

**T.C.**  
**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ENDOSKOPİ ÜNİTEMİZDE 2017 YILINDA YAPILAN**  
**ÖZOFAGOGASTRODUODENOSKOPİLERİN RETROSPEKTİF**  
**ANALİZİ**

**Dr. Elif BODUÇ BULUNMAZ**  
**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Müjgan GÜRLER**

**BOLU - 2018**

## ÖZET

**Giriş:** Özofagogastroduodenoskopi; özofagus, mide ve duodenum hastalıklarının tanısında uygulanan girişimsel bir işlemdir. Çeşitli benign ve malign üst gastrointestinal sistem hastalıklarına bağlı olduğu düşünülen birçok semptom özofagogastroduodenoskopi ile değerlendirilebilir.

**Amaç:** 2017 yılında üniversitemizin iç hastalıkları ve gastroenteroloji kliniğine, gastrointestinal sistem şikâyetleriyle başvuran 500 hastanın, endoskopi ünitemizde yapılan özofagogastroduodenoskopi sonuçları ile tanı konulan patolojik lezyonların yaşa ve cinsiyete göre dağılımını tespit etmeği amaçladık. Ayrıca çalışmamızın bölgemizde sık görülen endoskopik lezyonları tespit ederek; ileride planlanacak çalışmalara ışık tutmasını amaçlamaktayız.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, 2017 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç hastalıkları ve gastroenteroloji kliniğine gastrointestinal sistem şikâyetleriyle başvuran 500 hasta dahil edilmiş olup; hastanemizin endoskopi ünitesinde yapılan özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) ve biyopsi sonuçları retrospektif değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen olguların %60'ı kadın, %40'ı erkek olup kadınların yaş ortalaması  $54.9 \pm 17.7$ , erkeklerin yaş ortalaması  $53.9 \pm 17.9$  olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın sadece 18'i (%3,6) normal bulundu. Olguların 111'inde (%22,2) özofagus hastalığı, 474'ünde mide hastalığı (%94,8), 109'unda (%21,8) duodenum hastalığı vardı. Özofagus lezyonları arasında en sık görülen lezyon özofajit, 2. sıklıkta ise LES gevşekliliğidir. Tüm olgular içinde en sık, gastrik lezyonlar görülmekte olup gerek gastrik hastalıklar, gerekse endoskopi yapılan tüm olgular içinde en sık rastlanan hastalık gastrit (%93,4). Sydney sistemine göre gastritlerin endoskopik topografik dağılımına bakıldığında; en sık %74,6 ile pangastrit görülmekte olup, 2. sırada %18,2 ile antral lezyonlar görülmektedir. Gastrit tipi dağılımına bakıldığında ise; en sık %59 ile süperfisiyal

gastrit görülmekte olup, 2. sırada %19.4 ile alkalen reflü gastrit görülmektedir. Peptik ülserler anatomik bölgelerine göre değerlendirildiğinde; mide ülseri görülme oranı %5.2, duodenal ülser görülme oranı %8.6 olarak saptanmış olup, duodenal ülseri mide ülserine göre daha sık gözlenmiştir. Mide lezyonlarının histolojik olarak değerlendirilmesinde, biyopsi alınan tüm hastalarda (281'i kadın, 170'i erkek toplam 451 hasta) inflamasyon gözlenmekte olup H.pylori %36.6, atrofi %10, intestinal metaplazi %16, displazi %3.2, malignite %1 olarak görülmüştür.

**Tartışma:** Çalışmamızda, tüm olgular içinde en sık gastrik lezyonlar görülmekte olup gerek gastrik hastalıklar gerekse endoskopi yapılan tüm olgular içinde en sık rastlanan hastalık gastrittir (%93,4). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara nispeten bizim çalışmamızda saptanan yüksek oranın, ön planda bölgemizde şehir merkezine ulaşım imkanı daha kolay birden fazla sağlık kuruluşunun olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Özofagus lezyonları arasında en sık görülen lezyon özofajit, 2. sıklıkta ise LES gevşekliliğidir. Hiatal herni ve özofagus varislerinin görülme sıklığı 50 yaş üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Hiatal hernilerin genellikle 50 yaş sonrası görülmesi hiatusu oluşturan yapıların yıpranmasını düşündürmektedir (72). Çalışmamızda özofagus varislerinin genellikle 50 yaş sonrası görülmesi, sirozda varis gelişiminin tanıdan sonra zaman içinde oluşan komplikasyon olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda gastritleri Sydney sistemine göre sınıflandırdık. Bu sınıflamaya göre gastritlerin endoskopik topografik dağılımına bakıldığında; literatürle uyumlu bir şekilde en sık %74,6 ile pangastrit görülmekte olup 2. sırada %18,2 ile antral lezyonlar görülmektedir. Gastrit tipi dağılımına bakıldığında ise en sık %59 ile süperfisiyal gastrit görülmekte olup, 2. sırada %19.4 ile alkalen reflü gastrit görülmektedir.

Çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak peptik ülserler anatomik bölgelerine göre değerlendirildiğinde; mide ülseri görülme oranı %5.2, duodenal ülser görülme oranı %8.6 olarak saptanmış olup duodenal ülseri mide ülserine göre

daha sık gözlenmiştir. Çalışmamızda, mide lezyonları içerisinde malignite görülme oranı %1 olarak saptanmıştır.

Mide lezyonlarının histolojik olarak değerlendirilmesinde; morfolojik dağılımına bakıldığında, H.pylori %36.6, atrofi %10, intestinal metaplazi %16, displazi %3.2, malignite %1 olarak görülmüştür. Bölgemizde ülkemizdeki diğer çalışmalara nispeten daha düşük H.pylori pozitifliğinin saptanması, şehirleşme ve sosyoekonomik durumun etkisini düşündürmektedir. Çalışmamızda HP sıklığının yaş gruplarına göre farklılık göstermemesi ise enfeksiyonun genç yaşlarda kazanıldığını, tedavinin yetersizliği ve reenfeksiyonun sıklığını düşündürmektedir. Atrofi, intestinal metaplazi ve displazi görülme oranı 50 yaş üzerinde daha fazla olup, istatistiksel olarak anlamlı derece farklılık göstermektedir.

**Sonuç:** Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın sadece 18'i (%3.6) normal bulundu. Olguların 111'inde (%22.2) özofagus hastalığı, 474'ünde mide hastalığı (%94.8), 109'unda (%21.8) duodenum hastalığı vardır. Gerek gastrik hastalıklar gerekse endoskopi yapılan tüm olgular içinde en sık rastlanan hastalık gastrittir. Helicobacter pylori tüm olguların 165'inde (%36.6) görülmüştür. Çalışmamız ve çeşitli çalışmalar göz önüne alındığında, gastrointestinal sistem şikayetleri ile başvuran hastalarda üst GİS endoskopi işlemi genel olarak güvenilir bir prosedürdür (94,95,96,97). Çalışmamızın bölgemizde sık görülen endoskopik lezyonları tespit ederek; ileride planlanacak çalışmalara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Duodenit, endoskopi, gastrit, gastroözofageyal reflü, Helicobacter pylori, özofagogastroduodenoskopi, peptik ülser.

## ABSTRACT

**Introduction:** Esophagogastroduodenoscopy is an interventional procedure performed in identifying oesophageal, gastric and duodenal diseases. A whole range of symptom considered to be caused by various benign or malignant upper gastrointestinal system diseases can be examined.

**Objective:** We aimed at identifying age and gender distribution of pathological lesions detected by esophagogastroduodenoscopy performed in our endoscopy unit on 500 patients who presented to internal medicine clinic and gastroenterology clinic with gastrointestinal symptoms in our university in 2017. In addition, by detecting endoscopic lesions that are common in our region; we aim to shed light on the works to be planned in the future.

**Material and method:** This study included 500 patients with gastrointestinal symptoms who presented to internal medicine clinic and gastroenterology clinic at the Abant İzzet Baysal University Medical Faculty Hospital in 2017. Esophagogastroduodenoscopy(OGD) results performed in the endoscopy unit of our hospital and biopsy results were retrospectively evaluated.

**Findings:** From the patients included in our study, females are %60 and males are %40, and age average of the females is  $54.9\pm 17.7$  and age average of the males is  $53.9\pm 17.9$ . Only 18(%3.6) of the 500 patients included in the study was considered as normal. Of the 500 patients, 111(%22.2) had an oesophagus disease, 474 (%94.8) had a gastric disease and 109 (%21.8) had a duodenal disease. The most frequently observed lesion among the oesophageal lesions is esophagitis and the second is LES laxity. Gastric lesions are the most frequently observed among all cases. Both among the all gastric cases and among the all endoscopy cases gastritis is the most frequently observed entity (%93.4). When we look at endoscopic topography distribution of the gastritis cases using the Sydney system, the most frequently observed is pangastritis with %74.6 and the second is antral lesions with

%18.2. When we evaluate distribution of gastritis type, the most frequently observed is superficial gastritis with %59, and the second is alkaline reflux gastritis with %19.4. When peptic ulcers are evaluated according to anatomic regions, stomach ulcer occurrence rate is %5.2, and duodenal ulcer occurrence rate is %8.6. Duodenal ulcers were more frequently observed than stomach ulcers. When we histologically examine stomach lesions; inflammation is observed in all biopsy patients (of these, 281 females, 170 males, 451 totally), H.pylori is %36.6, atrophy is %10, intestinal metaplasia is %16, dysplasia is %3.2, and malignancy is %1.

**Discussion:** In our study, among the all cases gastricus lesions are the most frequently observed and both among gastricus diseases and among the all endoscopy cases the most frequently observed disease is gastritis (%93.4). We primarily attribute the substantial rate in comparison to other studies in our country to that there are several health care facilities downtown to which people have easy access. Oesophagitis is the most frequently observed lesion among all oesophageal lesions and the second comes less laxity. Hiatal hernia and esophageal varices incidences are statistically high over 50 years of age. That hiatal hernias generally occur over 50 years of age suggests that constituent parts of hiatus are worn (72). That esophageal varices occur over 50 years of age in our study suggests that varix occurrence within cirrhosis is a complication which develops in time after diagnosis.

We classified gastritis according to the Sydney system. When we look at endoscopic topographic distribution of gastritis according to the Sydney system, in line with literature pangastritis is the most frequently observed with %74.6, and the second is antral lesions with %18.2. When gastritis type is evaluated, the most frequently observed is superficial gastritis with %59, and the second is alkaline reflux gastritis with %19.4.

When peptic ulcers are examined according to anatomical regions, in our study in accordance with literature we found that stomach ulcer occurrence rate is %5.2 and duodenal ulcer occurrence rate is %8.6 and duodenal ulcers are more frequent than stomach ulcers. Malignancy rate among stomach lesions is %1 in our

study. When histologically evaluating lesions, according to morphologic distribution, H.pylori is %36.6, atrophy is %10, intestinal metaplasia is %16, dysplasia is %3.2 and malignancy is %1. The lower H.pylori occurrence rate compared to other studies in our country may be attributed to urbanization and socioeconomic status effects. That the HP occurrence rate in our study doesn't differ among age groups shows that the infection develops in early ages and treatment of the infection is insufficient and reinfection is frequent. While atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia occurrence rate is bigger over 50 years of age, the rate doesn't statistically differ.

**Conclusion:** Of the 500 patients, 111(%22.2) had an oesophagus disease, 474 (%94.8) had a gastric disease and 109 (%21.8) had a duodenal disease. Among both gastric diseases and all patients examined by endoscopy the most frequent is gastritis. Helicobacter pylori was seen in 165 (%36.6) of all cases. Considering our study and various studies, upper gastrointestinal endoscopy is generally a safe procedure in patients presenting with gastrointestinal complaints (94, 95, 96, 97). In addition, by detecting endoscopic lesions that are common in our region; we supposed that our study shed light on the works to be planned in the future.

**Key words:** duodenitis, endoscopy, esophagogastroduodenoscopy, gastritis, gastroesophageal reflux, helicobacter pylori, peptic ulcer.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim başta Anabilim Dalı başkanı çok kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Haluk ŞAVLI'ya ve çok kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK, Doç. Dr. Muhittin ERTİLAV, Doç. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Esra Nur ÂDEMOĞLU DİLEKÇİ, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Dr. Öğrt. Üyesi Mehmet Ali KÖSEKLİ, Dr. Öğrt. Üyesi Mehmet Zahid KOÇAK'a, eğitim hayatım boyunca verdikleri destek ve katkılarından dolayı; tez hocam Dr. Öğrt. Üyesi Müjgan GÜRLER'e tez aşamasında ve Uzm. Dr. Güray CAN'a eğitimim süresindeki katkılarından ve tez sürecinde bana verdiği destekten ötürü sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca bana hayatım boyunca verdikleri maddi ve manevi desteğin yanı sıra, benim bu günlere ulaşmamda her türlü katkılarından dolayı, çok kıymetli annem Redife BODUÇ ve babam Mustafa BODUÇ'a; hayat arkadaşım, değerli eşim, meslektaşım Uzm. Dr. Murat BULUNMAZ'a; değerli kardeşlerim Ömer BODUÇ, Şükran İSKENDER ve Dr. Nuriye BODUÇ BOLU'ya her türlü desteği ve katkılarından ötürü sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. Elif BODUÇ BULUNMAZ**



# İÇİNDEKİLER

• ÖZET.....	ii
• ABSTRACT .....	v
• TEŞEKKÜR .....	ix
• İÇİNDEKİLER .....	iv
• TABLO LİSTESİ .....	xi
• KISALTMALAR .....	xiii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Özofagus fanksiyonları ve özofagus motilite bozuklukları .....	3
2.2. Gastroözofaözefagiyal reflü hastalığı .....	24
2.3. Özofagus hastalıkları, enfeksiyon ve radyasyon .....	37
2.4. Özofagus yabancı cisimleri.....	58
2.5. Özofagus travmaları.....	59
2.6. Özofagus kanserleri .....	64
2.7. Helicobakter pilori .....	76
2.8. Peptik ülser hastalığı ve komplikasyonları .....	90
2.9. Gastrit ve gastropatiler.....	121
2.10. Mide kanserleri .....	138
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>152</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>153</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>161</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>171</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>172</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo-1.</b> Üst gastrointestinal endoskopi endikasyonları .....	1
<b>Tablo-2.</b> Orofaringeal disfaji nedenleri .....	10
<b>Tablo-3.</b> Distal özofagus ve AÖS motilite bozuklukları .....	10
<b>Tablo-4.</b> Psödoakalazya nedenleri .....	15
<b>Tablo-5.</b> GÖR'da sık görülen semptomlar .....	27
<b>Tablo-6.</b> GÖR'da özofagus dışı bulgular .....	27
<b>Tablo-7.</b> Alarm semptom ve bulguları .....	28
<b>Tablo-8.</b> GÖRH tanısal testleri .....	28
<b>Tablo-9.</b> Özofageyal kandidiazis tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar .....	43
<b>Tablo-10.</b> Radyasyon özofajitini kolaylaştıran kemoterapötikler .....	49
<b>Tablo-11.</b> Hap Özofajitine yol açan önemli ilaçlar .....	56
<b>Tablo-12.</b> Özofagus perforasyonlarında cerrahi endikasyonlar .....	63
<b>Tablo-13.</b> Özofagus tümörlerinin sınıflandırılması .....	66
<b>Tablo-14.</b> Özofagus kanserlerinde etyoloji .....	66
<b>Tablo-15.</b> Özofagus kanserinde başlıca klinik bulgular .....	69
<b>Tablo-16.</b> Özofagus kanserinde TNM sınıflaması ve evrelendirilmesi .....	72
<b>Tablo-17.</b> HP enfeksiyonunun klinik sonuçları .....	76
<b>Tablo-18.</b> HP enfeksiyonu için risk faktörleri .....	78
<b>Tablo-19.</b> HP ile ilişkili olduğu ileri sürülen hastalıklar .....	82
<b>Tablo-20.</b> HP eradikasyonunun endikasyonları .....	88
<b>Tablo-21.</b> Peptik ülser nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar .....	96
<b>Tablo-22.</b> Peptik ülserde tedavi algoritması .....	105
<b>Tablo-23.</b> HP ve NSAİİ'ye bağlı olmayan ülserlerde ve dirençli ülserlere yaklaşım .....	105
<b>Tablo-24.</b> Ülser kanamasında ülserin endoskopik özelliklerine göre endoskopik tedavinin etkinliği .....	115
<b>Tablo-25.</b> Kronik gastritlerin klasifikasyonu .....	121
<b>Tablo-26.</b> Mide kanserinde TNM evrelendirmesi .....	143

<b>Tablo-27.</b> Gastroduodenoskopi yapılan olguların cinsiyete göre dağılımı ve yaş ortalaması .....	153
<b>Tablo-28.</b> Gastroduodenoskopide saptanan lezyonların anatomik yerleşimlerinin cinsiyete göre dağılımı .....	153
<b>Tablo-29.</b> Gastroduodenoskopide saptanan lezyonların anatomik yerleşimlerinin yaş grubuna göre dağılımı .....	154
<b>Tablo-30.</b> Özofagus lezyonlarının cinsiyete göre dağılımı .....	154
<b>Tablo-31.</b> Özofagus lezyonlarının yaş grubuna göre dağılımı .....	155
<b>Tablo-32.</b> Mide lezyonlarının endoskopik sınıflandırılması ve cinsiyete göre dağılımı .....	155
<b>Tablo-33.</b> Mide lezyonlarının endoskopik sınıflandırılması ve yaş grubuna göre dağılımı .....	157
<b>Tablo-34.</b> Mide lezyonlarının kronisite durumuna göre sınıflandırılması ve cinsiyete göre dağılımı .....	158
<b>Tablo-35.</b> Mide lezyonlarının morfolojik sınıflandırılması ve cinsiyete göre dağılımı .....	158
<b>Tablo-36.</b> Mide lezyonlarının kronisite durumuna göre sınıflandırılması ve yaş grubuna göre dağılımı .....	159
<b>Tablo-37.</b> Mide lezyonlarının morfolojik sınıflandırılması ve yaş grubuna göre dağılımı .....	159
<b>Tablo-38.</b> Duodenum lezyonlarının sınıflandırılması ve cinsiyete göre dağılımı .....	160
<b>Tablo-39.</b> Duodenum lezyonlarının sınıflandırılması ve yaş grubuna göre dağılımı .....	160

## KISALTMALAR

<b>AÖS</b>	: Alt özofagus sfinkter
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virüs
<b>EUS</b>	: Endoskopik Ultrasonografi
<b>GÖR</b>	: Gastroözofagiyal reflü
<b>GÖRH</b>	: Gastroözofaözefagiyal reflü hastalığı
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>HP</b>	: Helicobacter pylori
<b>HPV</b>	: Human papillomavirus
<b>H2RA</b>	: Histamin 2 reseptör antagonisti
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüs
<b>İM</b>	: İntestinal metaplazi
<b>KRT</b>	: Kemoradyoterapi
<b>LES</b>	: Lower esophageal sphincter
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NERH</b>	: Noneroziv reflü hastalığı
<b>NAP</b>	: Nötrofil aktivatör protein
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
<b>ÖGD</b>	: Özofagogastroduodenoskopi
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PPI</b>	: Proton pompa inhibitörü
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistem
<b>VZV</b>	: Varicella zoster virüs

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üst gastrointestinal endoskopi (özofagogastroduodenoskopi); orofarinks, özoefagus, mide ve proksimal duodenumun görselleştirilmesini, gerçek zamanlı değerlendirme ve elde edilen bulguların yorumlanmasını içerir. Üst GIS endoskopisinin temel teknik bileşenleri, birçok terapötik müdahalenin dayandığı bir platform olarak da görev yapar.

Bir üst GİS endoskopi, çok çeşitli gastrointestinal bozuklukların bulgu ve semptomlarının tanısız değerlendirilmesinde endikedir (Tablo-1). Ek olarak, üst GİS endoskopisi için çoklu terapötik endikasyonlar vardır.

Yaptığımız çalışmada, 2017 yılında üniversitemizin İç hastalıkları ve gastroenteroloji kliniğine, gastrointestinal sistem şikâyetleriyle başvuran 500 hastanın, endoskopi ünitemizde yapılan özofagogastroduodenoskopi sonuçları ile tanı konulan patolojik lezyonların yaşa ve cinsiyete göre dağılımını tespit etmeği amaçladık.

**Tablo-1. Üst gastrointestinal endoskopi endikasyonları**

---

<b>Teşhis Amaçlı</b>
<b>1.</b> Aşağıdaki kriterlerden herhangi birini içeren semptomlar: -Ampirik tedaviye yanıt vermiyor -Alarm semptomları ile ilişkili -50 yaşından büyük bir hastada yeni başlangıç semptomları
<b>2.</b> Disfaji
<b>3.</b> Odinofaji
<b>4.</b> Tedaviye rağmen persistan veya tekrarlayan özofageal reflü
<b>5.</b> Nedeni bilinmeyen sürekli kusma
<b>6.</b> Aktif veya yeni üst GİS kanaması
<b>7.</b> Aşağıdakilerden herhangi biri mevcutsa, varsayılan kronik kan kaybı ve demir eksikliği anemisi: -Üst GI kaynağının klinik şüphesi var -Kolonoskopi negatif
<b>8.</b> Üst GİS trakt görüntülemeye görülen lezyon
<b>9.</b> Akut kostik madde alımı
<b>10.</b> Doku veya sıvı örneklendiğinde
<b>11.</b> İnce bağırsak hastalığı olduğundan şüphelenilen bir hastada (örn., Çölyak hastalığı) ishalin değerlendirilmesi
<b>12.</b> Anatomik rekonstrüksiyonların intraoperatif değerlendirilmesi

---

**Tablo-1. (devamı) Üst gastrointestinal endoskopi endikasyonları**

---

**Tarama Amaçlı**

1. Barrett özofaguslu hastalarda displazi taraması
2. Seçilmiş hastalarda mide kanseri taraması
3. Polipozis sendromları ya da Lynch sendromlu hastalarda üst GİS maligniteleri taraması
4. Portal hipertansiyonlu hastalarda özofagus varisleri taraması
5. Kostik madde yutma öyküsü olan hastalarda skuamöz hücreli karsinom taraması
6. Diğer bozuklukların tedavisini etkileyebilecek üst GİS patolojisini tanımlamak için muayene (örn. Antikoagülasyonun başlamasından önce üst GİS kanaması öyküsü olan bir hastayı değerlendirmek)

**Tedavi Amaçlı**

1. Üst GİS kanal lezyonlarının kanama tedavisi
  2. Profilaktik varis bantlaması
  3. Yabancı cisimlerin çıkarılması
  4. Besleme veya drenaj tüplerinin yerleştirilmesi
  5. Seçilen polipoid lezyonların çıkarılması
  6. Stenotik lezyonların dilatasyonu
  7. Akalazya yönetimi
  8. Neoplazmlara bağlı stenoza bağlı stenozların palyasyonu
  9. Bağırsak metaplazisinin endoskopik tedavisi
  10. Operatif komplikasyonların tedavisi
-

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÖZOFAGUS FONKSİYONLARI VE ÖZOFAGUSUN MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Özofagus; farinks ile mide arasında yerleşmiş, her iki ucunda sfinkterler bulunan, 18-26 cm. uzunluğunda tübüler bir yapıdır. Mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisya tabakalarından oluşmuş bu organda gastrointestinal sistemin diğer kısımlarının aksine seroza tabakası bulunmamaktadır.

Organın motor fonksiyonlarının yürütülmesinden muskularis propria tabakası sorumludur. Özofagus'un üstteki %5-33 oranındaki kısmında çizgili, alttaki %33 oranındaki kısmında düz kaslar yer alır. Orta özofagusta ise hem çizgili, hem de düz kaslara rastlanır. Muskularis propria tabakası kasların içte sirküler, dışta longitudinal yerleşiminden dolayı iki yapraktan oluşmaktadır.

Özofagus duvarının nöral kontrolünde sempatik ve parasempatik sinirler görev almaktadır. Motor faaliyetler, nervus vagus tarafından organa iletilen parasempatik uyarılar tarafından düzenlenir. Uyarının temel mediatörü asetilkolindir. Beyin sapında bulunan nükleus ambiguus çizgili, dorsal motor nükleus ise düz kasları uyarır. Nervus vagus aracılığıyla özofagusa iletilen uyarılar, muskularis propria yaprakları arasında yerleşmiş miyenterik (Auerbach) sinir ağı tarafından kas liflerine aktarılır. Özofagusun submukoza tabakasında yer alan submukozal (Meissner) sinir ağı ise organ duvarından kaynaklanan afferent uyarıların sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla santral sinir sistemi (SSS)'ne iletilmesinden sorumludur (1).

Fonksiyonel olarak özofagus; üst özofagus sfinkteri (ÜÖS), özofagus gövdesi ve alt özofagus sfinkteri (AÖS) olmak üzere üç kısımda incelenebilir.

Özofagus sfinkterlerinin işlevleri özofagus gövdesi yanısıra, orofarinks ve midede ortaya çıkan aktivite ile de düzenlenmektedir. Özofagus motor aktivitesini

kontrol eden mekanizmalar hem santral sinir sisteminde, hem de periferdeki intramural sinirler ve kaslarda bulunur. Özofagus istemli ve istem dışı kontrol mekanizmalarının birlikte çalıştığı bir organdır. Yutmanın orofaringeal fazında lokma istemli biçimde farinkse gönderilir, bunu takiben kendiliğinden faringeal kasılmalar başlar. Entegre özofagus motor aktivitesinin primer uyarımı yutkunma veya yutma eylemidir. Yutma eylemi dışında, özofagus sfinkterlerinin tonusu özofagofaringeal ve gastroözofageal reflünün oluşumunu engeller. Sonuç olarak Özofagusun iki ana işlevi vardır:

- 1- Gıdanın farinksten mideye iletilmesi
- 2- Mide içeriğinin özofagusa kaçışının engellenmesi

Gıdanın özofagustan mideye iletilmesi için iki tip peristaltik kasılma oluşur. Bunlardan ilki primer peristaltik kasılma olup, yutma eylemi ile başlar. Longitudinal kas tabakasının kasılması ile özofagus boyu kısalır ve sirküler kas tabakasının kasılması ile de lokma mideye doğru itilir. Peristaltik kasılmalar genellikle 7 sn' den kısa sürer ve basıncı 150 mmHg'yı aşmaz. Kasılmalar proksimalden distale doğru 3-4 cm/sn hızla ilerler. Sekonder peristaltik kasılma ise primer peristaltik kasılma ile temizlenmemiş gıda veya özofagusa kaçan mide içeriğinin özofagusta oluşturduğu gerilme sonucunda ortaya çıkar. Sekonder peristaltizm ile özöfagusta kalmış gıda artıkları temizlenir. Yutma merkezi ile özöfagus arasında iletim bozukluğu olması durumunda, yerel intramural bir mekanizmanın devreye girmesiyle tersiyer peristaltik kasılma ortaya çıkar. Tersiyer peristaltizm, düzensiz tersiyer kasılmalar ile karıştırılmamalıdır.

### **ÜST ÖZOFAGUS SFİNKTERİ (ÜÖS)**

Faringoözofageal birleşkede yer alan ÜÖS, istirahat halinde sürekli nöral uyarıya bağlı olarak kapalıdır. Yutmadan 0.2-0.3 sn. sonra sfinkter gevşeyerek lokmanın özofagusa geçmesine izin verir. Sfinkterin ön ve arka kısımlarında basınç en yüksek düzeydedir. İspirasyon, özofagusta gerilme, asit, valsava manevrası ve sekonder peristalsizm refleksi olarak ÜÖS'de basınç artışına neden olurken hıçkırma,



kusma ve özofagustaki gerilmenin ileri boyutlara ulaşması sfinkterin gevşemesine yol açar.

### **ALT ÖZOFAGUS SFİNKTERİ (AÖS)**

Özofagogastrik birleşkede yer alan AÖS; bu bölgedeki düz kas lifleri, frenoözofageyal bağ ve diyafragmanın krural parçasından oluşmaktadır. İstirahatte AÖS kapalıdır ve istirahat basıncı ortalama olarak 20 mmHg 'dır. Basınç, sfinkterin sol lateral kısmında en yüksektir. Buradaki tonusu myojenik yapılar düzenlemektedir. Tonusun myojenik bileşeni kalsiyuma bağımlıdır ve kalsiyum kanal blökerleri AÖS basıncını azaltırlar. AÖS basıncı üzerinde ayrıca çeşitli hormonlar ve ilaçların etkisi de gözlenmektedir.

Yutma sırasında AÖS, 1.5-2.5 sn. içerisinde gevşer ve bu gevşeme 6-8 sn. kadar devam ederek lokmanın mideye geçmesine izin verir. AÖS'de yutmadan bağımsız geçici gevşemeler de oluşmaktadır. Bu geçici gevşemelerin mekanizması bilinmemekle birlikte, gastroözofageyal reflünün ortaya çıkmasında etken olduğu kabul edilmektedir (2).

### **MOTİLİTE BOZUKLUKLARINDA ROL OYNAYAN MEKANİZMALAR (2)**

#### **ÜÖS ve Servikal özofagus bölgesi:**

Bu bölgenin motor bozuklukları esas olarak ekstrinsik innervasyon veya çizgili kas düzeyinde ardışık uyarının karşılıksız kalması sonucunda ortaya çıkar.

#### **Distal özofagus gövdesi ve AÖS bölgesi:**

Bu bölgenin motor bozuklukları iki ana başlıkta incelenir:

- 1- Hipomotilite: İstirahat basıncında düşüklük yanında, yutma sırasında kasılma amplitüdünün azalması veya kaybolması ile karakterizedir.

- 2- Hipermotilite: Yutma sırasında oluşan dalgalar yüksek amplitüdü, uzamış ve tekrarlayıcı özelliklere sahiptir, spontan kasılmalar olabilir. İntroözofagiyal basınç artabilir, özofagus kolinerjik ve diğer uyarıcı agonistlere duyarlı hale gelir.

Yukardaki tanımlardan anlaşılacağı üzere; hipomotilite gastroözofageiyal reflü ile karşımıza çıkabilirken, hipermotilite durumunda klinik bulgular; fonksiyonel obstrüksiyon, göğüs ağrısı ve gıdalarda takılma hissi şeklinde olacaktır.

Hipomotilite durumunda üç mekanizma akla gelmelidir:

- 1- Geç dönemde skleroderma örneğinde olduğu gibi, kas anormallikleri bulunabilir.
- 2- Nonadrenerjik-nonkolinerjik inhibitör nöron aktivitesi sonucunda kasın normal uyarıya verdiği yanıt baskılanmış olabilir.
- 3- Erken dönem skleroderma örneğindeki gibi, kasa gelen uyarı azalmış olabilir.

Benzer şekilde, hipermotilitede:

- 1- İdiopatik diffüz özofagiyal spazmlı bazı hastalarda görülen kas kalınlaşması örneğinde olduğu gibi kas anormallikleri bulunabilir.
- 2- Kas, uyarıcı nörotransmitterlere veya dolaşımdaki hormonlara aşırı duyarlılık gösterebilir.
- 3- Kasa gelen uyarı miktarı artmış olabilir veya kasın tonik nöral inhibisyonu ortadan kalkmıştır.

## **MOTİLİTE BOZUKLUKLARINDA TANI (2,3)**

### **1. Öykü**

İyi alınmış bir hasta öyküsü, özofagusun motilite bozukluklarının tanısında büyük değer taşır. Öyküden hastanın yakınmalarının özofagus kaynaklı olduğunun belirlenmesi yanında, bu yakınmaların nedeni hakkında fikir sahibi olmak da mümkündür. Özofagus hastalıklarında sık görülen başlıca yakınmalar şu şekildedir:

a. Disfaji:

Yutma güçlüğü anlamına gelir. Subjektif bir duygu olup, lokmanın ağızdan mideye aktarılması sırasında hissedilen güçlüğü tanımlar. Toplumdaki prevalansı kesin bir şekilde ortaya konmamış olmakla beraber, bazı çalışmalarda nüfusun % 7-10'unun hayatın bir döneminde bu belirti ile karşılaşmış olduğu gösterilmiştir (4,5). Disfaji orofaringeal veya özofageyal tipte olabilir. Alttan yatan bir nedenin bulunmadığı durumlarda fonksiyonel disfajiden söz edilir (4). Bu yakınmayla gelen hastalarda disfajinin hissedildiği bölge, disfajiye neden olan gıdalar ve yakınmanın ilerleyici olup olmaması dikkatle sorgulanmalıdır. Retrosternal disfaji genellikle hastalığın bulunduğu bölgede hissedilirken, suprasternal disfajide lezyon daha yukarıda aranmalıdır (5). Motilite bozukluklarında hem sıvı hem de katı gıdalar disfajiyi provoke ederler. Oysa, organik lezyonlarda hiç olmazsa başlangıç döneminde sıvıların yutulmasında fazla bir güçlükle karşılaşmaz. Motilite bozukluklarında görülen disfaji, diffüz özofageyal spazmda olduğu şekilde ara ara ortaya çıkabilir ya da akalazyaya örneğindeki gibi ilerleyici olabilir (6).

b. Göğüs ağrısı:

Acil servislere göğüs ağrısı ile başvuran hastaların yaklaşık üçte ikisinde yakınma kalp dışı nedenlere bağlıdır. Kalp dışı nedenlere bağlı göğüs ağrısında özofagus hastalıkları en büyük grubu oluşturur. Bu gruptaki ağrıların en önemli nedeni gastroözofageal reflü hastalığı olmakla beraber, özofagusun motilite bozukluklarında da göğüs ağrısının görülebileceği unutulmamalıdır. Ağrının bir saatten daha uzun sürmesi, yemeklerden sonra ortaya çıkması, yayılım göstermemesi, birlikte özofagus hastalığına ait diğer belirtilerin bulunması ve antiasitlerle rahatlaması gibi ipuçları yakınmanın kaynağının özofagus olabileceğini akla getirmelidir.

c. Regürjitasyon:

Özofagusta biriken, safra ve asit içermeyen gıda artıklarının kusma olmaksızın ağıza geri kaçmasıdır. Mekanik bir obstrüksiyona işaret edebileceği gibi, çoğunlukla akalazyanın belirtisi olarak kabul edilir.

d. Pirozis:

Dilimizde tam karşılığı olmayan bu yakınmayı göğüs yanması şeklinde ifade etmek mümkündür. Genellikle gastroözofageyal reflü hastalığına bağlı olmakla birlikte, örneğin akalazya gibi motilite bozukluklarında da nedeni belli olmaksızın karşımıza çıkabilir.

**1. Tanısal testler:**

a. Radyolojik İncelemeler:

Buzlu baryum veya asidifiye baryum kullanılarak, ya da katı bolus tekniğiyle çekilen özofagus grafileri motilite bozukluklarının tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda ise; basit, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir yöntem olan "videoflorografi" tekniğinin bu tür hastalıkların tanısında ilk basamak yaklaşımı olarak tercih edilmesi önerilmektedir.

b. Sintigrafik İnceleme:

İşaretli Tc99m kullanılarak ve sıvı bolus tekniğiyle çekilen özofagus sintigrafisi motilite bozukluklarının tanısında oldukça yararlı bir yöntemdir. Bununla birlikte, özellikle manometrik incelemelerin yaygınlaşmasına bağlı olarak sintigrafiye duyulan gereksinim büyük oranda azalmıştır.

c. Özofagoskopi:

Daha çok özofagusun fonksiyonel ve organik hastalıklarının ayırımında işe yarar. Ayrıca, bazı motilite bozukluklarında altta yatan organik bir hastalığın ya da komplikasyonların saptanması amacıyla da kullanılabilir.

d. Manometri:

Özofagusun motilite bozukluklarının tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan en önemli yöntemdir. Günümüzde yapılan manometrik incelemelerde düşük

kompliyanslı su perfüzyonlu kateter sistemi ya da solid-state basınç sistemi kullanılmaktadır. Her iki sistemin de birbirine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin oluşturduğu rehberine göre özofagus manometrisi:

- i. Akalazya veya diffüz özofagiya spazm kuşkusu varsa uygulanmalıdır. Bu hastalıkların prevalansının düşük olmasından dolayı, manometrik incelemelerden önce radyolojik incelemeler veya endoskopi yapılarak daha sık görülen organik hastalıklar elimine edilmelidir.
- ii. Sistemik hastalıklarla birlikte görülen özofagus motilite bozukluklarında ancak tanı veya tedaviye bir katkısı olacaksa uygulanmalıdır.
- iii. İntraluminal bir araç, örneğin pH probu yerleştirilmeden önce AÖS gibi fonksiyonel bölgelerin yerinin saptanmasında kullanılabilir.
- iv. Reflü cerrahisi öncesinde, özellikle tanının doğrulanması gereken bir durumda peristaltik fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla uygulanabilir. Bunun dışında, gastroözofageyal reflü hastalığının tanısı amacıyla kullanılması uygun değildir.
- v. Özofagusa ait yakınmalarla başvuran hastalarda ilk tanı yöntemi olarak seçilmemelidir.

## ÜÖS VE SERVİKAL ÖZOFAGUS BÖLGESİNİN BOZUKLUKLARI

### **Klinik bulgular:**

Bu bölgede en önemli şikayet yutma güçlüğüdür. Lokmanın hipofaringeal bölgeden özofagusa geçişi oldukça güç olmaktadır. Bu tablo "orofaringeal disfaji" olarak adlandırılır. Tekrarlayan yutma girişimlerine rağmen lokma özofagusa geçemeyebilir ve trakeabronşiyal aspirasyon ya da nazofaringeal regürjitasyon gelişebilir. Orofaringeal disfaji nedenleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo-2. Orofaringeal disfaji nedenleri**

<b>ÜÖS'NİN MOTİLİTE BOZUKLUKLARI</b>	
Hipertansif ÜÖS	Bulber paralizi
Hipotansif ÜÖS	Diğer motor nöron hastalıkları
	Diğer konjenital veya dejeneratif bozukluklar
	Wilson hastalığı
	Krikofaringeal disfonksiyon
<b>YAPISAL LEZYONLAR</b>	
<b>İntrinsik faringoözofageyal lezyonlar</b>	<b>Diğer nöromusküler hastalıklar</b>
Orofaringeal karsinom	Miyastenia gravis
Özofagus karsinomu	Amiloidoz
Benign özofagus tümörleri	Botulizm
Özofageyal web	<b>Kraniyal sinir hastalıkları</b>
Plummer Vinson sendromu	Diabetes Mellitus
Zenker divertikülü	Tekrarlayıcı laringeal sinir paralizisi
Striktür	Transeksiyon
İnflamatuvar hastalıklar (farinjit, tonsiller abse)	
Cerrahi girişimler	Difteri
Yabancı cisimler	Kuduz
<b>Ekstrinsik faringoözofageyal lezyonlar</b>	Kurşun zehirlenmesi
Guatr veya tiroid tümörleri	Diğer nörotoksinler
Vertebral çıkıntı	<b>İskelet kası hastalıkları</b>
Serfivikal lenfadenopatiler	İnflamatuvar miyopatiler
Vasküler anomaliler	Polimiyozit
<b>NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR</b>	Dermatomiyozi
<b>SSS hastalıkları</b>	Skleroderma
Serebrovasküler olay	Mikst kollajen doku hastalıkları
Parkinson hastalığı	İnklüzyon cisim miyoziti
Beyin sapı tümörleri	Musküler distrofiler
Amyotrofik lateral skleroz	Okülofaringeal musküler distrofi
Huntington koresi	Miyotonia distrofika
Sydenham koresi	Diğer kas hastalıkları
Tabes dorsalis	Hipertiroidi
Poliomyelit	Miksödem
Spinocerebellar dejenerasyon	Stiffman Sendromu
Siringobulbi	

**Tablo-3. Distal özofagus ve AÖS motilite bozuklukları<sup>(2,3,8)</sup>**

**PRİMER:**

Akalazya

Spastik bozukluklar:

- Diffüz özofageyal spazm
- Fındıkkıran (Nutcracker) özofagus
- Hipertansif AÖS
- Nonspesifik özofagus motilite bozuklukları

**SEKONDER:**

- Skleroderma
- Diğer kollajen doku hastalıkları
- Diabetes mellitus
- Gastroözofageyal reflü hastalığı
- Tiroid hastalıkları
- Kronik alkolizm
- Amiloidoz
- Kronik idiyopatik intestinal psödöobstrüksiyon
- Yaşlanma

## **DİSTAL ÖZOFAGUS GÖVDESİ VE AÖS BÖLGESİNİN BOZUKLUKLARI**

Bu bölgenin motilite bozuklukları özofagusun kendisinden kaynaklanabileceği gibi, sistemik bir hastalığın sonucu olarak da ortaya çıkabilir (Tablo -3). Manometrik bulgulara göre özofagustan kaynaklanan motilite bozuklukları iki ana başlık altında incelenmektedir (8).

1. Akalazya
2. Spastik bozukluklar
  - a. Diffüz özofageyal spazm
  - b. Fındıkkıran (Nutcracker) özofagus
  - c. Hipertansif AÖS
  - d. Nonspesifik özofagus motilite bozuklukları

### **1. AKALAZYA**

Akalazya Yunanca'da "gevşeme yetersizliği" anlamına gelmektedir. İlk tanımlanan ve en sık görülen özofagus motilite bozukluğudur. Batı ülkelerinde yıllık insidansı 1:100000 olarak hesaplanmaktadır. Her iki cinste ve en sık 25-60 yaşlar arasında ortaya çıkar. Distal özofagusta peristaltizm kaybı ve AÖS'nin gevşeyememesi ile karakterize bir hastalıktır.

#### **Patofizyoloji**

Akalazya esas olarak özofagus duvarındaki nöronların dejenerasyonundan kaynaklanmaktadır. Histolojik incelemede myenterik sinir ağındaki ganglion hücrelerinin azaldığı, kalan ganglion hücrelerinin çevresinin lenfositler ve eozinofiller tarafından sarıldığı görülür. Bu inflamatuvar değişiklikler daha çok nitrik oksit üreten ve özofagus düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlayan inhibitör nöronlarda belirgindir (9). Bazı hastalarda dorsal motor nükleustaki ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ve özofagusa gelen vagal liflerde wallerian dejenerasyonu da saptanmıştır (10).

## Etyoloji

Akalazyza idiyopatik bir hastalıktır. Etyolojide otoimmünite ya da viral enfeksiyonları sorumlu tutan bazı araştırmaların varlığına rağmen, kesin nedeni henüz ortaya konamamıştır. Bununla birlikte; çeşitli hastalıkların varlığında özofagusta akalazyaya benzer morfolojik değişikliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir (Tablo-3). Psödoakalazyza adı verilen bu durumun idiyopatik akalazyadan ayırt edilmesi gereklidir. Ayrıca, morbid obezite durumunda akalazyanın beklenenden daha yüksek oranda görüldüğünü bildiren bir çalışma mevcuttur.

## Akalazyza tanısı

### Öykü

Akalazyza tanısı almış olan hastalar tedavi öncesi yıllar boyunca asemptomatiktir. Hastaların önemli bir kısmı ortalama iki yıldan beri süregelen yakınmalar nedeniyle hekime başvururlar. En sık rastlanan yakınmalar katı ve sıvılara karşı gelişmiş disfaji, göğüs ağrısı ve regürjitasyondur. Özellikle sıvılara karşı gelişen disfaji Progresif Sistemik Skleroz gibi özofagus motilite bozukluğuna neden olan bazı hastalıklarda da görülmekle birlikte, çoğunlukla akalazyanın bir habercisi olarak kabul edilir. Ayrıca; pirozis, geğirme, kilo kaybı ve aspirasyona bağlı bronkopulmoner yakınmalar da görülebilir.

Akalazyza hastalarının tamamına yakını disfajiyi servikal veya ksifoid alanda tarif ederler. Disfaji belirli bir düzeye ulaşana kadar giderek şiddetini artırır. Plato olarak tanımlanan bu düzeye ulaştıktan sonra disfajinin şiddeti fazla değişmez. Ancak, bazı hastalar hızlı yeme ve emosyonel stresin disfajiyi şiddetlendirdiğini ifade etmektedir. Yıllar geçtikçe hastalar yutmayı kolaylaştırmak için neler yapmaları gerektiğini öğrenirler. Boyunlarını gererek, omuzlarını arkaya atarak, hızlı Valsalva manevrası yaparak ve karbonatlı içecekler içerek özofagusu boşaltmaya çalışırlar (2,3).

Akalazyalı hastaların yaklaşık olarak üçte ikisi göğüs ağrısından yakınır. Ağrı çoğunlukla genç hastalarda ortaya çıkar. Disfaji veya regürjitasyonun aksine,



akalazyaya tedavisi ile ortadan kalkmamakla beraber, zaman geçtikçe şiddeti azalır veya tümüyle kaybolabilir.

Hastalığın, ilerlemesi ile birlikte regürjitasyon ciddi bir sorun haline gelir. Olguların %60 ila %90'ında sindirilmemiş gıda ve bol miktarda salyanın regürjitasyonu görülmektedir. Regürjitasyon, hastanın yatarken aniden öksürük ve tıkanma ile uyanmasına neden olur (2,3).

Hastaların yaklaşık olarak %40'ında, paradoks bir şekilde pirozis görülebilir. Disfaji ortaya çıktıktan sonra pirozis kaybolabilir. Bu yakınması olan hastalarda, AÖS basıncı diğerlerine göre daha düşüktür. 24 saatlik pH ölçümleri, pirozisin gastroözofagiyal reflüden çok lümende biriken gıdaların doğrudan irritasyonu, kullanılan ilaçlar veya karbonhidratların bakteriyel fermentasyonu sonucunda açığa çıkan laktik asitten kaynaklandığını düşündürmektedir (7,11).

Akalazyaya'da hastaların önemli bir kısmı, büyük olasılıkla özofagusun gazla gerilmesi sonucunda ÜÖS'nin gevşemesine bağlı olarak geçirmeden yakınmaktadır.

Hastalardaki önemli bir yakınma da kilo kaybıdır. Kilo kaybı genellikle 5-10 kg. arasındadır. Bununla birlikte, hastalığın şiddetine bağlı olarak daha fazla miktarlara da ulaşabilir.

Hastaların yaklaşık %10'unda, regürjitasyon ve aspirasyona bağlı bronkopulmoner komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Genişleyen özofagusun trakeaya baskı yapması sonucunda stridor görülebilir.

### **Tanısal testler**

Akalazyadan kuşkulandığında, hastaların radyolojik, endoskopik ve manometrik olarak incelenmesi gerekir.

#### **a. Radyolojik incelemeler:**

Videofloroskopi tekniği ile çekilen baryumlu özofagus grafisi hastaların % 90

dan fazlasında tanı koydurucudur. Dolayısıyla, ilk başvurulması gereken tanısal test niteliğindedir. Bu yöntem ile fundus gaz odacığının kaybı, özofagusun distal yarısında peristaltizm yokluğu ve hasta dik pozisyonda iken lümeninde birikmiş gıda ve sekresyona bağlı olarak hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Hastalığın erken döneminde özofagus hafifçe genişlemiştir. Geç dönemde özofagus sigmoid kolona benzer şekilde geniş ve kıvrımlı bir hal alır. Özofagus alt ucu düzgün bir şekilde daralmıştır ve AÖS sürekli kapalıdır. Bu görünüm kuş gagasını andırır. Epifrenik divertikül varlığı akalazyayı akla getirmelidir. Baryumlu özofagus grafisinde hiatal herni saptanması akalazyaya olasılığını azaltır ama ortadan kaldırmaz. Bazı hastalarda özofagus gövdesinde yüksek amplitüdü amaçsız kasılmalar görülebilir. Vigorous akalazyaya adı verilen bu durumda, özofagusun genişlememesi radyolojik olarak tanı koymayı güçleştirmektedir.

#### **b. Özofagoskopi:**

Akalazyalı hastalarda klinik, radyolojik ve manometrik olarak hastalığı taklit edebilen özofagus alt uç kanserini elimine etmek için endoskopik inceleme yapılması gereklidir. Özofagusun ileri derecede genişlediği olgularda işlemden önce özofagusun temizlenmesi endoskopi sırasında aspirasyonu önler. Akalazyalı olgunun endoskopisinde mukoza genellikle normal görünmekle birlikte; kronik staz, kullanılan ilaçlar veya kandida özofajitine bağlı olarak eritemli, ödemli ve ülserle olabilir. Gıda artıklarıyla dolu olabilen lümen geniş, kıvrımlı ve atoniktir. AÖS toplu iğne başı görünümünde ve kapalıdır. Hava verildiğinde açılmaz fakat endoskop hafifçe itildiğinde kolaylıkla mideye geçer. Psödoakalazyaya düşünülen olgularda, özofagoskopi sonuç vermezse endoskopik ultrasonografi yapılmalıdır.

#### **c. Manometri:**

Her ne kadar klinik ve radyolojik bulgular büyük ölçüde tam koydursa da, akalazyanın tanısında manometrik inceleme şarttır. Akalazyaya, düz kasları ilgilendiren bir hastalık olduğu için tipik manometrik bulgular özofagusun distal üçte ikilik kısmında ortaya çıkar.

Bu bulgular:

- AÖS istirahat basıncının 45 mmHg'ın üzerine çıkması,
- Yutkunma sonrasında AÖS'nin yetersiz gevşemesi ya da hiç gevşememesi,
- Özofagus gövdesinde peristaltizm kaybıdır.

Vigorous akalazya'da ilk iki bulguya ek olarak, özofagus gövdesinde basıncı 60 mmHg'yı geçen şiddetli kasılmalar görülebilir. Ancak bu tablonun klinik önemi tartışmalıdır.

### **Akalazya ve ayırıcı tanı**

Akalazyanın ayırıcı tanısında öncelikle özofagus alt uç tümörleri ve Chagas hastalığı akla gelmelidir. Bunların dışında, psödoakalazya nedenlerinin de gözden geçirilmesinde yarar vardır (Tablo-4).

**Tablo-4. Psödoakalazya nedenleri**

- 
- Mide kanseri
  - Chagas hastalığı
  - Amiloidoz
  - Sarkoidoz
  - Nörofibromatozis
  - Eozinofilik gastroenterit
  - Multipl endokrin neoplazi (Tip 2b)
  - Sjögren sendromu
  - Kronik idiyopatik intestinal psödoobstrüksiyon
  - Anderson-Fabry hastalığı
  - Allgrove (3A) sendromu
- 

### **Akalazya tedavisi**

Altta yatan nöropatolojik bozukluğun düzeltilmesi mümkün olmadığına göre, akalazya tedavisi fonksiyonel yetersizliğin giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesine yönelik olmalıdır.

#### **a- İlaç tedavisi:**

Akalazya tedavisinde kullanılan ilaçların temel hedefi AÖS'nin gevşemesini sağlamak ve bu şekilde gıdaların mideye geçmesini kolaylaştırmaktır. Bu amaçla kullanılan başlıca ilaçlar kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlardır. Önerilen uygulama

biçimi, yemeklerden 10 ila 30 dakika önce 10-30 mg nifedipin ya da 5-10 mg isosorbid dinitrat'ın dil altına konulmasıdır, özellikle hafif olgularda ilaç tedavisine yanıt alınabilmektedir. Bir çalışmada, nitrat tedavisinin AÖS basıncını düşürmekle kalmayıp, özofagus peristaltizmini de başlattığı gösterilmiştir. Tüm bunlara karşın, ilaç tedavisinde görülen başağrısı, hipotansiyon ve taşiflaksi gibi yan etkiler kullanımı sınırlandırmaktadır. Son zamanlarda akalazyaya tedavisinde bir fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan sildenafil'in başarıyla kullanılabileceğini gösteren bazı çalışmalar ortaya çıkmıştır. Önerilen uygulama biçimi ilacın yemeklerden önce 50 mg dozunda alınmasıdır. Ancak, diğer ilaçlar için öngörülen kısıtlamalar bu ilaç için de geçerlidir.

#### **b- İntrasfinkterik botulinum toksin enjeksiyonu:**

Akalazyaya tedavisinde ideal bir ilacın bulunmaması tedaviyi ilaç dışı seçeneklere yöneltmiştir. Bu seçeneklerden ilk ikisi balon dilatasyonu ve cerrahi myotomidir. Bu yöntemlerin ortak yanı, düz kas liflerinin tahrip edilerek yakınmaların giderilmesini sağlamalarıdır. Son yıllarda ise, özellikle balon dilatasyonuna güvenli bir alternatif olarak intrasfinkterik botulinum toksin (Botoks) enjeksiyonu üzerinde durulmaktadır. Botoks sinir uçlarından asetilkolin salınımını güçlü bir şekilde engeller. Bu etkisi nedeniyle uzun zamandan beri blefarospazm ve tortikollis gibi spastik çizgili kas hastalıklarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.

#### **c- Balon dilatasyonu:**

Dilatasyon tedavisinin temel ilkesi, AÖS'ni oluşturan sirküler düz kasların yırtılarak sfinkter basıncının azaltılmasıdır. Balon dilatasyonu akalazyaya tedavisinde en fazla tercih edilen yöntemdir. Son zamanlarda bu amaçla floroskopi eşliğinde yerleştirilen Rigiflex veya endoskopik olarak yerleştirilen Witzel balonları tercih edilmektedir. Bu balonlar AÖS bölgesine yerleştirildikten sonra belirli bir basınca kadar şişirilerek bir süre tutulmakta ve kasların yırtılması sağlanmaktadır. Genellikle, tedaviye çapı 3-3.5 cm. olan balonlarla başlanması, basıncın 300 mm Hg (7 psi) ile 774 mm Hg (15 psi) arasında tutulması ve işlemin birkaç saniyeden 5 dakikaya kadar

sürdürülmesi önerilmektedir. Bu şekilde hastaların %32-98'inde başarılı sonuç alınması mümkündür. Balon dilatasyonunun en önemli komplikasyonu özofagus perforasyonudur. Değişik serilerde bu komplikasyonun görülme sıklığı %1-5 arasında bildirilmektedir. Perforasyon genellikle işlemi izleyen ilk saatlerde saptanabildiğinden, hastaların dilatasyondan sonra üç ila altı saat süreyle gözlem altında tutulması ve bu süre içerisinde floroskopik olarak sızıntı olup olmadığının araştırılması yeterlidir. Perforasyon dışında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar gastroözofageyal reflü, aspirasyon pnömonisi, gastrointestinal kanama ve özofagus duvarında hematoma oluşumudur. Balon dilatasyonu ile intrasfinkterik botoks enjeksiyonunu karşılaştıran bir çalışmada, tek enjeksiyonla kıyaslandığında dilatasyon tedavisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir.

#### **d- Cerrahi tedavi:**

Akalazyanın cerrahi tedavisinde en sık uygulanan yöntem Keller tekniği ile AÖS'nin önden ve arkadan kesilmesi, yani myotomidir. Geçmişte laparotomi veya torakotomi yoluyla uygulanan bu işlem günümüzde laparoskopik olarak gerçekleştirilmektedir. Cerrahi yaklaşım ile hastaların %62-100'ünde mükemmel yakın sonuçlar elde edilebilmektedir. Ameliyat sonrasında en sık karşılaşılan sorun gastroözofageyal reflüdür.

#### **Akalazya ve kanser**

Çeşitli çalışmalarda, akalazyalı hastalarda yassı hücreli kanser geliştiği ve bu riskin akalazya saptanmayan kişilere göre 33 kat arttığı gösterilmiştir (12,13). Kanser patogenezi belirsiz olmakla birlikte, staz ve mukozal tahrişin kolaylaştırıcı faktörler olduğu düşünülmektedir. Tümör, akalazya tanısından yıllar sonra ortaya çıkar. Özofagusun genişlemiş olmasından dolayı geç belirti verir ve çoğunlukla tanı esnasında ilerlemiş durumdadır. Bu nedenlerle, akalazyalı hastalarda belirli aralıklarla endoskopik inceleme yapılması düşünülmelidir.

## 2. SPASTİK BOZUKLUKLAR

Osgood'un özofagus spazmı kavramını ortaya attığı 1889'dan bugüne kadar geçen sürede manometri tekniklerinin de gelişmesine bağlı olarak, özofagusun akalazyaya dışındaki spastik bozukluklarının ayrıntılı olarak tanımlanması mümkün olmuştur. Manometri bulgularına göre özofagusun spastik bozuklukları dört alt başlık altında toplanmaktadır:

### A. Diffüz özofageiyal spazm:

Standart bir motilite testinde yutmaların %20'den fazlasını takiben, basıncı 180 mmHg' yı aşabilen eşzamanlı kasılmalar ortaya çıkar.

### B. Fındıkkıran (Nutcracker) özofagus:

Distal özofagusta ortalama basıncı 180 mmHg'yı aşan peristaltik dalgalar görülür.

### C. Hipertansif AÖS:

AÖS istirahat basıncı 45 mm Hg'nin üzerindedir.

### D. Nonspesifik özofagus motilite bozuklukları

Ancak, manometrik bulgulara göre yapılan bu sınıflandırmanın klinik bir önem taşıyıp taşımadığı konusu tartışmalıdır.

## Patofizyoloji

Başta diffüz özofageiyal spazm olmak üzere, özofagusun spastik bozukluklarında tanımlanan en önemli histolojik bulgu distal özofagusun kas tabakasındaki kalınlaşmadır. Bunun yanında vagal liflerde yaygın kırılma, endonöral kollajen artışı ve mitokondriyal parçalanma da gösterilmiştir.

Histolojik bulgular çok ayrıntılı olmamakla birlikte, myenterik sinir ağındaki hücrelerde fonksiyon bozukluğunu gösteren fizyolojik kanıtlar mevcuttur. Normalde özofagusun kas tabakasındaki faaliyet, myenterik sinir ağında bulunan ve asetilkolini

aracı olarak kullanan uyarıcı (eksitatör) nöronlar ile nitrik oksiti aracı olarak kullanan baskılayıcı (inhibitör) nöronlar arasındaki bir dengenin ürünüdür. Bu dengenin herhangi bir şekilde uyarıcı nöronlar lehine bozulması spastik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca, bu hastalıklarda düz kas hücrelerinin kolinerjik uyarılara karşı duyarlılığının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (2,14,15).

## **Spastik bozuklukların tanısı**

### **Öykü**

Özofagusun spastik bozuklukları her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, genellikle 40 yaş dolaylarında ortaya çıkar. Kadınlarda görülme olasılığı daha fazladır. En önemli yakınmalar disfaji ve göğüs ağrısıdır. Akalazya ile kıyaslandığında, regürjitasyon ve pirozis daha az görülür. Hastaların % 80-90'ında zaman zaman ortaya çıkan göğüs ağrısı genellikle retrosternaldir ve sırta yayılır. Ağrı saatler boyunca sürebilir ve koroner arter hastalığının ağrısından bile şiddetlidir.

Olguların %30-60'ında hem sıvı, hem de katılara karşı gelişen disfaji mevcuttur. Diffüz özofageial spazm bu yakınmanın en sık ve şiddetli olarak ortaya çıktığı spastik bozukluktur (16). Aralıklı olarak ortaya çıkan disfajinin şiddeti değişkendir ve göğüs ağrısının şiddetli olduğu dönemlerde artar. Akalazyanın tersine, kilo kaybına yol açacak kadar ciddi bir sorun değildir ve zamanla şiddetinde artış gözlenmez (2).

Pirozis bu tanıyı alan hastaların %20'sinde görülür. Bernstein testi ile provoke edilememesi ve antiasit tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle, patolojik bir gastroözofageial reflüden çok algılama bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

Göğüs ağrısının ön planda olduğu hastalarda anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklara da raslanmaktadır. Özofagusun spastik bozukluklarında ilginç bir gözlem de, hastaların yarısında irritabl bağırsak sendromuna ait yakınmaların bulunmasıdır.

## **Tanısal testler**

Akalazyada olduğu gibi, özofagusun spastik bozukluklarından kuşkulandığında hastaların radyolojik, endoskopik ve manometrik olarak incelenmesi gerekir (2,3):

### **a. Radyolojik İncelemeler:**

Bu grupta yer alan hastalıklardan sadece diffüz özofageal spazmda tanıya yardımcı olabilecek radyolojik bulgular elde etmek mümkündür. Diffüz özofageal spazmda özofagus boşalmasında gecikme ve şiddetli tersiyer kontraksiyonlara bağlı olarak özofagusun özellikle distal kısmında "tirbuşon özofagus" olarak tanımlanan baryum çentiklenmeleri ve kıvrılmalar görülür. Ancak, bu görünümün hastalığa özgü olmayıp, normal insanlarda da karşımıza çıkabileceğini unutmamak gerekir.

Özofagusun spastik bozukluklarında kayıcı tipte hiatus hernisi sık rastlanılan bir bulgudur. Herni oluşumuna, kasılmalar nedeniyle özofagus boyunun kısalmasının neden olduğu kabul edilmektedir.

### **b. Özofagoskopi:**

Özofagusun spastik bozukluklarına özgü endoskopi bulgusu yoktur. Bununla birlikte, özellikle disfaji nedeni olabilecek organik bir lezyonun tanısı için bu incelemenin yapılmasında yarar vardır.

### **c. Manometri:**

Özofagusun spastik bozukluklarında yakınmaların aralıklı olarak ortaya çıkması tanıyı güçleştirmektedir. Kısa süreli bir manometrik incelemeden sonuç alınması olasılığı oldukça düşüktür.

Diffüz özofageal spazm: Standart bir motilite testinde özofagusun düz kas içeren kısmında, yutmaların %20'den fazlasını takiben, basıncı 180 mmHg'yı aşabilen eşzamanlı kasılmalar ortaya çıkar. Burada sözü edilen 180 mmHg, yutmayı izleyen özofagus kasılmalarında normal üst sınır olarak kabul edilmektedir. Göğüs ağrısının ön planda olduğu hastalarda kasılma şiddetinin disfaji nedeniyle başvuran hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kasılmaların süresi normalden



uzundur. Bu kasılmalar arasında özofagus basıncı normale döner. Kasılmalar aperistaltik tipte olup, bunları normal peristaltik dalgalar izler.

**Fındıkkıran (Nutcracker) özofagus:** Distal özofagusta ortalama basıncı 180 mmHg'yı aşan peristaltik dalgalar görülür.

**Hipertansif AÖS:** Akalazyaya, diffüz özofageial spazm ve fındıkkıran özofagusla birlikte görülebilir. AÖS istirahat basıncı 45 mmHg'yı aşar. İzole hipertansif AÖS tanısı için, özofagus gövde motilitesinin normal olması gereklidir.

**Nonspesifik özofagus motilite bozuklukları:** Spastik bozukluk düşündüren yakınmaları bulunan ve manometride herhangi bir hastalığa özgü olmayan anormallikler saptanan hastalar bu gruba girmektedir.

### **Ayırıcı Tanı**

Özofagusun spastik bozukluklarının ayırıcı tanısında başta kardiyopulmoner rahatsızlıklar ve gastroözofageal reflü hastalığı olmak üzere, göğüs ağrısı ve/veya disfajiye neden olabilecek tüm organik ve fonksiyonel hastalıkların dikkate alınması gerekir.

### **Tedavi**

Hayatı tehdit edici nitelikte olmayan bu hastalık grubunda altta yatan nedenler tam olarak bilinmediğinden, tedavideki amaç hastanın yakınmalarını azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır.

#### **A. Tıbbi ilaç tedavisi**

Akalazyada olduğu gibi, özofagusun spastik bozukluklarının tedavisinde de temel olarak nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri ve hidralazin gibi düz kas gevşetici ilaçlardan yararlanılmaktadır. Bu ilaçlar özellikle göğüs ağrısı ve disfaji gibi yakınmaların giderilmesinde kısmen etkilidir.

Göğüs ağrısının ön planda olduğu hastalarda tercih edilmesi gereken ilaç bir kalsiyum kanal blokeri olan diltiazemdir. Günde dört kez 60-90 mg olarak verilen bu ilacın örneğin findıkkıran özofagusta göğüs ağrısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda kullanılacak bir başka ilaç grubu ise trisiklik antidepressanlardır. Günde 100-150 mg trazodon veya 50 mg imipramin tedavisinin, muhtemelen viseral ağrı algılanmasını etkilemek suretiyle göğüs ağrısını azalttığı gösterilmiştir.

Disfajinin belirgin olduğu hastalarda ise, yemeklerden hemen önce dil altına konan 10 mg isosorbid dinitrat veya nifedipin yarar sağlayabilir. Bu hastalarda yemeklerle birlikte sıcak sıvıların içilmesi de etkili olabilmektedir.

Son yıllarda, özellikle findıkkıran özofagus ve hipertansif AÖS gibi spastik bozukluklarda sildenafilin yakınmaları azalttığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.

## **B. Endoskopik tedaviler**

-İntrasfinkterik botulinum toksin enjeksiyonu:

Akalazyada olduğu gibi, özofagusun spastik bozukluklarının tedavisinde dev intrasfinkterik botulinum toksin enjeksiyonunun yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

-Özofagus dilatasyonu:

Mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte, disfajinin ön planda olduğu bazı hastalarda civalı veya balon dilatatörler kullanılarak yapılan dilatasyonun bu yakınmayı azalttığı öne sürülmektedir.

## **C. Cerrahi tedavi**

Diğer yöntemlerle kontrol altına alınamayan yakınmaları olan ve kilo kaybı belirginleşen hastalarda uzun özofagomyotomi düşünülmelidir. Manometrik olarak

AÖS'nin fonksiyonları değerlendirilip, bu işlemin sfinkteri de içine alıp almayacağına karar verilmelidir.

## **SİSTEMİK HASTALIKLAR VE ÖZOFAGUS**

Bazı sistemik hastalıklarda özofagusta çeşitli motilite bozuklukları görülebilmektedir (Tablo-2).

### **Skleroderma:**

Cilt ve sinovyumda yaygın fibrozis ve dejeneratif değişikliklere neden olan bir hastalıktır. Daha çok 30-50 yaşlar arasındaki beyaz kadınları etkileyen bu hastalıkta kalp, böbrekler, akciğerler, bağırsaklar ve özofagus tutulabilir. Özofagusun distal kısmında aperistaltizm ve AÖS'de atoni görülür. Bu hastalarda en önemli yakınmalar disfaji ve pirozistir. Tedavi temel olarak gastroözofagial reflü hastalığına yöneliktir. Striktür bulunan hastalarda dilatasyon tedavisi uygulanmalıdır.

### **Diğer kollajen doku hastalıkları:**

Her ne kadar özofagusa ait belirtiler sık görülme de, SLE'lu olguların %25-35'inde özofagusta peristaltizm kaybı ve hipotansif AÖS'ne rastlanabilmektedir.

### **Diabetes Mellitus:**

Periferik ve otonomik nöropati gelişen diabetik hastaların %60'ında peristaltizm sıklığı ve şiddetinde azalma, eşzamanlı kasılmalar ya da hipotansif AÖS gibi özofagus motilite bozuklukları görülmektedir. Bu bozukluklar düz kas disfonksiyonundan çok, hastalığın otonomik sinir sistemi üzerindeki dejeneratif etkisinden kaynaklanmaktadır.

## 2.2. GASTROÖZOFAGİYAL REFLÜ HASTALIĞI

Mide içeriğinin kardiyanın özofagusuna doğru yer değiştirmesine gastroözofageyal reflü (GÖR) denilir. GÖR, normal bireylerde de genellikle yemeklerden sonra olmak kaydıyla günde 8-10 kez görülen fizyolojik bir olaydır. Ancak bu olay hastada semptom ve bulgulara yol açmışsa ve/veya distal özofagus mukozasında da iritasyon ve zedelenmeye yol açmışsa " Gastroözofageyal Reflü Hastalığı" (GÖRH) adı verilir.

Çok uzun yıllardır gastroözofageyal reflü hastalığının (GÖRH) bir hastalık spektrumu olduğu görüşü hakimdir. Bu spektrumun bir ucunda klasik GÖRH semptomlarıyla (pirozis ve asit regürjitasyonu) normal özofageyal mukozalı hastalar (NERH-noneroziv reflü hastalığı) yer alırken, spektrumun diğer ucunda da peptik darlık, Barrett özofagus ya da özofagus adenokarsinomu gibi GÖRH komplikasyonları olan hastalar yer alıyordu. Ayrıca bu görüşe göre hastalık zaman içerisinde ilerleyerek eroziv özofajit gelişmekte hatta Barrett Özofagus ya da özofagus adenokarsinomu gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Günümüzde bu spektrum kavramı değişmiş ve yerine GÖRH popülasyonunun farklı özellikteki üç klinik gruptan oluştuğu (Noneroziv reflü hastalığı, Eroziv özofajitis ve Barrett özofagusu) fikri hakim olmuştur. Bu yeni görüşe göre bu üç grubun herbiri altta yatan mekanizma, tedavi yaklaşımı ve muhtemel komplikasyonlar açısından ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Literatürde eroziv özofajitli hastalarda altta Barrett özofagus olmaksızın, zaman içerisinde ilerleyerek Barrett özofagus gelişeceğine dair destekleyecek hiçbir yayın yoktur. Benzer şekilde eroziv özofajitli hastalarda da iyileşmeyi takiben tedavi kesildiğinde tekrarlama eroziv özofajit şeklinde olmaktadır. Benzer şekilde Barrett özofaguslu hastalarda da zamanla eroziv özofajite ya da NERH'a dönüştüğüne dair kanıt yoktur. Barrett özofagus tanısı, NERH ya da GÖRH takip endoskopilerinden çok, hemen her zaman daha ilk endoskopide konulmaktadır.

## İNSİDANS

20. yüzyıldan itibaren H.pylori'nin de yeniden keşfi ve eradikasyon tedavilerinin yaygın olarak kullanılması sonucu peptik ülser ve gastrik kanser insidansında bir azalma saptanırken, fonksiyonel dispepsi ve GÖRH insidansında bir artış saptanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı bireylerde yapılan bir araştırmada pirozisin hergün görülme sıklığı %7, haftada bir görülme sıklığı % 14 ve ayda bir tanımlayanların oranı ise % 15 olarak bulunmuştur. Kuzey Avrupa ülkelerinde hergün pirozis yakınması olanlar için bildirilen oran %10 civarındadır. Ancak endoskopik olarak özofajit tanısı konulan vakaların oranları çalışmaların yapıldığı ülkelere bağlı olarak %0.5 ile %22.8 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılmış çalışmalar GÖRH görülme sıklığının batı toplumlarından geri olmadığını göstermektedir.

## PATOGENEZ

Patofizyolojide esas, reflü olan materyaldeki asid ve pepsin ile mukozanın temasıdır. Bu temasın yeterince uzun süreli oluşu ise; antireflü mekanizma ve/veya özofageyal lüminal klerens mekanizmasındaki bozukluklara bağlıdır. Kısacası GÖRH gelişimi saldırgan ve koruyucu faktörler arasındaki dengeye bağlıdır.

Reflü olan gastrik materyalin içeriği teorik olarak hidroklorik asid, pepsin, safra tuzları (konjuge ve dekonjuge) ve pankreatik enzimlerden (tripsin, lipaz) oluşmaktadır. Bununla birlikte genelde saldırgan içerik hidroklorik asid ve asidik ortamda aktivite kazanan bir enzim olan pepsindir. Asidik ortamda insolubl olan dekonjuge safra tuzları ve inaktif olan pankreatik enzimler ise etkisizdirler. Asidik ortamda zedeleyici bir faktör olarak konjuge safra tuzlarının GÖRH'da fazla katkısı olmadığına dair bulgular şunlardır:

- 1) Asid süprese edici tedavi başarısı
- 2) Reflü materyalinde düşük konsantrasyondaki dekonjuge safra tuzları varlığı

- 3) GÖRH'da alınan biyopsi örneklerinde asid/safra zedelenmesi ipuçlarının olmaması (intraselüler safra tuzu depozisyonu ve membran mikrovezikülasyonu).

Bu bulgular GÖRH'nın primer olarak asid ve pepsinin özofagusa reflüsü sonucu oluştuğunu göstermektedir. Ancak asid ve pepsinin salgılanma hızı hastalar ve sağlıklı kontrollerde aynıdır, arada bir fark yoktur. Bu benzerlik, GÖRH'da saldırgan faktörlerden çok savunma mekanizmalarından bir veya birkaçında defekt olabileceğini göstermektedir.

## **KLİNİK BULGULAR**

GÖRH'da sık görülen semptomlar Tablo-5'de görülmektedir. GÖRH için tipik semptomlar pirozis (heartburn), ve regürjitasyondur. Pirozis retrosternal bölge ve epigastriumun üst kısmında duyulan yanma hissidir. Sıklıkla postprandial dönemde görülür. Yatar pozisyonda ve öne eğilmekle artar, antiasidlerle azalır. Baharatlı yiyecekler, portakal suyu, alkol, çikolata ve yağlı-salçalı yiyecekler hastanın şikayetlerini artırır. Regürjitasyon ise boğaza doğru bir acı su ya da yanma yükselmesi şeklinde ifade edilmektedir. Bazen hastalar bu esnada ağızda tuzlu berrak bir sekresyon artışından "waterbrash" bahsederler. Geğirerek gaz çıkartma, disfaji ve odinofaji diğer sık görülen semptomlar arasında yer alır. Ayrıca GÖRH'da atipik semptomların varlığı da önemlidir. Nonkardiak göğüs ağrıları, pulmoner bulgular (astım, aspirasyon pnömonisi, öksürük, kronik bronşit, nefes darlığı, pulmoner fibrozis ve atelektazi) veya kardiak bulgular (sinüs aritmisi) ya da KBB ile ilgili klinik bulgular (ses kısıklığı, larenjit, vokal kordlarda granülom, larenks Ca) ve halitozis ve/veya diş çürümeleri gibi bulgularlada hastalar hekimlere başvururlar (Tablo 6). Göğüs ağrısı ile kardiyoloji kliniklerine başvuran hastalarda koroner anjiyografi yapıldığında vakaların %30'unda koronerler normal olarak bulunur. Bu vakaların yarısında altta yatan neden GÖRH'dır.

**Tablo 5. GÖRH'da sık görülen semptomlar**

Semptom	İnsidans (%)
Pirozis	83
Regürjitasyon	70
Disfaji	37
Respiratuvar semptomlar	30
Karın ağrısı	10
Göğüs ağrısı	10
Bulantı	8
Geğirme	7
Kanama	4

**Tablo-6. GÖRH'da özofagus dışı bulgular**

KBB	PULMONER	KARDİYAK	DİĞER
Larenjit	Astm	Göğüs ağrısı	Diş çürükleri
Laringeal ca	Kronik öksürük	Sinüs aritmisi	Halitozis
Sinüzit	Pnömoni		
Boğaz ağrısı	Bronşit		
Otit	İnterstisyel fibrozis		
Ses kısıklığı			
Ülserler			
Granülom			
Polip			

Eroziv ve noneroziv reflü hastalarında semptomların görülmeleri, sıklıkları ve şiddetleri açısından hiçbir fark yoktur. Eroziv özofajitli hastalarda sensorial afferent yolların asid reflüsü ya da inflamatuvar mediatörlere bağlı olarak artmış duyarlılığı semptomların ortaya çıkmasında altta yatan nedendir. Ancak noneroziv reflü hastalarında semptomların oluş mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan deneyleri ve hastalarda yapılan çalışmalarla asidle temas eden mukozadaki epitel hücreleri arasındaki alanın genişlediği gösterilmiştir. Bu hastalarda artmış bir parasellüler permeabilite varlığına işaret eder. Bunun sonucunda da H<sup>+</sup> iyonunun parasellüler aralıkta ilerleyerek sinir uçları ile temas ettiği ve semptomların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak bu basit açıklama, GÖRH'da 24 saatlik dönemde reflü epizodlarının çoğunun neden semptomlara yol açmadığını açıklamaktan uzaktır. Yapılan çalışmalarla GÖRH'da semptomların ortaya çıkışının multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

## TANI

- Pozitif semptom indeksi:

Hastaların pek çoğunda GÖRH için tipik semptomların varlığı tanı için yeterli olmaktadır. Tanıda detaylı olarak alınmış bir öykünün rolü oldukça fazladır. Bu nedenle, hekim hastadan öykü alırken "Göğüs kemiği altında yanma oluyor mu?" ya da "Yemeklerden sonra boğazına doğru bir acı su/yanma yükseliyor mu?" sorularını mutlaka sormalıdır. Endoskopi ve 24 saatlik pHmetre çalışmaları ile karşılaştırıldığında "Pozitif semptom indeksi"nin tanıda duyarlılığı %96, pozitif prediktif değeri %87'dir. Ayrıca, semptomların yemekler ve vücut pozisyonu ile ilgisi de mutlaka sorgulanmalıdır. GÖRH olan hastaların yaklaşık %10'unda alarm semptomları (Tablo-7) varolup sıklıkla yapısal değişiklikleri ya da altta yatan diğer organik patolojilerin varlığını işaret ederler. Ayrıca semptomlar her zaman tipik değildirler ve yeni başlangıç, şiddetli semptomların varlığı, atipik bulgular ve seyir veya diğer organlara ait patolojileri işaret edecek belirtilerin varlığı (peptik ülser, kolelitiazis, pnömoni veya koroner arter hastalığı gibi) tanı koymada zorluk yaratabilir ve diğer tanısal metodların kullanılması ihtiyacı doğabilir (Tablo-8).

**Tablo-7. Alarm semptom ve bulguları**

---

- 45 yaş üstü
- Anemi
- Disfaji
- Kilo kaybı
- Abdominal kitle
- Anoreksia, erken doyumluk
- Hematemez, melena
- Sarılık
- Tekrarlayan kusmalar
- Ailede kanser öyküsü

---

**Tablo-8. GÖRH tanısal testleri**

---

<b>Reflü'nün gösterilmesi</b>
Baryumlu grafiler
24 saatlik ambulatuvar pH monitorizasyonu
<b>Semptom / Reflü ilişkisinin gösterilmesi</b>
Bernstein testi
24 saatlik pH monitorizasyonu semptom korelasyonu
<b>Özofagusta zedelenmenin gösterilmesi</b>
Endoskopi
Baryumlu grafiler

---



- İntroözofagiyal 24 saatlik pH ölçümü:

24 saatlik pH ölçümü nazal yoldan manometrik ya da endoskopik olarak belirlenmiş alt özofagus sfinkterinin yaklaşık 5 cm üzerine yerleştirilen bir pH probu yardımıyla, özofagus distalindeki pH aktivitesinin taşınabilir bir kayıt cihazına aktarılması esasına dayanır. pH monitorizasyonunun genelde hastaların günlük aktivitelerini sürdürdükleri fizyolojik koşullarda uygulanması gereklidir. Reflü için eşik değer pH<4 olarak belirlenmiştir. Analiz sonucunda ulaşılan en önemli veri, 24 saatlik zaman diliminde pH değerinin 4'ün altında olduğu zamanın yüzdesidir. Değerlendirmede kullanılan parametreler şunlardır:

- Total reflü süresi
- Ayakta iken pH < 4 olduğu zaman yüzdesi
- Yatarken pH < 4 olduğu zaman yüzdesi
- Total pH <4 olduğu zaman yüzdesi
- 5 dakikadan daha uzun süreli reflü epizodu sayısı
- En uzun reflü süresi

Ancak, literatür gözden geçirildiğinde ne yazık ki normalin üst hududu için bir değerler karmaşası yaşamakta ve normalin üst hududu için %1.9 ile %8.6 arasında değişen rakamlar yer almaktadır. % asid temas süresi bakımından normaller ile GÖRH arasında belirgin bir overlap (örtüşme) vardır ve anormal reflü tanımı tartışmalıdır. Yine de; testin duyarlılığı %85-90'larda, özgünlüğü ise %95-98'lerdedir. Ayrıca reflü ile semptomlar arasındaki ilişkinin gösterilmesi açısından oldukça önemli bir testtir. 24 saatlik pH ölçümlerinin yapılmasının önerildiği durumlar ise şunlardır:

- Atipik semptomların varlığı
- Endoskopisi normal ancak tipik semptomları olanlarda
- Medikal tedavi başlanıp cevap alınamayan vakalarda
- Medikal tedaviye başlangıçta cevap veren ancak daha sonra semptomları tekrar alevlenenlerde
- Antireflü cerrahi tedavi planlananlarda cerrahi öncesinde mutlaka pH metre ile değerlendirilmelidir.

- Yüksek dozda PPI testi:

GÖRH tanısında, yüksek dozda PPI ampirik "tanısal test" olarak kullanılmaktadır. Testin rasyoneli, yüksek dozda PPI tedavisi (sabah çift doz, akşam tek doz 1-2 hafta süreyle) alırken hastadaki GÖRH ilintili semptomların düzelmesidir. Endoskopi ve pHmetre ile karşılaştırıldığında göğüs ağrısı ya da pirozisin düzelmesi kriter olarak alındığında testin duyarlılığı %80-85, özgünlüğü %70-75 civarındadır. PH çalışmasını altın standart olarak kabul eden bir çalışmada da pozitif prediktif değer %6.8, negatif prediktif değer ise %63 olarak bildirilmiştir. Atipik semptomlar ve bulguları olan kronik larenjit ve açıklanamayan göğüs ağrılarında da tanısal bir test olarak kullanılabilir.

- Endoskopi:

Endoskopi, özofageyal mukozanın direkt olarak görüntülenmesine olanak sağlar. Ayrıca endoskopik işlem sırasında mukozal biyopsi alma olanağı da mevcuttur. Endoskopik inceleme reflüye bağlı mukozal zedelenmenin tipi ve yayılımı açısından bilgi verebilen tek testtir. Ayrıca barrett gelişimi, darlık vb. komplikasyonların varlığını değerlendirme açısından da önemlidir. Özofagus mukozasındaki zedelenme için değişik evrelendirme metodları kullanılmaktadır. (örn. Los Angeles sınıflaması). Ancak tipik semptomları olduğu halde endoskopi yapılan vakaların %50'sinde mukoza normal görünümündedir. Bu vakalar, negatif endoskopi (ya da noneroziv) reflü hastalığı (NERH) olarak adlandırılırlar. Tipik semptomları olan hastalarda endoskopinin negatif olması GÖRH olmadığı anlamına gelmez. Endoskopik incelemenin GÖRH tanısında duyarlılığı düşük (%40- 70), özgünlüğü yüksektir (%90-95). Ancak alarm semptomları olan, 45 yaş üstü, komplikasyon gelişimine ait bulguları olan tüm hastalara endoskopik inceleme yapılmalıdır. Tanıdan çok özofageyal mukozal zedelenme şiddeti, Barrett gelişimi ve diğer komplikasyonların varlığını ya da altta yatan organik bir lezyonun varlığını değerlendirmek açısından oldukça yardımcıdır.

- Radyoloji:

Yaygın kullanımına ve ucuz bir yöntem olmasına karşılık, endoskopi ile karşılaştırıldığında GÖRH tanısında duyarlılık ve özgünlüğü düşüktür. Baryumlu özofagogramlardaki retiküler görünümün endoskopi ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %26, özgünlüğü %50'dir. Şiddetli özofajitlerde %98, orta şiddette özofajitlerde %81 ve hafif şiddetteki özofajitlerde ise %25 tanı koyduruculuğu vardır. Baryumlu radyografi çekimi sırasında reflü gözlenmesi, semptomatik hastalarda %25-75 oranında gözlenirken, normal kontrol bireylerde de reflü %20 gözlenebilir. Ancak striktür gelişimi, ülser gelişimi ve hiatal herni varlığının göstermesi açısından yardımcı olabilir. Hafif şiddette özofagus ve Barrett özofagus tanısında yeri yoktur.

- Asid perfüzyon testi (Bernstein testi):

Özofagus mukozasının aside duyarlı olup olmadığını gösteren bir testtir. Nazal yoldan özofagus distaline dek uzanan ince bir sonda yerleştirilir ve hastaya farkettilmeden sırasıyla HCl asid ve serum fizyolojik perfüzyonu yapılır. Eğer HCl asid perfüzyonu yapılırken hastada pirozis ya da göğüs ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkar ve serum fizyolojik perfüzyonu sırasında semptomlar kaybolur ise test pozitif olarak yorumlanır. Endoskopik özofajiti olan vakalarda duyarlılığı daha yüksektir. Ancak 24 saatlik pHmetre sonuçları ile karşılaştırıldığında NERH'da duyarlılığı %58 civarındadır. Atipik bulguları olan GÖRH ve kalp dışı göğüs ağrılarında özofagus mukozasında artmış asid duyarlılığını göstermesi açısından yardımcıdır. Ayrıca duodenal ülser ve gastriti olanlarda da test pozitif sonuç verebilir.

- Özofagus manometrisi:

Özofagiyal motilite çalışması özofagus motilite bozuklukları ve alt özofagus sfinkter fonksiyonlarını değerlendirmede oldukça değerli bir yöntemdir. Ancak gastroözofagiyal reflü hastalığı tanısında fazla önemi yoktur. Sadece etyopatogeneze yönelik çalışmalarda kullanımı söz konusu olabilir. Ayrıca fundoplikasyon planlanan hastalarda, özofagus gövde motilitesinin normal olup olmadığını değerlendirmek amacıyla operasyon öncesinde mutlaka yapılması gereklidir.

- Sintigrafi:

GÖRH tanısında sintigrafik yöntemler de kullanılmaktadır. Ancak günümüzde daha çok pediatrik hasta grubunda özofagiyal reflü veya pulmoner aspirasyonu değerlendirmek amaçlı kullanılabilir. Tanıda duyarlılık ve özgünlüğü düşüktür.

## **TEDAVİ**

GÖRH'da tedavi amaçlarını kısa ve uzun dönem olmak üzere iki ana grupta sınıflamak mümkündür. Kısa dönemdeki amaçlar; semptomatik düzelmenin sağlanması, mukozal lezyonlarda iyileşme sağlanması, gelişmiş komplikasyonların tedavisi veya gelişiminin önlenmesi şeklinde sıralanır. Uzun dönem tedavi amaçları ise tedavi sonrasında remisyonun idamesi ve komplikasyon gelişiminin önlenmesi şeklindedir.

GÖRH, kronik ve tekrarlayan bir hastalık olduğu göz önüne alındığında; hastaların yaşam tarzında yapacakları değişikliklerle ilgili eğitim ve öneriler oldukça önemlidir. Hastaların yatağın başucu ayakları altına koyacakları 10 cm yüksekliğindeki takoz ile yatağın başucu yükseltilmiş olarak uyumaları özellikle noktürnal veya pozisyonel reflüsü olan hastalarda yardımcıdır. Fazla kilosunu olan hastaların zayıflamaları önerilmelidir. Ayrıca hastaların aşırı miktarlarda yemek yememeleri ve yemeklerden sonraki iki-üç saat boyunca ya ayakta ya da oturur pozisyonda olmaları oldukça önemlidir. Reflüyü arttırdığı bilinen yiyecek ve içeceklerden uzak durulmalıdır. Sigara ve alkol tüketimi yasaklanmalıdır. Sigaranın tükürük salgısını ve içeriğindeki bikarbonatın sekresyonunda azalmaya ve mide boşalmasında gecikmeye neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca fermente alkollü (şarap, bira gibi) içeceklerinde asid salgısını arttırıcı özellikleri nedeniyle tüketilmemesi önerilmelidir. Hafif şiddette yakınmaları olan hastalarda sadece bu önerilere dikkat edilmesi hastaların ancak % 15-25'inde semptomları kontrol etmeye yetmektedir.

GÖRH'da aşırı asid salgısı olmadığı halde etkin asid süpresyonu tedavide başarının esasıdır. Herşeyden önce özofagiyal mukozanın iyileşme hızı, mukozanın

asidik materyalle temas süresi ile, yani intragastrik pH'nın ne kadar uzun süreli kontrol edilebildiğine veya  $pH > 4$  olduğu zamanın uzunluğu ile direkt ilişkilidir. Ayrıca  $H^+$  iyonu yanısıra diğer bir saldırgan faktör olan pepsinin de  $pH > 4$  olduğunda geri dönüşsüz olarak inaktif hale geleceği de düşünülecek olursa, GÖRH'da neden etkin asid süpresyonu yapılacağı açıklık kazanmış olur.

Seyrek olarak reflü semptomları olanlarda yaşam tarzındaki değişikliklere ilaveten antiasitler ve aljinik asid preparatları verilebilir. Ancak tek başlarına özofajiti tedavi etmede ve semptomları kontrol etmede yetersiz kalırlar. Aljinik asid alındıktan sonra asidik ortamda mide içerisinde bir jel tabaka oluşturarak asidin mukoza ile temas etmesini engeller. Semptomatik düzelmede yardımcıdır.

Hafif şiddette reflüsü olan hastalarda H2RA grubu ilaçlar kullanılabilir. Semptomatik düzelme sağlamakla birlikte, sadece hafif ve orta şiddetteki vakalarda özofajiti iyileştirici etkileri vardır. Şiddetli vakalarda çift doz verilseler dahi etkileri yoktur. Tek dozda gündüz asid salımını %40-45, nokturnal asid salımını ise %70 civarında azaltırlar. Ancak uzun kullanımda tolerans gelişimi ya da ilacın kesilmesini takiben rebound etki görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Hafif ve orta derecede reflüsü olanlarda prokinetik ajanların da kullanımı söz konusu olabilir. Alt özofagus sfinkter basıncında artış, gövde peristaltizminin artması ve gastrik boşalmanın hızlanması gibi etkileri nedeniyle GÖRH tedavisinde de kullanılırlar. Tek başlarına kullanılabildikleri gibi H2RA ile kombine olarak da kullanılırlar ve H2RA etkinliğini arttıırırlar. Tek başına kullanıldıklarında hafif ve orta şiddetteki GÖRH tedavisinde H2RA kadar etkilidirler. Ancak bu grupta yer alan ilaçlardan metoklopramidin santral yan etkileri, domperidonun daha az santral yan etkileri ve ayrıca hiperprolaktinemi yapıcı etkisi vardır. Ayrıca sisapridin kardiak yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır.

American College of Gastroenterology (ACG); 1999 yılında yayınladığı bir klavuzda PPI tedavisini, gastroözofageyal reflü hastalığında hem semptomatik düzelme hem de mukozal iyileşmenin sağlanması açısından kullanılabilecek en etkin

ve yararlı tedavi olarak bildirmiştir. Proton pompa inhibitörleri asid salınımı en güçlü şekilde baskılayan ajanlardır. Parietal hücre apikal membranda yer alan  $H^+/K^+$  ATPaz pompasını inhibe ederek etkilerini gösterirler. Asid pompalarını inhibe edici etkileri uzun olduğundan genelde tek doz kullanılırlar. H2RA, tedaviye cevapsız vakalarda ya da şiddetli özofajit vakalarında seçilmesi gereken ilaç grubudur.

Hem semptomatik düzelmede hem de mukozal lezyonların iyileşmesinde daha etkilidirler. GÖRH tedavisinde PPI ile H2RA karşılaştıran çift kör, randomize çalışmaların meta analizleri sonucunda; 8 hafta sonunda özofageiyal iyileşme %85'e karşı %55 ve 4 hafta sonunda semptomatik düzelme yaklaşık olarak PPI için %75 ve H2RA için %45 olarak bulunmuştur.

Genel olarak tedavi ile ilgili öneriler şu şekilde özetlenebilir:

- En etkin tedavi aynı zamanda en etkin maliyeti olan tedavidir.
- En iyi strateji GÖRH da PPI ile tedaviye başlayıp 8-12 haftalık tedavi ile iyileşmeyi sağladıktan sonra dozu azaltmaktır. H2RA tedavisine dirençli vakalar için de PPI'lar uygun seçeneklerdir.
- İdame tedavisinde semptomları kontrol eden en düşük doza inilmelidir ve endoskopik kontrol özel durumlar hariç genelde uygulanmamalıdır.
- Sık ve şiddetli semptomlarla başvuran hastaların %75' inde semptomların şiddetinin azalarak haftada 2 epizoddan daha az görülmesi, özofajitte iyileşmenin belirtisidir.

İdame tedavisi:

GÖRH'da tedavi tamamlanıp iyileşmeyi takiben ilaç tedavisi kesildiğinde relaps görülmektedir. Noneroziv reflü hastalarında relaps hızı tedaviden sonraki 6. ayda %75 iken bu oran eroziv özofajitli hastalarda %90' lara çıkmaktadır. Bu nedenle GÖRH tedavisinde idame tedavisi verilmesi gerekmektedir. Tedavi ile iyileştikten sonra uzun süreli idame tedavisi ile ilgili olarak PPI ile idame tedavisinde remisyonunda kalma hızı >%80 iken, H2RA ile idame tedavisi yapılanlarda remisyonunda kalma hızı %40'tır. Genel olarak önerilen idame tedavisinin PPI ile yapılmasıdır.

Burada PPI ların uzun dönem kullanılmalarının güvenilirliği gündeme gelmektedir. Uzun süreli PPI kullanımı ile gastrin düzeyinde 2-4 kat kadar bir artış meydana gelir. Ancak hiç gastrik karsinoid tipte tümör gelişimi rapor edilmemiştir. HP pozitif hastalarda atrofik gastrit gelişimi de halen tartışmalıdır. Vitamin B12 emilimi azalmıştır. Ancak 7 yıllık takiplerde vitamin B12 düzeyinde düşüklük saptanmamıştır. Uzun süreli asid süpresyonuna bağlı aşırı bakteriyel çoğalmaya ait klinik bulgular da gözlenmemiştir. ABD'de PPI'ların 1 yıl süre ile devamlı kullanımları FDA tarafından onaylanmıştır. Avrupa ve Avustralya'da ise daha uzun süreli kullanımlara onay verilmektedir.

İhtiyaç halinde veya aralıklı PPI idame tedavisi:

İleri evrede özofajitli hastalarda tedaviyi takiben idame tedavisi olarak hergün alınan PPI ile hastalığın relapsı önlenmektedir. Ancak kontrollü çalışmalarla, seyrek olarak semptomatik olan ya da hafif derecede özofajiti olan hastalarda ise 1-2 haftalık tedavi ve 1-2 haftalık tedavisiz dönemler şeklinde aralıklı tedavi şeklinde ya da ihtiyaç duyulduğunda yani sadece semptomatik günlerde veya her 2-3 günde bir olacak şekilde ilaç alınmasının da relapsı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.

Noktürnal asid kaçağı:

Noktürnal asid kaçağı, proton pompa inhibitörü tedavisi sırasında gece intragastrik pH'nın 1 saatten daha uzun süreli olarak pH<4 olduğu durum olarak tanımlanmıştır. GÖRH olan hastalarda çift doz PPI tedavisi aldıkları sırada %73 oranında görülür. Bu durum Barrett özofagusu ya da atipik GÖRH bulguları olanlarda özellikle önemlidir. Günde iki doz halinde PPI tedavisi alan hastalarda gece yatmadan önce alınacak bir H2RA ile noktürnal asid kaçağı kontrol altına alınmaktadır. Ancak yakın zamanda yapılmış bir çalışma sonuçlarına göre yatmadan önce alınan H2RA bir hafta ile bir aylık değişen süreden sonra intragastrik asidite ve noktürnal asid kaçağını kontrol etmede yetersiz kalmaktadır.

Cerrahi tedavi:

Antireflü cerrahi özelliklerde laparoskopik cerrahi uygulamaları oldukça başarılı sonuçlanmaktadır. Hastaların pek çoğu için fundoplikasyon uygulanabilecek en iyi cerrahi yaklaşımdır. Ancak cerrahi endikasyonları konusunda halen daha kesin kriterler mevcut değildir. Uygun medikal tedaviye cevapsızlık en önemli endikasyondur. Diğer cerrahi endikasyonlar ise sık relaps gösteren genç hastalar, aşırı regürjitasyon varlığı, kanama, tedaviye dirençli darlık gibi komplikasyonların varlığı ya da fizik egzersiz ile reflü oluşmasıdır. Deneyimli merkezlerde 7-10 yıllık takip sonucunda laparoskopik fundoplikasyon için başarı oranları %70-90 olarak rapor edilmiştir.

Endoskopik tedavi:

Son yıllarda alt özofagus sfinkter bölgesinde daralma ya da basıncı arttırmaya yönelik değişik endoskopik tedavi yöntemleri de geliştirilmektedir. Ancak sonuçları yeni yeni yayınlanmaya başlamış bu yöntemlerin erken dönem sonuçları şimdilik başarılı görülmektedir. Halen uygulanmakta olan bu yöntemler arasında sklerozan madde enjeksiyonu, endoskopik plikasyon ve sütür, kollajen enjeksiyonu, sfinkter bölgesine polimer enjeksiyonu ve radyofrekans ablasyon (streda) uygulamaları yer almaktadır. Ancak bu yöntemlerin uzun dönem sonuçları hakkında veriler henüz yetersiz olup, vaka sayıları yüksek uzun dönem sonuçların beklenmesi daha uygun olacaktır.

## **KOMPLİKASYONLAR**

GÖRH komplikasyonları özofagusa yerleşik ya da özofagus dışında olabilir. Özofageyal komplikasyonlar arasında özofageyal erozyonlar ve ülserasyonlar yer alır. Ülserasyonlara bağlı kanamalar ve iyileşme döneminde de darlık gelişimi görülebilir. Diğer bir komplikasyonda Barrett özofagus gelişimidir. Özofajitli hastalarda Barrett özofagus gelişimi %4-20 arasında değişmektedir. Barrett özofagus gelişimini displazi ve daha sonra da adenokanser gelişimi takip edebilir. Özofagus adenokanserlerinden %80-90 civarında altta yatan Barrett özofagus sorumludur.



Barrett özofagusunda, adenokanser gelişimi normal bireylere göre 70-75 kat artmıştır.

### **2.3. ÖZOFAGUS HASTALIKLARI ENFEKSİYON, RADYASYON VE TRAVMA**

#### **ENFEKSİYÖZ ÖZOFAJİTLER**

Özofagus mukozasının, başta mantarlar olmak üzere virüs, bakteri ve nadiren diğer mikroorganizmalara bağlı zedelenmesi 'enfeksiyöz özofajit' olarak tanımlanır. Enfeksiyöz özofajitler genel olarak alta yatan herhangi bir sistemik hastalığı veya immün yetmezliği olmayan bireylerde oldukça nadir olarak görülür. Bu nedenle son yıllarda; 1) özellikle transplantasyon programları ve bunlarla ilişkili olarak uzun süreli ve yüksek doz immün süpresif tedavilerin yaygın kullanılmasına, 2) AIDS'in artmasına, 3) çeşitli hematolojik malignitelerde ve benign hastalıklarda immün süpresif ilaçların kullanımının artmasına paralel olarak enfeksiyöz özofajitler daha sık saptanmaktadır. Diğer taraftan, diğer taraftan, endoskopik ve mikrobiyolojik tanı yöntemlerindeki gelişmeler de hastalığın daha sık tespit edilmesini sağlamıştır. Enfeksiyöz özofajitler, özellikle immün yetmezlikli bireylerde, zamanında ve uygun bir şekilde tedavi edilmediği takdirde ciddi lokal komplikasyonlara ve sistemik enfeksiyona yol açarak fatal seyredebilir. Bununla beraber enfeksiyona rasyonel bir yaklaşım ve tedavi vakaların önemli bir kısmında tam iyileşme sağlamaktadır. Bu durum hastalığın klinik olarak önemini daha fazla artırmakta ve enfeksiyöz özofajit için risk altındaki hastalarla ilgili tüm disiplinlerde çalışan hekimlerin konu ile ilgili temel bilgilere sahip olmalarını gerektirmektedir. Bu sebeple, enfeksiyöz özofajitlerin etyolojileri, risk faktörleri ve sık görülen etyolojik ajanlara göre klinik özellikleri gözden geçirilecektir.

Etyoloji ve risk faktörleri:

İmmün yetmezliği veya süpresyonu olmayan kişilerde primer enfeksiyöz özofajit nadirdir ve bu vakalarda sıklıkla özofagusun savunma mekanizmalarını zayıflatan predispozan bir faktör vardır. Özellikle özofagusun boşalmasını bozan

çeşitli benign veya malign darlıklar, akalazyaya, skleroderma ve benzeri bağ dokusu hastalıkları, ileri yaşta özofagus peristaltizminin azalması ve özofagus divertikülleri özofagus içerisinde besin maddelerin stazına yol açarak başta kandida olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara zemin hazırlayabilmektedir. Ayrıca, geniş spektrumlu antibiyotiklerle normal özofagus florasının bozulması kandidanın aşırı çoğalmasına yol açabilir. Diabetes mellitus, malnütrisyon, çeşitli maligniteler, alkol kullanımı ve ileri yaşla birlikte ortaya çıkan humoral ve hücrel immün yetmezlikler enfeksiyöz özofajitler için risk oluşturmaktadır. Kortikosteroid tedavisi immün süpresyon ile, çeşitli kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi ise özofagus mukozasını zedeleyerek enfeksiyöz özofajit riskini artırmaktadır. Genel olarak popülasyonda enfeksiyöz özofajitlere en çok yol açan organizmalar, Candida albicans ve Herpes Simpleks Virüs (HSV) tip I' dir (17).

Transplantasyon yapılan hastalarda özellikle hücrel immüneyi baskılayan uzun süreli ve yüksek doz immünsüpresif ajanların kullanılması, hematolojik malignitelerde uygulanan kemoterapiler ve nötropeni enfeksiyöz özofajitler için ciddi bir risk oluşturmaktadır. Bu hastalarda erken dönemde kandida, HSV ve bakteriyel özofajitler, geç dönemde ise özellikle sitomegalovirüs (CMV) özofajiti görülmektedir. AIDS hastalarında ise özellikle CD4 lenfosit sayısı 200'ün altındaysa; kandida ve virüslere ilaveten Pneumocystis carinii ve Cryptosporidium gibi fırsatçı ajanlar ve M. tuberculosis ve M.avium intracellulare özofajite neden olabilmektedir.

### **KANDİDA ÖZOFAJİTİ**

Özofajite yol açan en önemli kandida türü, Candida albicans'dır. Diğer kandida türleri de nadiren etken olabilir. C. albicans insanlarda ağız, orofarinks ve gastrointestinal traktüsün normal florasında bulunmaktadır. Ancak çeşitli immünsüpresyon durumları, ileri yaş ve geniş spektrumlu antibiyotikler kandidanın aşırı çoğalmasına ve patojenite kazanmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle, özellikle son yıllarda insidansının arttığı gözlenmektedir. Ancak özellikle transplantasyon alıcılarında profilaktik antifungal tedavi uygulanması bu grup hastalarda görülme sıklığını sınırlandırmıştır.

#### Patogenez:

Özofagusun motilitesi, tükürük sekresyonu ve sağlıklı mukoza, kandidanın epitele kolonizasyonunu engellemeye çalışmaktadır. Ancak özellikle özofagusun motilitesinin bozulması ve yukarıda belirtilen diğer risk faktörleri kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. Özofagusda kandida kolonizasyonu tamamen sağlıklı bireylerde de sık olarak saptanabilmektedir. Kandidanın enfeksiyon oluşturması epitel tabakasına invazyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır ve bu durum genellikle hücrel immün yetmezlikle ilişkilidir. Kandida doku invazyonu sonucunda özofagus mukozasında tipik olarak beyaz veya kirli sarı plaklara yol açmaktadır. Bu plaklar epitel döküntüsü, inflamatuvar hücreler, bakteriler ve mantar hücrelerinin karışımından oluşmaktadır ve bazen tüm özofagus mukozasını kaplayabilmektedir. Mukoza su ile yıkandığında bu plaklar yerlerinden ayrılmazlar ve mukozaya yapışıktırlar. Ancak, mekanik olarak bir forseps veya endoskop ile itilerek kaldırılmaya çalışıldığında altında frajil hiperemik bir yüzey ortaya çıkmaktadır. Kandida özofajitinde mukozal ülser nadirdir ve daha çok nötropenik immün yetmezlikli hastalarda görülebilir. Kandida'nın doku invazyonu, hif ve psödohifler ile karakterizedir (19).

#### Klinik:

Kandida özofajiti ve diğer enfeksiyöz özofajitlerde en sık görülen semptom ve tipik klinik prezantasyon disfaji ve/veya odinofajidir. Disfaji ve odinofajinin şiddeti, altta yatan predispozan nedene göre farklı olabilir. Şiddetli immünyetmezlikli hastalarda oral alımı tamamen ortadan kaldırabilir ve hastalarda dehidratasyon görülebilir. Retrosternal ağrı, bulantı ve pirozis, odinofajiye eşlik edebilir. Nadiren hasta, bu gibi semptomlarla başvurabilir veya tamamen asemptomatik olup rastlantısal olarak kandida özofajiti saptanabilir. Kandida özofajitli hastalarda en önemli muayene bulgusu orofaringeal kandidiazise bağlı boğazda beyaz plakların (pamukçuk) görülmesidir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde, oral pamukçuk saptanabilmektedir. Bu nedenle oral lezyonları olmayan hastalarda da kandida özofajiti olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, orofarinksde pamukçuk olanların bir kısmında kandida dışı enfeksiyöz özofajitler saptanabilmektedir (21,22).

Şiddetli özofajitli hastalarda eşlik eden bir koagulopati varsa kanama olabilir. Derin ülser nadir olduğu için perforasyon beklenmez. Ancak panmural özofajit olan vakalarda iyileşme sırasında kronik striktürler gelişebilir. Yine nadiren bronşial ağaca fistülizasyon tanımlanmıştır (19). İmmünsüprese ve zamanında tedavi edilmeyen vakalarda sistemik kandida enfeksiyonu gelişebilir.

#### Tanı:

Enfeksiyöz özofajit için risk altında olan bir hasta disfaji ve/veya odinofaji ile başvurduğunda ilk olarak kandida özofajiti düşünülmelidir. Hastanın boğaz muayenesinde beyaz plakların görülmesi, kandida özofajiti tanısı için değerli bir bulgudur. Ancak, tanı için mümkün olan tüm vakalarda ve en kısa sürede özofagoskopi yapılmalıdır. Endoskopide özofagusun üst yarısında daha sık veya belirgin olmak üzere etrafı eritemli sarı-beyaz kabarık plakların görülmesi tipiktir. Şiddetli vakalarda çepeçevre lineer veya nodüler plaklar görülebilir. Endoskopik görünüm viral özofajitlerden kesin bir ayırım sağlamaz. Özofagus motilitesinin bozuk olduğu hastalarda mukozada kalan süt, antiasit veya diğer gıda artıkları yanlışlıkla kandida plakları ile karıştırılabilir. Bu nedenle tereddüt edilen vakalarda endoskopi sırasında özofagus mukozasının yıkanması önerilir. Kandida plakları yıkanmakla temizlenmez. Baryumlu özofagografinin yutma güçlüğü olan vakalarda yapılması zor olabilir. Ayrıca özofajial kandidiazis veya enfeksiyöz özofajit ile ilgili radyolojik bulguların spesifite ve sensitivitesi düşüktür. Tek kontrast olarak çekilen grafilerin ise değeri oldukça sınırlıdır. Diğer taraftan baryumla inceleme, mikrobiyolojik inceleme için örnek veya biyopsi alma şansı vermez. Tüm bu hususlar gözönüne alındığında günümüzde enfeksiyöz özofajit veya kandida özofajiti şüphesi olan hastalarda ilk seçilecek tanı yöntemi özofagoskopidir. Baryumlu özofagografi, sadece endoskopinin mümkün olmadığı veya striktür nedeniyle geçilemeyen vakalarda düşünülmelidir. Ayrıca, geç dönemde striktür gelişiminin takibi için yararlı olabilir. Baryumlu grafide sıklıkla lineer olarak plak benzeri lezyonlar, çeşitli ölçülerde multipl nodüler dolma defektleri, konturlarda kaba pürüzlü bir görünüm saptanabilir. Hafif vakalarda sadece granüler bir görünüm veya

tamamen normal özofagografi bulunabilir. Striktür veya özofagopulmoner fistül gelişen vakalarda baryumlu grafi tanı ve izlemde değerlidir (23).

Endoskopi sırasında saptanan mukozal lezyonlardan fırça ile alınan örneklerin sitolojik incelemesi veya biyopsisi mikrobiyolojik tanı için optimum yöntemlerdir. Fırça ile alınan numune iki lam üzerinde yayılır ve PAS, gümüş veya gram boyama yapılarak incelenir. Hiflerin veya mayaların görülmesi kandida özofajitini gösterir. Kandida kültürünün pratik bir yararı yoktur. Histolojik inceleme özellikle hafif ve orta derecede şiddetli vakalarda sitolojik incelemeden daha az değerlidir. Preperatların hazırlanması sırasında materyalin yıkanması mikroorganizmaların uzaklaşmasına yol açabilir.

#### Tedavi:

Kandida özofajitinin tedavisinde çok sayıda antifungal ilacın etkili olduğu gösterilmiştir. Genel olarak hastanın immün durumu ve enfeksiyonun yaygınlığı tedavide kullanılacak ajan, dozu, süreyi ve uygulama yolunu belirlemektedir. Uygulama yolu oral-topikal, oral-sistemik veya parenteral olabilir. Oral-topikal olarak nistatin süspansiyonu ve clotrimazol, orofaringeal kandidiazis ve altta yatan önemli bir immünite problemi olmayan hafif özofageiyal kandidiazis vakalarında etkilidir. Ancak, pratikte çoğu vakada altta yatan bir immün yetmezlik vardır ve topikal ilaçlar sadece orofaringeal kandidiazis için kullanılmakta, özofageal kandidiazis için önerilmemektedir (24).

Oral olarak uygulanan sistemik antifungal ilaçlar ketakonazol, flukonazol, varikonazol ve itrakonazoldür. Bu ilaçların hepsi özofagiyal kandidiazis tedavisinde etkilidir. Genel olarak etki mekanizmaları CYP P450 bağımlı ergosterol biyosentezini bozarak mantar hücresinin permeabilitesini değiştirmek ve hücre ölümünü sağlamaktır. Flukonazol ve itrakonazolün, CYP P450 enzimine affinitesi ketakonazolden daha fazladır. Ketakonazol ve itrakonazol, optimum absorpsiyon için mide asidine ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle hipoklorhidri ile giden durumlarda veya birlikte asit süpresyonu yapan bir ilaç alan vakalarda emilimleri ve klinik etkinlikleri

azalır. Her iki ilaç da karaciğerde elimine edilerek safrayla atılır ve böbrek yetmezliğinden etkilenmezler. İtrakonazolün yarı ömrü, ketakonazolden belirgin olarak daha uzundur. Flukonazolün Emilimi mide asidinden etkilenmez. AIDS hastalarında yapılan çalışmalarda flukonazolün, özofageyal kandidiazis tedavisinde ketakonazol ve itrakonazolden etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, flukonazolün yan etki potansiyeli ve ilaç etkileşim oranının özellikle ketakonazolden daha düşük olduğunda dikkate alındığında hem AIDS hem de diğer hastalarda özofageyal kandidiazis tedavisinde ilk seçenek olarak önerilebilir. Flukonazol ve itrakonazolün, oral süspansiyonları da vardır ve tablet formuna göre emilimleri daha iyidir.

Azol grubu antifungal ilaçların yan etkileri doza bağlıdır. Oral olarak verilen ilaçlarda bulantı sıktır ve hastaya gerekli dozun verilmesini engelleyebilir. Karaciğer enzimlerinde ciddi olmayan yükselmeler tüm azol grubu ile görülebilir ve genellikle ilaç kesilince düzelir. Ancak ketakonazole bağlı fulminant hepatit ve karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Günlük 400 mg'ın üzerindeki dozlarda ketakonazol adrenal ve gonadal steroid sentezini reverzibl olarak inhibe edebilir. Her 3 ilaç da karaciğerde mikrozomal enzimleri etkileyecek birçok ilacın metabolizmasını bozabilirler. Bu etki ketakonazolde en fazladır (19).

Granülositopenisi olan kandida özofajitli vakalarda dissemine kandida enfeksiyonu riski yüksektir ve bu vakalarda flukonazol iv. veya amfoterisin B infüzyonu önerilir. Yine azol grubu ilaçlara dirençli vakalarda da seçilecek ilaç amfoterisin B'dir. Granülositopeninin derecesi ve süresi ilacın kullanım dozu ve süresini belirler. Sistemik enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda 0.3 mg/kg/gün infüzyon yeterlidir. Ancak, ateşi ve yaygın enfeksiyonu olan hastalarda 0.5 mg/kg/gün, C. albicans dışı mantar enfeksiyonu şüphesi olan durumlarda 1 mg/kg/gün dozunda infüzyon gerekebilir. En önemli yan etkisi, böbrek yetmezliğidir ve kullanılan kümülatif doza bağlıdır. Ayrıca, tedavi sırasında ciddi hipopotasemi gelişebilir. Bu nedenle, amfoterisin B tedavisi süresince hastaların yakın izlemi ve gerekli volüm, elektrolit desteğinin yapılması gerekir. Ayrıca semptomları parenteral amfoterisin B ile kontrol altına alınan vakalarda oral flukanazol ile devam edilebilir

ve böylece kümülatif doz düşürülerek toksisite ihtimali azaltılabilir. Tedavide kullanılan ilaçlar ve uygulama özellikleri Tablo-9'da özetlenmiştir (21,24).

**Tablo-9. Özofageyal kandidiazis tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar**

Ajan	Uygulama şekli	Doz (günlük) ve süresi	Yorum
Nystatin	Tonikal oral solüsyon	4x1-2 mÜ, 2-3 hafta	Orofaringeal ve hafif özofageyal kandidiazis, risk altındaki vakalarda profilaksi. İmmünsüprese vakalarda önerilmez.
Clotrimazol	Tonikal oral tablet	5x10 mg, 1-3 hafta	Orofaringeal ve hafif özofageyal kandidiazis, risk altındaki vakalarda profilaksi. İmmünsüprese vakalarda önerilmez.
Ketakonazol	Sistemik oral tablet solüsyon	2x200 mg, 1-2 hafta	Ciddi vakalarda daha yüksek doz ve süre, emilim için mide asiti gerekli, sık ilaç etkileşimi.
İtrakonazol	Sistemik oral tablet solüsyon	2x100 mg, 1-2 hafta	Emilim için mide asiti gerekli.
Flukonazol	Sistemik oral tablet solüsyon flakon	2x50-100 mg, 1-2 hafta	Emilimi için mide asiti gerekmez, klinik olarak diğer azollerden etkilidir. Şiddetli özofajitlerde ve granülositopenik hastalarda parenteral.
Amfoterisin-B	Sistemik Flakon	0.3-0.5 mg/kg, 1-2 hafta	Granülositopenik ve diğer tedavilere rezistan vakalarda. Nefrotoksik.

## VİRAL ÖZOFAJİTLER

Virüslere bağlı enfeksiyöz özofajit hemen daima herpes grubu virüslerle ve genellikle transplant alıcılarında ortaya çıkmaktadır. Bu virüslerden HSV-1, CMV ve VZV önde gelen etkenlerdir. Son yıllarda rutin antiviral profilaksi programları ve CMV seronegatif kan ürünleri ve organların kullanımı viral özofajit sıklığını azaltmaya başlamıştır.

- Herpes simpleks virüs (HSV)

HSV özofajiti sıklıkla immünsüprese ve transplant alıcılarında ortaya çıkar. Enfeksiyon hemen daima HSV-1 ile ortaya çıkar ve HSV-1 kandidadan sonra genel olarak enfeksiyöz özofajitin en sık nedenidir. HSV- 2'ye bağlı özofajit immünsüprese bireylerde nadiren ortaya çıkar. AIDS hastalarında HSV özofajiti, kandida ve CMV' ye göre daha az görülmektedir. HSV özofajiti, primer olarak görülebilir ancak sıklıkla latent virüsün reaktivasyonu enfeksiyona yol açmaktadır. Primer veya reaktivasyon HSV özofajiti ciddi immünsüpresyonu olan bireylerde sistemik yayılım gösterebilmektedir.

#### Patoloji:

HSV özofajiti tipik olarak özofagus mukozasının yassı epiteline sınırlıdır ve en erken görülen bulgusu veziküllerdir. Bu veziküller büyüyerek ve birleşerek geniş ülserler oluştururlar. Ülserlerin arasındaki mukoza normaldir. Ülser kenarındaki yassı epitel hücrelerinin mikroskopik olarak incelenmesinde çok çekirdekli dev hücreler, balon dejenerasyonu, buzlu cam görünümü ve çekirdekte tipik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri saptanır. HSV antijenlerine karşı monoklonal antikorlar kullanılarak boyama veya in situ hibridizasyon yöntemleri enfekte hücreleri tanımlayabilir.

#### Klinik:

Hastaların prezantasyonunda kandida özofajitine benzer ve ani başlangıçlı, oral alımı kısıtlayan odinofaji en sık semptomdur. Kandida enfeksiyonundan farklı olarak burun ve dudakta herpetik veziküllerin görülmesi HSV özofajiti için değerli bir bulgudur. Orofaringeal ve genital herpes eşlik edebilir ve bu bölgelerde ülser saptanabilir. HSV özofajiti ile birlikte orofaringeal kandida da sık görülmektedir. HSV özofajitinde intraabdominal ve sistemik bulgular nadirdir.

#### Tanı:

Tipik semptomların olduğu bir immünsüprese hastada yüzde herpetik döküntülerin saptanması klinik olarak herpes simpleks özofajiti tanısını yüksek oranda düşündürür ve bu hastalarda zaman kaybetmeden antiviral tedaviye başlanmalıdır. Ancak tanının şüpheli olduğu veya doğrulanması gereken durumlarda seçilecek ilk tanı yöntemi özofagoskopi olmalıdır. Baryumlu grafide spesifik bir bulgu yoktur, özofajite rağmen normal bulunabilir ve diğer enfeksiyöz özofajitlerden ayırırda yardımcı olacak bir bulgu sağlamaz. Endoskopide 1-3 mm çapında veziküller ile birlikte küçük, keskin sınırlı, zımba ile delinmiş gibi üzerlerinde fibrinöz eksüda bulunabilen yüzeysel ülserler tipiktir. Bu ülserler ileri evrelerde büyüyerek ve birleşerek diffüz bir eroziv özofajite yol açabilirler. Veziküller ve ülserler kandida özofajitinden farklı olarak özofagusun alt yarısında daha fazla görülme eğilimindedirler. Ülserlerin kenarları kabarık olup volkana benzetilir.



Endoskopide, kandida özofajiti gibi ülserin ortasından sürüntü veya biyopsi alınması tanıda yararlıdır. Yukarıda tanımlanan mikroskopik bulgular ancak ülser kenarından alınan biyopsi örneklerinde saptanabilir. Bunun için HSV özofajiti düşünülen vakalarda kural olarak endoskopik örnekler ülser kenarlarındaki kabarıklıklardan alınmalıdır. Ayrıca bu bölgelerden alınan örnekler bir transport ortamında HSV kültürü için yollanmalıdır. HSV kültürü 1-2 gün içerisinde sonuçlanabilir ve tanıda sitolojik ve histolojik incelemelerden daha değerlidir. Serolojik testler tanıda yardımcı değildir.

#### Tedavi:

İmmün yetmezliği olmayan bir hastada HSV özofajiti, semptomların başlamasından itibaren 1-2 hafta içerisinde spontan olarak düzelir ve komplikasyon nadirdir. Ancak hem hızlı iyileşmenin sağlanması hem komplikasyonların önlenmesi için hastanın immün durumu ne olursa olsun tüm vakaların erken dönemde tedavisi önerilir. Tedavide etkinliği en iyi gösterilen ajan asiklovirdir. Hastanın yutma güçlüğünü de dikkate alarak başlangıçta günde 250 mg/m<sup>2</sup> iv. olarak günde 3 defa uygulanır. Hasta rahat yutmaya başlayınca 5x200 veya 400 mg oral asiklovire geçilir. Alternatif olarak oral asiklovir yerine günlük 3x1000 mg oral valasosiklovir kullanılabilir. Valasosiklovir, asiklovirin bir ön ilacıdır ve toksisitesi daha azdır. Her iki ilaç içinde toplam tedavi süresi 7-10 gündür. Semptomlar genellikle 1 hafta içinde tamamen iyileşir, ancak büyük ülseri olan vakalarda iyileşme daha uzun sürebilir. Asiklovire dirençli olan vakalarda foscarnet 3x40-60 mg/kg/gün iv. olarak uygulanabilir. Ayrıca semptomları devam eden vakalarda ilaveten reflü özofajit olabileceği düşünülmelidir. HSV reaktivasyonu için risk altındaki immün yetmezlikli vakalarda oral asiklovir veya valasosiklovir ile uzun süreli profilaksi önerilir. İmmün yetmezlikli hastalardan, tedavi edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda dissemine HSV enfeksiyonu, özofagiyal nekroz, HSV pnömonisi ve trakeoözofageyal fistül gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

- Sitomegalovirüs (CMV)

CMV özofajiti, hemen daima sadece immün yetersizliği olan bireylerde ve özellikle transplant alıcılarında görülür. AIDS hastalarında en sık görülen viral özofajit etkenidir. CMV latent bir virüs olarak sağlıklı toplumda oldukça sık görülmektedir. Bu nedenle özofajit primer olarak CMV seropozitif bir donörden yapılan transfüzyon sonrası ortaya çıkabileceği gibi, alıcıda bulunan latent virüsün reaktivasyonu sonucunda da görülebilmektedir. Patolojik olarak CMV özofajiti HSV'den farklı olarak özofagusun yassı epitel hücrelerini değil, submukozal fibroblastları ve endotel hücrelerini enfekte etmektedir. Özellikle AIDS hastalarında tipik olarak derin ülserlere yol açmaktadır. Ülserler özofagusun alt yarısında daha sık görülür ve bazen 10-15 cm genişliğine ulaşabilir. Yine HSV den farklı olarak intranükleer inklüzyon cisimciklerinin yanısıra intrasitoplazmik inklüzyonlar görülür ve sıklıkla eozinofiliktir (18).

#### Klinik:

Disfaji ve odinofaji hemen daima vardır, ancak kandida ve HSV'ye göre daha yavaş gelişebilir. Bulantı, kusma, ateş, karın ağrısı ve kilo kaybı sıklıkla eşlik eder. Hastalarda nadir olmayarak birlikte CMV koliti ve retiniti bulunabilir. Ülserlerden kanama, nadiren striktür ve trakeobronşial ağaca fistül görülebilir.

#### Tanı:

HSV özofajitinde olduğu gibi endoskopi ve biyopsi en değerli yöntemdir. Endoskopide özofagusun orta ve alt kısmında kenarları kalkık olmayan yüzeyel, kıvrımlı ülserler görülür. Tanıyı doğrulamak için ülser tabanından biyopsi alınmalıdır. Fırça sitolojisi ve ülserin kenarlarından alınan biyopsi ile tanı ihtimali düşüktür. Viral kültür tanıda yardımcı olabilir, ancak spesifite ve sensitivitesi histolojik muayeneden iyi değildir. PCR ile CMV DNA'nın tespiti oldukça sensitif bir yöntemdir, ancak latent enfeksiyonlarda da pozitif olabileceğinden karışıklıklara yol açabilir. Histolojik olarak tanının konulamadığı durumlarda immünohistokimyasal boyama ve in situ hibridizasyon yararlı olabilir. Radyoloji diğer enfeksiyöz

özofajitlerde olduğu gibi spesifik bir bulgu vermez ve rutin incelemelerde kullanılmaz.

Tedavi:

Yaygın olarak bir asiklovir derivesi olan gansiklovir kullanılır. İlaç iv. olarak günde 2 defa 5mg/kg dozunda uygulanır. Standart tedavi süresi 2 haftadır ve semptomatik düzelme 1 hafta sonra ortaya çıkar. Endoskopik olarak ülser iyileşmesinin sağlanamadığı durumlarda tedavinin 4 haftaya uzatılması gerekebilir. İlaç genellikle iyi tolere edilir ve en önemli yan etkisi kemik iliği süpresyonudur. Özellikle uzun süre gansiklovir alan vakalarda direnç gelişebilir. Tedaviye refrakter vakalarda foscarnet alternatif ilaçtır ve günde 2 defa 90 mg/kg dozunda i.v. olarak verilir. Gansikloviere dirençli vakalarda bir diğer alternatif cidofovir'dir, ancak renal toksisitesi ciddi problem oluşturabilir. Tüm ilaçlar viral replikasyonu inhibe etmektedir. Bu nedenle immün süpresyonu devam eden vakalarda tedavinin kesilmesinden sonra nüks görülebilir. CMV için seropozitif olan transplant alıcılarında veya CMV seropozitif organ veya kan ürünü verilecek hastalarda profilaktik tedavi önerilmektedir. Bu amaçla oral gansiklovir yaygın olarak kullanılmaktadır (19).

- Varicella zoster virüs (VZV)

VZV çocuklarda su çiçeği erişkinde herpes zoster'e yol açmaktadır. Bu enfeksiyonlarla birlikte nadiren VZV özofajiti görülebilir. Ancak bunun dışında da immün yetersizliği olan kişilerde VZV özofajiti görülebilir. Klinik bulgular, özofagusdaki makroskopik ve mikroskopik bulgular HSV özofajiti ile çok benzerdir ve ayırım taze veziküllerden yapılacak kültür ve immün boyama ile yapılabilir. Enfeksiyon bazı vakalarda spontan olarak iyileşebilir, ancak özellikle ciddi immünsüpresyonu olan vakalarda nekrotizan özofajit gelişebilir. Tedavide ve profilaksizde iv. asiklovir kullanılır. Asiklovir dozu HSV için verilenden genellikle daha yüksek olmalıdır. Valasosiklovir ve dirençli vakalarda foscarnet alternatif ilaçlardır.

Bu virüslerin dışında Epstein-Barr virüs (EBV), human papillomavirus (HPV) ve HIV virüsü immün yetmezlikli hastalarda nadiren özofajite ve özofageyal ülserlere yol açabilirler.

## **BAKTERİYEL ÖZOFAJİTLER**

İmmünsüprese hastalarda bakteriyel özofajit, kandida ve viral özofajitlere göre nadirdir ve genellikle viral ve kandida özofajiti ile birlikte görülür. Özellikle ciddi granülozitopeni ile seyreden hematolojik maligniteler ve bunların tedavisi sırasında gelişebilir. Granülosit fonksiyonlarının kısmen yeterli olduğu AIDS ve diğer immünsüpresif durumlarda bakteriyel özofajit beklenmez. Uzun süreli proton pompa inhibitörlerinin kullanılması, asit reflüsüne bağlı mukozal zedelenme, radyasyon ve kemoterapi ile özofagus mukozasının tahribi özellikle oral flora bakterilerinin özofagusta kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Granülosit fonksiyonlarının yetersizliği bu bakterilerin önce lokal özofagus enfeksiyonuna daha sonra diseminasyon enfeksiyon oluşturmaya yol açmaktadır. Kolonizasyon genellikle oral flora bakterileri ile oluştuğu için etyolojide başta Streptokok viridans, Stafilokok aureus ve epidermidis olmak üzere gram pozitif kok ve basiller saptanmaktadır. Bunların dışında özellikle AIDS hastalarında Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium intrasellülare, Nocardia ve Aktinomiçesler özofagusta inflamasyon ve ülserlere yol açabilirler.

Bakteriyel ajanlarla gelişen enfeksiyonlarda özofagusta makroskopik olarak eritem, hemoraji, plaklar, psödomembran ve ülserler görülebilir. Mikroskopik olarak yüzey epitelinde bakteriyel invazyon ve psödomembranlar saptanabilir. Klinik prezantasyon diğer enfeksiyöz özofajitlerden farklı değildir. M.tuberculosis vakalarında kilo kaybı, öksürük ve ateş gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Endoskopik muayene sırasında alınan örneklerin histolojik incelemesi, direk yayma ve kültürü genellikle tanıyı koydurur ve etyolojiyi belirler. Endoskopide mukozal hiperemi, frajilite, ülserler ve psödomembranlar görülebilir. Biyopsi örneklerinin gram boyaması genellikle bakteriyi gösterir. M.tuberculosis için Ziehl-Nelson

boyama, kültür ve PCR ile ajan izole edilebilir. Yine endoskopik biyopside granülo-matoz inflamasyon görülebilir.

Tedavide genellikle oral flora bakterilerini hedef alan geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmelidir. Ajan izole edilebilirse tedavi buna göre yönlendirilir. M.tuberculosisde çevre dokulara sık fistülizasyon görülebilir ve tedavi ile sıklıkla bu fistüller kapanır.

Özofagusun paraziter enfestasyonları genellikle AIDS hastalarında Cryptosporidium, Pneumocystis carinii, Leshmania donovani ve Trichomonaslara bağlı olarak görülebilir ve distal özofagusta nonspesifik inflamasyon ile gider. Güney Amerika'da Trypanosoma Cruzi'ye bağlı özofagusun myenterik pleksusunun tutulumu ile giden ve akalazyaya benzeri bir klinik tabloya yol açan Chagas hastalığı görülebilir.

### **RADYASYON ÖZÖFAJİTİ**

Özofagus mukozası başta akciğerler olmak üzere mediasten, baş ve boyun bölgesinde yerleşen çeşitli maligniteler için uygulanan radyoterapi sırasında zede-  
lenebilir. Özofagusun mukozası kısmen radyasyona dirençli olmasına rağmen radyoterapinin dozunun artması ve birlikte mukozal direnci zayıflatan kemoterapötiklerin uygulanması özofagusta mukozal hasarın ortaya çıkmasında önemli bir rol oynarlar. Radyasyon özofajitini kolaylaştıran bazı kemoterapötik ajanlar Tablo-10'da verilmiştir. Genel olarak 6000 rads (30 Gy) ve üzerinde radyasyon dozu uygulanan hastalarda akut ve kronik mukozal hasar görülebilir. Doz 7500 rads (40-Gy) üzerine çıktığında hastaların %50'sinde geç etkiler görülebilmektedir.

**Tablo-10. Radyasyon özofajitini kolaylaştıran kemoterapötikler**

5-Flourourasil	Bleomisin
Doksorobusin	Etaposit
Sisplatin	Paklitaksel
Karboplatin	Siklofosamid
Metotreksat	Actinomisin D

Birlikte özofagus mukoza direncini kıran bir ajan, örneğin 5-Flourourasil verilmesi toksik doz eşliğini aşağıya çekmektedir. Bir araştırma, 5-Flourourosil ve 5500 rads terapi alan hastaların %30'unda özofajit geliştiğini göstermiştir. Bazı araştırmacılar radyoterapinin günde 2 defa uygulanmasının aynı dozu günde 1 defada uygulamaya göre özofajit riskini artırabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yine akselere fraksiyone şemalarda daha yüksek zedelenme sıklığı saptanmıştır.

#### Patoloji ve Klinik:

Radyasyonun özofagus üzerindeki hem patolojik hem klinik etkilerini erken ve geç faz olmak üzere iki ayrı dönemde değerlendirmek gerekir. Erken dönemde RT'yi takiben 2-3 hafta içerisinde disfaji, göğüs ağrısı, pirozis ve odinofaji görülebilir. Semptomlar genellikle hafif veya orta şiddettedir. Hatta patolojik olarak radyasyon özofajiti saptanmasına rağmen birçok vaka asemptomatik olabilir. Birlikte kemoterapi alan hastalarda ise semptomlar daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Bu dönemde özofagus mukozasında akut olarak gelişen ödem, kapiller dilatasyon, proliferasyon, vasküler tromboza bağlı olarak mukozal nekroz ve ülserasyon görülebilir. Özellikle bazal hücre nekrozu ve submukozal ödem radyasyon özofajiti için tipiktir. Bu dönemde çekilen baryumlu özofagografide peristaltik aktivitede azalma, mukozada granülasyon, fokal daralma görülebilir. Bu bulgular mukoza ile birlikte akut dönemde nöromusküler bir zedelenmede olduğunu düşündürmektedir. Akut dönemde ortaya çıkan patolojik değişiklikler genellikle son radyasyon dozundan 1 ay sonraya kadar devam eder ve daha sonra düzelir. Radyoterapinin erken dönem etkileri oldukça sıktır, fakat ciddi komplikasyon nadirdir. Bu hastalarda klinik bulgularla birlikte endoskopik olarak mukozal zedelenmenin saptanması tanı için yeterlidir. Ancak hastalarda muhtemel bir enfeksiyöz özofajit, ilaç özofajiti ve reflü özofajit ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

#### Tedavi:

Spesifik olarak özofajit üzerinde etkili veya kontrollü çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilmiş bir farmakolojik ajan yoktur. Ancak hastaya semptomlarını azaltıcı her türlü yaklaşımda bulunulabilir. Pratikte bu hastalara antiasitler, histamin

2 reseptör antagonistleri, PPI, topikal anestezipler, alginat, sukralfat, motiliteyi artırıcı ajanlar verilmektedir. Naproksen ve indometazin hasarı azaltılabileceği öne sürölmüş, ancak kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir. Odinofaji nedeniyle yutamayan bazı hastalarda bir süre sıvı besinler veya paranteral hiperalbuminasyon gerekebilir.

#### Komplikasyonlar:

Radyasyonun özofagus üzerindeki geç etkileri tedaviden 6 ay ile yıllar sonra ortaya çıkabilir. Genel olarak akut zedelenmeye göre daha az görülür, ancak striktür, fistül ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlarla seyrederek. Bu hastaların altta yatan malignite nedeniyle beklenen ortalama yaşam süreleri uzun olmadığı için kronik zedelenmenin insidansı ve seyri tam olarak tesbit edilememektedir. Özofagus mukozasında akut dönemde ortaya çıkan zedelenmenin iyileşmesi sırasında submukozal fibrozis gelişebilir ve vasküler tromboza bağlı kronik iskemi devam edebilir. Bu durum en sık özofagusta striktür gelişimi ile sonuçlanır. Bu nedenle kronik zedelenmenin en önemli klinik sonucu disfajidir. Odinofaji ve göğüs ağrısı mutad değildir. Bu hastalara yaklaşım standart tekniklerle striktürlerin genişletilmesidir. Dilatasyona dirençli vakalarda cerrahi gerekebilir.

### **KOROZİF ÖZOFAJİTLER**

Korozif veya kostik maddelerin yanlışlıkla veya intihar amacı ile alınması özofagus ve midede ciddi hasara yol açabilir. Bu vakalardan bazıları akut dönemde kaybedilmekte önemli bir kısmı ise ömür boyu devam eden sekellere maruz kalmaktadır. Korozif madde almalarının yaklaşık %75'i çocuklarda, bununda yarısından fazlası 4 yaş altında görölmektedir. Çocuklarda hemen daima kaza sonucu oluşan korozif yaralanmalar, erişkinde genellikle intihar amacıyla, psikotik kişilerde, alkoliklerde ve nadiren kaza sonucu alınabilmektedir.

Kostik zedelenmeler genellikle sıvı temizleyiciler, deterjanlar, diğer temizlik ürünleri ve pillerde bulunan sodyum veya potasyum hidroksit gibi güçlü alkaliler ile oluşmaktadır. Tuz ruhu, havuz temizleyicileri, antipas bileşikleri ve batarya sıvısı

gibi ürünlerde bulunan konsantre hidroklorik, sulfirik veya fosforik asit gibi asidik maddeler ile zedelenmeler ise daha nadir olarak görülmektedir. Bunun önemli bir nedeni asidik solüsyonların orofarinkse temas sırasında ağrı oluşturması ve böylece fazla miktarda alınmalarının engellenmesidir (25,26).

#### Patoloji:

Alkali maddeler özofagusu, asit maddeler ise mideyi daha fazla zedeleme eğilimindedir. Alkali alımı özofagusta akut olarak likefaksiyon nekrozuna yol açar ve zedelenme hızla özofagus duvarının alt katlarına ilerleyerek transmural zedelenme, perforasyon ve mediastinit ile sonuçlanabilir. Alkali maddeler midede gastrik asit tarafından kısmen nötralize edilir ve daha sınırlı bir hasar oluştururlar. Duedonal zedelenmeler ise alkali maddelerle daha az görülür. Genel olarak korozif hasarın en önemli belirleyicisi alınan maddenin cinsi, miktarı, konsantrasyonu, fiziksel özelliği (katı veya sıvı) ve mukoza ile temas süresidir. Likefaksiyon nekrozu genellikle 3-4 gün sürerek fokal veya yaygın ülserlerle sonuçlanır. Ülserleri takiben yaklaşık 2-4 hafta içerisinde granülasyon dokusu, fibrozis ve özofagiyal striktür gelişir. Asidik maddeler yüzeysel koagülasyon nekrozu ve skar oluşumuna yol açar. Yüzeysel skar oluşumu hasarın daha derin özofagus tabakalarına ulaşmasını engeller ve transmural nekroz nadirdir. Ayrıca asidik maddeler özofagus peristaltizmi ile hızla uzaklaştırılır ve kısmen tükürükte bulunan bikarbonat tarafından nötralize edilir. Asidik maddeler midede antrumda, özellikle prepilorik bölgede birikir. Bunun nedeni yerçekimi nedeniyle materyalin hemen antruma yönelmesi ve gelişen pilorospazm nedeniyle uzun süre antrumda beklemesidir. Midede gıda maddelerinin olması mukozal teması ve dolayısıyla hasarı azaltır. Yüksek konsantrasyonda ve fazla miktarda alınan asidik korozif alımı gastrik perforasyon ve peritonit ile sonuçlanabilir (27).

#### Klinik ve tanı:

Kostik madde alımı sonucunda diğer özofagus zedelenmelerine benzer şekilde karın ağrısı, retrosternal yanma, disfaji ve odinofaji gibi semptomlar görülür. Semptomlar ile zedelenmenin şiddeti her zaman korelasyon göstermeyebilir. Semptomlar genellikle birkaç gün ile birkaç hafta arasında sürer ve striktür



sonucunda belirgin disfaji ile sonuçlanabilir. Korozif alımı sonrası şiddetli retrosternal veya sırt ağrısı özofagus perforasyonunu; şiddetli karın ağrısı, karında hassasiyet ve rebound ise gastrik perforasyonu akla getirmelidir. Yine ciddi zedelenmelerde ateş, taşikardi, taşipne ve şok gelişebilir. Kostik maddeyi aspire eden hastalarda ses kısıklığı, afoni, stridor ve dispne görülebilir (19).

Korozif madde alımının tanısı esas olarak öykü ve fizik muayene bulgularına dayanır. Ancak orofaringeal herhangi bir zedelenme bulgusunun olmaması özofagus veya midenin zedelenmediği anlamına gelmez. Bu nedenle tüm hastalara tanının doğrulanması ve hasar oranını belirlemek için erken dönemde endoskopi yapılmalıdır. Ancak hemodinamik olarak stabil olmayanlarda, perforasyon şüphesi ve ciddi solunum sıkıntısı olanlarda, orofaringeal ve epiglottis ödemi olanlarda endoskopi yapılmamalı veya ertelenmelidir. Kostik madde alımlarında endoskopik olarak mukozal ödem, hemoraji, epiteliyal düzensizlik, ülserasyon ve nekroz görülebilir. Ancak endoskopik bulgular hasarın derinliğini göstermede yeteri kadar güvenilir değildir ve endoskopik ultrasonografinin bu amaçla daha yararlı olduğu bildirilmektedir.

Gastrointestinal sistemdeki korozif zedelenmeler deri yanıklarına benzer şekilde birinci, ikinci ve üçüncü derece şeklinde evrelenebilir. Birinci derece zedelenmede sadece mukozada yaygın eritem, ödem ve kanama ile giden hasar vardır. Ciddi bir komplikasyona yol açmaz. İkinci derece zedelenmede hasar mukoza altına doğru ilerlemiştir, ülser ve vezikül gelişimi görülür, genellikle skar dokusu ve striktür ile sonuçlanır. Üçüncü derece zedelenme ise transmuraldır ve nekroz ile karakterizedir, perforasyon ile sonuçlanabilir. Striktür gelişimi korozif özofajitin uzun dönemdeki en önemli sekelidir. Striktür genellikle uzun, rijit ve en sık arkus aortanın bastığı midözofagusta görülme eğilimindedir. Yine kostik zedelenmeye bağlı özofagus peristaltizminin bozulması uzun dönemde reflü özofajit ve peptik striktür gelişimine yol açabilir. Erken dönemde perforasyondan şüphelenilen vakalarda mutlaka direkt göğüs ve batin grafileri çekilmelidir.

Tedavi:

Korozif madde alımı öyküsü ile gelen bir hastada genel durumu uygunsu öncelikle aldığı maddenin cinsi, miktarı, konsantrasyonu ve hastanın semptomları sorgulanmalıdır. Az miktarda, düşük konsantrasyonda ve kaza sonucu asit veya alkali alanlarda hiçbir semptom yoksa ve orofarinks muayenesi normale endoskopi gerekmez ve hasta ayaktan takip edilebilir. Ancak madde intihar amacıyla alınmışsa, fazla miktarda ve konsantre bir alım öyküsü varsa, hasta semptomatikse veya orofaringeal zedelenme varsa hospitalize edilmeli, oral alım yasaklanmalı, ayakta direk batın ve akciğer grafisi çekilmeli ve genel durumu uygunsu hemen endoskopiye gönderilmelidir. Bu hastalara yapılacak tedavi basamakları şu şekilde özetlenebilir:

1. Hastanın vital bulguları değerlendirilir, mayi yolu açılır, hipotansif ise gerekli volüm replasmanında bulunulur.
2. Ciddi solunum sıkıntısı varsa laringoskopi yapılmalı ve havayolu obstrüksiyonu olan vakalar trakeostomi için değerlendirilmelidir. Havayolu ödemi olan hastalarda endotrakeal entübasyon kontrendikedir.
3. Yutulan maddenin çıkarılması için kusturma, nazogastrik uygulama veya nötralizan madde verilmesi gibi işlemlerden kesinlikle kaçınılmalıdır. Bu işlemler mukozal hasarı arttırabilir.
4. Endoskopi yapılarak zedelenmenin şiddeti ve yaygınlığı belirlenmelidir. Endoskopi normal veya hafif zedelenme (birinci derece) olan vakalar taburcu edilip ayaktan izlenebilir.
5. Endoskopik olarak şiddetli zedelenmesi (ikinci derece) olan vakalarda görüş birliği olmamakla beraber genel kanaat steroid verilmesinin striktür gelişimini azaltacağı yönündedir. Tükrüğünü yutabilen hastalarda 4-8 saat sonra oral sıvı gıdalara başlanabilir.
6. Endoskopide nekroz (üçüncü derece) veya perforasyon şüphesi olan vakalarda steroid önerilmez, profilaktik antibiyotiğin yararı net değildir. Erken dönemde profilaktik stent uygulamasının faydası gösterilememiştir. Bu hastalar en az bir hafta süre ile perforasyon ihtimaline karşı yoğun bakımda izlenmeli, parenteral beslenmeli ve perforasyon saptanan vakalar cerrahiye verilmelidir.

Korozif özofagus zedelenmelerinin en önemli sekeli özofagus striktürleridir. Striktür hemen daima belirgin 2.veya 3. derece zedelenmelerde görülür. Striktüre bağlı disfaji genellikle 2. ayda en belirgindir. Ancak 2. haftada başlayabilir veya korozif alımından yıllar sonra ortaya çıkabilir. Yine aylar ve yıllar içerisinde pilor stenozu ve gastrik çıkış obstrüksiyonu gelişebilir. Özofagus striktürü saptanan semptomatik vakalara öncelikle dilatasyon tedavisi önerilir. Striktür kısa bir segmentte ise balon dilatasyonu yapılabilir ve daha güvenlidir. Dilatasyonda hedef disfajinin tamamen önlenmesi için gereken 15 mm'lik lümen açıklığının sağlanmasıdır. Bunun için çok sayıda seans uygulanması gerekebilir. Dilatasyon sonrası sık tekrarlayan ve darlığın kısa olduğu seçilmiş vakalarda, stent düşünülmelidir. Dilatasyona cevap vermeyen veya sık tekrarlayan vakalarda nihai çözüm cerrahidir. Darlığın özelliklerine göre özofageyal rezeksiyon ve özofagogastrik anastomoz veya kolonik interpozisyon gerekebilir. Korozif zedelenmelerde squamoz özofagus kanseri yaklaşık 1000 kat artmıştır. Bu hastaların, korozif alımından 20 yıl sonra başlanarak yıllık endoskopi ve rutin mukozal biyopsiler ile takibi önerilir (28).

## **HAP ÖZOFAJİTİ**

Çeşitli ilaçlar, oral veya parenteral olarak kullanıldıklarında gastroözofageyal reflüyü artırarak reflü özofajitine veya immün sistemi baskılayarak enfeksiyöz özofajite yol açabilirler. Hap özofajiti ile tanımlanan klinik ve patolojik durum bunların dışında oral olarak alınan bir ilacın çeşitli mekanizmalarla direk özofagus mukozasında oluşturduğu hasarı tanımlamaktadır. Genel olarak literatür gözden geçirildiğinde hap özofajitinin çok sık olmadığı düşünülebilir. 1995 yılında yayınlanan bir çalışmada literatürde o yıla kadar toplam 756 vakanın rapor edildiği saptanmıştır (29). Ancak konu ile ilgilenen birçok araştırmacı gerçek rakamın bunun çok üstünde olduğuna ve vakaların önemli bir kısmının rapor edilmediğine inanmaktadır. Herhangi bir ilacın özofajit yapma insidansını saptamak kolay değildir ve çoğu ilaç için literatürde bu tip bir veri yoktur. Genel olarak literatürde hap özofajitine yol açan 75'den fazla ilaç tanımlanmıştır (29). Bunlardan sık görülenler veya hap özofajiti potansiyeli yüksek olanlar Tablo-11'de gösterilmiştir (21).

Ülkemizde özellikle jinekolojik enfeksiyonlar ve akne vulgaris nedeniyle doksisisiklin yaygın olarak kullanıldığından "tetra özofajiti" hap özofajitinin en sık nedenlerinden birisidir.

**Tablo-11. Hap Özofajitine yol açan önemli ilaçlar**

---

<b>Antimikrobiyal ajanlar</b>
Tetrasiklin
Doksisisiklin
Klindamisin
Penisilinler
Antiviral ilaçlar
<b>Kardiyovasküler ajanlar</b>
Kinidin
Kalsiyum kanal blokerleri
ACE inhibitörleri
NSAİİ
Aspirin
İndometazin
Naproksen
Piroksikam
<b>Diğerleri</b>
Diğer çeşitli ilaçlar
Demir preparatları
Potasyum preparatları
Fenitoin
Teofilin

---

Risk faktörleri:

Hap özofajitinin ortaya çıkmasını sağlayan ilaçtan veya hastadan kaynaklanan çeşitli risk faktörleri vardır. İlaçlarla ilgili en önemli faktör ilacın kimyasal yapısından kaynaklanan özofagus mukozasına olan kostik etkisidir. Ayrıca ilacın çözünürlüğü ve mukozal temas süresi hasarın ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Potasyum, kinidin ve klindamisin nötral pH'da özofagus mukozasına direkt kostik etki gösterirler. Tetrasiklin, doksisisiklin, askorbik asit, aspirin, demir tuzları, emopronium asidik, fenitoin alkali etkileri ile hasar oluştururlar. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar mukozal prostoglandin sentezini engelleyerek hasar oluşumunu kolaylaştırırlar. Diğer taraftan hapın büyüklüğü, jelatin kapsül ile kaplı olması nedeniyle mukozaya yapışması, yavaş salınan formlar, çözünürlüğe bağlı lokal hiperozmolarite hasarın ortaya çıkmasında etkili olabilirler. Hasar oluşumunda bireysel faktörlerin en önemlileri özofagusun boşalma süresi ve ilacın alınma şekli-

dir. Normal bireylerde özofagus ortasında arkus aorta ve sol atrium tarafından oluşturulan bası nedeniyle hapların bu bölgede takılma ve hasar oluşturma riski daha fazladır. Ancak patolojik olarak özofagusun ortasına veya diğer bölgelerinde ekstrensek bir kompresyon varsa hasar genellikle bu bölgelerde oluşur. Yaşlanmayla birlikte özofagusun peristaltik aktivitesinin azalması veya akalazyaya, skleroderma, özofagus striktürü gibi özofagusun boşalmasını zorlaştıran çeşitli durumlar hap özofajiti görülme sıklığını artırır. İlacın alınma şekli ile ilgili olarak; özellikle susuz veya az miktarda su ile ve özellikle yatmadan önce veya uzanır pozisyonda ilacın alınması hasar riski ile yakından ilişkilidir.

#### Klinik:

Hap özofajiti gelişen hastalar genellikle ani başlangıçlı disfaji, odinofaji veya göğüs ağrısı yakınmaları ile başvururlar. Semptomlar ilaç alındıktan saatler veya günler sonra ortaya çıkabilir. Ağrı veya odinofaji nedeniyle hastanın oral alımı kısıtlanabilir. Ülsere bağlı kanama nedeniyle hasta nadiren üst GİS kanama bulguları ile gelebilir. Özofagus perforasyonuna bağlı mediastinit ve şok çok nadiren görülebilir. Tanı için iyi alınmış bir öykü önemlidir. Özellikle hastanın özofajit potansiyeli yüksek olan bir ilacı az su ile veya yatmadan önceden almış olması tanı için değerli bir bulgudur.

Tanıda seçilecek ilk ve en değerli yöntem özofagoskopidir. Özofagoskopide hiperemik, ödemli bir mukozadan etrafı irregüler büyük ülserlere kadar değişen bulgular saptanabilir. Ülserler genellikle özofagusun ortasında etrafı kısmen normal mukoza ile sarılı, 1-2 mm'den, 2-3 cm çapına kadar değişen yüzeysel veya derin, tek veya multipldir. Etrafındaki inflamasyon ile birlikte bazı ülserler malignite ile karıştırılabilir. Özofagoskopinin yapılamadığı durumlarda baryumlu grafi ülserleri tesbit edebilir. Ancak özellikle tek kontrast olarak çekildiğinde sensitivitesi çok düşüktür. Hap özofajitinin spesifik bir patolojik bulgusu yoktur. Ülser veya hasara uğrayan mukozanın etrafından alınan biyopsilerde genellikle nonspesifik inflamatuvar bir reaksiyon görülür.

Tedavi:

Hap özofajitine yaklaşımda en önemli basamak hastanın önceden uyarılarak ilaçları az su ile veya yatar pozisyonda almalarının engellenmesidir. Hastalara hapları en az 100 ml su ile almaları ve aldıktan 15-30 dk sonrasında kadar uzanır pozisyona geçmemeleri önerilmelidir. Hasarın ilerlemesini engellemek için tanı konulan vakalarda muhtemel sorumlu ilaç veya ilaçlar hemen kesilmelidir. Kullanımı mutlak gerekli olan ilaçların varsa süspansiyon veya parenteral formları kullanılmalıdır. Hastalara semptomları iyileşinceye kadar yumuşak ve sıvı gıdalar önerilmelidir. Oral alamayan hastaların 1-2 gün hospitalize edilerek parenteral beslenmeleri gerekebilir. Çoğu ülser veya erozyon birkaç gün içerisinde kendiliğinden iyileşir. Spesifik bir tedavinin gerekip gerekmediği net değildir. Bu hastalara asiditeyi süprese eden ilaçlar (histamin 2 reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri) veya sukralfat sık olarak verilmektedir ancak klinik olarak yararları net değildir. Hap özofajitinin en önemli sekeli kronik dönemde gelişebilecek özofagus striktürleridir. Bu gibi durumlarda striktürlere genel prensipler çerçevesinde yaklaşılmalıdır.

#### **2.4. ÖZOFAGUS YABANCI CİSİMLERİ**

Özofagus yabancı cisimleri en sık 6 ay-4 yaş arası çocuklarda görülür. Çocukların en sık yuttukları cisim madeni para veya jetonlardır. Erişkinde ise mental durum bozukluklarında, protez diş kullananlarda, dudakların arasında iğne veya çivi tutulması sonucunda, mahkumlarda ve yemek sırasında yutulan kemik parçası, balık kılçığı, büyük et lokmaları ile veya bazı ilaç tabletlerinin alımı sırasında görülebilir. Yabancı bir cisim yutma öyküsü ile gelen hastada disfaji en sık görülen bulgudur. Odinofaji veya ağrılı yutma, hıçkırık ve hipersalivasyon görülebilir. Özellikle çocuklarda proksimal özofagusta bulunan ve trakeada takılan cisimler respiratuvar semptomlara yol açabilir. Yabancı cisim yutmalarında fizik muayene genellikle normaldir. Yabancı cisim yutma öyküsü ile başvuran hastaya yapılacak basamaklı girişimler şu şekilde özetlenebilir:

- 1.Ön-arka ve yan direk özofagus ve batin grafileri çekilmelidir. Asemptomatik ve grafilerde herhangi bir radyopak madde görülmeyen

vakalar müdahale gerektirmez ve ayaktan takibe alınır. Baryumlu grafi endoskopik görüntüyü bozacağından kullanılmamalıdır.

2. Sekresyonlarını yutamayan ve pulmoner aspirasyon riski olan vakalara sürekli orofaringiyal emme uygulanmalıdır.

3. Şu durumlarda hasta acil endoskopiye gönderilmelidir:

- Özofagus perforasyonu riski olan keskin objelerin yutulması (iğne, çivi, diş protezi, balık kılçığı, kemik parçası gibi)
- Semptomatik hastalar (özellikle oral sekresyonlarını yutamayan vakalar)
- Pil gibi özofagusta kostik zedelenme yapabilecek maddelerin yutulması durumunda

Endoskopiye gönderilen hastalarda bu cisimler objenin özelliklerine ve lokalizasyonuna göre uygun teknikler ile çıkarılabilir veya mideye itilerek obstrüksiyon açılır. Tecrübeli bir merkezde obstrüksiyon endoskopik olarak giderilebilir ve komplikasyon oranı çok azdır (19,21).

## 2.5. ÖZOFAGUS TRAVMALARI

### • Özofagus perforasyonu

Özofagus duvarı ince, internal ve eksternal manipülasyonların sık uygulandığı, destekleyici bağ dokuları zayıf ve çevresinde serozası olmadığı için perforasyon riski yüksek bir organdır. Perforasyonlar sıklıkla özofagus lümeninin fizyolojik veya patolojik olarak daraldığı bölgelerde olur. Perforasyon değişik mekanizmalarla oluşabilir; delinme, yırtılma, patlama ve basınç nekrozu ile mukoza incelerek perforasyon gelişebilir. Özofagus perforasyonu sıklıkla tıbbi veya cerrahi müdahaleler sonucu iatrojenik olarak meydana gelir. Perforasyon spontan olarak aşırı kusma sonrası, travma sonrası ve çeşitli özofagus hastalıklarının komplikasyonu olarak da oluşabilir. İatrojenik nedenler iki alt gruba ayrılabilir; özofagusda uygulanan aletli işlemler sonrası internal gelişenler ve periözofajiyel cerrahi işlemler sırasında intraoperatif olarak meydana gelen eksternal perforasyonlar.

Tüm özofagus perforasyonlarının yaklaşık %60'ını iatrojenik nedenler oluşturur. Spontan perforasyonlar ve eksternal özofagus travmaları %15-20

perforasyondan sorumludur. Özofagusu tutan patolojik lezyonlarda geriye kalan perforasyon nedenleri arasındadır.

Fiber optik üst endoskopide tanısal işlemlerde 1:1000 perforasyon insidansı mevcuttur. Terapötik işlemler; dilatasyon, stent yerleştirilmesi, skleroterapi gibi işlemlerde perforasyon riski %0.25'lara çıkmaktadır. Akalazya gibi yüksek basınçlı balon dilatasyon gereken işlemlerde risk %1-5'lere ulaşmaktadır. Endoskopik perforasyonlar da en riskli bölge faringoözofajiyal bileşkedir. Orta ve distal özofagus perforasyonları daha çok dilatasyon veya biyopsi alımı sonrası görülür. Cerrahi aletler tarafından mediastinoskopi, tiroid rezeksiyonu, anterior servikal omurga cerrahisi, vagotomi, hiatal herni onarımı gibi paraözofajiyel operasyon sırasında perforasyon görülebilir. Basınç nekrozu yabancı cisim veya gıda impaksiyonu sonrası oluşabilir, skleroterapi sonrası nekroinflamasyon gelişerek duvarın incilmesi sonucunda perforasyon gelişebilir. Tipik olarak bu tür perforasyonlar 5-7 gün sonra görülür, klinik tablo daha siliktir.

Delinme tipi perforasyonlar en sık piriform sinüs bölgesinden olur. Dar olan bu bölgede longitudinal kas tabakasının olmaması, boynun hiperekstansiyonu, servikal vertebra anomalileri, kifoz gibi diğer faktörler bu bölgedeki perforasyon riskini artırır. Endoskopun kör olarak yutturulması, nazogastrik veya orogastrik tüpler, kılavuz teller, transözofageyal ekolar biyografi kateterleri bu bölgede perforasyona yol açarlar. Dilatasyonlarda yırtılma veya patlama tipi perforasyonlar oluşabilir. Perforasyon sıklıkla striktür kısmında olur, ancak darlığın proksimalindeki normal özofagusda da perforasyon olabilir.

Çok kuvvetli öğürme ve kusma sonrası sıklıkla alkolikler ve gebelerde görülen spontan özofagus perforasyonu Boerhaave sendromu olarak bilinir. Epiglot kapalıyken ani intraabdominal basınç artışına yol açan aşırı ıkınma, doğum, defekasyon, astım, epileptik nöbet, hiperemesis gravidarum, ağır kaldırma gibi durumlarda da spontan özofagus perforasyonu görülebilir. Kusma sonrası ani başlayan ve çok şiddetli göğüs veya epigastrik bölgede ağrı tipiktir. Perforasyon sıklıkla diyaframın hemen üstünde sol lateral duvarda oluşur. Boerhaave sendromu



tanısı hastanın şuurunun yerinde olmaması, şikayetlerin özgül olmaması gibi nedenlerle geç konabilir. Hastaların yaklaşık %50'sine yanlışlıkla miyokard enfarktüsü, pnömotoraks, perikardit, perforant peptik ülser, dissekan aort anevrizması, pulmoner emboli, gastrik volvulus, akciğer absesi, ampiyem ve pankreatit tanıları konabilir. Gastrik içeriğin kuvvetli bir şekilde mediastene geçmesi kontaminasyona ve takiben enfeksiyon, abse ve nekroz gelişimine neden olur (30).

Ağrı, ateş ve mediastinal veya subkutan amfizem perforasyonun karakteristik tiradıdır. Ağrı sıklıkla perforasyon bölgesinde lokalizedir. Servikal perforasyonlarda boyunda, torasik perforasyonlarda retrosternal ağrı olur. Posterior alt özofagus perforasyonlarında epigastrik, bele vuran künt vasıflı bir ağrı görülür. Öğürme veya ıkınma sonrası ani başlayan çok şiddetli göğüste ağrı %70-95 perforasyonda görülür. Bu ağrı karakteri nedeniyle sıklıkla hastalar dissekan aort anevrizması, spontan pnömotoraks ve miyokard enfarktüsü tanısı alırlar. Hematemez az miktarda ve hastaların % 30 kadarında görülebilir. Disfaji ve odinofaji çok nadiren görülür. Dispne torasik perforasyonlarda plevral effüzyona bağlı geç bir bulgudur. Subkutan amfizem ve krepitasyon sıklıkla servikal perforasyonlarda, daha az ve geç olarak da torasik veya abdominal perforasyonlarda görülür. Kalp sesleri dinlenirken çıtırtı sesi duyulabilir (31).

Direk akciğer grafileri %90 hastada tanı koydurur. Perforasyondan hemen sonra çekilen filmler normal olabilir, mediastinal amfizem gelişmesi bir saatlik bir süre alabilir. Mediastinal ödem, plevral effüzyon, pneumomediastinum, hidrotoraks, mediastinal genişleme, mediastinal hava sıvı seviyesi, pulmoner infiltrasyonlar görülebilir. Boyun grafilerinde servikal perforasyon sonrası prevertebral boşlukta ve yumuşak dokularda hava görülür. Özofagus dışında hava ve çevresindeki sıvı birikimi, mediasteninin değerlendirilmesi bilgisayarlı tomografi (BT) ile daha iyi gösterilebilir. Ancak BT tek başına perforasyonu ekarte ettirmez, kontrastlı tetkikler de yapılmalıdır. Öncelikle pulmoner toksisiteye yol açmamak için suda çözünen kontrastlı maddeler (gastrografin) ile az miktarda kullanılarak özofagografi çekilir. Eğer sonuç negatif olursa perforasyonu daha hassas gösteren dilüye baryumlu grafi çekilmelidir. Özellikle trakeobronşiyal fistül düşünülüyorsa baryum tercih

edilmelidir. Hızlı kontrast geçişine ve açıklığın küçük olması nedeniyle özofagografilerde %10'lara varan oranlarda yalancı negatif sonuçlar olabilir. Endoskopi sırasında verilen hava nedeniyle kapalı bir perforasyon serbest bir perforasyona dönüşebilir, işlem sırasında inkomplet bir perforasyon tam perforasyon olabilir. Bu nedenle ateşli silah veya delici aletlerle olan yaralanmalarda kontrastlı grafinin negatif olduğu özofagus travmaları dışında, perforasyondan şüphelenilen hastalarda endoskopi uygulanmamalıdır (32).

Tedavi esas olarak üç faktörle belirlenir. Etyoloji, yerleşim ve perforasyon ile tedavi arasında geçen süre. Postemetik perforasyonlar geç tanı konuldukları ve basınçla mide içeriği mediastene geçtiği için en kötü prognozlu olanlardır. Bunun aksine erken tanı konan iatrojenik ve travmatik perforasyonlarda prognoz daha iyidir. Farinksdeki perforasyon çok nadiren mortaliteye neden olur, ancak perforasyon özofagusda ise morbidite ve mortalite belirgin artar. Etyoloji ve yerleşimden bağımsız olarak zaman faktörü hastaların prognozunu etkileyen en önemli faktördür. Tanı ve tedavideki bir gecikme morbidite ve mortalitede ciddi artışlara neden olur.

Konservatif tedavi klinik durum stabil, ağrısı olmayan hastalarda düşünülebilir. Hastanın ateşi yoksa, normotansif ise, şok ve sepsis bulgusu mevcut değilse, perforasyon küçük ve kapalı ise, özofagusda tekrar drene oluyorsa konservatif tedaviye adaydır. Ayrıca perforasyon nedeni genellikle hastaların aç bırakıldığı ve erken tanı konan tıbbi aletlerin kullanımına bağlı ise konservatif yaklaşım uygulanır. Konservatif tedavide ağızdan beslenme kesilir, geniş spektrumlu antibiyotikler başlanır, parenteral beslenme ve nazogastrik aspirasyon uygulanır. Konservatif tedavi sırasında gelişen sepsis bulguları acil cerrahi tedavi gerektiğini gösterir. Perforasyonların endoskopik tedavisinde kapalı stent yerleştirilmesi, endoskopik klip uygulaması gibi yöntemlerde seçilmiş vakalarda uygulanabilir.

Cerrahi tedavi, kuvvetli kusma sonrası gelişen Boerhaave sendromunda, yabancı cisimlerde, künt travmalar sonrası geç tanı konabilen nedenlerde, abdominal veya plevral kaviteye açılan serbest perforasyonlarda (krepitasyon, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperitonium gelişen vakalarda), klinik olarak stabil

olmayan, (abse gelişen, hipotansif, solunum yetmezliği ve sepsis bulguları olan) hastalarda, tedavisinde elektif cerrahi girişim planlanabilecek hastalıklarda (akalazya, striktür, karsinomlarda) gereklidir (Tablo-12). Cerrahi tedavide amaç perforasyonun primer kapatılması ve mediastende ve özofagus çevresindeki ölü dokuların debritmanıdır. Servikal perforasyonlarda primer kapama ve drenaj yeterlidir. Torasik perforasyonlarda primer kapama yapılamıyorsa defekt çevre dokulardan gastrik fundus, plevra, kaslardan bir flap ile primer kapatılmaya çalışılır. Geç tanı konan, belirgin mediasten kontaminasyonu olan vakalarda özofagusun T-tüp drenajı, rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu iki aşamalı bir operasyonla yapılabilir.

**Tablo-12. Özofagus perforasyonlarında cerrahi endikasyonlar**

- 
- Belirgin enfeksiyon ve sepsis bulguları varsa (taşikardi, takipne vs)
  - Mediastene, plevraya, peritona açılan perforasyonlar
  - Geç tanı konan vakalar (yabancı cisim, künt travmalar sonrası)
  - İntraabdominal özofagus perforasyonları
  - Elektif cerrahi uygulanabilecek vakalar (akalazya, striktür gibi)
  - Konservatif tedavi başarısızsa (abse gelişimi, perforasyonun kapanmaması)
- 

#### Mallory Weiss sendromu

Mide kardiyasında veya gaströzofageyal bileşkede öğürme veya kusma sonrası oluşan mukozal yırtıklara Mallory Weiss Sendromu adı verilir. Hastaların %75' den fazlasında hiatus hernisi vardır. Genellikle alkoliklerde ve gebelerde görülmekle birlikte bulantı, öğürme ve kusmaya yol açan diabetik ketoasidoz, kemoterapötik ilaç kullanımı, öksürme, künt travma, ağır kaldırma, nöbetler, kardiyopulmoner resusitasyon, defakasyonda aşırı ıkmama, kolonoskopi hazırlığı ve üst endoskopi sırasında da görülebilir. Hastaların üçte birinde nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanım hikayesi vardır. Erkeklerde dört kat daha sık görülür. Klasik klinik bulguları tekrarlayan öğürme ve kusmalar sonrası gelişen hematemezdir, bir kısım hastada melena ilk bulgu olabilir. Ciddi kanamalara bağlı hipotansiyon, anemi ve şok gelişebilir. Üst gastrointestinal kanamalarının %5-15'inden sorumludur. Kanamalar çoğunlukla kendiliğinden durur, nadiren transfüzyon gerekir. Tanı endoskopi ile mukozal yırtık görülerek konur. Endoskopi de aktif kanama görülürse skleroterapi, band ligasyonu ve heater prob uygulaması ile

tedavi yapılabilir. Durdurulamayan kanamalarda anjiyografik tedaviler (çölyak artere selektif vasopresin infüzyonu) ve cerrahi tedaviler uygulanır.

### Aorto-özofajeyal fistül

Aorto-özofajeyal fistüller; torasik aort anevrizmaları, özofagus veya akciğer kanserleri, sivri uçlu yabancı cisimler daha önceki anevrizma onarım yapılan yerin erozyonu sonucu gelişebilirler. Masif kanamayla mortal seyredabilen lezyonlardır. Hastalarda sıklıkla göğüs ağrısı veya disfaji sırasında gelişen hematemez görülür. Bunu ölümlü sonuçlanan hipotansiyon ve şok tablosu izler. Endoskopide pulsasyon veren üzerinde pıhtı olan yaklaşık ön kesici dişlerden 20-30 cm uzaklıkta bir kitle, hematoma bağlı mavi mor mukozal renk değişikliği, ülser, özofajit, fistül ağzı görülebilir. Bilgisayarlı tomografide anevrizma, kitle yabancı cisim abse oluşumu görülür. Anjiyografi aktif kanama varsa fistülü gösterir. Klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile hastada aorto-özofajeyal fistül düşünülüyorsa acil cerrahi müdahale planlanmalıdır. Kanama sıklıkla mortaldir. Operasyona kadar özofagus balon tamponad anjiyografi ile fistülün embolizasyonu denenebilir (33).

## 2.6. ÖZOFAGUS KANSERLERİ

Özofagus kanseri tüm dünyada nispeten nadir görülmesine karşın sıklığı özellikle batı toplumlarında artış göstermektedir ve en ölümcül kanserlerden biri olarak bilinmektedir. Bunun başlıca nedeni hastalığın yayılım seyrine bağlı olarak çoğu hastaya ileri evrelerde tanı konulmasıdır. Son yıllarda özofagus kanserinin epidemiyolojik seyrinde önemli değişiklikler olmuştur. Tanı evreleme ve tedavi alanındaki gelişmeler sağ kalımda önemli ilerlemeler kaydedilmesine neden olmuştur.

### EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada ölüme neden olan kanserler arasında özofagus kanseri altıncı sırada yer almaktadır. Epitelyal veya nonepitelyal farklı türlerde özofagus kanserine rastlanmasına rağmen en sık izlenen özofagus kanseri yassı hücreli kanserdir.

Gastroözofageyal bileşkede dahil olmak üzere 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 13900 yeni vaka özofagus kanseri ve 13000 özofagus kanserine bağlı ölüm tespit edilmiştir (34). Ülkemiz için bu konuda sağlıklı veri bulunmamaktadır. Özofagus kanserleri tüm kanserlerin %1' inden ve kansere bağlı ölümlerin %2.2'sinden sorumludur (35). Erkekler için ömür boyu özofagus kanserine yakalanma riski %0.8, bayanlar için ise %0.3'dür (36). Bu risk yaşla birlikte artış göstermektedir. Özofagus kanserleri sıklıkla altıncı dekatta görülme eğilimindedir. Siyah ırk mensubu kişilerde beyazlara oranla daha sık olarak görülmektedir.

## HİSTOPATOLOJİ

Mukozal yapı dikkate alındığında özofagus kanserleri histolojik olarak başlıca 2 farklı tiptir. Özofagus kanserlerinin %90'nından fazlasını yassı hücreli kanser ya da adenokarsinomlar oluşturur. Nadir olarak malign melanom, leiomyosarkom, karsinoid tümör, lenfoma ve diğer karsinomalar özofagustan köken alabilir (Tablo-13). Adenokarsinomaların yaklaşık %75'i özofagus distal ucundan kaynaklanmasına karşın skuamöz hücreli karsinomalar eşit olarak orta ve alt 1/3 özofagustan kaynaklanmaktadır. Adenokarsinomada izlenen neoplastik değişiklikler özofageyal kardiyak bezlerden, ektopik gastrik mukoza adacıklarından veya Barrett metaplazisinden etkilenen dokudan gelişebilir. Nadiren servikal özofagustan köken alan adenokarsinomalara rastlanabilir.

Özofagus kanserinin patogenezi hala aydınlatılamamıştır. İnflamasyon, özofajit ve artmış hücre yıkımına sebep olan sigara ve gastroözofageyal reflü gibi etyolojiden sorumlu etkenlerin oksidatif hasara neden olarak karsinogenezi başlattığına inanılmaktadır. Özofagus serozasının olmaması nedeniyle hastalığın erken dönemlerinde bile periözofageyal lenf nodu metastazı görülebilir. Bu nedenle özofagus kanseri oluşmaya başladıktan sonra hastalık çok hızlı bir şekilde yayılım gösterebilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi hastalığın seyri açısından önemlidir. Özofagus kanseri olan hastaların %50'sinden fazlasında tanı anında ya tümör cerrahi olarak irrezektabl'dır ya da radyolojik olarak uzak metastazı vardır.

**Tablo-13. Özofagus tümörlerinin sınıflandırılması**

Epitelyal tümörler	Nonepitelyal tümörler
Yassı hücreli kanser	Leiomyoma
İğsi hücreli kanser	Leiomyo sarkoma
Karsinoma	Rabdomyoma
Adenokarsinoma	Rabdomyo sarkoma
Adenoskuamöz karsinoma	Malign Melanoma
Mukoepidermoid karsinoma	Malign Lenfoma
Adenoid kistik karsinoma	Granüler hücreli tümörler
Küçük hücreli karsinoma	

### ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Özofagus kanserlerinden sorumlu olduğu düşünülen etyolojik faktörler Tablo-14'de gösterilmiştir. Sigara hem yassı hücreli hem de adenokarsinoma etyolojisinden sorumludur. Başta nitrozaminler olmak üzere sigara içerisinde bulunan kanserojen maddeler doğrudan mukozal hasara neden olarak kanser gelişimine yol açarlar. Kanser oluşumu ile içilen sigara miktarı ve süresi arasında açık bir ilişki vardır. Bununla birlikte, çeşitli nedenlerle mediastene uygulanan radyoterapi de hem yassı hücreli hem de adenokanser gelişiminde önemli rol oynar (38). Kronik mukozal irritasyon yassı hücreli kansere neden olabilir. Alkol tüketiminin yassı hücreli özofagus kanseri gelişiminde rol oynadığı ortaya konmuştur. Özellikle sigara ile birlikte kullanıldığında özofagus kanseri riski artmaktadır. Sigara ile alkol birlikte alındığında, yassı hücreli karsinoma riskinde 10 ila 25 kat artış izlenmektedir. Sigara içenlerde özofagus yassı hücreli karsinoma görülme riski sigara bırakıldıktan en erken 10 yıl sonra azalmaktadır.

**Tablo 14. Özofagus kanserlerinde etyoloji**

Yassı hücreli kanser	Adenokanser
Sigara	Sigara
Alkol	Barrett özofagusu
Kostik ajanlar	Gastroözofagiyal reflü
Tyloris palmaris plantaris	Obezite
Plummer/Vinson sendromu	Radyoterapi
Radyoterapi	
Baş-boyun tümörleri	
Çok sıcak yiyeceklerin tüketilmesi	

Çok sıcak içecek tüketimi, akalazyaya gibi yapısal hastalıklar, Plummer-Vinson hastalığı gibi hastalıklar ve kostik maddelerin içimi yassı hücreli kanser riskini

arttıran diğer sebeplerdir. Çok sıcak içecek ve gıdaların yenilmesi nedeniyle oluşan enflamasyon sırasıyla atrofi, displazi ve invaziv kansere dönüşebilir. Akalazyalı hastalarda yassı hücreli karsinoma gelişme insidansı normale göre 15 kat daha fazladır. Özofagus lümeninde darlıklar sonucu gıda stazı, özofajit ve epitel hiperplazisi meydana gelir ve bu da kanser oluşumuna zemin hazırlar. Staz sonucu kanserojen maddeler ile mukozal epitel temas süresi uzar. Kostik maddelere bağlı oluşan darlıklarda yassı hücreli karsinoma gelişimi için travmadan sonra yaklaşık olarak 4-5 dekad geçmesi gerekmektedir. Diyet ve beslenme alışkanlıkları da özofagus kanseri etyolojisinden sorumlu faktörlerdendir. Bazı vitamin ve eser elementlerin eksikliği ile özofagus kanseri arasında bir ilişki olduğu varsayılmaktadır. C ve E vitaminleri de bazı kanserojen maddeleri detoksifiye ederek kanserden korunma sağlayabilirler. Beta karoten içerikli diyetler benzer şekilde yassı hücreli karsinoma insidansında azalmaya neden olurlar. Bununla birlikte özellikle özofagus yassı hücreli karsinoma insidansının yüksek olduğu bölgelerde molibden, selenyum ve çinko gibi eser elementlerden fakir bir beslenme alışkanlığı olduğu dikkat çekmektedir.

Barrett özofagus, adenokarsinoma gelişmesinden sorumlu bir risk faktörü olarak bilinir. Barrett özofagusu, premalign bir durum olup mevcut özofagus mukoza yassı epitelinin mide kolumnar epitele dönüşümü olarak bilinmektedir. Sonuçta, bu mukozal yapı değişikliği metaplazi ile sonuçlanır ve malignite oluşumu için uygun bir zemin hazırlanmış olur. Barrett özofagusu sıklıkla gaströözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile ilişkilidir ve Barrett özofagusu gelişen hastaların yaklaşık olarak %14'ünde özofagus adenokarsinomu gelişir. Özofagus adenokarsinomu gelişimi açısından Barrett özofaguslu hastalar normal popülasyona göre daha fazla risk altındadırlar. Çoğu hastada adenokarsinoma gelişmeden önce gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) semptomları bulunmasına rağmen, hastaların %50'sinden daha azında özofajit veya Barrett epitelinin patolojik belirtileri vardır. Ayrıca GÖRH, obezite ve antikolinergik ajanlar, beta bloke edici ajanlar ve aminofilin gibi ilaçlar adenokanser riskini arttıran diğer risk faktörleri olarak bilinirler.

Özofagus kanseri etyolojisinden genetik faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Yassı hücreli karsinoma patogenezindeki en önemli onkojen cyclin D1'dir. p53 mutasyonu, Rb delesyonu ve c-myc amplikasyonu diğer sorumlu genetik değişikliklerdir. Özofagus kanserlerinin %70'inde p53 mutasyonu vardır.

Özofagus kanserinin endemik olduğu bölgelerde HPV neoplazm gelişiminden sorumlu tutulabilmektedir. HPV enfeksiyonu ile özellikle serotip 16 ve 18, p53 ve Rb gibi tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonu kaybolur ve anormal hücre proliferasyonuna neden olur.

## **KLİNİK BULGULAR**

Özofagus kanserleri çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (Tablo-15). Tanı anında disfaji (%74) en sık saptanan semptomdur. Diğer sık rastlanan semptomlar kilo kaybı (%57) ve odinofajidir (%14). Yutma güçlüğü yanısıra retrosternal rahatsızlık hissi ve retrosternal yanma diğer sık görülen yakınmalardır. Progresif disfaji, anoreksi ve ilerleyici kilo kaybı hastaların birçoğunda izlenebilir. Öksürük, ses kısıklığı, dispne ve sırt ağrısı daha az sıklıkta görülmesine rağmen sıklıkla yaygın ve unrezektabl hastalığı işaret eder. Horlama; laringeal sinir felcinin, yaygın ve ilerleyici sırt ağrısı mediastene invazyonun, hematemezis; tümör ülserasyonu, vasküler bir invazyon veya özofagoaortik bir fistülün göstergesi olabilir. Bununla birlikte fistül gelişimine bağlı olarak öksürük, göğüs ağrısı, dispne, horlama ve hemoptizi gibi diğer semptomlar izlenebilir. Metastatik hastalıklarda yaygın kemik ağrıları izlenen olgularda kemik metastazı düşünülmelidir. Bronko-özofageal fistül sonucu bu hastalarda tekrarlayan pnömoniler sıklıkla morbiditeyi arttıran bir unsur olarak göze çarpmaktadır.

Fizik muayenede; kaşeksi, lenfadenopati, plevral effüzyon, hepatomegali veya sol supraklavikuler lenf nodu (Virchow nodülü) saptanabilir. Fizik muayene bulguları ortaya çıktığında sıklıkla hastalık ileri evrededir. Mukozal hasara bağlı olarak dışkıda gizli kan testi pozitif bulunabilir.



**Tablo-15. Özofagus kanserinde başlıca klinik bulgular**

Disfaji	Hematemezis
Odinofaji	Öksürük veya tekrarlayan pnömoniler
Retrosternal yanma	Göğüs ağrısı
Kilo kaybı	Dispne
Sırt ve kemik ağrısı	Ses kısıklığı
Horlama	Hemoptizi

## TANI

### Laboratuvar:

Özofagus kanseri için kesin tanı koyduracak bir laboratuvar bulgusu yoktur. Bununla birlikte hastalığın seyri sırasında bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde değişiklikler izlenebilir. Örneğin beslenme bozukluğuna bağlı serum albümin değeri sıklıkla düşük olarak izlenir. Kemik metastazı olan olgularda hiperkalsemi görülebilir. Alkalen fosfataz seviyelerinde artma ve bilirubin seviyelerindeki yükselme karaciğer metastazına işaret edebilir. Mukozal hasar sonucu kanamaya bağlı gelişen demir eksikliği anemisi yine sık rastlanabilen bir diğer bulgudur. Özofagus kanseri için özgül herhangi bir tümör markeri yoktur. CA 19-9, CA 125 ve CEA gibi tümör belirleyicilerinin özofagus kanseri için düşük sensitivite ve spesifisiteye sahip olması nedeniyle diğer tümörlere göre daha az sıklıkta kullanılır.

### Görüntüleme yöntemleri:

Akciğer grafisi: Sıklıkla kansere sekonder gelişen durumlarda ve komplikasyonların belirlenmesinde yardımcıdır. Akciğer metastazları, aspirasyon pnömonisi ve akciğer apsesi gibi komplikasyonlar, özofagus perforasyonu, darlık nedeniyle oluşan hava sıvı seviyeleri, mediasten genişlemesi ve fistüller akciğer grafisinde görülebilen durumlardır.

Baryumlu özofagografi: Özofagus kanserli hastaların büyük bir çoğunluğu için en uygun tanı yöntemidir. Bu nedenle özofagus kanseri şüphesi olan olgularda baryumlu özofagografi tannısal amaçlı olarak ilk yapılması gereken tetkiklerden biri olmalıdır. Özellikle infiltratif tümörlerin izlendiği olgularda ülser lezyonlar, kitle

etkisine bağılı olarak özofagusta segmenter veya diffüz mukozal daralma ve annüler daralma sonucu izlenen elma koçanı manzarası izlenebilir. Baryumlu özofagografi ile ayrıca ileri derecede stenoz, obstrüksiyon ve fistül gibi komplikasyonlar tespit edilebilir. Özofagusa ait benign hastalıklarda da lümende daralma izlenebileceğı için benign hastalıkları ekarte etmek ve patolojik tanı amacıyla mutlaka endoskopi yapılmalıdır.

Endoskopi: Özofagus kanserinin patolojik ve sitolojik tanısı için endoskopi yapılması gerekir. En az 7 farklı yerden olmak koşulu ile çok sayıda biyopsi alınması olguların büyük çoğunluğunda tanı koymak için yeterlidir. Tanı konulamayan olgularda sitolojik inceleme gerekebilir. Disfajili hastalarda baryumlu çalışmalar normal olsa dahi özofagus kanserinin ekarte edilmesi için endoskopik inceleme yapılmalıdır. Endoskopik muayene ile ülser lezyonlar, polipoid kitleler, özofagiya darlıklar rahatlıkla görülebilir. Şüpheli lezyonların değerlendirilmesi ve doğru yerden biyopsi alınabilmesi amacıyla neoplastik hücrelerin boyanma özelliğı gözönüne alınarak çeşitli boya maddeleri ile mukozal boyama yapılabilir. Lugol ve Toluidin boya kullanılarak yapılan bu incelemede kanserli hücrelerinin glikojen içeriğinin az olması nedeniyle boyanma izlenmezken normal dokular boya tutarlar. Fakat yine de bu işlem sık yapılan ve özofagus kanserine spesifik bir test değildir.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS): Kullanımı son yıllarda hızla artan bir diğer tanı yöntemi endoskopik ultrasonografidir. Özellikle evreleme açısından önemli olan tümörün derinliğini (%80-90) ve metastatik hastalığı (%70-80) (özellikle lenf nodu metastazı) göstermede oldukça faydalıdır. Bu yöntemle ayrıca ince iğne biyopsisi almak mümkündür. EUS doğru bir evreleme sağlamakla birlikte yüzeysel lezyonları belirleyerek cerrahi tedaviden fayda görebilecek hastaları belirlemede büyük yarar sağlamaktadır. Ancak doğru bir değerlendirmenin yapılabilmesi için bu konuda deneyimli elemanlara ihtiyaç gösterir. Özellikle aorta tutulumu hakkında doğru bir değerlendirme yapabilmesine karşın hava yollarının değerlendirmesinde doğruluk oranı daha düşüktür (28,29). Tedavi verilen olgularda kullanımı sınırlıdır. Kemoradyoterapi sonrası yapılan değerlendirmede tedaviye bağılı gelişen fibrozis nedeniyle tanı yönteminin duyarlılığı %50 oranında azalır.

Bilgisayarlı tomografi (BT): Sıklıkla metastatik olgularda metastaz bölgesini göstermede kullanılan bir tetkiktir. Bununla birlikte lokal invazyonun değerlendirilmesinde de ilk başvuru olan tanı yöntemlerinden biridir. Bu nedenle evreleme yapılan hastalarda ilk tercih edilen tanı yöntemidir. BT komşu ve uzak organ metastazlarını %90'dan daha fazla bir doğruluk payı ile saptar. BT İle ayrıca aortik invazyon ve trakeobronşial tutulum da saptanabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): BT kullanılmayan durumlarda BT'ye benzer sonuçlar verir. Özellikle komşu metastazların belirlenmesinde faydalı olabilir. Lokal invazyonun değerlendirilmesi ve özofagobronşial fistüllerin gösterilmesinde faydalıdır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET): Son yıllarda tanı ve takip amaçlı kullanılan bir diğer tetkik ise PET'tir. Özellikle endoskopi ve tomografi ile belirlenemeyen metastatik lezyonların ve bölgesel lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde yararlıdır. Son çalışmalarda konvansiyonel tanı metotları ile lokalize olduğu düşünülen kanser olgularında metastazın belirlenmesinde % 15 oranında bir katkı sağlar.

Balon sitolojisi: Özofagustan kardiyaya geçirilen bir balon yardımıyla elde edilen hücrelerden tarama amacıyla Çin'de kullanılmaktadır ve tanı için şüpheli bulgular elde edilmesi halinde olgulara endoskopi yapılmaktadır. Özofagus kanserinin endemik olduğu veya kanser açısından riskli bireylerde erken tanı amacıyla kullanılabilir bir yöntemdir.

## **EVRELEME VE PROGNOZ**

Tanı konulduktan sonra uygun tedaviyi saptamak için evreleme yapılması gereklidir. Bunun için göğüs ve batin bilgisayarlı tomografisi (BT) özofagus duvarı ve lokal lenf nodu tutulumunu göstermek için endoskopik ultrason (EUS) yapılmalıdır. Özofagus kanserlerinde sınıflandırma sistemine göre evreleme yapılır (Tablo 16). Hastaların yarısından çoğu genellikle tanı anında metastatiktir veya cerrahi olarak unrezektabldır. Primer cerrahi yapılan hastaların %13-20'si evre I,

%14-27'si evre IIA, %7-16'sı evre IIB ve %40-54' ü evre III olarak bulunmaktadır. Tanı anında adenokanser ve yassı hücreli kanser arasında evre açısından herhangi bir fark yoktur. 5 yıllık genel sağkalım oranı %14'tür. Bu oran cerrahi uygulanan hastalarda evre 0 hastalar için %95, evre I için %50-80, evre IIA için %30-40, evre IIB için %10-30 ve evre III için %10-15'tir (37). Metastatik hastalar (evre IV) palyatif kemoterapi ile tedavi edilir ve ortanca sağkalım 1 yıldan daha azdır. Kilo kaybı, disfaji, tümörün büyüklüğü, ileri yaş ve lenfatik mikrometastaz kötü prognostik faktörlerdir (37). Tedavi edilmeyen hastaların %75'i bir yıl içinde ölmektedir.

**Tablo-16. Özofagus kanserinde TNM sınıflaması ve evrelendirilmesi**

**Primer tümör (T)**

- Tx: Primer tümör saptanamaz.
- T0: Primer tümöre ait bulgu yok.
- Tis: Karsinoma in situ.
- T1: Tümör lamina propriayı veya submukozayı tutmuştur.
- T2: Tümör muskularis propriayı tutmuştur.
- T3: Tümör adventisyayı tutmuştur.
- T4: Tümör komşu dokulara yayılmıştır.

**Lenf nodu (N)**

- Nx: Bölgesel lenf nodları saptanamaz.
- N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.
- N1: Bölgesel lenf nodu metastazı vardır.

**Uzak metastaz (M)**

- Mx: Uzak metastaz bulgusu saptanamaz.
- M0: Uzak metastaz yok.
- M1: Uzak metastaz mevcut.
- M1a: Alt torasik özofagus kanserlerinde çölyak, üst torasik özofagus kanserlerinde servikal lenf nodu metastazı
- M1b: Yaygın metastaz

Tedavi seçimi hastalığın evresi, hastalık lokalizasyonu, histolojisi, beslenme durumu ve eşlik eden pulmoner, kardiyak, renal ve hepatik komorbidite olup olmamasına göre yapılır. Erken evre özofagus kanserinde cerrahi küratif olabilmekle birlikte, ilerlemiş kanser olgularında küratif cerrahi rezeksiyon şansı yoktur. Cerrahi olarak açılan hastalarında sadece 2/3'ü rezeke edilebilir. Bu yüzden olguların %40'ı başka tedavi yöntemlerine gereksinim duyar. İlerlemiş olgularda 1 ve 5 yıllık yaşam oranları %18 ve %5'tir. İleri evre kanserde preoperatif kemoterapi ve radyoterapi ile

tümör küçültülmesi, rezeke edilebilmesi ve yaşam süresinin uzatılmasına çalışılmaktadır.

## **TEDAVİ**

### **Özofagus kanserlerinde lokalize hastalığın tedavisi**

#### **Cerrahi tedavi:**

Evre 1-2 hastalık lokal tedavi ile başarı şansının olabildiği tek aşamadır. Ancak hastaların sadece %30-40'ı bu evrede yakalanır. Bu evrede tedavi seçenekleri cerrahi ve kemoradyoterapidir (KRT). Cerrahi tedavi ile rezektabilite oranı %54-69, perioperatif mortalite oranı %4-10 ve perioperatif komplikasyon oranı %26-41'dir. En sık görülen cerrahi komplikasyonlar infeksiyon, anastomoz kaçakları ve kardiyopulmoner komplikasyonlardır. Ortanca sağkalım oranı %13-19 ay arasında değişirken; 2 yıllık sağkalım oranı %35-42, 5 yıllık sağkalım oranı %15-24 arasında değişmektedir. Beş yıllık sağkalım cerrahi ve KRT ile eşittir. Ancak bu evrede kombine KRT, tek başına radyoterapiden üstündür.

Uzak metastaz varlığı, birden fazla nodal bölge tutulumu ve özofagus dışına trakea tutulumu, mediastinal yayılım ve vokal kord paralizisinde hasta inoperabl olarak kabul edilir. Rezeksiyon seçiminde hastalık lokalizasyonu (intratorasik veya intraabdominal), hastalık histolojisi ve palyatif veya küratif rezeksiyon amacı önemlidir. Servikal özofagus kanserinde KRT tercih edilir. İntratorasik özofagus kanserinde total özofajektomi ve servikal anastomoz yapılır. Distal özofagus kanserinde ise subtotal rezeksiyon ve intratorasik anastomoz yapılır. Distal özofagus kanserinde adenokanser ve yaygın Barret özofagusu varsa total özofajektomi yapılır.

Cerrahi sonrası postoperatif beslenme jejunostomisi yapılmalıdır. Özofajektomi sonrası gastrik rekonstrüksiyon ve pilor drenajı gereklidir. Yapılmadığında mide boşalma zamanı 2 kat yüksek bulunmuştur.

Erken evre özofagus kanserinde nüks olasılığı yüksek olması nedeniyle adjuvan tedavi gereklidir. Günümüzde adjuvan tedavi seçenekleri kemoterapi, radyoterapi ve KRT'dir. Sağkalımı etkisi açısından rutin adjuvan tedavi her hastada uygulanmamakla birlikte cerrahi sınır pozitifliğinde ve nod (+) distal ve gastroözofageyal bileşke tümörlerinde adjuvan tedavi önerilir.

### **Radyoterapi:**

Primer radyoterapi (RT) cerrahiye bir alternatif olarak düşünülebilir. Özellikle proksimal yerleşimli tümörler ve tümör boyutunun 5 cm den az olduğu durumlar RT için uygun durumlardır. Erken evre kanserlerinde cerrahi tedaviyi tolere edemeyen hastalarda RT ilk seçenek olmalıdır. Total olarak 5000 ila 6800 cGy dozda RT uygulanan hastalarda 5 yıllık survi oranı cerrahi uygulanan hastalara benzerdir. RT sonrası lokal tümör rekürrensi %60-85 arasında değişmektedir. Randomize olarak dizayn edilen çalışmalarda 2000-4000 cGy dozları arasında preoperatif olarak uygulanan RT'nin faydalı olup olmadığı araştırılmış ve preoperatif RT uygulamasının cerrahi tedaviye üstün olduğu gösterilememiştir (39).

Primer RT'nin cerrahiye olan en önemli üstünlüğü cerrahiye bağlı morbidite ve mortalitesinin olmamasıdır. RT ye bağlı özofajit sonucu erken dönemde disfaji ve daha sonra darlık gelişebileceği akılda tutulmalıdır. RT uygulanan hastalarda disfaji, odinofaji sıklığı cerrahi tedavi uygulanan hastalara göre daha yüksek seyretmektedir. RT'nin diğer bilinen komplikasyonları pulmoner fibrozis, pnömoni, myelit, perikardiyal efüzyon, konstriktif perikardit, deri yanıkları ve gastrik ülserasyondur.

### **Preoperatif kemoterapi ve radyoterapi:**

Preoperatif KRT'nin etkinliğini değerlendiren 8 çalışma vardır. Bu çalışmalardan yalnızca 2'si istatistiksel olarak anlamlı bir büyüklüğe ulaşmaktadır. Bu iki çalışmada da bu tedavi metodunun üstünlüğü gösterilememiştir. Walsh ve ark. tarafından yapılan özofagus adenokanser tanısı alan 113 hastayı kapsayan bir çalışmada ise cerrahi tedavi uygulanan hastalar ile sisplatin ve fluorourasilin kombine edilerek verildiği preoperatif RT'nin etkinliği karşılaştırılmış ve KRT'nin

faydalı olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada izlem süresinin kısa olması (1.5 yıl) ve çalışmaya katılan hasta sayısının az olması çalışmanın etkinliğini kısıtlamaktadır.

### **Preoperatif kemoterapi:**

Sisplatin ve fluorourasilden oluşan ve preoperatif olarak uygulanan kemoterapinin etkinliği 2 büyük çalışmada değerlendirilmiştir (40,41). Her iki çalışmanın sonuçları birbiriyle çelişmektedir. Bu çalışmaların birinde 2 yıl sonra tedavi uygulanan hastalar ile preoperatif kemoterapi verilen hastalar arasında sağkalım açısından bir fark bulunamamıştır. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların %37'si 2 yıl sonra canlı iken cerrahi ile birlikte kemoterapi uygulanan grupta bu oran %35 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmada ise 2 yıllık sağkalım oranı tek başına cerrahi uygulanan hastalarda %34 iken diğer grupta bu oran %43 olarak bulunmuştur. Bu farklılığın sonuçları tarih olarak bilinmemekle birlikte kemoterapinin bu hastalarda olumlu bir etkisi olduğu var sayılabilir.

### **Postoperatif tedavi:**

Postoperatif kemoterapi ile birlikte radyoterapi cerrahi sınır pozitif olan ve tam olarak rezeke edilemeyen durumlarda tercih edilmektedir. Rezidüel hastalığın olmadığı durumlarda rutin postoperatif konkomitant kemoradyoterapinin etkinliği kanıtlanamamıştır. Ancak nod (+) distal özofagus veya gastroözofageyal bileşke kanserlerinde önerilmektedir.

### **Cerrahi uygulanamayan hastalarda tedavi:**

Yalnızca radyoterapinin kullanımı özofagus kanserlerinde tek başına nadiren kür sağlarken sisplatin ve fluorourasil ile birlikte radyoterapinin kombine kullanımı hastaların % 25 'inde uzun süreli sağkalım sağlar. Özofagus kanseri olan 123 hastanın randomize edildiği bir çalışmada 5000 cGy radyoterapi ile kombine olarak uygulanan sisplatin ve fluorourasilin verildiği 61 hasta ile sadece radyoterapi (6200 cGy) verilen 62 hasta karşılaştırılmış ve 5 yıllık izlem sonrası, genel sağkalım oranı

kombine tedavinin verildiği grupta %26, yalnızca radyoterapi verilen grupta ise %0 olarak bulunmuştur.

### **Özofagus kanserlerinde metastatik hastalığın tedavisi:**

Özofagus kanserleri kemoterapiye cevap verebilir. Fluorourasil, taksanlar ve irinotakan ile tedavi edilen özofagus kanseri olgularının %15-30'u tedaviye yanıt verirler. Benzer olarak bu ajanların sisplatin ile kombine edildiği durumlarda tedaviye yanıt oranı %35-55 arasında değişmektedir. Genel olarak tek ajan kullanımına oranla kombine kemoterapi verilen hastalarda tedaviye yanıt daha iyi olmakla beraber tedavinin toksisitesi bu hastalarda daha fazla görülmektedir.

## **2.7. HELICOBACTER PYLORİ**

Helicobacter pylori (HP), ilk kez 1983'te Warren ve Marshall tarafından kronik aktif gastritli hastaların biyopsilerinden izole edilmiş, izleyen dönemde peptik ülser ve diğer bazı mide hastalıklarıyla ilişkisinin ortaya konulması devrim niteliğinde gelişmelerle sonuçlanmıştır.

HP; gram negatif, spiral, hareketli, flajelleri olan, mikroaerofilik bir bakteridir. Sadece gastrik tip epitelde kolonize olur (mide, duodenumdaki gastrik metaplazi alanları, ektopik gastrik epitel). En önemlisi üreaz enzimi olmak üzere birçok virülans faktörü mevcuttur. Bakteri alındıktan sonra flajelleri sayesinde hızlı hareketi ve üreaz gibi enzimleri ile asitten korunarak, mide epiteli ile mukus arasındaki alkali ortama yerleşir. Tedavi edilmediği takdirde ömür boyu süren kronik mukozal bir enfeksiyona neden olur. Bakteriye, konakçıya, çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak bir dizi hastalık riski ortaya çıkar (Tablo-17).

**Tablo-17. HP enfeksiyonunun klinik sonuçları**

Gastrit	%100
Peptik ülser	%15-20
Mide kanseri	%1-3
Mide lenfoması	%0.1
Fonksiyonel dispepsi	?



## EPİDEMİYOLOJİ

Enfeksiyon, tüm dünyada yaygındır ve prevalansı yaş, sosyoekonomik sınıf ve coğrafi bölgeye göre değişmektedir. HP prevalansı, gelişmiş olan ülkelerde %10-50 olup, gelişmekte olan ülkelerde ise %80'lere kadar yükselmektedir. Genel olarak dünyada her 100 kişiden 70'inin HP ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. HP'nin insidansı ise gelişmiş ülkelerde %1/yıl'dan az, gelişmekte olan ülkelerde %5-10/yıl arasındadır. HP ile enfekte olanların % 100'ünde gastrit gelişirken, yaşam boyu peptik ülser olma oranı riski %15-20, mide kanseri olma riski ise %1-3'dür. HP prevalansı, duodenum ülserinde %80-90, mide ülserinde %60-70 civarındadır. Dünya Sağlık Örgütü HP'yi kesin kanserojen bir faktör olarak kabul etmiştir.

HP enfeksiyonu için en önemli risk faktörü sosyoekonomik durumu düşük ailenin çocuğu olmaktır. Fakir ülkede doğmak, kalabalık aile ve ortam, sağlıksız koşullarda yaşamak, su ve yiyeceklerin temiz olmaması, ailede başka çocukların olması, anne-babanın bu bakteriyle enfekte olması, enfekte hastalarda kullanılan endoskopların yeterli temizlik yapılmadan kullanılması diğer risk faktörleridir (Tablo-18). Sosyoekonomik düzeyi yüksek Batı toplumlarında sağlıklı çevre ve yaşam koşullarının oluşmasıyla bu enfeksiyon oranı süratle azalırken, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde sağlıklı yaşam ve beslenme koşullarının oluşturulamaması nedeniyle enfeksiyon oranı yüksek olarak devam etmektedir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkeler sanitasyon problemlerini çözdüğü için çocuklarda enfeksiyon nadirdir buna karşın yetişkinlerin %50'si enfektedir. Muhtemelen bu ülkelerin gelişmemiş olduğu dönemde çocuk olan grubun aldığı enfeksiyon devam etmektedir. Alkol, sigara veya antiinflamatuvar ilaçlar ile HP prevalansı arasında ilişki yoktur.

Bakterinin bulaş yolu kesin olarak bilinmemektedir. Fekal-oral, oral-oral ve gastro-oral yollarla geçtiği kabul edilmektedir. Bugüne kadar HP için insan dışında bir kaynak gösterilememiştir. Muhtemelen bu bakteri kirli, sağlıksız yiyecek ve içecekler ile çevreden insana geçmekte ve insandan insana bulaş gerçekleşmektedir. HP enfeksiyonu cinsel temasla geçmez. Genellikle çocukluk çağında enfeksiyon alınmakta ve akut HP gastriti gelişmektedir. Ancak epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi semptomlar bu yaşlarda sık olduğu için (gastroenterit, viral enfeksiyon vb) çoğunlukla HP düşünülmeden nonspesifik tedaviler verilmektedir. Kendini sınır-

layıcı HP semptomları düzelmekte, fakat enfeksiyon kronik gastrit olarak ömür boyu devam etmektedir. Spontan eradikasyon yok veya çok nadir olarak kabul edilir.

**Tablo-18. HP enfeksiyonu için risk faktörleri**

---

Su ve yiyeceklerin temiz olmaması
Ailede başka çocukların olması
Anne, babanın enfekte olması
Enfekte hastaya uygulanan endoskopun kullanılması
Fakir ülkede doğmak
Kötü sosyo-ekonomik durum
Kalabalık aile veya ortamda yaşamak
Sağlıksız koşullarda yaşamak
Enfekte kişilerin mide içeriği ile temas (endoskopist, hemşire, teknisyen)

---

Bu bakteri ile enfekte olanların yakınması olsun olmasın hepsinde (%100) histopatolojik olarak gastrit vardır. HP ile enfekte olan topluluğu bir buz dağına benzetilirse bu buzdağının %20'si okyanusun üstünde, %80' i denizin içindedir. Denizin üstünde olan %20'sinde klinik olarak hastalık vardır (peptik ülser, semptomatik gastrit, mide kanseri, mide lenfoması). Okyanusun içinde olan %80'lik kısım ise asemptomatiktir.

## **VİRÜLANS FAKTÖRLERİ**

HP'nin virülans faktörleri kolonizasyon ve doku hasarından sorumlu olanlar şeklinde iki gruba ayrılır.

### **Kolonizasyon faktörleri:**

Bu faktörler HP'nin mideye yerleşmesini ve bağışıklık sistemine rağmen süreklilik kazanmasını sağlarlar.

-Flajeller: Bakteri, ünipolar flajelleri ve spiral şekli sayesinde hızla hareket ederek, pH'nın asidik olduğu mide lümenini geçer, mukus tabakasını da delerek pH'nın nötral olduğu epitel üzerindeki bölgeye yerleşir.

-Üreaz: HP bakteri türleri içinde en fazla üreaz üretme kapasitesine sahiptir. Üreaz enzimi kolonizasyon ve asitten korunmak için önemlidir, fakat esansiyel değildir. Ayrıca üreazın üreyi hidrolize ederek açığa çıkardığı azot, HP tarafından protein sentezi için kullanılır.

-Adezyon faktörleri: HP'nin spesifik olarak gastrik tip epitele yapışması enfeksiyonun süreklilik kazanmasında ve epitel hasarında rol oynar. Epitel hücreleri üzerinde spesifik gliserolipid reseptörlerine bağlanan HP'ye ait bir N-asetilnöraminillaktoz bağlayıcı fibriler hemaglutinin tanımlanmıştır. Bakteri üzerindeki bu yapının epiteldeki karbonhidrat reseptörlerine sıkıca bağlanması "adherence pedestal"ı oluşturmakta, sonuçta aktin polimerizasyonu ve hücre hasarı ortaya çıkmaktadır.

### **Doku hasarını indükleyen faktörler:**

- Lipopolisakkarit (LPS): Lipopolisakkaritler gram negatif bakteri duvarında bulunan endotoksin etkili glikolipidlerdir. EPS'nin lipid A kısmı sitokin salınımını uyarır. EPS ayrıca epitel hücresi laminin bağımlı etkileyerek mukozal bütünlüğü bozar, müküs sentezini azaltır ve pepsinojen sekresyonunu artırır.
- Lökosit aktivatörü faktörler: HP nötrofil ve monositlerin lamina propria'ya birikmesini ve aktive olmasını sağlayan birçok soluble yüzey proteini salgılar. Bunlara örnek olarak nötrofil aktivatörü protein (napA) ve porinler verilebilir.
- VacA: HP suşlarının %50'si ökoryotik hücrelerde vakuol oluşturan bir toksin üretir (vacA). Toksini kodlayan gen bütün HP suşlarında olmasına rağmen, toksin üretimi suşların sadece yarısında olmaktadır. VacA farelerde ağır bir yüzeyel mukozal hasar oluşturur. Bu durumun klinik önemi açık değildir.
- CagA: Cag A geni tarafından kodlanan, aşırı antijenik bir proteindir. CagA üreten suşların daha ağır bir inflamatuvar reaksiyona yol açtığı kesin olmamakla birlikte peptik ülser ve adenokanser gibi klinik sonuçlar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.
- Dış membran inflamatuvar proteini: CagA ile birlikte mukozal inflamatuvar cevabın ağırlaşmasına katkıda bulunur.

## **AKUT ENFEKSİYON**

Akut HP gastriti genellikle çocukluk çağında ortaya çıkan asemptomatik veya dispeptik semptomlarla karakterize, nötrofilik bir gastrittir. Genellikle tanı konup tedavi edilmedikçe kendini sınırlar, spontan rezolüsyon nadirdir, çoğunluğu kronikleşir. Akut dönemde "geçici hipoklorhidri" olur, birkaç ay içinde IgM'den IgG'ye serokonversiyon gerçekleşir. Akut dönemdeki şiddetli inflamatuvar reaksiyon bir süre sonra bakteri ve konakçıya ait faktörlerin dengelenmesiyle azalır, hipoklorhidri yerini asit sekresyonunda artışa bırakır.

## **KRONİK ENFEKSİYON**

HP ile enfekte kişilerin çoğunluğunda kronik aktif, nonatrofik, yüzeysel (süperfisiyel) gastrit vardır. Gastritin bu tipi sıklıkla asemptomatik olup, duodenal ülser gelişebilir. İlişkili olduğu iddia edilen fakat şu aşamada inandırıcı kanıtlar olmayan çok sayıda klinik durum da bildirilmiştir (Tablo-4). Enfeksiyonun daha az görülen sonuçları ise kronik atrofik gastrit, gastrik adenokanser ve gastrik lenfomadır.

### **Kronik nonatrofik (yüzeysel) gastrit:**

Antral biyopsilerde fokal epitel hücre hasarı ve lamina propria'da inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenir. Bu infiltrat nötrofil, eozinofil ve mononükleer hücrelerden oluşur. Mononükleer bileşen B ve T lenfositler, tipik lenfoid foliküller, monosit ve plazma hücrelerini içerir. Lenfositik bileşen "mucosa-associated lymphoid tissue" olarak da tanımlanır (normalde mide mukozasında organize lenfoid doku yoktur). Korpustan alınan biyopsilerde ise genellikle inflamasyon mevcuttur, fakat antrumdakinden daha hafiftir. Duodenal ülserli hastalarda tipik olarak antrumda şiddetli gastrit saptanır, korpusta orta/hafif veya yoktur.

İnflamasyonun patogenezi:

HP enfeksiyonu "mukozada kronik bakteriyel bir enfeksiyon" olarak kabul edilir. HP'nin direkt olarak salgıladığı maddeler (vacA, lipopolisakkarit, nötrofil aktive edici faktör, pörinler gibi) ve HP epitel etkileşimi sonucunda inflamatuvar mediyatörler salınır. HP'nin epitel hücrelerine yapışması epitel hücrelerinin, interlökin-8'in de yer aldığı değişik sitokinleri üretmesine; ayrıca epitel hücresi veya HP'nin kendisinin lökositleri uyarmak suretiyle interferon, tümör nekrozis faktör ve interlökinlerin salınmasına yol açar. Bu sitokinler ve HP tarafından üretilen kemotaktik faktörler, nötrofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin bu bölgeye toplanmasına ve aktivasyonuna yol açar. Reaktif oksijen metabolitleri üretilir ve CD11b/CD18 upregülasyonu ile nötrofil adezyonu artar. Nötrofil adezyonu mikrovasküler geçirgenliğin artması ve mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur.

Diğer yandan, epitel hücre membranındaki bakteriyel antijenler, sitotoksik ve helper T hücreleri tarafından tanımlanır. Bu olay ortama daha fazla sitokin çıkmasına, sitokinlerin artışı da B lenfositlerin spesifik antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesine yol açar. Ortaya çıkan IgG ve IgA yapısındaki antikorlar hücre yüzeyindeki bakteri antijenleri ile reaksiyona girer ve otoyıkımlı bir olay başlar.

Nötrofil aktivasyonu, otoantikorlar ve sitotoksik T hücrelerinin doğrudan etkileri henüz detayları tam ortaya konamamış yollarla epitel hasarına katkıda bulunur. Bu olaylar sonuç olarak epitelde erozyon ve ülserasyonlara neden olur.

Kronik atrofik gastrit:

Kronik yüzeysel HP gastriti bazı kişilerde atrofik gastrite ilerler (prevelansı yılda %1-3). Atrofik gastrit 3 ayrı tipte ortaya çıkar; antral ağırlıklı atrofik gastrit (%45), korpus ağırlıklı atrofik gastrit (% 31) ve hem antrum hem de korpusu tutan atrofik gastrit (multifokal atrofik gastrit) (%24). Atrofik gastritin tipi, yüzeysel gastrit paterni ile ilişkilidir (antral ağırlıklı yüzeysel gastrit, antral ağırlıklı atrofik gastrite

ilerler vb). Atrofi ilerledikçe aktif HP enfeksiyonu varlığı azalır. Buna neden olarak, bakterinin intestinal metaplazi odaklarında az bulunması ve aklorhidride çoğalan diğer bakterilerle HP'nin yarışmak zorunda olması gösterilmektedir.

Gastrik mukozal hasarın, yüzeysel gastritten atrofik gastrite dönmesinin mekanizmaları açık değildir. Bu süreç multifaktöryel olup, en önemli faktör çevresel etkenlerdir (coğrafi bölge, HP suşu gibi). Ayrıca progresyonun hızı, ilişkili klinik duruma görede değişmektedir. Duodenal ülseri olan yüzeysel pangastritli hastalarda korpus ağırlıklı atrofik gastrit hiç gelişmez bu nedenle hiperasidite devam eder. Buna karşın gastrik ülseri olan hastalarda, vagotomili duodenal ülserlilerde ve uzun süre proton pompa inhibitörü kullananlarda atrofiye ilerleme daha hızlıdır.

**Tablo -19. HP ile ilişkili olduğu ileri sürülen hastalıklar**

-Koroner kalp hastalığı	-Skleroderma
-İmmün trombositopenik purpura	-Pernisiyöz anemi
-Demir eksikliği anemisi	-Rosacea
-Raynaud fenomeni	-İdiyopatik ürtiker
-Migren	-Tiroidit
-Gelişme geriliği	-Safra taşları
-Diabetes mellitus	-Gıda allerjisi

Pernisiyöz anemi ve HP konusunda olası ilişkiler araştırılmaya devam etmektedir. Pernisiyöz anemide korpus ağırlıklı atrofik gastrit esas patoloji olup, parietal hücre, proton pompası, intrinsik faktör ve pepsinojene karşı gelişen otoantikörlerle karakterizedir. Bu hastalarda salgı fonksiyonunun kaybı asit salınımı ile başlar, pepsinojen ve intrinsik faktör salınım bozukluğu ile devam eder. Dolayısıyla pernisiyöz anemi diffüz korporal atrofik gastritin en ağır şekli, en son evresi olarak tanımlanır. Bu evrede HP'ye ait patoloji veya seroloji bulgularının çoğunlukla negatif olması, coğrafi sıklığının çok değişken olması nedeniyle önceleri HP ile ilişkisiz olduğuna inanılmıştır. Fakat HP enfeksiyonunun atrofik evresinde adı geçen belirteçler negatif olabilir ayrıca HP eradikasyonunun vitamin B12 düzeylerini artırdığı bildirilmektedir. HP'ye bağlı pernisiyöz anemide tutulum multifokal atrofik gastrit şeklinde iken, tipik otoimmün atrofik gastritte antral mukoza normaldir (42,43).

HP-Gastrik kanser ilişkisi:

HP Dünya Sağlık Örgütü tarafından klas 1 karsinojen olarak kabul edilmiştir. Prospektif çalışmaların bazılarında HP ile enfekte kişilerde gastrik kanser riskinin kontrollere göre 3-8 kata varan oranda arttığı bildirilmiş, yeni meta-analizlerde ise 2 kat arttığı gösterilmiştir. HP'nin direkt kendisinin konakçı ile olan etkileşimlerinin mi yoksa HP'nin indüklediği inflamasyonun mu kanserojenezi artırdığı kesin değildir. Kronik HP enfeksiyonu %1 oranında gastrik adenokanser gelişimine neden olmaktadır. Gastrik kanser gelişme sürecinde HP'nin başlatıcı faktörlerden biri olduğu; kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi aşamalarının ardından kanser geliştiği kabul edilir. Bu süreçte genetik eğilim ve çevresel faktörlerde (sigara, aşırı tuz alımı, vitamin C eksikliği gibi...) yardımcı rol oynarlar.

HP-MALToma ilişkisi:

Non-Hodgkin lenfomalar, adenokanserden sonra en sık görülen mide tümörleridir. HP özellikle düşük dereceli MALToma (non-Hodgkin lenfomanın bir alt grubu) gelişiminde önemlidir. Normal mide mukozasında organize bir lenfoid doku bulunmaz. Kronik HP enfeksiyonu BCA-1 gibi kemokinler aracılığıyla B ve T lenfositlerin gastrik mukozaya birikmesine ve MALT (mucosa associated lymphoid tissue) oluşumuna yol açar. HP özgül T hücreleri anormal B lenfosit klonunun proliferasyonunu sağlar. B hücre artışının devam etmesi; genetik bozuklukların artmasına, otonom çoğalmaya ve sonuçta lenfoma oluşmasına yol açar. Bu süreçte olası rolleri olan çevresel, bakteriyel ve genetik faktörler konusunda araştırmalar devam etmektedir.

## **TANI**

HP tanısında kullanılan yöntemler endoskopi gerektirip gerektirmediklerine göre ikiye ayrılır:

- 1- İnvaziv yöntemler (endoskopi gerektirirler): Üreaz testi, patoloji, kültür, PCR

2- Non-invaziv yöntemler (endoskopi gerektirmezler): Seroloji, üre- nefes testi, gaita antijen testi

### **1- İnvazif yöntemler:**

Endoskopi sırasında alınan biyopsi örneklerinde üreaz aktivitesinin (hızlı üreaz testi), bakterinin (patoloji, kültür, PCR) veya bakterinin yarattığı kronik aktif inflamasyonun (patoloji) gösterilmesi esasına dayanır. Örnekler alınırken endoskopun ve biyopsi forsepsinin steril olması, alınan biyopsi materyalinin uygun koşullarda ve vasatlarda taşınması, hastanın HP'ye etkili bir ilaç almıyor olması gerekmektedir (son 1 ay içinde antibiyotik, 1-2 hafta içinde PPI almıyor olmalı). Sterilizasyon için, biyopsi forsepsi %40 formaldehit solüsyonunda 10-15 dakika bekletilmeli ve endoskopun biyopsi kanalı steril serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Bakteri en yoğun olarak antrumda bulunduğu için, biyopsi örnekleri prepilorik antrumdan (ilk 2 cm'lik alan tercih edilir) alınmalıdır. Özellikle ilaç kullanmış veya eradikasyon almışsa, HP'nin proksimal mideye göçü nedeniyle korpus ve fundustan örneklerinde alınması duyarlılığı artırır. Ayrıca atrofik gastrit ve intestinal metaplazi alanlarında HP yoğunluğu düşük/yok olduğu için bu bölgelerden HP tanısı için biyopsi almamaya dikkat edilmelidir. Biyopsi örnekleri, 4°C'de serum fizyolojik içinde 5 saat kalabilir.

Endoskopi aracılığı ile yapılan testlerin avantajları:

- Tedavi öncesi ve sonrası HP tayini için kullanılabilmesi,
- Sensitivite (duyarlılık) ve spesifisite (özgüllük) lerinin yüksek olması
- Endoskopi sırasında HP'ye bağlı patolojilerin de tanınması
- Antibiyotik duyarlılığının belirlenebilmesidir (kültür için geçerli).

Endoskopik testlerin dezavantajları ise;

- İnvazif ve pahalı olmaları,
- Uygulama için klinik veya hastaneye ihtiyaç duyulması,
- Örnekleme hatasına, ilaç ve antibiyotik kullanımına bağlı olarak duyarlılıklarının düşebilmesidir.



#### -Üreaz testi:

Hızlı üreaz veya CLO testi olarak da bilinir. Ucuz, kolay ve çabuk uygulanabilir oluşu nedeniyle invaziv testlerin en yaygın kullanılanıdır. Bu yöntemle mide mukoza örneğindeki HP'ye ait üreaz aktivitesinin kantitatif analizi yapılır, Biyopsi örneğinin "üre ve pH'a göre renk değiştiren indikatör" içeren test kitlerine konmasıyla, zaman içinde üreaz üreyi parçalar, oluşan amonyak ve bikarbonat ortam pH'sını yükseltir ve fenolün renk değiştirmesiyle sarı olan kitin rengi kırmızıya döner. Test genellikle 1-2 saat içinde sonuç verir, fakat negatif sonuç alındığında 24 saate kadar bekletilerek tekrar yorumlanması yaygın uygulamadır. Üreaz testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir.

#### -Histoloji:

Biyopsi örnekleri sıklıkla Hematoksilen-Eosin (H-E) kullanılarak boyanır. Histolojik tetkik ile HP varlığına ilaveten, kronik aktif inflamasyon, lenfoid agregatlar, atrofi, intestinal metaplazi ve malignansi tanılarının da konulabilmesi avantajdır. Histolojinin HP tanısında genel olarak duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir. Kronik inflamasyonda, duyarlılık % 100, özgüllük %66, pozitif prediktif değer %84, negatif prediktif değer % 100'dür.

#### -Kültür:

HP tanısında en özgül yöntemdir(%100). Fakat uygun şartlarda taşınması hemen laboratuvara ulaştırılması gerektiğinden duyarlılığı diğer testlere göre biraz daha düşüktür (%77-95). Test sonucunun alınması 3-6 gün sürer, pahalı bir yöntemdir. Günümüzde tanı için yaygın kullanılmamakta, eradikasyon tedavisinin başarısız olduğu durumlarda antibiyotik direncini belirlemek için kullanılmaktadır.

#### -PCR:

HP DNA'sını saptamada çok duyarlı bir testtir. Hibridizasyon ve kolorimetrik yöntemler ile yapılır. Nisbeten yeni ve maliyetli bir testtir, rutinde kullanılmaz.

Endoskopik görünümün HP tanısındaki yeri:

Birçok endoskopist gastrik mukozanın görünümüne göre HP yorumu yapmaktadır, buna dair çok sayıda yayında endoskopik farklı görünümlerin HP tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yetersiz bulunmuştur. Sadece "antral nodülarite"nin, çocuklarda daha anlamlı olmak üzere pozitif prediktif değeri %90, fakat duyarlılığı %32'dir (yani vakaların ancak 1/3'ünde ortaya çıkmaktadır). HP varlığı için en iyi endoskopik gösterge ülser olmasıdır, fakat ülserin de farklı nedenleri olabileceğinden, bu durumda bile HP testlerinden birini yapmak en iyisidir.

## **2- Non-invazif yöntemler:**

HP'nin üreaz aktivitesini (üre-nefes testi), bakteriye karşı oluşan antikorları (seroloji) ve bakteri antijenlerini (gayta, idrar ve tükürükte antijen testleri) tanıma esasına dayalı testlerdir. Endoskopi gerektirmemeleri, duyarlılık ve özgüllüklerinin endoskopik testler kadar yüksek olması avantajları; HP'ye bağlı gastroduodenal hastalıkların gösterilememesi, antibiyotik direncinin saptanamaması dezavantajlarıdır. Diğerleri tedavi öncesi ve sonrası kullanılırken, serolojik yöntem tedavi sonrası eradikasyon kontrolünde işe yaramaz, aktif enfeksiyonu göstermez.

-Üre Nefes Testi:

Bu test, C<sup>13</sup> veya C<sup>14</sup> işaretli ürenin oral alımından 30 veya 60 dakika sonra, ekspiriyum havasında işaretlenmiş karbon taşıyan CO<sub>2</sub>'nin sintigrafik olarak tesbit edilmesi esasına dayanır. HP'nin yaptığı üreazın, işaretli karbon atomlarını içeren üreyi parçalayıp oluşturduğu CO<sub>2</sub> ölçülmesi tekniğidir. Test öncesi aç olarak gelen hastanın nefesi bir torbaya alınır, sonra mide boşalmasını geciktirmek için meyve suyu vb. ve karbon işaretli üre solüsyonu içirilir. 30-60 dakika sonra torbaya solutulup nefes örneği alınarak, sintigrafik yöntemle ekspiriyum havasında işaretli karbon miktarı ölçülür. PPI kullanımını 1 hafta öncesinden, antibiyotik kullanımını 1 ay öncesinden bırakılmış olmalıdır. Ayrıca mide operasyonu geçirenlerde de (üre içeren karışımın hızla mideyi terk etmesi nedeniyle) yalancı negatiflik, aklorhidride ise yalancı pozitiflik oluşabilir. Üre nefes testi, non-invazif oluşu, HP tanısında tedavi

öncesi ve sonrası yüksek duyarlılığı (>%95) nedeniyle ideal testtir, fakat pahalı oluşu ve ülkemiz şartlarında çok az merkezde bulunması dezavantajlarıdır.

**-Seroloji:**

Venöz kan örneğinde ELİSA yöntemi ile HP'ye karşı antikorların ölçüldüğü, ucuz ve kolay yöntemlerdir. HP tanısı için, kitle taramalarında ve geçmişteki HP enfeksiyonu ile temas olup olmadığını saptamada yararlıdır. Ayrıca gastrointestinal kanamalı hastalarda üreaz testine (kan albümini üreaz testini etkilediği için) ve ağır atrofik gastritli hastalarda diğer bütün testlere (bakterinin yok olması nedeniyle diğer testler negatifleştiği için) üstün olduğu bildirilmektedir. Serolojik testlerinde duyarlılık ve özgüllükleri kabaca %90'ın üzerindedir. Serolojik testler HP eradikasyonunun kontrolünde kullanılmaz, çünkü antikor düzeyleri HP eradikasyonu tam olsa bile 6-12 ay içinde azalmaktadır.

**-Gaita antijen testi:**

Duyarlılığı ve özgüllüğü diğer testlere benzer (>%90). Kolay bir testtir. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmede değerlidir. Nisbeten yeni olan bu testin yaygınlaşması beklenmektedir.

## **TEDAVİ**

HP tedavisinde tek başına antibiyotik veya asit azaltıcı ilaçların etkisi yeterli değildir. Bu nedenle tedavi asit azaltıcı ve antibiyotik kombinasyonu şeklinde yapılır. HP tedavi endikasyonları Tablo-20'da verilmiştir (Maastricht-2-2000 toplantısına dayanarak). Şikayeti veya HP'ye bağlı gastroduodenal hastalığı olmayan kişilerde (HP enfekte popülasyonun büyük çoğunluğu) eradikasyon tedavisi önerilmez.

**Tablo-20. HP eradikasyonunun endikasyonları (Maastricht-2 'ye göre)**

1. Peptik ülser (aktif, inaktif, komplikasyonlu veya ülser cerrahisi geçirmiş olanlar dahil)
2. Atrofik gastrit
3. MALT-lenfoma (düşük veya yüksek dereceli)
4. Mide kanseri öyküsü olanlar
5. Ailesinde mide kanseri öyküsü olanlar
6. Uzun süre aspirin/NSAİİ alacak hastalar
7. Uzun süre PPI kullanmak zorunda olanlar (GÖRH)
8. Fonksiyonel dispepsi
9. Kişinin tedavi isteği (yan etkileri anlatılarak uygulanır)
10. Birinci basamak hekimlikte 45 yaş altında reflüye veya NSAİİ'ye bağlı olmayan persiste dispepside 'test et-tedavi et' seçeneğine uygun olarak (alarm semptomları olmamalı).

*Tedavide kullanılan İlaçlar:*

-**Klaritromisin**, bakterinin ribozomlarına bağlanarak protein sentezini bloke eden bir makrolittir. Makrolidlerin içinde asite en dayanıklı olanıdır. PPI kullanımı etkisini artırır.

-**Amoksisilin**, aside dayanıklı semisentetik bir penisilindir. Bakterisid etkilidir. Amoksisilinin antibakteriyel aktivitesi pH arttıkça artmaktadır. PPI kullanımı etkinliğini artırır. Amoksisiline karşı direnç gelişimi nadir bir durumdur.

-**Metronidazol**, bir nitroimidazol türevi olup, ön ilaçtır. Mikroaerofilik mikroorganizmalara karşı selektif toksisite gösterir. İndirgenmiş formu sitotoksiktir ve HP'yi parçalar. Metronidazol pH bağımlı değildir. Metronidazola karşı primer ve sekonder direnç oranları yüksektir. Gelişmiş ülkelerde primer direnç %20-50, gelişmekte olan ülkelerde ise %70 civarındadır. İlaç dozunun artırılması ile direnç yenilebilir.

-**Tetrasiklin**, ucuz, pH'a bağımlı olmayan, HP'ye karşı etkili bir antibiyotiktir. Direnç gelişim yok veya nadirdir.

-**Kolloidal bizmut bileşikleri** (bizmut subsitrat ve subsalisilat), topikal etkili bakteri duvarını yıkan antibiyotiklerdir. Direnç gelişimi yoktur. **Ranitidin bizmut sitrat**, ranitidinin katyonik tuzu ile anyonik bizmut sitratın moleküler düzeyde birleşmesinden oluşan ve suda erime özelliği oldukça yüksek olan bir ilaçtır. Bu ilacın, ranitidinin mide asidini bloke edici etkisinin yanı sıra, bizmut sitratın anti-HP ve mukozal sitoprotektif etkilerine de sahip olması avantajlarıdır. Öte yandan, peptik ülser tedavisinde önemli bir yeri olan proton pompası inhibitörlerinin, in vitro olarak HP'ye karşı antibakteriyel etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir.

-**Proton pompa inhibitörleri**, intragastrik pH'yı yükselterek, pH duyarlı antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyonlarını düşürürler böylece aktivitelerini arttırlar, antibiyotiklerin mukozadan temizlenmesini azaltırlar, mide suyunun immunglobulinler üzerine olan proteolitik etkisini azaltarak lokal bağışıklık cevabını arttırlar. Ayrıca mide sekresyonunun miktar olarak azalması antibiyotik konsantrasyonunu artırır. Bu ilaçların in-vitro bakterisid etkileri de vardır.

### **Helikobakter pilori eradikasyon tedavisi:**

HP eradikasyonu için birinci aşama tedaviler PPI veya ranitidin bizmut sitrat ile antibiyotiklerin kombine edilmesi ile yapılır.

**Grup 1:** Proton pompa inhibitörü (PPI) içeren üçlü tedaviler, günümüzde popüler olan rejimlerdir. Genel olarak "PPI + klaritromisin + amoksisilin veya metronidazol" içeren kombinasyonlar en sık uygulanan tedavi şemaları olup eradikasyon başarısı %90'ın üzerindedir. PPI + klaritromisin + amoksisilin öncelikle tercih edilir. Tedavi süresi 7-14 gündür (Ülkemizde 14 gün önerilmektedir).

**Grup 2:** Ranitidin bizmut sitrat içeren üçlü tedaviler, "ranitidin bizmut sitrat + klaritromisin + amoksisilin veya metronidazol" şeklindedir. Bu rejimin başarısı da PPI içeren rejimlere benzerdir. Ranitidin bizmut sitrat + klaritromisin + amoksisilin öncelikle tercih edilir. Tedavi süresi 7-14 gündür (Ülkemizde 14 gün önerilmektedir).

HP tedavisinde başarıyı etkileyen en önemli faktörler antibiyotik direnci ve hasta uyumudur. Antibiyotik direnci metranidazola karşı en fazla (%20-70), klaritromisine karşı %5-10, amoksisilin ve tetrasikline karşı yok denecek kadar azdır.

HP eradikasyonunun kontrolü, tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra yapılır ve bunun için en iyi test üre-nefes testidir. Fakat her yerde yoktur ve pahalıdır. Gaita antijen testi varsa o kullanılır. Serolojik titreler eradikasyon sağlansa bile 6-12 ayda düştüğü için serolojik testler bu amaçla kullanılamaz. Komplikeasyonlu peptik ülser,

gastrik ülser, maltoma gibi durumlarda zaten endoskopi kontrolü gerektiği için, bu esnada üreaz testi veya patoloji ile HP kontrolü de yapılır.

HP'ye yönelik bir tedavi bittikten 4-6 hafta sonra yapılan tetkiklerde bakteri varlığı gösterilemez ise buna "eradikasyon" denir. HP eradikasyonu sonrası rekürrens genellikle ilk yılda olmaktadır (<%5). İlk yıldaki rekürrensler, " rekrudesens = nüks = ekzaserbasyon"a (aslında mutlak eradikasyon sağlanamamış, tedavi ile baskılanıp kokoid forma geçmiş bakterilerin tekrar çoğalması) bağlı iken, sonraki dönemde reinfeksiyona (yeni bir HP şuşu ile enfeksiyon) bağlıdır. Reinfeksiyon yetişkinlerde çok nadir bir durum olarak kabul edilmektedir.

#### **Refrakter helicobacter pylori enfeksiyonunda tedavi:**

Birinci aşama tedaviler başarısız olursa ikinci aşama tedavilere geçilir (second line therapy). Özetle, "PPI + bizmut + metronidazol + tetrasiklin" ile dördümlü tedavi veya ilk kombinasyonda kullanılmayan antibiyotikle (klaritromisin yerine metranidazol gibi) PPI içeren üçlü tedavilere geçilir. Yine cevap alınamazsa antibiyotik duyarlılık testine göre seçenekler denenebilir.

## **2.8. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI VE KOMPLİKASYONLAR**

Histolojik olarak, sadece mukozayı tutan çapı 5 mm'den küçük, derinliği 1 mm'den az yüzeysel defektler erozyon olarak tanımlanmakta, defektin muskularis mukozayı aşarak submukoza veya muskularis propria tabakasını da içerecek şekilde ilerlemesiyle ülser oluşmaktadır (çapı 5 mm'den büyük ve derin görümlü). Ülserler genellikle kronik bir süreçte gelişmekte ve histolojik olarak yüzeysel fibrin ve eksuda, fibrinoid nekroz, granülasyon dokusu ve fibrozis olmak üzere 4 ayrı bileşeni içermektedir. Buna karşın aspirine bağlı veya stres ülserlerinde olduğu gibi sıklıkla akut gelişen ülserlerde inflamasyon ve fibrozis minimal düzeyde veya yoktur. Peptik ülser tanımı ise peptik sıvıya maruz kalmış (asit ve pepsin) bölgelerde oluşan ülserleri tanımlamaktadır. Peptik ülser en sık duodenum ve midede görülür. Ayrıca özofagus alt ucu, jejunum, mide cerrahisi sonrası anastomoz yerinde veya nadiren

heterotropik mide mukozası içeren herhangi bir yerde de (ileumda bulunan Meckel divertikülünde olduğu gibi) peptik ülser görülebilir.

Ülser oluşumunda temel patogenez, gastroduodenal mukozanın bütünlüğünün, agresif ve koruyucu/onarıcı faktörler arasındaki dengenin değişmesine bağlı olarak bozulmasıdır. En önemli agresif faktörler olan asit ve pepsin, gastroduodenal mukozanın koruyucu/onarıcı mekanizmalarını; genetik, çevresel ve enfeksiyöz kökenli agresif faktörlerin yardımıyla bozmakta ve sonuçta ülser oluşmaktadır. Geçen yüzyılın başında en önemli faktör olarak pepsin suçlandığı için "peptik ülser" tanımı kullanılmış, daha sonra asitin de önemi anlaşılmıştır. 1980' li yıllardan sonra yapılan yoğun klinik ve laboratuvar çalışmaları, klasik "asit/ pepsin yoksa ülserde yok" görüşünde önemli değişikliklere neden olmuştur. Özellikle etiyolojide *Helicobacter pylori* (HP) ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) en sık etkenler olduğunun ortaya konması, peptik ülser hastalığının tedavisinde çığır açan gelişmelerle sonuçlanmıştır.

Peptik ülser hastalığı 1950'li yıllara kadar çok değişik diyetler, stresten sakınılması, süt-antiasit diyetleri (Sippy diyeti) gibi etkisiz yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmış, 1950'lerden 1976'ya kadar modern antiasitler ve atropin ile kısmi başarı sağlanmış, 1976'da simetidin ve takiben diğer H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin bulunması ile iyileşme sağlanmış fakat nüks sorunu devam etmiştir. 1980'de omeprazol'ün bulunmasıyla iyileşme oranları artmış fakat nüks ve komplikasyonlar nedeniyle cerrahi girişimler devam etmiştir. 1983'te Avustralyalı iki araştırmacının (Robin Warren-Barry Marshall) HP-peptik ülser ilişkisini tanımlaması ile yeni bir devir açılmış, peptik ülserin büyük oranda enfeksiyöz bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. 1994 yılında ABD'de düzenlenen uzlaşma toplantısı ile (NIH consensus) HP pozitif saptanan peptik ülser olgularında eradikasyon tedavisi zorunlu kılınmıştır. Başarılı HP eradikasyonu yapılan olgularda peptik ülserde kür sağlanmakta, nüks oranı %1'in altına inmektedir. Geçen yüzyıl boyunca peptik ülser veya komplikasyonları için çok yaygın kullanılmış cerrahi tedaviler, bugün artık dirençli kanama, perforasyon, kronik obstrüksiyon gibi komplikasyonlara sınırlı hale gelmiştir.

Son yıllarda batı ülkelerinde HP'ye bağlı ülserlerin nisbeten azaldığı, yaşlı popülasyonun artmasıyla NSAİİ ve non-HP/non-NSAİİ ülserlerin daha fazla önem kazandığı bildirilmektedir. Ülkemizde toplumun büyük kısmı HP ile enfekte olduğu için (%70-80), HP'ye bağlı ülserlerin uzun bir dönem daha önemli bir sağlık sorunu olarak devam edeceği açıktır.

## **EPİDEMİYOLOJİ**

Peptik ülser ömür boyunca yakalanma riski erkeklerde %11-14, kadınlarda ise %8-11'dir. Aktif ülser sıklığı ise ortalama %1 civarındadır. Duodenum ülseri mide ülserine göre 3-4 kat daha sıktır. Genel olarak yaş ilerledikçe peptik ülser insidansı artmaktadır. Ülkemizde duodenal ülser en sık 20-50 yaş grubunda, gastrik ülser ise 30-60 yaş grubunda görülmektedir. Önceki yıllarda duodenal ülserde erkek/kadın oran 5/1 iken, son yıllarda bu oran 1.3/1 'e kadar düşmüştür. Gastrik ülser ise erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir (44-45).

## **PATOGENEZ VE ETYOLOJİK FAKTÖRLER**

Patogenez:

Gastroduodenal mukozanın sekresyon, koruyucu ve onarıcı mekanizmaları, çeşitli nöral, endokrin, parakrin ve otokrin kontrol sistemlerinin koordine çalışması ile işlevini sürdürür. Genel olarak ülserin mide ve duodenum mukozası için koruyucu olan faktörlerle agresif faktörler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı kabul edilmektedir. Mide ülserinin oluşmasında koruyucu faktörlerin azalması, duodenal ülser oluşumunda ise agresif faktörlerin artması daha önemlidir. HP ve NSAİİ gibi yaygın faktörlerin işlevi, diğer agresif faktörlerin (asit, pepsin...) etkisini arttırmaktan çok, koruyucu ve onarıcı mekanizmaları bozmak yoluyla olmaktadır. Normal şartlarda gastroduodenal mukoza koruyucu ve onarıcı mekanizmalar sayesinde bütünlüğünü korumaktadır. Bu mekanizmalar üçer aşamadan oluşmaktadır:



Koruyucu mekanizmalar:

Aşama 1- Mukus ve Bikarbonat:

Mide ve duodenumu döşeyen silindirik epitel hücrelerinden salgılanan koruyucu mukus tabakası, asit ve pepsinin lümeninden mukozaya geçmesini engeller. Bu tabakanın, %95'i su, %5'i glikoproteindir. Ülserli hastalarda mukusun heterojen ve zayıf yapıda olduğu gösterilmiştir. NSAİİ'ler mukus sentezini azaltmakta, HP ise proteaz enzimleri ile mukus yakımına neden olmaktadır. Epitel hücrelerinden salgılanan bikarbonat ise pH gradiyenti yaratarak, mukoza tabakasının lüminal yüzeyinde asidik (pH=2) ve alttaki epitele bakan yüzeyde nötral (pH=7) ortamın oluşmasını sağlar. Bu durumun mukozal bütünlüğün devamında rolü büyüktür. Bikarbonat sekresyonunun regülasyonu, motilite ve nöral bileşenlerin yer aldığı kompleks bir süreçle sağlanmaktadır. NSAİİ ve HP bikarbonat sekresyonunu azaltmaktadır.

Aşama 2- Epitel:

- 1- Apikal bariyer: Mide mukozası hücrelerinin özelleşmiş apikal yüzey membranı, asitin geri difüzyonuna dirençlidir. Ayrıca, hücreler sıkı bileşenlerle birbirine tutunarak asit geçişini engellerler. HP'nin salgıladığı "diffusible toksin" bu sıkı bileşenleri yıkmaktadır.
- 2- Difüzyonla giren  $H^+$  iyonlarının dışarı atılması: Epitel hücrelerinin bazolateral membranındaki fazla  $H^+$  iyonlarını atan taşıyıcı sistemler özellikle mukozal kan akımında azalma durumunda bozulmaktadır.
- 3- Epitelin antioksidan özellikleri: Çeşitli nedenlere bağlı akut inflamasyonda marginasyona uğramış lökositler ve doku makrofajları serbest oksijen radikalleri salgırlar. Epitelin, bu maddelere bağlı hasarı önleyici "sitoproteksiyon" özelliği mevcuttur.

Aşama 3- Mukoza kan akımı:

Yüzey epitelinin altında yer alan kapiler ağ, epiteli aşan maddeleri hızla ortamdan uzaklaştırırken, aynı zamanda dokulara oksijen ve besin

maddeleri sağlar. Mukozal kan akımında azalma kronikleşme sürecine katkıda bulunur.

#### **Onarıcı mekanizmalar:**

Aşama 1-Epitel hücre göçü: Epitel hücre hasarı oluştuğunda devreye giren onarıcı mekanizmaların ilk aşaması epitel hücre göçüdür (restitüsyon). Çevredeki sağlam epitel hücreleri dakikalar içinde bazal membran üzerinden kayarak, boşluk olan bölgeye göç ederler ve birbirleriyle sıkı bileşkeler oluşturarak epitel bütünlüğünü sağlarlar.

Aşama 2-Hücre replikasyonu: Restitüsyondan sonra hasarlı hücrelerin yerine yeni epitel hücreleri hızla rejenere olurlar (2-4 gün). Bu olay, endokrin, nöral ve lokal faktörlerin rol aldığı karmaşık bir süreçte olur.

Aşama 3-Yara iyileşmesi: Restitüsyon ve epitel hücre replikasyonu için sağlam bir bazal membran gereklidir. Koruyucu mekanizmalar hücre yıkımıyla başedemeyince, bazal membranda da yıkım oluşur. Bu tür lezyonlar sık olarak gelişir ve hızla yenilenir. Mukozal yara iyileşmesi klasik yara iyileşmesine benzer ve "fibrinoid nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hücresel debrisin rezorpsiyonu, yeni damar oluşumu, ekstrasellüler matriks rejenerasyonu, epitel hücre göçü ve doku remodellingi" aşamalarını içerir. Mukozal lezyonların, kronik ülser dönüşmesi ancak bu aşamalar bozulursa gerçekleşir.

### **ETYOLOJİK FAKTÖRLER**

Günümüzde peptik ülser patogeneğinde ve özellikle ülserin tekrarlamasında en çok sorumlu tutulan faktör HP ve aspirin/NSAİİ grubu ilaçlardır (tablo-21). HP, duodenal ülserlerin %80-90'ı, gastrik ülserlerin %60-70'i ile ilişkilidir ve eradikasyonu ile hem ülser iyileşmekte hem de rekürrens oranları belirgin olarak azalmaktadır.

Helicobacter Pylori: HP gram negatif, spiral bir bakteri olup sadece gastrik tip epitel üzerinde kolonize olabilme özelliğine sahiptir. Enfeksiyon tüm dünyada yaygındır ve prevalansı gelişmiş olan ülkelerde %10-50, gelişmekte olan ülkelerde ise %80 lere kadar yükselmektedir. Genel olarak dünyada her 100 kişiden 70'inin HP ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. HP'nin geçiş yolu tam olarak bilinmemektedir, ancak epidemiyolojik veriler fekal-oral ve/veya oral-oral yollarla bulaştığını düşündürmektedir. HP ile enfekte bireylerde yaşam boyu peptik ülser riski %15-20'dir. HP prevalansı, duodenum ülserinde % 80-90, mide ülserinde %60-70 civarındadır (44).

HP diğer patojenik bakteriler gibi salgıladığı çeşitli enzimler ve antijenik maddeler ile varlığını sürdürebilmekte ve doku hasarı oluşturmaktadır. Bunlar arasında üreaz ve katalaz en önemlileridir. HP'nin farklı fenotipe sahip çeşitli alt grupları tanımlanmıştır ve tüm suşlar aynı patojenik özellikleri taşımamaktadır. Bakteri suşlarındaki farklı patojenik özellikler ve konakçıya ait immünolojik faktörler taşıyıcılık ile hastalık arasındaki klinik sonucu belirlemektedir. HP'nin oluşturduğu gastrit, antrum veya korpus ağırlıklı olabilir ya da pangastrit şeklinde her iki bölgeyi birden tutabilir. Antral ağırlıklı gastriti olanlarda asit sekresyonu artmakta (hiperasidite); duodenumda gastrik metaplazi, HP'nin metaplazik dokuya kolonizasyonu ve duodenit aşamalarını takiben duodenal ülser oluşmaktadır. Korpus ağırlıklı gastriti olanlarda asit sekresyonu azalmakta (hipoasidite); bu sayede HP'nin korpusa daha fazla kolonizasyonu ile gastrit şiddeti daha da artmakta, sonrasında atrofi, gastrik ülser veya kanser gelişmektedir.

**Tablo-21.** Peptik ülser nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar

**Sık görülen nedenler:**

Helicobacter pylori  
NSAİİ  
Stres ülseri

**Nadir görülen nedenler:**

Asit hipersekresyonu  
Gastrinoma  
Mastositoz/Bazofili (myeloproliferatif hastalıklar)  
Antral G hücresi hiperplazisi  
Hipersekretuar HP negatif ülser

**Diğer enfeksiyonlar:**

Viral: Herpes simpleks tip 1, CMV

**Diğer:**

Duodenal obstrüksiyon (konjenital bandlar, anüler pankreas)  
Vasküler yetmezlik  
Radyasyon  
Kemoterapî (hepatik arter infüzyonu)  
Nadir genetik nedenler

NSAİİ: İlaç kullanımına bağlı gastroduodenal peteşi ve erozyon çok sık görülürken, akut veya kronik ülser gelişimi %5-20; ülsere ait komplikasyonlar ise %0,5-4 oranındadır.

NSAİİ'lere bağlı gastroduodenal hasar için risk faktörleri şunlardır:

1. Gastrointestinal ülser veya kanama öyküsü
2. Yaş > 60
3. Yüksek ilaç dozu
4. Birlikte steroid kullanımı
5. Birlikte antikoagülan kullanımı

Olası risk faktörleri ise kalp hastalığı, eşlik eden ağır sistemik hastalık, romatoid artrit, aşırı alkol, sigara kullanımı ve HP enfeksiyonudur.

NSAİİ'ler primer etki olarak, siklooksijenaz (prostaglandin sentetaz) ihhibisyonu yoluyla, araşidonik asitten prostoglandinlerin, tromboksanların ve prostasiklin'in oluşmasını engellemektedir. Vücutta hemen her dokuda bulunan prostaglandinler, gastrointestinal sistemde mukozal hasarın önlenmesinde rol alırlar.

Bu işlevlerini gastrik mukus ve bikarbonat salınımını artırmak gibi birçok yolla ve en önemlisi mukoza kan akımını artırmak suretiyle gerçekleştirirler. Prostaglandin sentezinde rol alan siklooksijenazların COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki ayrı izoformu bulunmaktadır. COX-1 birçok dokuda bulunur ve çeşitli hücrel işlevlerin düzenlenmesinde rol alır (gastrik sitoproteksiyon, vasküler hemostaz, platelet agregasyonu ve böbrek fonksiyonları). Çeşitli hormonlar ve büyüme faktörlerince uyarılır.

NSAİİ'lere bağlı siklooksijenaz enzimi (COX-1) inhibisyonu ile PG sentezinin engellenmesi ülser zemin hazırlamaktadır. COX-2 ise normal şartlarda çok düşük düzeylerde iken, inflamasyon olduğunda uyarılır. Selektif COX-2 inhibitörleri olan celecoxib ve rofecoxib'in gastroduodenal yan etkileri diğer NSAİİ'lere göre daha azdır. Ancak bu ilaçların da serebral ve kardiyak tromboz riskini arttırdıkları saptanarak bir kısım piyasadan çekilmiştir. NSAİİ'lere bağlı ülser riskinin artmasında siklooksijenaz inhibisyonunun yanı sıra, topikal etkilerinin de rolü (iyonik tuzaklanma ve prostaglandin inhibisyonu) vardır.

NSAİİ'lerle HP ilişkisi:

- 1) NSAİİ gastriti ve HP gastriti ayrı antitelerdir.
- 2) Ülserogeneizde NSAİİ ve HP bağımsız iki risk faktörüdür .
- 3) Ülsere bağlı kanama gibi komplikasyonların gelişiminde de NSAİİ ve HP bağımsız olarak rol oynamaktadır.

NSAİİ kullanımı öncesi HP eradikasyonu uygulanması yüksek riskli hastalara önerilmektedir. NSAİİ ye bağlı ülseri olan hastalarda HP saptanırsa eradike edilmelidir.

Stres ülserleri:

Ağır fizyolojik stres gastroduodenal mukozanın peptik zedelenmesine yol açabilmektedir. Solunum yetmezliği, koagulopati, sepsis, şok, travma, kuadripleji, ağır yanıklar, kafa travması, beyin cerrahisi, multiorgan yetmezliği, akut böbrek

yetmezliği ve sirozda strese bağlı lezyonlar oluşabilir. Bu lezyonlar tipik olarak mide proksimalinde akut yzeyel erozyonlarla karakterizedir. Histolojik olarak NSAİİ lerin neden olduğu antrum ve korpus lezyonlarına benzerlik gsterir, fakat daha fazla konjesyon ve kanama izlenir. HP'ye bağlı kronik zedelenmeden ise farklıdır, yani inflamasyon yok veya minimaldir. Bu nedenlerle bazı yayınlarda strese bağlı zedelenme "hemorajik ve eroziv gastropatilerin" bir alt grubu olarak tanımlanmaktadır. Halbuki strese bağlı zedelenme, tipik yzeyel erozyonların yanı sıra, kanama, perforasyon gibi komplikasyonlara yol ačan derin lserlerde neden olmaktadır. SSS (santral sinir sistemi) hasarı genellikle duodenum veya midede derin bir lser (Cushing lseri) neden olurken, termal hasara bağlı lezyonlar (Curling lseri), morfolojik olarak genellikle sık g rülen strese bağlı lezyonlara benzerlik gsterirler. Stres lserlerinin insidansı ve morbiditesi son 30 yılda, yoğun bakım unitelerindeki gelişmeye paralel olarak, önemli ölçüde azalmıştır. Klinik olarak önemli kanama riski %1.5 olup, solunum yetmezliği veya koagülopati olanlarda risk %3.7'ye çıkmaktadır. Fakat stres lserlerine bağlı kanamaların mortalitesi halen %40-75 gibi yüksek oranlardadır ve ölüm sıklıkla kanamaya değil alta yatan hastalığa bağlıdır. Strese bağlı lezyonların patogenezinde çok sayıda faktör birlikte rol oynamaktadır. Aşırı asit salınımı, normal koruyucu mekanizmaların bozulması, mukozal kan akımında azalma ve salgılanan çeşitli mediyatörler, erozyon, lserasyon ve kanama ile karakterize bu süreçte en önemli faktörlerdir.

Diğer faktörler:

**Sigara:** Sigara içilmesi lser gelişme riskini ve rekürrensi arttırmakta, lser iyileşmesini geciktirmektedir.

**Alkol:** Yüksek konsantrasyonda alkol alımı mukozal kanamalara neden olmaktadır. Fakat bu akut etkinin gastrit veya lser gelişimine yol açtığına dair kanıt yoktur. Düşük konsantrasyonda (%1-4) asit sekresyonu artmakta, yüksek konsantrasyonda ise değişmemekte veya azalmaktadır. Kronik düşük doz alkol alımının, endojen prostaglandinleri ve gastrik antioksidanları arttırarak "adaptif sitoproteksiyon"a neden olduğu ve alkole bağlı olası hasarın engellendiği

sanılmaktadır. Ayrıca bu yolla HP enfeksiyon riskini azalttığı öne sürülmüştür. Sonuç olarak, alkolün peptik ülser patogenezinde ancak zayıf bir etken olduğu söylenebilir.

**Çay ve kahve:** Kahve içerdiği kafeinden bağımsız olarak, asit ve gastrin sekresyonunu artırır. Kahve reflüyü arttırmakta ve non-ülser dispepsili hastalarda, ülsörlilere göre daha sık semptomaya yol açmaktadır. Kahve içilmesinin ülser için risk faktörü olmadığı kabul edilmektedir. Çay için de benzer görüşler geçerlidir.

**Beslenme alışkanlıkları:** Biberli ve baharatlı besinlerin bazı kişilerde dispeptik yakınmalara yol açtığı bilinmektedir. Aşırı miktarda biber alımının geçici mukozal erozyonlar yaptığı gösterilmiştir, fakat ülserle neden olduklarına ait kanıt yoktur. Konserve gıdalarda, lipid peroksidasyonu gelişmesiyle, antioksidan maddelerin yerini sitotoksik ülserojen maddelerin aldığı öne sürülmektedir. Sebze tüketiminin ülser riskini azalttığı saptanması da bu görüşü destekler niteliktedir.

**Sistemik hastalıklar:** Zollinger Ellison sendromu (peptik ülserin < %1 nedeni), mastositoz, miyeloproliferatif hastalıklar ve primer hiperparatiroidide hiperasidite nedeniyle ülser riski artar. Kronik akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek hastalıklarında ülser sıklığı artmakla birlikte patogenez açık değildir.

**Psikolojik stres:** Bu konudaki çalışmalar çelişkili sonuçlar vermekle birlikte, psikolojik stresin, multifaktöryel bir süreç olan ülser patogenezinde, henüz özellikler tam olarak ortaya konmamış bir hasta grubunda rol oynayabileceği kabul edilmektedir.

**Genetik faktörler:** Peptik ülser patogenezinde genetik faktörlerin oynadığı rol; aile içi kümeleşme, kan grubu çalışmaları ve ikiz çalışmalarına dayanmaktadır. Duodenal ülserli hastaların %20-50'sinin ailesinde duodenal ülser öyküsü vardır. Peptik ülser sıklığı hastaların birinci derece yakınlarında, genel popülasyona göre 2-3 kat yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde, peptik ülser konkordansının çift yumurta ikizlerine göre yüksek olması da genetik etkenler lehine bir bulgudur. Ayrıca, kan

grubu 0 olanlarda ülser riskinin arttığı saptanmıştır. Peptik ülserin görüldüğü bazı nadir sendromlar (Zollinger-Ellison, MEN-I, Newhouser sendromu...) olmakla birlikte, ortak görüş, genetik etkenlerin polijenik kalıtım yoluyla rol oynadığı yönündedir.

## **KLİNİK BULGULAR**

Peptik ülser hastalığının en sık presentasyonu epigastrik ağrının ön planda olduğu dispeptik yakınmalardır. Hastaların az bir kısmı (özellikle NSAİİ kullanan grup) ise kanama, perforasyon gibi komplikasyonlara ait bulgularla kliniğe başvururlar.

Duodenal ülser ağrısı yanma, kazınma şeklinde, yemek ve antiasitle geçen bir ağrıdır. Ağrının gün boyunca özellikle açken tekrarladığı (ritmisite) ve bazı hastalarda ilkbahar-sonbaharda tekrarladığı (periodisite) görülür. Epigastrik ağrı duodenal ülserlerde yemeklerden iki saat sonra, gastrik ülserlerde daha erken başlar. Duodenal ülserli hastaların 2/3'ünde, gastrik ülserli hastaların ise 1/3'ünde gece uykudan uyandıran ağrı öyküsü vardır. Gastrik ülserli hastaların yarısında iştahsızlık ve kilo kaybı da vardır. Bu nedenle benign veya malign gastrik ülser ayırımı öykü ile yapılamaz. Ayrıca ülser ağrısı sürekli ve özellikle sırta yayılan bir karakter kazanırsa penetrasyon akla gelmelidir.

Bazen kavram kargaşası yaratan bir konu ise epigastrik ağrı ve dispepsi ilişkisidir. Tanı olarak dispepsi; epigastrik ağrı da dahil, hazımsızlık, şişkinlik, yanma, kazınma, bulantı, erken doyma gibi üst abdomen semptomlarının bir veya birden fazlasını içeren kronik rahatsızlık hissidir. Ülserli hastalarda çoğunlukla epigastrik ağrı ve/veya dispepsinin diğer semptomları izlenir. Buna karşın, dispepsili hastaların sadece %20 sinde neden peptik ülserdir. %50'sinden fazlasında peptik ülser, reflü, kanser gibi organik bir patoloji saptanamaz (fonksiyonel = non-ülser dispepsi).



Peptik ülserin özgül bir fizik muayene bulgusu yoktur, hafif bir epigastrik hassasiyet olabilir. Komplike olgularda gaitada gizli kan pozitifliği, hematemez/melena gibi kanama bulguları veya perforasyona, obstruksiyona ait bulgular saptanır.

## TANI

Rutin laboratuvar testleri:

Komplikasyonsuz peptik ülserde hemogram, biyokimya, sedimentasyon testleri normaldir. Komplikasyon geliştiğinde veya altta yatan ülser nedenine bağlı olarak veya ülser şeklindeki kanser/lenfomalarda, anemi, sedimentasyon artışı, gaitada gizli kan pozitifliği, hiperkalsemi gibi laboratuvar bozuklukları saptanabilir.

*Helicobacter pylori*nin tanısı:

HP enfeksiyonunun tanısında kullanılan metodlar endoskopi gerektirmelerine göre invaziv ve invaziv olmayan iki ana gruba ayrılmaktadır. İnvaziv testlerden üreaz testi çok sık kullanılmakta, gastrit tipi ve derecesi belirlenmek istenirse ayrı bir biyopsi örneğinden histopatolojik inceleme de yapılmaktadır. Kültür daha az uygulanan bir yöntem olup, eradikasyon tedavisinin başarısız olduğu durumlarda, antibiyotiğe dirençli şuşların olduğu bölgelerde, antibiyotik duyarlılığı hakkında bilgi verir. PCR ise yeni bir yöntem olup, henüz rutin kullanımda değildir invaziv testlerin duyarlılıkları %90'ın üzerinde olup özgüllüğü en yüksek test ise kültürdür. Non-invaziv testlerden seroloji özellikle toplum taramalarında ve risk faktörü olmayan genç dispeptik hastalarda HP tanısı için pratik bir testtir. Fakat aktif enfeksiyonu, eşlik eden patolojileri göstermez. Tedavi sonrası antikor titreleri 6 aydan sonra azaldığı için, eradikasyon takibinde de yararı yoktur. Üre nefes testi, HP tanısında tedavi öncesi ve sonrası yüksek duyarlılığı (>%95) nedeniyle ideal testtir. Fakat pahalı oluşu ve ülkemiz şartlarında çok az merkezde bulunması dezavantajlarıdır. Gaita, idrar ve tükürükte HP araştırması yakın gelecekte yaygınlaşacak yöntemler gibi görünmektedir.

Ülkemizin şartları düşünüldüğünde, peptik ülserli bir hastanın tedavisinin eksik kalmaması için, HP testleri yapılamayan şartlarda HP pozitif kabul edilip eradikasyon tedavisi verilebilir.

#### Peptik ülserin tanısı:

Peptik ülser tanısında kontrastlı radyolojik incelemeler ucuz, kolay, fakat duyarlılığı düşük; endoskopi ise pahalı, nisbeten zor ama daha kesin sonuç vericidir (altın standart tanı yöntemi). Tek kontrastlı grafilerin ülser tanısında duyarlılığı %60-80, çift kontrastlı grafilerin ise %80-90'dır. Ülkemizde çift kontrastlı grafiler çok az merkezde yapılmaktadır. Dolayısıyla ülser düşünülen hastada ilk seçenek endoskopi olmalı, endoskopi imkanı yoksa kontrastlı grafi çekilmelidir. Kontrastlı grafide duodenal ülser saptanan hastalarda, HP varlığını üre nefes testi veya seroloji gibi non invaziv bir testle saptamak yeterlidir. Duodenal ülser, biyopsi gerektirmez çünkü malignite oranı çok düşük/yok kabul edilir. Nadiren Crohn hastalığı, lenfoma, AIDS gibi hastalıklara bağlı ülsere duodenal lezyon olabilir. Bu nedenlerle, tedaviye yanıtız duodenal ülser olursa veya komplikasyonlu duodenal ülselerde kesin tanı ve tedavi planı için endoskopi gerekir. Buna karşın grafide benign peptik ülser diye rapor edilmiş gastrik lezyonların %5'inin sonradan maligniteye bağlı olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tüm gastrik ülselerde biyopsi almak suretiyle malignite ekartasyonu için, endoskopik inceleme yapılmalıdır.

Benign ülselerde (peptik ülser) tipik bulgu, baryum takıntısı şeklinde lümen dışına taşan dolma fazlalığıdır (= ülser nişi veya krateri). Ülser etrafındaki inflamasyon nedeniyle kalınlaşmış foldlar, düzgün ve simetrik bir şekilde ülser nişine kadar yaklaşır. Ayrıca ülser nişinin hemen üzerinde radyolüsen bir çizgi (Hampton çizgisi) izlenebilir. Aksine malign ülselerde, düzensiz baryum takıntıları, ülser etrafındaki foldların malign infiltrasyona bağlı asimetrik kalınlaşması ve ülser nişine ulaşmadan ani kesilmeleri izlenir.

Endoskopik olarak peptik ülseler genellikle yuvarlak veya oval olup sağlam mukozadan keskin bir hatla ayrılmıştır. Bunun dışında irregüler, lineer, yamalı ve

karışık formlarda da olabilirler. Tabanı beyaz, gri beyaz veya sarı beyaz renktedir. Peptik ülserin kenarı tabandan hafif kalkık ve düzenli olup, çevresinde eritemli bir halo vardır. Ülser iyileşmesi periferden başladığı için, rejeneratif epitele bağlı olarak kırmızı bir halo şeklindedir. Buna karşın malign ülserlerin kenarları düzensiz, etrafındaki foldlar malign infiltrasyona bağlı kalınlaşmış, nodüler ve asimetrik görünümündedir. Malign ülser olarak tanımlanan lezyonlar çoğunlukla erken evre mide adenokanseri veya lenfomalardır. Özetlenen endoskopik kriterler benign (peptik) ülseri, maligniteye bağlı ülserden ayırmada yeterli değildir. Midedeki her ülserle lezyondan mutlaka biyopsi alınarak malignite ekarte edilmelidir.

Mide doğru biyopsi yerleri ülserleri, antrum ve küçük kurvatürde en sık olmak üzere midenin her tarafında yerleşebilir. Mide ülserlerinin %45'i 1 cm'den küçük, %45'i 1-3 cm arası, %10'u ise 3 cm'den büyüktür.

Mide ülserleri, işlem sırasında yeterli hava verilmezse, hipertrofik gastrik foldlar varsa, midede aşırı sekresyon, yemek, kanama veya pıhtı varsa, aşırı peristalsis varsa, hasta işlemi tolere edemezse, kardiyada, fundusta ve hiyatal herni kesesinde ülser (Cameron ülseri) varsa veya endoskopist tecrübesizse atlanabilir. Bu nedenle dikkatli bir şekilde, uygun teknikler kullanılarak endoskopi yapılmalı, gerektiğinde sedasyon yapılmalı, Hiyosin-N-butilbromür gibi antiperistaltik ilaçlar kullanılmalıdır.

Duodenum ülserleri ise en sık pilor kanalından hemen sonraki ilk 2 cm'de yerleşirler (duodenal bulbusta). En sık ön duvarda (%30-55), daha sonra sırasıyla arka (%25-40), alt (%7-10) ve üst (%3-5) duvarda izlenirken, % 8'de bulbus apeksinde ülser vardır. Duodenal ülserlerin %75' i 1 cm den küçük %25'i 1-2 cm arası ve %5'i 2 cm'den büyüktür. Tecrübesiz endoskopistler özellikle arka ve alt duvardaki ve pilor kanalındaki ülserleri atlayabilirler.

Derin ve yetersiz tedavi almış ülserler iyileşirken aşırı skar dokusu oluşturarak; pilor, bulbus ve duodenumda deformitelere, psödodivertikül oluşumuna ve bulbus kısalmasına yol açabilir. Özellikle bu hastalarda gelişebilecek yeni ülser

veya erozyonlar ancak endoskopik yolla teşhis edilebilir. Klasik bilgi olarak, ülserlerde ilaçsız iyileşme haftada 1-4 mm olup, ilaçlarla bu süreç hızlandırılır.

Peptik ülser endoskopisinde biyopsi alınan bölge son derece önemlidir. Endoskopik biyopsiler ülserin santralindeki nekrotik eksudadan alınırsa, patoloji sonucu "Nekrotik eksuda" olacaktır. Aktif dönemden rejeneratif döneme geçmekte olan ülserlerde, eksuda altındaki granülasyon dokusundan biyopsi alınmışsa, patoloji sonucu "Ülser tabanı-İltihabi granülasyon dokusu" olacaktır. Eğer ülser çevresindeki mukozadan biyopsi alınmışsa, patoloji sonucu "Kronik aktif gastrit, rejeneratif değişiklikler" olacaktır. Endoskopik biyopsilerin nereden alınacağı endoskopistin primer sorumlu olduğu konudur. Özellikle mide ülserlerinde, ülser görünümlü adenokanserlerin ve lenfomaların tanısı için "ülser tabanı ile kenarının birleştiği bölgelerden" en az 6 adet biyopsi alınmalıdır.

## **TEDAVİ**

Peptik ülserli hastalarda tedavi planlanırken öncelikle şu gruplardan hangisine girdiği belirlenmelidir:

1. HP pozitif duodenal veya gastrik ülser
2. NSAİİ'ye bağlı duodenal veya gastrik ülser
3. HP ve NSAİİ'ye bağlı olmayan ülserler (non-HP, non-NSAİİ ülser) ve di-rençli ülserler
4. İdame tedavisi

Peptik ülser hastalığında tedavinin prensipleri ise şunlardır (Ülser tipine göre tedavi yaklaşımı Tablo-22, 23'de verilmiştir).

- Genel önlemler
- HP enfeksiyonu varsa eradike edilmesi
- NSAİİ kullanımının mutlaka sorgulanması (ilacın kesilmesi /daha az toksik ajanla veya COX-2 selektif ilaçla değiştirilmesi)
- Asit azaltıcı ve/veya mukoza koruyucu ilaçların kullanılması
- İdame tedavisine gerek olup olmadığının belirlenmesi
- Nadir ülserlerde spesifik tedavi (Zollinger Ellison sendromu gibi).

Genel önlemler:

Ülser tedavisinde diyetin etkisi gösterilememiştir. Geleneksel sıkı diyet önerilerinin günümüzde yeri yoktur; Sadece, dismotilite semptomları (gaz-şişkinlik gibi) belirgin olanlarda rahatsız edici gıdaların alınmaması; reflü semptomları olanlarda ise acı, ekşi, turuncgiller, soğan, alkol, kahve gibi gıdaların kesilmesi önerilir. Süt, içerdiği peptidler ve kalsiyum nedeniyle asit salgısını artırdığı için, süt içimi azaltılmalıdır. Asit sekresyonunu uyardığı için uzun süre aç kalınmaması, sık sık yemek yenmemesi, gece yatmadan bir şeyler atıştırılmaması, özetle düzenli üç öğün yemek yemesi önerilebilir. Sigara, ülserin oluşmasında, devam etmesinde ve nüksünde bir risk faktörüdür. Sigaranın bırakılması mutlaka her hastaya ısrarla önerilmelidir.

**Tablo-22.** Peptik ülserde tedavi algoritması

	<b>DUODENAL ÜLSER</b> NSAİİ kes veya değiştir Asit süpresyonu 4 haftaya tamamlanır (PPI veya H2RA) Komplike ülser değilse endoskopik kontrol gerekmez	<b>GASTRİK ÜLSER</b> NSAİİ kes veya değiştir Asit süpresyonu 8 haftaya tamamlanır (PPI veya H2RA) Tedavi öncesi ve sonrası mutlaka endoskopik biyopsi ile kontrol gerekir
<b>HP negatif</b>		
<b>HP pozitif</b>	<b>7-14 gün HP eradikasyonu</b> Asit süpresyonu 4 haftaya tamamlanır (PPI veya H2RA) HP eradikasyonunun kontrolü yapılmalıdır. Komplike ülser değilse endoskopik kontrol gerekmez	<b>7-14 gün HP eradikasyonu</b> Asit süpresyonu 8 haftaya tamamlanır (PPI veya H2RA) HP eradikasyonunun kontrolü yapılmalıdır. Tedavi öncesi ve sonrası mutlaka endoskopik biyopsi ile kontrol gerekir.
<b>ÜLSER İYİLEŞTİ - idame tedavisi*</b> <b>ÜLSER İYİLEŞMEDİ- Tablo 23'e göre yaklaşım</b>		

\*Komplikasyonsuz duodenal veya gastrik ülser için idame tedavisi gerekmez, komplikasyonlu ülserlerde 6-12 ay günde tek doz PPI veya H2RA ile idame yapılır.

**Tablo -23.** HP ve NSAİİ'ye bağlı olmayan ülserlerde ve dirençli ülserlere yaklaşım

<b>Neden</b>	<b>Yaklaşım</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• HP gerçekten yok mu?</li><li>• NSAİİ kullanıyor mu?</li><li>• Ülser tedavisine uymuş mu?</li><li>• Ülser tedavisini yeterli süre/dozda almış mı?</li><li>• Sigara içiyor mu?</li><li>• Asit hipersekresyonu mu var?</li><li>• Gerçekten peptik ülser mi?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-En az testle HP durumu kontrol edilir.</li><li>-Dikkatle sorgulanmalı</li><li>-Serum salisilat düzeyi bakılabilir.</li><li>-Dikkatle sorgulanmalı.</li><li>-H2RA kullanmışsa, PPI'ye geçilir</li><li>-&gt;2 cm ülserlerde 12 haftaya kadar tedavi uzatılabilir.</li><li>-Hiç değilse tedavi süresince kesilmeli.</li><li>-Zollinger Ellison sendromu, hiperparatiroidi vb araştırılır.</li><li>-Primer veya metastatik kansere bağlı ülser, Crohn, CMV ülseri gibi peptik olmayan ülser nedenleri araştırılır.</li></ul>

### **Helikobakter pilori eradikasyon tedavisi:**

HP eradikasyonunun kontrolü, tedavi bitiminde 4-6 hafta sonra yapılır ve bunun için en iyi test üre- nefes testidir. Fakat her yerde yoktur ve pahalıdır. Serolojik titreler eradikasyon sağlansa bile 6-12 ayda düştüğü için bu amaçla kullanılmaz. Komplikasyonsuz duodenal ülserlerde rutin endoskopik kontrol önerilmez, bu hastalarda üre nefes testi imkanı yoksa, gaita antijen testi kullanılabilir. Gaita antijen testinin yakın zamanda rutine girmesi beklenmektedir. Komplikasyonlu peptik ülser ve gastrik ülserde zaten endoskopi kontrolü gerektiği için, bu esnada üreaz testi veya patoloji ile HP kontrolü de yapılır.

#### **Asit azaltıcı ilaçlar:**

##### **1- Histamin-2 reseptör antagonistleri (H2RA) Farmakoloji ve etki mekanizması:**

H2RA parietal hücrelerdeki H2 reseptörlerini bloke ederek asit salınımını azaltırlar. Bu yolla asit salınımına hem histaminin direkt etkisini, hem de histaminin gastrin ve asetilkolin ile uyarılmış sinerjistik etkisini engellerler. İlk çıkan H2RA (burimamid, metiamid, simetidin) histamin gibi imidazol halkasına sahipken, daha sonra geliştirilenler (ranitidin, famotidin, nizatidin) beşli halka (furan ve tiazol) içerirler. Kullanılan H2RA'nin göreceli etkinlikleri şöyledir: famotidin> ranitidin=nizatidin> simetidin.

#### **Emilim, dağılım ve atılım:**

Oral yolla alınan simetidin, ranitidin ve famotidin biyoyararlanımı %40-50 iken, nizatidin karaciğerde ilk geçiş metabolizması çok az olduğu için %95-100'dür. Emilimleri antiasit veya sukralfatla birlikte alındıklarında %10-30 azalırken, yemekten etkilenmez. Serum tepe düzeylerine 1-3.5 saatte ulaşırlar ve yarı ömürleri 1-4 saat arasındadır. Asit inhibisyonu süresi 6-12 saattir. Bu ilaçların hepsi de kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer ve anne sütüne salınırlar. Karaciğer ve böbrekte metabolize edilerek atılırlar. Simetidin, ranitidin ve famotidin biyoyararlanımı karaciğerde ilk geçişten sonra %30-60 azalır. Fakat intravenöz uygulandıklarında

biyoyararlanım %100'e ulaşır. Oral alınan ilacın %25-50'si (nizatidinin %70'i), intravenöz alındığında ise %65-85'i idrarla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltmak gerekirken, karaciğer yetmezliğinde gerek yoktur.

#### Etkinlik:

H2RA ile iyileşme oranı, duodenal ülserlerde 4-6 haftada %80, gastrik ülserlerde 4-6 haftada %60.8 oranındadır. Peptik ülser tedavisinde H2RA ilaçların gece yatmadan önce tek doz verilmesi ile günde iki doz verilmesi arasında etkinlik açısından fark yoktur. Bu nedenle gece tek doz uygulama tedaviye uyum bakımından daha pratiktir.

#### Yan etkiler:

Bu grup ilaçların jinekomasti ve impotans (simetidine bağlı antiandrojenik etkilerdir, diğerlerinde görülmez), geçici transaminaz artışları, diyare, bulantı, kusma, deri döküntüleri, kaşıntı, halsizlik, baş ağrısı, lökopeni, kabızlık ve adale ağrısı gibi %4'ten daha az oranda görülen yan etkileri vardır. Ayrıca ilacın böbrek tübüllerinden sekresyonuna bağlı hafif serum kreatinin artışları olabilir, önemi yoktur. Yaşlı hastalarda intravenöz bolus uygulamanın kardiyak aritmi ve hipotansiyon riski vardır, dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında teofilin, warfarin ve fenitoinin serum düzeyleri artabilir.

## 2- Proton pompa inhibitörleri:

#### Farmakoloji ve etki mekanizmaları:

Bu ilaçlar benzimidazol türevleri olup omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol olmak üzere 5 formu vardır. Parietal hücrelerdeki proton pompalarına ( $H^+-K^+$  ATPase) kovalent bağlanarak, irreversibl olarak inhibe ederler. PPI'ler ön ilaçlardır, emildikten sonra dolaşım ile parietal hücrelere ulaşır ve lüminal yüzeyinde konsantre olurlar. Burada asit sayesinde sulfenamid forma çevrilip aktifleşirler, proton pompalarının sistein rezidülerine bağlanırlar. Bu bağlanma, kovalent disülfid bağlanma şeklinde ve irreversibl inhibisyona yol açar. Bu

inhibisyonun derecesi PPI'nin serum düzeyine, parietal hücrede birikebilme kabiliyetine ve aktif proton pompa sayısına bağlıdır. Parietal hücre içindeki aktiveşmeleri asite bağımlı olduğu için, aktif asit salgılayan proton pompaları tercih ederler. Açlık döneminde pompaların sadece %5'i, yemek sonrası ise %70'i aktiftir; bu yüzden hemen kahvaltudan önce alındıklarında etkinlikleri en fazladır.

#### Emilim, dağılım ve atılım:

Oral emilimleri iyidir, fakat mide asidiyle inaktive olan zayıf bazlar oldukları için, preparatları enterik kaplı, geç salınımlı kapsüller şeklindedir. Emilimleri antiasitten veya yemekten belirgin etkilenmez, fakat yukarıda anlatılan nedenlerle aç karnına alınmaları gereklidir. Serum tepe düzeylerine 2-5 saat içinde ulaşırlar. Yarı ömürleri 2 saatten kısa, fakat asit ihhibisyonun süresi 24-72 saattir. Karaciğerde sitokrom P-450 enzim sisteminde metabolize edilirler ve inaktif metabolitleri idrarla atılır. Karaciğer veya böbrek hastalıklarında bile genellikle doz azaltılması önerilmez, güvenilir ilaçlardır. Son çalışmalarda, günde 2 doz PPI alan hastaların %70' inde gece 1 saat kadar pH'nın 4 altına düştüğü görülmüştür (nocturnal acid breakthrough). Bu durum ülser iyileşmesinde sorun oluşturmaz fakat reflülü hastalarda yatmadan önce alınan H2RA ile önlenabilir.

#### Etkinlik:

En güçlü asit inhibitörleridir. PPI ile iyileşme oranı, duodenal ülserlerde 4-8 haftada %80-100; gastrik ülserlerde 4-8 haftada %70-85 oranındadır. Etkinlik açısından aralarında anlamlı bir fark yoktur.

#### Yan etkiler:

En sık yan etkileri baş ağrısı ve ishaldir. Bunun dışında özellikle kronik kullanımda önem kazanan, literatürde halen yoğun tartışılan ortak fikir oluşmamış yan etkileri ise şunlardır:

- Hipergastrinemiye bağlı yan etkiler: Kronik PPI kullanımı bazı hayvanlarda, hipergastrinemi, enterokromaffin hücre hiperplazisi ve



sonuçta karsinoid tümör gelişimine yol açmaktadır. İnsanlarda 5-10 yılı aşan kullanımlarda bile, hipergastrinemi ve enterokromaffin hücre hiperplazisi gelişmesine rağmen, tümör gelişimi bildirilmemiştir, dolayısıyla güvenilir ilaçlar oldukları genel kabul görmüştür. Hipergastrinemiye bağlı uzun vadede ortaya çıkan diğer komplikasyon midede fundik gland tipi veya hiperplastik poliplerdir. Bir çalışmada %7 oranında saptanan polip oluşumu, midenin proksimalinde, çok sayıda, 1 cm'den küçük ve sesil poliplerle karakterizedir. Bu tür poliplerin uzun dönem izlemelerine ait veri yoktur.

- HP gastriti olanlarda atrofik gastrit riskinin artması: PPI'ye bağlı asit azalmasının, normalde antrumda yoğun bulunan HP'nin, korpusa ve fundusa göçüne ve bu bölgelerde atrofik gastrite neden olduğu öne sürülmektedir . Fakat bu iddia henüz geçerlilik kazanmamıştır. Şu aşamada PPI başlanacak hastalara atrofik gastriti önlemek amaçlı, rutin HP testi ve tedavisi önerilmez.
- Bakteriyel aşırı çoğalma: PPI veya H2RA kullanımı sonrası bakteriyel aşırı çoğalma gelişebilmekle birlikte klinik önemi yoktur.
- Enterik enfeksiyon riski: PPI kullanımı ile Salmonella, Shigella ve Vibrio cholera'ya bağlı enfeksiyon riski az da olsa artmakla birlikte, klinik önemi tartışmalıdır.
- Mineral ve vitaminlerin emilimi: Hipo veya aklorhidriye bağlı olarak, diyetten kobalamin serbestleşmesi azaldığı için, serum B12 düzeyleri azalabilir. Mg, Ca, P, Zn ve demir emiliminde önemli bir bozukluk olmaz.

Tolerans ve rebound asit sekresyonu:

İlaçlarla asitin azaltılması bir süre sonra hipergastrinemi, enterokromaffin hücre hiperplazisi ve bu hücrelerden aşırı histamin salınmasına yol açar. H2RA histaminle yarışarak H-2 reseptörlerini bloke ettiği için etkilerine tolerans gelişir ve rebound asit sekresyonu olur. PPI en son step olan proton pompasına kovalent bağlandığı için tolerans gelişmez. 1 aya kadar PPI kullanımının rebound hipersekresyon yapmadığı, fakat 3 aydan uzun kullanımlarda bu etkinin olduğu

açıklanmıştır. Bu nedenle uzun süreli PPI kullanımında rebound hipersekresyon riski nedeniyle ilaç aniden kesilmemelidir.

### 3- Antikolinergik İlaçlar

Bazal ve yemekle uyarılmış asit sekresyonunu %50 azaltırlar. H2RA ve PPI'ye göre etkinlikleri belirgin olarak düşüktür. Atropin gibi nonselektif olanlar ciddi yan etkileri nedeniyle (bulanık görme, idrar retansiyonu), pirenzepin gibi selektif olanlarda etkinliği yetersiz olduğu için ülser tedavisinde kullanılmazlar.

### 4- Mukoza koruyucu ilaçlar

#### Antiasitler:

Magnezyum hidroksit, alüminyum hidroksit ve kalsiyum karbonat'ın tek veya kombine halde bulunduğu ilaçlardır. Başlıca etkiler olarak; mide asiti (HCl) ile reaksiyona girip tuz ve su oluşturarak asiti nötralize ederler, peptik aktiviteyi azaltırlar, safra tuzlarını bağlarlar (nötralizan ve adsorban etki). Ayrıca ülserin yüzeyine yapışırlar (demülsan etki), lümendeki proteinleri çökeltirler (astrenjan etki), prostaglandinleri, büyüme faktörlerini ve anjiyogenezi arttırarak (mukoza koruyucu etki) gösterirler. Ülser tedavi edici dozları (günde 7 kez yemeklerden 1-3 saat sonra ve gece yatmadan, 2-3 ay) hasta uyumunu belirgin azaltır ve sık olarak komplikasyonlara yol açar. Bu nedenle günümüzde primer tedavi amacıyla değil, etkileri hemen başladığı için semptomatik amaçla kullanılırlar. Antiasitler ucuz ve rahat ulaşılan ilaçlar olduğu için hastalar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (muhtemelen ülser için yetersiz doz ve sürede). En sık yan etkileri alüminyum içerenlerde kabızlık, magnezyum içerenlerde ishal, kalsiyum içerenlerde ise sıvı-elektrolit bozuklukları ve muhtemel asit reboundudur. Bu yan etkiler yüksek dozlarda belirgindir, bu nedenle piyasada düşük doz kombine preparatlardan çok sayıda mevcuttur.

Sukralfat:

Sukroz sülfatın bazik bir alüminyum tuzudur. Ülser tabanındaki proteinlerle birleşerek alüminyum-protein bileşikleri yapar ve böylece bir örtü oluşturarak hasarlı bölgeyi asit, pepsin, safra asitleri, NSAİİ gibi agresif faktörlerden korur. Ayrıca, endojen prostaglandin sentezini arttırmakta ve toksik radikalleri uzaklaştırmaktadır. Parietal hücrelere etkisi yoktur ve yalnız lokal etkili bir maddedir. Gastrointestinal emilimi %1'in altındadır, dolayısıyla sistemik yan etkileri yoktur. Mide ve duodenum ülseri tedavisinde günde 4x1 gram veya 2x2 gram dozlarda verilen sukralfatın etkinliği H2RA ilaçlara benzerdir. En sık yan etkisi kabızlıktır.

Prostaglandinler:

Misoprostol (PGE1 analogu) ve Enprostil (PGE2 analogu), asit inhibisyonunun yanısıra, bikarbonat ve mukus salgısını, mukoza kan akımını ve surfaktanların üretimini artırır. Tedavi edici dozlarda (600-800 mcg/gün), çok sık gastrointestinal irritasyon, gaz ve ishal yaparlar, ayrıca maliyetleri pahalıdır. Bu nedenle sık kullanım alanı bulamamışlardır. Rutin pratikte NSAİİ'lere bağlı gastrik ülser gelişimini önlemek için kullanımları kabul görmüştür. Fakat bu endikasyonda bile proton pompa inhibitörlerine etkinlik açısından belirgin üstünlükleri yoktur. Düşük riski nedeniyle hamilelerde kullanımları kontrendikedir.

Kolloidal bizmut bileşikleri:

Kolloidal bizmut ülser tabanındaki proteinlerle birleşerek, bizmut-proteinat bileşimini oluşturur. Bu bileşik ülser tabanına yapışarak, asit-pepsin gibi agresif faktörlerden hasarlı bölgeyi korur. Ayrıca HP üzerine bakterisidal etkisi de vardır. Ülser tedavisinde kolloidal bizmut subsitratın 300 mg'lık tabletleri yemeklerden 30 dakika önce ve yatarken olmak üzere günde 4x300 mg dozunda kullanılır. Gaitayı siyaha boyarlar.

## PEPTİK ÜLSER HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI

Peptik ülserin komplikasyonları kanama, perforasyon, obstrüksiyon, penetrasyon ve fistül'dür. En sık komplikasyon kanamadır.

### **Kanama**

1-Tanımlar: Treitz ligamentinin proksimalinden olan kanamalar üst, distalinden olan kanamalar ise alt gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları olarak tanımlanır. Peptik ülser başta olmak üzere (%50), hemorajik/erozif gastropatiler ve özofagus varis kanamaları en sık üst GİS kanama nedenleridir. Son 20 yılda terapötik endoskopi, girişimsel radyoloji ve farmakolojik tedavi alanlarındaki gelişmeler GİS kanamalara bağlı mortalite, tekrar kanama ve cerrahi gereksiniminde azalmaya neden olmuştur. Fakat bütün bu gelişmelere rağmen, peptik ülser kanamalarına bağlı mortalite, yaşlılarda daha fazla olmak üzere ortalama %10 gibi yüksek oranlardadır.

Hematemez, ağız yoluyla gelen üst GİS kökenli kanamayı tanımlar. Ağız yoluyla gelen akciğer ve hava yolları kökenli kanamalar (hemoptizi) ve diş, diş eti, burun, orofarinks ve nazofarinks kökenli diğer kanamalar bu tanımın dışındadır. Hematemez, kırmızı renkli taze kan şeklinde veya sıklıkla olduğu gibi kanın mide asidi ile temas sonucunda hemoglobinin hematine dönüşmesiyle, koyu kahverengi "kahve telvesi" şeklinde olabilir. Yine kanayan lezyonun özelliğine, lokalizasyonuna ve şiddetine bağlı olarak az veya çok olabilir. Melena, siyah renkli, pis kokulu, cıvık ve yapışkan karakterli gaitayı tanımlar. Aktif kömür, demir veya bizmut içeren ilaçların alınmasında da gaita siyah olabilir, fakat bu durumlarda melenanın diğer özellikleri yoktur. Hematokezya, rektal yoldan taze kırmızı kan gelmesidir. Hafif hematokezya (genellikle gaitaya karışık, az miktarda taze kan) anorektal hastalıklara bağlı iken, ağır hematokezya %80-90 alt GİS kökenli (divertikül, anjiyodisplazi), %10-20 ise masif bir üst GİS kanamaya bağlıdır.

2-Klinik prezentasyon: Peptik ülser kanaması olan bir hasta aşağıda belirtilen klinik tablolarla başvurabilir. Bunlardan ilk dördü akut durumlar iken, gizli veya

okkült kanama kronik bir durum olup, anemi ve/veya gaitada gizli kan pozitifliği ile karakterizedir:

- Hematemez
- Melena
- Hematokezya
- Kan kaybına ait bulgularla başvuru (hipotansiyon, senkop, anjina, şok...)
- Gizli kanama

Kanamanın miktarı, hızı, eşlik eden önemli hastalık ve yaş gibi faktörlere bağlı olarak hasta stabil halde başvurabilir veya başkaları tarafından şok, ensefalopati gibi ağır durumda getirilebilir. Örneğin, kronik hastalığı olmayan, genç bir hasta hemoglobinde 3-4 gr/dl düşmeye yol açmış bir kanamada, sadece hematemez ve/veya melena şikayetleri ile başvurabilirken; yaşlı koroner arter hastası olan bir hasta kalp yetmezliği, şok gibi ağır tablolarda yakınları tarafından getirilebilir. Genel olarak belirtmek gerekirse, başka bir hastalığı olmayan sağlıklı bir insanda, ortalama 5 litrelik toplam kan volümünün, < %10'u (< 500 ml) kaybedilirse sıklıkla semptoma yol açmaz nadiren vagal senkopa neden olur, %10-20 kayıpta ortostatik hipotansiyon/taşikardi, %20-40 kayıpta yatar durumda hipotansiyondan, şoka kadar varan bulgular görülür.

3-Kanamalı hastaya yaklaşım: Tanı ve tedavi planı 3 aşamada ele alınabilir:

- Hastanın hemodinamik durumunun değerlendirilmesi (öykü, fizik inceleme, lab), resüsitasyon ve hemodinamik stabilizasyon,
- Kanama yerinin bulunması ve kanamanın durdurulması,
- Kanama tekrarının önlenmesi ve eşlik eden diğer hastalıkların tedavisi.

Öyküde, kanamanın ne zaman farkedildiği, miktarı, daha önce GİS kanama öyküsü olup olmadığı, bilinen peptik ülser hastalığı veya semptomlarının varlığı, ilaç, alkol kullanımı ve kronik hastalık olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Fizik incelemede öncelikle vital bulgular değerlendirilmelidir. Nabız 100'ün üzerinde, tansiyon 90/60 mmHg'in altında veya ortostatik hipotansiyon (oturur-yatar

pozisyon arasındaki kan basıncında sistolik 20 ve/veya diastolik 10 mmHg düşme) ve/veya ortostatik taşikardi (oturur-yatar pozisyon arasında nabızda dakikada 10'dan fazla artış) varsa kan kaybının > 1000 ml ve/veya kanamanın devam ettiği düşünülmeli ve bu hastalar yoğun bakımda izlenmelidir. Rektal tuşe bulguları melena veya hematokezyayı gösterir, barsak seslerinde artma kanama lehinedir. Kanamalı hastanın karın muayenesinde hafif epigastrik hassasiyet olabilir, yaygın ağrı, rijidite veya defans olmaz. Kanama ile birlikte akut karın bulguları olan hastada öncelikle ülser kanaması ve perforasyonun birlikte olduğu düşünülmeli ve hastaya zararlı olabilecek endoskopi planıyla vakit kaybetmeden, direkt karın grafisi çekilmeli, acil olarak genel cerrahi konsültasyonu istenmelidir.

Hemodinamik bulguları stabil olan hastada öykü ve fizik inceleme ile birlikte, stabil olmayan hastalarda ise bunlardan önce, damar yolu açılmalı, bu esnada tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, trombosit), PTZ, aPTT, kan grubu tayini, serum elektrolitleri, BUN, kreatinin, karaciğer testleri için kan örnekleri alındıktan sonra, serum fizyolojik veya Ringer laktat solüsyonu infüzyonuna başlanmalıdır. İnfüzyon hızı stabil hastada yavaş, fakat şoktaki bir hastada hızlı birkaç damar yolundan birden, hatta 50 cc'lik enjektörlerle pompalayarak yapılmalıdır. Dopamin gibi vazopressör ajanlar altta yatan neden volüm kaybı olduğu için endike değildir. Fakat tansiyonu çok düşük veya şoktaki hastalara geçici olarak vermek uygun olur. Öncelikle 4-6 ünite kan isteği planlanmalı ve unstabil hastada bir an önce kan transfüzyonuna başlanmalıdır. Bu arada yaşlı veya hipoksemisi olan hastalara nazal oksijen (2-4 lt/dak) başlanmalıdır. Stabil veya hipoksemisi olmayan genç hastada rutin oksijen verilmesi gerekmez. Yaşlı hastalarda anemiye bağlı koroner iskemiyi değerlendirmek amacıyla EKG çekilmelidir. Unstabil hastalarda idrar sondası takılarak idrar miktarı takip edilmelidir. Şoktaki bir hastada acilen genel resüsitasyon kuralları (A-B-C-D) uygulanarak stabilizasyon sağlanmaya çalışılır. Daha sonra intravenöz asit süpresyon tedavisi (tercihen PPI ile, yoksa H2RA ile) başlanır ve hastanın oral alımı kesilir.

Hastanın genel durumunun düzeltilmesinden sonra yapılması gereken kanama odağının bulunması ve kanama devam ediyorsa bunun durdurulmasıdır. Öncelikle

nazogastrik sonda takılarak musluk suyu veya serum fizyolojik ile irrigasyon uygulanır, kanama miktarı, devam edip etmediği yönünde ipuçları aranır. İrrigasyonla mide içeriğinin mümkün olduğunca temizlenmesi endoskopik işlemleri kolaylaştırır ve aspirasyon riskini azaltır. Nazogastrikten taze kan, pıhtılı veya kahve telvesi şeklinde içerik gelmesi kanamayı gösterir. Fakat nazogastrik içeriğin temiz hatta safralı olması bile kanama olasılığını ekarte ettirmez. Negatif nazogastrik bulgular mutlaka vital bulgular ve laboratuvar testleriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Bütün bu sayılanlardan sonra kanama yerinin bulunması ve kanamanın durdurulması amacıyla endoskopi planlanmalıdır. Aktif kanama bulguları varsa acil endoskopi, inaktif az miktarda kanamalarda ise elektif endoskopi planlanmalıdır (48 saat içinde). Ülserlerin endoskopik görünümü ile tekrar kanama riski Forrest sınıflaması ile değerlendirilir (Tablo 24). Buna göre aktif kanama veya visible vessel olanlarda endoskopik tedavi gerekirken, düz noktalı veya temiz tabanlı ülserlerde endoskopik tedavi gerekmez. Tabanında pıhtı olan ülserlerin irrigasyonu sonrasında %40'ında endoskopik tedavi gereken bulgular (kanama, visible vessel) saptanmaktadır. Bu nedenle irrigasyon sonucuna göre strateji belirlenmelidir. Endoskopik tedaviye rağmen tekrar kanama genellikle ilk 3 günde olur, tekrar endoskopik tedaviye rağmen kanama durmazsa, cerrahi veya anjiyografik tedavi planlanır. Peptik ülser kanamalı hastanın izleminde, kötü prognoz kriterleri olarak tanımlanan klinik ve endoskopik veriler dikkatle değerlendirilmelidir.

**Tablo-24. Ülser kanamasında ülserin endoskopik özelliklerine göre endoskopik tedavinin etkinliği**

Görünüm	%	TEKRAR KANAMA (%)		CERRAHİ RİSKİ (%)		MORTALİTE RİSKİ (%)	
		Tedavisiz	Tedavi ile	Tedavisiz	Tedavi ile	Tedavisiz	Tedavi ile
Aktif kanama	18	55-100	20	35	7	11	<5
Visible vessel*	17	43	15	34	6	11	<5
Yapışık pıhtı	15	22	5	10	2	7	<3
Düz nokta	15	10	<1	6	<1	3	<1
Temiz taban	35	<1	-	0,5	-	2	-

**NOT:** Forrest sınıflaması

1. Devam eden aktif kanama:(fışkırır tarzda:1a, sızıntı tarzında:1b)

2. Yakın zamanda durmuş kanama (visible vessel:2a, yapışık pıhtı:2b, düz nokta:2c)

3. Durmuş kanama (temiz ülser tabanı)

\*Visible vessel: ülser tabanından lümeneye doğru uzanmış, tenesi nispete veya yuvarlak/hafif kabarıklıkla kaybolmayan pıhtı gibi görünen lezyon şeklindedir.

Ülserli hastanın tedavisinde diğer amaç kanama tekrarının önlenmesi ve eşlik eden diğer hastalıkların (kalp yetmezliği, pnömoni vb) tedavisidir. Ülser HP'ye bağlı ise eradikasyon tedavisi verilmeli, NSAİİ alımıyla ilişkiliyse bu tür ilaçların alımı yasaklanmalı, non-HP non-NSAİİ ülserlerde asit süpresyonuna devam edilmelidir. Pratik olarak GİS kanama geçirmiş peptik ülserli hastalara 1 yıl asit süpresyon tedavisine yarı dozda PPI veya H2RA ile devam edilir. Duodenal ülserde eradikasyon sonrası asit süpresyon tedavisi 4 haftaya, gastrik ülserde ise 8 haftaya tamamlanmalıdır. Gastrik ülserli hastada malign ülser ekartasyonu ve ülser iyileşmesini takip etmek için kontrol endoskopi mutlaka yapılmalıdır.

#### 4-Tedavi prensipleri

Farmakolojik tedavi: Asit ve pepsin pıhtılaşmayı geciktirmekte, pıhtı erimesine neden olmakta ve trombosit agregasyonunu bozmaktadır. Peptik ülser kanamasında asit azaltıcı olarak PPI'ler tercih edilmelidir. Kanamanın ilk 1-3 günü intravenöz (80 mg'a kadar günlük dozlarda), takiben oral tedaviyle devam edilmektedir. Etkinlikleri daha düşük olmasına rağmen, ucuz oldukları için H2RA ilaçlar da kullanılabilir.

Endoskopik tedaviler: Peptik ülser kanamalarında birinci seçenek, en etkin tedavi yöntemidir. En yaygın, ucuz ve pratik olan endoskopik yöntemler enjeksiyon tedavisi ve ısıtıcı prob uygulamalarıdır. Terapotik endoskopide temel kural uygun şartlarda ve yeterli tecrübeye sahip endoskopistin işlemi yapmasıdır.

- Enjeksiyon tedavisi: Endoskoptan geçirilen ve ucunda 5 mm uzunluğunda iğnesi olan bir kateter yoluyla, ülserin etrafına ve/veya içine çeşitli ajanlar enjekte edilerek, ödem, vazokonstriksiyon, vasküler tromboz ve skleroz yaratarak kanamayı durdurmak esasına dayanır. Bu amaçla adrenalin (1:10.000), hipertonic sodyum klorür, alkol, polidokanol, sodyum tetradecyl sülfat, trombin, %50 dekstroz ve daha birçok ajan kullanılmaktadır. Başarı şansları benzerdir. Ortalama olarak her seansta toplam 15-20 ml belirtilen solüsyonlardan her enjeksiyonda 1-3 ml olmak üzere kullanılır. En sıklıkla adrenalin (1/10.000)+ %3 NaCl solüsyonu kullanılmaktadır. Enjeksiyon tedavisi, termal veya mekanik tedavilerle de kombine uygulanabilir.



- Termal tedavi: Bu grupta ısıtıcı prob, monopolar veya multipolar elektrokoagülasyon ve lazer tedavisi yer almaktadır. Isıtıcı prob ("heater probe") ve elektrokoagülasyonda kanayan damarın bir prob ile komprese edilip sonra dokuların ısıtılıp koagülasyona sebep olunması hedeflenirken; lazer tedavisinde kanayan damarı komprese etmeden, kanama alanının ısıtılıp doku koagülasyonun sağlanması amaçlanır.

Mekanik ve diğer tedaviler: Endoskopun ucuna takılan bir adaptör yardımıyla kanayan lezyona metalik klip (hemoklip), lastik band, suture veya endoloop gibi cisimler bağlayarak kanamayı durdurma esasına dayanır. Özellikle metalik küplerin yüksek riskli lezyonlarda, heater probe ve skleroterapiden üstün olduğunu gösteren veriler artmaktadır. Ciddi tecrübe gerektiren bu yöntemin maliyeti de ucuzlarsa yaygınlaşması beklenebilir. Lastik band ve endolooplar varis tedavisinde çok faydalıdır, ama fibrotik ülser tabanına uygulamak zordur. Endoskopik suture cihazları ise henüz gelişme aşamasındadır. Son olarak argon plazma koagülasyonu da etkin fakat pahalı bir yöntemdir.

Girişimsel radyolojik tedaviler: Endoskopik tedavilere dirençli kanamalarda, cerrahi riski yüksekse, selektif kateterizasyon ile embolizan maddeler, intraarteriyel vasopressin uygulanabilir. Ülkemiz şartlarında az sayıda merkezde uygulanabilmektedir.

Cerrahi tedavi: Endoskopik tedavilere rağmen %10 civarında hastada cerrahi gerekir. Yüksek riskli hastalarda ve rekürren kanamalarda, tekrarlanan endoskopi ve arteriografiler ile vakit kaybedilmeden elektif şartlarda iken cerrahi uygulanmalıdır.

### **Perforasyon**

Peptik ülser perforasyonu yaygın karın ağrısı, rebound, hassasiyet, barsak seslerinin kaybolması ve rijidite (tahta karın) ile karakterizedir. Duodenal ülserler sıklıkla bulbus ön duvardan, gastrik ülserler ise küçük kurvatur ön duvardan perforolurlar. NSAİİ kullanımı ve sigara içilmesi ülserlerin perforasyon riskini artıran en

önemli faktörlerdir. Aspirin/NSAİİ kullananlarda veya Zollinger-Ellison sendromlu hastalarda perforasyon peptik ülserin ilk prezentasyonu olabilir. Yaşlı hastalarda veya analjezik kullananlarda bulgular silik olup, hasta peritonit, bakteremi veya şok bulguları ile gelebilir. Bazı hastalardada mide içeriğinin subhepatik, subfrenik bölgeye toplanması veya omentumla sınırlanması nedeniyle ağrı ve hassasiyet lokal olabilir (kapalı perforasyon).

Laboratuvar testlerinde lökositöz ve duodenal sekresyona geçmiş pankreas enzimlerinin peritondan emilmesi sonucu, serum amilazında hafif artışlar saptanabilir. Perforasyon şüphesinde ilk seçilecek görüntüleme yöntemi düz grafilerdir (ayakta veya dekubit pozisyonda direkt karın grafisi, akciğer grafisi). Grafilerde diyafram altı serbest hava çoğunlukla saptanır (%75). Direkt grafi normal olan hastalarda, suda eriyen kontrast (Gastrografin) içirilerek film çekilir. Baryumlu grafiler veya endoskopi, perforasyon şüphesi olan hastalarda yapılmamalıdır. Abdomen BT duyarlılığı direkt grafilere göre daha yüksek (>%90), fakat genellikle gerek duyulmayan bir yöntemdir.

Perforasyon tedavisinde nazogastrik drenaj, intravenöz sıvı replasmanı ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı ve cerrahi konsültasyonu istenmelidir. Cerrahi olarak genellikle primer sütür ve omental kapama uygulanır. Mortalite %5 civarındadır, fakat geç başvurmuş olgularda veya komorbiditesi olan yaşlı hastalarda mortalite %30-50'ye çıkabilir.

### **Obstrüksiyon**

Peptik ülserle bağlı gastrik çıkım obstrüksiyonu ortalama %5 oranında rastlanan bir komplikasyon olup, sıklıkla pilor kanalı, bulbus ve antrum ülserlerinde görülür. Hafif olan tipinde akut bir ülserin etrafındaki ödem ve inflamasyon lümen daralmaya yol açar ve medikal tedaviyle genellikle düzelir. Ağır olan tipinde ise kronik, fibrotik, skarlı bir ülser nedeniyle lümen tama yakın tıkanmıştır ve medikal tedaviye cevap alınmaz.

Gastrik çıkım obstrüksiyonunun en sık nedenleri peptik ülser ve kanserlerdir (mide, duodenum, pankreas, hepatobiliyer kanserler veya intraabdominal kitleler). Ayrıca organik olmayan gastrik retansiyon nedenleri de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (diyabetik gastroparezi, atropin benzeri ilaçlar, immobilizasyon, sepsis, santral sinir sistemi hastalıkları, hipokalemi, hiperkalsemi, üremik asidoz).

Obstrüksiyona bağlı semptomlar; postprandiyal dolgunluk hissi, erken doyma, bol miktarda sindirilmemiş gıdaları da içeren kötü kokulu kusmalardır. Kronik olgularda dehidratasyon bulguları, hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz, tetani, prerenal azotemi, hipoalbuminemi, kilo kaybı ve aspirasyon pnömonisi görülebilir.

Fizik incelemede en önemli bulgular karında perküsyonda "çalkantı sesi (klepotaj)" alınması ve gastrik peristaltizmin görülmesidir. Normal kişilerde de yemek sonrası epigastriumda çalkantı sesi olabilir, fakat yemekten saatler sonrada devam eden, kusma sonrasında da mevcut olan çalkantı sesi tıkanıklığı düşündürür.

Obstrüksiyon tanısı endoskopi, baryumlu grafiler veya sintigrafi ile konulur. Obstrüksiyonlu hastalarda öncelikle orogastrik/nazogastrik drenaj + intravenöz sıvı replasmanı + intravenöz PPI veya H2RA tedavisine başlanmalıdır. Kalın bir orogastrik tüple mide mümkün olduğunca boşaltıldıktan sonra, daha ince bir nazogastrik takılarak en az 3 gün olmak üzere dekompresyon sağlanmalıdır. Bu sayede ödem ve spazm çözülür, mide atonisi kısmen düzelir. Bu arada iv serum fizyolojik ve dekstroz solüsyonlarına KCl'de eklenerek parenteral destek sağlanmalıdır. Malnutrisyon bulguları varsa parenteral beslenmeye başlanmalıdır. Ayrıca iv PPI veya H2RA ile mide sekresyonu azaltılarak; hem nazogastrikten sıvı kaybı azaltılır, hem de ülser iyileşmesine yardımcı olunur. Bu önlemlerle ortalama 5-7 günde hastaların %50'si düzelir. Düzelen olgularda HP pozitif ise eradikasyon verilmeli, negatif ise asit azaltıcı tedaviye devam edilmeli ve NSAİİ kullanmaları kesinlikle yasaklanmalıdır. Düzelmeyen olgularda endoskopik balon dilatasyonu veya cerrahi gündeme gelmektedir. Endoskopik balon dilatasyonu 10 yılı aşkın süredir uygulanan bir yöntemdir ve tartışmalar devam etmesine rağmen, %70'e yakın

olguda kısa, uzun dönem başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Dilatasyon yapılan olgulardada mutlaka HP pozitifse eradike edilmeli, asit süpresyonuna devam edilmeli ve NSAİİ kullanımı yasaklanmalıdır. Aşırı skarlı, uzun darlığı olan (>5 mm), ileri derecede deforme bulbusu olan, 3-4 dilatasyon seansına rağmen yeterli lümen açıklığı sağlanamayan özellikle genç hastalarda çok ısrarlı olmadan cerrahi tedaviye geçilmelidir.

### **Penetrasyon**

Penetrasyon peptik ülserin nadir rastlanan bir komplikasyonudur. Ülserin duodenum veya mide duvarını geçip serozadan komşuluğundaki organlara yapışmasıyla oluşur. Penetrasyon sıklıkla pankreas, omentum, karaciğer, safra yolları veya kolona olmaktadır. En sıklıkla gastrik ülserler karaciğer sol lobuna, duodenal ülserler ise pankreasa penetre olmaktadır. Penetre ülseri düşündüren durumlar; periyodik ülser ağrısının artması ve devamlı hal alması, kuşak tarzında sırta vurması, antiülser ilaç ihtiyacında artış veya cevapsızlık, pankreatit veya kolanjit gelişmesidir. Hastalarda kilo kaybı, anemi, serum amilaz veya lipazda artış görülebilir.

Fizik İncelemede spesifik bir bulgu yoktur, peritonit bulgusu beklenmez. Tanı için baryumlu grafilerde duvar dışına taşan ülsere ait belirtiler, abdomen BT'de komşu organlardaki inflamasyon ve yapısal bozukluklar, endoskopide ise penetre ülser tabanında komşu organ görülebilir.

Bazı serilerde yoğun medikal tedaviye cevap alındığı bildirilsede, genellikle cerrahi olarak tedavi edilen bir komplikasyondur.

### **Fistül**

Çok nadir bir komplikasyondur. Ülser penetrasyonunun bir şekli olarak tanımlanabilir. Duodenal ülserler genellikle safra yollarına, gastrik ülserler ise kolon veya duodenuma fistülize olurlar. Duodenal ülser fistülizasyonu genellikle asemptomatik olup, semptomatik olanlar kolanjit atağı veya sarılıkla presente olur. Baryumlu grafide koledoğa baryum kaçağı gösterilerek tanı konulur. Gastrokolik

fistüllerde ise fekaloid kusmalar, kilo kaybı, ishal ve malabsorpsiyon bulguları olur. Baryumlu grafi ile teşhis konur ve tedavi cerrahidir.

## 2.9. GASTRİT VE GASTROPATİLER

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonudur. Sıklıkla dispepsi nedeni ile yapılan endoskopi sırasında saptanır ve klinik önemi sınırlıdır. Gastrit nedeni ile nadiren ileri tetkik yapılır. Çeşitli klasifikasyon sistemleri kullanılmıştır. 1990 yılında ileri sürülen "Sydney Sistemi" temeline dayanan klasifikasyon güncelleştirilerek kullanılmaktadır (46). Tablo-25'de belirtilen güncelleştirilmiş formunda kronik gastritlerin topografik, morfolojik ve etyolojik özelliklere göre klasifikasyonudur.

**Tablo-25. Kronik gastritlerin klasifikasyonu**

Gastrit tipleri	Etyolojik faktörler	Gastrit sinonimleri
Nonatrofik	Helicobacter pylori	Süperfisial Difüz antral Kronik antral İntertisyel folliküler Hipersekretuar Tip B
Atrofik -Otoimmün	Otoimmünite H.pylori	Tip A Difüz korporal Pernisiyöz anemi ile birlikte
-Muitifokal atrofik	H.pylori Çevresel faktörler	Tip B, AB Metaplastik Atrofik pangastrit Progresif intestilizan pangastrit
Özel tipleri		
-Kimyasal	Kimyasal irritasyon Safra NSAİ	Reaktif Reflü
-Radyasyon	Radyasyon zedelenmesi	
-Lenfositik	İdiopatik? Otoimmünite? Gluten? H. pilori? İlaçlar	Varioliform
-Noninfeksiyöz granüloamatöz	Crohn hastalığı Sarkoidoz Wegener granulomatozisi Yabancı madde İdiopatik?	Çölyak İle birlikte
-Eozinofilik	Gıda allerjisi Diğer allerjiler	Allerjik
-Diğer infeksiyöz gastritler	Bakteriler (H. pilori'den başka) Virüsler, Mantarlar, Parazitler	

Tanı ve özellikle uygun klasifikasyonun yapılabilmesi için yeterli biyopsi şarttır. Biyopsi örnekleri 3 farklı bölgeden (antrum, insisura angularis ve korpus) ve küçük kurvatur, büyük kurvatur olmak üzere en az 5 tane alınmalıdır.

Gastrit terminolojisi için aşağıda belirtilen non-neoplastik gastrik değişikliklerin bilinmesi gerekir:

#### 1. Epitelyal dejenerasyon

Gastritlerin bütün formlarında zedelenmeye nonspesifik cevap olarak yüzey epitelinde dejenerasyon meydana gelir. Bu çeşit değişiklik özellikle HP ve kimyasal gastritlerde meydana gelir. Hücre zedelenmesi nekroz ve erozyona yol açar. Endoskopik olarak düz veya kabarık erozyonlar saptanır. Kronik olgularda erozyon çevresinde polipoid rejeneratif mukozal değişiklikler gelişir.

#### 2. Foveolar hiperplazi

Yüzey epitelinden artmış hücresel kayıba cevap olarak gelişir. Foveolar hücrelerin hiperplazisi sonucu gastrik pililerde uzama ve kıvrımlar saptanır. Hiperplaziye eşlik eden bulgular; hiperkromatik nukleus, mitotik aktivite, sellüler immatüritenin diğer bulguları, musin kaybı, yüksek nükleostoplazmik orandır. Foveolar hiperplazi en karakteristik olarak kimyasal gastritlerde saptanır ve inflamasyon minimaldir. Daha nadir olarak inflamasyon, yüzey epitel tahribi ile birlikte HP, gastritine eşlik eder.

#### 3. Lamina propriada hiperemi ve ödem

Endoskopide mukozal hiperemi saptanması safra reflü gastritinin bulgusudur (47). Histolojik olarak lamina propriada ödem ve minimal inflamasyon bulunur.

#### 4. **Nötrofilik** infiltrasyon

Kronik gastritte aktiviteyi yansıtır. Sıklıkla H. pilori nedeni ile meydana gelir. Eradikasyon tedavisini takiben ortamdaki temizlenir. Ayrıca Sifiliz, Crohn hastalığı gibi diğer nadir inflamatuvar hastalıklara da eşlik eder.

## 5. Eozinofilik infiltrasyon

Nadir görülen bir hastalık olan eozinofilik gastroenteritin bir formudur. Çocukluk çağı H. pilori gastritinde ve anasakiazis gibi paraziter hastalıklar ile birlikte bulunabilir.

## 6. Atrofi

Gastrik mukoza tahrip olduğu zaman rejenere olup, normale döner veya diğer doku elemanları ile yer değiştirir. Normal glandların tahrip olmasını takiben yerine fibroblast, ekstrasellüler matriks, pilorik glandların geçmesi durumunda "pseudopilorik metaplazi" veya intestinal tipte epitelin gelişmesi ile "intestinal metaplazi" olarak isimlendirilir. Kronik HP enfeksiyonunda her iki tip değişiklikte meydana gelir. Otoimmün gastritte ise oksintik mukozada glandüler yıkım ile birlikte yaygın atrofi meydana gelir. Kimyasal gastritte ise iyileşmiş ülserlerin yerinde atrofik odaklar saptanır.

## 7. İntestinal metaplazi

Midedeki normal gastrik mukoza ile barsak mukozasının yer değiştirmesidir. Musin yapısı ve morfolojik özelliklerine göre komplet, inkomplet; tip 1, 2a-b; I, II, III gibi çeşitli tarzda klasifiye edilir. Ortak özelliklerine göre sialomusin içeren tip komplet tip, ince barsak tipi, tip 1; diğer yandan sulfomusunin hakim olduğu tip ise inkomplet tip, kolon tipi, tip 2a, II intestinal metaplazi olarak kabul edilir. Geri kalanlar ise mikst tip olarak değerlendirilir. İntestinal metaplazi, atrofik gastrite geçişin bir komponentidir.

## 8. Endokrin hücre hiperplazisi

Özellikle otoimmün atrofik gastrit ile birlikte olur. Bu durumda hipoklorhidri veya aklorhidri, antral mukozada G hücre hiperplazisi ve serum gastrin düzeyinde yükselmeye neden olur. Endokrin hücrelerin tip, sayı ve dağılımları immünohistokimyasal metodlar ile değerlendirilir. Gastrik endokrin hücre proliferasyonları Solcia ve arkadaşlarının ileri sürdüğü kriterlere göre klasifiye edilir: adenomatoid hiperplazi displazi ve neoplazi. Uzun süreli proton pompa inhibitörlerinin kullanılmasının reversibl ve indirekt sonucu olarak hafif derecede

nöroendokrin hiperplazi meydana gelebilir. Bu durumda, birlikte bulunan hipergastrineminin trofik etkisine bağı olarak oksintik mukozada enterokromaffin benzeri hücrelerde hipertrofi meydana gelir.

#### 9. Parietal hücre değişiklikleri

Uzun süreli proton pompa inhibitörleri kullananlarda ve gastrik ülser hastalarında glandüler dilatasyonlar ve oksintik hücrelerde protrüzyon ve pseudohipertrofi karakteristik olarak meydana gelir ve reversibldir.

### **ENFEKSİYÖZ GASTRİTLER**

Normal mide, yüksek asit konsantrasyonu nedeni ile mikroorganizmaların çoğu için uygun bir yaşam ortamı değildir. Mide ancak atrofik gastrit, asit sekresyonunun azaldığı durumlar, immün yetmezlik durumlarında veya sistemik bir enfeksiyonun parçası olarak virüs, bakteri veya parazitler tarafından enfekte edilebilir.

#### Viruslar

Gastroenteritlerin en sık nedenleri enterik rotavirus ve kalisiviruslardır ve genelde gastrik mukozada patolojik değişikliğe neden olmazlar. Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu ise midede patolojik değişikliklere neden olabilir. CMV gastriti, çocuklarda ve immün yetmezliği olan hastalarda sıklıkla sistemik CMV enfeksiyonu ile birlikte olur. Endoskopide gastrik mukoza tamamen normal görünümde olabildiği gibi erozyon, yüzeysel ülserler veya hemoraji odakları saptanabilir.

Nadiren pseudotümör görünümünde nodüler değişiklikler meydana gelir. Çocukların gastrik CMV enfeksiyonunda karakteristik olarak masif foveoler hiperplazi, ödem ve lamina propriada hafif derecede inflamasyon saptanır.

Gastrik CMV enfeksiyonunda tanı sitoplazmik ve nükleer inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ile konulur, tedavide gansiklovir kullanılır.



Herpes simplex ve varicella zoster ile gastrik tutulum nadiren meydana gelir. Erken yaşta alınan enfeksiyon, virüsün reaktivasyonuna kadar dormant kalmasına neden olur. Aktivasyon ise radyasyon tedavisi, kemoterapi, lenfoma ve kanser gelişimine eşlik edebilir. Etkilenen hastada ateş, kilo kaybı, öksürük, bulantı kusma semptomları gelişir. Endoskopide mukozada kaldırım taşı manzarası ile çok sayıda, benzer çapta, küçük ülserler saptanır. Tanı için endoskopi esnasında biyopsi ve ülserlerden sürüntü alınır. Mikroskopisinde hale ile çevrili, eozinofilik inklüzyon cisimcikleri içeren ve buzlu cam görüntüsü olan tek veya grup halinde hücreler saptanır. Tedavide acyclovir kullanılır ancak etkinliği gösterilememiştir.

### Bakteriler

Midede aşırı bakteri çoğalması atrofi sonucu gelişen aklorhidri, total antrektomi, vagotomi veya uzun süreli proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör antagonistleri kullanımını takiben meydana gelir. Skleroderma ve diğer ileri derecede motilite bozukluğu yapan hastalıklarda da aşırı bakteri çoğalması meydana gelebilir. HP'nin aksine kolonize olan bu bakteriler inflamatuvar reaksiyon ve semptomla genellikle neden olmazlar.

Nadiren gelişen bir klinik tablo da "akut süpüratif gastrit"tir ve "flegmanöz gastrit" olarak da isimlendirilir. Piyojenik bakterilerin (streptococcus, stafilococcus, proteus, hemophilus ve E.coli) neden olduğu bu durum fatal seyirlidir. Gastrik duvarda geniş pürulan nekrotik alanlar meydana gelir. Gaz yapan mikroorganizmaların neden olduğu forma ise "flegmanöz gastrit" adı verilir. Bu tip gastrit erken çocukluk döneminde, yaşlılarda, alkoliklerde ve immün yetmezliği olan hastalarda meydana gelebilir, iatrojenik nedenler ise polipektomi ve mukozal enfeksiyonlardır. Tanı, endoskopik veya cerrahidir. Tedavide cerrahi ve antibiyotik tedavisi uygulanır.

Primer gastrik tüberküloz çok nadir saptanır. Ancak dissemine tüberkülozda granuloma ile karakterize gastrik tutulum meydana gelebilir. AIDS gibi immün yetmezlik ile seyreden hastalıklarda nadiren de olsa mycobacterium avium intrasellülaenin neden olduğu köpük hücrelerine benzer histiosit ve necrosis

granuloma ile karakterize lezyonlar meydana gelebilir. Antitüberküloz tedavi etkilidir.

Gastrik sifiliz günümüzde nadiren meydana gelir. Sekonder sifilizde plazma hücrelerinin hakim olduğu mikst hücre infiltrasyonu ve mukozal ülserasyon ile karakterize sifilitik gastrit gelişebilir. Endoskopik görünüm lenfoma veya infiltratif karsinoma ile karıştırılabilir. Dispepsi, bulantı, kusma, iştahsızlık ve kilo kaybına neden olabilir. Tanı için biyopsi spesmenlerinde uygun gümüşleme boyaları (Steiner veya Warthin-Starry) ile spiroketlerin gösterilmesi esastır. Standart sekonder sifiliz tedavisi etkilidir.

### Mantarlar

İmmün yetmezliği olan hastalarda Candida, histoplasma capsulatum ve Mucoraceae midede kolonize olabilirler ancak hiç biri gastritin primer nedeni değildirler.

Candida ile kontamine gastrik ülserler beklenenden daha büyüktür ve malign ülser ile karışabilir. Ayrıca difüz süperfisyal erozyonlar da gelişebilir. Gastrointestinal sistemde fungal kolonizasyon immün sistemi sağlam olan hastalarda meydana gelebildiği gibi daha sıklıkla antibiyotik veya immün süpresyon tedavisi alan, immün yetmezliği olan veya malignansisi olan hastalarda meydana gelir.

### Parazitler

Mide, parazitlerin tercih ettikleri bir bölge değildir. Ancak cryptosporidium ve Giardia intestinalis gastrik mukozada saptanabilir. Yaygın Strongyloides stercoralis infeksiyonlarında gastrik tutulum da meydana gelebilir. Anisakidea türü nematodlar insan mide duvarında invazyona neden olabilirler. Larva taşıyan çiğ balıkların yenilmesi ile larva mide duvarına penetre olur ve akut başlayan karın ağrısı meydana gelir. Larvanın alınmasını takip eden ilk 12 saat içinde parazit endoskopik olarak çıkarılabilir aksi halde cerrahi girişim gerekir.

## OTOİMMÜN GASTRİT

Serumda anti-parietal ve anti-intrensek faktör antikorlarının saptanması pernisiyöz anemi ile birlikte veya birlikte olmaksızın intrensek faktör yetmezliği ile karakterize, korpusa lokalize kronik atrofik gastrittir.

### Klinik bulgular

Hastalığın başlamasından yıllar sonra parietal hücre kitlesinin kritik düzeyde azalması sonucu klinik bulgular meydana gelir. Hastalığın ileri dönemlerinde asit yapan oksintik hücrelerin yıkımı sonucu aklorhidri meydana gelir. Orta şiddetteki hastalık formlarında yeterli parietal hücre bulunmasına rağmen muhtemelen inflamatuvar hücrelerden salınan inhibitör lenfokinler ve anti-proton pompa antikorları nedeni ile asit sekresyonu inhibe olur ve hipoklorhidri meydana gelir. Korpus atrofisi ve aklorhidri olan hastalarda mukozal tahribe paralel, olarak hipergastrinemi gelişir. Esas hücrelerin yıkımı gastrik sıvıda pepsin ve kanda ise pepsinojen aktivitesinde azalmaya neden olur. Serum pepsinojen I düzeyinin 20 ng/ml'den düşük olması korpus atrofisinin spesifik ve sensitif bir göstergesidir (50,51).

Otoimmün gastritli hastaların çoğunda demir eksikliği veya pernisiyöz anemi gelişir. Korpusa lokalize kronik atrofik gastritli hastaların ortalama %15'inde hipokromik anemi gelişir. Gastrik asit non-heme demirin absorpsiyonunda önemli bir faktördür ve atrofik gastrite bağlı eksikliğinde hipokromik anemi gelişir. Aynı tip atrofik gastritte ileri dönemde pernisiyöz anemi de gelişir. Kobalamin (vitamin B12) yetmezliği hızlı proliferasyon özelliği olan gastrointestinal epiteli etkiler ve dilde duyarlılık, papillerde silinme ve kırmızı renge değişim meydana gelir, Ayrıca iştahsızlık, kilo kaybı, diyare, sfinkter bozuklukları ve ekstremitelerde parestezi, güçsüzlük, ataksi meydana gelebilir,

Otoimmün gastrit hiperplastik ve adenomatöz polip, karsinoma ve endokrin tümör gelişimi için de bir risk faktörüdür. Pernisiyöz anemili hastaların %20-40'ında sesil, 2 cm'den küçük ve multipl polip saptanır. Poliplerin; çoğu hiperplastiktir ancak

%10'nunda displastik odak saptanabilir (24). Pernisiyoz anemili hastalarda gastrik kanser sıklıkla intestinal metaplaziden gelişir.

#### Patogenez

Otoimmün gastrit immünolojik orjinli diğer hastalıklar ile birlikte bulunur. Korpusta lokalize atrofik gastritli hastalarda HLA-B8 ve HLA-DR3 doku antijeni yüksek oranda bulunur ve bu durum otoimmüniteyi destekleyen bir bulgudur.

Otoimmün gastriti tetikleyen faktör olarak H. pylori enfeksiyonu ileri sürülmüştür. HP liposakkaridleri ile H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz veya gastrik epitel hücrelerine benzer Lewis x ve y kan grup antijenlerini "ekspresse" ederler . Bu durumun HP ile gastrik mukoza arasında çapraz reaksiyona neden olarak otoimmün gastrit patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüş, ancak ispatlanmamıştır.

#### Endoskopik bulgular

Mukozada incelme, pililerde silinme, submukozal damarların görülebilmesi atrofiyi düşündürülen bulgulardır. Olguların çoğunda antral mukoza normal görünümindedir. İleri evrede polip gelişimi saptanır.

#### Histopatoloji

Karakteristik bulgular; diffüz ve korpusta lokalize kronik atrofik gastrit, hafif veya orta şiddette intestinal metaplazi, birlikte HP enfeksiyonunun bulunmaması ve normal antral mukoza. Erken evrede lamina propiada diffüz veya multifokal yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve tek tük oksintik glandlarda lenfosit infiltrasyonu saptanır (53). Geç dönemde lamina propiada yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve oksintik glandlarda belirgin atrofi hakimdir. Pilorik metaplazi yaygın iken, intestinal metaplazi ise bir kaç odakta lokalizedir. Son dönemde ise korpusun mukozal kalınlığı ileri derecede azalmıştır, foveolar hiperplazi ve oksintik glandların yerine pilorik, pseudopilorik veya intestinal metaplazi saptanır.

## Tanı

Otoimmün gastrit özellikle kobalamin düzeyinin 150 pg/ml den düşük olduğu megaloblastik anemi veya multipl gastrik polipleri olan hastalarda düşünülmelidir. Tanıyı desteklemek için histopatolojik bulgular ve serumda anti-parietal veya anti-intrensek faktör antikorları tayini gerekir.

## Klinik yaklaşım

Otoimmün gastritli hastalarda gastrik lezyonlar ve kobalamin yetmezliğine yaklaşım önemlidir. Gastrik atrofi irreversibldir. Yaygın intestinal metaplazi ve multipl gastrik polip bulunması durumlarında gastrik kanser riskinin yüksek olması nedeni ile bu tip hastaların 1-2 yılda bir endoskopik takibi uygun olur. Kobalamin yetmezliğinin tedavisi hayat boyu devam eder. Ancak tedavi öncesi gelişmiş olan nörolojik bulgular tedaviye yeterli cevap vermeyebilir.

## **LENFOSİTİK GASTRİT**

Gastrik mukozada yüzeysel ve foveolar epitelin matür lenfositler ile infiltrasyonu ile karakterize gastrit formudur (48). Endoskopik görünümü eski literatürde "varioliform gastrit" olarak da isimlendirilmektedir. Varioliform gastrit görünümü santral erozyon veya ülserasyon olan nodüler oluşumdur. Lenfositik gastritin histolojik bulguları normal endoskopik görünümlü mukozada; çölyak hastalığında ve HP ile enfekte midede saptanabilir. Endoskopik biyopsi yapılan hastalarda genel olarak lenfositik gastrit saptanma oranı düşüktür (%1-3)

## Klinik bulgular

Kronik atrofik gastritin aksine varioliform tipte lenfositik gastrit sıklıkla semptomatiktir. Hastaların %50'sinde iştahsızlık, kilo kaybı daha nadiren de epigastrik ağrı mevcuttur. Hastaların %20'sinde hipoproteinemi, hypoalbuminemi ve periferik ödem ile karakterize protein kaybettirici enteropati gelişebilir (48).

Lenfositik gastrit genellikle irreversibldir, nadiren spontan iyileşme meydana gelir. Tanı, histopatolojik olarak konulabilir.

#### Patogenez

Lenfositik gastritlerin çoğunda etyoloji ve patogenez henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak inflamasyona eşlik eden intra epitelyal lenfositlerin CD8+ süpressör T hücresi olması allerjik neden ihtimalini desteklenmektedir.

#### Makroskopik ve endoskopik görünüm

Histopatolojik olarak lenfositik gastrit tanısı alan hastaların ortalama %80'ninde endoskopik lezyonlar varioliform, aftöz, verrüköz veya kronik eroziv gastrit formundadır. Özellikle korpusta olmak üzere pililerde kabalaşma, kalın mukus tabakası, büyük erozyonlar, aftoid nodüller saptanır. Antrumda ise düz erozyonlar saptanabilir. Ancak bazı hastalarda normal endoskopik bulgular olabilir.

#### Histopatoloji ve tanı

Varioliform gastritin endoskopik görünümü, HP enfeksiyonu veya lenfositik gastritte de saptanır. Ayırıcı tanı histopatolojik olarak yapılabilir. 100 epitel hücrelerine karşı 25'den fazla intraepitel lenfosit olması lenfositik gastrit için tanısaldır.

#### Tedavi

HP enfeksiyonu için eradikasyon tedavisi, gluten enteropatisi mevcut ise uygun diyet kısıtlaması yeterli olur. Ülser ve erozyonlar için proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanılması bazı hastalarda etkili olur. Eozinofilik gastritte, glukokortikoidler veya sodyum kromoglikat ile tedavi sıklıkla başarılı sonuç verir.

### **GRANÜLOMATÖZ GASTRİTLER**

Mide dokusunda granülom gelişimi; yabancı cisim, asit-fast basil veya mantar enfeksiyonları gibi çok çeşitli nedenler ile meydana gelebilir. Granülom varlığı tek

başına tanı için yeterli değildir. Klinik ve laboratuvar bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir.

*Klinik bulgular ve patogenezi:*

Granülomların infeksiyöz, inflamatuvar, neoplastik hastalıklar ve sağlıklı kişilerde de saptanabilmesi nedeni ile granülamatöz gastrit için spesifik olarak ne klinik bulgu ne de endoskopik görünüm mevcuttur.

*Mycobacterium tuberculosis ve Histoplasma capsulatum enfeksiyonu:*

Tüberküloz, granülamatöz gastrointestinal sistem hastalıklarının en sık nedenidir ancak, gastrik tutulumuna nisbeten nadir rastlanır. *Mycobacterium tuberculosis* prevalansının yüksek olduğu ülkelerde primer gastrik tüberküloz olguları bildirilmiştir (49). Bu olgular genellikle tedaviye dirençli gastrik ülser nedeni araştırılırken tespit edilmiştir. Aynı şekilde iyileşmeyen gastrik ülser veya malign ülser şüphesi nedeni ile incelenen birkaç olguda *Histoplasma capsulatum* tanısı konulmuştur.

*Helicobacter pylori enfeksiyonu:*

*H. pylori* gastriti olan hastalarda granüloma gelişimi saptanabilir. Ancak bu bulgu oldukça nadirdir; 1000 enfekte hastadan 1'inde saptanır.

*Anisakiasis:*

Anisakiasisin erken lezyonlarında; iyi korunmuş larva, eosinofilik infiltrasyon, eosinofilik apse ve interstisyel ödem görülür. Geç dönemde ise bazen helmantik kutikül parçacıkları da içeren yabancı cisim granülomunun gelişimi karakteristiktir.

## Yabancı cisim

Gastrik yabancı cisime bağlı granülom gelişiminde en sık neden gastrektomi sütürleridir. Gastrik ülser hastalarında gıda partikülleri, ülser kraterinde yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilir. Bu neden ile iyileşmiş ülserden alınan biyopsilerde granülom saptanması tanı karışıklığına neden olabilir. Bu konuda klinik bilgiler yardımcı olabilir.

## Tümörler:

Adenokarsinomalar (özellikle musin sekrete eden tümörler) nadiren gastrik mukoza ve perigastrik lenf nodlarında yabancı cisim granülomunun gelişimine neden olabilir. Ayrıca literatürde sınırlı sayıda non-MALT lenfoma hastasında granülom varlığı bildirilmiştir.

## Sarkoidoz ve Crohn hastalığında granümatöz gastrit:

Sarkoidozda gastrik granülom sıklıkla otopside saptanır ve klinik önemi yoktur (54). Literatürde obstruksiyon veya kanama nedeni ile olgu sunumu tarzında yayınlanmıştır. Endoskopik olarak nodülerite polipoid değişiklikler, erozyonlar, ülserler ve linitis plastikaya benzer segmenter tutulum saptanabilir. Crohn hastalığında, gastrik granüloma prevalansı % 10-15 gibi nisbi yükseklik gösterir.

## **KİMYASAL (REAKTİF) GASTROPATİ**

William Beaumont 1859 yılında midedeki safra ile gastrik mukozal zedelenme arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Dewar, Dixon ve Johnston 1983 yılında safra reflüsüne bağlı gastrik histopatolojik değişiklikleri sistematize ederek yayınlamışlardır. Safra reflüsü deyimi NSAİİ bağlı gastrik değişikliklerin gündeme gelmesi nedeni ile "kimyasal gastrit" deyimi ile yer değiştirmiştir. Ayrıca "reaktif gastrit", "tip G gastrit" ve "kimyasal gastropati" terimleride kullanılır.



### **Klinik:**

Kimyasal gastropatide, endoskopik ve histolojik değişiklikler 3 kategoride incelenir;

1. Parsiyel gastrektomiden sonra alkalen reflüsü,
2. Dismotilite sendromuna bağlı duodenogastrik safra reflüsü,
3. NSAİİ kullanımına bağlı gastrit.

Postgastrektomik alkalen reflüsü, midepigastrik bölgede antasitlere yanıtızsız, yemek ve pozisyonla artan yanma hissi ile karakterize bir sendromdur. Safralı kusma, anemi ve kilo kaybı meydana gelebilir. Endoskopik olarak safra reflüsünün gösterilmesi ve karakteristik histopatolojik değişikliklerin olması ile tanı konulur. Roux-en-Y gibi düzeltici ameliyatlarda hastaların % 50'sinde başarılı olabilir.

Kolesistektomi veya gastroduodenal dismotiliteye bağlı duodenogastrik safra reflüsü nadiren ayırıcı tanıda düşünülecek tartışmalı bir durumdur (55).

NSAİİ kullanan hastaların yılda %10'unda erozyon veya ülserler %1-2'sinde ise kanama meydana gelir (56). Uzun süreli NSAİİ kullanan hastaların %10-45'inde histopatolojik olarak reaktif gastropati saptanmış ancak dispeptik yakınmalar ile ilişki gösterilememiştir.

### **Patogenez**

Duodenumdan mideye alkali pankreatikoduodenal sekresyonlar, safra tuzları ve lizolesitinin reflüsü, mukus bariyerini yıkarak epiteli tahrip eder. Bunun sonucu yüzey epitelinde dökülme ve histamin etkisine bağlı hiperemi, ödem meydana gelir. Epitelyal tahribin devam etmesi fibroblastik proliferasyona neden olan platelet derived growth factor gibi proinflamatuvar maddelerin salınımına neden olur. NSAİİ kullanımına bağlı epitelin zedelenmesi, prostoglandin sentezinin azalması ile ilişkilidir. Prostoglandinler, mukozal kan akımının devamını sağlayarak, ayrıca mukus ve bikarbonat sekresyonunu artırarak sitotoksik etkiye karşı hücrel direnci arttırırlar. Bu nedenle, NSAİİ ilaç etkisinden korunmak için eşzamanlı misoprostol gibi prostoglandin analogları kullanılarak mukozal hasar önenebilir veya PPI ile

gastrik asit süpresyonu uygulanabilir. Ayrıca gastrik mukoza tarafından daha iyi tolere edilebilen selektif siklooksijenaz 2 inhibitörleri NSAİİ ilaçlara tercih edilebilir.

#### Endoskopik görünüm

Billroth II gastrektomi geçirmiş olan hastalarda anostomoz hattındaki gastrik mukozada konjesyon ve ödemi yansıtan nodülerite, yüzeysel erozyonlar saptanabilir. Opere edilmemiş midede ise duodeno-gastrik safra reflüsü veya uzun süreli NSAİİ kullanımı sonucu benzer değişiklikler oluşur. Ayrıca özellikle NSAİİ ilaç kullananlarda ülser gelişimi meydana gelebilir.

#### Histopatoloji

Reaktif gastropatide; epitelyal rejenerasyon, foveolar hiperplazi, lamina propriada ödem ve normalde olmayan düz adele liflerinin mukozanın üst 1/3 üst kesimine ilerlemesi saptanır.

#### Parsiyel gastrektomi ve kanser

Gastrektomize midede anostomoza yakın distal kesimde polipoid değişim meydana gelebilir ve gastritis cystica polyposa olarak isimlendirilir. Polipoid bölgede düşük derecede displazi prevalansında artış ve operasyonu takip eden 20-30 yılda kanser gelişme riskinde artış meydana gelir. Günümüzde peptik ülser nedeni ile parsiel gastrektomi nadiren uygulanmakta olması bu riski azaltmıştır.

### **HEMORAJİK GASTROPATİ**

Hemorajik gastropati (hemorajik gastrit), subepitelyal hemoraji ve erozyonlar ile karakterizedir. Bu tip mukozal değişiklikler ülser gelişmez ise majör kanamaya neden olmaz. Hemorajik gastropati patogenezinde 3 ana faktör rol oynar; NSAİİ kullanımı, alkol, ağır fiziksel stres.

Aspirin ve diğer NSAİİ'ler mukozal ödem, hiperemi, multipl erozyon ve ülserasyonlara neden olabilir. Bu lezyonlar ön semptom olmaksızın ani

başlayabileceği gibi, kronik NSAİİ kullanımı sırasında da meydana gelebilir. İlaça ilave diğer risk faktörleri ise ileri yaş, kadın cinsiyet ve gastropati öyküsüdür. Benzer gastrik lezyonlar aşırı miktar alkol kullanımı özellikle aspirin ile birlikte alınması sonucu da gelişebilir.

Hemorajik gastropati stres sonucunda gelişebilir. Strese bağlı gastro-duodenal mukozal lezyonlar ilk defa Thomas Curling tarafından 1842 yılında tarif edilmiştir. Curling ülserleri olarak da isimlendirilen bu lezyonlar yoğun bakım servislerinde kanama nedenlerinin %20'sini teşkil eder ve %2-5 mortalite riski taşır.

### Patogenez

Strese bağlı hemorajik gastritin patogenezi henüz açıklığa kavuşmamıştır, ancak gastrik asitin önemine dikkat çekilmektedir. Mukus-bikarbonat koruyucu bariyerin ve epitel tabakasının tahribi ve vasküler değişiklikler (staz, vazokonstriksiyon ve permeabilitede artış) meydana gelir. Aspirin ve NSAİİ, prostaglandin sentezini bozarak etki ederler. Alkol, gastrik mukozayı direkt etki ile tahrip eder. Bu nedenle konsantrasyon önemlidir. %12,5'den fazla konsantrasyonda gastrik mukozada hiperemi ve peteşi, %40'dan fazla konsantrasyonda ise kapiller ve yüzey epitelinde nekroz, takiben interstisyel hemoraji meydana gelir.

### Klinik bulgular

Akut hemorajik gastrit hiperemik ödemli mukozada erozyonlar ve çeşitli derecede aktif kanama odakları ile karakterizedir. Şok, yanık öyküsü, alkol, aspirin, NSAİİ ilaç kullanımı gibi bilgiler klinisyen için önemlidir.

### Histopatoloji

Akut hemorajik gastritte neden ne olursa olsun kapillerlerde konjesyon ve dilatasyon, ödem, lamina propria interstisyel hemoraji tarzında değişiklikler meydana gelir. Epitelyal erozyonlar küçük boyuttadır. Dökülen epitelin yerine PMN

lökosit, fibrin agregatları, nekrotik artıklar alır. HP enfeksiyonu olmayan olgularda etkilenmeyen gastrik bölgelerde inflamasyon saptanmaz.

#### Tedavi yaklaşımı

H2 reseptör antagonistleri veya PPI inhibitörleri ile asit süpresyonu mukozal tahribi azaltır ve iyileşmeyi hızlandırır. Sukralfat etkili olmasına rağmen klinikte sık kullanılmamaktadır.

### **VASKÜLER GASTROPATİLER**

Vasküler gastropatiler, gastrik sirkülasyondaki değişiklikler ve bunların mukozaya etkisi sonucu meydana gelen bir grup klinik tablodur. Buna en iyi örnekler "watermelon mide" ve "portal hipertansif gastropati"lerdir.

#### Portal hipertansif gastropati

##### Klinik ve patogenezi

Siroz hastalarının bir kısmında portal hipertansiyonun derecesine paralel olarak midenin proksimal kesimindeki mukozal damarlarda dilatasyon meydana gelir. Bu lezyonlar nadiren kanarlar.

#### Endoskopi

Portal hipertansif gastropatinin endoskopik görünümü spesifik ve portal basınca sensitif değildir. Endoskopik görünümde yılan derisi, mozaik paterni veya vişne rengi odaklıklar şeklinde değişiklikler saptanabilir. İlk iki değişimde kanama riski düşük, ancak son değişiklikte kanama riski yüksektir.

#### Histopatoloji

Portal hipertansif gastropatide küçük arter ve ven duvarlarında kalınlaşma, dilatasyon ve kıvrılmalar meydana gelir. Bu değişiklikler midenin özellikle korpus kısmında ve submukozadadır. H.pylori enfeksiyonu olan hastalarda inflamasyona

bağlı konjesyonu hipertansif konjesyondan ayırt etmek güçtür ve pratik önemi yoktur.

#### Tedavi

Nadiren kanaması nedeni ile sıklıkla spesifik tedavi gerektirmez. Portal dekompresyon cerrahisi (TIPS hariç) kanama riskini azaltabilir.

### **HİPERTROFİK GASTROPATİLER**

Çeşitli inflamatuvar veya non-inflamatuvar hastalıklar gastrik pililerde beyin korteksine benzer (serebriform) kabalaşmaya neden olur. Farklı etyolojik nedenler sebebi ile "hipertrofik gastrit", "hipertrofik gastropati" ve bazı araştırmacılar ise "Menetrier hastalığı" olarak adlandırılır. 1973 yılında Ming "hiperplastik gastropati" terimini kullanarak histolojik özelliklerine göre klasifikasyon yapmıştır.

- 1- Menetrier : Normal veya atrofik oksintik glandlar ile birlikte foveolar hiperplazi,
- 2- Zollinger Ellison sendromu: Oksintik glandlarda hiperplazi ve korunmuş mukus tabakası,
- 3- Mikst tip: Müköz ve oksintik glandlarda farklı tipte hiperplazi ile karakterizedir. CMV enfeksiyonu, sifiliz, histoplasmosis gibi enfeksiyonlar, lenfositik gastrit, eozinofilik gastroenteritis, sarkoidoz, Cronkhite-Canada sendromu gibi çeşitli nedenler mikst tip hipertrofik gastropatiye neden olabilirler.

#### Menetrier hastalığı

Menetrier, 1888 yılında multipl hiperplastik polipleri olan dev gastrik pililerin varlığının gastrik kanser riskini arttırdığına dikkat çekmiştir. Bugün bu durum, antrumda gastrik pililerde idiopatik diffüz genişleme olarak tarif edilmektedir. Histolojik olarak glandlarda masif foveolar hücre hiperplazisi, normal veya azalmış parietal ve esas hücrelerin varlığı karakteristiktir. Lamina propriada infiltrasyon ve

epitelde erozyon, intestinal metaplazi veya hücre atipisi gibi lezyonlar meydana gelmez. Eğer kronik aktif inflamasyon veya lenfositik infiltrasyon mevcut ise H. pylori gastriti veya lenfositik gastrit düşünülmelidir. Çocuklarda gastrik dev pili daima CMV enfeksiyonu ile birlikte. Bu birliktelik erişkinde nadiren gelişir. Hiperplastik foveolar hücreler aşırı miktarda mukus ve sıvı sekrete ederek protein kaybettirici enteropati ve dilüsyona bağlı hipoasiditeye neden olabilirler.

Klasik Menetrier hastalığı son derece nadirdir. Literatürde 300 civarında olgu sunumu mevcuttur. Hastalar sıklıkla 50-60 yaşlarında erkektir ve kilo kaybı, epigastrik abdominal ağrı, bulantı, kusma şikayetleri vardır. İleri dönemde hipoalbuminemi ile karakterize protein kaybı bulguları kliniğe hakim olur. Patogenez ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. İleri sürülen son hipoteze göre, gastrik mukozal dengenin devamlılığında önemli rol oynayan TGF- $\alpha$  nın aşırı yapımı sorumlu tutulmuştur. TGF-  $\alpha$  reseptör antagonistlerinin tedavide başarı ile kullanılması bu hipotezi desteklemektedir. Tedavide ayrıca antasitler, antikolinergikler, H2 reseptör antagonistleri, PPI kullanılmış ancak etkileri gösterilememiştir. H. pylori ile birlikte olan olgularda eradikasyon ile Menetrier hastalığında kür elde edilebilir.

## **2.10. MİDE KANSERLERİ**

### **EPİDEMİYOLOJİ**

Mide kanserleri dünyada akciğer kanserinden sonra en yaygın ikinci kanserdir. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin % 10'nundan sorumludur. Epidemiyolojik ve etyolojik açıdan 2 türü vardır, 1. Epidemik- intestinal tip, 2. Endemik- diffüz/infiltratif tip. Epidemik tipi tüm dünyada yüksek mortalite nedenidir.

Mide kanserinde 5 yıllık sağkalım % 15-20 civarındadır. Epidemik tipten ölüm oranı her ülke için olmasa da genelde azalmaktadır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde 1930'larda en sık görülen kanser iken bu gün 8. sıradadır. Ancak endemik proksimal tip mide kanser sıklığı ve ölüm oranı tüm dünyada artmaktadır.

Mide kanseri görülme sıklığı yaşla artmaktadır. İnsidans her on yılda iki katına çıkmaktadır. En sık 60 yaş sonrasında görülür. Epidemik formunda erkeklerde risk 3:2-2:1'dir. Ancak endemik tip mide kanserleri genel olarak daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve kadın ve erkeklerde aynı sıklıkta görülmektedir. Mide kanseri tüm dünyada çok farklı sıklıkta görülmektedir. Tüm mide kanserlerinin yaklaşık %40'ı Çin'dedir. Ancak etnisite tek başına ülkeler veya bölgeler arasındaki mide kanser insidansındaki farklılıkları açıklayamamaktadır. Yapılan bir çalışmada ırk, mide kanserinin seyrinde bağımsız bir faktör olarak bulunmamıştır (57). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar mide kanser görülme sıklığının daha çok çevresel faktörlerle yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. Mide kanserinin insidansının yüksek olduğu bölgelerden düşük riskli bölgelere göç edenlerde risk azalmaktadır, ilerleyen nesillerde bu risk az riskli ülkenin yerlileriyle aynı seviyeye kadar inmektedir.

## **ETYOLOJİ**

Diyet ve çevresel faktörler mide kanseri gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiş en önemli etmenlerdir. Epidemik tip mide kanseri kronik atrofik gastrit ve gastrik mukozada intestinal metaplazi ile ilişkilidir, Genellikle çevresel faktörler ve nadiren de otoimmün kökenli olarak kronik gastrit oluşmakta ve tuz veya *Helicobacter pylori* varlığında kronik atrofik gastrit gelişmektedir. Nitritler ise bu durumda intestinal metaplazi ve displaziye neden olmaktadır. Düşük askorbik asit alımı ve nitratlar intestinal metaplazi şiddetini, diyetle beta karoten düşüklüğü ve aşırı tuz alımı ise displaziyi artırmaktadır. Endemik tipte diyetsel etmenler daha az belirgin olmakla birlikte bu kanserde bile intestinal metaplazinin %50 oranında görülmesi, yine de diyetin önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Epidemik mide kanserinde tuzlanmış ve tütülenmiş gıdaların rolü çok önemlidir. Turşu, kurutulmuş balık, yüksek oranda pirinç tüketimi, sosis, domuz pastırması, bikarbonatlı çay mide kanseri gelişimi ile ilişkilidir. Tütülenmiş balık ve etlerde, alkol, fermente soya fasulyesi, marine edilmiş kök sebzelerde ve kuyu sularında mide kanserinin gelişiminde rol oynayan karsinojenler bulunmaktadır. Tütülenmiş balıklarda 3,4 benzpren bulunmaktadır. Heterosiklik aromatik aminler

pişirilme sırasında ortaya çıkmaktadır. Aflatoksinin mide kanseri gelişimindeki rolü tam bilinmemekle birlikte, yaygın olduğu bölgelerde mide kanseri sıklığı fazladır. Ağız yoluyla alınan asbestozun mide kanseri gelişiminde etkisi olabileceği sanılmaktadır.

Nitratlar, önce nitrite ve sonunda nitrozaminlere dönüşerek önce intestinal metaplaziye daha sonra özellikle NaCl varlığında kansere neden olmaktadır. Gastrik asit eksikliği ve özellikle cerrahi sonrası alkalen reflü, nitrozamin karsinogenezinin artmasına yol açmaktadır. Alkol tek başına mide karsinogenezinde rol oynamamakla birlikte, ağır alkol tüketimi ve birlikte sigara önemli risk faktörleridir. Aynı şekilde sigara ile çay ve kahve tüketimi de riski arttırmaktadır.

Endüstriyel su kirlenmesi, kömür madeni, kauçuk/lastik, ormancılık, tahıl üretimi, biracılık ve dokümcülük çalışanları ile demir, nikel, silika ve kurşun maruziyetinde mide kanseri riski artmaktadır. Ayrıca testis kanseri ve Hodgkin lenfoma gibi çeşitli nedenlerle radyoterapi alan hastalarda da risk artmaktadır.

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun mide kanserinin gelişimi ile ilişkisi bilinmektedir. *H.pylori* midenin şiddetli asit ortamında gastrik mukozayı enfekte edebilmesi ve uzun yıllar sebat edebilmesi yönüyle farklı bir bakteridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1994'te *H.pylori*yi mide kanserinde kesin karsinojen olarak kabul etmiştir. *H.pylori*'nin gelişmekte olan ülkelerde %70-90, gelişmiş ülkelerde %30-50 oranında mide kanseri gelişimi ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Japonya'da yapılan prospektif bir gözlem çalışmasında 1246 *H.pylori* enfeksiyonu pozitif gastrik ülserli hasta ile *H.pylori* negatif 280 hasta ortalama 8 yıl takip edildiğinde *H.pylori* pozitif hastaların %3'ünde mide kanseri gelişirken *H.pylori* negatif hastaların hiç birinde mide kanseri gelişmemiştir. Kanser riski özellikle şiddetli gastrik atrofi ve intestinal metaplazi olan hastalarda artmaktadır. Hayvan modellerinde *H.pylori* kronik inflamasyon yaratarak doğrudan kansere yol açabilmektedir; Özellikle hipoasidite ve tuz varlığında risk artmaktadır. Bir diğer enfeksiyöz ajan olan Epstein Barr virüsünün de mide kanser gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.



Bazı genetik ve kişisel faktörler de mide kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Mide kanseri riski, birinci derece akrabalarında mide kanseri olanlarda 2-3 kat artmıştır. Bu risk özellikle intestinal tip için söz konusudur. Herediter non-polipozis koli sendromunda da mide kanseri riski artmıştır. Familial polipozis koli sendromlarında mide polipleri oranı artmış olmakla birlikte mide kanseri riski daha az artmıştır. Kan grubu A olanlarda da mide kanser gelişme riski artmıştır. Bunun nedeninin, H.pylorinin bu kan grubu adhesinlerine daha kolay bağlanması ile ilişkili olduğu sanılmaktadır, Bu grup hastalarda daha çok infiltratif tip mide kanser riski artmıştır. Ayrıca benign bir nedenle mide rezeksiyonu yapılan hastalarda da mide kanseri daha sık görülür.

### **KORUYUCU FAKTÖRLER**

Mide kanserinden korunmada en önemlisi bu kanserin etiolojisinde yer alan çevresel ve diyetel etmenlerden uzak durmaktır. Besinlerin buzdolabında saklanması, taze sebze ve meyve tüketiminin artırılması, vitamin C alımı koruyucudur. Muhtemelen karotenoidler, sarımsak, yeşil çay, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar NSAİİ ilaçlar ve selenyumunun mide kanserinden koruyucu etkisi vardır. NSAİİ ilaçlar özellikle distal mide kanseri ve özofagus kanseri oranını azaltmakta ancak kardiya tümörlerine etki etmemektedir. NSAİİ ilaçların etki mekanizması, mide epitel hücrelerinde apoptozisi indüklemeleri ve siklooksijenaz inhibisyonu yapmalarıdır. Ayrıca kanamaya neden oldukları için, dolaylı olarak erken klinik tanı koymak mümkün olabilmektedir. COX-2 inhibitörleri bu konuda umut vaat edici görünmektedir.

Diyet değişikliğinin kanserden korunmadaki rolü epidemiyolojik çalışmalarda tam olarak ispat edilememiştir. Gözlenen risk azalmasının doğrudan diyetle artırılan besin maddelerine mi bağlı olduğu yoksa riskli besinlerden uzak durulmasına mı bağlı olduğu tam aydınlatılamamıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada 30.000 riskli hastaya selenyum, vitamin E ve beta karoten desteği yapıldığında mide kanseri insidansında önemli azalma görülmüştür (58).

Mide kanserinin yaygın olduğu ülkelerde mide kanser tarama çalışmaları yapılmaktadır. Japonya'da tüm kanser ölümlerinin %40'ı mide kanserine bağlıdır. Japonya'da çift kontrast baryum grafisi ve endoskopi ile tarama yapılmasıyla %4 olan erken mide kanseri %30 oranına çıkmıştır. Tarama programları sonucunda Japonya'da mide kanserinden sağkalım Batı ülkelerine göre 2.5 kat daha iyidir.

## **PATOLOJİ**

Histolojik incelemede tümörün köken aldığı bölge, Lauren veya DSÖ sınıflandırmasına göre tümörün tipi, diferansiyasyon derecesi vasküler ve perinöral invazyonun varlığı ve derecesi, non-neoplastik mide mukozasının histolojik değerlendirmesi, çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu olup olmadığı ve sayısı ve en son olarak TNM evrelendirmesi belirtilmelidir.

Köken aldığı bölgeye göre mide kanserleri başlıca özofagogastrik bileşkeyi de içine alan kardiya ve mide korpusunu da içeren antral mide kanserleri olmak üzere 2 gruba ayrılır, Mide kanserleri en sık olarak antrum (%60-70) ve küçük kûrvatür yerleşimlidir. Ancak son zamanlarda kardiya tümörlerinde artış görülmektedir. ABD'de bu oran %40'a kadar çıkmaktadır. Hastaların %9-10'unda tüm mide tutulmuş olup, bu durum linitis plastika olarak adlandırılır. Linitis plastikanın prognozu kötüdür.

Mide kanserlerinin %95'i mukus üreten gastrik mukoza hücrelerinden köken alır, Lenfoma, karsinoid, leiomyosarkoma, gastrointestinal stromal tümörler ve yassı hücreli tümörler geri kalan %5'ten sorumludur. Makroskopik olarak mide adenokanserleri ülseratif (%75), polipoid (%10), skiröz(%10) ve süperfisyal (%5) olarak gruplandırılırlar.

Histolojik olarak Lauren sınıflandırmasına göre intestinal ve diffüz olarak sınıflandırılırlar. Bu iki grup ayrı klinik ve patolojik özellikler gösterir, intestinal tip mide kanserinin yaygın olduğu bölgelerde sık görülür, patolojik incelemede genellikle iyi diferansiye tümörlerdir ve glandular yapılar oluşturur halde görülür.

Papiller, tubuler ve glandüler alt tipleri vardır. Bu tümörler intestinal metaplazi ve kronik gastritle ilişkilidir.

Diffüz tip mide kanserlerinde glandüler formasyon gözlenmez, kötü diferansiye tümörlerdir ve taşlı yüzük hücreleri ile karakterizedir. Bu tür tümörler genellikle daha genç hastalarda görülür ve gastrit öyküsü genellikle negatiftir. Bu tümörler transmural ve lenfatik yayılma eğilimindedir.

### SINIFLANDIRMA

Mide kanserleri morfolojik ve klinik olarak heterojen olması nedeniyle çeşitli şekilde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmaların başlıcaları Lauren sınıflandırması, DSÖ sınıflandırması, Ming sınıflandırması ve Goseki sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırma Tablo- 26'da özetlenmiştir.

**Tablo 26. Mide kanserinde TNM evrelendirmesi**

Sınıflama	Tanımı
Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ; intraepitelyal tümör lamina propria invazyonu yok
T1	Tümör lamina propia/submukozayı invaze etmiş
T2	Tümör muskularis propia veya subserozaya ulaşmış
T3	Tümör serosaya geçmiş, çevre doku invazyonu yok
T4	Tümör çevre yapılara invaze
Rejyonel lenf nodu	
NX	Rejyonel lenf nod(ları) değerlendirilemiyor
NO	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	1-6 rejyonel nodu metastazı
N2	7-15 rejyonel nodu metastazı
N3	15 + rejyonel lenf nodu metastazı
Uzak metastaz	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
MO	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

## **MOLEKÜLER BİYOLOJİ**

Mide kanseri çok basamaklı bir karsinogenez sürecine sahiptir. Bu süreçte onkogen, tümör süpresör gen, DNA tamir genleri, hücre siklus düzenleyicileri, telomer ve telomerazlar ve mikrosatellit instabiliteyi içeren genetik ve epigenetik değişiklikler rol oynamaktadır.

Saldırgan ajanların varlığında ve koruyucu faktörlerin eksikliğinde normal mide mukozasında önce gastrit gelişir, gelişen gastrit zemininde atrofi meydana gelir ve bunu intestinal metaplazi izler. Metaplastik doku üzerinde displazi gelişir. Başlangıçta hafif sonra orta ve en son şiddetli displaziyi kanser gelişimi izler. İntestinal ve diffüz tip mide kanserlerinde genetik olaylar farklılık göstermekle birlikte mide kanserinde rol oynayan en önemli protoonkogenler c-met, K-sam, Her2-neu ve K-ras'tır. Mide kanserinde rol oynayan tümör süpresör genler ise p53, p73, APC, DCC ve FHIT'tir. En sık görülen (%60) p53 gen mutasyonu ve LOH'dir.

## **KLİNİK BULGULAR**

Mide kanserinin özellikle erken evrelerinde spesifik belirtileri yoktur. Hazımsızlık ve epigastrik rahatsızlık genellikle hasta tarafından önemsenmez. Birçok kez de yanlışlıkla benign bir mide rahatsızlığı tanısıyla hekimler tarafından tedavi edilebilirler. Hastalarda diğer belirtiler epigastrik ağrı, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanama ve anemiye bağlı yakınmalardır. Bazen üst GİS'ten kanama gizli olup anemi araştırılırken hastalık saptanır. İleri evrede kilo kaybı, anoreksi ve kusma görülür. Proksimal yerleşimli tümörlerde disfaji belirgin olabilir. Antral tümörlerde ise mide çıkım sendromu görülebilir. Fizik incelemede hastaların %30'unda palpe edilebilen kitle vardır. Fizik incelemede supraklavikuler (Virchow), periumblikal (Sister Mary Joseph) ve aksiller (İrish) lenfadenopatiler veya rektal muayenede palpe edilen kitle (Blummer shelf) ve Krukenberg tümörüne bağlı pelvik kitle görülebilir. Mide kanseri hematogen yolla en sık karaciğere metastaz yapar. Metastaza bağlı sarılık, asit, hepatomegali ve karaciğerde kitle saptanabilir. Mide kanserinde nadiren paraneoplastik olarak akantosis nigrikans veya dermatomyozit görülebilir.

Epidemik tip mide kanseri hematolojik olarak uzak metastaz yapma eğiliminde tümörlerdir. Ayrıca bu tümörler sıklıkla lenf nodu metastazı yapmadan peritoneal yayılım gösterebilirler. Peritoneal yayılım olan durumlarda karın içi organlara da sekonder olarak yayılım görülür.

## **EVRELENDİRME**

Evrelendirmede en sık AJCC (American Joint Committee on Cancer)'e ait TNM sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre mide duvar tutulumunun derinliği (T), nodal tutulum (N) ve metastaz (M) araştırılır. Bu evrelendirme sistemi Tablo-26'de verilmiştir. Bu evrelendirme sistemine göre retropankreatik, hepatoduodenal, paraaörtlük ve mezenterik nodal tutulumlar da uzak organ metastazı gibi M1 olarak sınıflandırılırlar.

Japon sınıflandırması biraz daha karışık olup bunun nedeni lenf nodu tutulumunun daha farklı şekilde gruplandırılmasından kaynaklanmaktadır. Bu evrelendirme sisteminin Batı dünyasındaki geçerliliği henüz gösterilememiştir.

## **PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Genel olarak mide kanserlerinde prognoz tümörün büyüklüğü ve mide duvarı tutulum derecesi ile ilişkilidir. Boyut ve derinlik arttıkça prognoz kötüleşmektedir, intestinal histoloji, diffüz histolojiye göre daha iyi prognoza sahiptir. Lenfatik veya vasküler invazyonu olan tümörler daha sık metastaz yapmaya eğilimlidirler, aynı şekilde infiltratif tümörler de ekspansiv tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri tutulan lenf nodu sayısıdır. Lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodu sayısı kötü prognoz ile birlikte .Cerrahi sınır pozitifliği bir diğer olumsuz prognostik faktördür. Özellikle diffüz ve infiltratif tiplerde cerrahi sınır pozitifliği sık görülmekte olup bu durum kötü prognoz ile ilişkilidir .

Bu faktörlere ek olarak tümör dokusunda Epidermal Growth Faktör, HER2-neu, ras ve CEA overekspresyonu kötü prognostik kriterlerdir. İntestinal tip mide kanserlerinde anaploid tümörlerin prognozu diploid tümörlere göre daha kötüdür.

Bunlara ek olarak c-myc amplifikasyonu gösteren mide kanserlerinde daha olumsuz prognoz söz konusudur. E-cadherin mutasyonu diffüz tip mide kanseri ile ilişkili olup kötü prognozu gösterir.

Mikrosatellit instabilite yönünden pozitif tümörlerin prognozu ise daha iyidir, tümörün lenfositik stromadan zengin olması da iyi prognozu işaret eder. Ayrıca tümörde dehidroprimidin dehidrojenaz (DHD) enzim seviyesi de prognostik öneme sahiptir. Düşük DPD seviyesi iyi prognozu ve 5-flourourasil tabanlı tedaviye yanıtı gösterir.

## **TANISAL TETKİKLER**

Mide kanserinde hastanın tetkiklerinin yapılması sırasında esas olan erken tanı, cerrahi öncesi değerlendirme ve tedavi stratejisinin seçimidir. Yanlış negatif tetkikler hastayı gereksiz laparotomiye götüreceğinden, yanlış pozitif tetkikler ise potansiyel olarak küratif cerrahiye engel olabileceğinden mide kanserli hastalar dikkatli ve deneyimli bir ekiple birlikte değerlendirilmelidir.

Öncelikle tam kan sayımı ve periferik yayma, aneminin saptanması açısından önemlidir. Hastaların yaklaşık yarısı anemiktir. Kan biyokimyası, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu testlerdeki bozukluk hastalık tutulumuna işaret edebileceği gibi, beslenme bozukluğunu veya eşlik eden başka morbiditeleri de işaret edebilir. Akciğer grafisi hastalık tutulumu açısından önemlidir, ancak akciğer metastazları en iyi akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) ile tespit edilebilir. Cerrahi öncesi ultrason, endoskopik ultrason, BT ve manyetik rezonans görüntüleme hastalığın mide duvar tutulum derinliğini, nodal tutulumu ve çevresel dokuya yayılımı ve uzak metastazı göstermesi bakımından önemlidir.

Özofagus-mide-duodenum baryumlu grafisi (ÖMD) büyük tümörleri saptamada çok yararlıdır, ancak küçük, submukozal veya erken evre tümörleri saptamada duyarlılığı düşüktür. Duyarlılığı artırmak için çift kontrast teknik ve

sineradyografi yapmak gerekir. Çift kontrast teknikte yüksek voltaj ve iyi kompresyon şarttır. ÖMD'nin duyarlılığı %70-80 olup %10-20 oranında false negatif olabilir. Avantajı nispeten az invaziv olması ve motiliteyi iyi göstermesidir. Ancak mide kanseri tanısında radyolojik değerlendirme yerine biyopsi olanağının da olduğu fiberoptik fleksibl endoskopi tercih edilmelidir, İşlem sırasında en az 4-6 biyopsi alındığında hastaların %90'ında kesin tam mümkündür.

Doku tanısı sağlandıktan sonra çekilecek BT ile mide, perigastrik bölge, karaciğer, lenf nodları ve periton değerlendirilir. BT ile karaciğer lezyonları %90 oranında görüntülenebilir. Lenf nodları %60, peritoneal tutulum %50 oranında doğru tespit edilebilir. BT'de 6 mm.'nin üzerindeki lenf nodları kanser açısından şüpheli kabul edilir. Küçük erken mide kanserleri, peritoneal tutulum ve çevresel dokulara yayılım BT'de sıklıkla atlanabilir.

Endoskopik ultrason (EUS), preoperatif T ve N evrelendirmesi açısından altın standart kabul edilir, EUS tümörün mide duvarı boyunca penetrasyonunu değerlendirme ve bölgesel lenf nodu metastazlarının saptanması açısından BT'ye üstündür.

Serum CEA seviyesi mide kanserinde sadece %30 oranında yüksektir. Başlangıçta CEA seviyesi yüksek olan hastalarda CEA takibi tedaviye yanıt ve nüks takibi açısından yararlıdır. Kemik sintigrafisi hastada kemik ağrısı varsa ya da serum alkalin fosfataz değeri yüksekse yapılmalıdır.

Endosonografi ve BT'nin optimal sonucu vermemesi nedeniyle bazı merkezlerde preoperatif mutlaka laparoskopi yapılmaktadır. Özellikle lokal ileri veya şüpheli vakalarda cerrahi öncesi laparoskopi yapıldığında %10-20 hastada tedavi planını değiştirebilir ve preoperatif kemoterapi veya kemoradyoterapi seçeneklerini gündeme getirebilir.

Pozitron Emisyon tomografisinin (PET) mide kanserindeki yeri halen araştırma aşamasındadır. PET lokal ileri hastalığın tespitinde yetersiz olmakla birlikte uzak metastazların saptanmasında yararlıdır. PET tekniğinin bir diğer

avantajı ise tedaviye yanıtı değerlendirmekte kullanılabilmesidir. Almanya'da yapılan bir çalışmada preoperatif kemoradyoterapi alan hastalara tedaviden 2 hafta sonra yapılan PET tetkikinın tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde %11 pozitif, %90 negatif prediktif değeri saptanmıştır. Ayrıca PET ile yanıt alındığı saptanan hastalarda sağkalım anlamlı olarak uzun bulunmuştur (59).

## **TEDAVİ**

Mide kanserinin tedavisinde sadece cerrahi ile kür şansı mevcuttur. Ancak mide kanserinin sadece bir bölümü rezektabl ve rezeke edilen tümörlerde de nüks oranı yüksektir. Bu nedenle bu kanserde multidisipliner yaklaşım esastır.

### **ERKEN EVRE LOKALİZE MİDE KANSERİNDE TEDAVİ**

#### **Cerrahi**

Cerrahideki temel noktalar potansiyel olarak kürabl mide kanserinde komplet tümör rezeksiyonun ve uygun patolojik değerlendirme için yeterli spesimenin sağlanması ve gastrointestinal sistemin devamlılığının ve fonksiyonun korunmasıdır.

Uzak metastaz olmadığında agresif cerrahi yaklaşım gereklidir, ancak çok erken in situ vakalarda özellikle Japonya'da endoskopik mukozal rezeksiyon veya laparoskopik "wedge" rezeksiyon yapılabilmektedir. Fakat özellikle evre 1-2 hastalarda total/subtotal gastrektomi yapılmalıdır. Mümkün olan vakalarda subtotal gastrektomi tercih edilmelidir. Çünkü subtotal gastrektomi benzer oranda sağkalım sağlarken morbiditesi daha düşüktür.

Cerrahi yaklaşım öncelikle tümörün lokalizasyonuna ve yayılım paternine göre planlanır. Proksimal gastrik tümörlerde optimal cerrahi yaklaşım tartışmalıdır. Cerrahi seçenekleri total gastrektomi veya proksimal subtotal gastrektomidir. Total gastrektomi yapıldığında distal özofagus ve proksimal duodenum rezeksiyonu ve omentektomi yapılmalıdır. Ancak proksimal gastrik kanserler genellikle ileri evrede yakalandıkları için bir çok kez sadece palyatif amaçlı gastrektomi yapılabilmektedir.



Gastrektomi esnasında yapışıklık veya invazyon yoksa morbiditeyi artıracığı ve sağkalıma etkisi olmadığı için elektif splenektomi yapılmamalıdır. Splenektomi planlanan hastalara mutlaka pnömokok aşısı yapılmalıdır. Orta 1/3 yerleşimli tümörlerde de total gastrektomi yapılmalıdır. Distal tümörlerde distal subtotal gastrektomi yapılır. Bu işlem sırasında midenin distal 3/4 'ü çıkarılır.

Gastrektomilerde cerrahi sınırın en az 5-6 cm olması beklenir. Cerrahi sınır belirlenmesi için operasyon sırasında frozen çalışılmalıdır. Distal subtotal gastrektomi sonrası rekonstrüksiyon için en sık Billroth II gastrojejunostomi tercih edilir ancak Billroth I de yapılabilir. Anastomoz için genellikle Roux-en-Y uygulanır ancak uygun vakalarda loop gastrojejunostomi de yapılabilir.

Cerrahide en tartışmalı yöntem uygulanacak lenf nodu diseksiyonudur. Batı dünyasında D1 rezeksiyon yeterli kabul edilirken Japonya' da D2 diseksiyon standarttır. Batı'da yapılan çalışmalarda, D2 diseksiyon, sağkalımı artırmadığı gibi yüksek morbidite ve mortalite sebebi olarak bulunmuştur. Bu nedenle Avrupa ve ABD' de D1 diseksiyon standart kabul edilir, ancak tecrübeli cerrah ve hastane koşullarında D2 diseksiyon yapılabilir. TNM evrelendirme sistemine göre yeterli olabilmesi için en az 15 lenf nodu diseksiyonu gereklidir.

### **Adjuvant tedavi**

Erken evre potansiyel olarak küratif cerrahi yapılan hastalarda bile nüks oranı yüksek ve sağkalım düşük olması nedeniyle adjuvant tedavi gündemdedir. Küratif cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım %30-40'tır. Hastalarda genellikle hem lokorejyonel nüks, hem de uzak metastaz olur. ABD'de yapılan İntergroup çalışmasında evre IB-IV (M0) hastalara post-operatif adjuvant kemoradyoterapi uygulandığında sadece cerrahi koluna göre, tedavi alan hastalarda hem nükse kadar geçen süre, hem de genel sağkalım artmıştır (60). Ancak bu çalışmada subgrup analizi yapıldığında proksimal mide kanserli hastalar ve D2 diseksiyon yapılan hastalarda bu tedavinin yararı belirgin değildir. Tek başına radyoterapinin ise adjuvant tedavide yararı gösterilememiştir. Tek başına adjuvant kemoterapi ile ilgili çalışmalar devam

etmekte olup yeni kemoterapi kombinasyonları umut vericidir, intraperitoneal hipertemik kemoterapi uygulaması ilginç yaklaşımlardan biridir. Bu konuda kısıtlı sayıda, az hasta içeren çalışma vardır. Bu çalışmalarda tam rezeke edilmiş seroza tutulumu olan hastalarda hipertemi ile mitomisin, etoposid ve sisplatin uygulandığında peritoneal tutulum riskinin azaldığı gösterilmiştir. Peritoneal tutulum olan vakalarda da hipertemik kemoterapi infüzyonu fayda sağlayabilmektedir. Bu tedavilerin standart yaklaşımla karşılaştırması yoktur ve bu yöntemin sağkalım üzerindeki yararı araştırılmaktadır.

### **Neoadjuvant tedavi**

Neoadjuvant tedavi başlangıçta rezeke edilmesi mümkün olmayan hastaları rezeke edilebilir hale getirmek amaçlı olarak kullanılabilirdiği gibi rezeke edilebilir hastalarda da hastalık evresinin geriletilmesi, ameliyat sonrası nükslerin azaltılması ve mikrometastazların erken tedavisi gibi amaçlarla uygulanabilir. Potansiyel yararlarına rağmen neoadjuvant tedavinin standart yaklaşıma bir üstünlüğü henüz gösterilmiş değildir. Ancak preoperatif tedavi ile daha çok hasta tedavi edilebilir, tedavi toleransı ve yanıt oranı daha yüksektir. Bu konudaki çalışmalar devam etmekte olup, neoadjuvant tedavi henüz deneyseldir, bunun dışında seçilmiş bazı hastalarda tercih edilebilir.

### **İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE TEDAVİ**

İleri evre hastalıkta palyatif tedavi ön plandadır. Metastatik mide kanserinde kanama, perforasyon ve obstrüksiyon ve ağrı açısından palyatif mide rezeksiyonu yapılır. Bu işlemin %6-20 mortalitesi vardır, ancak mide drenaj cerrahiye üstün olup palyasyonu sağlamada en iyi yöntemdir. Diğer yöntemler, mide drenaj, intubasyon veya laser fugarasyondur. Kronik kanamalarda koteterizasyon veya radyoterapi uygulanabilir. İleri evrede radyoterapi palyatif amaçlı olarak özellikle kanama ve obstrüksiyonda kullanılabilir. Ancak kemoterapi ile birlikte kemoradyoterapi şeklinde uygulandığında hem palyasyon hem de hastalık kontrolü daha iyidir. Kemoradyoterapi bazı unrezektabl hastalarda rezeksiyon şansı yaratabilir.

Mide kanserinde son zamanlarda kemoterapi ile sağkalım uzamıştır. Yapılan randomize çalışmalarda kemoterapi en iyi destek tedavisi ile karşılaştırıldığında hem sağkalımı uzatmakta hem de yaşam kalitesini arttırmaktadır. Mide kanserinde kemoterapi hastanın durumuna göre tek ajan veya kombinasyon şeklinde uygulanabilir. İleri evre mide kanserinde kemoterapinin en iyi destek tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. Kullanılan başlıca etkili ajanlar 5-flourourasil, mitomisin-C, adriamisin/epirubisin, sisplatin, oksaliplatin dosetaksel, paklitaksel, ÜFİ, irinotekan ve kapesitabindir. Sıklıkla bu ilaçların kombinasyonları kullanılmaktadır. Bu kombinasyonlar arasında en yüksek yanıt alınan ve en sık kullanılan rejimler Cisplatin / Fluorourasil (CF), Cisplatin/Fluorourasil/Epimbisin (ECF) ve Dosetaksel / Cisplatin / Fluorourasil (DCF)'dir, Oksaliplatin ve irinotekan ile yapılan ön çalışmalarda da iyi sonuçlar rapor edilmiştir. Tek ajan kemoterapiye göre kombinasyon tedavileri daha başarılıdır. Bu tedavilerle %50'lere varan yanıt oram elde edilebilmekte ve ortalama sağkalım en iyi destek tedavisi ile 4.2 ay iken günümüzde geliştirilen yeni kombinasyonlarla 10 ayı aşmıştır.

## **TAKİP**

Küratif cerrahi sonrası hastalar 2 yıl 3 ayda bir takip edilir. Öykü, fizik inceleme, akciğer grafisi, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılır. Bilgisayarlı tomografi (BT) asemptomatik hastalarda yılda bir yapılır. Subtotal gastrektomi yapılan hastalarda yılda bir üst endoskopi yapmak gerekir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### **Çalışma grubu:**

Bu çalışmaya, 2017 yılında iç hastalıkları ve gastroenteroloji kliniğine gastrointestinal sistem şikâyetleriyle başvuran 500 hasta dahil edilmiş olup hastaların özofagogastroduodenoskopi bulgusu, lezyonların sıklığı ile yaşa ve cinsiyete göre dağılımının retrospektif analizi yapılmıştır.

#### **İstatistiksel analiz:**

Bulgular frekans ve yüzdelerle, yaş grupları ve cinsiyete göre ayrı ayrı özetlenmiştir. Ayrıca cinsiyet ve yaş grupları arasındaki farklar ki-kare ( $X^2$ ) ve Fisher's exact testleri ile karşılaştırılmıştır. Veri analizi için SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılmış, istatistiksel testler  $\alpha=0.05$  anlamlılık düzeyinde yorumlanmıştır.

## 4. BULGULAR

**Tablo -27. Gastroduedonoskopi yapılan olguların cinsiyete göre dağılımı ve yaş ortalaması**

	Kadın (n=300)	Erkek (n=200)	p
Yaş	54.9±17.7	53.9±17.9	0.546

Bağımsız gruplar için t-testi. Veriler ortalama±S.Sapma olarak gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların %60'ı kadın, %40'ı erkek olup kadınların yaş ortalaması 54.9±17.7, olup erkeklerin yaş ortalaması 53.9±17.9 olarak saptandı.

**Tablo-28. Gastroduedonoskopide saptanan lezyonların anatomik yerleşimlerinin yaş grubuna göre dağılımı**

	Toplam (n=500)	Yaş grubuna göre dağılım		p
		50 yaş altı(n=179)	50 yaş üstü(n=321)	
<b>Özofagus lezyonu</b>				0.082
var	111 (%22.2)	32 (%17.9)	79 (%24.6)	
yok	389 (%77.8)	147 (%82.1)	242 (%75.4)	
<b>Mide lezyonu</b>				0.332
var	474 (%94.8)	172 (%96.1)	302 (%94.1)	
yok	26 (%5.2)	7 (%3.9)	19 (%5.9)	
<b>Duedonum lezyonu</b>				0.257
var	109 (%21.8)	34 (%19.0)	75 (%23.4)	
yok	391 (%78.2)	145 (%81)	246 (%76.6)	
<b>Endoskopik lezyon</b>				0.781
var	482 (%96.4)	172 (%96.1)	310 (%96.6)	
yok	18 (%3.6)	7 (%3.9)	11 (%3.4)	

Ki-kare ( $X^2$ ) testi sonuçları.

\* p<0.05

Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın 18'i (%3,6) normal olup, olguların 111'inde (%22,2) özofagus hastalığı, 474'ünde mide hastalığı (%94,8), 109'unda (%21,8) duodenum hastalığı saptandı. Tüm olgular içinde en sık gastrik lezyonlar görülmektedir.

Gastroduedonoskopi de saptanan lezyonların yaşa göre dağılımında ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık gözlenmedi. (p:0,781)

**Tablo-29. Gastroduedonoskopide saptanan lezyonların anatomik yerleşimlerinin cinsiyete göre dağılımı**

	Toplam (n=500)	Cinsiyete göre dağılım		p
		Kadın (n=300)	Erkek (n=200)	
<b>Özofagus lezyonu</b>				0.312
var	111 (%22.2)	62 (%20.7)	49 (%24.5)	
yok	389 (%77.8)	238 (%79.3)	151 (%75.5)	
<b>Mide lezyonu</b>				<0.001
var	474 (%94.8)	293 (%97.7)	181 (%90.5)	
yok	26 (%5.2)	7 (%2.3)	19 (%9.5)	
<b>Duedonum lezyonu</b>				0.038
var	109 (%21.8)	56 (%18.7)	53 (%26.5)	
yok	391 (%78.2)	244 (%81.3)	147 (%73.5)	
<b>Endoskopik lezyon</b>				0.001*
var	482 (%96.4)	296 (%98.7)	186 (%93)	
yok	18 (%3.6)	4 (%1.3)	14 (%7)	

Ki-kare testi sonuçları.

\* p<0.05

Lezyonların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, kadın ve erkeklerde endoskopik patolojiye rastlanma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık gösterdiği tespit edildi (p<0.001).

Lezyonlar anatomik yerleşimlerine göre detaylı analiz edildiğinde ise bunun mide lezyonlarının kadınlarda yüksek oranda görülmesinden kaynaklandığı gözlenmiştir (p:0.001)

**Tablo-30. Özofagus lezyonlarının cinsiyete göre dağılımı**

Özofagus Lezyonları	Toplam (n=500)	Cinsiyet göre dağılım		Toplam (n=500)
		Kadın (n=300)	Erkek (n=200)	
Özofajit	47 (%9.4)	25 (%8.3)	22 (%11.0)	47 (%9.4)
Barrett özofagus	2 (%0.4)	1 (%0.3)	2 (%0.5)	2 (%0.4)
Özofagus ülser	3 (%0.6)	1 (%0.3)	2 (%1)	3 (%0.6)
LES gevşekliği	33 (%6.6)	21 (%7)	12 (%6)	33 (%6.6)
Hiatal Herni	18 (%3.6)	12 (%4)	6 (%3)	18 (%3.6)
Özofagus varis	19 (%3.8)	10 (%3.3)	9 (%4.5)	19 (%3.8)
Özofagus ca	4 (%0,8)	1 (%0.3)	3 (%1.5)	4 (%0,8)
Mallory W.Sendromu	1 (%0.2)	0 (%0)	1 (%0.5)	1 (%0.2)
Akalazya	4 (%0.8)	2 (%0.7)	2 (%1)	4 (%0.8)
Schatski halkası	1 (%0.2)	0 (%0)	1 (%0.5)	1 (%0.2)
Diğer (Divertikül, Benign hastalık)	7 (%1.4)	4 (%1.3)	3 (%1.5)	7 (%1.4)

Ki-kare testi sonuçları.

\* p<0.05

Kadın ve erkeklerde özofagus lezyonlarına rastlanma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermemektedir. Özofagus lezyonları arasında en sık görülen lezyon özofajit olup, 2. sıklıkta ise LES gevşekliği görülmektedir.

**Tablo 31. Özofagus lezyonlarının yaş grubuna göre dağılımı**

Özofagus Lezyonları	Toplam (n=500)	Yaş grubuna göre dağılım		p
		50 yaş altı (n=179)	50 yaş üstü (n=321)	
Özofajit	47 (%9.4)	15 (%8.4)	32 (%10.0)	0.552
Barrett özofagus	2 (%0.4)	1 (%0.6)	1 (%0.3)	1.000
Özofagus ülser	3 (%0.6)	0 (%0.0)	3 (%0.9)	0.556
LES gevşekliği	33 (%6.6)	13 (%7.3)	20 (%6.3)	0.662
Hiatal herni	18 (%3.6)	1 (%0.6)	17 (%5.3)	0.006*
Özofagus varis	19 (%3.8)	2 (%1.1)	17 (%5.3)	0.019*
Özofagus ca	4 (%0.8)	0 (%0.0)	4 (%1.2)	0.556
Mallory W.Sendromu	1 (%0.2)	0 (%0.0)	1 (%0.3)	1.000
Akalazya	4 (%0.8)	2 (%1.1)	2 (%0.6)	0.621
Schatski halkası	1 (%0.2)	0 (%0.0)	1 (%0.3)	1.000
Diğer (Divertikül, Benign hastalık)	7 (%1.4)	1 (%0.6)	6 (%1.9)	0.430

Ki-kare testi sonuçları.

\* p<0.05

Yaş gruplarına göre özofagus lezyonlarının dağılımında; Hiatal herni ve Özofagus varisleri görülme sıklığı 50 yaş üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. (Hiatal herni %0,6 vs. %5.3 p:0.006; Özofagus varis %1.1 vs. %5.3 p:0.019)

**Tablo 32. Mide lezyonlarının endoskopik sınıflandırılması ve cinsiyete göre dağılımı**

Endoskopik Tanı	Toplam (n=500)	Cinsiyet göre dağılım		p
		Kadın (n=300)	Erkek (n=200)	
<b>Endoskopik topografik</b>				0.015*
Antrum	91 (%18.2)	60 (%20.0)	31 (%15.5)	
Korpus	1 (%0.2)	1 (%0.3)	0 (%0.0)	
Pangastrit	373 (%74.6)	226 (%75.3)	147 (%73.5)	
Korpus dominant	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Yok	35 (%7.0)	13 (%4.3)	22 (%11.0)	
<b>Gastrit tipi kategori</b>				0.608
Süperfisiyal	295 (%59.0)	178 (%59.3)	117 (%58.5)	
Eroziv	45 (%9.0)	29 (%9.7)	16 (%8.0)	
Nodüler	4 (%0.8)	3 (%1.0)	1 (%0.5)	
Hipertrofik	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Atrofik	9 (%1.8)	5 (%1.7)	4 (%2.0)	
Hemorajik	4 (%0.8)	3 (%1.0)	1 (%0.5)	
Alkalen reflü gastrit	97 (%19.4)	60 (%20.0)	37 (%18.5)	
Portal hipertansif				
Gastropati	13 (%2.6)	8 (%2.7)	5 (%2.5)	
yok	33 (%6.6)	14 (%4.7)	19 (%9.5)	

**Tablo-32 (devamı). Mide lezyonlarının endoskopik sınıflandırılması ve cinsiyete göre dağılımı**

Endoskopik Tanı	Toplam (n=500)	Cinsiyet göre dağılım		p
		Kadın (n=300)	Erkek (n=200)	
<b>Ülser</b>				0.511
var	26 (%5.2)	14 (%4.7)	12 (%6.0)	
yok	477 (%94.8)	286 (%95.3)	188 (%94.0)	
<b>Malignite</b>				0.653
var	5 (%1.0)	4 (%1.3)	1 (%0.5)	
yok	495 (%99.0)	296 (%98.7)	199 (%99.5)	
<b>Diğer</b>				0.004*
var	21 (%4.2)	19 (%6.3)	2 (%1.0)	
yok	479 (%95.8)	281 (%93.7)	198 (%99.0)	

Ki-kare testi sonuçları.

\* p<0.05

Kadın ve erkeklerde, mide lezyonlarının endoskopik topografik sınıflama dağılımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermektedir (p:0.015).

Mide lezyonlarının endoskopik topografik dağılımına bakıldığında; en sık %74.6 ile Pangastrit görülmekte olup, 2. sırada %18.2 ile Antral lezyonlar görülmektedir.

Kadın ve erkeklerde, mide lezyonlarının gastrit tipi sınıflama dağılımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermemektedir (p:0.608).

Mide lezyonlarının gastrit tipi dağılımına bakıldığında; en sık %59 ile süperfisiyal gastrit görülmekte olup, 2. sırada %19.4 ile Alkalen reflü gastrit görülmektedir.

Mide lezyonları içerisinde Ülser görülme oranı %5.2 olup cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermemektedir (p:0.511).

Mide lezyonları içerisinde Malignite görülme oranı %1 olup cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermemektedir (p:0.653).



**Tablo 33. Mide lezyonlarının endoskopik sınıflandırılması ve yaş grubuna göre dağılımı**

Endoskopik Tanı	Toplam (n=500)	Yaş grubuna göre dağılım		P
		50 yaş altı(n=179)	50 yaş üstü (n=321)	
<b>Endoskopik topografik</b>				0.364
Antrum	91 (%18.2)	39 (%21.8)	52 (%16.2)	
Korpus	1 (%0.2)	0 (%0.0)	1 (%0.3)	
Pangastrit	373 (%74.6)	127 (%70.9)	246 (%76.6)	
Korpus dominant	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
yok	35 (%7.0)	13 (%7.3)	22 (%6.9)	
<b>Gastrit tipi kategori</b>				0.047*
Süperfisyal (eritematöz, eksudatif)	295 (%59.0)	113 (%63.1)	182 (%56.7)	
Eroziv	45 (%9.0)	8 (%4.5)	37 (%11.5)	
Nodüler	4 (%0.8)	3 (%1.7)	1 (%0.3)	
Hipertrofik (rugal hiperplastik gastrit)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Atrofik	9 (%1.8)	2 (%1.1)	7 (%2.2)	
Hemorajik	4 (%0.8)	1 (%0.6)	3 (%0.9)	
Alkalen reflü gastrit	97 (%19.4)	37 (%20.7)	60 (%18.7)	
Portal hipertansif gastropati	13 (%2.6)	2 (%1.1)	11 (%3.4)	
Yok	33 (%6.6)	13 (%7.3)	20 (%6.2)	
<b>Ülser</b>				0.332
var	26 (%5.2)	7 (%3.9)	19 (%5.9)	
yok	474 (%94.8)	172 (%96.1)	302 (%94.1)	
<b>Malignite</b>				0.116
var	5 (%1.0)	0 (%0.0)	5 (%1.6)	
yok	495 (%99.0)	179 (%100.0)	316 (%98.4)	
<b>Diğer</b>				0.036*
var	21 (%4.2)	3 (%1.7)	18 (%5.6)	
yok	479 (%95.8)	176 (%98.3)	303 (%94.4)	

Ki-kare testi sonuçları.

\* p<0.05

Yaş gruplarına göre mide lezyonlarının endoskopik topografik dağılımında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemiştir (p:0.364).

Yaş gruplarına göre mide lezyonlarının gastrit tipi dağılımında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedirler (p:0.047).

Yaş gruplarına göre mide lezyonlarından ülser görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemektedir (p:0.332).

Yaş gruplarına göre mide lezyonlarından malignite görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemektedir (p:0.116).

**Tablo 34. Mide lezyonlarının kronisite durumuna göre sınıflandırılması ve cinsiyete göre dağılımı**

	Toplam (n=500)	Cinsiyet göre dağılım		p
		Kadın (n=300)	Erkek (n=200)	
<b>Kronisite</b>				0.552
Akut	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Kronik	316 (%63.2)	192 (%64.0)	124 (%62.0)	
Özel	107 (%21.4)	66 (%22.0)	41 (%20.5)	
Yok	77 (%15.4)	42 (%14.0)	35 (%17.5)	

Ki-kare testi sonuçları.

\* p<0.05

Mide lezyonlarının kronisite dağılımına bakıldığında, kronik lezyonlar %63.2 ile daha fazla oranda görülmekte olup, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemektedir (p:0.552).

**Tablo 35. Mide lezyonlarının morfolojik sınıflandırılması ve cinsiyete göre dağılımı**

Histolojik Tanı	Toplam (n=451)	Cinsiyet göre dağılım		p
		Kadın (n=281)	Erkek (n=170)	
<b>Morfoloji</b>				
İnflamasyon				-
pozitif	451 (%100.0)	281 (%100.0)	170 (%100.0)	
negatif	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Atrofi				0.191
pozitif	45 (%10.0)	24 (%8.5)	21 (%12.4)	
negatif	406 (%90.0)	257 (%91.5)	149 (%87.6)	
İntestinal metaplazi				0.197
pozitif	72 (%16.0)	40 (%14.2)	32 (%18.8)	
negatif	379 (%84.0)	21 (%85.8)	138 (%81.2)	
Displazi				0.213
pozitif	16 (%3.2)	12 (%4.0)	4 (%2.0)	
negatif	484 (%96.8)	288 (%96.0)	196 (%98.0)	
H.pylori				0.519
pozitif	165 (%36.6)	106 (%37.7)	59 (%34.7)	
negatif	286 (%63.4)	175 (%62.3)	111 (%65.3)	
Malignite				0.653
pozitif	5 (%1.0)	4 (%1.3)	1 (%0.5)	
negatif	495 (%99.0)	296 (%98.7)	199 (%99.5)	

Ki-kare testi sonuçları.

\* p<0.05

Mide lezyonlarının histolojik olarak değerlendirilmesinde; morfolojik dağılımına bakıldığında, biyopsi alınan tüm hastalarda inflamasyon gözlenmekte olup, atrofi %10, intestinal metaplazi %16, displazi %3.2, H.pylori %36.6, malignite %1 olarak görülmüştür. Lezyonların morfolojik dağılımında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemiştir.

**Tablo 36. Mide lezyonlarının kronisite durumuna göre sınıflandırılması ve yaş grubuna göre dağılımı**

	Toplam (n=500)	Yaş grubuna göre dağılım		p
		50 yaş altı(n=179)	50 yaş üstü (n=321)	
<b>Kronisite</b>				0.06
Akut	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Kronik	316 (%63.2)	113 (%63.1)	203 (%63.2)	
Özel	107 (%21.4)	46 (%25.7)	61 (%19)	
Yok	77 (%15.4)	20 (%11.2)	57 (%17.8)	

Ki-kare testi sonuçları.  
\* p<0.05

Mide lezyonlarının histolojik olarak değerlendirilmesinde; yaş grubuna göre kronisite dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemiştir.

**Tablo 37. Mide lezyonlarının morfolojik sınıflandırılması ve yaş grubuna göre dağılımı**

Histolojik Tanı	Toplam (n=451)	Yaş grubuna göre dağılım		p
		50 yaş altı(n=169)	50 yaş üstü (n=282)	
<b>Morfoloji</b>				
inflamasyon				-
pozitif	451 (%100)	169 (%100)	282 (%100)	
negatif	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
atrofi				0.001*
pozitif	45 (%10)	7 (%4.1)	38 (%13.5)	
negatif	406 (%90)	162 (%95.9)	244 (%86.5)	
intestinal metaplazi				<0.001*
pozitif	72 (%16)	9 (%5.3)	63 (%22.3)	
negatif	379 (%84)	160 (%94.7)	219 (%77.7)	
displazi				0.012*
pozitif	16 (%3.2)	1 (%0.6)	15 (%4.7)	
negatif	484 (%96.8)	178 (%99.4)	306 (%95.3)	
h.pylori				0.296
pozitif	165 (%36.1)	67 (%39.6)	98 (%34.8)	
negatif	286 (%63.4)	102 (%60.4)	184 (%65.2)	
malignite				0.166
pozitif	5 (%1)	0 (%0)	5 (%1.6)	
negatif	495 (%99)	179 (%100)	316 (%98.4)	

Ki-kare testi sonuçları.  
\* p<0.05

Mide lezyonlarının histolojik olarak değerlendirilmesinde; yaş grubuna göre morfolojik dağılımına bakıldığında; atrofi, intestinal metaplazi ve displazi görülme oranı 50 yaş üzerinde daha fazla olup, istatistiksel olarak anlamlı derece farklılık göstermektedir. Atrofi %4.1 vs. %13.5 p:0.001 İntestinal metaplazi %5.3 vs. %22.3 p<0.001 Displazi %0.6 vs. %4.7 p:0.012

**Tablo 38. Duodenum lezyonlarının sınıflandırılması ve cinsiyete göre dağılımı**

Duodenum Lezyonları	Toplam (n=500)	Cinsiyet göre dağılım		p
		Kadın (n=300)	Erkek (n=200)	
<b>Duodenum</b>				0.104
duodenit	34 (%6.8)	20 (%6.7)	14 (%7.0)	
ülser	29 (%5.8)	12 (%4.0)	17 (%8.5)	
yok	437 (%87.4)	268 (%89.3)	169 (%84.5)	
<b>Endoskopik çölyak</b>				0.905
var	12 (%2.4)	7 (%2.3)	5 (%2.5)	
yok	488 (%97.6)	293 (%97.7)	195 (%97.5)	
<b>Patolojik çölyak</b>				-
var	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
yok	500 (%100.0)	300 (%100.0)	200 (%100.0)	
<b>Bulbus</b>				0.002*
bulbit	44 (%8.8)	17 (%5.7)	27 (%13.5)	
eroziv bulbit	19 (%3.8)	8 (%2.7)	11 (%5.5)	
yok	437 (%87.4)	275 (%91.7)	162 (%81.0)	
<b>Bulbusta ülser</b>				0.060
var	14 (%2.8)	5 (%1.7)	9 (%4.5)	
yok	486 (%97.2)	295 (%98.3)	191 (%95.5)	

Ki-kare testi sonuçları.  
\* p<0.05

Duodenum lezyonlarının cinsiyete göre dağılımında, bulbusta görülen lezyonlar erkeklerde daha sık olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.002).

**Tablo 39. Duodenum lezyonlarının sınıflandırılması ve yaş grubuna göre dağılımı**

Duodenum Lezyonları	Toplam (n=500)	Yaş grubuna göre dağılım		p
		50 yaş altı(n=179)	50 yaş üstü (n=321)	
<b>Duodenum</b>				0.889
duodenit	34 (%6.8)	23 (%7.2)	11 (%6.1)	
ülser	29 (%5.8)	18 (%5.6)	11 (%6.1)	
yok	437 (%87.4)	280 (%87.2)	157 (%87.7)	
<b>Endoskopik çölyak</b>				0.227
var	12 (%2.4)	10 (%3.1)	2 (%1.1)	
yok	488 (%97.6)	311 (%96.9)	177 (%98.9)	
<b>Patolojik çölyak</b>				-
var	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
yok	500 (%100.0)	300 (%100.0)	200 (%100.0)	
<b>Bulbus</b>				0.600
bulbit	44 (%8.8)	31 (%9.7)	13 (%7.3)	
eroziv bulbit	19 (%3.8)	13 (%4)	6 (%3.4)	
yok	437 (%87.4)	277 (%86.3)	160 (%89.4)	
<b>Bulbusta ülser</b>				0.985
var	14 (%2.8)	9 (%2.8)	5 (%2.8)	
yok	486 (%97.2)	312 (%97.2)	174 (%97.)	

Ki-kare testi sonuçları.  
\* p<0.05

Duodenum lezyonlarının yaş grubuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Özofagogastroduodenoskopi özofagus, mide ve duodenum hastalıklarının tanısında uygulanan girişimsel bir işlemdir. Çeşitli benign ve malign üst gastrointestinal hastalıklara bağlı olduğu düşünülen birçok semptomun en iyi özofagogastroduodenoskopi ile değerlendirildiği genel kabul gören bir durumdur. Tanı dışında varis ve varis dışı kanama kontrolü, striktürlerin dilatasyonu, stent yerleştirilmesi, yabancı cisim çıkartılması, tümör ablasyonu ve perkütan gastrotomi tüpünün yerleştirilmesi gibi terapötik amaçlar veya barrett özofaguslu hastalarda displazi, seçilmiş hastalarda mide kanseri taraması, portal hipertansiyonlu hastalarda özofagus varis taraması amacıyla uygulanmaktadır (60,61,62). Bu çalışmada üniversitemizin iç hastalıkları ve gastroenteroloji kliniğine gastrointestinal sistem şikayetleriyle başvuran 500 hastanın özofagogastroduodenoskopi sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların %60'ı kadın, %40'ı erkek olup kadınların yaş ortalaması 54.9±17.7, olup erkeklerin yaş ortalaması 53.9±17.9 olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın sadece 18'i (%3.6) normal bulundu. Olguların 111'inde (%22.2) özofagus hastalığı, 474'ünde mide hastalığı (%94.8), 109'unda (%21.8) duodenum hastalığı vardır. Bu oranlar Trakya üniversitesi serisinde özofagus hastalıkları için %31.51, mide hastalıkları için %61.15 ve duodenum için %31.51 olup; Dicle Üniversitesi serisinde özofagus hastalıkları için %16.6, mide hastalıkları için %35.16 ve duodenum için %48.17 saptanmıştır. Özofagus, mide ve duodenum patolojileri sırayla; Lahey çalışmasında; %31,%31,%19 Sudan çalışmasında; %24, %10, %14 Hacettepe çalışmasında ; %15, %20, %30 Kuveyt çalışmasında ; %20, %40, %60 olarak bulunmuştur (71). Çalışmamızda gastrik hastalıklar bahsi geçen diğer çalışmalara oranla daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda; tüm olgular içinde en sık gastrik lezyonlar görülmekte olup, gerek gastrik hastalıklar gerekse endoskopi yapılan tüm olgular içinde en sık rastlanan hastalık %93,4 oran ile gastrittir.

Gastroduedonoskopide saptanan lezyonların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; kadın ve erkeklerde endoskopik patolojiye rastlanma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık gösterdiği tespit edildi ( $p<0.001$ ). Lezyonlar anatomik yerleşimlerine göre detaylı analiz edildiğinde ise bunun mide lezyonlarının kadınlarda yüksek oranda görülmesinden kaynaklandığı anlaşıldı ( $p:0.001$ ). Gastroduedonoskopi de saptanan lezyonların yaşa göre dağılımında ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık gözlenmedi ( $p:0,781$ ).

Çalışmaya dahil edilen olguların 47'sinde (%9,4) özofajit, 33'ünde (%6,6) LES gevşekliği, 19'unda (%3,8) Özofagus varis, 18'inde (% 3,6) Hiatal herni görülmüş olup Özofagus lezyonları arasında en sık görülen lezyonun Özofajit, 2. sıklıkta ise LES gevşekliği olduğu tespit edildi. Özofajit sıklığı literatürde %1,23-9,4 arasında bildirilmekte olup çalışmamızda %9,4 ile üst sınırdan tespit edildi (64-70).

Mide içeriğinin kardiyadan özofagusa doğru yer değiştirmesine gastroözofagiyaal reflü (GÖR) denilir. GÖR normal bireylerde de genellikle yemeklerden sonra olmak kaydıyla, günde 8-10 kez görülen fizyolojik bir olaydır. Ancak bu olay hastada semptom ve bulgulara (retrosternal yanma, regürjitasyon, kronik öksürük vs.) ve/veya distal özofagus mukozasında iritasyon ve zedelenmeye yol açmışsa (reflü özofajit), "Gastroözofaözofagiyaal Reflü Hastalığı" (GÖRH) adı verilir. GÖRH özofagusun en sık görülen hastalığı olup, özofajitin en sık nedeni ise reflü özofajittir. Olgularımızın %9,4'ünde özofajit görüldüğü dikkate alındığında gastroözofagiyaal reflü hastalığının bölgemizde de oldukça yaygın bir antite olduğu ortaya çıkmaktadır. Kadın ve erkeklerde özofagus lezyonlarına rastlanma oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermemekte olup yaş gruplarına göre analizinde; hiatal herni ve özofagus varislerinin görülme sıklığı 50 yaş üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. (Hiatal herni %0,6 vs. %5.3  $p:0.006$ , Özofagus varis %1.1 vs. %5.3  $p:0.019$ )

Hiatal hernilerin genellikle 50 yaş sonrası görülmesi hiatusu oluşturan yapıların yıpranmasını düşündürmektedir (72).

Portal kan basıncının 12 mmhg veya 15 cm H<sub>2</sub>O'nun üzerine çıkması portal hipertansiyon olarak kabul edilir. Sirozda portal hipertansiyon sonucu asit, splenomegali ve portosistemik kollateraller meydana gelir. Siroz tanısı konulduğu zaman; kompanse hastalığı olanların yaklaşık % 40'ında, dekompanse hastalığı olanların da yaklaşık % 60'ında özofagus varisleri vardır (23–25). Başlangıçta belirlenebilen özofagus varisi olmayan sirozlularda, yaklaşık olarak yılda % 5 oranında varis gelişimi gözlenir (26,27). Ayrıca yıllar içinde varis boyutlarında da artış gözlenir (24). Yapılan hesaplamalara göre, küçük özofagus varisi olanların yaklaşık %12'sinde, bir yıl içinde büyük varise ilerleme görülür (26). Çalışmamızda özofagus varislerinin genellikle 50 yaş sonrası görülmesi, sirozda varis gelişiminin tanıdan sonra zaman içinde oluşan komplikasyon olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda; tüm olgular içinde en sık gastrik lezyonlar görülmekte olup, gerek gastrik hastalıklar gerekse endoskopi yapılan tüm olgular içinde en sık rastlanan hastalık gastrittir. Ülkemizde, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi'nde yapılan çalışmada %78, Osmangazi Üniversitesi'nde yapılan çalışmada %23 oranında gastrit saptanmıştır (74,75). 2012'de yayınlanan ve Küba'da yapılan çalışmada gastrit oranı %91,6 olarak bildirilmiştir (73). Biz ise çalışmamızda %93,4 oranında gastrite rastladık. Eskişehir'de yapılan bir çalışmada gastrit oranı %23 olarak saptanırken Zonguldak ilinde %78, Isparta'da ise çalışmamızdakine benzer bir oran ile %96 olarak saptanmıştır (74, 75, 104). Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan çalışmalarda Diyarbakır'da %13, Şanlıurfa'da ise %59 oranında gastrit gözlenmiştir (105,106). Demir ve arkadaşlarının Elazığ'da yaptıkları çalışmada gastrit %64,4 oranında bildirilirken yine Elazığ'da 8453 olgunun değerlendirildiği 2014 tarihli çalışmada gastrit sıklığı %39 olarak raporlanmıştır (107,108). Gastrit oranlarının şehirlere göre ciddi farklılıklar göstermesinde beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörler ve ilgili bölgelerin genetik farklılıkları rol oynuyor olabilir. Bizim çalışmamızda saptanan yüksek oranın ön planda bölgemizde şehir merkezine ulaşım imkanı daha kolay birden fazla sağlık kuruluşunun olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hastanemize ulaşımın diğer sağlık kuruluşlarına nisbeten daha zor olması nedeni ile, daha çok ciddi ve persistan şikayetleri olan veya risk faktörleri

değerlendirilip endoskopik işlem düşünülen hastalar sıklıkla bir hekim tarafından tarafımıza yönlendirilerek başvurmaktadır. Bu durumun hastanemizdeki endoskopi yapılan olgulardaki yüksek gastrit oranını açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonudur. Sıklıkla dispepsi nedeni ile yapılan endoskopi sırasında saptanır. 1990'da Sydney'de Dünya Gastroenteroloji Kongresinden önce gastritlerin derece ve sınıflamasında gastrik biyopsilerin histolojik yorumuna standart bir yaklaşım sağlamak için bir çalışma grubu toplandı. Bu toplantıda Sydney sınıflama ve derecelendirme sistemi önerildi (76). Gastritlerin Sydney sistemine göre sınıflamasında; topografik, morfolojik ve etyolojik bilgilerin bir şema halinde kombine olarak verilmesi amaçlanmaktadır. Bu da, klinik tanının daha verimli ve kullanışlı olmasını sağlamaktadır (77). Sydney sistemi ayrıca gastritin dağılımındaki topografik farkların önemini de vurgular. Bu sistemin en önemli özelliği gastrik mukozada oluşan değişikliklerin beş ana histolojik özellik (kronik inflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofi, intestinal metaplazi ve H. pylori yoğunluğu) şeklinde derecelendirilmesidir (78). Sonuç olarak; gastritlerin Sydney sistemine göre sınıflandırılmasında topografik, morfolojik ve etyolojik bilgilerin bir şema halinde kombine olarak verilmesi amaçlanmaktadır. Bu da, klinik tanının daha verimli ve kullanışlı olmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda da gastritleri Sydney sistemine göre sınıflandırdık.

Bu sınıflamaya göre gastritlerin endoskopik topografik dağılımına bakıldığında; literatürle uyumlu bir şekilde en sık %74,6 ile pangastrit görülmekte olup, 2. sırada %18,2 ile antral lezyonlar görülmektedir. Bayburt ilinde yapılan çalışmanın endoskopik topografik dağılımında da çalışmamızla uyumlu olarak en sık %74.6 ile pangastrit görülmekte olup, 2. sırada %18.2 ile antral lezyonlar görülmektedir. Kadın ve erkeklerde, mide lezyonlarının endoskopik topografik sınıflama dağılımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermektedir (p:0.015). Yaş gruplarına göre mide lezyonlarının endoskopik topografik dağılımında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemiştir (p:0.364).



Mide lezyonlarının gastrit tipi dağılımına bakıldığında; en sık %59 ile süperfisiyal gastrit görülmekte olup, 2. sırada %19.4 ile alkalen reflü gastrit görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen 500 olgunun 295'inde (%59) süperfisiyal gastrit, 97'sinde (%19.4) alkalen reflü gastrit, 45'inde (%9) eroziv gastrit, 13'ünde (%2.6) portal hipertansif gastropati saptandı. Yaş gruplarına göre mide lezyonlarının gastrit tipi dağılımında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir (p:0.047). Cinsiyete göre ise, mide lezyonlarının gastrit tipi sınıflama dağılımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermemektedir (p:0.608).

Gastritlerin kronisite dağılımına bakıldığında, kronik lezyonlar %63.2 ile daha fazla oranda görülmekte olup, cinsiyete ve yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemektedir (cinsiyete göre p:0.552, yaşa göre p:0,06).

Peptik ülser, peptik sıvıya maruz kalmış (asit-pepsin) bölgelerde oluşan ülserleri tanımlamaktadır. Peptik ülser hastalığı en sık olarak duodenumun bulbusunda lokalize olur. İkinci en sık yerleştiği yer prepilorik antrumdur. Daha az sıklıkta postbulber bölge, pilor kanalı, midede angulus üzeridir. Ayrıca özofagus alt ucu, jejunum, mide cerrahisi sonrası anastomoz yerinde veya nadiren heterotropik mide mukozası içeren herhangi bir yerde de (ileumda bulunan Meckel divertikülünde olduğu gibi) görülebilir (92). Duodenum ülseri mide ülserine göre daha sıktır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak peptik ülserler anatomik bölgelerine göre değerlendirildiğinde; mide ülseri görülme oranı %5.2, duodenal ülser görülme oranı %8.6 (bulbusta ülser %2.8, duodenum 2. kısım %5.8) olarak saptanmış olup, duodenum ülseri mide ülserine göre daha sık gözlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen olgularda mide ülseri görülme oranını erkeklerde %6, kadınlarda %4.7, toplamda %5.2 olarak tespit ettik. Bu oran Türkiye ortalamasına (%0,3-%5,9) benzer olup Hollanda'da yapılan çalışmada gastrik ülser %1.8, Küba'da yapılan çalışmada %6.2, Erzurum yöresinde %5.2, Şanlıurfa bölgesinde %0.8 oranında bulunmuştur (73,79,80,81). Kırıkkale, Adana ve Aydın'da sırasıyla gastrik ülser oranı %2, %5.2, %9 olarak gözlenmiştir (82-83). Düzce'de

gastrik ülser erkeklerde %5.5, kadınlarda %3.6, toplamda %4.6 olarak saptanmıştır (84). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da gastrik ülserlerin cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (93). Gastrit ve ülser oluşumunda bölgenin sosyoekonomik düzeyi, stres, uygunsuz antibiyotik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, özellikle hayvansal gıda tüketiminin aşırı olabilme ihtimalinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Yaş gruplarına göre mide lezyonlarından ülser görülme oranına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermediği tespit edildi (p:0.332).

Çalışmamızda mide lezyonları içerisinde malignite görülme oranı erkeklerde %0.5, kadınlarda %1.3, toplamda %1 olarak saptanmış olup, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermemektedir (p:0.653). Hollanda'da yapılan çalışmada, gastrik kanser oranı %1.1, Ülkemizde Vakıf Gureba Üniversitesi'nde %1.75, Erzurum'da %6.5, Diyarbakır'da %2.1, Düzce'de %1.99 oranında tespit edilmiştir (6,17,14,12). Erzurum, Van, Ankara ve Şanlıurfa yöresinde mide kanseri oranları sırasıyla %6.1, %4.8, %2.2, %2 olarak saptanmıştır (13). Sağlık Bakanlığı 2008 verilerinde kadınlarda 2006, 2007, 2008 yılı mide kanser oranları sırasıyla %7.6, %8.4, %8, erkeklerde %14.8, %17.2, %18.5 idi. Yaptığımız çalışmada kanser olguları bakanlık oranlarına göre düşük tespit edildi. Kanser oluşumunda beslenme tarzı, bölgesel özelliklerin (iklim, hayat tarzı vb.), yaşam tarzının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Yaş gruplarına göre mide lezyonlarından malignite görülme oranı ise çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemektedir (p:0.116).

Mide lezyonlarının histolojik olarak değerlendirilmesinde; morfolojik dağılımına bakıldığında, biyopsi alınan tüm hastalarda (281'i kadın, 170'i erkek toplam 451 hasta) inflamasyon gözlenmekte olup, Helicobacter pylori (HP) %36.6, atrofi %10, intestinal metaplazi %16, displazi %3.2, malignite %1 olarak görülmüştür. Lezyonların morfolojik dağılımında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemiştir.

Helicobacter pylorinin tanımlanmasından önce gastritin başlıca nedeni; yaşlanma sonucu gastrik mukozada gastrik asit sekresyonunun azalmasına neden olan atrofik değişikliklerdi. Çalışmalarda gastrik mukozada atrofi gelişiminde HP infeksiyonunun yaşa göre daha önemli faktör olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda kadınlarda %37.7, erkeklerde %34.7 oranında HP pozitifliğine rastlanmış olup, Murray ve ark.nın çalışmasında da HP prevalansı açısından cinsler arasındaki farkın belirgin olmadığı açıklanmıştır (90). HP prevalansı, gelişmiş olan ülkelerde %10-50 olup, gelişmekte olan ülkelerde ise %80'lere kadar yükselmektedir. Genel olarak dünyada her 100 kişiden 70'inin HP ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. HP sıklığı ile ilgili Japonya'da 2017 yılında yayınlanan çalışmada gastrik HP prevalansı %6,1 saptanmıştır (109). Ülkemizde 2016 yılında yayınlanan ve Güneydoğu Anadolu'da yapılan bir çalışmada gastrointestinal şikayetleri olan 129 hastanın 84'ünde(%65) HP tespit edilmiştir (110). Şanlıurfada 1999 yılında yapılan çalışmada endoskopi grubunda genel HP prevalansı %67,9 olarak saptanırken, 120 kadın hastanın 84'ünde (%70), 123 erkek hastanın 81'inde (%66) HP saptanmıştır (106). Bölgemizde nisbeten daha düşük HP pozitifliğinin saptanması şehirleşme ve sosyoekonomik durumun etkisini düşündürmektedir. Zorlu kış koşullarında kullanma sularının özellikle kırsal alanlarda donması hijyen sorunlarını beraberinde getirmektedir. Şehirleşme ve kırsal nüfusun kentleşmesi ile HP pozitifliğinde azalma olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda diğer çalışmalar ile uyumlu olarak, cinsiyetin HP pozitifliğine etkisi olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda HP sıklığının yaş gruplarına göre farklılık göstermemesi, enfeksiyonun genç yaşlarda kazanıldığını, tedavinin yetersizliği ve reenfeksiyonun sıklığını düşündürmektedir.

2012 yılında yapılan ve 427 olgunun dahil edildiği çalışmada antrumda atrofi olmayan %30.3 olgu, hafif düzeyde olan %45.8 olgu, orta düzeyde olan %23.1 olgu ve şiddetli %7 saptanırken; korpusta bu oranlar sırası ile %30.7, %66, %21.3 ve %2'olarak bildirilmiştir (111). Bizim çalışmamızda %10 olguda değişik derecelerde atrofi mevcuttur.

İntestinal metaplazi(İM) kronik gastritlerde yaygındır ve hastalığın uzaması ile prevalansı artar. Metaplastik epitel morfolojik olarak goblet hücreleri, absorptif

hücreler, kolon benzeri veya onların enzim ve müsin içeriğine sahip hücrelerin görülmesi ile tanınabilir. İM kolonik (veya komplet) ve inkomplet olarak iki forma ayrılır ve küçük kurvaturda daha çok görülür (86,89). İM genelde maligniteye öncülük eden bir durum olarak kabul edilir. İnkomples metaplazide bu risk daha yüksektir (85,86,87). İM dikkatlice değerlendirilmeli ve derecelendirilmelidir. Isparta'da yapılan çalışmada 1095 mide endoskopik biyopsi materyali incelemesinde İM %9.68 saptanmış olup Bursa'da yapılan çalışmada ise; olguların %20.8'inde farklı şiddetlerde İM gözlenmiştir. Çalışmamızda intestinal metaplazi %16 iken bu oran literatür incelendiğinde %11-48 bulunmuştur (88). İM oranlarında ülke içinde değişiklik olması ön planda beslenme alışkanlıklarını düşündürmektedir. Ayrıca sosyoekonomik ve coğrafi şartların da önem arz ettiği akılda bulundurulmalıdır.

Mide lezyonlarının histolojik olarak değerlendirilmesinde; yaş grubuna göre morfolojik dağılımına bakıldığında; atrofi, intestinal metaplazi ve displazi görülme oranı 50 yaş üzerinde daha fazla olup, istatistiksel olarak anlamlı derece farklılık göstermektedir. (Atrofi %4.1 vs. %13.5 p:0.001, intestinal metaplazi %5.3 vs. %22.3 p:0.000, Displazi %0.6 vs. %4.7 p:0.012) Çalışmamızda Zhang ve ark. (91) benzer şekilde atrofi ve intestinal metaplazi 50 yaş üstü grubunda daha fazla izlenmiştir. Bu durum bize maligniteye öncülük eden lezyonların yaş ile artış gösterdiğini beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin bu durum üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sydney sınıflamasına göre optimal değerlendirmeyi yapabilmek için her vakadan en az 5 biyopsi alınmalı ve biyopsinin alındığı yer ayırt edilebilecek şekilde patoloğa gönderilmelidir. Patoloji raporunda HP'nin varlığı veya yokluğu, kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi bütün gastrit vakalarında belirtilmelidir.

Yaptığımız çalışmada toplam 34 vakada (%6.8) duodenit, 44 vakada (%8.8) bulbit, 191 vakada (%3.8) eroziv bulbit saptadık. Bulbit ve eroziv bulbit görülme oranı erkeklerde daha sık olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.002).

Çalışmamıza dahil edilen olgularda duodenumda ülser görülme oranı %8,6 olup, Hollanda'da yapılan çalışmada %2.1, Küba'da yapılan çalışmada %15.8 (6,8), ülkemizde Vakıf Gureba Üniversitesi İç Hastalıkları Endoskopi Ünitesi'nde 5306 hastada yapılan çalışmada %14.8, Şanlıurfa bölgesinde %1.6, Erzurum yöresinde %13.4 oranında bulunmuştur (10,13). Kırıkkale, Adana ve Aydın'da sırasıyla duodenal ülser oranı %9, %7.9, %15 olarak gözlenmiştir. Duodenum lezyonlarının yaş grubuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Önceki yıllarda duodenal ülserde erkek/kadın oranı 5/1 iken, son yıllarda bu oran 1.3/1'e kadar düşmüştür. Çalışmamızda bu oran 1.5/1 olarak saptanmıştır (93).

1989 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 8.7 milyondan fazla gastrointestinal endoskopi işlemi uygulandığı bildirilmiştir (98). Günümüzde giderek artan sayıda diagnostik, terapötik ve takip amaçlı üst GİS endoskopi işlemi yapılmaktadır (99). Holdsworth C.D. ve Atkinson M. (100), Scot B.B. (101) İngiltere'nin Trent bölgesinde gastroenteroloji hizmetleri ile ilgili olarak değişik zamanlarda yayınladıkları üç ayrı derlemede, bu bölgede yapılan üst GİS endoskopi işlemi sayılarını da değerlendirmişlerdir. 1975 yılında yapılan işlem sayısı 4913 adet iken 1981 yılında işlem sayısı 3.41 kat artmış, 16775 adet işlem yapılmıştır. 1981 yılında bu bölgenin nüfusunun 4.341 milyon ve her 1000 popülasyon başına ise 8,6 adet üst GİS endoskopi yapıldığı saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise Westbrook J.I. Avustralya Yeni Güney Galler'de 1988-1989 yıllarında uygulanan işlem oranını yaklaşık olarak her 1000 popülasyon başına 8.97 olarak bildirmiştir. 1997-1998 yıllarında ise oranın 17.87 olarak arttığı saptanmıştır (102). Özofagogastroduodenoskopi yapılan hastalarda komplikasyonların neredeyse yarısı intravenöz sedatif ilaçlara sekonder gelişmektedir. Premedikasyon ile ilgili komplikasyon üst GİS endoskopisinde %0.11 civarında olup, bu sebeple karşılaşılan en sık komplikasyon solunum depresyonudur. Mousavi S. Ve ark. intravenöz sedasyon uygulanmadan üst GİS endoskopi işlemi yapılan hastalarda gelişen komplikasyonları retrospektif olarak gözden geçirmişlerdir (103). 1992-2002 yılları arasında yapılan işlemler incelenmiş, intravenöz sedasyon alan hastalar ve 500'den az prosedür deneyimi olan endoskopistlerin yaptığı işlemler taramadan dışlanmıştır. Böylece 10 yılda yapılan 34310 üst GİS endoskopi işleminin 25820 adeti

değerlendirilmiştir. Değerlendirilen bütün işlemlerde farinkse 100 mg lidokain sprej uygulanmıştır. Diagnostik endoskopi yapılan grupta toplam komplikasyon oranı yaklaşık olarak %0.07 saptanmıştır. Toplam komplikasyon sayısı 19 bulunmuş, bunların 2'si kardiyovasküler komplikasyon olarak değerlendirilmiştir. Her ne kadar günümüzde giderek artan sayıda üst GİS endoskopi işlemi yapılsa da düşük komplikasyon oranları bildirildiği çeşitli çalışmalar göz önüne alındığında, üst GİS endoskopi genel olarak güvenilir bir prosedürdür (94,95,96,97).



## 6. SONUÇ

Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın sadece 18'i (%3.6) normal bulundu. Olguların 111'inde (%22.2) özofagus hastalığı, 474'ünde mide hastalığı (%94.8), 109'unda (%21.8) duodenum hastalığı vardır. Gerek gastrik hastalıklar gerekse endoskopi yapılan tüm olgular içinde en sık rastlanan hastalık gastrittir. *Helicobacter pylori* tüm olguların 165'inde (%36.6) görülmüştür. Çalışmamız ve çeşitli çalışmalar göz önüne alındığında, gastrointestinal sistem şikayetleri ile başvuran hastalarda üst GIS endoskopi işlemi genel olarak güvenilir bir prosedürdür (94,95,96,97). Çalışmamızın bölgemizde sık görülen endoskopik lezyonları tespit ederek; ileride planlanacak çalışmalara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Long JD, Orlando RC. Anatomy and developmental and acquired anomalies of the esophagus. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (6<sup>th</sup> edition). Philadelphia: WB Saunders, 1998; 457.
2. Clouse RE, Diamant NE. Motor physiology and motor disorders of the esophagus. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (6<sup>th</sup> edition). Philadelphia: WB Saunders, 1998; 467.
3. Richter JE. Motility disorders of the esophagus. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE (eds). Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: JB Lippincott, 1991; 1083.
4. Lind CD. Dysphagia: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:553.
5. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS. Localization of an obstructing esophageal lesion. Is the patient accurate? *Dig Dis Sci* 1995; 40:2192.
6. Castell DO, Donner MW. Evaluation of dysphagia: a careful history is crucial. *Dysphagia* 1987; 2:65 (özet).
7. Spechler SJ, Souza RF, Rosenberg SJ et al: Heartburn in patients with achalasia. *Gut* 1995; 37:305.
8. Kusano M, Kawamura O, Minashi K, Mori M. Motility disorders of the esophagus, excluding achalasia. *Nippon Geka Gakkaishi* 2000; 101:336 (özet).
9. Singaram C, Koch J, Gaumnitz EA et al: Nature of neuronal loss in human achalasia. *Gastroenterology* 1996; 110:259
10. Oualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 848.
11. Burke CA, Achkar E, Falk GW. Effect of pneumatic dilation on gastroesophageal reflux in achalasia. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 998.
12. Chuong JJ, Dubovifc Sv McCallum RW. Achalasia as a risk factor for esophageal carcinoma: a reappraisal. *Dig Dis Sci* 1984; 29:1105.
13. Meijssen MA, Tilanus HW, van Blankenstein M, Hop WC, Ong GL. Achalasia complicated by oesophageal squamous cell carcinoma: a prospective study in 195 patients. *Gut* 1992; 33: 155.



14. Mellow M. Symptomatic diffuse esophageal spasm manometric follow-up and response to cholinergic stimulation and cholinesterase inhibition. *Gastroenterology* 1977; 73:237(özet).
15. Richter JB, Haekshaw BT, Wu WC, Castell DO. Edrophonium: a useful provocative test for esophageal chest pain, *Ann Intern Med* 1985; 103:14
16. Reidel WL, Clouse RE. Variations in clinical presentation of patients with esophageal contraction abnormalities. *Dig Dis A; Set* 1985; 30:1065
17. Mulhall BP, Wong RK. Infectious esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6:55-70.
18. Baehr PH, McDonald GB. Esophageal infections: Risk factors, presentation, diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 1994; 106:509-32.
19. Wilcox CM. Esophageal infections. In: *Textbook of Gastroenterology*, Yamada T (edt). 3<sup>th</sup> ed, Lippincott Williams & Wilkins; CD version 1999; 2:1.
20. Naim Y, Yoshikawa T, Ovamada H et al. Esophageal candidiasis, *Gastroenterol Jpn* 1988; 23:363-70.
21. Kearney DJ, McDonald GB: Esophageal disorders caused by infection; systemic; illness medications, radiation and trauma. In: *Sleisenger and Friedman's Gastrointestinal and Liver Disease*, Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds) 7<sup>th</sup> ed Elsevier Science; 2002.
22. Bloomfield RS, Wu WC. Miscellaneous disorders of Esophagus, In *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*: Friedman SL; McQuaid KR; Grendell JH (eds). 2<sup>nd</sup> ed. Lange Medical Books/McGraw Hill Inc, International edition, 2003.
23. Goyal RK. Diseases of the Esophagus In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* Edition: Fauci SA, Braunwald E, Isselbacher K, et al (eds). 15<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill Inc. International Edition, 2002.
24. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662.
25. Akadavııcı. UTS-Uzmanlar Tus Serisi, Dahiliye, Atlas Yayıncılık, 2003, 4.baskı, Ankara
26. Kikendall JW. Caustic ingestion injuries. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:847-57.
27. Gümaste VV, Dave PB. ingestion of corrosive substances by : adults, *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1-5.
28. Trowers E; Thomas C Jr, Silverstein FE. Chemical- and radiation-induced esophageal injury. *Gastrointest Endosc Clin N Am*; 1994; 4:1657-75

29. Castell OD. Medication Induced Esophagitis. In: Rose BD (ed), UpToDate 8.1, CD version, UpToDate Inc, 2000.
30. Eroglu A, Kurkcuoglu C, Karaoglanoglu N, Tekinbas C, Cesur M. Spontaneous esophageal rupture following severe vomiting in pregnancy. *Dis Esophagus*. 2002; 15:242-3.
31. Port JL, Kent MS, Korst RJ, Bacchetta M, Altorki NK. Thoracic esophageal perforations: a decade of experience. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75:1071-4
32. Tomaselli F, Maier A, Pinter H, Smolle-Juttner F. Management of iatrogenous esophagus perforation. *Thorac Cardio- vasc Surg*. 2002; 50:168-73.
33. Shiraishi S, Watarida S, Matsubayashi K, Motoishi M, Satsu T. Successful management of an aorto-esophageal fistula resulting from an aneurysm of the thoracic aorta with a covered stent. *Cardiovasc Surg* 2002; 43:95-8
34. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer Clin* 2003; 53:5-26.
35. Swisher SG, Aiani JA, Komaki RF, Ferguson MR. Neoplasms of the Esophagus. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Ganöler TS, Holland JF, Frei E(eds). *Cancer Medicine*, BC Decker, Londra 2003; 1499-1514.
36. Ries LAG, Eisner MP, Kosary C, et al, eds. SEER cancer statistics review, 1973-1999. Bethesda, Md. National Cancer Institute, 2002.
37. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.
38. Ahsan H, Neugut A. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann Intern Med* 1998; 128:114-7.
39. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:579-83.
40. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1979-84.
41. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without postoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1727-33.

42. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In Sleisenger and Fordtrao's Gastrointestinal and Liver Disease. Ed by: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. 7th ed. Saunders Company, Philadelphia. 2002; Vol 1 (Ch 39);732-746.
43. Özaslan E, Balaban Y, Simsek H, Tatar G. Sağlıklı bireylerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile serum vitamin B12 düzeyi ilişkisi. *Türk J Gastroenterol*, 12(1):93, 18. Ulusal Gastroenteroloji, Antalya, 2001.
44. Spechler SJ. Peptic Ulcer Disease and Its Complications. In: Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease. Ed by: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. 7th ed. Saunders Company, Philadelphia. 2002; Vol 1 (Ch 40):747- 781.
45. Chan FKL, Leung WK. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2002; 360:933-41.
46. Dixon MF, Genta RAI, Yardley JY, Correa P: Classification: and grading of gastritis: The Updated Sydney System. international Workshop on the histopathology of gastritis. Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20:1161.
47. Dixon MF, O'Connor HJ, Axon AT, King RF, Johnston D. Reflux gastritis: distinct histopathological entity. *J Clin Pathol*. 1986; 39:524,
48. Hoat J, Jouret A, Maiuguet P. Lymphocytic gastritis. In: Graham DY, Genta RM; Dixon ML. eds. *Gastritis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 109.
49. Miasra RC, Agarwal SK, Prakash P, Saha MM, Gupta PS, Gastric tuberculosis. *Endoscopy*, 1982; 14:235.
50. Varis K, Ihmaki T, Harkonen M, Samloff IM, Siurala M. 38. Gastric morphology, function and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. *Scand J Gastroenterol*. 1979; 14:129. 39,
51. Kekki M, Samloff IM, Varis K, ihmaki T. Serum pepsinogen I and serum gastrin in screening of severe atrophic corpus gastritis, *Scand J Gastroenterol. Suppl* 1991; 186:109.
52. Abraham SC, Singh VK, Yardly JR, Wu TT. Hyperplastic 40. polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25:500.
53. Hayat M, Arora DS, Wyatt J1, O'Mahony S, Dixon MF. The 45 pattern of involvement of the gastric mucosa in lymphocytic gastritis is predictive of the presence of duodenal pathology. *J Clin Pathol*. 1999; 52:815.
54. Ectors NL, Dixon MF, Geboes KJ, Rutgeerts PJ, Desmet VJ, Vantrappen GR, Granulomatous gastritis: a morphologic and diagnostic approach. *Histopathology*. 1993; 23:55.

55. Sobala GM, King RF, Axon AT, Dixon MF. Rutlux gastritis in the intact stomach, J Clin Pathol, 1990; 43:303.
56. Schonenfeld P, Kimmey MB, Scheiman J, Bjorkman D, Laine L. Non-steroidal anti inflammatory drug-associated gastrointestinal complications; guidelines for prevention and treatment. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 16:1273.
57. Gill S, Shah A, Le N. Proc ASCO 2002; 21:136.
58. Blot Wf, Li J-Ÿ. Tavlör PR et al. Nutritional intervention trials in Linxian: Ghina: suplernentation with specific vitamin/mineral combinations. cancer incidence and disease specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1483 1492.
59. Ott K, Weber WA, Becker K et ak Proc ASCO 2002; 21:131.
60. İliçin G, Ünal S, Biberöğlü K, Akalın S vd. (editörler). İç Hastalıkları, İlter T. Gastrointestinal Sistem Endoskopisi. 1. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 1996:931-4.
61. Erol Ç, İç Hastalıkları. Yalçın Ş. Üst Gastrointestinal Sistem Kanseri. Cilt 1,1. Baskı, İstanbul: MN Medikal & Nobel Yayınevi; 2008:343-52.
62. Ökten A. Gastroenterohepatoloji. Mungan Z. Özofagus Hastalıkları. 1.baskı, Nobel Kitabevi; 2001:6-9.
63. Fedail S., Homedia M., Ghendaur Z; Upper gastrointestinal fiber optic endoscopy experience in Sudan. Lancet.2:897-9;1983
64. Alper. A., Dağalp K., Karaeren N. Ve ark.: GATA Gastroenteroloji Kliniğinde yapılan Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Sonuçlarının SSK Hastalarıyla Karşılaştırılması (Toplam 31143 Vaka). X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 1993, Sayfa 347, Kongre Kitabı.
65. Ateş B., Boyacıoğlu S., Caner ME. ve ark.: Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesinde Son İki Yılda Yapılan 10282 Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Değerlendirilmesi. Gastroenterohepatoloji. 2:86-8, 1990.
66. Şimşek H., Telatar H., Karacadağ Ş. ve ark.: Upper Gastrointestinal Endoscopy in Turkey: A Review of 5000 Cases (letter). Gastroint. Endosc. 34(1):68-9, 1998.
67. Akbaylar H., Şimşek İ., Koşay S., Gönen Ö. ve ark.; DEÜTF Hastanesi ve Showa Üniversitesi Fujigaoka Hatanesinde Yapılan Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Bulgularının Karşılaştırılması. Gastroenteroloji. 1:107-10, 1993.
68. Demir A., Onat A. ve ark.: Son Beş Yılda Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesinde Yapılan 2590 Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Değerlendirilmesi. Gastroenteroloji. 1:99-101, 1993.

69. Sevinir Ş., Beyan C., Küçükbaş T., Sarp OA.: Hava Hastanesinde Yapılan 3712 Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Sonuçları. Gastroenteroloji. 1:102-6, 1993.
70. Aksöz MK., Altınay ZA., Ünsal B. ve ark.: 3176 Üst Gastrointestinal Endoskopik İncelemelerinin Değerlendirilmesi. Gastroenteroloji. 4:668-70, 1993.
71. Yenice N., Göral V., Toprak N., Değertekin H., Canoruç F., Endoskopi Dergisi Sayı 1 Yıl 1992, sayfa 3-7
72. Skinner DB, Ellis FH, Lovv DE, Hill LD, Orringer MB, Esophageal Hiantal Hernia, İn : Cibbon's Surgery of the Chest, Eds: Sabiston DC, Spencer FC, Fourth Edition, W . B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1990: 890 – 956
73. Galban E, Arus E, Periles U. Endoscopic Findings and Associated Risk Factors in Primary Health Care Settings in Havana, Cuba. MEDICC Review 2012;14:30-7.
74. Irkörücü O, Gültekin F.A., Uçan B.H. vd. Genel Cerrahlar Tarafından yapılan Özofagogastroskopilerde Endoskopik Tanı ve Patolojik Tanı Uyumluluğu-Özgün Araştırma. Haseki Tıp Bülteni 2011;49:3:26-9.
75. Sarıçam T, Aladağ A, Şahintürk V, vd. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopik Bulguları ve Helikobakter Piloni İnfeksiyonu. Endoskopi Dergisi 1993;4:209-14.
76. Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodwin CS, et al. The Sydney System: a new classification of gastritis. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 209-12.
77. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, et al. Classification and grading of gastritis The updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-81.
78. Price AB. The Sydney System: Histological division. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 209-22.
79. Loffeld R.J.L.F, Liberov B, Dekkers PEP. The changing prevalence of upper gastrointestinal endoscopic diagnoses: a singlecentre study. Neth J Med 2013;70:222-6.
80. Koruk M, Polat G, Onuk M.D, Yılmaz A. Erzurum Yöresinde Üst Gastrointestinal Endoskopi Sonuçları. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi 1999;31:117-20.
81. Nazlıgül Y, Uslusoy H, Yılmaz N, Dalmaz M, Bitiren M. Şanlıurfa Yöresinde Üst Gastrointestinal Endoskopi Bulguları ve Helicobacter pylori Pozitifliği. Van Tıp Dergisi 1999;3:1-3.

82. Onuk M, Okçu N, Akarsu E vd. Gastrik polipier. Gastroenteroloji 1994;5:248-250.
83. Yükselen V, Öztürk B, Karaoğlu A vd. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılan üst gastrointestinal endoskopik incelemelerin yıllara göre tanısal dağılımı. Turk JGastroenterol 2003;14(Suppl 1):P.489.
84. Tamer A, Korkut E, Korkmaz U, Akcan Y. Üst Gastrointestinal Endoskopi Sonuçları: Düzce Bölgesi. Kocatepe Tıp Dergisi 2005;6:31-4.
85. Dixon MF, Genta RM, Harley JH, Correa P, et al: Classification and grading of gastritis The updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996; 20 (10): 1161-81.
86. Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, et al: Biopsy sites suitable for the diagnosis of Helicobacter pylori infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. Am J Gastroenterol 1998; 93: 569-73.
87. Filipe MI, Munoz N, MatkoI, et al: Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994; 57: 324-9.
88. Rugge M, Dimario F, Cassaro M, et al: Pathology of the gastric antrum and body associated with Helicobacter pylori infection in non ulcer patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia? Histopathology 1993; 22: 9-15.
89. 37. Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, et al: Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. J Clin Pathol 1992; 45: 319-23.
90. Murray LJ, Mc Crum EE, Evans AE et al. Epidemiology of Helicobacter Pylori infection among 4742 randomly selected subject from Northern Ireland. Int J Epidemiol 1997;26:880-887.
91. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Marsukura N. Comparison of Helicobacter pylori infection and gastric mucosal histological features of gastric ulcer patients with chronic gastritis patients. World J Gastroenterol 2005; 11: 976-81.
92. Spechler SJ. Peptic Ulcer Disease and Its Complications. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Ed by: Feldman M, Freidman LS, Sleisenger MH. 7th ed. Saunders Company, Philadelphia 2002;1:747-781.
93. Chan FKL, Leung WK. Peptic Ulcer disease. Lancet 2002; 360:933-41.
94. Fennerty MB., complications of endoscopy. In : Clinical practice of gastroenterology. Brandt LJ (ed). Volume 2. Current medicine. 1999:1539-1548.

95. Silvis SE.,Nebel O.,Rogers G., Sugawa C., Mandelstam P. Endoscopic complications. Result of the1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. JAMA.1976;235 (9):928-930.
96. Mousavi S., Nobahar M., Vafaei A.A., Malek M.,Babaei M., Malek F., et al. Complications of upper gastrointestinal endoscopy in unsedated patients. Indian J. Gastroenterol.2004;23 (5):193
97. WolfsenHC, Hemminger LL, Achem SR, Loeb DS, Stark ME, Bouras EP., et al. Complications of endoscopy of the upper gastrointestinal tract: a single-center experience. Mayo clin proc. 2004;79(10):1264-1267.
98. Azap A.,Sözen T.S., Endoskopik girişimler ve enfeksiyon. Gastroenteroloji Kitabı. Özden A., Şahin B., Yılmaz U, Soykan İ.; Türk Gastroenteroloji Vakfı (editörler). Ferse Matbaacılık Ltd. Şti. 2002:869-874
99. Holdsworth C.D., Atkinson M., Gastroenterology Services: a regional rewiev. Br Med J (Clin Res Ed). 1984; 288 (6425):1245-1247.
100. Scott B.B., Atkinson M,Gastroenetrology Services: a regional rewiev of changes over a five year period (1981-86). Gut.1989;30(5):695-700
101. Scott B.B., Gastroenterology in the Trent region in 1992 and a rewiev of sience 1975. Gut.1995; 36(3) :468-472
102. Westbrook J.I., Trends in the utilization of diagnostic upper GI endoscopy in new South Wales, Australia, 1988 to 1998. Gastrointest endosc. 2002;2002;55(7):847-853.
103. Mousavi S., Nobahar M., Vafaei A.A., Malek M.,Babaei M., Malek F., et al. Complications of upper gastrointestinal endoscopy in unsedated patients. Indian J. Gastroenterol.2004;23 (5):19
104. Sarı A, Karahan N, İşler M, Bahçeci M, Sarı M. Isparta yöresinde mide endoskopik biyopsilerinde intestinal metaplazi sıklığı SDÜ Tıp Fak Derg 2009;7.
105. Yenice N, Göral V, Toprak N, Değertekin H, Canoruç F. Kliniğimizde Son Altı Yılda Yapılan Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Endoskopi Derg 1992;1:3-7.
106. Nazlıgül Y, Uslusoy H, Yılmaz N, Dalmaz M, Bitiren M. Şanlıurfa yöresinde üst gastrointestinal endoskopi bulguları ve helicobacter pylori pozitifliği, Van Tıp Derg 1999;6.
107. Demir A, Bahçecioğlu İH, Çelebi S. Fırat Üniv. Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan 12022 üst gastrointestinal sistem endoskopisinin değerlendirilmesi. Tr J Gastroenterol 1999;10:86-94.

108. Polat Y. Bir Cerrahin Endoskopi Deneyimi:8453 Olgunun Değerlendirilmesi / Endoscopic Experience of a Surgeon: The Evaluation of 8453 Cases, Int J Basic Clin Med 2015;3(1):1-5.
109. TC Sağlık Bakanlığı 2010 Yılı İstatistik Verileri
110. Overby A, Murayama SY, Michimae H, Suzuki H, Suzuki M, Serizawa H, et al. Prevalence of Gastric Non-Helicobacter pylori-Helicobacters in Japanese Patients with Gastric Disease. Digestion 2017;95(1):61-6.
111. Uğraş N, Yerci Ö. Histologic Evaluation of Gastric Biopsies According to Sydney Classification and Comparison of Chronic Gastritis Mucosal Histological Findings by Age Group J Contemp Med 2012;2(3):173-78.

