

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ ÖZOFAGEAL MOTİLİTE ÜZERİNE
ETKİSİ

GASTROENTEROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. MELTEM ERGÜN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SELAHATTİN ÜNAL

ANKARA-2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yakın destek ve ilgisini gördüğüm Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Selahattin Ünal'a, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyelerine ve tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İbrahim Doğan'a, Motilite laboratuvarından Ayten Erdem ve Selma Özkan'a teşekkür ederim. Ayrıca, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma, bölümümüzde görevli tüm hemşire ve hastane personeline ve bana destek veren aileme teşekkür ederim.

Dr. Meltem Ergün

İÇİNDEKİLER

I GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II GENEL BİLGİLER.....	2
III GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
IV İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	37
V BULGULAR.....	38
VI TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
VII ÖZET.....	52
VIII KAYNAKLAR.....	53

GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özofagusa kaçışının rahatsız edici semptomlar oluşturması veya özofagusta komplikasyonlara yol açmasıdır (60). GÖRH toplumda en sık rastlanan gastrointestinal hastalıklardan biridir (27).

GÖRH’da en sık görülen motilite bozukluğu inefektif özofageal motilitedir (17). İnefektif özofageal motilite distal özofagusta sulu yutma ile oluşan kontraksiyonların en az %30’unda kontraksiyon amplitüdünün 30 mmHg ve daha düşük olması ile karakterizedir. İnefektif özofageal motilitede distal özofagusta görülen düşük amplitüdümlü kontraksiyonların bolus klirensini sağlayamadığı, asit nötralizasyonunda yetersizliğine neden olduğu saptanmıştır (17,44).

GÖRH’da asit reflüsü ile oluşan mukozal inflamasyonun özofagus mukozasında prostaglandin kompozisyonunda değişikliğe yol açarak, oksijen radikalleri oluşumuna ve bunun sonucunda alt özofagus sfinkterinde dilatasyon ve özofagus gövdesinde hipomotiliteye sebep olduğu belirlenmiştir (45,10,11).

Bu çalışma GÖRH’da demografik özelliklerle tanısal testlerin araştırılması ve GÖRH ile özofagus motor fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla planlandı.

GENEL BİLGİLER

I-ÖZOFAGUS MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Normal Özofagiya Fiziyoioji

Üst özofagiya sfinkter

Anatomik olarak yarık şeklinde olup, çizgili kastan oluşur. Yutma sırasında aksiyal hareket eder. İstirahat basıncı kişiler ve ölçüm yapan merkezler arasında farklılık gösterir, farklı kaynaklara göre, 60-130 mm Hg arasında değişir. Özofagusun gerilmesi, emosyonel stres ve inspirasyon üst özofageal sfinkter basıncını artırır. Uyku, anestezi, özofagusun havayla gerilmesi veya geçirme basıncını düşürür. Üst özofagus sfinkteri fonksiyonları orofarenksi etkileyen nöromuskuler hastalıklarda bozulur (42).

Özofagus Gövdesi

Tüp şeklinde, proksimal %5'i çizgili kas, orta %35-40'ı çizgili ve düz kas, distal %50-60'ı düz kastan oluşmuş olup, 20-22 cm uzunluğundadır. Primer ve sekonder olarak iki çeşit peristaltizm görülür:

1. Primer peristaltizm:

Yutmayla, üst özofagus sfinkterinden başlayarak 2-4 cm/sn hızla yayılır,

2. Sekonder peristaltizm : Luminal gerilmeyle ortaya çıkar (37).

Alt Özofagiyal Sfinkter (AÖS)

Tonik kontraksiyon gösteren 3-4 cm uzunluğunda düz kastan oluşur. İstirahat basıncı 10-45 mmHg arasında değişir. Postprandial olarak, geçirme sırasında gevşer. Geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonları reflü patogeneğinde önemli rol oynar (37).

Ambulatuvar Manometri

Özofagus motor aktivitesinin değerlendirilmesinde altın standarttır. Motor aktivite değerlendirmesinde radyoloji, sintigrafi ve yeni geliştirilen çok kanallı impedans sistemi kullanılabilirse de hiç biri özofageal manometrik incelemenin yerini tutmamıştır. Sadece manometrik incelemede kontraksiyonların gücü hakkında fikir edinilebilir (37). Ancak manometrik inceleme fizyolojiyi tam olarak yansıtmamaktadır. Ölçüm sırasında lümeninde bulunabilen sıvı içerik bazı yanlış ölçümlere sebep olabilir, yapan kişinin bilgi ve tecrübesi kayıt kalitesini etkiler (41).

Özofagus Motilite İncelemeleri

Özofagus motilite incelemeleri su perfüzyonlu manometri, solit-state manometri sistemleriyle yapılmaktadır (9, Şekil 1). Su perfüzyonlu manometrik yöntemde, inceleme sırasında belli aralıklarla yerleştirilmiş kanallardan su perfüzyonu yapılmakta ve su akışına kas kasılması nedeniyle bir direnç olduğunda bu basınç olarak ölçülmektedir. Manometri kateteri nazogastrik yolla mideye sokulduktan sonra gastrik basınç ölçülmekte ve diğer tüm ölçümler bu referans

değerine göre yapılmaktadır. Mideden kateterin özofagusa "puller" adı verilen ve sabit hızla (0.5 cm/sn) kateteri oral yönde otomatik olarak çeken bir cihazla alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncının ölçülmesi tekniğine "rapid pull through" adı verilir. Elle 0.5-1 cm.lik aralıklarla çekilerek yapılan ölçüme ise "stationary pull through" adı verilir (37, Şekil 1).

Motilite bozukluklarının tanısı için manometrik incelemede AÖS relaksasyonunun ve özofagus gövdesinde peristaltik fonksiyonun değerlendirilmesi gereklidir. AÖS basıncı "stationary pull through" yöntemiyle basıncın en yüksek olduğu yerde ekspirasyon sonunda ölçülmelidir. Motilite laboratuvarımızda kullanılan kateter, distalde 90⁰ açılı radial 4 kanal ve bunun proksimalinde 5 cm aralıkla lineer olarak sıralanmış 4 kanal olmak üzere sekiz kanallıdır. Ölçülen basınca AÖS sfinkterin dışında krural diyafragmanın da katkısı vardır. AÖS gevşemesinin değerlendirilmesi en az 5 sulu yutmayla yapılır. Gevşeme sonrası basıncın düştüğü minimum nokta ile gastrik basınç arasındaki farktan oluşan rezidüel basınç gevşemenin tam (< 8 mmHg) olup olmadığının belirlenmesini sağlar (7,49).

Özofagus gövdesinde peristaltizmin değerlendirilebilmesi için 5 cm aralıklı ve en az 3 kanallı kateterle ölçüm yapılmalıdır. Ünitimizde gövde peristaltizmi dört kanalla ölçülmektedir. Distal kanal AÖS'ün 3 cm üzerinde yerleştirilmiş olarak, 10 veya daha fazla yutmayla değerlendirilmelidir. Yutmalar arasında en az 30 sn olmalıdır. Yutmayla oluşan kontraksiyonların amplitüdü, süresi ve iletim hızı

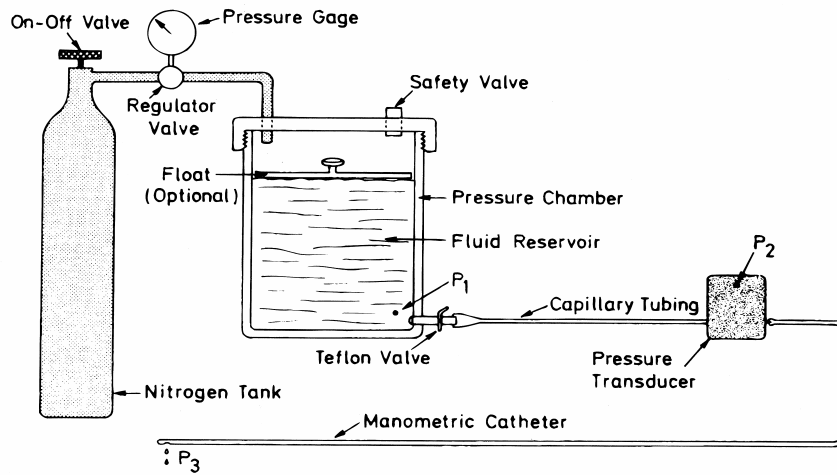
poligraf tarafından otomatik olarak ölçülür, PC'ye aktarılır. Kayıtlar işlem anında ve daha sonrasında monitörden izlenebilir (7, 49).

Normal manometrik değerler tablo I'de belirtilmiştir.

TABLO I: ÖZOFAGİYAL MANOMETRİ NORMAL DEĞERLERİ

Bazal AÖS Basıncı	10-45 mmHg (station pull through yöntemiyle mid respiratuar ölçüm)
Yutmayla AÖS Gevşemesi	Komplet (gastrik bazeline üzerinde < 8 mmHg)
Dalga ilerlemesi	ÜÖS'den AÖS'e doğru 2-8 cm/s hızında peristaltik ilerleme
Distalde dalga amplitüdü	30-180 mmHg (AÖS üzerinde 3 ve 8 cm.lerden en az 10 su yutturulmasıyla yapılan ölçüm ortalaması)

Şekil I: Su perfüzyonlu manometri sistemi



ÖZOFAGİYAL MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Özofagus motilite bozuklukları farklı semptomlara yol açabilmektedir. Manometrik inceleme gerektiren en sık şikayet disfajidir. Özofagiyal manometrik inceleme endikasyonları tablo II' de belirtilmiştir (37,42).

Özofagiyal motilite bozuklukları alt özofagus sfinkterinde ve özofagus gövdesindeki bozuklukları içermektedir. Bu bozuklukların bir kısmı çeşitli semptomlara neden olurken, bir kısmı herhangi bir klinik belirti ve bozukluğa yol açmayabilir. Özofagus motilite bozukluklarıyla ilgili yapılmış farklı klasifikasyonlar mevcut olsa da, alt özofageal sfinkter basınç ve gevşeme özellikleriyle, özofagus gövdesindeki kontraksiyonların amplitüd ve dalga progresyonuna göre sınıflandırılması daha yararlı görülmektedir (9,41).

Klinik özellikleri de göz önüne alınarak özofagus motilite bozuklukları 4 kategoriye ayrılabilir (Tablo III). Ayrıca motilite bozuklukları primer ve sekonder olarak da ikiye ayrılabilir.

Özofagusun primer motilite bozuklukları: Akalazya, diffuz özofageal spazm, nutcracker özofagus, nonspesifik özofageal motilite bozukluklarıdır.

Özofagusun sekonder motilite bozuklukları: Skleroderma, Chagas' hastalığı, idiyopatik kronik intestinal psödoobstrüksiyon ve kronik gastroözofagiya reflü hastalığıdır.

Tablo II: ÖZOFAGİYAL MANOMETRİ ENDİKASYONLARI**DİSFAJİ DEĞERLENDİRMESİ****Primer özofagus motilite bozuklukları**

- ❖ Akalazya
- ❖ Spastik bozukluklar
 - ❖ Diffüz özofagiya spazm
 - ❖ Hipertansif AÖS
 - ❖ Nutcracker özofagus
 - ❖ Nonspesifik özofagiya motilite bozuklukları

Sekonder özofagus motilite bozuklukları

- ❖ Skleroderma

GASTROÖZOFAGİYAL REFLÜ HASTASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

- ❖ Kompleks hastada tanının doğrulanması
- ❖ Atipik semptomlar
- ❖ Tıbbi tedavide başarısızlık
- ❖ Cerrahi fundoplikasyon öncesi peristaltizmde bozulmaların araştırılması
- ❖ Sklerodermanın ekarte edilmesi
- ❖ pH kateteri yerleştirilmesine yardımcı olarak

KARDİYAK NEDENE BAĞLANAMAYAN GÖĞÜS AĞRILARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE

- ❖ Primer motilite bozuklukları
- ❖ Provakatif testlere ağrı cevabının değerlendirilmesinde (edrofonyum, balon..)

TÜM GİS'İ TUTAN HASTALIKLARIN ARAŞTIRILMASI

- ❖ Skleroderma
- ❖ Kronik idiyopatik intestinal psödoobstrüksiyon

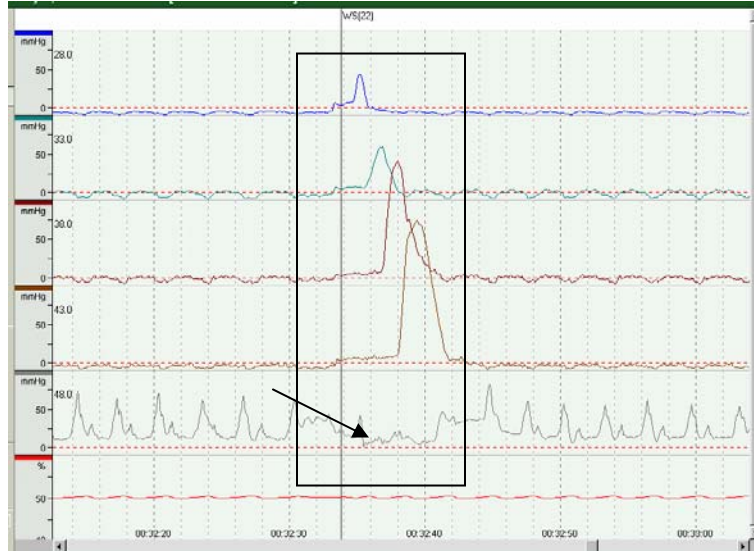
ANOREKSİYA NERVOSA ÖZOFAGUSA BAĞLI NEDENLERİN EKARTE EDİLMESİ

**TABLO III: ÖZOFAGUSUN PRİMER MOTİLİTE BOZUKLUKLARININ
SINIFLANDIRILMASI**

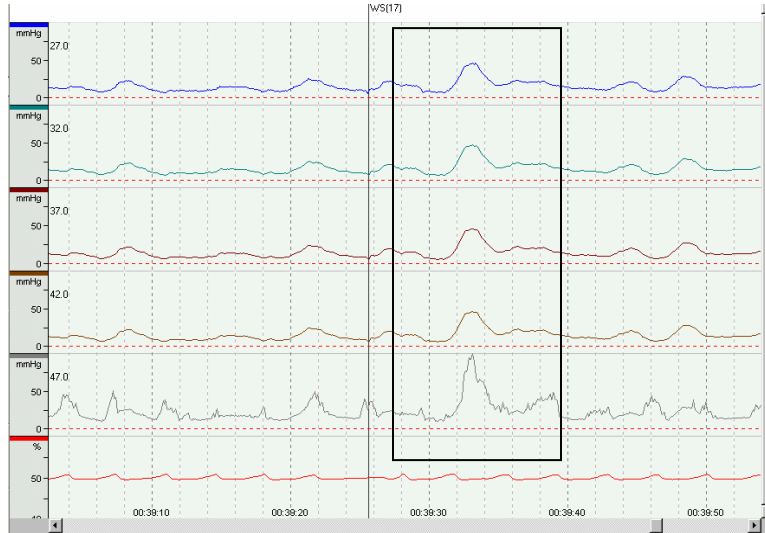
Yetersiz AÖS gevşemesi ❖ Klasik akalazya ❖ Atipik AÖS gevşeme bozuklukları
Koordinasyonsuz özofagiya kontraksiyon ❖ Diffüz özofagiya spazm
Hiperkontraksiyon ❖ Nutcracker özofagus ❖ İzole hipertansif AÖS
Hipokontraksiyon ❖ İnefektif özofagiya motilite ❖ Hipotansif AÖS

AÖS'te inhibitör innervasyonu etkileyerek yetersiz AÖS gevşemesine neden olan hastalıklar birinci grupta yer alır. Bunlarda ya gevşeme sonrası AÖS basıncı gerektiği kadar azalmaz ve rezidüel basınç yüksek kalır, ya da gevşeme süresi çok kısadır. Bazı hastalıklarda bu gruplardan birden fazlasını içeren anormallikler birlikte bulunabilir. Özofagus gövdesinde görülebilecek motilite bozuklukları arasında kontraksiyonlarda eşgüdüm bozukluğu, kontraksiyon amplitüdlerinde artma veya azalma vardır. Akalazya gibi hem gövdede, hem de AÖS

gevşemesinde bozukluk olan vakalarda semptomlar daha çok AÖS gevşeme bozukluğundan kaynaklandığı için AÖS gevşeme bozuklukları grubunda yer alır (49, Şekil II, III).



Şekil II: Normal özofagiya motilite. Peristaltik gövde kontraksiyonları ve alt özofagus sfinkterinde ıslak yutma ile relaksasyon izleniyor.



Şekil III: Akalazya. Nonperistaltik gövde kontraksiyonları ve alt özofagus sfinkterinde ıslak yutma ile relaksasyon olmadığı izleniyor.

ÖZOFAGİYAL HİPOKONTRAKSİYON

Özofagiyal kontraksiyon amplitüdlerinin 30 mmHg' nın altında olduğu durumlarda özofagus klirensi belirgin olarak bozulmaktadır. Bu nedenle özofagus gövdesinde kontraksiyon amplitüdlerinin düştüğü durumlar "inefektif özofagiyal motilite" olarak adlandırılmaktadır (25). İnefektif özofagiyal motilite (İÖM) daha çok klirensin bozulduğu gastroözofagiyal reflü hastalarında görülen bir durumdur (47, Şekil IV) .

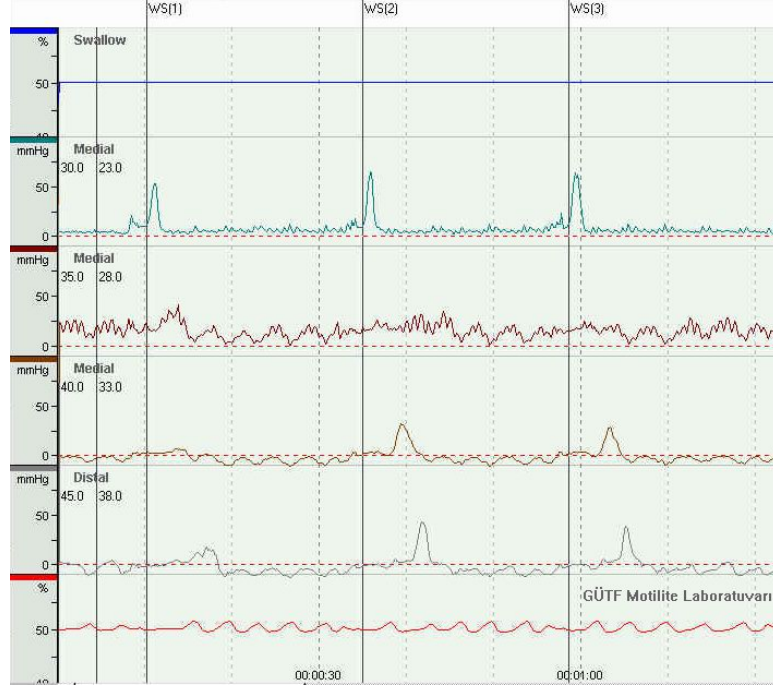
İnefektif özofagiyal motilite manometrik tanısı için, hastalarda suyla yapılan yutmaların en az %30'unda aşağıdaki manometrik bulgulardan bir veya bir kaçı bulunmalıdır.

1. Distal özofagus kontraksiyon amplitüdü < 30 mmHg
2. Düşük amplitüdlü (<30 mmHg) simultane kontraksiyonlar
3. Peristaltizmin özofagusun tüm uzunluğu boyunca iletilememesi
4. Peristaltizmin bulunmaması

İnefektif özofagiyal motilite olan vakalarda sıklıkla AÖS basıncı da düşüktür. Ancak tanı için şart değildir (7, 49).

Sklerodermalı hastaların %80'inden fazlasında fibrozis ve vasküler lezyonlar nedeniyle kontraksiyon amplitüdleri düşüktür, "skleroderma özofagusu" olarak adlandırılır. Ancak bu bozukluk skleroderma dışında mikst konnektif doku hastalığı, romatoid artrit, SLE gibi diğer romatoloji hastalıklarda da bulunabilir. Bunun dışında diabetes mellitus, amiloidoz, alkolizm, miksödem ve multipl skleroz gibi hastalıklarda da benzer manometrik bulgular olabilir (46,57).

Şekil IV: Özofagusta özellikle distalde kontraksiyon amplitüdleri düşük olan bir gastroözofagiyal reflü hastasına ait manometrik kayıt örneği



NONSPEŞİİK ÖZOFAGUS MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Önceden nonspesifik motilite bozuklukları olarak değerlendirilen hastaların bir çoğu Tablo 4'teki yeni kriterler kullanıldığında inefektif özofagiya motilite grubuna göre girmektedir. Ancak az sayıdaki hastada bu kriterlere uymayan bozukluklar saptandığında nonspesifik özofagiya motilite bozukluğu tanısı konmaktadır (49).

Tablo IV: Özofagus motilite bozukluklarında manometrik özellikler

	Bazal AÖS P	AÖS Gevşemesi	Dalga ilerlemesi	Distal dalga amplitüdü
Akalazya	Genelde yüksek, bazen normal veya düşük	<i>İnkomplet</i>	<i>Simultane veya aperistaltizm</i>	Düşük veya normal
Atipik AÖS Gevşeme Bozuklukları	Düşük, normal, yüksek	Yetersiz (İnkomplet veya süresi kısa)	Normal peristaltizm, bazen simultane olabilir	Düşük, normal veya yüksek
İzole Hipertansif AÖS	<i>Yüksek</i>	Komplet	Normal	Normal
Diffüz özofagiya spazm	Düşük, normal veya yüksek	Komplet	<i>Yutmaların >%10 da simultane</i>	Normal veya yüksek
Nutcracker özofagus	Düşük, normal veya yüksek	Komplet	Normal	<i>Yüksek</i>
İnefektif Özofagiya Motilite	Düşük, normal	Komplet	Normal, simultane veya yok	<i>Sula yutmaların >%30' da <30 mmHg düşük</i>

II- GASTROÖZOFAGİYAL REFLÜ HASTALIĞI

Gastroözofagiyaal reflü, mide içeriğinin özofagusa kaçışı demektir.

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), Montreal konsensusuna göre, gastrik içeriğin özofagusa kaçışının rahatsız edici semptomlar oluşturmaşı veya özofagusta komplikasyonlara yol açması olarak tanımlanmaktadır (60).

Sağlıklı bireylerde postprandial, kısa süreli, semptoma yol açmayan reflü epizodları olmaktadır. Bu fizyolojik reflü olarak adlandırılmaktadır (24, 39).

EPİDEMİYOLOJİ

Reflüye bağı semptomlar batı toplumlarında en sık görülen gastrointestinal problemdir. Gelişmiş ölkelerde toplumun %10'unda her gün, %40'ında ise en az ayda bir kez pirozis görölmektedir (27). Haftada en azından bir kez pirozis ve/veya asit regurgitasyonu prevalansı batıda %10-20 iken Asya'da %5'tir (27,8). İngiltere'de haftada en azından bir kez pirozis ve/veya asit regurgitasyonu prevalansı %18 (34), İtalya'da haftada en azından bir kez pirozis %7.7, regurgitasyon %6.6 (61), Çin'de haftada en azından bir kez pirozis ve/veya asit regurgitasyonu %4.8 bulunmuştur (8). Ölkemizde Mungan ve arkadaşları tarafından dört şehirde 585 kişide yapılan anket bazlı çalışmada erişkinlerin %3.1'inde sürekli, %22.6'sında sık ($\geq 1/\text{gün}$), %43.6'sında seyrek

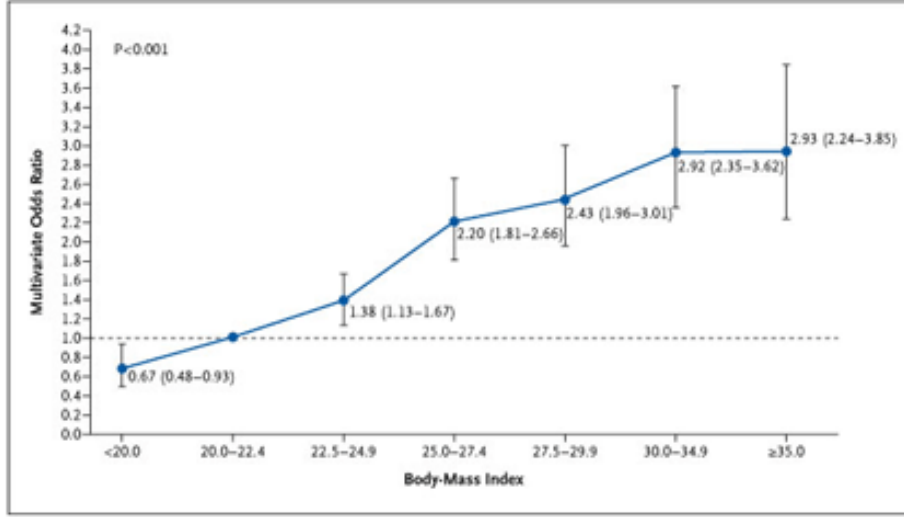
(<1/gün) reflü semptomu (pirozis veya regurgitasyon) saptanmıştır (36). Bor ve arkadaşlarının Ege bölgesinde yaptığı çalışmada haftalık pirozis %10, regurgitasyon %15.6, GÖRH %20 bulunmuştur (2,3).

Reflü sıklığında zaman içinde görülen artışın sebepleri arasında değişen yeme alışkanlıkları, obezite sıklığında artış ve Helikobakter pylori insidansında azalma gelmektedir (59, 19).

İsveç'te monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda vücut-kitle indeksi (BMI) arttıkça reflü semptomları görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir. BMI $\geq$ 30 olan (obez) bayanlarda, normal kilolu bayanlara göre reflü semptomları görülme sıklığı % 59 artarken, erkeklerde bu oran %277 artmaktadır. Aynı çalışmada sigara içmenin ve ağır iş yükünün de reflü gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğu belirlenmiştir (66).

Amerika'da 'hemşireler sağlık çalışması' kapsamında 10545 hemşirenin reflü anket formu doldurması sağlanarak, lojistik regresyon analizi uygulanmış. Bu çalışmada, BMI'teki artış oranına göre, reflü semptomlarının şiddetinde de artış saptanmıştır (19). BMI normal olanlarla (20-22.4) karşılaştırıldığında, fazla kilolu olanlarda (BMI 25-27.4) çok değişkenli odds oranı 2.20 iken, BMI $\geq$ 30 olanlarda 2.92 saptanmıştır (74, Şekil V). Bu çalışmanın ayrı bir bulgusu da, aynı kişide BMI'teki artışın, BMI hala normal sınırlarda olsa bile, reflü semptomlarında artışa yol açmasıdır (19).

Şekil V: BMI-Reflü semptomları arasındaki ilişki



GÖRH SPEKTURUMU:

Gastroözofagiyal reflü hastalığı dört grupta incelenebilir:

- Eroziv reflü hastalığı
- Non eroziv reflü hastalığı
- Barrett özofagus
- Fonksiyonel Reflü

Eroziv reflü hastalığı (Reflü özofajit, endoskopi pozitive GÖRH):

Endoskopide bir veya daha fazla alanda mukozal kayıp bulunmasıdır. Bu, üzerinde eritem bulunan demarkasyon hattı olarak da tanımlenebilir (21). Mukozal kaybın büyüklüğü ve yaygınlığına göre farklı klasifikasyonlar yapılmış

olsa da, en çok kabul gören sınıflama sistemi: Los Angeles Klasifikasyonudur (28, Tablo V).

Özofajiti olan olgularda, özellikle özofajit şiddetine bağlı olarak hastalığın daha kronik seyretme ve sık relaps yapma potansiyeli bilinmektedir (51).

Özofajitli hastaların büyük çoğunluğu yeterli asit süpresyonuyla iyileşme göstermekte, ancak tedavi kesildiğinde, 30 hafta içinde %80 oranında nüks ettiği bilinmektedir (30).

GÖRH'te semptom şiddetiyle özofajit şiddeti paralel değildir. Semptomları hafif olanlarda endoskopide şiddetli özofajit saptanabilir. Benzer şekilde özofajitli olguların 1/3'ünde hiç semptom yoktur (6).

Semptomatik olan olgularda, tedaviyle şikayetlerin azalmasının özofajitin de iyileştiğinin bir göstergesi olarak bulunmuştur.

Tablo V: Los Angeles Özofajit klasifikasyonu

1. Grade A	Mukozal eritem uzunluğu < 5 mm
2. Grade B	Mukozal eritem uzunluğu > 5mm
3. Grade C	Mukozal eritem iki mukozal fold arasında devamlı
4. Grade D	Mukozal eritem özofagus çevresinin >75% mevcut

Non eroziv reflü hastalığı (NERH, endoskopi negative GÖRH): Reflüye bağlı semptomları olan kişide, 24 saatlik pH incelemesinin patolojik olması, ancak endoskopide özofajit olmaması durumudur (21). Genellikle non eroziv reflü

hastalığının semptomlarının eroziv reflü hastalığına göre biraz daha az şiddetli ve daha seyrek olduğu bilinmektedir (51), büyük çalışmalarda eroziv reflü hastalığı olanlarla non-eroziv reflü hastalarının tedavi cevabının benzer olduğu saptanmıştır (30,60).

Barrett Özofagus : Özofagusta bulunan çok katlı yassı epitelin yerini intestinal metaplazinin alması ile karakterizedir (5). Özofagus adenokarsinomuna öncülük eden bir lezyon olduğu saptanmıştır. Barrett özofagus prevalansı prospektif çalışmalarda semptomatik reflü veya reflü özofajiti olan hastalarda % 10-15 oranında bulunmuştur, asemptomatik bireylerde de Barrett prevalansı bu oranda bildirilmektedir (40,50).

Fonksiyonel Reflü : Reflü semptomları olduğu halde 24 saatlik pH incelemesinde patolojik reflü saptanmayan, endoskopik olarak özofajit olmayan hasta grubunu içermektedir (21). Bu grupta bazı hastalarda çok kanallı impedans monitorizasyonu ile semptomlarla korelasyon gösteren zayıf asit reflüsü belirlenmiştir. Normal kişilerde semptom vermeyen zayıf asit reflü ile semptomatik olduğu saptanan bu bozukluk hipersensitif özofagus olarak bilinmektedir.

PATOGENEZ:

Gastroözofageal reflü hastalığı multifaktöryel patogenezi olan bir hastalıktır. Özofagus epitelinin gastrik içerik ile hasarlanması ile oluşmaktadır. Bu da reflüden koruyucu mekanizmalar ile reflü gelişimini kolaylaştıran faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu gerçekleşmektedir (4,40).

Reflüden Koruyucu Mekanizmalar (Defensive mekanizmalar):

- Anti reflü bariyerler: Alt özofagus sfinkteri (Lower esophageal sphincter LES) ve diafragma krusları,
- Özofageal klirens mekanizmaları: Özofageal motilite, yerkimi, tükürük
- Epitelial rezistans

Reflü Gelişimini Kolaylaştıran Faktörler (Offensive faktörler):

- Gastrik asid ve diğer mide içeriği,
- Gecikmiş gastrik boşalma,
- Transient alt özofagus sfinkter relaksasyonları (TLESR),
- Bazı ilaçlar (NSAİDs ve bazı antibiyotikler) (Tablo VI)

Tablo VI: Gastroözofageal reflü patofizyolojisi

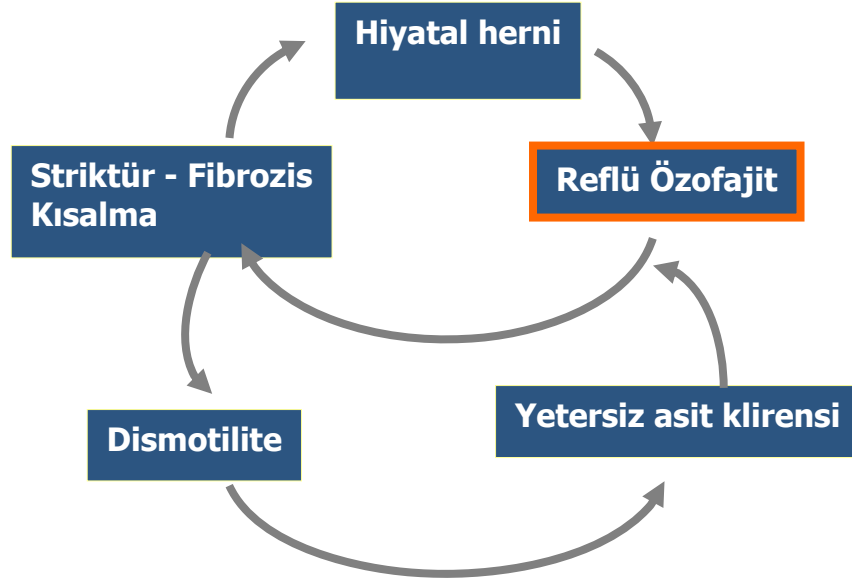
Defansif Faktörler
Yapısal, fizyolojik antireflü mekanizmaları (LES, Diafragm, hiatus hernisi, frenoözofageal ligament)
Özofageal klirens mekanizmaları (Özofageal motilite, yerçekimi, tükrük bikarbonatı)
Mukozal bütünlük
Agresif Faktörler
Gastrik asit ve diğer mide içeriği (Safrâ, pepsin, enzimler)
Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESR)
Oral ilaçlar (NSAİDs, antibiyotikler)
Oral alınan, özofageal, gastrik motiliteyi, LES'î etkileyen maddeler (Alkol, ilaçlar)
Diğer (Genetik, psikososyal faktörler)

Reflü patogenezinde en önemli faktör geçici alt özofagiyal sfinkter relaksasyonlarıdır (TLESR). Proksimal midedeki gerilme reseptörlerinin vazovagal refleksi uyarması sonucunda alt özofagusta geçici gevşemeler olmaktadır. Geçici relaksasyonlar asemptomatik bireylerde gün içinde geçirme sırasında ve postprandiyal olarak görülmektedir. TLESR sırasında özofagus gövdesinde ilerleyen bir peristaltik dalga olmadığından bu geçici relaksasyonlar hemen daima asit reflüsü ile birliktelik gösterir. GÖRH olana bireylerde eroziv ve non-eroziv grupta normal bireylere kıyasla daha fazla geçici relaksasyon olduğu tespit edilmiştir (33).

Alt özofagus sfinkteri inkompetansı veya alt özofagus sfinkterinde basınç düşüklüğü ve eşlik eden intra abdominal basınç artışı reflüyü ortaya çıkaran diğer nedenlerdendir (39).

Özofagus gövdesinde peristaltizmin bozulması, peristaltik dalgalarda amplitüd düşüklüğü, hiyatal herni olan hastalarda görülen erken retrograt reflü GÖRH'da bozulmuş luminal temizlenme mekanizmalarıdır. Hayvan modellerinde özofagusa asit perfüzyonu ile 24 saatin sonunda özofageal peristaltizmin bozulduğu, LES basıncının düştüğü ve özofagus gövdesinin kısaldığı saptanmıştır. Bu değişiklikler 4 hafta içinde iyileşmiştir. Tekrarlayan asit perfüzyon epizotlarının benzer değişiklikler yaptığı saptanmıştır (65). Özofagustaki motilite bozukluklarının reflüye sekonder bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Reflüye sekonder olarak gelişen motilite bozuklukları, reflüyü kolaylaştırarak bir kısır döngüye yol açmaktadırlar (54,Şekil VI).

Şekil VI: Hiatal herni, özofajit, dismotilite kısır döngüsü



Özofagus muskularis mukoza tabakasında kalınlaşma özofagusun spastik motor bozukluklarında tanımlanmıştır. Dogan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda inefektif özofageal motilitesi olan hastaların %60'ında muskularis mukoza tabakasında kalınlaşma saptanmıştır (15). Bu da GÖRH'na karşı gelişen bir adaptif yanıt olabilir.

Sağlıklı bireylerde günlük ortalama 1-2 saat asit pepsin içerik kümülatif olarak özofagus mukozasıyla karşılaşmakta ve mukozal defans sayesinde zarar görmemektedir. Hücre membranları ve hücreler arası bağlantı kompleksleri asit-pepsin içeriğin difüzyonuna engel olur. Özofagus skuamoz epitel hücreleri arasındaki mesafenin artışı artmış parasellüler permeabiliteye neden olur, gerek

eroziv gerekse noneroziv reflüsü olan hastalarda bu mesafenin elektron mikroskopi ile genişlediği ispatlanmıştır (55).

Artmış obezite insidansının artmış GÖRH insidansı ile birlikte olduğu ispatlanmıştır (19).

GÖRH ile özofagus motilite bozuklukları arasındaki patofizyolojik ilişki kesin olarak bilinmemektedir, ancak hayvan çalışmaları ve sklerodermalı hastalarla yapılan çalışmalarda bu konudaki bilgiler genişlemektedir. GÖRH'da asit-pepsin içerik ile temas süresinde artışın mukozal inflamasyona sebep olduğu, mukozal inflamasyonun da sinir uçları ve kasları etkilediği düşünülmüştür (45,56). Kolinerjik eksitator uyarıda azalma ve nitreerjik uyarıda artış hipomotilitenin kaynağı olarak saptanmıştır (56).

Kolinerjik eksitasyondaki azalmanın vagal komponenti olabilir. İnsan ve hayvanlarda alt özofagus sfinkteri üzerinde yapılan çalışmalar lokal kolinerjik eksitasyondaki azalma, bu nöronlarda kalsiyum depolarında ve tonüsü sağlayan intrasellüler yollarda değişme saptamışlardır. Asetil koline cevap olarak gelişen eksitasyon kontraksiyon zincirinde bozukluk olmaktadır. Kolinerjik eksitasyondaki azalmadan inflamator mediatörler olan prostaglandinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnterlökin 1B reaktif oksijen radikallerini ve prostaglandin E₂'yi arttırmakta, prostaglandin E₂ alt özofagus sfinkterinde relaksasyona yol açmaktadır. Prostaglandin E₂ artışı prostaglandin F_{2a} tarafından indüklenen LES kontraksiyonunu da bloke etmektedir. Tromboksan A₂ ve B₂'nin de katkısıyla LES basıncı düşmektedir. Son çalışmalarda inflamasyonun mukozada interlökin 6

üretimini arttırdığını bunun da kas içi oksijen radikalleri artışına sebep olduğu saptanmıştır. Reaktif oksijen radikallerindeki artış platelet aktive edici faktörü ve PGE₂'yi arttırarak, asetil kolin salınımını azaltır bu da kas tonusunda azalmaya yol açar (11,56).

Prostaglandinlerin etkilerinin yanında inflamasyon nitrik oksitte de artışa neden olmaktadır. Nitriderjik inhibitör aktivitede artış LES basıncını düşürür ve özofagus gövdesinde peristaltizmde bozulmaya yol açar (10,26).

KLİNİK

Gastroözofageal reflü hastalığı semptomları özofageal ve ekstra-özofageal semptomlar olarak iki grupta incelenebilir (30, 35):

Özofageal Semptomlar:

En sık görülen özofageal semptomlar:Pirozis, regurjitasyon ve disfajidir (Tablo 7).

Tablo VII: GÖRH Özofageal Semptomlar

SEMPATOM	SIKLIĞI (%)
Pirozis	68
Regürjitasyon	60
Disfaji	30
Odinofaji	10
Ağza acı su gelmesi	10
Geğirti	49

Pirozis ve regurgitasyon GÖRH'ün en temel semptomlarıdır. Pirozis yemekten 1-2 saat sonra epigastriumdan başlayıp, retrosternal bölge ve boğaza doğru yayılan yanma hissidir. Regurjitasyonda ise hasta bulantı veya öğürme olmaksızın ağzına birden ekşi, yakıcı su dolduğunu hisseder (30). Hastaların yaklaşık 1/3'ü tipik semptomlara sahiptir. Semptom şiddeti ile özofagusta mukozal hasar varlığı ve şiddeti arasında korelasyon yoktur (53).

Ekstraözofageal Semptomlar:

GÖRH çok geniş organ sistemini ve dokuyu etkileyebilir. En yaygın ekstraözofagiya semptomlar göğüs ağrısı (%14,5), kronik öksürük (%13), laringeal bozukluklar (%10,4), astım (%4,8)'dir (20). Astımı olan erişkinlerin %30-90'ında reflü semptomları yada özofagusa patolojik asit reflüsü bulunmuştur (16,30,48). KBB uzmanlarına başvuran hastaların %4-10'unda reflü semptomları bulunmuştur (19).

Montreal GÖRH tanım ve klasifikasyonu konsensus raporuna göre GÖRH semptom ve bulgularına göre özofagiya ve ekstraözofagiya sendromlar olarak iki farklı gruba ayrılmıştır (60, şekil VII).

Özofagiya sendromlar:

1. Semptomatik sendromlar

a. Tipik reflü sendromu: Rahatsız edici pirozis veya regurjitasyon bulunmasıdır.

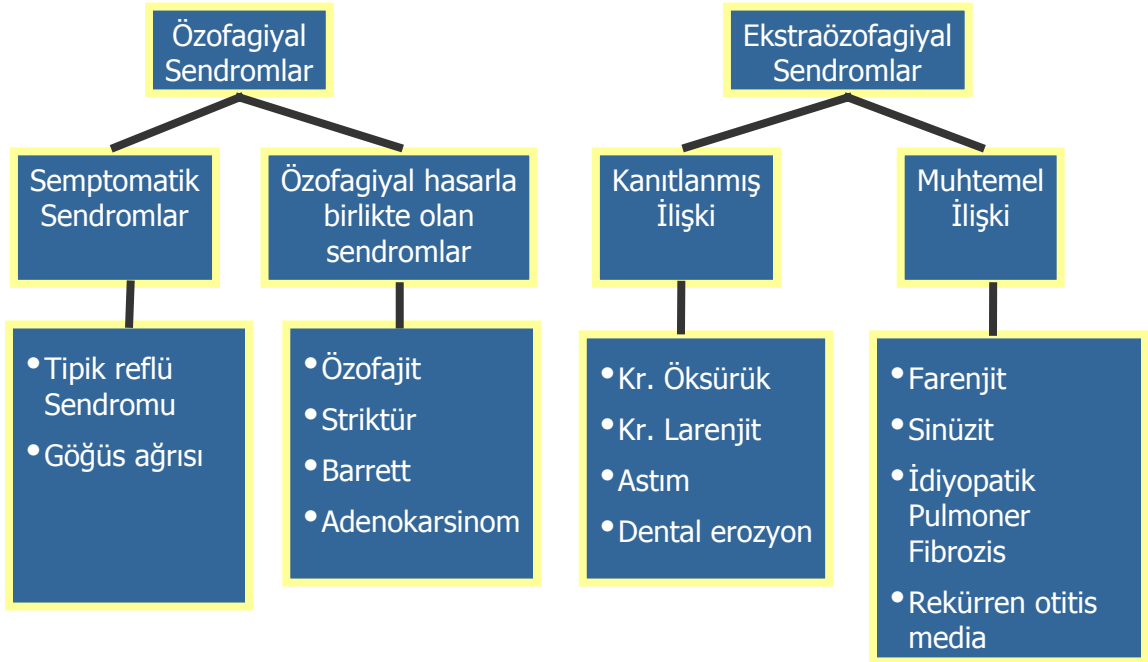
b. Göğüs ağrısı: GÖRH'da pirozis veya regurjitasyon olmadan iskemik kardiyak ağrıya benzer prezantasyon gösteren göğüs ağrısı olabilir.

2. Özofagiya hasarla birlikte olan sendromlar: GÖRH özofagiya komplikasyonları özofajit, hemoraji, striktür, Barrett özofagus ve özofagus adenokarsinomu gelişimidir.

Ekstraözofagiya sendromları:

1. Kanıtlanmış ilişki: Kronik öksürük, kronik larenjit, astım, dental erozyonlar ile GÖRH ilişkisi kesin olarak ispatlanmıştır.
2. Muhtemel ilişki: Sinüzit, farenjit, idiyopatik pulmoner fibrozis ve rekürrent otitis media ile GÖRH ilişkisi kesin olarak gösterilememekle birlikte, bir çok çalışma bunu desteklemektedir.

Şekil VII: Reflünün özofageal ve ekstraözofageal sendromları



TANI

Alarm semptomları olmayan bir hastada pirozis tek başına GÖR tanısı ve tedaviye başlamak için yeterlidir. Tanısal testler atipik semptomları olan, yakınmaları tedaviye yanıt vermeyen, alarm semptomları olan (kilo kaybı, disfaji, odinofaji, hematemez, anemi, gaytada gizli kan pozitifliği) hastalarda kullanılmalıdır (13,35). GÖRH tanısında kullanılan testler tablo 8’de verilmiştir (6,43,64).

Tablo VIII. GÖRH’de tanı yöntemleri

<u>Reflüyü Saptayan Testler</u>	<u>Semptomları Değerlendiren Testler</u>
24 saatlik pH monitörizasyonu	Yüksek Doz PPI Testi
Baryumlu özofagografi	24 saatlik pH monitörizasyonunun semptomlarla korelasyonu
Çok kanallı intraluminal impedans	Bernstein testi
<u>GÖRH’ün Patogeneze Yönelik Testler</u>	<u>Özofagiya Hasarı Denetleyen Testler</u>
Özofagiya manometri	Endoskopi
Sintigrafi	Baryumlu inceleme
	Biyopsi

Endoskopi

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi reflüye bağlı mukozal hasarın varlığını göstermek için altın standarttır (6,43). GÖRH'deki endoskopik bulgular normal mukoza, eritem, ödem, kolay kanama, eksuda, erozyon, ülser, striktür ve Barrett metaplazisidir (35,64). Endoskopide özofajit veya Barrett metaplazisi bulunması reflü için açık bir kanıttır, ancak endoskopik olarak özofajit bulunmaması reflüyü ekarte ettirmez (60). Özofajit ciddiyeti ile semptom şiddeti arasında korelasyon bulunmamaktadır, hatta endoskopik bulgusu olmayan hastaların daha zor kontrol altına alınabilen reflüsü olduğu düşünülmektedir (18).

24 saatlik özofagiya pH izlemi

24 saatlik özofagiya pH izlemi patolojik reflüyü ve reflü miktarını saptamak için altın standarttır, ancak sadece asit içerikli reflüyü belirleyebilir. (13,43). Bu testin avantajı hasta normal günlük aktivitelerine devam ederken ölçüm yapılabilmesidir. İnceleme taşınabilir bir dijital kaydediciye bağlı kateterin ucuna monte edilmiş pH probu ile yapılır. pH probu alt özofagiya sfinkterin 5cm üzerine nazal olarak yerleştirilir. Çift probu pH izleminde özofagus alt ucundan itibaren 5 cm ve 15 cm proksimalden ölçüm yapılır. Proton pompa inhibitörü kullanan ve reflü semptomları devam eden hastalarda kateterin alt ucu mideye üst uç ise alt özofagus sfinkterinin 5 cm proksimaline yerleştirilir (Şekil VIII). Bu şekilde proton pompa inhibitörlerinin etkinliği değerlendirilir. Alt özofagiya sfinkterin yerini belirlemede manometri en değerli testtir (29,52).

Amerikan gastroenteroloji derneğine göre 24 saatlik pH izleminin endikasyonları (52):

1- Antireflü cerrahi planlanan, endoskopisi normal olan hastalarda özofagusa patolojik reflünün varlığını göstermek için

2- Antireflü cerrahi yapıldıktan sonra anormal reflünün devam ettiğinden şüphelenilen hastalar

3- Endoskopisi normal olan veya reflü semptomları proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisine yanıt vermeyen hastalar

4- Non-kardiyak göğüs ağrısı olan hastalarda reflü olup olmadığını saptamak için

5- GÖRH'e bağlı olduğundan şüphelenilen otolaringolojik semptomları (larenjit, farenjit, kronik öksürük) olan hastaların değerlendirilmesinde

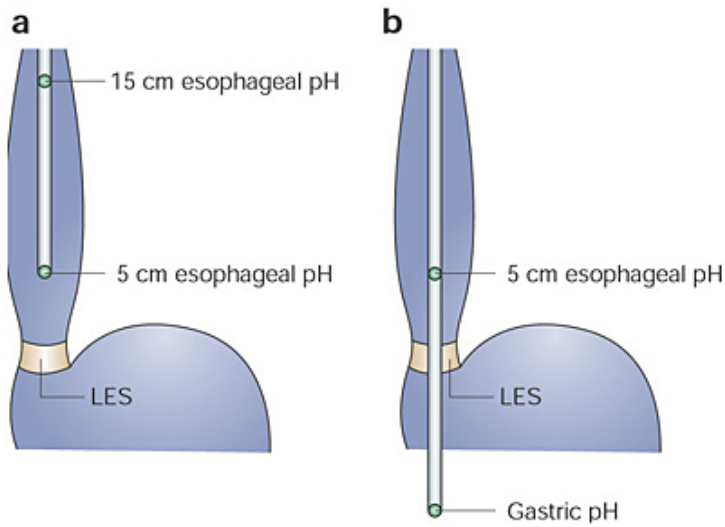
6- Erişkin yaşta başlayan, reflüyle ilişkili olduğundan şüphelenilen non-alerjik astımlı hastalarda eş zamanlı GÖR'ün gösterilmesinde.

24 saatlik özofagiyal pH izleminde şu parametreler kullanılır: Total reflü epizodu sayısı, $\text{pH} < 4$ olduğu zaman yüzdesi (ayakta), $\text{pH} < 4$ olduğu zaman yüzdesi (yatarak), $\text{pH} < 4$ olduğu zaman yüzdesi (total), en uzun reflü süresi, $\text{pH} < 4$ olduğu 5 dakikadan uzun süren reflü epizodu sayısı (43, şekil IX).

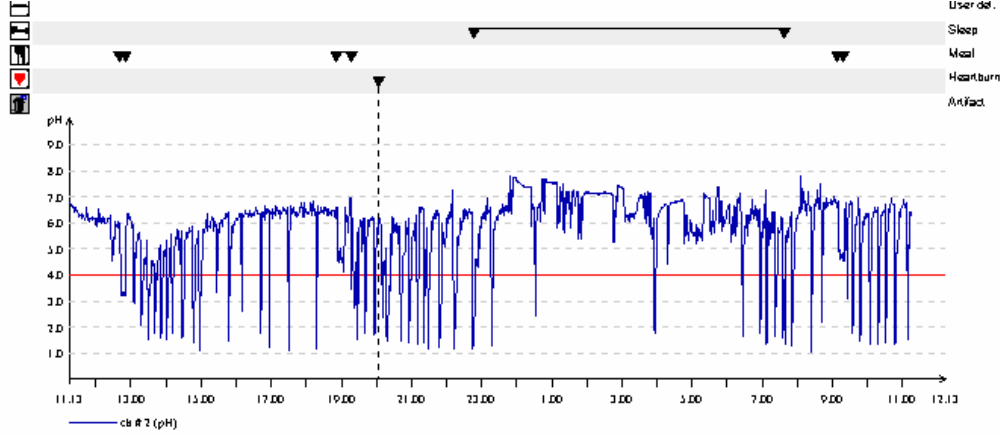
Hastalardan elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde 1974 yılında De Meester ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir skorlama sistemi kullanılmaktadır. Buna göre toplam skor >14,75 ise patolojik reflü olarak değerlendirilir (29). Reflü epizodları ile semptomlar arasındaki korelasyon semptomların reflüye bağlı olup olmadığını belirlemede faydalıdır. Bu korelasyon istatistiksel yöntemlerle belirlenebilir. "Semptom indeksi" semptomlar ile reflü arasındaki ilişkiyi değerlendiren sayısal bir skordur. "Semptom indeksi" reflü ilişkili epizodların total epizod sayısına bölünmesiyle bulunur ve yüzde olarak ifade edilir (4,43,63).

$$\text{SI} = \frac{\text{Reflüye eşlik eden semptom sayısı}}{\text{Toplam semptom sayısı}} \times 100$$

Şekil VIII: 24 saatlik pH monitorizasyonu



Şekil IX: Ünitemiz motilite laboratuvarında 24 saatlik pH izlemi ile saptanan bir patolojik reflü örneği

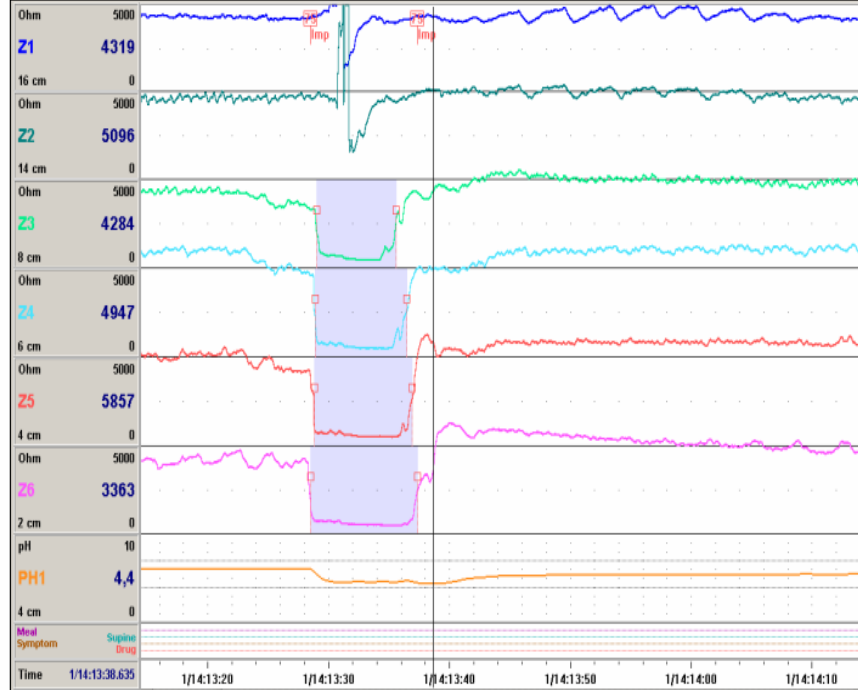


Katetersiz pH monitorizasyonu (Bravo system) asit izleminde yeni bir teknolojidir. Bu yöntemde, özofagus mukozasına radyotelemetri kapsülünün endoskopik olarak yapıştırılması ile özofagusun nazoözofagiyal tüpün rahatsızlığı olmadan izlemine olanak sağlar (13,24). Bu yöntemle daha uzun süreli (48-72 saat) pH takibi mümkün olmaktadır.

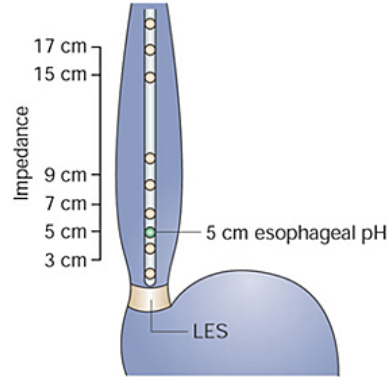
Kombine Multikanal İmpedans ve pH monitorizasyonu (MII)

Gastroözofagiyal reflünün saptanmasında ve reflü epizodlarının içeriğinin belirlenmesinde en duyarlı metottur. Bu metotla özofagusta farklı dirençteki katı, sıvı ve gaz içeriğin aşağı ve yukarı hareketleri impedans değişiklikleri kaydedilerek ortaya konabilir. Birlikte katetere eklenen pH probuyla da asit reflü olup olmadığı konusunda bilgi sahibi olunur. (23,58, Şekil X, XI).

Şekil X: Ünitemiz Motilite Laboratuvarında çok kanallı impedans kateteri ile tespit edilen zayıf asit reflüsü



Şekil XI: Çok kanallı impedans kateteri



Özofagiyal Manometri

Özofageal manometri, antireflü cerrahi planlanan hastalarda ve seçilecek cerrahi tipinin belirlenmesinde önemlidir (64). Önceden özofagusta inefektive motilite saptanan hastalarda reflü cerrahisinden kaçınılması veya alt özofagus sfinkterini daha az saracak bir cerrahi tedavi yapılması önerilmekteyse de (38-62), son zamanlarda bu hastalara da aynı cerrahi yöntemlerin başarıyla uygulanabileceği görüşü hakim olmuştur.

Özofageal manometri ile reflü operasyonu öncesi akalazya yada skleroderma gibi motilite bozuklukları ekarte edilir (28). Ambulatuvar pHmetri problemlerinin doğru yere yerleştirilmesinde manometri incelemesi önerilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2004 ile Aralık 2006 tarihleri arasında reflü semptomları ile başvuran, 24 saatlik pH incelemesi ile özofagus manometrik incelemesi yapılan 239 hasta çalışmaya alındı.

Yazılı onay vermeyenler, son 15 gün içinde H₂ reseptör antagonisti, proton pompa inhibitörü, prokinetik ilaç veya antikolinergik ilaç kullananlar, mide operasyonu geçirmiş olanlar, malignitesi olanlar, ileri derecede kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlar, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olanlar ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma grubuna alınan hastalar yaş, cinsiyet, BMI, pH bulguları, özofagiyal manometri bulguları, alt özofagiyal sfinkter basınçları açısından karşılaştırıldı.

24 Saatlik İntraözofagiyal pH İzlemi

pHmetri çalışmasında 7 gün önce GÖR'yü etkileyen ilaçlar (PPI, H₂RA, antasitler, prokinetikler vb) kesildi ve çalışma sırasında kullanılmadı. Tüm çalışmalar portabl dijital veri kaydedici (Digitrapper Mark III, Syntetics AB, Sweden) ve buna bağlanan 15 cm aralıklı 2 pH sensörü bulunan monokristalin antimon pH metri kateteri (Flexilog, USA) ile yapıldı. Her testten önce cihaz programlandıktan sonra pH: 7.01 ve 1.07 olan solüsyonlarda invitro kalibre edildi.

Burun yolundan yutturulan pH kateteri distal pH sensörü manometrik inceleme esnasında belirlenen AÖS üst sınırından 5 cm proksimale gelecek şekilde burun kanadına tespit edilerek 24 saat süre ile kayıt alındı. pHmetre takıldıktan sonra hastalar evlerine gönderildi ve yemek yeme ve fizik aktivitelerini mümkün olduğunca normal günlük yaşamlarındaki gibi devam ettirmeleri istendi. Takip süresince hastaların gece uykusu dışında yatmalarına, asitli gıdalar ve alkol almalarına, herhangi bir ilaç kullanmalarına izin verilmedi. Kayıtlar yaklaşık 24 saat süreyle yapıldı. Hastalardan yemek saatlerini, pozisyonlarını, uyku saatlerini gösteren günlük tutmaları istendi. Reflü epizodunun başlaması özofagiya pH'nın 4'ün altına düşmesi, reflü epizodunun bitmesi ise özofagiya pH'nın 4'ün üzerine çıkması olarak tanımlandı. Özofagustaki pH'nın 4'ün altında kalan zaman %'si 4.2'den fazla bulunduğunda patolojik reflü olarak kabul edildi. 24 saatlik pH kaydının yanında aşağıdaki parametrelerde dijital veri kaydedici tarafından otomatik olarak hesaplandı:

- 1- Özofagusta pH'nın 4.0'ın altında olduğu total reflü süresi (dakika),
- 2- Total reflü süresinin %'si (% pH<4.0),
- 3- Total reflü sayısı,
- 4- Beş dakikadan uzun reflü sayısı,
- 5- En uzun reflünün süresi (dakika)

Bu parametreler hastanın ayakta ve yatarak geçirdiği süreler için ayrı ayrı değerlendirildi (29,31,52).

Özofageal manometrik inceleme

7 gün önceden özofageal motiliteyi etkileyen ilaçlar kesildi. Test öncesi hastaların en az 12 saat aç olmaları istendi. 8 lümenli, proksimaldeki 4 kanalı 5'er cm aralıkla ve 90⁰ açılarla yerleşmiş, distaldeki 4 kanalı aynı hizada ve 90'ar derece açılarla yerleşmiş 4.5 mm çapında, polivinil kateter kullanıldı. Kateter nazal yolla yerleştirilerek işlem yapıldı. Her kanal basınç transdüserine bağlı olarak, düşük komplianslı pnömo hidrolik kapiller infüzyon sistemiyle sürekli 0.6 ml/dak distile su perfüzyonu yapmakta idi (Biomedics California). İntraluminal basınçlar poligrafa (PC Polygraf VIII, Syntectics Medical, Sweden), kaydedilerek digital bilgi (software Polygram version 6.4) aktarıldı. LES dört distal kanal ölçümüyle, yavaş pull-trough tekniğiyle bulundu. LES basıncı ekspirasyon sonu ortalama basınç olarak hesaplandı. LES relaksasyonu 5 ml su verilerek değerlendirildi. Özofagus gövde ölçümleri LES proksimalinden 4'er cm aralıklı olarak yapıldı. En az 10 sulu yutma ile ve en az 20 saniye aralıklarla gövde incelemeleri yapıldı. İnefektif özofageal motilite LES'in 3 ve 8 cm proksimalinden yapılan ölçümlerin ≤ 30 mmHg olması ve 3 veya 8 cm proksimalden yapılan ölçümlerin en az %30'unda ileilmeyen kontraksiyon bulunması olarak tanımlandı (37, 52).

İSTATİSTİK

İstatistiki analizde Windows için SPSS 11,0 paket programı kullanıldı. Bulgular ± 2 standart sapma olarak ifade edildi. Semptomu olan ve olmayan hastalar arasında 24 saatlik ph ölçümünde pH'nın 4'ün altına düştüğü zaman yüzdesi açısından fark olup olmadığının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Normal dağılımı olmayan datanın istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, normal dağılımı olan data için ise Student's *t* test ve ANOVA testi kullanıldı. Sonuçlar $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

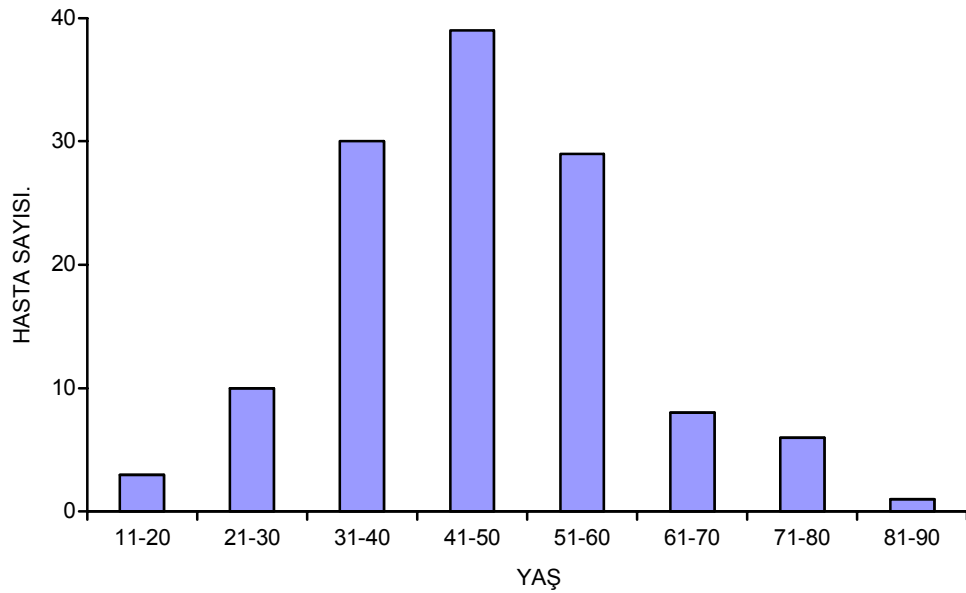
BULGULAR

Çalışmaya gastroözofagiyal reflü semptomu olan 239 hasta (123'ü erkek, 116'sı kadın) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $44,4 \pm 12,9$ (dağılımı 14-77) yıl olarak tespit edildi.

YAŞ DAĞILIMI

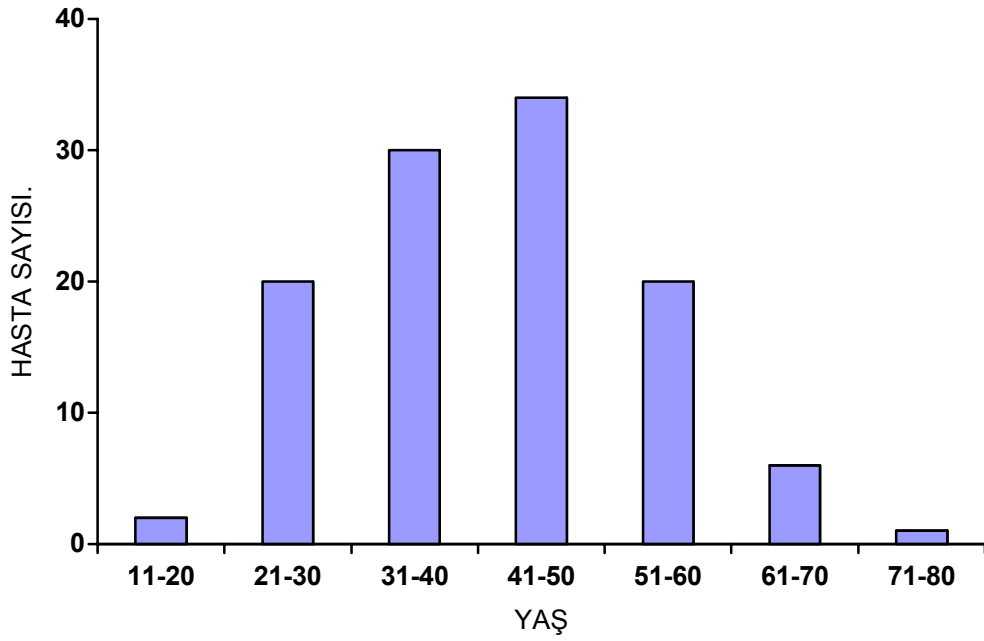
24 saatlik pHmetri izlemi ile patolojik reflü saptanan 114 hastanın 54'i (%47) kadın, 60'i (%53) erkek ve yaş ortalamaları $47 \pm 13,3$ idi. Patolojik reflü saptanan hastaların yaş dağılımları Şekil XII'de belirtilmiştir.

Şekil XII : 24 saatlik pH izleminde reflü saptanan hastaların yaş dağılımı



Patolojik reflü saptanmayan 125 hastanın 69'i (%55) kadın ve 56'i (%45) erkek, yaş ortalamaları 42.1 ± 12 bulundu (Şekil XIII).

Şekil XIII : 24 saatlik pH izleminde reflü saptanmayan hastaların yaş dağılımı



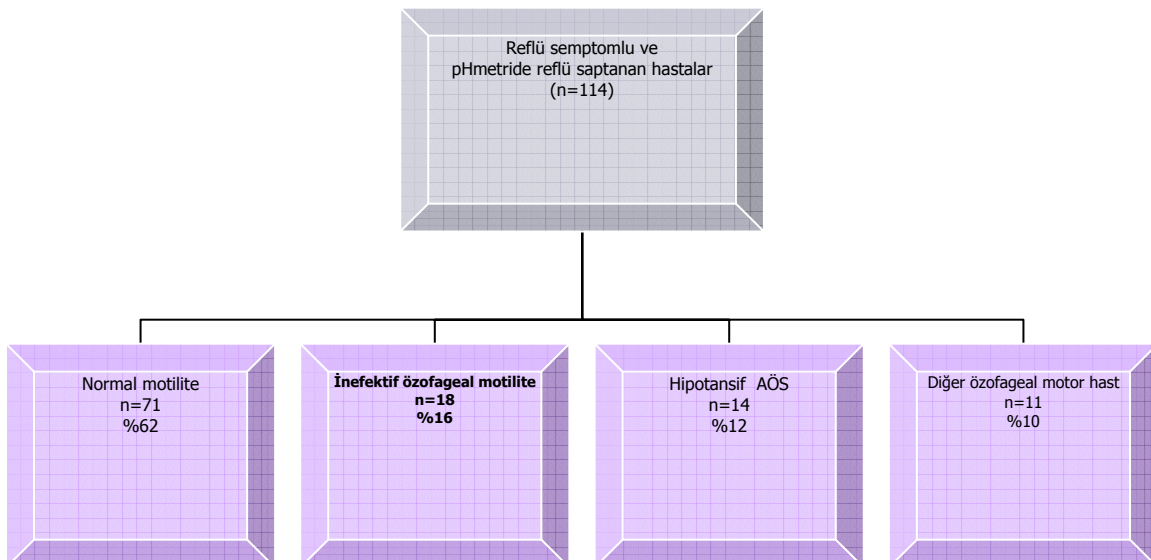
Reflüsü olan ve olmayan grupta yaş dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

MOTİLİTE BOZUKLUKLARININ DAĞILIMI

Reflü semptomları ile başvuran 239 hastanın 114'ünde (%53) 24 saatlik pH incelemesiyle reflü saptanırken, 125 hastada (%47) pHmetri normal sınırlardaydı. Reflü saptanan ve saptanmayan hastalar motilite bozukluklarına göre karşılaştırıldı.

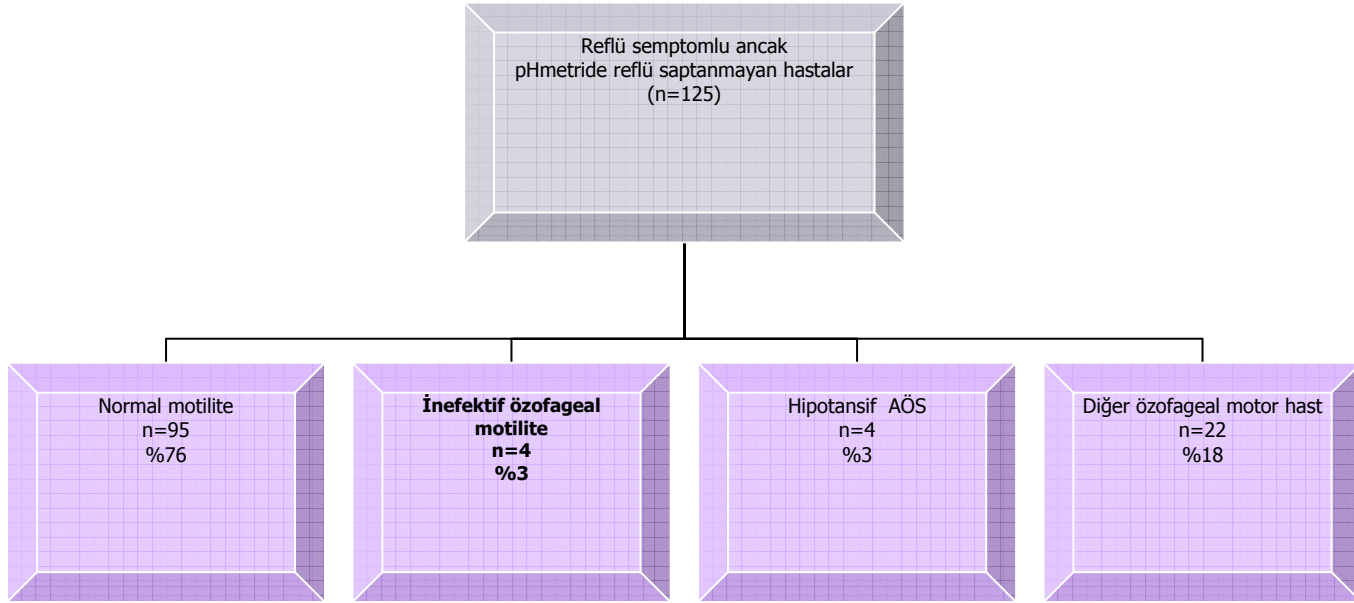
24 saatlik pH izleminde patolojik reflü saptanan 114 hastanın 71'inde (%62) motilite bozukluğu saptanmazken, 18'inde (%16) inefektif özofagiyal motilite, 14'ünde (%12) hipotansif AÖS ve 11'ünde (%10) diğer özofagus motor hastalıkları saptandı (Tablo IX). Diğer özofageal motor hastalıkları: Nutcracker 5 hastada, hipertansif AÖS 2 hastada, akalazya 1 hastada, nonspesifik özofageal motilite 3 hastada saptandı.

Tablo IX: 24 saatlik pH izleminde reflü saptanan hastalarda motilite bozukluklarının dağılımı



24 saatlik pH izleminde patolojik reflü saptanmayan 125 hastanın 95'inde (%76) motilite bozukluğu saptanmazken, 4'ünde (%3) inefektif özofagiyaal motilite, 4'ünde (%3) hipotansif AÖS ve 22'sinde (%18) diğör özofagus motor hastalıkları saptandı (Tablo X). Diğör özofagiyaal motor hastalıkları: Nutcracker 13 hastada, hipertansif LES 6 hastada, diffuz özofageal spazm 2 hastada, nonspesifik özofageal motilite 1 hastada saptandı.

Tablo X: 24 saatlik pH izleminde patolojik reflü saptanmayan hastaların motilite bozukluğuna göre dağılımı



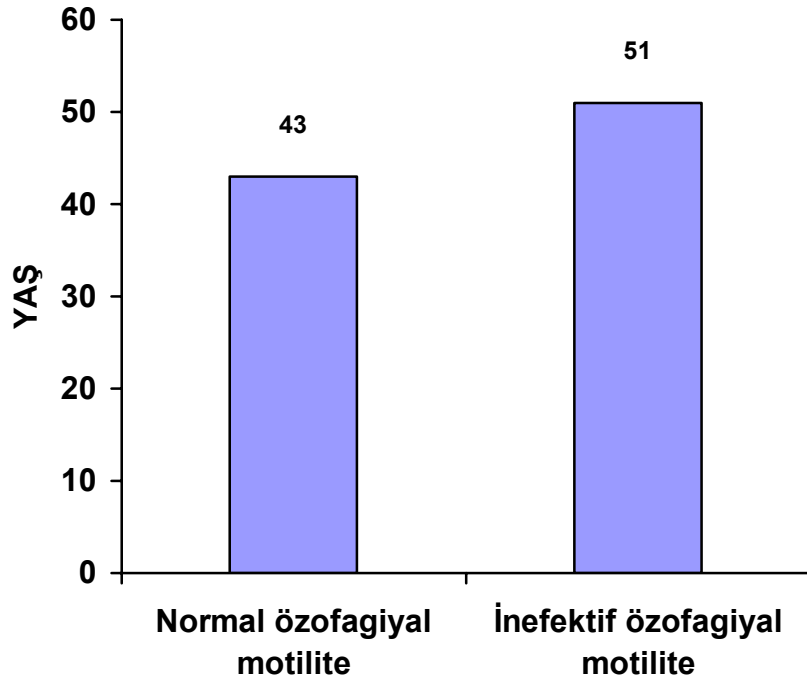
pH metrik olarak patolojik reflüsü olan ve olmayan gruplar kıyaslandığında, inefektif özofagiya motilitenin patolojik reflüsü olan hastalarda anlamlı olarak daha sık olduğu belirlendi ($p=0.01$).

YAŞ-İÖM

Manometrik incelemede normal özofagiya motilite bulunan 166 hasta ile inefektif özofagiya motilitesi (İÖM) olan 22 hasta karşılaştırıldı.

Normal özofagiya motilitesi olan hastalarda ortalama yaş: 42.6 ± 0.9 iken, inefektif özofageal motilitesi olan hastalarda 50.6 ± 3.0 idi. İÖM olan hastalar anlamlı olarak daha yaşlı idiler ($p=0.005$).

Şekil XIV: Normal ve inefektif özofageal motilitesi olan hastalarda yaş ortalamaları

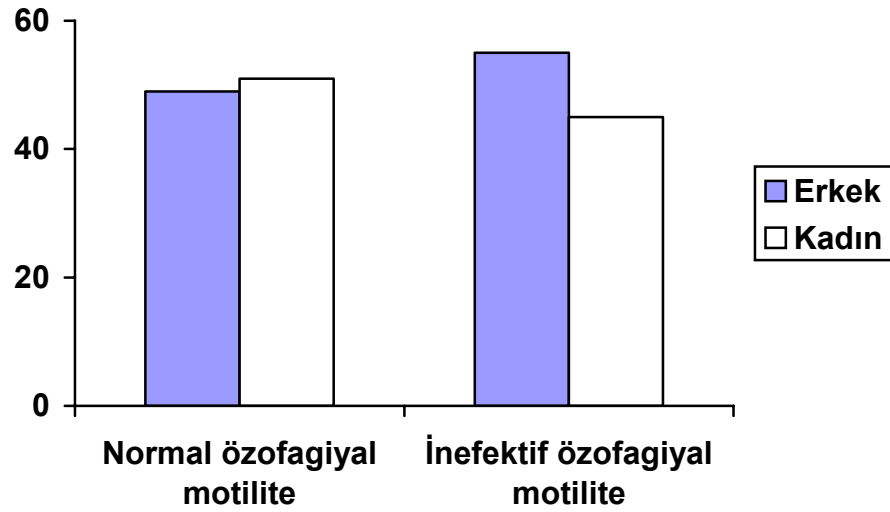


CİNSİYET-İÖM

Manometrik incelemede normal özofagiya motilite bulunan ve İÖM'si olan hastalar cinsiyetleri yönünden karşılaştırıldı.

Normal özofagiya motilitesi olan hastaların 85'i (%51.2) kadın ve 81'i (%48.8) erkek iken, İÖM'si olan gruptaki hastaların 10'u (% 45.5) kadın ve 12'si (%54.5)'i erkekti. Aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

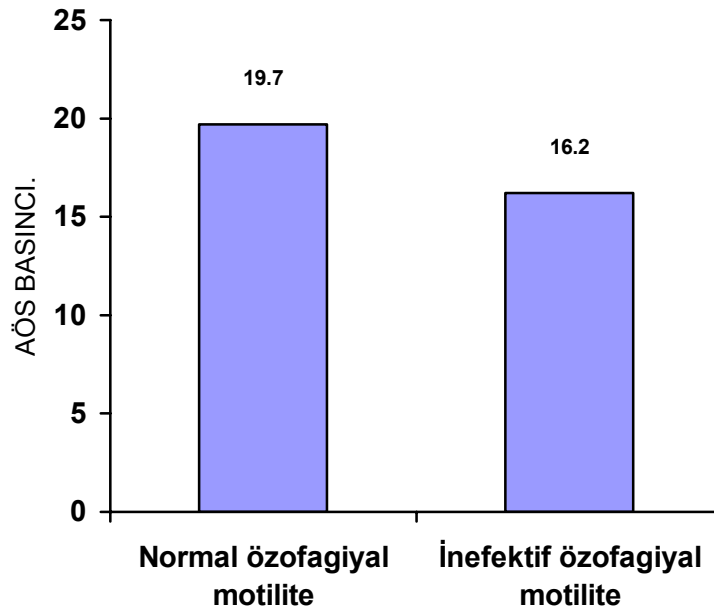
Şekil XV: Normal ve inefektif özofageal motilitesi olan hastalarda cinsiyete göre dağılım



AÖS-İÖM

Normal özofageal motilitesi olan hastalarda alt özofageal sfinkter basıncı: 19.7 ± 0.5 iken, inefektif özofageal motilitesi olanlarda 16.2 ± 1.4 olarak saptandı ($p=0.011$). İÖM olan hastaların alt özofagus sfinkter basınçları normal özofagiya motilitesi olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Şekil XVI: Normal ve inefektif özofageal motilitesi olan hastalarda ortalama AÖS basınçları ($p=0.011$)



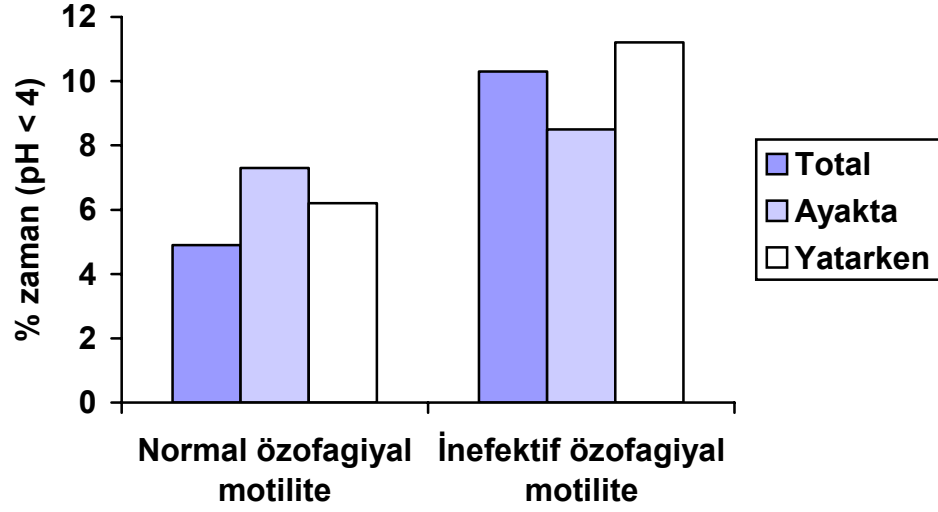
REFLÜ SÜRELERİ

Manometrik incelemede normal özofagiya motilite bulunan ve İÖM'si olan hastalar reflü süreleri yönünden karşılaştırıldı.

24 saatlik pH incelemesinde inefektif özofageal motilitesi olanlarda anlamlı olarak daha uzun süreli reflü (pH'nın 4'ün altında kalan zaman %'si) saptandı. Normal motilitesi olan hastalarda bu oran 4.9 ± 0.4 iken İÖM'si olan grupta 10.3 ± 1.5 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$, Şekil XVII).

İÖM'si olan grupta normal motilitesi olan gruba göre reflü hem yatar pozisyonda hem de ayakta iken anlamlı olarak daha fazla bulundu. 24 saatlik pH izleminde normal özofagiya motilitesi olanlarda yatar pozisyonda % zaman $\text{pH} < 4$ 7.3 ± 4.3 bulunurken, İÖM'si olanlarda bu oran 8.5 ± 2.2 saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.003$). İÖM'si olan hastalarda benzer şekilde ayakta yapılan ölçümlerde de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla reflü (% zaman $\text{pH} < 4$) saptandı (11.1 ± 1.6 , 6.3 ± 0.4 ; $p = 0,003$).

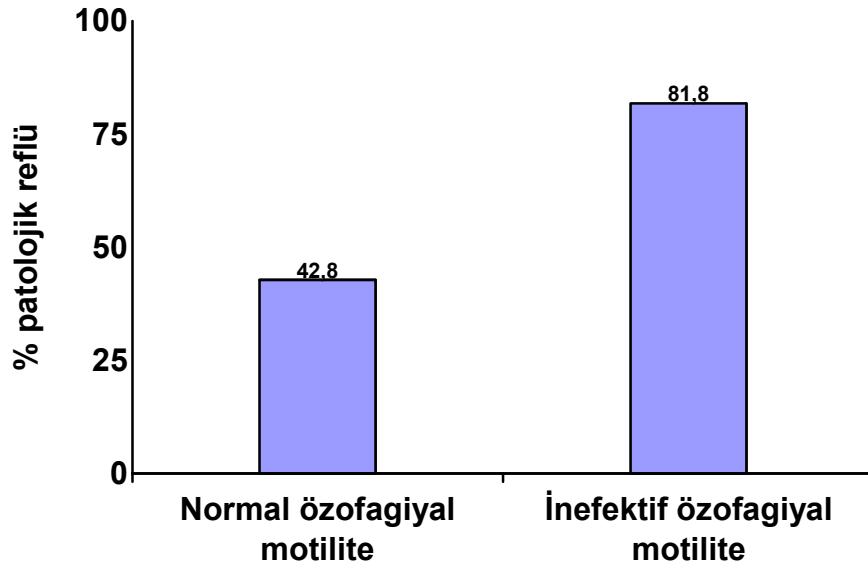
Şekil XVII: Normal ve inefektif özofageal motilitesi olan hastalarda total, ayakta ve yatar pozisyonda reflü süresi (% zaman pH<4) ($p<0.05$)



İNEFEKTİF ÖZOFAGİYAL MOTİLİTEDE REFLÜ

Manometrisi normal gruptaki 166 hastanın 71'inde (%42,8) patolojik düzeyde reflü varken, İÖM olan 22 hastanın 18'inde (%81,8) patolojik düzeyde reflü vardı. Aradaki oran Chi-Square testi ile anlamlı bulundu. ($p=0.001$, Şekil XVIII)

Şekil XVIII: Normal motilite ve inefektif özofageal motilitesi olan hastalarda patolojik reflü sıklığı

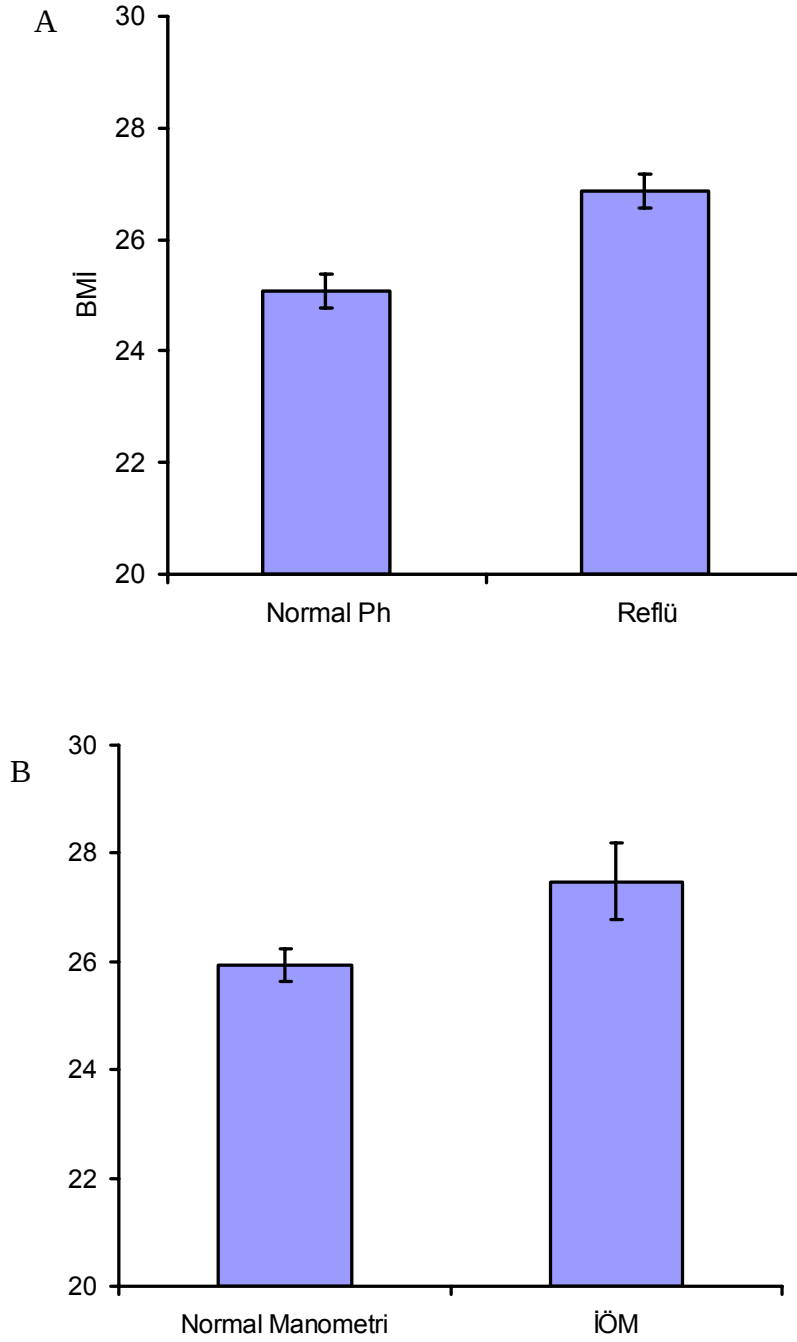


BMI-REFLÜ

24 saatlik pH izleminde reflü saptanan ve saptanmayan hastalar BMI (body-mass index)'leri açısından karşılaştırıldı. Patolojik reflü saptanan grupta BMI 27 ± 3.5 bulunurken, patolojik reflü saptanmayan grupta BMI ortalama 24.8 ± 3.5 bulundu. BMI'in uluslararası kabul edilen değerleri şöyledir: Normal:18.5-25, fazla kilolu (over weight): 25-29.9, obez: ≥ 30 . Bizim hastalarımızdan patolojik reflü saptanmayanlar bu klasifikasyona göre normal, patolojik reflüsü olanlar ise fazla kilolu grubuna girmektedir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Manometrik incelemede normal özofagiya motilitesi olanlarla İÖM'si olan grup BMI (body-mass index)'leri açısından karşılaştırıldı.

Manometrisi normal gruptaki 166 hastanın BMI'i ortalama 26 ± 3.9 iken, İÖM grubunda ortalama BMI: 27.5 ± 3.3 bulundu. İÖM'si olan hastalar belirgin olarak daha fazla kilolu olmalarına karşın, fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p>0.05$, Şekil XIX).



Şekil XIX: A) Patolojik reflüsü olanlarda BMI, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. B) İnefektif özofageal motilitesi olan hastalarda BMI, özofagus motilitesi normal olanlara göre daha yüksek olsa da aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gastroözofageal reflü hastalığı, erişkin popülasyonun %10'unda hergün görülen pirozise neden olarak, en sık rastlanan gastrointestinal problemi oluşturmaktadır (27). Özofageal asit klirensinin sağlanmasında özofagus motilitesi önemli bir role sahiptir. Özofagus motilitesi normal olan kişilerde, asit reflüsü klirensi daha iyi olmakta, tükrüğün distal özofagusa ulaşımı ile nötralizasyonu sağlanmaktadır (44). İnefektif özofageal motilitede distal özofagusta görülen 30mmHg'dan daha düşük amplitüdümlü kontraksiyonlar distaldeki bolus klirensini sağlayamamakta, asit nötralizasyonunun da yetersizliğine sebep olmaktadır (62).

Gastroözofageal reflü hastalığında en sık görülen motilite bozukluğu inefektif özofageal motilitedir (17). Bazı çalışmalarda İÖM'nin GÖRH görülen primer motilite bozukluğu olduğu saptansa da, bazı çalışmalar İÖM'nin GÖRH'na has bir motilite bozukluğu olmadığını ortaya koymuştur (25,44). Bizim çalışmamızda da 24 saatlik pH incelemesinde patolojik reflü bulunan hastaların %14'ünde İÖM bulunurken, patolojik reflüsü olmayan hastaların %4'ünde İÖM saptandı. Çalışma sonuçlarına başka bir açıdan bakılacak olursa, İÖM'si olan hastaların %80'inde 24 saatlik pH izleminde patolojik pH vardı. Bizim araştırmamız İÖM'nin reflüye has bir motilite bozukluğu olduğunu destekler niteliktedir.

BMI arttıkça GÖRH semptomlarının toplumda görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir (19,66). Bizim çalışmamızda da patolojik reflü olmayan hastalar anlamlı olarak patolojik reflüsü olan hastalardan daha düşük kilolu saptandılar.

Fakat İÖM'si olan grup ile normal motilitesi olan grup karşılaştırıldığında İÖM'si olan grupta BMI daha fazla olmasına karşın, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İnefektif özofageal motilite bozukluğu ile yapılan çalışmalarda İÖM'si olanlarda hastalık süresinin daha uzun ve hastalık şiddetinin daha ağır olduğu bildirilmiştir (17). Bazı çalışmalarda İÖM'si olan hastalarda yatar pozisyonda reflü daha fazla iken, bazı çalışmalarda hem yatar pozisyonda hem de ayakta asit reflüsünün daha fazla olduğu saptanmıştır (25). Bizim çalışmamızda da inefektif özofageal motilitesi olan kişilerde gerek yatar pozisyonda gerekse ayakta anlamlı olarak daha fazla reflü saptadık. İÖM'si olan hastalarda reflü süresi de daha uzundu.

ÖZET

Gastroözofageal reflü hastalığı toplumda en sık görülen gastrointestinal problemlerden biridir. GÖRH’da en sık görülen motilite bozukluğu inefektif özofageal motilitedir. Ancak reflünün mü inefektif özofageal motiliteye yol açtığı yoksa inefektif özofageal motilitenin mi reflü patogenezinde rol oynadığı bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda gastroözofageal reflü semptomu ile başvuran 239 hastaya 24 saatlik pH incelemesi ve özofageal manometrik inceleme yapılmıştır. Patolojik pH bulguları olan hastaların %14’ünde ve normal pHmetrisi olan hastaların % 4’ünde inefektif özofageal motilite saptanmıştır. İÖM’si olan hastalar ayrıca incelendiğinde %82’sinde patolojik pH bulgusu saptandı.

İnefektif özofageal motilitesi olan hastaların normal motilitesi olan diğer reflülü hastalara göre anlamlı olarak daha yaşlı oldukları, hem yatar pozisyonda hem ayakta daha fazla reflüleri olduğu ve alt özofageal sfinkter basınçlarının daha düşük olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamız inefektif özofageal motilite bozukluğunun GÖRH’da en sık görülen motilite bozukluğu olduğu ve İÖM’si olan hastalarda daha ciddi reflü hastalığının olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Armstrong D, Talley NJ, Lauritson K, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20.
2. Bor S, Mandiracioğlu A, Kitapcıoğlu G, Caymaz C, Zeytinoğlu H, Gilbert R. Gastroözofagiyal reflü prevalansı: İzmir Menderes bölgesinde toplum tabanlı bir çalışma. *Turk J Gastroenterol* 11 (Suppl 1): 30 (P78), 2000
3. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol*. 100(4):759-65, 2005
4. Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol*. 86(2):160-4, 1991
5. Cameron AJ, Arora AS. Barrett's esophagus and reflux esophagitis: is there a missing link? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 273–8.
6. Cappell MS. Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am*. Mar; 89(2):243-91, 2005

7. Castell JA, Gideon RM, Castell DO. Esophageal Manometry. In: Schuster MM, Crowell MD, and Koch KL, eds. Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease. 2 ed. London: BC Decker, 2002:69-85.
8. Chang CS, Poon SK, Lien HC, Chen GH: The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *Am J Gastroenterol* 92:668–671, 1997
9. Chen WH, Omari TI, Holloway RH, Checklin H, Dent J. A comparison of micromanometric and standard manometric techniques for recording of oesophageal motility. *Neurogastroenterol Motil* 1998;10: 253–262.
10. Cheng L, Cao W, Behar J, Biancani P, Harnett KM. Inflammation induced changes in arachidonic acid metabolism in cat LES circular muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G787–G797.
11. Cheng L, et al. In vitro model of acute esophagitis in the cat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G860–869.
12. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ on behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management–The Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(suppl 2):S1–16.
13. DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 100(1):190-200, 2005

14. DiMarino AJ Jr, Cohen S. Clinical relevance of esophageal and gastric pH measurements in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Curr Med Res Opin.* 21(1):27-36., 2005
15. Dogan I, Puckett J, Padda BS, Mittal R. Prevalence of Increased Esophageal Muscle Thickness in Patients With Esophageal Symptoms *Am J Gastroenterol* 2007;102:137–145
16. Ekstrom T, Johansson KE. Effects of anti-reflux surgery on chronic cough and asthma in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Respir Med.* 94(12):1166-70, 2000
17. Ho S, Chang C, Wu C, Chen G. Ineffective Esophageal Motility Is a Primary Motility Disorder in Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:652-656
18. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology.* 100(2):305-10, 1991
19. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006 Jun 1;354(22):2340-8
20. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Vieth M, Willich SN, Lindner D, Stolte M, Malfertheiner P. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 17(12):1515-20, 2003

21. Kahrilas PJ: Gastroesophageal reflux disease. JAMA 276:983–988, 1996
22. Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC, Castell DO. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience with 1161 patients. Ann Intern Med 1987;106:593-597.
23. Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, Hofmann C, Shaker R. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. Am J Gastroenterol 2004;99:1000–1010.
24. Kenneth R. DeVault, Donald O. Castell: Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2005;100:190–200
25. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell B. Ineffective esophageal motility (IEM). The primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. Dig Dis Sci 1997;42:1859–65.
26. Liu B, et al. Esophageal dysmotility and the change of synthesis of nitric oxide in a feline esophagitis model. Dis Esoph 2002;15:193–198.
27. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1997; 112: 1448–56.

28. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:172–80.
29. Madan K, Ahuja V, Gupta SD, Bal C, Kapoor A, Sharma MP. Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard. *J Gastroenterol Hepatol.* 20(1):30-7, 2005
30. Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract.* 59(3):346-55, 2005
31. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Gui H, Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) — acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537–45.
32. Maton PN, Vakil NB, Hwang C, et al. The impact of baseline severity of erosive esophagitis (EE) on heartburn (HB) resolution in patients treated with esomeprazole or omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120(Suppl. 1): A435(Abstract).
33. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601–10.
34. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut.* 52(8):1085-9, 2003

35. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, Ferenci P, Fock KM, Holtmann G, McCarthy DM, Moraes-Filho JP, Mutschler E, Playford R, Spechler SJ, Stanghellini V, Modlin IM. GERD 2003- a consensus on the way ahead. *Digestion*. 67(3):111-7, 2003
36. Mungan Z, Demir K, Onuk MD, Göral V, Boztaş G, Beşışık F, Yıldırım B, Yeğinsu O. Gastroözofagiyal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. *Turk J Gastroenterol* 10 (2): 101-106, 1999
37. Murray JA, Clouse RE, Conklin JL. Components of the standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15: 591–606.
38. Oleynikov D, Eubanks TR, Oelschlager BK, et al. Total fundoplication is the operation of choice for patients with gastroesophageal reflux and defective peristalsis. *Surg Endosc* 2002;16:909-13
39. Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci*. 326(5):274-8, 2003
40. Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: offensive factors and tissue resistance. In: Orlando RC, editor. *Gastroesophageal reflux disease*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 165–92.
41. Pandolfino J, Kahrilas P. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; 128:209–224.
42. Paterson WG, Goyal RK, Habib FI. Esophageal motility disorders *GI Motility online* (2006) doi:10.1038/gimo20 Published 16 May 2006

43. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci.* 326(5):300-8, 2003
44. Rios CC, Menendez LG, Hernandez AD, Eroles AF, Fernandez AG, Armada AE. Motility Abnormalities in Esophageal Body in GERD. Are They Truly Related to Reflux? *J Clin Gastroenterol* 2005;39:220–223
45. Salapatek AM, Diamant NE. Assessment of neural inhibition of the lower esophageal sphincter in cats with esophagitis. *Gastroenterology* 1993;104:810–818.
46. Schneider HA, Yonker RA, Longley S, Katz P, Mathias J, Panush RS. Scleroderma esophagus: a nonspecific entity. *Ann Intern Med* 1984;100:848-850.
47. Simrén M, Silny J, Holloway R, Tack J, Janssens J, Sifrim D. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. *Gut* 2003;52:784–790
48. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, Khandelwal S, O'Connell S, Chejfec G, Greenlee H, Seidel UJ, Brand L. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut.* 33(7):872-6, 1992
49. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001;49:145-151.
50. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986; 315: 362–71.

51. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51(Suppl. 1): 24–9.
52. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *J Clin Gastroenterol.* 37(1):14-22, 2003
53. Talley NJ: Review article: gastro-oesophageal reflux disease- how wide is its span? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 5), 27–37
54. Timmer R, Breume I, Hof R, Nadorp JHSM, Smout AJPM: Oesophageal motility and gastroesophageal reflux before and after healing of reflux oesophagitis. A study using 24 hour ambulatory pH and pressure monitoring. *Gut* 1994;35:1519-1522
55. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200–5.
56. Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S, Fukuzawa M. Physiological studies on nitric oxide in the lower esophageal sphincter of patients with reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:110–114.
57. Turner R, Lipshutz W, Miller W, Rittenberg G, Schumacher HR, Cohen S. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci* 1973;265:191-199.

58. Tutuian R, Vela MF, Shay SS, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:206–215.
59. Unal S, Karakan T, Dogan I, Cindoruk M, Dumlu S. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the prevalence of endoscopic erosive esophagitis. *Helicobacter*. 2006 Dec;11(6):556-61.
60. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20
61. Valle C, Broglia F, Pistorio A, Tinelli C, Perego M. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 44(9):1848-52, 1999
62. Waring Jp, Hunter JG, Oddosdottir M, et al. The preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1995;90:35-8
63. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 83(4):358-61, 1988
64. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE, Hasler WL, Traber PG, Tierney WM. *Gastroenteroloji*. Dördüncü baskı. Lippincott Williams& Wilkins, 2003

65. Zhang X, Geboes K, Depoortere I, et al. Effect of repeated cycles of acute esophagitis and healing on esophageal peristalsis, tone, and length. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288:G1339-G1346.
66. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):87-95.