4	0	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile endoskopik görünümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0, 255). Tablo 4,6

Tablo 4.6. GÖR semptomları ve endoskopik görünüm ilişkisi

		ENDOSKOPIK GÖRÜNÜM					TOPLAM	p 0, 255
		NORMAL	GRADE A	GRADE B	GRADE C	GRADE D		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	
	ÇOK HAFİF	12	2	0	0	0	14	
		%85,7	%14,3	0	0	0	%100	
	HAFİF	36	13	10	2	0		
		%59	%21,3	%16,4	%3,3	0	%100	
	ORTA	9	0	2	1	0		
		%75	0	%16,7	%8,3	0	%100	
	AĞIR	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	
ÇOK AĞIR	0	0	0	0	0	0		
	0	0	0	0	0	0		
TOPLAM		57	15	12	3	0	87	
		%65,5	%17,2	%13,8	%3,4	0	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile endoskopik görünümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,791). Tablo 4.7

Tablo 4.7. GÖR semptomları ve beden kitle oranı arasındaki ilişki

			VÜCUD KİTLE ORANI				TOPLAM	p 0,791
			ZAYIF	NORMAL	KİLOLU	OBEZ		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	SAYI	0	0	0	0	0	
		YÜZDE	0	0	0	0	0	
	ÇOK HAFİF	SAYI	0	2	11	1	14	
		YÜZDE	0	%14,3	%78,6	%7,1	%100	
	HAFİF	SAYI	2	10	38	11	61	
		YÜZDE	%3,3	%16,4	%62,3	%18	%100	
	ORTA	SAYI	0	3	8	1	12	
		YÜZDE	0	%25	%66,7	%8,3	%100	
	AĞIR	SAYI	0	0	0	0	0	
		YÜZDE	0	0	0	0	0	
ÇOK AĞIR	SAYI	0	0	0	0	0		
	YÜZDE	0	0	0	0	0		
TOPLAM			2	15	57	13	87	
			%2,3	%17,6	%65,5	%14,9	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,133). Tablo 4.8

Tablo 4.8. GÖR semptomları ve cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNSİYET		TOPLAM	p 0,133
		KADIN	ERKEK		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	0	0	0	
		0	0	0	
	ÇOK HAFİF	4	10	14	
		%28,6	%71,4	%100	
	HAFİF	25	36	61	
		%41	%59	%100	
	ORTA	8	4	12	
		%66,7	%33,3	%100	
	AĞIR	0	0	0	
		0	0	0	
	ÇOK AĞIR	0	0	0	
		0	0	0	
TOPLAM		37	50	87	
		%42,5	%57,5	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0, 678). Tablo 4.9 Ancak hastaların kayda değer bir çoğunluğu 21-30 ve 31-40 yaşları arasında toplanmıştı.

Tablo 4.9. Yaş dağılımına göre reflü şikayetleri

		YAŞ ARALIĞI					TOPLAM	p
		<20	21-30	31-40	41-50	50+		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	0	0	0	0	0	0	0,678
		0	0	0	0	0	0	
		2	4	4	1	3	14	
	ÇOK HAFİF	%14,3	28,6	%28,6	%7,1	%21,4	%100	
		4	21	18	9	9	61	
	HAFİF	%6,6	34,4	%29,5	%14,8	%14,8	%100	
		0	7	2	2	1	12	
	ORTA	0	%53,3	%16,7	%16,7	%8,3	%100	
		0	0	0	0	0	0	
	AĞIR	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	
	ÇOK AĞIR	0	0	0	0	0	0	
0		0	0	0	0	0		
TOPLAM		6	32	24	12	13	87	
		%6,9	%36,8	%27,6	%13,8	%14,9	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile alkol tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0, 99). Tablo 4.10

Tablo 4.10. GÖR semptomları ve alkol tüketimi

		ALKOL		TOPLAM	P 0,99
		İÇMİYOR	İÇİYOR		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	0	0	0	
		0	0		
	ÇOK HAFİF	11	3	14	
		%78,6	%21,4	%100	
	HAFİF	57	4	61	
		%93,4	%6,6	%100	
	ORTA	12	0	12	
		%100	%0	%100	
	AĞIR	0	0	0	
		0	0	0	
ÇOK AĞIR	0	0	0		
	0	0	0		
TOPLAM		80	7	87	
		%92	%8	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile çay tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0, 937). Tablo 4.11

Tablo 4.11. Çay tüketimine göre GÖR septomları ilişkisi

		ÇAY TÜKETİMİ			TOPLAM	P 0,937
		İÇMİYOR	NORMAL	ÇOK FAZLA		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	0		0	0	
		0	0	0	0	
	ÇOK HAFİF	6	6	2	14	
		%42,9	% 42,9	%14,3	%100	
	HAFİF	27	23	11	61	
		%44,3	%37,7	% 18	%100	
	ORTA	6	5	1	12	
		%50	%41,7	%8,3	%100	
	AĞIR	0	0	0	0	
		0	0	0	0	
	ÇOK AĞIR	0	0	0	0	
		0	0	0	0	
TOPLAM		39	34	14	87	
		%44,8	% 39,1	% 16,1	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile kahve tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0, 710). Tablo 4.12

Tablo 4.12. Kahve tüketimi ve GÖR semptomları arasındaki ilişki

		KAHVE TÜKETİMİ			TOPLAM	P 0,710
		İÇMİYOR	NORMAL	AŞIRI KULANIM		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	0		0	0	
		0	0	0	0	
	ÇOK HAFİF	10	3	1	14	
		%71,4	%21,4	%7,1	%100	
	HAFİF	52	7	2	61	
		%85,2	% 11,5	% 3,3	%100	
	ORTA	10	2	0	12	
		%83,3	%16,2	%0	%100	
	AĞIR	0	0	0	0	
		0	0	0	0	
	ÇOK AĞIR	0	0	0	0	
		0	0	0	0	
TOPLAM		72	12	3	87	
		%82,8	%13,8	%3,4	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile sigara tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0, 436). Tablo 4.13

Tablo 4.13. Sigara tüketimi ve GÖR semptomları ilişkisi

		SİGARA TÜKETİMİ							TOPLAM	p
		İÇMİYOR	<10 P/Y	TOPLAM	<30 P/Y	<40 P/Y	<50 P/Y	>50 P/Y		
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	0		0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	ÇOK HAFİF	8	3	2	0	0	1	0	14	
		%57,1	%21,5	%14,3	0	0	%7,1	0	%100	
	HAFİF	43	7	4	5	1	1	0	61	
		%70,5	%11,5	%6,6	%8,2	%1,6	%1,6	0	%100	
	ORTA	6	4	2	0	0	0	0	12	
		%50	%33,3	%16,7	0	0	0	0	%100	
	AĞIR	0	0	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0		0	0	0	
	ÇOK AĞIR	0	0	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
TOPLAM		57	14	8	5	1	2	0	87	
		%65,5	%16,1	%9,2	%5,7	%1,1	%2,3	0	%100	

GÖR semptomu olan hastalar ile endoskopik biyopsi sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0, 752). Tablo 4.14

Tablo 4.14. GÖR semptomları ve biyopsi sonucu

		BİYOPSİ SONUCU			TOPLAM
		NORMAL ÖZEFAGUS	ÖZEFAJİT	EOZİNOFİLİK ÖZEFAJİT	
p=0,752					
REFLÜ SEMPTOMLARI	YOK	0	0	0	0
		0	0	0	0
	ÇOK HAFİF	10	4	0	14
		%71,4	%28,6	%0	%100
	HAFİF	48	13	0	61
		%78,7	%21,3	%0	%100
	ORTA	10	2	0	12
		%83,3	%16,7	%0	%100
	AĞIR	0	0	0	0
		%0	%0	%0	%0
ÇOK AĞIR	0	0	0	0	
	%0	%0	%0	%0	
TOPLAM		68	19	0	87
		%78,2	%21,8	%0	%100

5) TARTIŞMA:

Gastrointestinal kanalın tamamı bazı genel yapısal özellikler gösterir. Ortasında değişen çaplarda bir lümen içerir. Bu lümen dört ana tabakadan oluşan bir duvarla çevrilidir. İçten dışa doğru sırasıyla, mukoza, submukoza, muscularis ve seroza.

Özefagus müsküler bir borudur ve fonksiyonu yiyecekleri ağızdan mideye taşımaktır. Keratinleşmemiş çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Genellikle, sindirim kanalının geri kalan parçalarıyla aynı tabakları taşır. Submukozada mukus salgılayan küçük bez grupları, özofagus bezleri vardır.

Reflü özefajitinin en erken histolojik bulgusu özefagus epitelinde intersellüler aralıkların genişlemesidir ve ancak elektron mikroskobu ile tespit edilebilir. Bu durum GÖRH da özefagus epitelinde H⁺ iyonuna karşı parasellüler geçirgenliğin arttığını gösteren bir bulgudur. Işık mikroskobu ile saptanabilen erken bulgular ise özefagus epitelde bazal tabakada hiperplazi, papillalarda uzama ve hafif eozinofil infiltrasyonudur. Özefajitin şiddeti arttıkça inflamasyonun diğer bulguları olan ödem, polimorf nükleer ve eozinofil hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ekstrasvazasyon, 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 özefajiti** düşündürmelidir. Kronik vakalarda ise mononükleer hücre infiltrasyonu (makrofajlar) ve fibroblast proliferasyonu dikkat çeken histolojik bulgulardır (23, 24).

GÖRH oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen (toplumun yaklaşık %20 si) hastaların çoğu basit diyet değişiklikleriyle veya anti asitlerle sağladıkları geçici semptomatik düzelme nedeniyle hekime müracaat etmezler (16).

GÖRH, batı ülkelerindeki erişkin topluluğun % 20- 40 'ını etkileyen, sık rastlanan bir durumdur (16). ABD' de yapılan anketler, erişkinlerin % 36 - 44' ünün ayda en az bir kez retrosternal yanma hissettiğini, %7' sinin ise bu semptomu her gün yaşadığını göstermiştir (17 -18). Erişkinlerde GÖRH prevalansı yaşla birlikte artar; bu artış 40 yaşından sonra özellikle belirgindir. İngiltere'de yürütülen 11 yıl süreli bir çalışmada (104), özefajit tanısıyla 3. basamağa gönderilen hastaların oranı % 3'ten % 19'a yükselmiştir. Prevalanstaki bu artışın sebepleri arasında pratisyen hekimlerde GÖRH ile ilgili bilinçlenmenin artması , tanısal işlemlerdeki gelişmeler ve H. pylori enfeksiyonu prevalansındaki azalma sayılabilir (105).

Markowitz ve arkadaşları (54) başlangıçta GÖRH'den şüphelenilen hastaların %15'inin aslında EÖ'ye sahip olduğunu göstermişlerdir. EÖ için, özefageal biyopsilerde > 20 eozinofil/HPF, normal özefageal pH değerleri ve proton pompa tedavisi (PPI)'ne tepkisizlik gibi katı diyagnostik kriterler kullanmışlardır.

EÖ, daha çok pediyatrik popülasyonlarda incelenmiş ve sadece yakın zaman önce yetişkinler üzerindeki veriler elde edilebilmiştir. EÖ, yaşamın üçüncü ve dördüncü on yıllık dönemlerinde ortaya çıkabilir ve çeşitli araştırmalar bu hastalığın daha çok ergenlerde görüldüğünü ortaya koymaktadır (47, 48). Farklı ırklar ve etnik gruplar arasında, EÖ daha çok beyaz popülasyonda görülmüştür (49). Coğrafi dağılım geniştir, artık sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde değil, aynı zamanda Avrupa, Kanada, Brezilya, Japonya ve Avustralya'dan da vakalar bildirilmektedir (50). EÖ ' in gelişmiş uluslardaki baskınlığının etiyojisi belirli değildir ve astım(51) gibi atopik hastalıkların artan sıklıkta görülmesinin sonucu da olabilir veya daha iyi raporlama ve veri toplamanın da bir sonucu olabilir. Bu konuyu daha iyi araştırmak için, Cherian ve arkadaşları (102) 1995, 1999 ve 2004 yıllarında özefageal hastalıkları araştırılan batı Avustralyalı çocuklar üzerinde kör bir retrospektif araştırma gerçekleştirmiştir ve EÖ' in prevalansının bu dönemde 18 kat arttığını ortaya koymuştur. 74162 hasta üzerinde yapılan en yeni Amerikan çalışmasında, biyopsi ile üst endoskopi yapılan öznelere ulusal patoloji veri tabanları kullanılmıştır. Veriler, EÖ'nin predominant olarak erkeklerde görülen (74%) bir hastalık olduğunu ve her yaşta ortaya çıkabileceğini göstermiştir(2002–2006). Arasındaki çalışma döneminde, giderek artan oranda prevalans gözlemlenmiştir. Bunun prevalansta gerçekten doğru bir artışı mı yansıttığı yoksa doktorlar arasındaki bilincin artmış olmasından mı kaynaklandığı belirsizdir (104).

EÖ hastalarının yaklaşık % 70 'i şu anda veya geçmişte allerjik hastalık yaşamıştır veya gıdaların bir kısmına karşı cilt rahatsızlığı testi pozitif sonuç verir (46). EÖ hastalarının çok az bir bölümünde gıda yemek anafleksisi görülür ve klasik IgE kaynaklı mast hücre ve bazofil aktivasyonuna göre farklı mekanizmalara işaret etmesi dikkat çekicidir (46, 106). Özefagus normalde eozinofiller içermez. Ancak gastrointestinal borunun geri kalan kısmında, embriyonal evreden başlayarak eozinofiller yer alır. Mishra ve arkadaşları (60) petid eotaxinin embriyo gelişimi sırasında gastrointestinal (GI) boruda eozinofil varlığını düzenlediğini göstermişlerdir. Ayrıca, eotaxin ve interleukin (IL)-5 ile düzenlenen akciğer ve özofagusta allerjik hipersensitivite tepkisi arasında bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir (57,61). Daha sonra, IL-13'ün EÖ'de temel bir rol oynadığı ortaya konmuştur (62). Eozinofiller özefagusa göç ettiğinde, kemoatraktanlar IL-3, IL-5 ve granulosit monosit-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) açığa çıkartırlar (63). Balatsinou ve arkadaşları (64) antikonvülsan hipersensitivite sendromu olan iki hastada EÖ gözlemlenmişlerdir, burada carbamazepini durdurduktan sonra endoskopik görünümün tersine çevrildiğini görmüşlerdir. Bu da, oral ajanların da patojenezde bir role sahip olabileceği anlamına gelmektedir. Polenlerde bir ilişki de daha önce belirtilmiştir (65).

EÖ' in disfajisi, yemek impaksiyonu veya GÖRH'i olan popülasyonlarda doğru şekilde teşhis edilmesinin geçmişte güç olması nedeniyle, çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar daha sonraları EÖ' in bu semptomların primer sebebi olduğunu ortaya koymuştur (11, 53). Markowitz ve arkadaşları (10) başlangıçta GÖRH' den şüphelenilen hastaların %15'inin aslında EÖ' ye sahip olduğunu göstermişlerdir. EÖ için, özefageal biyopsilerde > 20 eozinofil/HPF, normal özefageal pH değerleri ve proton pompa tedavisi (PPI)'ne tepkisizlik gibi katı diyagnostik kriterler kullanmışlardır. Bu bulgular, klinik reflü benzeri semptomlar ve medikal tedaviye yanıt vermemeye devam ediyor ise, erken özefagogastroduodenoskopi (EGD) yapılması ve daha sonra özefageal biyopsiler yapılması yönünde diyagnostik yaklaşımımızı değiştirmek gerektiğini ortaya koyabilir. EÖ'de predominat olarak görülen disfaji, hem organik hem de organik olmayan hastalıklara (yani motilite) bağlanmıştır. Nurko ve arkadaşları (66) daha önceki çalışmalarda dismotilitenin farklı sebepleri olarak önerilen sebepleri incelemişlerdir ve bunlar arasında eozinofilin aracılık ettiği artmış fibroblast kontraksiyonu, axonal nekroz ve kolinerjik yol interferansı da vardır –ki bunların tümü özofageal dismotiliteye katkıda bulunur.

Alerjenler, EÖ' in etiyolojisinde önemli bir role sahiptir. Kelly ve arkadaşları (55) ilk önce yiyecek alerjenlerinin EÖ ile ilişkisini, fasılasız reflü semptomları sergileyen 10 çocuğa elemental bir diyet verdiklerinde ve semptomatik ve histolojik bir iyileşme gözlemlediklerinde göstermişlerdir. Bu, daha sonra, elemental veya altı yiyecek eliminasyonlu diyetin başarılı uygulamasını içeren farklı çalışmalarda desteklenmiştir(56).

EÖ hastalarının semptomlarında zaman zaman aeroallerjenlerin rolünü gösterecek şekilde mevsimlik farklılıklar ve özefagus eozinofil seviyelerinde değişiklikler (107, 108) meydana geldiğini bildirilmesi ilginçtir. Gıda ve aeroallerjenlerin Eö patogenezi ile ilgili olduğu ve allerjenin doğrudan özefagusa direkt temas etmemesi gerektiğini gösterildi. Buna ilaveten, astım ve atopik dermatit benzeri alerjik hastalıklarda kullanılan topikal ve sistemik glukokortikoid tedavisinin özellikle alerjik olmayan EÖ hastaları olmak üzere EÖ tedavisinde etkili olduğu kanıtlandı (109, 110,111).

2007 yılında yapılan bazı çalışmalarda özefagustaki mast hücrelerinin (aynı zamanda eozinofillerin) EÖ hastaları ile GÖRH hastaları karşılaştırıldığında aktive olduğu ve IgE taşıyıcı hücreler olabildiğini ortaya koydu (112, 113).

Dauer ve arkadaşları (72) ve Orenstein ve arkadaşları (73) nazal semptomların ve rinosinüzitin EÖ hastalarının dörtte birinde varolduğunu belirlemişlerdir. Larengeal semptomlar arasında ses kısıklığı, öksürük, krup hastalığı ve uyku sırasında nefes alma güçlüğü yer almaktadır(74).

Ferguson ve Foxx-Orenstein, klinik belirtileri yaş gruplarına göre bölmüşlerdir. Bu nedenle, beslenme bozuklukları ve büyüme eksikliği temelde 2 yaşından küçük çocuklarda görülmüştür; kusma, karın ağrısı ve reflü 12 yaşa kadar olan pediyatrik çocuklarda görülmüştür; buna karşın yetişkinler genelde disfaji ve yemek impaksiyonları sergilemektedir (75).

Son birkaç yıldan bu yana, EÖ üzerine yayınlanan kanıtlar, hastalıkta güçlü ailevi özellikler olduğunu göstermektedir (46). Patel ve Falchuk (114) tarafından yakın zamanda disfaji hastası 3 erişkin kardeşin EE hastası olduğunun belirlendiğini duyurmaktadır. Aile ile bağlantılı olma doğrultusunda yaygın olarak kullanılan ölçütlerden biri, hastalığın toplam nüfus içindeki yaygınlığına göreceli kardeşlerde ortaya çıkması riskini anlatan kardeş hastalık riski oranı (λ_s oranıdır) (115). Yapılan çalışmalar, genel nüfus içinde eozinofilik özefajit hastalığının yaygınlığının 10.000 kişide 5 olduğu kabul edilerek (46), EE hastalığının kardeşlerde çıkma olasılığı λ_s değerinin 80 olduğu belirlenmiştir. Alerjik rahatsızlıklar, örneğin, atopi veya astım (λ_s yaklaşık 2) (116) ile kıyaslandığında, EÖ' in kardeşlerde çıkma oranının bir hayli yüksek oluşu genetiğin büyük bir rol oynadığını göstermektedir.

Bu çalışmaya başlamadan önce ilk olarak Batı toplumlarında olduğu gibi toplumumuzda da sık rastlanan GÖR şikayetleri olan hastaları incelemeyi planladık. Ayrıca bu grupta bulunan hastaların yaşam tarzı ve ayrı tedavi şekilleri mevcut olan, GÖR ile karışabilen, eozinofilik özefajitin toplumumuzdaki görülme sıklığı ve yeni tedavi modalitelerinin bu hastalardaki yanıtını görmeyi planladık. GÖRH olan kişilerdeki değişik özelliklerin EÖ' e ışık tutabileceği araştırmamızın başka önemli noktası idi (örn; allerji öyküsü, total IgE yüksekliği, ek hastalıkları,...vb). Daha önce yapılan araştırmalarda GÖRH ile EÖ karışabileceğini görmeyi planladık (23, 46).

Daha çok pediyatrik yaş grubunda görüldüğü iddia edilen bu hastalığın, erişkin yaşlarındaki sıklığını ve aynı oranda olup olmadığını görmeye çalıştık. EÖ tanısı koyacağımız hastaların ne tür semptomlar, fizik muayene ve endoskopik görünüm ile karşımıza çıkacağını görmeyi planladık.

6) SONUÇ:

Bu çalışmamızda; literatür bilgileri ışığında gastroözefageal reflü şikayetleri ve diğer gastrointestinal şikayetler ile karşımıza gelebilecek olan ve sıklığı azımsanmayacak düzeyde sık rastlanabilen Eozinofilik Özefajit hastalığını araştırmayı planladık.

Gastroözefageal reflü şikayetleri olan veya gastroözefageal reflü hastalığı tanısı konulan hastalarda Eozinofilik Özefajit sıklığı ve tanısını, tanı konulan hastalarda yaşam kalitesini derinden etkileyebilecek semptomları tedavisi, oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi planlandı.

Toplumumuzda GÖR semptomları sık rastlanmasına rağmen, şikayet sorgulanması veya endoskopik inceleme ile GÖRH tanısı konulan hastalarda Eozinofilik Özefajit, yaptığımız endoskopik biyopsi değerlendirmelerimizde rastlanılmadı. Bu toplumumuzda az görülüyor anlamına gelebileceği gibi batı toplumunda görülen 1/1500 olguda görülebilen bu hastalık için bizim yeterli sayıda kişiyi çalışmamıza almamamızda bir başka neden olarak düşünülebilir.

GÖRH tanılı hastaların alışkanlıkları (sigara, alkol, çay, kahve, ilaç), ek hastalıkları (DM, HT, allerjik hastalıklar, KVSH,..vs), vücut kitle indeksi, cinsiyet, yaş dağılımı gibi demografik özellikler incelendi. İstatistiksel analizlerde anlamlı bir özellik saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastalarımızın IgE düzeyi, hemogramdaki eozinofil yüzde ve sayısı çalışıldı. Olası Eozinofilik Özefajit tanısı saptanması halinde anlamlı bir birlikteliğin olabileceği düşünüldü. Ancak, Eozinofilik Özefajit saptanmayan ve GÖRH tanılı hastalarda da yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,752$).

Sonuç olarak; gastroözefageal reflü hastalığı tanılı hastalarda eozinofilik özefajit sıklığı konulu bu araştırmamızda, GÖR ile EÖ arasında bir ilişki saptamadık.

7)KAYNAKLAR:

1. Spechler SJ. Epidemiology and naturel history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51(suppl 1):24-9
2. Stokes D. Reflux Oesophagitis . *Gastroenterol Int*1989; suppl 1: 831
3. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383- 1391, 1391 e1-5.
- 4 Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008;359:1700-7.
- 5 Stewart AL, Greenfield S, Hays RD et al. Functional status and well being of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262: 907-13
6. Dimenas E . Methodological aspect of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 18-21
7. Dimenas E, Glise H, Hallerback B et al. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: an improved evaluation of treatment regimens? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 681-7
8. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J: Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977, 72:1312–1316.
9. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109:1503–1512.
10. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:777–782.
11. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:380–385.
12. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2: CD001496.

13. Kirk AJ. Reflux dyspareunia. *Thorax* 1986;41:215. Pace F, Bollani S, Molteni R, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease without esophagitis (NERD) – a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;36:111-115.
14. Dobrucalı A. Özofagus hastalıkları. İç Hastalıkları-Cerrahpaşa. Ed: Hamuryudan V, Sonsuz A. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005, S:742-782.
15. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease – current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:303 -314.
16. Dean BB, Gano AD, Knight K, et al. Effectiveness of PPI in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-664.
17. Wang WH, Huang JO, Zheng GF, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain? A meta analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:1122-1128.
18. Breumelhof R, Nadorp JH, Akkermans LM, Smout AJ. Analysis of 24 hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1990; 99:1257-1264.
19. Long JD, Orlando RC: Esophagus. Sleisenger M, Friedman LS (Eds): *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders, New York, 2002, s:551-671.
20. Orlando RC. Current understanding of the mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 2006;66 Suppl.1;1-5.
21. Orlando RC, Dobrucalı A: Gastroesophageal reflux disease. Feldman M, Orlando RC (Eds): *Atlas of esophageal disease*. Current Medicine, Philadelphia, 2002, S: 91-116.
22. Fass R, Wong WM. Gastroesophageal reflux disease. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Eds: Weinstein W, Hawkey CJ, Bosch J. Elsevier-Mosby, Spain, 2005, pp:157-178.
23. Richter JE: Esophagus. Brandt LJ (Ed): *Clinical Practice of Gastroenterology*. Churchill Livingstone, 1999, S:2-150.
24. Heading RC, Castell DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: *The Esophagus*. Eds: Castell DO, Richter JE. LW&W company, Philadelphia, 4'th edition, 2004, pp: 381-388.
25. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the proGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1515-1520.

26. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-647.
27. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336–343.
28. Amano Y, Ishimura N, Furuta K, et al. Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;64:2:206-211.
29. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
30. Armstrong D, Bennet JR, Blum AL et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92
31. Galmiche JP. Non-erosive reflux disease and atypical gastroesophageal reflux disease manifestations: Treatment results. *Drugs* 2006;66 suppl 1:7-13.
32. Shay S, Sifrim D, Tutuian R, et al. Multichannel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of patients with persistent GERD symptoms despite PPI: a multicenter study *Gastroenterology* 2003; 124 suppl.1 A-537.
33. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998;115:42-49
34. Ruigomez A, Rodriguez LA, Wallander Ma, et al. Natural history of gastroesophageal disease diagnosis in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:761-760.
35. Nasi AJ, Moraes FB, Zilberstein B, Cecconella I, Rodrigues JG, Pinotti HW. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Diseases of the Esophagus*, Volume 14, Issue 1: 41-49.
36. Kulig M, Leodolter A, Vieth M, et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease – an analysis based on the proGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:767-776.
37. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004;22:108-114.
38. Richter JE. Long-term management of gastroesophageal reflux disease and its complications . *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 30-35

39. DeVault KR, Castell DO and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology . Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1434-42
40. Vivian EM, Thompson MA . Pharmacologic strategies for treating gastroesophageal reflux disease . *Clin Ther* 2000; 22: 654-72
41. Dent J, BUrn J, Fendrick AM, et al. An evidence based appraisal of reflux disease management– the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 suppl 2:1-
42. Carmelo S, Pelonisini I, Mario F. Acid suppression therapy: Where do we go from here? In:Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics. Eds: Scarpignato C, Mario F. Karger, NY, 2006, S:11-73.
43. Katelaris P, Holloway R, Talley N; Gotley D, Williams S Dent J. Gastroesophageal reflux disease in adults: guidelines for clinicians . *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 825-33
44. Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, Heer P, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion* 2004;70:109–116.
45. Levine MS, Saul SH: Idiopathic eosinophilic esophagitis: how common is it? *Radiology* 1993, 186:631–632.
46. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* Sep 26;2004 351(9): 940–941.
47. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, Walker NI. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:516–522.
48. Potter JW, Saeian J, Staff D, Massey BT, Komorowski RA, Shaker R, Hogan WJ. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004;59:355–361.
49. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, Buckmeier BK, Bullock JZ, Collier AR, Konikoff MR, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:731–738.
50. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004;351:940–941.
51. Chehade M, Sampson HA. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008;18:33–44.

52. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380–385.
53. Byrne KR, Panagiotakis PH, Hilden K, Thomas KL, Peterson KA, Fang JC. Retrospective analysis of esophageal food impaction: differences in etiology by age and gender. *Dig Dis Sci* 2007;52:717–721.
54. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777–782.
55. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503–1512.
56. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, Melin-Aldana H, Li BU. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097–1102.
57. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107:83–90.
58. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:531–535.
59. Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, Kirby C, Akers R, Wang N, Putnam PE, Jameson SC, Assa'ad AH, Konikoff MR, et al. Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:621–629.
60. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *J Clin Invest* 1999;103:1719–1727.
61. Mishra A, Wang M, Pemmaraju VR, Collins MH, Fulkerson PC, Abonia JP, Blanchard C, Putnam PE, Rothenberg ME. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5-induced eosinophilia. *Gastroenterology* 2008;134:204–214.
62. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, Collins MH, Putnam PE, Wells SI, Rothenberg ME. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis:

- transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1292–1300.
63. Desreumaux P, Bloget F, Seguy D, Capron M, Cortot A, Colombel JF, Janin A. Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology* 1996;110:768–774.
 64. Balatsinou C, Milano A, Laterza F, Caldarella MP, Angelucci D, Vecchiet J, Zingariello P, Falasca K, Lapenna D, Neri M. Esophagitis and anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Endoscopy* 2006;38:957.
 65. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:796–797.
 66. Nurko S, Rosen R. Esophageal dysmotility in patients who have eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:73–89.
 67. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660–1669.
 68. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3–12.
 69. Lucendo AJ, Castillo P, Martín-Chávarri S, Carrión G, Pajares R, Pascual JM, Manceño N, Erdozain JC. Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:417–424.
 70. Katzka DA. Demographic data and symptoms of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:25–32.
 71. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastro-enteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977;72:1312–1316.
 72. Dauer EH, Freese DK, El-Youssef M, Thompson DM. Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:827–833.
 73. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Mousa H, Kocoshis SA. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1422–1430.
 74. Thompson DM, Orvidas LJ. Otorhinolaryngologic manifestations of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:91–98.
 75. Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus* 2007;20:2–8.

76. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, Walker NI. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516–522.
77. Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, Heer P, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion* 2004;70:109–116.
78. Müller S, Pühl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007;39:339–344.
79. Fox VL. Eosinophilic esophagitis: endoscopic findings. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:45–57.
80. Nurko S, Teitelbaum JE, Husain K, Buonomo C, Fox VL, Antonioli D, Fortunato C, Badizadegan K, Furuta GT. Association of Schatzki ring with eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:436–441.
81. Vasilopoulos S, Shaker R. Defiant dysphagia: small-caliber esophagus and refractory benign esophageal strictures. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:225–230.
82. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:59–71.
83. Gonsalves N. Eosinophilic esophagitis: history, nomenclature, and diagnostic guidelines. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:1–9.
84. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342–1363.F
85. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313–319.
86. Liacouras CA. Pharmacologic treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:169–178.
87. Spergel JM, Shuker M. Nutritional management of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:179–194.
88. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:99–118.
89. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Mateos-Rodríguez JM, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB. Overlap of reflux and eosinophilic esophagitis in two patients

- requiring different therapies: a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:1463–1466.
90. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, Flick J, Kelly J, Brown-Whitehorn T, Mamula P, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198–1206.
 91. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, Lim JD, Steiner SJ, Gupta SK. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165–173.
 92. Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, Bastian JF. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:705–706.
 93. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:651–663.
 94. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, Beck LA, Boyce JA, Filipovich AH, Villanueva JM, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:115–119.
 95. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, Filipovich AH, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312–1319.
 96. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865–869.
 97. Cheung KM, Oliver MR, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:498–503.
 98. Longstreth GF, Longstreth KJ, Yao JF. Esophageal food impaction: epidemiology and therapy. A retrospective, observational study. *Gastrointest Endosc* 2001;53:193–198.
 99. Vicari JJ, Johanson JF, Frakes JT. Outcomes of acute esophageal food impaction: success of the push technique. *Gastrointest Endosc* 2001;53:178–181.
 100. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:795–801.

101. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:356–361.
102. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006;91:1000–1004.
103. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008;134:1316–1321.
104. Gear MWL, Wilkinson SP. Open-access upper alimentary endoscopy. *Br J Hosp Med* 1989; 41:438-44.
105. O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease – clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 117-27.
106. Garcia-Careaga M Jr, Kerner JA Jr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract* Oct;2005 20(5):526–535.
107. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* Oct; 2003 112(4):796–797.
108. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol* May-Jun;2007 41(5):451–453.
109. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* Aug;2004 2(7):568–575.
110. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* May;2002 122(5):1216–1225.
111. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* Nov;2006 131 (5):1381–1391.
112. Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* Jan;2007 44(1):20–26.
113. Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, et al. Immunophenotypic characterization and quantification of the epithelial inflammatory infiltrate in eosinophilic esophagitis

- through stereology: an analysis of the cellular mechanisms of the disease and the immunologic capacity of the esophagus. *Am J Surg Pathol* Apr;2007 31(4):598–606.
114. Patel SM, Falchuk KR. Three brothers with dysphagia caused by eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2005;61:165-7.
115. Penrose LS. The genetical background of common diseases. *Acta Genet Stat Med* 1953;4:257-65.
116. Malerba G, Lauciello MC, Scherpbier T, Trabetti E, Galavotti R, Cusin V, et al. Linkage analysis of chromosome 12 markers in Italian families with atopic asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1587-90.