

**T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**GASTROÖZEFAGEAL REFLÜLÜ HASTALARDA
İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuzhan AKSU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından ‘1667-TU-08’ proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA - 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda yoğun iş temposuna rağmen, sabrı, bitmeyen enerjisi, mütevaziliği ve disiplini ile bana her türlü desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr.Yıldıran SONGÜR ve tezimin başlangıç aşamasından bitiş aşamasına kadar büyük fedakarlıklar göstererek tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Doç. Dr. Necla SONGÜR başta olmak üzere, Prof. Dr. M. Numan TAMER, Prof. Dr. Mehmet İŞLER, Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER, Doç. Dr. M. Cem Koçkar, Doç. Dr. Ş. Ercan TUNÇ, Doç Dr. Gürsel ACARTÜRK, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN, Doç. Dr. H. Şenol COŞKUN, Yrd. Doç. Dr. Güçhan ALANOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Z. Dilek AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Banu Kale KÖROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Altuğ ŞENOL ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç olarak görüyorum. Tezin hazırlanması sürecinde bana yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Ali ADİLOĞLU, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalından Doç. Dr. Murat YARIKTAŞ, Patoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Nilgün KAPUCUOĞLU, Nükleer Tıp Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Süreyya ÇERÇİ, Göğüs Hastalıklarından Uz. Dr. Önder ÖZTÜRK, Nükleer Tıp Anabilim Dalı asistanı Dr. Aslıhan İLHAN, Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Uz. Dr. Tekin TAŞ, Mikrobiyoloji teknisyeni Bediha OĞUZ, tüm Göğüs Anabilim Dalı asistanlarına ve projemizi destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Sadece tezimin hazırlanmasında değil her konuda bana destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli dostlarım Uzm. Dr. Atıla ALTUNTAŞ ve Dr. Bünyamin AYDIN'a teşekkürü bir borç olarak görüyorum.

Beni bu günlere getiren sevgili anneme ve babama, çalışmalarım sırasında manevi desteği ile hep yanımda olan, hayatımın vazgeçilmezi, sevgili eşim ve hayat arkadaşım Melahat AKSU'ya, neşe kaynağım, biricik kızım Betül Rana AKSU'ya en derin sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Oğuzhan AKSU

Isparta - 2009

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gastroözefageal Reflü Hastalığı.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. GÖR Oluşmasına Yol Açan Sebepler.....	5
2.1.2.1. Alt Özefagus Sfinkteri.....	5
2.1.2.2. Diafram ve Hiatus Hernisi.....	6
2.1.2.3. Özefageal Klirens.....	7
2.1.2.4. Mukoza Direnci.....	7
2.1.2.5. Mide Boşalım Hızı.....	8
2.1.2.6. Reflü Materyalinin Toksisitesi.....	8
2.1.2.7. <i>Helicobacter Pylori</i> (Hp) ile GÖRH Arasındaki İlişkiler.....	9
2.1.3. Klinik.....	10
2.1.3.1. Özefageal Semptomlar.....	10
2.1.3.2. Özefageal Komplikasyonlar.....	11
2.1.3.2.1. Striktür.....	11
2.1.3.2.2. <i>Barrett</i> metaplazisi.....	12
2.1.3.2.3. Özefagus Kanseri.....	12
2.1.3.3. Ekstraözefageal Semptomlar ve Komplikasyonlar.....	13
2.1.4. GÖRH tanısı.....	13
2.1.4.1. Endoskopi.....	14
2.1.4.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzlemi.....	15
2.1.4.2.1. Amerikan Gastroentoloji Derneği'nin Belirlediği 24 Saatlik pH İzlem Endikasyonları.....	16
2.1.4.2.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzleminde Kullanılan Parametreler.....	16
2.1.4.3. Baryumlu Özefagus Pasaj Grafisi.....	17

2.1.4.4. Özofageal Manometri	17
2.1.4.5. Özofageal İmpedans.....	17
2.1.4.6. Asit Perfüzyon Testi (<i>Bernstein</i> Testi)	18
2.1.4.7. Yüksek Doz Proton Pompa İnhibitörü (PPI) Testi	18
2.1.4.8. Gastroözofageal Sintigrafi	18
2.1.4.9. Histoloji	18
2.1.5. GÖRH Ayırıcı Tanı	19
2.1.6. Tedavi	19
2.1.6.1. GÖRH’de Tedavinin Amaçları	19
2.1.6.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	20
2.1.6.3. Antiasitler ve Aljinik Asit.....	20
2.1.6.4. H2 Reseptör Antagonistleri (H2RA)	21
2.1.6.5. Proton Pompa İnhibitörleri	21
2.1.6.6. Prokinetik Ajanlar	22
2.1.6.7. İdame Tedavisi.....	22
2.1.6.8. GÖRH Tedavisinde Endoskopik Yöntemler	22
2.1.6.9. Cerrahi	23
2.2. GÖRH ve Solunum Sistemi	23
2.2.1. Kronik Öksürük ve GÖR	24
2.2.2. Reflüye Bağlı Öksürükte Patogenez	25
2.2.2.1. Makroaspirasyon.....	25
2.2.2.2. Mikroaspirasyon	25
2.2.2.3. Vagal Refleks.....	26
2.2.3. Larengeal Hastalıklar	26
2.2.4. İnterstisyel Akciğer Hastalığı	27
2.2.4.1. TNF- α	28
2.2.4.1.1. TNF- α ’nın Biyolojik Rolü	28
2.2.4.2. IL-1 β	29
2.2.4.2.1. IL-1 β ’nın Biyolojik Rolü	29
2.2.4.3. GÖR ve İPF	31
2.3. Akciğerin İmmunoljik Savunma Mekanizmaları	32
2.3.1. Lenfositler.....	32

2.3.1.1. Lokal Humoral İmmünite	32
2.3.1.2. Lokal Hücresel İmmünite	32
2.3.2. Alveolar Makrofajlar	33
2.3.3. Bronkoalveolar Hücreler.....	33
2.3.3.1. Bronkoalveolar Lenfositler	34
2.3.3.2. Akım Sitometrisi (<i>Flow Cytometry</i>)	35
2.3.3.3. CD Belirteçlerinin Özellikleri.....	35
2.4. İnterstisyel Akciğer Hastalığı ve BAL.....	36
3. MATERYAL ve METOT	37
3.1. Hasta Grubu	37
3.1.1. Araştırmaya Dahil Olma Ölçütleri.....	37
3.1.2. Araştırmadan Çıkarılma Ölçütleri	38
3.2. Endoskopi	40
3.3. Larenks Endoskopisi.....	40
3.4. Solunum Fonksiyon Testi (SFT).....	42
3.5. Difüzyon Kapasitesi.....	42
3.6. Bronkoalveolar lavaj (BAL)	42
3.6.1. BAL Sıvısında Total Hücre Sayımı	43
3.6.2. BAL Sıvısında Diferansiyel Hücre Sayımı.....	43
3.6.3. Akım Sitometrisi Analizi	44
3.6.4. Eliza	44
3.7. Gastroözefageal Reflü Sintigrafisi.....	44
3.8. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Gastroözefageal Sintigrafî Sonuçları	47
4.2. Reflü Semptomları	50
4.3. Endoskopi Bulguları	50
4.4. Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları.....	51
4.5. Bronkoalveoler Lavaj Bulguları	52
4.5.1. Bronkoalveolar Lavaj Sıvısında Lenfosit Alt Gruplarının Değerlendirilmesi.....	52
4.5.2. Bronkoalveolar Lavaj'da ölçülen IL-1 β ve TNF- α	53

5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	60
7. ÖZET	61
8. SUMMARY	63
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

GÖR	: Gastroözefageal Reflü
GÖRH	: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
GÖR-p	: Patolojik gastroözefageal reflü
GÖR-pp	: Patolojik proksimal gastroözefageal reflü
GÖR-pd	: Patolojik distal gastroözefageal reflü
ERH	: Eroziv Reflü Hastalığı
NERH	: Non-eroziv Reflü Hastalığı
İPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
DLCO	: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL	: İnterlökin
IL-1β	: İnterlökin 1-beta
IFN-γ	: İnterferon Gamma
AÖS	: Alt Özefagus Sfinkteri
REM	: Rapid Eye Movement
TLESR	: Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation
VİP	: Vazoaktif İntestinal Peptit
GABA- β	: Gamma-Aminobütirik Asit-beta
EGF	: Epidermal Growth Factor
HCL	: Hidroklorik Asit
Hp	: Helicobacter Pylori
LGD	: Low Grade Dysplasia
HGD	: High Grade Dysplasia
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
EEL	: Erozyon ve/veya Eksüdatif Lezyon
LA	: Los Angeles
GÖS	: Gastroözefageal sintigrafi
H2RA	: H2 Reseptör Antagonisti
KBB	: Kulak Burun Boğaz

LFR	: Larengofarengeal Reflü
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
IL-1ra	: İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
CD	: Cluster Of Differantation
ELİSA	: Enzim Bağlı İmmün Assay
Ig	: İmmunoglobulin
MHC	: Major histocompability factor (Ana doku uygunluk antijeni)
Th	: T Helper
NK	: Natural Killer Cell (Doğal öldürücü hücre)
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ATS	: American Thoracic Society
FVC	: Forced Expiratory Vital Capacity
FEV₁	: Forced Expiratory Vital Capacity in One Second
TLC	: Total Lung Capacity
PEF	: Peak-Expiratory Flow
ÖÖ	: Önder Öztürk
SÇ	: Süreyya Çerçi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. GÖRH ile ilişkili sendromlar.....	4
Tablo 2. GÖRH semptomları ve sıklığı.....	10
Tablo 3. Gastroözefageal reflü ile ilişkili ekstraözefageal semptom.....	13
Tablo 4. Gastroözefageal reflü tanısında kullanılan testler	14
Tablo 5. Özefajitin değerlendirilmesi'nde kullanılan Savary-Miller sınıflaması	15
Tablo 6. Özefajitin değerlendirilmesi'nde kullanılan <i>Los Angeles</i> sınıflaması	15
Tablo 7. Atipik GÖRH semptomları.....	24
Tablo 8. BAL sıvısında mililitredeki hücre sayısı	34
Tablo 9. Semptomların değerlendirilmesi amacıyla uygulanan anket formu	39
Tablo 10. Posterior larenjitin larengoskopik muayene bulgularının değerlendirilmesi	41
Tablo 11. Beklenen % değerlerine göre DLCO değerlendirilmesi.....	42
Tablo 12. Kantitatif olarak GÖR miktarının hesaplanmasında kullanılan formül	45
Tablo 13. Patolojik GÖR gösterilen olguların demografik ve klinik özellikleri	46
Tablo 14. Sintigrafik olarak patolojik proksimal (GÖR-pp) ve distal reflü (GÖR-pd) gösterilen olguların demografik ve klinik özellikleri	49
Tablo 15. Patolojik proksimal (GÖR-pp) ve distal reflü (GÖR-pd)'de reflü karakteristikleri	50
Tablo 16. Patolojik reflü (GÖR-p) gösterilen olguların ve kontrol grubunun solunum fonksiyon testleri.....	51
Tablo 17. Patolojik proksimal (GÖR-pp) ve distal reflü (GÖR-pd) gösterilen olgularda solunum fonksiyon parametreleri	52
Tablo 18. Patolojik GÖR (GÖR-p) gösterilen olguların ve kontrol grubunun BAL sıvılarında ölçülen total ve differansiyel hücre sayımı	52
Tablo 19. Patolojik GÖR gösterilen olguların ve kontrol grubunun BAL sıvılarında ölçülen lenfosit alt grupları	53
Tablo 20. Patolojik proksimal (GÖR-pp) ve distal GÖR (GÖR-pd) gösterilen olguların BAL'da total ve diferansiyel hücre sayımı, lenfosit alt grupları ile TNF- α ve IL 1- β düzeylerinin karşılaştırılması.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pulmoner fibroziste sitokin ağı.....	31
Şekil 2. Larenks endoskopisi ile elde edilen kronik larenjit görünümü.....	41
Şekil 3. Thoma Lamı sayım alanının şematik yapısı	43
Şekil 4. Proksimal düzeyde lineer aktivite tutulumu izlenen GÖR sintigrafisi.....	47
Şekil 5. Distal düzeyde lineer aktivite tutulumu izlenen GÖR sintigrafisi.....	48
Şekil 6. Grade-C özefajitli hastanın endoskopik görünümü	51

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide içeriğinin kardiyadan özefagusa doğru yer değiştirmesine gastroözefageal reflü (GÖR) denir. GÖR normal bireylerde de genellikle yemeklerden sonra olmak kaydıyla günde sekiz-on kez görülen fizyolojik bir olaydır. Ancak bu olay, hastada belirti ve bulgulara ve/veya distal özefagus mukozasında da irritasyon ve zedelenmeye yol açmışsa, gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) adı verilir. Yapılan endoskopide özefagusta mukozal kayıp olan formu eroziv reflü hastalığı (ERH), mukozal kayıp olmayan formu ise non-eroziv reflü hastalığı (NERH) olarak adlandırılır (1).

GÖRH'nin en önemli belirtisi, retrosternal yanma hissidir. Bunun dışında, yutma güçlüğü, lokmaları yutarken göğüste ağrı, yenen yemeklerin geri ağıza gelmesi, ağzın acı bir su ile dolması ve geçirti gibi şikâyetlere de neden olabilir. Bunlara klasik reflü belirtileri denir. GÖRH, bu klasik belirtiler dışında atipik reflü semptomları dediğimiz birtakım yakınmalara da yol açabilir. Bunlar; kalp benzeri göğüs ağrısı, ses kalınlaşması, kronik öksürük, ağız kokusu gibi semptomlardır.

GÖRH'nin özefagus dışında etkilediği en önemli organlardan biri, üst solunum yolları ve akciğerlerdir. Literatürde ses teli nodülü, larinks kanseri ile GÖR'ün ilişkilendirildiği çalışmalar yanında astım, kronik bronşit gibi akciğer hastalıklarında tetiği çeken faktörlerden biri olduğu da öne sürülmüştür. Bronkoobstruktif hastalıklar dışında, GÖRH'nin akciğerlerde, potansiyel olarak hayati tehlike taşıyan komplikasyonlarından birinin de idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) olabileceğinden bahsedilmektedir (2). Çünkü GÖR'lü hastalarda solunum fonksiyon testlerinin (SFT) araştırıldığı bir çalışmada ciddi reflüsü olan hastalarda karbon monoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) belirgin azaldığı saptanmıştır (3). GÖR ile İPF birlikteliği, ilk defa Tobin ve ark tarafından 17 İPF'li hastada araştırılmış ve 17 hastanın 16'sında asit reflüsü saptanmıştır. Bu hastalarda reflü, daha çok geceleri ve özefagusun proksimalinde olmaktadır (4). Normal olgular ve diğer interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında İPF'li hastalarda GÖR oranı oldukça yüksek bulunmuştur (5). Son yıllarda yapılan ve daha yüksek sayıda hastayı kapsayan bir çalışmada, büyük bölümünün İPF'li ve amfizemli olan 78 kişilik bir hasta grubunun %63'ünde GÖR semptomlarının mevcut olduğu ve %72'sinde ise alt özefagus sfinkterinin hipotansif olduğu gösterilmiştir (6). Benzer şekilde, İPF'li hastalarda GÖR sıklığını araştıran bir

diğer çalışmada ise İPF'li hastaların 2/3'sinde GÖR'nün mevcut olduğu ve her zaman reflü semptomları ile ortaya çıkmayabileceği bildirilmiştir (7). İPF'li hastalarda GÖR prevalansını araştıran geniş kapsamlı bir çalışmanın sonuçları da her iki hastalığın birlikteliğini destekler nitelikte sonuçlar vermiştir (8). İPF'nin etyolojisinde, sigara içimi, ilaç maruziyeti, çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar ve genetik gibi bir takım potansiyel risk faktörlerinin rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. Kronik aspirasyon da alveolar hasara yol açabileceği düşünülen, önemli bir potansiyel risk faktörüdür. Çünkü hayvan deneylerinde asid perfüzyonu ile aspirasyona bağlı akciğer hasarı ile ilişkili olarak İPF oluştuğu gösterilmiştir (9). Dolayısıyla, akciğerlere asit aspirasyonunun kronik alveoliti ve sonrasında gelişen fibrotik olayları başlatabileceği düşünülmektedir. Ancak, GÖR ve İPF ilişkisi daha çok İPF'li hastalarda GÖR mevcudiyetinin ortaya çıkarılması ve insidensi üzerinde yoğunlaşmıştır. Teorik olarak GÖR İPF'ye yol açıyorsa, patogenezinde özefagustan akciğerlere mikro ya da makroaspirasyonla mide içeriğinin kaçması ve bunun inflamasyon ve akciğer hasarı oluşturması kuvvetle muhtemeldir. Dolayısıyla, solunum sistemine ait şikayetleri olan, GÖRH'lı hastalarda proksimal reflü ve/veya akciğer aspirasyonlarının gösterilmesi, bu hastalarda bronkoalveoler lavaj (BAL) analizleri ile interstisyel akciğer hastalığının gelişiminde GÖRH'nın ne kadar etkili olabileceğini ortaya koyacaktır.

Bu çalışmada, kronik öksürük yakınması ile birlikte reflü yakınmaları olan ve endoskopik olarak reflü özefajiti gösterilen hastalar, gastroözefageal reflünün uzanımı açısından, geç akciğer imajlarını içeren gastroözefageal sintigrafisi ile değerlendirildi. Sintigrafik olarak patolojik proksimal, distal reflü ve/veya akciğere asit reflüsü gösterilen hastalarda, SFT, BAL'da hücre analizi, lenfosit subgrupları ile *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) ve *interlökin-1 β* (IL-1 β) düzeylerini ölçerek GÖRH'nın subklinik alveoliti ve/veya interstisyel akciğer hastalığını tetikleyen bir hastalık olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroözefageal Reflü Hastalığı

2006 Montreal sınıflamasına göre GÖRH, mide içeriğinin özefagusa doğru yer değiştirmesi nedeniyle gelişen, sıkıntı verici yakınma ve/veya komplikasyonların görüldüğü klinik durumdur (10). Sağlıklı bireylerde de reflü görülebilir ve fizyolojik reflü adı verilir. Fizyolojik reflü kısa süreli, semptomla yol açmayan, bazen uykunun REM fazında (*rapid eye movement*), özellikle postprandial dönemde oluşan, gün içinde 10-15 kez olabilen ve özefagusta hasara neden olmayan reflüdür (11-13). Yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek şekilde haftada iki ya da daha fazla günde retrosternal yanma veya endoskopide mukozal kayıp (erozyon veya ülser) ‘Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH)’ olarak kabul edilir. Özefagusta endoskopik ve/veya histopatolojik yöntemlerle saptanabilen bir hasarlanmanın varlığı ise ‘reflü özefajit’ olarak adlandırılır. Özefagusta mukozal hasar olmaksızın haftada iki gün veya daha fazla reflü semptomları olan GÖRH ise ‘noneroziv reflü hastalığı’ (NERH) olarak adlandırılır (1). Montreal sınıflamasına göre GÖRH ve ilişkili sendromlar Tablo 1 de gösterilmiştir (10).

Tablo 1. GÖRH ile ilişkili sendromlar

1) Özefageal sendromlar
a) Semptomatik sendromlar
- Tipik reflü sendromu
- Reflü ile ilişkili göğüs ağrısı sendromu
b) Özefagus zedelenmesiyle birlikte olan sendromlar
- Reflü özefajit
- Reflü darlığı
- Barrett özefagus
- Özefagus adenokarsinomu
2) Özefagus dışı sendromlar
a) İlişkili sendromlar
- Reflü öksürük sendromu
- Reflü larenjit sendromu
- Reflü asthma sendromu
- Reflü dental erozyon sendromu
b) İlişkili olduğu ileri sürülen sendromlar
- Farenjit
- Sinüzit
- İdiyopatik pulmoner fibrozis
- Tekrarlayıcı otitis media

2.1.1. Epidemiyoloji

GÖRH oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen (toplumun yaklaşık %20'si) hastaların çoğu basit diyet değişiklikleriyle veya antiasitlerle sağladıkları geçici semptomatik rahatlama nedeniyle hekime müracaat etmezler. Bu nedenle klasik kitaplarda GÖRH'nın toplumdaki yeri bir buzdağına benzetilmiştir. Hekime müracaat eden vakaların tüm hastaların ancak %10-15'ini oluşturduğu düşünülmektedir. Kronik ve sık nükseden vakalar genellikle gastroenterologlar tarafından görülürken daha az semptomatik olan vakalar genellikle pratisyen hekimlerce izlenmektedir. GÖRH'nın en tipik bulgusu olan retrosternal yanma hissinin (heartburn) toplumdaki sıklığı oldukça yüksektir.

Haftada en azından bir kez pirozis ve/veya asit regürjitasyon prevalansı batıda %10- 20 iken Asya'da %5'tir (14). Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda haftada en az bir kez pirozis ve/veya asit regürjitasyonu %20 bulunmuştur (14). Haftada en azından bir kez pirozis ve/veya asit regürjitasyon prevalansı İngiltere'de %18 (15), İtalya'da %7,7 ve %6,6 (16), Çin'de ise %4,8 bulunmuştur (17). Ülkemizde, Mungan ve arkadaşları tarafından dört şehirde 585 kişide yapılan bir anket çalışmasında erişkinlerin %3,1'inde sürekli, %22,6'sında sık ($\geq 1/\text{gün}$), %43,6'sında seyrek ($< 1/\text{gün}$) reflü semptomu (pirozis veya regurgitasyon) saptanmıştır (18). Ege bölgesinde Bor ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada haftalık pirozis %10, regürjitasyon %15,6, GÖRH ise %20 bulunmuştur (19, 20).

2.1.2. GÖR Oluşmasına Yol Açan Sebepler

Patolojik gastroözefageal reflünün oluşması için reflüye karşı koruyucu ve reflüyü kolaylaştırıcı mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması gerektiği üzerinde durulmaktadır. Özefagusa kaçan mide içeriğindeki en zararlı madde, mide asididir. Ancak asitle birlikte safra ve pankreas enzimlerinin de bulunması özefagustaki hasarlanmanın şiddetini artırmaktadır. Aksine; salgılanan tükrük, içerdiği bikarbonat ve büyüme faktörleri nedeniyle özefagus mukozasını reflünün zararlı etkisinden koruyucu etkiye sahiptir. Özefagus mukozasının aside duyarlılığı her insanda farklıdır. Aynı şiddette aside maruz kalma sonrasında özefagusta oluşan hasarlanmanın derecesi ve semptomların şiddeti de değişik olmaktadır (21-23).

2.1.2.1. Alt Özefagus Sfinkteri

GÖR'yü önlemede en önemli bariyer alt özefagus sfinkteridir (AÖS). AÖS normal insanlarda 15-40 mmHg arasında değişebilen bir istirahat basıncına sahiptir. Yutkunma ile birlikte gıdaların özefagusdan mideye geçişini sağlamak amacıyla AÖS basıncı düşer ve 3-6 saniye kadar düşük kaldıktan sonra tekrar istirahat basıncına ulaşır. AÖS basıncı nörojenik, miyojenik ve hümorale mekanizmaların kontrolü altındadır. Yağlı yiyecekler, sigara ve bazı ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, beta adrenerjik blokerler, nitratlar ve antikolinergikler) AÖS basıncını düşürürler. AÖS' nin istirahat basıncının düşüklüğü ile özefajitin şiddeti arasında doğru bir orantı olduğu gösterilmiştir. AÖS basıncı 10 mmHg nin altında olması halinde reflü sıklığı artarken

basıncın 5mmHg altına düşmesi hemen her zaman gastroözefageal reflü ile birlikte (24). Normalde AÖS basıncı diurnal bir ritm gösterir, uyku sırasında basınç daha yüksek, yemek sonrasında daha düşüktür. Fizyolojik reflü gün içinde ve özellikle postprandial periyotta olurken noktürnal reflü görülmez. GÖR hastalarının %60-70'inde noktürnal reflü bulunur. AÖS yutkunma olmadan da özellikle yemek sonrası dönemde ve uykunun REM fazında olmak üzere kısa süreli olarak (genellikle <5dk) gevşeyebilir. Normal insanlarda gün içinde saatte 1-4 kez kadar olabilen bu olay (ortalama 50-60 kez / 24 saat) AÖS'nin geçici gevşemeleri olarak adlandırılır ve normal insanlardaki fizyolojik reflünün hemen tamamından sorumludur (*Transient lower esophageal sphincter relaxation-TLESR*). AÖS, postprandial periyod dışında günün diğer vakitlerinde ve uykunun REM fazı dışındaki diğer dönemlerinde de gevşeyebilir ki bu durum AÖS'nin uygun olmayan geçici gevşemeleri olarak adlandırılır. GÖRH'da patolojik reflüden daha çok bu mekanizmanın sorumlu olduğu kabul edilmektedir. *Inappropriate TLESR* oluşumunu tetikleyen mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak kardianın gerilmesi ile uyarılan mekanoreseptörlerin ve kolesistokinin, nitrik oksit, vazoaaktif intestinal peptit (VIP) gibi nonadrenerjik ve nonkolinerjik mediatörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Gamma-aminobütirik asit-beta (GABA-β) reseptörlerinin alt özefagus sfinkterinin gevşemesinde önemli rol oynadığı ve bir GABA agonisti olan *Baclofen (Lioresal)*'nin postprandial *TLESR* ve reflü atak sayısını ve özefagusun aside maruz kalma süresini %40 oranında azalttığı gösterilmiştir (22, 23).

2.1.2.2. Diafram ve Hiatus Hernisi

Sağ diyafragma krusu AÖS'nin üst yarısını bir halka şeklinde çevreleyerek adeta bir eksternal sfinkter gibi rol oynar. Kayan tipte (*sliding*) hiatal herni varlığında diyafragmanın bu fonksiyonu kaybolur. Ayrıca özefagusun mide ile oblik bir ekseninde birleşmesi (His açısı), özefagus ve midenin birleşme bölgesindeki mukozal kıvrımlar, AÖS uzunluğu ve özefagusun karın içi basınca maruz kalan intraabdominal segmentinin uzunluğu alt özefagus sfinkterine katkıda bulunan diğer mekanik faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda hiatus hernisi olanlarda distal özefagusta peristaltik aktivitenin zayıfladığı, asit klirensinin azaldığı ve *TLESR* sıklığının arttığı gösterilmiştir. GÖR hastalarının yaklaşık yarısında kayıcı tipte hiatus hernisi bulunurken hiatus hernisi olanların ancak

1/3 inde GÖR saptanmaktadır. Uzun segment *Barrett* metaplazisi (>3cm) olan hastaların %95'inde ve kısa segment *Barrett* metaplazisi (<3cm) bulunan hastalarında %70 inde hiatal herni bulunurken NERH'nın %30 unda hiatal herniye rastlanmaktadır (23).

2.1.2.3. Özefageal Klirens

GÖRH'da mukozal hasarlanmanın şiddeti, reflü materyalinin içeriğine ve mukoza ile temas süresine bağlıdır. Özefageal klirens (temizlenme) mekanizmaları özefagus mukozasının reflü materyaline maruz kalma süresinin kısılmasını sağlar. Sağlıklı bir insanda bir reflü atağından sonra özefagusa kaçan reflü materyalinin klirensi 3-5 dakikada tamamlanır. Özefagusun primer ve sekonder peristaltizmi, tükürük, submukozal glandlardan salgılanan bikarbonattan zengin sekresyonlar ve yer çekimi özefageal klirensi sağlayan başlıca mekanizmalardır. Özefajitin şiddeti ile özefagusdaki peristaltik aktivitenin zayıflığı arasında pozitif bir ilişki vardır. Gastroözefageal reflü hastalarında 'inefektif özefagus' olarak adlandırılan ve özefagusdaki peristaltik dalga amplitüdünün 30 mmHg'nin altında olduğu bir çeşit özefagus motor fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır. Bu bozukluğun altta yatan sebep mi olduğu yoksa özefajite sekonder mi geliştiği tam olarak bilinmemektedir (25, 26). Tükürük, yüksek miktarda bikarbonat ihtiva etmesi sayesinde özefagusa kaçan asidi nötralize eder ayrıca içerdiği epidermal büyüme faktörü (*EGF-Epidermal Growth Factor*) vasıtasıyla epitel rejenerasyonunu hızlandır (21, 23, 25, 26).

2.1.2.4. Mukoza Direnci

Özefagus mukozası hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleriyle reflünün oluşturacağı hasarlanmaya karşı direnç gösterir. Direnç mekanizmaları preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal olmak üzere üç grupta incelenebilir. Epitel yüzeyindeki mukus-bikarbonat-su tabakası, hücre membranı ve hücreler arasındaki sıkı bileşkeler (zonula okludens-zonula adherens) preepitelyal savunma mekanizmaları olup H⁺ iyonlarının intersellüler aralığa difüzyonuna engel olarak etki gösterirler. Özefagusdaki preepitelyal savunma mekanizmaları mide ve duodenumdaki benzer yapıdan çok daha zayıftır. Preepitelyal savunma mekanizmalarının özefagusta zayıf oluşu luminal asiditenin direkt olarak yüzey epiteline ulaşması anlamına gelmektedir. Hücre içi ve

hücre dışındaki tampon sistemleri (proteinler, HCO₃, PO₄-3, karbonik anhidraz enzimi) ve H⁺ iyonunun hücre dışına atılmasını sağlayan iyon değiştirici sistemler (bazolateral membran Na⁺/H⁺ ve Na⁺'a bağımlı Cl⁻/HCO₃ pompası) ve epitelin rejenerasyonu gibi özellikler epitelyal savunma sistemleridir. Oksijen, HCO₃ ve diğer maddelerin mukozaya ulaşmasını ve H⁺, CO₂ ve diğer metabolik artıkların mukozadan uzaklaştırılmasını sağlayan mukoza kan akımı ise postepitelyal savunma sistemini oluşturur. Sigara, alkol, çok sıcak içecekler, fazla tuz ve baharat içeren gıdalar, tetrasiklin, doksisisiklin, C vitamini, bifosfonatlar (alendronate) ve potasyum klorür (KCl) gibi ilaçlar özefagus mukozasının aside direncini azaltabilirler (21, 22, 25).

2.1.2.5. Mide Boşalım Hızı

Gecikmiş mide boşalımı nedeniyle artan gastrik volüm *TLESR* sıklığını ve gastreözefageal basınç farkını artırarak GÖR'ü artırabilir. Bazı çalışmalarda GÖR hastalarının yaklaşık 1/3 inde katı maddelerin mideden boşalımında gecikme olduğu saptanmışsa da bu konu halen tam olarak açığa kavuşmamıştır. Mide boşalımı belirgin olarak gecikmiş olan reflü hastalarında tıbbi ve/veya cerrahi tedaviye cevap yetersiz olabilir. Mide ve duodenum tümörleri, duodenuma dışardan bası yapabilecek tümörler, peptik striktüre yol açmış duodenum ülserleri ve şiddetli gastroparezi de tedaviye dirençli GÖR'ün bulunabileceği unutulmamalıdır (21, 22).

2.1.2.6. Reflü Materyalinin Toksisitesi

Özefagusa kaçan mide içeriğinde hidroklorik asittir (HCL), pepsin, konjuge ve nonkonjuge safra tuzları ve tripsin gibi pankreatik enzimler bulunur ancak bunlar içinde en önemlisi ve en zararlı olanı HCL'tir. Özefajitin şiddeti özefagusun aside maruz kalma süresi ile doğrudan ilişkilidir. Buna rağmen hastaların ancak bir bölümünde mide asit sekresyonu artmıştır. Mide asit sekresyonunun çok fazla olduğu *Zollinger Ellison* sendromunda reflü özefajiti sık görülür. Pepsin, GÖRH'da HCL ile oluşan hasarlanmayı artırıcı rol oynamaktadır. Ancak bunun ne derece etkin olduğu tam olarak belirlenmiş değildir.

Normalde safra tuzlarının mide suyundaki konsantrasyonu 0.05-0.5 mM/L arasında değişebilen ve toksik olmayan seviyelerdedir. Özefagus mukozası için sitotoksik olan seviyeler 5 mM/L ve üzeridir. Toksik olmayan dozlardaki safra tuzları,

asidik pH'da özefagus epitelinde birikerek sitotoksik konsantrasyona ulaşabilirler. Yapılan çalışmalar ile reflü materyali içindeki safra asidi miktarı ile özefajitin şiddeti arasında doğru bir ilişki bulunduğu ve safra reflüsü belirgin olanlarda striktür ve Barrett metaplazisi gelişiminin daha sık olduğu anlaşılmıştır (*Double reflux- double trouble*) (21, 22, 26, 27).

2.1.2.7. *Helicobacter Pylori* (Hp) ile GÖRH Arasındaki İlişkiler

1- Hp enfeksiyonunun GÖRH gelişimine karşı koruyucu etkileri:

a-) Mide asit sekresyonunun azalması: Bakterinin mide korpusunda oluşturduğu kronik gastrit sonucunda gelişebilen atrofik gastrit, midedeki M3 reseptör sayısında azalma, IL-1 sekresyonunda artış gibi sebepler nedeniyle mide asit sekresyonu azalabilir (23, 25, 26).

b-) Mide asidinin nötralizasyonu: Bakteri tarafından sentezlenen amonyak asidi nötralize ederek mide içi pH'yı yükseltir (23, 25, 26).

2- Hp enfeksiyonunun GÖRH oluşumunu kolaylaştırıcı etkileri:

a-) AÖS istirahat basıncında ve *TLESR* sıklığında artış: Kardiadaki Hp enfeksiyonu nedeniyle açığa çıkan sitokinler ve prostoglandinlerin etkisiyle AÖS basıncı azalabileceği ve *TLESR* sıklığında artış olabileceği ileri sürülmüştür (23, 25, 26).

b-) Hipergastrinemi ve asit sekresyonunun artması: Antrum ağırlıklı Hp enfeksiyonu sırasında antrumdaki gastrin salgılayan G hücrelerinin uyarılması ve somatostatin salgılayan D hücrelerinin sayısı ve fonksiyonunun azalması mide asit sekresyonunu artırabilir (23, 25, 26).

c-) Mide boşalımında gecikme: Hp enfeksiyonu sırasında mide boşalımında gecikme olduğu bazı çalışmalarda gösterilmişse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulgular desteklenmemiştir (23, 25, 26).

d-) Özefagus mukozasında hasarlanma ve mukozanın aside duyarlı hale gelmesi: Kardial ve distal özefagusta kolonize olabilen bakteri tarafından oluşturulan sitotoksinler, fosfolipaz ve amonyanın özefagus mukozasını asit etkisine duyarlı hale getirebileceği düşünülmüştür (23, 25, 26).

2.1.3. Klinik

GÖRH semptomları çok sayıda ve çeşitlidir. Retrostrenal yanma (heartborn/pirozis), hastaların genellikle boğaza doğru ekşi-acı bir su gelmesi şeklinde tanımladıkları regürjitasyon ve disfaji hastalığın en yaygın semptomlarıdır. Pirozis genellikle yemekle, öne eğilmekle ya da yatar pozisyonda ortaya çıkar. Daha çok retrosternal bölgede yanma hissi şeklinde olup, bazen yukarıya doğru yayılır. Diğer bir semptom olan postüral regürjitasyon ise, mide içeriğinin özefagus boyunca ağza doğru gelmesidir. Hipersalivasyon, bol miktarda hafif tuzlu ve berrak bir sıvının aniden ağza dolması olarak tanımlanır. Özefagusta klirensi sağlamak ve nötralizan etki amacıyla reflaks olarak ortaya çıkar. Diğer bulgular ise yutkunma ile ağrı ve sık sık geçirerek gaz çıkartmadır. Tedavi edilmeyen GÖRH yaşam kalitesini bozabilir ve özefajit, ülser, striktür, hemoraji, *Barrett* özefagus ve adenokansere yol açabilir. Öteyandan GÖRH'le ilişkili semptomlar özefagusa sınırlı kalmayarak özefagus dışı sistemleri de etkiler. GÖRH'ün semptomları ve komplikasyonları özefageal ve ekstraözefageal olmak üzere iki grupta incelenebilir (28).

2.1.3.1. Özefageal Semptomlar

Klasik özefageal semptomlar ve görülme sıklıkları Tablo 2'de gösterilmiştir (1, 2, 29)

Tablo 2. GÖRH semptomları ve sıklığı

SEMPTOM	SIKLIĞI (%)
Pirozis	68
Regürjitasyon	60
Disfaji	30
Odinofaji	10
Geğirti	49

En sık görülen yakınmalar pirozis, regürjitasyon ve disfajidir. Pirozis sıklıkla yemekten 1-2 saat sonra epigastriumdan başlayıp, retrosternal bölge ve boğaza doğru yayılan öne eğilmekle veya sırt üstü yatmakla artan yanma hissidir. Regürjitasyon, çaba

sarfetmeksizin, bulantı, öğürme veya karın kaslarında kasılma olmaksızın, asidik mide içeriği ve birlikte az miktarda gıdanın farinkse ulaşmasıdır. Bazı hastalar pirozisle birlikte ağızlarının tuzlu ve berrak bir sekresyonla dolduğundan şikayetçi olabilirler. ‘*Waterbrash*’ olarak adlandırılan bu durumun özefagusa asit reflüsü sırasında refleks olarak tükürük sekresyonunun artmasından ileri geldiği kabul edilmektedir. Yutma güçlüğü, uzun süren pirozis varlığında, reflü özefajit ve ilaçlara bağlı özefajiti olan hastalarda görülebilir ve proton pompa inhibitörleri (PPI)’ne iyi yanıt verir. Odinofaji nadiren görülür, eğer varsa özefagus ülserlerinin varlığını düşündürür. GÖRH’da göğüs ağrısı anjina pektoris taklit edebilir (*non-cardiac chest pain*). Anjina pektoris tipinde ağrı tanımlayan hastaların %25-30 kadarında göğüs ağrısını açıklayacak bir sebep bulunamaz ve bu hastaların yarısına yakın bir kısmında ağrıdan GÖR veya özefagusun motor fonksiyon bozukluğu sorumludur (30-32). Bulantı nadiren görülür, varsa diğer nedenlerin de araştırılması gereklidir (1, 2). Semptomların şiddeti ile özefagusta oluşan mukozal hasar varlığı ve şiddeti arasında korelasyon yoktur (33).

2.1.3.2. Özefageal Komplikasyonlar

GÖRH’ün özefageal komplikasyonları (2, 28, 34).

1-Özefageal erozyonlar ve ülserler

2-Kanama

3-Özefageal striktür

4-*Barret* özefagus

5-Adenokarsinom

6-İnflamatuvar polipler

2.1.3.2.1. Striktür

Gastrik içeriğin özefagusa doğru devamlı yer değiştirmesi mukozal hücre tabakasında bozulmaya, hasara ve erozyonlara neden olarak ülserasyon, kanama ve striktür ile sonuçlanabilir (35). Özefagusta oluşan hasar tamir edilirken artmış fibrozis indüklenir ve sonucunda striktür oluşur. Özefagus duvarı kalınlaşarak lümeni daraltır (2, 36). Ciddi reflü özefajiti olanların %10’unda özefageal striktür bulunur (2). Genellikle

kardiyoözefageal bileşkede veya özefagusun 1/3 alt kısmında oluşur. Peptik striktürün başlıca belirtisi progresif karakterde olan disfajidir ancak dar bölgede özefagusun çapı 12 mm'nin altına inmedikçe semptom vermez. Özefagus pasaj grafisi ve endoskopi ile tanı koyulur.

2.1.3.2.2. Barrett metaplazisi

GÖRH olanların bir kısmında özefageal mukozada goblet hücreleri içeren intestinal metaplazili kolumnar epitel gelişir (35, 37). Bu duruma *Barrett* özefagus denilmektedir ve özefageal adenokarsinom için risk faktörü olduğu varsayılmaktadır (2, 37-41). *Barrett* özefagusu genellikle uzun süren GÖRH sonucunda meydana gelmektedir. Semptomatik reflü veya reflü özefajiti olan hastalarda *Barrett* özefagus prevalansı % 11-12 bulunmuştur (42). Özefagusda peptik striktür varlığında bu oran %50'ye kadar çıkabilir (43). Özefagusa safra reflüsü varlığında *Barrett* metaplazisi daha sık görülmektedir.

2.1.3.2.3. Özefagus Kanseri

Görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte 1-6/100.000 civarındadır. Yapılan çalışmalar GÖRH varlığında özefagus kanseri görülme sıklığının bir miktar arttığını göstermekteyse de bu artış orta ve hafif şiddetteki reflü vakalarında fazla belirgin değildir (Reflü yakınması olmayanlarda %0,002, hafif ve orta şiddette reflüsü olanlarda %0,003-0,018, şiddetli reflüsü olanlarda %0,035). Bugünkü bilgilerimiz, reflü hastalığında özefagus kanseri gelişme sıklığında hafif ancak ihmal edilebilir düzeyde bir artış olduğunu göstermektedir ve bu risk cerrahi tedavide görülebilecek ciddi komplikasyonların gelişme olasılığından (%0,5-1,5) belirgin ölçüde daha düşüktür (44, 45). *Barrett* epitelinden adenokansere dönüşüm intestinal metaplazi-displazi ve insitu kanser evrelerini takiben gelişir. Displazi şiddetine göre düşük veya yüksek dereceli (*low grade dysplasia-LGD-* ve *high grade dysplasia-HGD*) ve kesinlik kazanmayan displazi (*indefinite dysplasia*) olmak üzere üç guruba ayrılır. Barrett metaplazisi olan hastaların 1/3'ünde LGD, %2-5'inde de HGD'ye rastlanır. LGD'li hastaların %10-30'unda 5 yıl içinde HGD'ye, HGD'li hastaların da %15-60'ında 5 yıl içinde kansere dönüşebildiği gösterilmiştir (46-49).

2.1.3.3. Ekstraözefageal Semptomlar ve Komplikasyonlar

En yaygın ekstraözefageal semptomlar, göğüs ağrısı (%14,5), kronik öksürük (%13), laringeal bozukluklar (%10,4), astım (%4,8)'dir (50).

Ekstraözefageal semptom ve komplikasyonlar Tablo 3'de verilmiştir (51).

Tablo 3. Gastroözefageal reflü ile ilişkili ekstraözefageal semptom ve komplikasyonlar

<u>Pulmoner</u>	<u>Otolaringolojik</u>	<u>Diğer</u>
KOAH	Ses kısıklığı	Göğüs ağrısı
Astım	Vokal kord ülserasyonu	Dental erozyon
Öksürük	Larenjit	Uyku bozukluğu
Tekrarlayıcı pnömoni	Sinüzit	Ağız kokusu
Akciğer absesi	Vazomotor rinit	
Kronik bronşit	Larinks karsinomu	
Uyku apnesi	Otalji (kulak ağrısı)	
Pulmoner fibrozis	Otitis media	

2.1.4. GÖRH tanısı

GÖRH tanısı klinik bir tanıdır. Dikkatli bir anamnezle pirozis ve regürjitasyon, tek başına GÖR tanısı ve tedaviye başlamak için yeterlidir (52). Tanı, başlanan tedavi ile doğrulanabileceği gibi objektif testlerle de ortaya konulabilir. Tanısal testler atipik semptomları olan, yakınmaları tedaviye yanıt vermeyen, belirti ve bulguları doku hasarını (örneğin disfaji, odinofaji, hematemez, anemi, kilo kaybı, gizli kan pozitifliği) gösteren hastalarda kullanılmalıdır (1,10, 53-55). GÖR tanısında kullanılan testler Tablo 4'de verilmiştir (34, 53, 54).

Tablo 4. Gastroözefageal reflü tanısında kullanılan testler

<p>1-Reflüyü gösteren testler</p> <p>a-) 24 saatlik pH monitorizasyonu</p> <p>b-) Gastroözefageal sintigrafi</p> <p>c-) Baryumlu özefagografi</p> <p>d-) Çok kanallı intraluminal impedans ölçümü</p> <p>2-Semptomları değerlendiren testler</p> <p>a-) Yüksek doz Proton pompa inhibitörü (PPI) testi</p> <p>b-) 24 saatlik pH monitörizasyonunun semptomlarla korelasyonu</p> <p>c-) <i>Bernstein</i> testi</p> <p>3-GÖRH'nın patogeneze yönelik yapılan testler</p> <p>a-) Özefageal manometri</p> <p>b-) Sintigrafi</p> <p>4- Özefagus hasarını belirleyen testler</p> <p>a-) Endoskopi</p> <p>b-) Özefageal biyopsi</p> <p>c-) Baryumlu özefagografi</p>

2.1.4.1. Endoskopi

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi reflüye bağlı mukozal hasarın varlığını göstermek için en sık kullanılan yöntemdir (34, 54).

GÖRH'deki endoskopik bulgular; normal mukoza, eritem, ödem, kolay kanayabilme, eksüda, erozyon, ülser, darlık ve *Barrett* metaplazisidir (1, 55). Endoskopik özefajit varlığının GÖRH için sensitivitesi %60, spesifitesi %90-95'tir (54). Semptomatik GÖR hastalarında endoskopide özefajit bulguları olmayan hastalarda kardioözefageal bileşkenin 3-5cm proksimalinden biyopsiler alınarak özefagus mukozasının reflünün erken mikroskopik bulguları yönünden incelenmesi tanıda yardımcı olur (43).

Endoskopide saptanan özefajit şiddetinin derecelendirilmesinde kullanılmak üzere çeşitli evreleme sistemleri geliştirilmiştir. *Savary & Miller* (veya *Savary&*

Monnier), *Los Angeles (LA, The International Working Group for the Classification of Oesophagitis–IWGCO)*, *Hetzel & Dent* ve *MUSE* (metaplazi-ülser-striktür-erozyon) sınıflamaları bunlar arasında sayılabilir (43). En çok kullanılan *Savary-Miller* ve *LA* sınıflamaları Tablo 5 ve Tablo 6’ da açıklanmıştır (54-56).

Tablo 5. Özefajitin değerlendirilmesi’nde kullanılan Savary-Miller sınıflaması

1-Mukozada hiperemi, ödem veya sadece bir adet longitudinal erozyon ve/veya eksüdatif lezyon (EEL) varlığında 1°, 2-Birbirleri ile birleşmeyen birden çok EEL varlığında 2°, 3-Lezyonların özefagus lümenini çepeçevre sarması halinde 3°, 4-Ülser, darlık veya kısa özefagus gibi kronik lezyonların bulunması halinde 4° , 5-Evre 1-4 deki lezyonlara ilave olarak <i>Barrett</i> özefagusunun bulunması halinde de 5°özefajit olarak kabul edilir.

Tablo 6. Özefajitin değerlendirilmesi’nde kullanılan Los Angeles sınıflaması

1- 5mm’den kısa ve mukozal kıvrım üzerinde sınırlanan bir veya daha fazla sayıda lineer erozyon varlığı LA-A, 2- 5mm’ den uzun ve mukozal kıvrım üzerinde sınırlanan bir veya daha fazla sayıda lineer erozyon varlığı LA-B, 3- Mukozal kıvrımlar arasında uzanan veya özefagus lümeninin %75’inden azını kaplayan erozyonların varlığı LA-C, 4- Özefagus lümeninin %75’inden fazlasını kaplayan ve çevreleyen erozyonların varlığında LA-D olarak değerlendirilir.
--

2.1.4.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzlemi

24 saatlik özefageal pH izlemi patolojik reflüyü saptamak için altın standarttır (53, 54, 57). İşlem taşınabilir bir dijital kaydediciye bağlı kateterin ucuna monte edilmiş pH probu ile yapılır. pH probu alt özefageal sfinkterin 5cm üzerinden nazal olarak yerleştirilmekte ve asite duyarlı sensörlerle özefagusun değişik seviyelerindeki pH’yı ölçerek kaydetmektedir (57, 58). Normalde özefagus içindeki pH’nın 4 veya üzerinde (pH 6-7) olması gerekir ve pH’nın 4’ün altına düşmesi reflü epizodu olarak kabul edilir.

Normal bir insanda 24 saatlik sürede özefagus içinde pH, 4'ün altında geçen toplam sürenin 60 dk'nın altında olması (24 saatlik toplam sürenin %4'den azı) ve 5 dk'dan uzun süren reflü epizodunun bulunmaması gerekir (43).

2.1.4.2.1. Amerikan Gastroentoloji Derneği'nin Belirlediği 24 Saatlik pH İzlem Endikasyonları (58)

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

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

3- Endoskopisi normal olan veya reflü semptomları PPI tedavisine yanıt vermeyen hastalar,

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

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

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

2.1.4.2.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzleminde Kullanılan Parametreler (54)

1. Total reflü epizodu sayısı,

2. pH<4 olduğu zaman yüzdesi (ayakta),

3. pH<4 olduğu zaman yüzdesi (yatarak),

4. pH<4 olduğu zaman yüzdesi (total),

5. En uzun reflü süresi,

6. pH<4 olduğu 5 dakikadan uzun süren reflü epizodu sayısı

Sonuçların değerlendirilmesinde 1974 yılında De Meester ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir skorlama sistemi kullanılmaktadır. Toplam skor >14,75 ise anormal GÖR olarak değerlendirilir. PH monitorizasyonu patolojik reflünün belirlenmesi yanında hastanın semptomlarının reflü ile ilgili olup olmadığını göstermesi

bakımından da ayrı bir öneme sahiptir. Ayrıca tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavinin etkinliğinin araştırılmasında da kullanılabilir. Asit reflüsü yanında safra tuzlarına veya bilirübine duyarlı sensörler kullanılarak alkalen reflü varlığı da araştırılabilir (43).

2.1.4.3. Baryumlu Özefagus Pasaj Grafisi

Baryumlu özefagogram ucuz, kolay ve non-invazivdir. Baryumlu grafiler kontrast maddenin serbest olarak meydana gelen reflüsünü nadiren gösterebilir. Bu bulgunun GÖR tanısı için özgülüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür (54, 55). Çift kontrastlı grafiler mukozal hasarlanmanın gösterilmesinde daha duyarlıdır, ancak GÖRH'nin ciddi bir komplikasyonu olan *Barrett* özefagusunu gösteremez. GÖRH' da baryumlu grafide görülebilecek nadir bir bulgu da özefagus lümeninde ince testere dişi görünümündeki halkalanmalardır ve kedi özefagusuna benzediği için *felinization* adı verilmiştir. Sirküler adale tabakasındaki aktivasyona ve hipertrofiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı görünüm eozinofilik özefajitte de bulunabilir (43).

2.1.4.4. Özofageal Manometri

Komplike olmayan GÖRH'de kullanılmaz, bu tetkik antireflü cerrahi planlanan hastalarda ve seçilecek antireflü cerrahi tipinin belirlenmesinde önemlidir (54, 55). Manometride alt özefagus sfinkter basıncının 10 mmHg altında seyretmesi ve peristaltik dalga şiddetinin 30 mmHg ve altında olması reflü potansiyelini göstermesi bakımından anlamlıdır (inefektif özefagus). Son yıllarda pH metrik ve manometrik ölçümleri aynı anda yapabilen ambulatuvar sistemler kullanılmaya başlanmıştır (21, 23).

2.1.4.5. Özofageal İmpedans

GÖRH tanısında kullanılacak bir diğer testtir. İmpedans monitorizasyonu sırasında özefagusda proksimalden distale veya distalden proksimale doğru olan bütün hareketler, özefagus içindeki muhtevanın cinsi (katı veya sıvı gıda veya hava yutulması gibi) ve pH'sı ölçülebildiğinden reflünün cinsi (asit veya alkalen), yönü ve reflü-semptom ilişkisi hakkında daha doğru ve ayrıntılı bilgi edinilmektedir. Bu testin kullanılmaya başlamasıyla asit supresif tedaviye dirençli reflü hastalarının ancak %20 sinde semptomların asit reflüsü atakları ile ilişkili olduğu, %40'ında asit olmayan reflü

ile ilişkili olduğu, %40'ında da reflü veya semptom-reflü ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir (59-61).

2.1.4.6. Asit Perfüzyon Testi (*Bernstein* Testi)

Nazal yoldan orta özefagusa dakikada 1ml hızla HCl verilir ve bulguların ortaya çıkıp çıkmadığı değerlendirilir. Asit perfüzyonu ile ağrı oluşması ve daha sonra bu ağrının serum fizyolojik perfüzyonu ile kaybolması testin pozitif olduğunu gösterir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü %80 civarında olup negatif bulunması GÖRH olmadığını göstermez (26, 62). Özellikle reflüsü bulunmadığı halde motilite bozukluğu olan hastalarda yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (54, 55, 58).

2.1.4.7. Yüksek Doz Proton Pompa İnhibitörü (PPI) Testi

GÖRH tanısında ampirik yüksek doz PPI testi oldukça avantajlıdır. Semptomlar genelde 7-14 gün içinde günde 2 doz (2x1) PPI tedavisine cevap verir ve tedavi kesildiğinde tekrar başlar. Sensitivitesi %78, spesifitesi %86 bulunmuştur (1, 53, 54).

2.1.4.8. Gastroözefageal Sintigrafi

Gastroözefageal sintigrafi (GÖS) son yıllarda açıklanamayan solunum yakınmaları olan hastalarda GÖR'ün değerlendirilmesinde etkili olduğu gösterilen noninvaziv bir testtir. Ayrıca geç akciğer imajlarının alınması ile mikroaspirasyonları gösterebilmektedir (63, 64). Bu test GÖR'ün derecesini ve uzanımını gösterebilen bir testtir. Duyarlılığı %88 ile %91 arasında değişmektedir (55).

2.1.4.9. Histoloji

Histopatolojik incelemenin GÖRH tanısında değeri oldukça sınırlıdır (27, 65). Pirozis yakınması olan GÖRH hastalarının yaklaşık % 50-60' ında özefagus mukozası normal görünümündedir. Reflü özefajitinin en erken histolojik bulgusu özefagus epitelinde intersellüler aralıkların genişlemesidir ve ancak elektron mikroskopi ile tesbit edilebilir. Bu durum GÖRH da özefagus epitelinde H⁺ iyonuna karşı parasellüler geçirgenliğin arttığını gösteren bir bulgudur.

Işık mikroskopu ile saptanabilen erken bulgular ise;

1-Özefagus epitelinin bazal tabakasında hiperplazi,

2-Papillalarda (*rete* çıkıntıları) uzama ve hafif eozinofil infiltrasyonudur

3-Özefajitin şiddeti arttıkça inflamasyonun diğer bulguları olan ödem, polimorf nükleer ve eozinofil hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ekstrasvazasyon, epitel nekrozu, epitel kaybı ve ülserasyonlar görülmeye başlar.

Eozinofilik hücre infiltrasyonunun belirgin olması (>20 eozinofil/bir büyük büyütme alanı) GÖRH ile aynı semptomları verebilen bir hastalık olan '*eozinofilik özefajit*'i düşündürmelidir.

2.1.5. GÖRH Ayırıcı Tanı

GÖRH'da semptomlar (43)

-Enfeksiyöz ajanlar,

-İlaçlar ve kimyasal maddelerle veya radyoterapi sonrasında oluşan özefajitler

-Crohn, Behçet, *Graft Versus Host* hastalığı gibi diğer hastalıklarda oluşabilecek özefajitler,

-*Eozinofilik* özefajit,

-Peptik ülser,

-Fonksiyonel dispepsi,

-Özefagusun motor fonksiyon bozuklukları,

-Safra kesesi hastalıkları ve

-Angina pektorisle karışabilir.

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. GÖRH'de Tedavinin Amaçları

1- Semptomların giderilmesi

2- Özefajitin iyileştirilmesi

3- Komplasyonların tedavi edilmesi veya önlenmesi

4- Remisyonun sürdürülmesi

Tedavide primer amaç semptomların rahatlatılmasıdır. Ancak reflü özefajitli olgularda hedef mukozal lezyonların iyileşmesi ve nüksün önlenmesidir. GÖRH kronik seyirli veya nükslerle giden bir hastalık olduğundan ilaç tedavisi ile birlikte hastaların yaşam tarzlarında yapabilecekleri bazı basit değişiklikler yönünden aydınlatılmaları gerekir (43).

2.1.6.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri (53)

1-Yatak başının yükseltilmesi

2-Kilo verme

3-Yemekten sonra 2-3 saat yatmama

4-Alkol ve sigarayı bırakma

5-Kola, portakal suyu gibi asitli içeceklerden kaçınılması

6-Çikolata, aşırı yağlı, baharatlı, kafeinli gıdalardan sakınmaları

7-Karnı sıkıca saran giyisiler giymemeleri önerilir.

Kilo verilmesi, etkisi her hastada benzer olmasa da önerilmelidir (66).

2.1.6.3. Antiasitler ve Aljinik Asit

Hızlı bir semptomatik düzelme sağlamakla birlikte genellikle bol miktarda ve sık aralıklarla kullanılmaları gerekir. Antasitlerin hafif GÖR vakalarında tek başlarına veya diğer tedavilere yardımcı olarak kullanılması tavsiye edilebilir (43). Mide asidini nötralize ederek etki gösterirler, % 36 oranında semptomatik rahatlama sağlarlar (53). Hafif vakalarda ve gastrointestinal sistemden absorbe edilmediği için özellikle gebelerde kullanılabilir diğer bir ilaç aljinik asittir. Aljinik asit tükürükteki bikarbonat ile reaksiyona girer ve visköz bir yapıya dönüşerek mide içeriği üzerinde bir tabaka oluşturur. Böylece reflü anında mide içeriğinin özefagusa geçmesine engel olur(43, 67).

2.1.6.4. H2 Reseptör Antagonistleri (H2RA)

Mide asit sekresyonunun baskılanması GÖRH tedavisinde en önemli basamaklardan biridir. Bu amaçla hafif şiddetteki GÖR vakalarının tedavisinde tercih edilebilecek ilaç gurubu H2RA olabilir (Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Roxatidin vb.). GÖRH tedavisinde günde iki doz halinde ve daha yüksek miktarlarda kullanılması tavsiye edilmelidir (Ranitidin 2-3x150 mg, Famotidin 2x40 mg, Roksatidin 2x75 mg. gibi). Standart dozlarda 8 haftalık tedavinin, % 40-60 oranında yakınmaları kontrol altına aldığı ve reflü özefajitini iyileştirdiği bildirilmiştir (68). Uzun süreli kullanımda (>14 gün) tolerans gelişebilmektedir. H2RA midede gece açlık salgısını daha iyi baskıladıklarından gece reflü semptomları ile uyanan hastalarda (*nocturnal acid breakthrough*) yatmadan önce alınmaları faydalı olmaktadır (23, 25, 26, 69).

2.1.6.5. Proton Pompa İnhibitörleri

Orta şiddette ve şiddetli GÖRH da kullanılması gereken ilaç gurubu PPI'dır (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol vb.). Plazma yarılanma ömürleri 1-2 saat kadardır ve tedaviye başlandıktan 2-3 gün sonra maksimum etkileri ortaya çıkmaya başlar. Etki etmeleri için paryetal hücrede aktive olmuş H⁺K⁺-ATP ase gerektiğinden yemek sonrasında uyarılmış asit sekresyonunu baskırlar ve bu nedenle yemekten 30-45 dk. önce alınmaları tavsiye edilir. Bu ilaçlar mide asit sekresyonunu güçlü bir şekilde (>%85) baskırlar ve 8-10 haftalık bir tedavi sonrasında hastaların %83-95' inde iyileşme elde edilir. Gelecekte kullanılması düşünülen Tenetaprazol gibi yeni PPI' leri daha güçlü ve uzun süreli etkileri nedeniyle (plazma yarılanma ömrü 7-11 saat) asit baskılayıcı tedavide daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlayacaktır. Yeni kullanılmaya başlanan diğer bir PPI türü 'hızlı salınımlı PPI' leridir (IR-Omeprazol, *immediate release omeprazol*). Bu ilaçlar alındıktan sonra 30 dk içinde mide pH'nı 6'nın üzerine çıkarabilmekte ve hızlı bir semptomatik düzelme sağlayabilmektedir. Asit süpresif tedavide gelecekte kullanılması düşünülen diğer bir ilaç gurubu da kompetitif potasyum kanal blokerleridir (Revaprazan ve Soraprazan). Bu ilaçlar H⁺K⁺-ATP ase'in potasyum taşıyıcı bölgesine kompetitif olarak bağlanarak etki gösterirler ve PPI'lerinin aksine maksimum etkileri alınan ilk dozdan sonra ortaya çıkar. PPI'den farklı olarak etki süreleri plazma yarılanma ömürleriyle orantılıdır ve ilacın kesilmesi ile antisekretuar etki saatler içinde sona ermektedir (43, 70).

2.1.6.6. Prokinetik Ajanlar

GÖRH sıklıkla alt özefagus sfinkter gevşekliği, defektif özefagus peristaltizmi, postprandial gastrik relaksasyonda artma, gastrik boşalmada gecikme gibi motor bozukluklarla beraberdir (53, 71). Prokinetiklerin AÖS basıncını artırarak, özefagusda peristaltik aktiviteyi kuvvetlendirerek ve mide boşalımını hızlandırarak GÖR' nün azalmasına katkıda bulunabilecekleri düşünülürse de pratikte GÖRH tedavisindeki faydaları sınırlıdır. Reflü semptomları ile birlikte mide boşalımı gecikmiş olan hastalarda asit supresif tedaviye ilave edilebilirler. Metoklopramid, domperidon ve sisaprid bu amaçla kullanılabilir ilaçlardır. Prokinetik ajanlar arasında AÖS basıncı ve özefagus peristaltizmi üzerinde en etkili olanı *Cisaprid*'dir, ancak QT mesafesini uzatarak ventriküler aritmilere yol açabildiğinden kullanımdan kaldırılmıştır. Özellikle makrolid gurubu antibiyotikler ve ketokonazole birlikte kullanıldığında toksisitesi artmaktadır (43).

2.1.6.7. İdame Tedavisi

GÖRH'de ilaç bırakıldıktan sonra olguların büyük bir kısmında relaps gözlenir. 8-12 haftalık PPI tedavisinin kesilmesinden sonra hastaların %50'sinde 3 ay içinde, %80'inde de 6 ay içinde semptomlar tekrarlamaktadır. Bu nedenle hastaların çoğunda değişik yoğunlukta idame tedavisi gerekmektedir. İdame tedavisinde H2RA kullanılabilirse de birçok hastada PPI lerinin kullanılmasına gerek duyulur. GÖRH da tedavinin birden bire değil ilaç dozunun giderek azaltılarak ve gerekirse PPI den H2RA'ya geçilerek en az 6-8 haftalık bir sürede kesilmesi tavsiye edilir. Son yıllarda GÖRH nın idame tedavisinde hastaların belirli aralıklarla veya ihtiyaç duydukları zamanlarda (*on demand*) PPI kullanması şeklinde bir yaklaşımla iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmektedir (43, 53, 72).

2.1.6.8. GÖRH Tedavisinde Endoskopik Yöntemler

Son yıllarda GÖRH'nın tedavisinde bazı endoskopik tedavi yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Tamamlanmış ve sürmekte olan çalışmalardan alınan erken sonuçlar yüz güldürücü olmakla birlikte halen daha bu yöntemlerin etkinlikleri kesin olarak kanıtlanmış değildir (23, 26, 53, 73).

1-Radyofrekans enerji (*Stretta* yöntemi):

Endoskopi sırasında gastroözefageal bileşke seviyesine yerleştirilen bir cihazla radyofrekans enerji verilmesi suretiyle dokuda kollajen birikimi ve kollajen kontraksiyonuna yol açarak AÖS basıncının artırılmasına yönelik bir tedavi şeklidir (53, 73).

2- *EndoCinch* (Endoskopik gastroplasti):

Endoskopik yöntemle özefagogastrik bileşkeye dikiş koyularak bu bölgenin kese ağzı şeklinde büzülmesi ve mukozada ilave kıvrımlar oluşturulmasına yönelik bir tedavi şeklidir (53, 73).

3- Alt özefagus sfinkterinin güçlendirilmesine yönelik yöntemler:

AÖS bölgesine pleksiglas mikrosfer veya etilen vinilalkol polimer (*Enteryx*) partikülleri gibi bazı maddelerin enjekte edilmesiyle sfinkter mekanizmasının güçlendirilmesine yönelik bir tedavi yöntemidir (53, 73).

2.1.6.9. Cerrahi

Medikal tedaviye rağmen GÖR hastalarının yaklaşık %10-15 kadarında cerrahi tedaviye gerek duyulur. Semptomları nedeniyle PPI'lerini bırakamayanlar, tekrarlayan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen şiddetli özefajit, hemorajik özefajit veya solunum sistemine ait semptomların varlığı ve genç hastalar cerrahi tedavi için uygun adaylardır. Medikal tedaviye iyi cevap vermeyenlerin cerrahi tedaviye de dirençli olma olasılıkları yüksektir (43, 72, 74). *Barrett* özefagusu displazi gelişmedikçe tek başına cerrahi tedavi için bir endikasyon oluşturmaz ve cerrahi tedavi kanser gelişme riskini azaltmaz (43).

2.2. GÖRH ve Solunum Sistemi

İlk kez 1892 yılında Osler, mide distansiyonunun astım tablosunda kötüleşmeye yol açtığını fark etmiş olmakla birlikte, ne yazık ki klinisyenler GÖR'nin pulmoner hastalıklara neden olabileceğini ancak son 20-25 yılda kabul etmişlerdir. Günümüzde bu alanda yapılan çalışmalar daha çok astım ve GÖRH ilişkisine yöneliktir. Oysa ki, GÖR'nin akciğerlerle ilgili diğer bulguları arasında kronik bronşit, aspirasyon pnömonisi, bronşiektazi ve interstisyel akciğer fibrozisi gibi patolojiler de yer almaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. Atipik GÖRH semptomları

Atipik GÖRH			
<i>KBB</i>	<i>Akciğer</i>	<i>Kardiyak</i>	<i>Diğer</i>
Larenjit	Astım	Göğüs ağrısı	Diş çürükleri
Sinüzit	Kronik bronşit	Sinüs aritmisi	Halitozis
Otit	Pnömoni		
Ülserler	Bronşektazi		
Granülom	İnterstisyel fibrozis		
Polip			
Larenks ca			
Boğaz ağrısı			
Ses kısıklığı			

Bir çalışmada GÖRH tanısı olan ve başlangıçta solunum hastalığı bulunmayan 8500 hasta 20 yıl izlenmiş ve bu olgularda izlem süresi içinde solunumsal hastalık yüzünden hastaneye yatış yüzdesinde anlamlı artış gözlenmiştir. GÖR ve solunumsal patolojiler arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere 101.366 eroziv özefajitli hasta üzerinde yapılan bir diğer kontrollü çalışmada GÖR'ün solunum hastalıkları ile yakın ilişkisi gösterilmiştir (odds ratio:1.5; %95CI güven aralığı 1.43-1.59). Sonuç olarak GÖRH ile solunumsal hastalıklar arasında bir ilişki olduğu, bu hastalıkların birbirinin kliniğini ağırlaştırdığı ileri sürülmüştür (75).

2.2.1. Kronik Öksürük ve GÖR

Günümüzde sekiz haftadan daha uzun süre devam eden öksürük kronik öksürük olarak kabul edilmektedir (76). Öksürük bazı hastalarda GÖRH'nın tek bulgusu olabilir. GÖRH'na bağlı öksürük diyebilmek için olgunun klinik özellikleri bazı parametreleri içermelidir (77). Bunlar;

1. En az iki aydır öksürük yakınması olmalı,
2. İmmun yetmezliği olmamalı,
3. Akciğer grafisi normal olmalı,

4. Sigara ve çevresel faktörler dışlanmalı,
5. ACE inhibitörü kullanmıyor olmalı,
6. Semptomatik astım dışlanmalı,
7. Postnazal akıntı sendromu dışlanmalı,
8. Sessiz sinuzit dışlanmalı,
9. Eozinofilik bronşit dışlanmalıdır.

2.2.2. Reflüye Bağlı Öksürükte Patogenez (78)

2.2.2.1. Makroaspirasyon

Sıklıkla bazal distal özefageal tonüs azalması, özefageal motilite ve klirens yetersizliği ile birlikte ve aşağıdaki gibi bazı özel durumlarda da görülür.

- Tekrarlayan pulmoner aspirasyon sendromları
- Aspirasyon pnömonisi
- Akciğer apsesi
- İnterstisyel fibrozis
- Bronşektazi
- Kronik bronşit
- Bronşiolitis obliterans

2.2.2.2. Mikroaspirasyon

Proksimal özefageal reflüden kaynaklanan mikroaspirasyon daha az ciddi solunumsal komplikasyonlara yol açar. Bronşial inflamasyon olsun ya da olmasın larengeal inflamasyon vardır. Çift problu 24 saatlik pH testi yapılarak distal ve proksimal özefagusta reflünün araştırıldığı bir çalışmada, öksürük, boğuk sesle konuşma ve larenkste inflamasyon bulunan olguların %60'ında minor proksimal reflü gösterilmiştir (79). Mikroaspirasyonu olan hastalarda pirozis, regürjitasyon, ağızda ekşi tad gibi semptomlar daha belirgindir. Ayrıca yutma güçlüğü, gece terlemeleri, angina, dispepsi ve globus gibi yakınmalar bulunabilir (80).

2.2.2.3. Vagal Refleks

Özefagus ve bronş ağacı aynı embriyonik yapıdan köken alırlar. Bu nedenle özefagus içerisindeki asit, aside duyarlı reseptörleri uyararak, özefagus ve bronşial ağacın ortak otonomik sinir innervasyonu üzerinden vagal iletili bir refleks mekanizmayı aktive eder.

Kronik öksürük, mikroaspirasyon olmaksızın gastrik asidin stimüle ettiği distal özefageal-trakeobronşial refleks mekanizmanın bir sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir (81). Öksürük, refleks orijinli olduğu zaman olguların %75'ten fazlasında gastrointestinal belirtiler çok azdır ya da yoktur (82, 83). Ing ve arkadaşları, pH metri testinde, akciğer grafisi ve larenks muayenesi normal, aspirasyon bulgusu olmayan hastalarda öksürük nöbetlerinin %78'inde eş zamanlı, %90'dan fazlasında ilk beş dakika içinde reflü oluştuğunu göstererek bulgularının vagal ilişkili refleks mekanizmayı desteklediğini ileri sürmüşlerdir (84). Özefageal asit ya da salin solüsyon infüzyonu uygulanarak öksürük refleksinin afferent yolu incelendiğinde, asit infüzyonu uygulanan grupta öksürük sıklığında anlamlı artış olmaktadır (83).

2.2.3. Larengeal Hastalıklar

Reflü ve laringeal bozukluklar arasındaki ilişki ilk kez 1968 yılında Cherry ve Marguiles tarafından larinksin kontakt ülserli hastalarında tespit edilmiştir (85). KBB kliniğine başvuran hastaların %4-10'unda GÖR hastalığı ile ilgili semptom ve/veya bulgular mevcuttur. "Larengofarengeal reflü (LFR)" en sık kullanılan tanımlama olmakla birlikte pek çok farklı tanımlama mevcuttur. Tipik GÖR semptomları hastaların %43'ünde saptanır. LFR hastaları sıklıkla ses kısıklığı, afoni, öksürük, sık sık boğaz temizleme ve boğazda yabancı cisim hissi gibi yakınmalar ile başvurur. Mukozal hasarın derecesinin belirlenmesinde reflü içeriğinin yanısıra reflüye maruz kalma süresi de önemlidir. Reflü materyalinde asit dışında pepsin, tripsin, safra ve diğer gastroduodenal enzimler bulunur ve bunların tümü mukoza hasarına yol açabilir (86). Sık tekrarlayan reflülere, özefagus dayanıklı olduğu halde farinks, larinks ve trakeobronşial ağaç epiteli dayanıklı değildir (87). Ayrıca LFR'nin, laringeal ve vokal bozukluğu olan hastaların hemen hemen 2/3'ünde primer sebep veya anlamlı bir etyolojik faktör olarak bulunabileceği belirtilmektedir (88). Tanı için laringoskopik

inceleme ile “*Reflux Finding Score (RFS)*” hesaplanması ve proksimal pH metre faydalıdır. Özefajitten farklı olarak patolojik incelemenin larenjit tanısında değeri yoktur (89, 90).

2.2.4. İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), distal akciğer parankiminin bozulması ile sonuçlanan bir hastalık grubudur. İAH’de hedef yapı alveoler interstisyumdur. Olay alveolar epitelin hasarlanması sonucu başlar.

Genel popülasyonda İAH’nın epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler oldukça azdır. İPF ve sarkoidoz muhtemelen en sık görülen kronik diffüz parankimal akciğer hastalıklarıdır. Olguların %30-40’ını oluşturan İPF en sık görülen İAH’dır. Kesin insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. İnsidansın erkeklerde her yıl 10,7/100.000, kadınlarda 13,2/100.000 vaka olduğu tahmin edilmektedir (91). Türkiye’de kesin insidans bilinmemektedir. Erkeklerde daha sık görülür. Hastalar orta yaş grubunda, genellikle 40-70 yaş arasındadır. En önemli risk faktörleri sigara içimi, çevresel maruziyet, diabetes mellitus, enfeksiyöz ajanlar, bazı viral proteinler, virüslere karşı gelişen antikolar ve genetik faktörlerdir.

İPF, bilinmeyen bir nedenle akciğer parankiminin değişik derecede inflamasyon ve fibrozis ile hasarlanması sonucu oluşmaktadır. Potansiyel risk faktörlerine bağlı olarak alveolar epitel bütünlüğünde bozulma İPF’nin tüm evrelerinde önemli bir özelliktir. Epitel bütünlüğün bozulduğu bölgelerde fibroblastik odaklar gözlenir. Bir başka deyişle İPF’de patoloji; uygun reepitelizasyonun sağlanamaması ve anormal yara iyileşmesi olarak kabul edilir (92). İmmünohistokimya ve insutu hibridizasyon çalışmalarında, İPF’li olguların BAL sıvılarında, pulmoner fibrozis gelişimini sağlayan platelet kaynaklı büyüme faktörü, *transforming growth factor*, TNF- α , *connective tissue growth factor* ve IL-1 β düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Histopatolojik değişiklikler genellikle interstisyel pnömoni olarak adlandırılır ve normal akciğer dokusunun yerini interstisyel fibrosis, bal peteği kistleri ve fibroblast odakları alır. Klinikte en az 3-4 aydır devam eden ilerleyici nefes darlığı ve dispne vardır. Fizik muayenede ince inspiratuar raller duyulur. SFT’de restriktif patern ve azalmış gaz değişimi saptanır. Tanıda akciğer biyopsisi altın standarttır. Biyopside en göze çarpan özellik pulmoner interstisyum ve alveol boşluklarında fibrozis ve

inflatuar hücre infiltrasyonunun karışımı bir görünümün olmasıdır. Hastalığın erken dönemlerinde alveoller ve alveoler septalarda biriken inflamatuvar hücrelerin (alveolit) alveol epiteli ve interstisyumunda hasara neden olduğuna inanılmaktadır. Alveolitin devam etmesi alveollerde *end-stage* fibrozis ve *honeycombing* 'balpeteği akciğer'e kadar giden yapısal bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur. Bazı kollajen vasküler ve genetik hastalıklarda ileri dönemde İPF'yi andırır fibrozis olmasına rağmen İPF ayrı bir antidedir (93). Bilinen etkili bir tedavisi yoktur (93). Teşhisten sonra ortalama yaşam süresi ise 2,5-3 yıldır (94).

2.2.4.1. TNF- α

İAH'nda TNF- α , fibrozis sürecine katılan olayları başlatan, inflamasyon ve tamir süreçleri arasında köprü görevi gören ve hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesinde rol alan önemli bir sitokindir. Bir yandan *platelet-derived growth factor* (PDGF) yolu ile fibroblast proliferasyonunu artırırken, bir yandan da prostaglandin E2 (PGE2), kollejenaz, gelatinaz, glikozaminoglikanlar, CC ve CXC kemokinler, granülosit-monosit stimüle edici faktör, IL-1 ve IL-6'yı artırır (95-97).

TNF geninin, 6. kromozom üzerinde major *histocompatibility complex* (MHC) gen lokusunun içinde HLA class I ve II arasında yer aldığı gösterilmiştir (98). İlk olarak tümörlerin nekrozuna neden olan bakteriyel endotoksin (lipopolisakkaritler-LPS) ile muamele edilmiş hayvanların serumlarında belirlenmiş bir protein olduğu için bu ismi almıştır. Antijenle uyarılmış T, NK ve mast hücreleri tarafından uyarılır. Benzer biyolojik özelliklerde iki formu saptanmıştır. TNF- α (kaşektin) özellikle makrofajlardan, TNF-Beta (lenfotoksin) ise özellikle lenfositlerden üretilen bir sitokindir (99).

2.2.4.1.1. TNF- α 'nın Biyolojik Rolü (100-102)

- 1- Nötrofil ve monositleri uyararak infeksiyon bölgesine toplar
- 2 -Endotelyal hücreleri ve makrofajları kemokin salmak üzere uyarır,
- 3- Mononükleer fagositlerden IL-1 salınımını uyarır,
- 4- Nötrofillerin ve makrofajların mikrobisidal aktivitesini uyarır,
- 5- Bazı hücre tiplerinde apoptozisi indükler,

6- Hipotalamus üzerine etki ederek ateşe neden olur (endojen pirojen)

7- Hepatositleri bazı serum proteinlerinin (örn, serum amiloid A ve fibrinojen) sentezi için uyarır,

8- TNF- α 'nın uzamış üretimi iştahsızlığa ve lipoprotein lipaz sentezinin azalmasına yol açarak kaşeksiye neden olur,

9- TNF- α miktarı aşırı arttığında miyokardiyal kasılabilirlik ve damar düz kas tonusu inhibe olur,

10- Dolaşımda fazla TNF- α olması kan glukoz düzeyinin azalması gibi metabolik bozukluklara neden olur,

11- TNF- α trombomodulin (trombin reseptörü-pıhtılaşma inhibitörü) ekspresyonunu inhibe ederek tromboz oluşumuna neden olur,

12- Bazı hücre tiplerinin apoptozisini uyarır

2.2.4.2. IL-1 β

Sitokinlerin IL-1 ailesi; IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki agonisti ve antagonist olan interlökin 1 reseptör antagonistini (IL-1ra) içerir. IL-1ra özellikle antagonist aktivite gösteren bilinen tek doğal sitokindir (103). Etkisi TNF'ye benzer ve beraber etki gösterir. İnfeksiyon ve diğer inflamatuvar uyarılara yanıt oluşumunu düzenler. Ana kaynağı mononükleer fagositlerdir, TNF- α 'dan farklı olarak nötrofiller, epitelyal hücreler ve endotel hücreleri tarafından da sentezlenir. Dolaşımda en çok IL-1 β bulunmaktadır.

2.2.4.2.1. IL-1 β 'nın Biyolojik Rolü

1- Düşük oranda sentezlendiğinde lokal inflamasyonda düzenleyici olarak görev yapar

2- Lökosit adezyonunu yönlendirecek yüzey moleküllerinin (örn. İntegrin ligandları) endotel hücrelerinde ekspresyonlarını düzenler

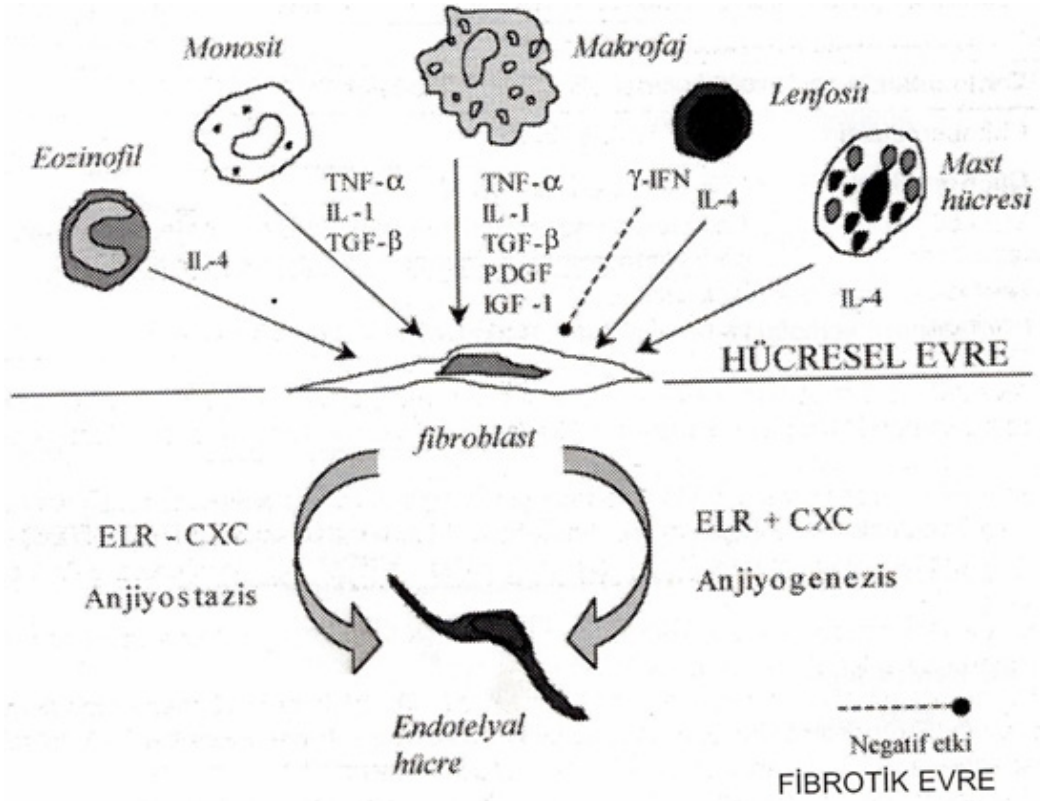
3- Yüksek oranda sentezlendiğinde, kan dolaşımına girer ve endokrin bir etki gösterir (TNF- α ile birlikte ateşe, karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezlenmesine ve metabolik zayıflamaya (kaşeksi) neden olur)

4- Etkileri konsantrasyona bağılıdır ve apoptozisi uyarmazlar

İPF hastalarında IL-1 β reseptörü afinitesinin normalden fazla olmadığı saptanmıştır (104). IL-1 β fibroblastlardan prokollejen tip-I ve tip-III, glikozaminoglikan, fibronektin ve epitelyum hücrelerinden tip-IV kollajen üretimini artırır (105). Ayrıca fibroblastların çoğalması için mitojen olarak işlev görürler ve fibroblastları IL-6, IL-1, CXC ve CC kemokinler üretmeleri için uyarırlar (106).

IL-1ra normal akciğerde ve normal miktarlarda olduğunda IL-1'e bağlı aktivileri düzenleyerek pulmoner inflamasyonun çözülmesini hızlandırır ve akciğerin homeostasis durumuna dönmesini sağlar (107). IL-1ra, İPF hastalarının interstisyumları ve BAL sıvılarında belirgin olarak artmış bulunmuştur (108, 109). IL-1 β ve IL-1ra arasındaki kronik dengesizliğin aşırı fibrotik tamire yol açtığı düşünülmektedir (110). Şekil 1'de pulmoner fibroziste rol oynayan sitokin ağı görülmektedir.

Şekil 1. Pulmoner fibroziste sitokin ağı (111).



2.2.4.3. GÖR ve İPF

Son yıllarda İPF'de, GÖR sıklığının normal olgular ya da sebebi bilinen fibrozis olgularına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (5). Küçük miktarlarda gastrik asidin trakeobronşiyal aspirasyonu, fibrozis patolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Asit aspirasyonunun akciğer hasarlanmasına neden olduğu bilinmektedir. Geçmiş yıllara dayalı hayvan çalışmalarına göre asit hasarına bağlı kimyasal pnömoni, akciğer ödemi, azalmış PaO₂, akciğerde sertleşme, epitelyal hasar ve epitel permeabilitesinde artma ve interstisyel fibrozis gelişebilmektedir (112-115).

Klinik çalışmalarda eroziv özefajitin kronik bronşit, astım, pnömoni ve özellikle pulmoner fibrozis ile ilişkisi vardır. Yine insan çalışmaları, GÖR ile progresif sistemik skleroz ve İPF dahil pek çok İAH ile ilişkisinden söz etmektedir (116).

GÖR ve İPF arasındaki olası ilişkiyi araştıran Tobin ve arkadaşları, biyopsi ile tanısı doğrulanmış fibrozis olgularında çift problu pH metri ile anormal distal ve/veya proksimal özefageal asit maruziyeti saptamışlardır. Kontrol grubu ile aradaki fark

anlamlıdır. Ayrıca, fibrozis olgularında artmış özefageal asit maruziyetine rağmen tipik reflü semptomlarının bulunmadığı sonucuna varmışlardır (4).

Raghu ve arkadaşlarının, idiyopatik fibrozisli 65 olgu ile yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre proksimal anormal asit maruziyeti %63 ve distal anormal asit maruziyeti %67'dir. Olguların yalnız %40'ında reflü semptomları mevcuttur. Ortalama AÖS basıncı, gevşeme ve özefageal peristaltizm normal olarak saptanmıştır. Reflüsü olan ve olmayan olgular arasında SFT açısından anlamlı farklılık yoktur. Sonuç olarak fibrozisli olguların çok büyük bir kısmında reflü mevcuttur. Akciğer yetersizliğinin şiddeti ile anormal asit maruziyetinin varlığı arasında korelasyon gösterilememiştir (9).

2.3. Akciğerin İmmunoljik Savunma Mekanizmaları

2.3.1. Lenfositler

T ve B lenfositler solunum sisteminin savunmasında önemli rol oynarlar. Lokal, mukozal, hücrel ve humoral immünitede önemlidirler. Bronş çeperindeki lenfoid doku (*BALT= Broncus Associated Lymphoid Tissue*) solunum sistemindeki lenfositlerin önemli kaynağıdır. BAL sıvısında T ve B lenfositler % 50 oranda bulunmaktadır. Ayrıca T *helper* lenfositlerin (CD4=T4), T sitotoksik lenfositlerine (CD8=T8) oranı yaklaşık 1' dir (118).

2.3.1.1. Lokal Humoral İmmünite

B lenfositler, antijenik uyarı sonucu immünglobulinleri sentezleyerek humoral immün yanıtı oluşturur. İmmünglobulinler Ig A, Ig M, Ig G, Ig E ve Ig D olmak üzere 5 gruptur. Hava yollarında bulunan asıl immünglobulinler, Ig A ve Ig G'dir. Üst solunum yollarındaki sekresyonlarda Ig A yoğun olarak bulunurken, aşağı solunum yollarına doğru Ig G daha yoğun olarak bulunur. BAL sıvısında Ig A ve Ig G eşit düzeyde bulunur. Ig A'nın serumda ve sekresyonlarda bulunan iki ayrı alt grubu vardır. Lokal immünitede salgısal Ig A özellikle önemlidir (117).

2.3.1.2. Lokal Hücrel İmmünite

T lenfositlerin lenfokinlerinde aracılık ettiği antijenle etkileşimi sonucunda oluşan immün yanıtıdır. T *hepler* lenfositlerin Th-1 ve Th-2 alt grupları vardır. Th-1

lenfositler interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3) ve interferon gamma (IFN- γ) salgılayarak antijenlere karşı Ig G yapısında antikor oluşturacak şekilde B lenfositleri uyarırken; Th-2 lenfositler, IL- 4, IL-5 ve IL-10 salgılayarak özellikle Ig E yapacak şekilde B lenfositlerini uyarırlar (117).

2.3.2. Alveolar Makrofajlar

Solunum sistemi doku makrofajları ile zengin bir şekilde kaplanmıştır. Alveolar makrofajlar, intraalveoler ve peribronşioler bölgelerde, perivasküler interstisyumda, hava yolları yüzeylerinde ya da çevresinde bulunur ve BAL ile elde edilebilirler. Alveolar makrofajlar solunum sistemine giren partiküllerle karşılaşmak için eşsiz bir şekilde yerleşmişlerdir. İnterstisyel kompartman, kandan alveollere geçen makrofajları içerir. Bu hücreler interstisyumda haftalar hatta aylar boyunca kalabilirler (118). Alveolar makrofajların temel kaynağı kemik iliğinde yapılan monositlerdir (119).

Alveolar makrofajlar Ig G1 ve Ig G3'ün Fc kısımları ve C3 için yüzey membran reseptörlerini taşırlar. Spesifik (Ig G antikor) ve nonspesifik (kompleman C3b) opsoninler farklı yüzey membran reseptörleri yoluyla makrofaj fagositozunu artırır. İmmün yanıt sırasında spesifik Ig G antikorları fagositozu kolaylaştırırken, aktive olmuş T lenfositlerinden salgılanan lenfokinler de makrofaj yüzeyindeki Fc reseptörlerinin yoğunluğunu artırarak fagositoza katkıda bulunurlar. Sonuçta immün yanıtta spesifik humoral ve hücrel immüniteyi alveolar makrofajların optimal fonksiyonu yönlendirir. Makrofajların fagositik fonksiyonları ile akut enflamatuar cevaplar sırasında meydana gelen hücrel artıklar ortamdan uzaklaştırılır (120).

2.3.3. Bronkoalveolar Hücreler

BAL ile distal akciğer dokusundan alınan hücreler alveoler ve periferel bronşiolerin hava boşluklarında bulunan hücrelerin temsilcileri olarak kabul edilmektedirler. Pulmoner parankimde inflamatuvar süreç esnasında bronkoalveolar hücrelerin total miktarı belirgin derecede artar ve hücre oranları değişir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında bronkoalveolar hücrelerin özellikleri, interstisyumdaki inflamasyona, hastalığın kronikliğine ve interstisyumdan alveolar boşluklara çeşitli inflamatuvar hücrelerin göçündeki seçiciliğe bağlı olarak değişmektedir. Normal deneklerden alınan bronkoalveolar örnekler % 80-85 makrofajlardan, % 10-15

lenfositlerden, % 5 veya daha az oranda nötrofil ve eozinofillerden oluşmaktadır. Lenfositlerin çoğu da T lenfositlerdir (121) (Tablo 8). Akciğer parankimasının inflamatuvar süreci esnasında, tüm hücrelerin total miktarı ve lenfositlerin ve/veya PMNL'lerin yüzdeleri genellikle artar, ancak makrofajların yüzdeleri oransal olarak azalır (122).

Tablo 8. BAL sıvısında mililitredeki hücre sayısı

Total hücre sayısı	10-15X10 ⁴
Makrofaj	%85
Nötrofil	%1-2
Eozinofil-bazofil	< 1
Silyalı epitel hücresi	%1-5
Lenfosit	%7-12
T lenfosit	%70
T <i>helper</i> lenfosit	%50
T <i>supressor</i> lenfosit	%30
T <i>killer</i>	%7
B lenfosit	%10
Tiplendirilemeyen	%10

2.3.3.1. Bronkoalveolar Lenfositler

Normal akciğerlerden alınan BAL'daki lenfositlerin ne oranda anlamlı olduğu belirgin değildir. Bunlar, daha önce inhale edilen antijenlerle uyarılan immünefektör hücreleri temsil ediyor olabilir ya da akciğerlerin bu bölgesindeki lenfositlerin normal trafiğini yansıtıyor olabilirler. Lenfositik infiltrasyon ile karakterize akciğer hastalıklarında bronkoalveolar lenfositlerdeki artış interstisyel infiltratif süreci yansıtır. Hem T hem de B lenfositlerden oluşan bronkoalveolar lenfositler, çeşitli aktivasyon evrelerini, fonksiyonel aktiviteyi ve interstisyel lenfositleri açık bir şekilde gösterir (123).

2.3.3.2. Akım Sitometrisi (*Flow Cytometry*)

Akım sitometrisi, bir sıvı akımı içerisinde ilerleyen hücreleri büyüklüğüne ve granülaritesine bağlı olarak tek hücre seviyesinde araştırma imkânı sağlar.

Akım sitometrisi; süspansiyon halindeki hücrelerde yüzey ve hücre içi belirteçlerinin tipi ve sayısının belirlenmesi, B lenfositleri ile T lenfosit alt gruplarının eldesi, lösemi ve lenfoma tiplendirilme ve sınıflandırılması, DNA ve RNA içeriğinin tesbiti, fagositoz, otoantikor tayini ve kromozom analizi gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Akım sitometrisiyle hücreler teker teker sayılır ve hücrelerin biyofiziksel ve biyokimyasal özelliklerinin niceleyici ölçümleri yapılır. Hücrelerin çok sayıda ve değişik parametreleri arka arkaya ölçülebilir ve hücre alt grupları olarak birbirlerinden ayırt edilebilir (124-127).

2.3.3.3. CD Belirteçlerinin Özellikleri

Lenfosit ve diğer lökositler yüzeylerinde birçok sayıda farklı molekülleri ekspresse ederler. Hücre varlıklarının ayrılması için kullanılan bu moleküller belirteç adını almışlardır ve bunların çoğu özgül monoklonal antikorlarla ayrınılanırlar. Yakın zamanda bu hücre yüzey molekülleri için bir sistematik sıralama geliştirilmiştir ki buna CD sistemi denir ve bu belirteçler CD1, CD2 gibi sıralanırlar. Bir uluslararası çalışma grubu, antikorlar yoluyla işaretlenen molekülleri ağırlıklarına ve boyanan lökositlerin üzerinlerindeki yapılarına göre değerlendirmiştir. Monoklonal antikorlar benzer özgül karakterleriyle birlikte gruplandırılmışlar ve kendilerine CD sayıları verilmiştir (128).

CD3: T hücreleri ve timositlerde bulunurlar. T hücre antijen reseptörünün hücre yüzeyinde ekspresyon ve sinyal iletiminden sorumludurlar.

CD 4: Sınıf 2 major histokompabilite kompleksi (MHC II) ile sınırlı T hücreleri, timosit alt grupları, monosit ve makrofajlarda bulunurlar. Sınıf II MHC ile sınırlı T hücre aktivasyonunda sinyal iletimi ile alakalı olup adezyon eş reseptörüdür (129).

CD8: Sitotoksik T lenfositlerin yüzey belirleyicisidir. Periferik kan T lenfositleri CD8 molekülü ya CD8 α zincirinden oluşmuş bir homodimer ya da CD8 α ve CD8 β zincirlerinin birlikte oluşturdukları heterodimer yapısındadır. CD8 molekülü hem

MHC sınıf I molekülüne tutunmayı sağlamakta hem de sinyal iletimini kolaylaştırmaktadır (130-132).

CD14: Temel hücrel kaynakları: Monosit, makrofaj ve granüositlerdir. Serumda çözünür formda bulunurlar. Lipopolisakkarit ve lipopolisakkarit kompleksine bağlanıp, lipopolisakkaritle indüklenen makrofaj aktivasyonu için gereklidirler.

CD19: Birçok B hücresinde bulunur. B hücre aktivasyonunda rol oynar. CD21 ve CD81 ile eş-reseptör kompleksi oluşturarak B hücre antijen reseptör kompleksinden gelen sinyallerle görevdeşlik sağlar.

CD45: Lökosit ortak antijeni olarak da isimlendirilir. Hematopoetik hücrelerden kaynak alır. T ve B hücresi antijen reseptör aracılı sinyal iletiminde önemli role sahiptir.

CD16-56: Natural *Killer*(NK) hücreleri ve monositlerde bulunurlar. Homotipik adezyondan sorumludurlar.

2.4. İnterstisyel Akciğer Hastalığı ve BAL

BAL'daki hücre sayısı ve profili hastalığın histopatolojisini yansıtabilir. İPF'de inflamatuvar hücrelerin total sayısında artma görülür. Makrofaj popülasyonunda büyük oranda artış ile beraber, nötrofillerde ve eozinofillerde de artış tipiktir. Hastaların %20'sinde lenfositlerde de artış vardır. Ancak bu hücrel profillerle klinik parametreler serum testleri, histopatolojik anormallikler ya da pulmoner fonksiyon çalışmaları arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

3. MATERYAL ve METOT

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (SDÜTF) Gastroenteroloji, Göğüs Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dallarının işbirliğinde Mart 2008 ile Ocak 2009 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Tez projesi için gerekli “etik kurul onayı” SDÜTF Etik Kurul Başkanlığı’ndan alınmış ve ayrıca hastalara araştırma hakkında ayrıntılı bilgi veren “bilgilendirme ve onam formları” okutularak, bilgi sahibi olmaları sağlanmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya, SDÜTF İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Polikliniklerine reflü yakınmaları ile birlikte kronik öksürük yakınması ile başvuran, 18 ile 70 yaş grubundaki hastalar alındı. Olgularda kronik öksürüğün, GÖRH ile ilişkili öksürük olarak kabul edilmesi için; (1) retrosternal yanma ve/veya regürjitasyon yakınmalarının olması, (2) reflü özefajit bulgularının endoskopik ve histolojik olarak gösterilmesi, (3) akciğer grafisinin normal olması, (4) sigara ve ACE inhibitörü kullanmamış olmak, (5) günlük PEF değişkenliğinin normal olması, (6) öksürüğün postnazal akıntı sendromu, astım ve nonastmatik eozinofilik bronşit tedavisine cevap vermemesi şartları arandı. Kronik öksürük yakınması olan, fakat GÖR ve akciğer hastalığı bulguları saptanmayan ve sigara kullanmayan 10 olgu da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Böylece kronik öksürüğün olası sebeplerinin dışlandığı hastalar çalışmaya alındı.

3.1.1. Araştırmaya Dahil Olma Ölçütleri

- 18-70 yaş arasında
- Gastroözefageal reflü yakınmalarına eşlik eden kronik öksürük yakınması olan,
- Endoskopik ve histopatolojik olarak özefajit gösterilen,
- Sintigrafik incelemede distal ve/veya proksimal reflü ya da pulmoner aspirasyon gösterilen,

- Bronkoskopik inceleme ile BAL yapılmasını kabul eden ve
- SFT'ini ve KBB muayenesini tamamlayabilen hastalar, çalışmaya alındı.

3.1.2. Araştırmadan Çıkarılma Ölçütleri

- Astım, İAH, KOAH, geçirilmiş tüberküloz öyküsü olanlar, hepatit (HCV+) öyküsü olanlar ve bu nedenle tedavi edilenler,
- SFT'ni tamamlayamayan hastalar,
- BAL'ı kabul etmeyen hastalar ve
- Sigara kullanan hastalar

Semptomlarının değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dahil edilen tüm hastalar tarafından Tablo 9'daki anket formu dolduruldu. Özellikle pirozis ve regürjitasyonu olan hastalar alındı.

Tablo 9. Semptomların değerlendirilmesi amacıyla uygulanan anket formu

1-Yutkunmakla ağrı (0)=Hayır (1)=Evet
2-Cevabınız evet ise bu semptomu ne kadar sıklıkla yaşıyorsunuz? (0) (1) (2) (3)
3-Ağız sekresyonunda artma (0)=Hayır (1)=Evet
4- Cevabınız evet ise bu semptomu ne kadar sıklıkla yaşıyorsunuz? (0) (1) (2) (3)
5-Hava yutma (0)=Hayır (1)=Evet
6- Cevabınız evet ise bu semptomu ne kadar sıklıkla yaşıyorsunuz? (0) (1) (2) (3)
7-Epigastriumda ağrı (0)=Hayır (1)=Evet
8- Cevabınız evet ise bu semptomu ne kadar sıklıkla yaşıyorsunuz? (0) (1) (2) (3)
9-Ses kısıklığı (0)=Hayır (1)=Evet
10- Cevabınız evet ise bu semptomu ne kadar sıklıkla yaşıyorsunuz? (0) (1) (2) (3)
11-Yemek sonrası şişkinlik (0)=Hayır (1)=Evet
12-Cevabınız evet ise bu semptomu ne kadar sıklıkla yaşıyorsunuz? (0) (1) (2) (3)
13-Yemek sonrası ağza acı-ekşi su gelmesi (0)=Hayır (1)=Evet
14- Cevabınız evet ise bu semptomu ne kadar sıklıkla yaşıyorsunuz? (0) (1) (2) (3)
15-Yemeklerden sonra sırta ve göğse yayılan şiddetli ağrı (0)=Hayır (1)=Evet
16- Cevabınız evet ise bu semptomu ne kadar sıklıkla yaşıyorsunuz? (0) (1) (2) (3)

3.2. Endoskopi

Tüm hastalara SDÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde özefagogastroduodenoskopi yapıldı. İşlemden önce % 10 lidokain ile lokal anesteziyi takiben Fujinon EVE EG-450 CT5 video gastroskop kullanıldı. Endoskopik incelemede reflü özefajiti saptanan hastalarda özefajit bulguları *Los Angeles* sınıflamasına göre derecelendirildi (Tablo 5) (54-56), (Tablo 6) (56).

3.3. Larenks Endoskopisi

Tüm hastalar SDÜTF KBB Anabilim Dalı polikliniğinde, Xenon XL-M180, Tuttlingen, Germany marka ışık kaynağı (light source) ve Storz Hopkins 70 degree rigid endoscope marka laringoskop kullanılarak, posterior larenjit açısından değerlendirildi. Laringoskopi ile elde edilen makroskobik görünüm Tablo 10'da gösterilen derecelendirmeye göre posterior larenjit olarak değerlendirildi. Şekil-2'de GÖR'lü bir hastada kronik larenjit görünümü verilmiştir.

Tablo 10. Posterior larenjitin larengoskopik muayene bulgularının değerlendirilmesi

1. Normal			
2. Ödem			
<ul style="list-style-type: none"> • İnteraritenoid mukoza • Aritenoid mukoza • Posterior laringeal yüzey • Vokal kord 	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
3. Hiperemi			
<ul style="list-style-type: none"> • İnteraritenoid mukoza • Aritenoid mukoza • Posterior laringeal yüzey • Vokal kord 	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
4. İrregüler (düzensiz) mukoza			
<ul style="list-style-type: none"> • İnteraritenoid mukoza • Aritenoid mukoza 	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
	0 (normal)	1 (hafif)	2 (şiddetli)
5. Granülom/Granülasyon			
<ul style="list-style-type: none"> • İnteraritenoid bölge • Aritenoidlerde 	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)
	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)
6. Kalın endolaringeal mukus	0= yok	2=var	

Şekil 2. Larenks endoskopisi ile elde edilen kronik larenjit görünümü



3.4. Solunum Fonksiyon Testi (SFT)

Çalışmaya katılan tüm hastalara SDÜTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı solunum fizyoloji laboratuvarında spirometrik testler uygulandı. Akciğer volüm ve kapasiteleri ve difüzyon kapasite ölçümleri tüm vücut pletismograf cihazı (Med Graphics Elite DL, USA) kullanılarak yapıldı. Diüurnal etkileşim olmaması için testler sabah saatlerinde, oturur pozisyonda uygulandı. İşlem öncesi tüm olgular 10 dakika istirahat ettirildi. Spirometrik ölçümler *American Thoracic Society* (ATS)'nin kriterleri esas alınarak gerçekleştirildi (133). *Forced expiratory vital capacity* (FVC), *Forced expiratory vital capacity in one second* (FEV₁), *Tiffeneau* indeksi (FEV₁/FVC), difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçüldü. Test ölçümleri ve değerlendirilmesi göğüs hastalıkları uzmanı (ÖÖ) tarafından yapıldı.

3.5. Difüzyon Kapasitesi

Çalışmada hastaların tümünde BAL işlemi öncesinde difüzyon kapasitesi tek soluk (single breath) yöntemi ile ölçüldü (134). Beklenen % değerlerine göre DLCO derecelendirilmesi Tablo 11'da verilen değerlere göre yapıldı (135).

Tablo 11. Beklenen % değerlerine göre DLCO değerlendirilmesi

Normal	% 140-81
Hafif azalma	% 80-61
Orta derecede azalma	% 60-41
İleri derecede azalma	% 40

3.6. Bronkoalveolar lavaj (BAL)

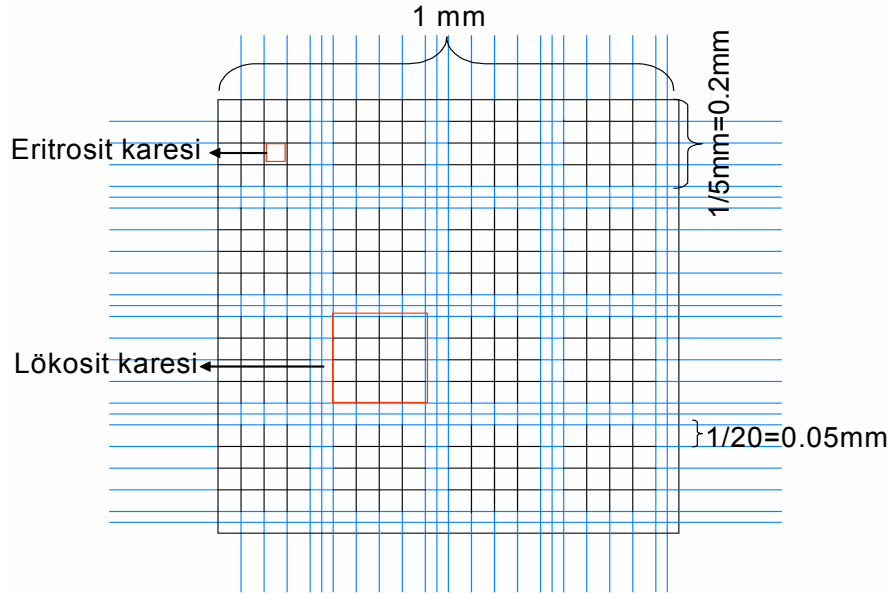
GÖR sintigrafisinde proksimal ve distal reflü tespit edilen hastalara SDÜ Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Bronkoskopi Ünitesinde BAL yapıldı. Bronkoskopiye engel bir durumu olmayan hastalara lokal anesteziyi takiben fiberoptik bronkoskopi ile nazal yolda girilerek öncelikle akciğerin tüm lob ve segmentleri gözlemlendi. Daha sonra sağ akciğer orta lob veya lokalize lezyonlarda ilgili lob ve segment bronşuna fiberoptik bronkoskop saplanarak (*wedge* pozisyon) BAL uygulandı. Lavaj amacıyla oda sızısında steril izotonik tuzlu su kullanıldı. Lavaj sıvısı 20-60ml'lik bölümler halinde 3-5 kereden instile edilerek verildi ve her bölümün verilmesinden hemen sonra, akciğer içersine

yerleşmesine izin verilmeden aspire edildi. Aspirasyon elle, yeterli düşük basınç uygulanarak yapıldı. Toplam 240 cc izotonik sıvı verilip geri alındı. Bu şekilde, akciğerin %1,5-3'ünü veya 1 milyon alveolü temsil eden materyal alındı (136).

3.6.1. BAL Sıvısında Total Hücre Sayımı

SDÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, mikroskop altında *Thoma* lamının sayma kamarasına bir miktar BAL sıvısı yayılarak total hücre sayımı yapıldı. Bir büyük karedeki hacim $0,1 \text{ mm}^3$ olarak kabul edildi. Bir mm^3 içindeki sayılan hücre sayısı 10 ile çarpılıp 1 mm^3 'teki lökosit sayısı bulundu Şekil-3'de Thoma Lamı gösterilmektedir.

Şekil 3. Thoma Lamı sayım alanının şematik yapısı



3.6.2. BAL Sıvısında Diferansiyel Hücre Sayımı

SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında BAL sıvısı mukustan arındırılmak üzere gazlı bez, *mesh* ya da *Dakron* filtreden süzülür ve serolojik pipetle karıştırılarak az bir kısmı hücre sayımı için ayrılır. BAL materyalinden elle hazırlanan yayma veya santrifüjle hazırlanmış preparatlar, havada kurutulup *May-Grünvald-Giemsa* boyası ile veya alkol fiksasyonunu takiben PAP ile boyandı. Diferansiyel hücre sayımı için 400 hücre sayılarak hücreler yüzde olarak ifade edildi. Lamlarda gözlenen silli veya skuamöz epitelyal hücreler kaydedildi ancak sayımda dikkate alınmadı. Epitelyal hücrelerin %5'ten yüksek oranda gözlenmesi, materyalin

bronşiyal hücrelerle kontaminasyonunun göstergesi olarak kabul edildi. BAL'da yangısal hücrelerin artışı "alveolit" olarak adlandırıldı.

3.6.3. Akım Sitometrisi Analizi

SDÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda BAL sıvısında akım sitometrede boyasız olarak granülosit, monosit ve toplam lenfosit oranları *forward* ve *side scatter* grafiğinden belirlenmiş, lenfosit kapısından monoklonal antikorlarla boyandıktan sonra mononükleer hücre alt gruplarının sayıları (CD3 FITC, CD4 PE, CD8 PE, CD19 PE, CD16-56 PE, DC14 PE, CD45 FITC) ölçülmüştür ve yine lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil alt grupları incelenerek araştırmaya yön verilmiştir.

3.6.4. Eliza

SDÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda BAL süpernatantları'nda Human TNF-alfa, Human IL-1 β , (Biosource International, Camarillo, CA) marka human spesifik kit kullanılarak TNF- α ve IL-1 β düzeyleri ng/ml olarak ölçülmüştür.

3.7. Gastroözefageal Reflü Sintigrafisi

Tüm hastalara SDÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı Sintigrafi Ünitesi'nde Gastroözefageal Reflü Sintigrafisi yapıldı. Hastalardan test öncesinde en az 4 saat kadar aç kalmaları istendi. Hastaların mide asit yükünü arttırmak için 300 ml taze sıkılmış portakal suyu ayakta iken oral olarak içirildi. Radyofarmasötik olarak Tc-99m sülfür kolloid kullanıldı. Yetişkin dozu 0.2-1.0 mCi olan Tc-99m sülfür kolloid hastalara 1.0 mCi dozunda içirildi ve içirildikten hemen sonra verilen radyofarmasötiğin ağızda kalması için 150 cc su içirildi. Hasta supine pozisyonda marka çift başlıklı gamma kamera (E-cam, Siemens, USA) altına yatırıldı. GÖR takibi için 140 kV enerji, %20 pencere aralığı kullanılarak 64x64 matrikste, 1.00 büyütme faktörü ile 10 saniyelik 360 kesit anterior-posterior şeklinde 1 saat boyunca alındı. Ayrıca 6. ve 24. saatte ilave olarak anteroposterior torasik imajlar alındı. Akciğer spot görüntüleri alınırken toraks üst sınırlarının belirlenebilmesi amacıyla her iki omuz üst kenarı marker ile işaretlendi. Alınan görüntüler nükleer tıp uzmanı tarafından (SÇ) kamera ekranından kontrast artırılarak elde edilen dinamik görüntüler ve süre görüntüleri ile değerlendirildi.

Çalışma boyunca 3'ten fazla ve 10 saniyeden uzun reflüler “patolojik reflü” olarak kabul edildi. Faringo-özefageal bileşkeye yakın olan lineer tarzdaki reflüler, patolojik proksimal reflü (GÖR-pp), özefagus alt ucuna yakın yerleşimli ve özefagusun 1/3 distaline kadar uzanım gösteren reflü ise patolojik distal reflü (GÖR-pd) olarak kabul edildi. 6. ve 24. saatlerde işaretlenerek alınan imajlar aspirasyon açısından değerlendirildi. Sayısal değerlendirme amacıyla mide, özefagus alt kesim ve geri plana ilgi alanları çizildi. Bu ilgi alanlarında zaman-aktivite eğrileri çıkartıldı ve Tablo 12 de verilen formül kullanılarak kantitatif olarak GÖR miktarı hesapladı. Zaman-aktivite eğrileri dinamik görüntüler ile birlikte değerlendirildi. Çalışmanın herhangi bir anında özefagusta %5'ten fazla aktivite bulunması reflü bulgusu olarak değerlendirildi.

Tablo 12. Kantitatif olarak GÖR miktarının hesaplanmasında kullanılan formül (137, 138)

$$R\% = \frac{E_t - E_b}{G_o} \times 100$$

R%: Gastroözefageal reflü indeksi

Et: T zamanında özefagustan alınan sayım

Eb: Başlangıçta özefagustaki *background*

Go: Başlangıçtaki midedeki sayım

3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler, SPSS for Windows (15.0) paket programı kullanılarak, veri tabanı oluşturuldu. Veriler, tanımlayıcı istatistik ile özetlendi. Tüm verilerin dağılımının normal olup olmamasına göre “Mann Withney U” testi veya “Student t” testi kullanıldı. Sonuçlar ± standart sapma olarak verildi ve p<0.05 olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Gastroözefageal reflü yakınmalarına eşlik eden kronik öksürük yakınmaları olan ve öksürüğe sebep olabilecek diğer etkenlerin dışlandığı 21 olgu (ortalama yaş: 44.6±11.7 yıl) çalışmaya alındı. 6'sı erkek, 4'ü kadın toplam 10 olgu (ortalama yaş: 41.3±9.67 yıl) kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu oluşturan olguların, endoskopik ve laringoskopik muayenesi, SFT parametreleri normaldi ve sintigrafik olarak patolojik reflüleri yoktu. GÖR-p'li olguların klinik ve demografik özellikleri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Patolojik GÖR gösterilen olguların demografik ve klinik özellikleri

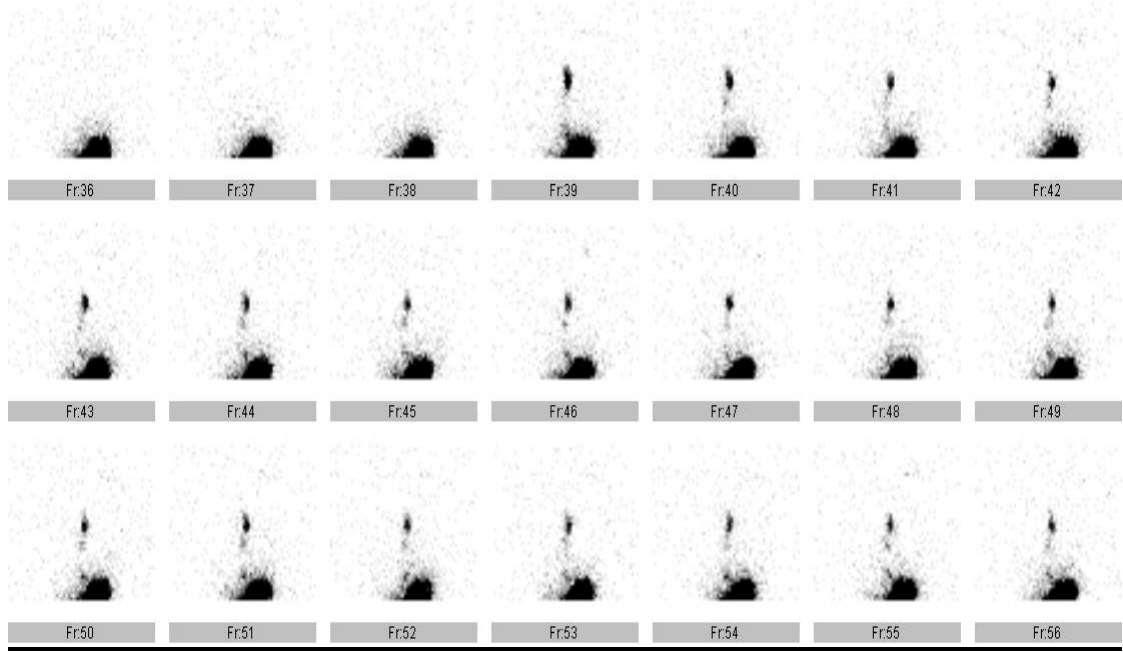
		Ortalama±SS veya N(%)
Cinsiyet	Kadın	14 (66.7)
	Erkek	7 (33.3)
Yaş (yıl)		44.6 ± 11.7
VKİ (kg/m ²)		28.1 ± 4.9
Öksürük süresi (ay)		27.6 ± 29.5
Disfaji	Yok	13 (61.9)
	Hafif	2 (9.5)
	Orta	1 (4.8)
	Şiddetli	5 (23.8)
Pirozis	Yok	0 (0)
	Hafif	4 (19)
	Orta	6 (28.6)
	Şiddetli	11 (52.4)
Regürjitasyon	Yok	1 (4.8)
	Hafif	1 (4.8)
	Orta	8 (38.1)
	Şiddetli	11 (52.4)
Epigastrik ağrı	Yok	2 (9.5)
	Hafif	10 (47.6)
	Orta	3 (14.3)
	Şiddetli	6 (28.6)
Ses kısıklığı	Yok	13 (61.9)
	Hafif	4 (19)
	Orta	2 (9.5)
	Şiddetli	2 (9.5)
Özefajitis	Grade A	13 (61.9)
	Grade B	5 (23.8)
	Grade C	3 (14.3)
Posterior larenjitis	Var	19 (90.5)
	Yok	2 (9.5)

VKİ: vücut kitle indeksi, **SS:** standart sapma

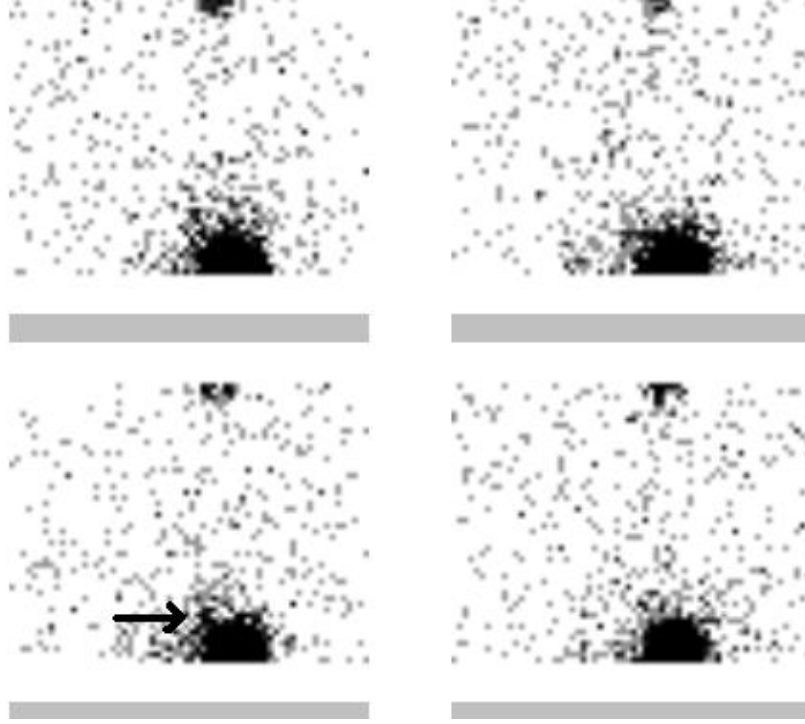
4.1. Gastroözefageal Sintigrafi Sonuçları

Sintigrafik incelemede, patolojik GÖR (GÖR-p)'nün uzanımına göre olgular GÖR-pp ve GÖR-pd gruplarına ayrıldı. Şekil-4 de Proksimal düzeyde lineer aktivite tutulumu izlenen GÖR sintigrafisi, Şekil-5'de ise distal düzeyde lineer aktivite tutulumu izlenen GÖR sintigrafisi görülmektedir.

Şekil 4. Proksimal düzeyde lineer aktivite tutulumu izlenen GÖR sintigrafisi



Şekil 5. Distal düzeyde lineer aktivite tutulumu izlenen GÖR sintigrafisi



Yirmibir hastanın 11 (%52.3)'inde GÖR-pp, 10 (%47.6)'unda GÖR-pd saptandı. GÖR-pp grubundaki olguların %72.7'sini kadın, %27.3'ünü erkek hastalar oluşturmaktaydı. GÖR-pd grubunda ise olguların %60'ını kadın, %40'ını erkek hastalar idi.

Sintigrafik olarak GÖR-pp ve GÖR-pd gösterilen gruplar arasında disfaji, regürjitasyon ve epigastrik ağrı yakınmaları, özefajit ve posterior larenjit bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 14). Ancak pirozis yakınması GÖR-pp grubunda, ses kısıklığı ise GÖR-pd grubunda daha fazla bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p=0.044$, $p=0.021$). Patolojik reflülü hasta gruplarında olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Sintigrafik olarak patolojik proksimal (GÖR-pp) ve distal reflü (GÖR-pd) gösterilen olguların demografik ve klinik özellikleri

		GÖR-pp N=11 n (%)	GÖR-pd N=10 n (%)	P
Yaş				
Cins	Kadın	8 (72.7)	6 (60)	0.537
	Erkek	3 (27.3)	4 (40)	
Öksürük süresi (ay)ort.+SS		29.9±24.0	25.1±35.7	0.973
Disfaji	Yok	7 (63.6)	6 (60)	0.357
	Hafif	0 (0)	2 (20)	
	Orta	1 (9.1)	0 (0)	
	Şiddetli	3 (27.3)	2 (20)	
Pirozis	Yok	0 (0)	0 (0)	0.044
	Hafif	0 (0)	4 (40)	
	Orta	3 (27.3)	3 (30)	
	Şiddetli	8 (72.7)	3 (30)	
Regürjitasyon	Yok	0 (0)	1 (10)	0.466
	Hafif	0 (0)	1 (10)	
	Orta	5 (45.5)	3 (30)	
	Şiddetli	6 (54.5)	5 (50)	
Epigastrik ağrı	Yok	2 (18.2)	0 (0)	0.339
	Hafif	4 (36.4)	6 (60)	
	Orta	1 (9.1)	2 (20)	
	Şiddetli	4 (36.4)	2 (20)	
Özefajit	Grade A	7 (63.6)	6 (60)	0.754
	Grade B	3 (27.3)	2 (20)	
	Grade C	1 (9.1)	2 (20)	
Ses kısıklığı	Yok	10 (90.9)	3 (30)	0.021
	Hafif	0 (0)	4 (40)	
	Orta	1 (9.1)	1 (10)	
	Şiddetli	0 (0)	2 (20)	
Posterior larenjit	Yok	2 (18.2)	0(0)	0.156
	Var	9 (81.8)	10 (100)	

GÖR-pp ve GÖR-pd'li olguların sintigrafik olarak reflü karakteristikleri karşılaştırdığımızda reflü atak sayısı ve reflü ataklarının toplam süresi açısından istatistiksel öneme sahip bir değişiklik olmadığını bulduk. Ancak en şiddetli reflü atağı süresi ($p<0.05$), ve mide içeriği miktarı yüzdesi GÖR-pp grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Tablo 15'de GÖR-pp ve GÖR-pd olgularının sintigrafik olarak reflü özellikleri ile ilgili veriler mevcuttur.

Tablo 15. Patolojik proksimal (GÖR-pp) ve distal reflü (GÖR-pd)'de reflü karakteristikleri

Reflü karakteristikleri	GÖR-pp (n=11) (min-max)	GÖR-pd (n=10) (min-max)	<i>P</i>
Reflü ataklarının sayısı ^a	2-21	2-14	0.468
En şiddetli reflü atağının süresi(s)	20-80	10-40	0.024
Reflü ataklarının toplam süresi(s)	40-650	2-370	0.131
Mide içeriğinin miktarı (%)	4.3-13.4	4.9-6.3	0.002

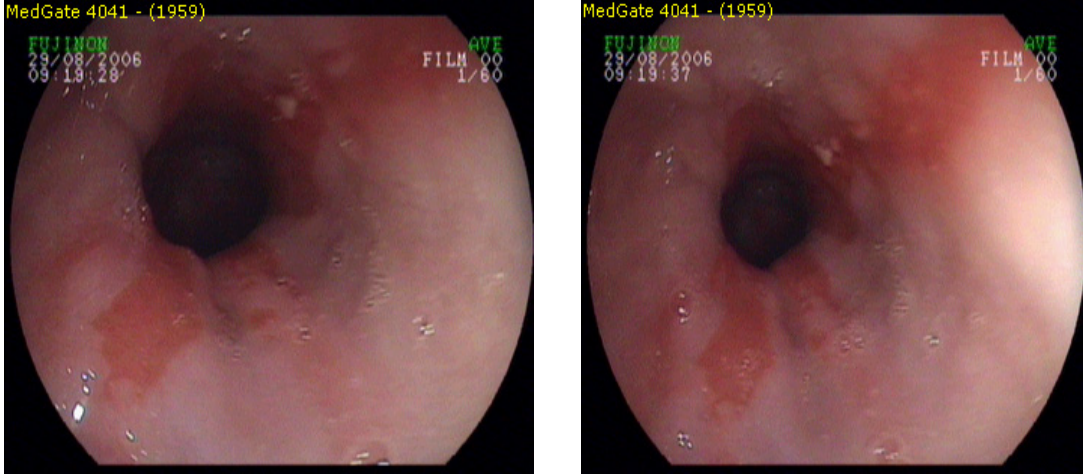
^a Mann-Whitney U ile karşılaştırıldı.

4.2. Reflü Semptomları

En sık görülen reflü semptomu pirozis ve regürjitasyondur. Tüm hastalar hafif, orta ve şiddetli düzeylerde olmak üzere pirozis ve regürjitasyon tariflediler. Şiddetli pirozis tarifleyen olgu oranı (n=11) %52.4 ve şiddetli regürjitasyon tarifleyen olgu oranı (n=11) %52.4 idi. Epigastrik ağrı oranı (n=19) %90.5 disfaji oranı (n=8) %38.1 ve ses kısıklığı oranı (n=8) %38.1 idi. Proksimal reflü grubunda pirozis daha fazla görüldü (p=0.044). Distal reflü grubunda ise ses kısıklığı daha fazla görüldü (p=0.021).

4.3. Endoskopi Bulguları

Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde olguların 13'ünde grade A özefajit, 5'inde grade B özefajit ve 3 olguda grade C özefajit (Şekil 6) mevcuttu. GÖR-pp ve GÖR-pd grupları arasında özefajitin şiddeti açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 14).



Şekil 6. Grade-C özefajitli hastanın endoskopik görünümü

4.4. Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

Patolojik GÖR'lü olguların solunum fonksiyon parametreleri değerlendirildiğinde; FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, TLC, DLCO değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 16).

Tablo 16. Patolojik reflü (GÖR-p) gösterilen olguların ve kontrol grubunun solunum fonksiyon testleri

	GÖR-p (N=21)	Kontrol grubu (N=10)
FEV ₁ (% pred)	89.3±15.8	95.91±7.83
FVC (% pred)	90.8±15.8	97±10.63
FEV ₁ /FVC (%)	78.6±9.2	86.46±8.04
Bronşial <i>reversibility</i>	6.15±2.49	5.03±3.93
FEF ₂₅₋₇₅ (% pred)	91.7±28.4	90±16.5
TLC (% pred)	92.5±14.7	92.21±11
DLCO (% pred)	111.0±22.2	116.0±12.1
DLCO/VA (% pred)	123.5±17.3	119.5±12.8

GÖR-pp ve GÖR-pd'li olgular arasında da solunum fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Tablo 17'de reflü karakteristiklerine (proksimal ve distal reflülü) göre olguların solunum fonksiyon parametreleri mevcuttur.

Tablo 17. Patolojik proksimal (GÖR-pp) ve distal reflü (GÖR-pd) gösterilen olgularda solunum fonksiyon parametreleri

	GÖR-pp (n=11)	GÖR-pd (n=10)	P
FEV ₁ (% pred)	84.7±11.3	93.4±18.7	0.274
FVC(% pred)	88.6±13.4	92.7±18.3	0.606
FEV ₁ /FVC (%pred)	77.3±11.1	79.7±7.5	0.607
FEF25-75 (%)	84.0±22.8	98.6±32.4	0.304
VC (% pred)	91.1±7.6	93.5±18.9	0.757
DLCO (% pred)	105.7±19.1	115.6±24.7	0.375
DLCO / VA (% pred)	119.2±14.5	127.3±19.5	0.355

4.5. Bronkoalveoler Lavaj Bulguları

Patolojik GÖR'lü olgular ile kontrol grubunun BAL'daki total hücre sayısı ve diferansiyel hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Tablo 18'de GÖR-pp olgularının ve kontrol grubunun BAL sıvılarındaki total ve differansiyel hücre sayımına ait veriler gösterilmiştir.

Tablo 18. Patolojik GÖR (GÖR-p) gösterilen olguların ve kontrol grubunun BAL sıvılarında ölçülen total ve differansiyel hücre sayımı

	Nötrofil (x10³ml)	Lenfosit (x10³ml)	Eozinofil (x10³ml)	Makrofaj (x10³ml)	Total hücre (x10³ml)
GÖR-p (n=21)	46.1±36.5	24.1±27.7	16.5±19.2	985.4±866.9	1073.9±897.8
Kontrol grubu (n=10)	53.6±66.8	12.9±8.5	12.4±14.0	397.2±370.9	475.1±417.5
P	0.918	0.223	0.705	0.605	0.426

4.5.1. Bronkoalveolar Lavaj Sıvısında Lenfosit Alt Gruplarının Değerlendirilmesi

Sintigrafik olarak patolojik GÖR gösterilen olgularda ölçülen total lenfosit sayısı ve lenfosit alt gruplarının oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı

değildi. Ayrıca patolojik GÖR'lü hasta grubunda ölçülen CD4/CD8 oranı da kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. Tablo 19'de patolojik GÖR'lü olguların ve kontrol grubunun BAL sıvılarında ölçülen lenfosit alt grupları görülmektedir.

Tablo 19. Patolojik GÖR gösterilen olguların ve kontrol grubunun BAL sıvılarında ölçülen lenfosit alt grupları

	CD19 (%)	CD3(%)	CD4(%)	CD8 (%)	CD4/CD8)	Total
GÖR-p (n=21)	5.7±5.3	82.8±16.0	47.6±19.0	25.9±13.1	3.8±5.7	93.7±12.7
Kontrol (n=10)	2.2±1.8	88.2±9.0	45.9±17.2	37.2±16.4	1.5±0.9	68.7±31.0
P	0.586	0.531	0.202	0.865	0.918	0.773

4.5.2. Bronkoalveolar Lavaj'da ölçülen IL-1 β ve TNF- α

Çalışmamızda patolojik GÖR'ü olan olguların ve kontrol grubunun BAL'da ölçülen IL-1 β (sırasıyla; 4.5±2.1, 4.2±1.8 pg/ml) ve TNF- α (sırasıyla; 3.8±5.7, 0.5±1.5 pg/ml) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; p=0.983, p=0.327).

Reflü uzanımlarına göre analizler tekrar edildiğinde; GÖR-pp ve GÖR-pd grupları arasında da, olguların BAL sıvılarında çalışılan TNF- α , IL-1 β düzeyleri ile total ve diferansiyel hücre sayıları ve lenfosit alt grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Tablo 20'de patolojik reflü uzanımlarına göre olguların, BAL'da TNF- α , IL-1 β düzeylerinin, total ve diferansiyel hücre sayımlarının ve lenfosit alt gruplarının karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 20. Patolojik proksimal (GÖR-pp) ve distal GÖR (GÖR-pd) gösterilen olguların BAL'da total ve diferansiyel hücre sayımı, lenfosit alt grupları ile TNF- α ve IL 1- β düzeylerinin karşılaştırılması

		GÖR-pp (n=11)	GÖR-pd (N=10)	P
IL-1β (pg/ml)		1.0 \pm 1.28	2.65 \pm 2.83	0.100
TNF-α (pg/ml)		3.75 \pm 5.04	3.85 \pm 6.73	0.605
BAL-Total hücre sayımı (x10³ml)		1121.9 \pm 842.4	1021.1 \pm 998.5	0.426
BAL (x10³ml)	Nötrofil	50.2 \pm 44.8	41.6 \pm 26.2	0.918
	Lenfosit	30.4 \pm 36.4	17.3 \pm 11.7	0.223
	Eozinofil	19.6 \pm 26.0	13.1 \pm 6.9	0.705
	Makrofaj	1018.4 \pm 815.1	949.1 \pm 963.8	0.605
BAL-Lenfosit alt grupları (%)	CD19	6.4 \pm 5.2	5.0 \pm 5.6	0.586
	CD3	85.1 \pm 11.0	80.3 \pm 20.7	0.531
	CD4	52.8 \pm 14.9	42.0 \pm 22.0	0.202
	CD8	26.4 \pm 14.3	25.4 \pm 12.4	0.865
	CD4/CD8	4.3 \pm 6.1	3.3 \pm 5.4	0.918
	Total	94.5 \pm 12.8	92.8 \pm 13.3	0.773

5. TARTIŞMA

GÖR, günümüzde pulmoner hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. GÖR'ün astım, KOAH, kronik öksürük, laringeal hastalık ve diğer pulmoner hastalıklar ile olan birlikteliği tanımlanmış olmakla birlikte, henüz aralarındaki ilişkinin mekanizması tam olarak ortaya konmuş değildir (30, 139, 140). Sıklıkla bir arada görülebilmekte, biri diğerini tetikleyebilmektedir. Öksürük ve astımın GÖR ile eş zamanlı oluşması, gastrik içeriğin pulmoner aspirasyonunu veya vagus ile ilişkili bronkokonstrüksiyonu düşündürmektedir. Muhtemelen, akciğer parankiminde aspirasyona bağlı gelişen kronik inflamasyon havayolu obstrüksiyonu ile birlikte pulmoner fibrozise ilerleyebilmekte ve gaz değişimini bozabilmektedir.

İPF etyolojisi bilinmeyen, ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Sigara kullanımı, çevresel maruziyet, ilaçlar, infeksiyonlar ve kronik aspirasyon bilinen en önemli risk faktörleridir (91). Son yıllarda İPF patogenezi ile ilgili olarak bilinen mevcut teorilere GÖRH ile ilişkili olarak reflü içeriğinin kronik aspirasyonu da eklenmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda İPF'li hastalarda artmış GÖR prevalansı gösterilmekle birlikte, mevcut bilgilerimiz reflü ataklarının, uzun dönemde GÖR hastalarının akciğer parankiminde interstiyel akciğer hastalığını tetikleyip tetiklemediği konusunda yeterli değildir (5).

Çalışmamız, GÖR ile ilişkili subklinik alveolitis ve/veya interstisyel akciğer hastalığını GÖR'lü hastalarda araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmada, reflünün interstiyel akciğer hastalığı ile olan ilişkisini göstermek amacıyla, reflü semptomlarına eşlik eden özefajitis bulgularının endoskopik ve histopatolojik olarak dökümante edildiği, ayrıca patolojik reflünün sintigrafik olarak gösterildiği bir grup olgu çalışmaya alınmıştır. Gerek patolojik reflü gösterilen grubun kontrol grubu ile ve gerekse de patolojik proksimal ve patolojik distal uzanım gösteren reflü grupları arasında solunum parametreleri ve ölçülen difüzyon kapasitesi farklı bulunmamıştır. BAL'da total hücre, ve diferansiyel hücre sayımı ile total lenfosit ve lenfosit alt gruplarının oranları kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. Mevcut bulgularımız, GÖR'ün interstisyel akciğer hastalığı sebebi olabileceği tezini desteklememektedir.

GÖR'de sintigrafik tetkikler uzun yıllar gastrik boşalmayı ve çeşitli özefageal bozuklukları göstermek amacıyla kullanılmıştır. Son yıllarda, laringoözefageal reflünün

dinamik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde kullanımı artmaktadır (63,64). Patolojik reflünün sintigrafik olarak gösterilmesi, 24 saatlik pH monitorizasyonuna göre daha az invaziv ve kolay tolere edilebilen bir yöntemdir. Sintigrafik yöntem ile patolojik reflü atakları sırasında, gastrik içeriğin distal ve proksimal özefagus, larinkse ve/veya geç akciğer imajları ile alt solunum yollarına aspirasyonunun gösterilmesi, olası pulmoner tutulumların mekanizmasını açıklayabilmek açısından son derece faydalıdır. Literatürde, GÖR çalışmalarında tanı yöntemleri henüz standardize edilmemiş olmakla birlikte, posterior larenjiti olan bir grup hastada, sintigrafik yöntem ile Bestetti ve arkadaşları (63) hastaların %51.7'inde, Gali ve arkadaşları (141) ise %61'inde proksimal uzanımlı patolojik reflü ataklarını göstermişlerdir. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak patolojik reflü atakları olgularımızın %52'inde proksimal ve % 48'inde ise distal uzanım göstermekte idi. GÖR-pd'li olgular ile karşılaştırıldığında, en şiddetli reflü atağı süresi ($p<0.05$), ve mide içeriği miktarı yüzdesi GÖR-pp'li olgularda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Bestetti ve arkadaşları GÖR-pp'li hastalarının %30'unda sintigrafik yöntem sırasında alınan geç akciğer imajlarında pulmoner aspirasyonu göstermişlerdir. Çalışmamızda, patolojik reflüsü olan olgularımızın hiçbirinde çekilen geç akciğer imajlarında pulmoner aspirasyon bulgusuna rastlamadık. Bununla birlikte çalışma grubumuz ile karşılaştırıldığında, Bestetti ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada hastaların büyük bir bölümünde posterior larenjitis ve açıklanamayan çeşitli solunum yakınmaları mevcuttu. Çalışmamızda ise grubun homojen olması amacıyla sadece kronik öksürüğü olan hastalar çalışmaya dahil edildi. GÖR-pp'li olgularımızın hiçbirinde pulmoner aspirasyon bulgusunun sintigrafik olarak gösterilememiş olması, reflü atakları sırasında olası pulmoner aspirasyonların, üst özefageal sfinkter veya larenksin koruyucu mekanizmaları ile engellendiğini düşündürebilir (22-24). Bir diğer olasılık ise sintigrafik yöntemin duyarlılığının makroaspirasyonlar için yüksek, fakat mikroaspirasyonlar için yetersiz olabileceğidir.

Patolojik reflü gösterilen olgularımızda, üst solunum yollarına olası aspirasyonun bir diğer bulgusu olarak posterior larenjitis varlığını araştırdık. Literatürdeki mevcut çalışmalar ile uyumlu olarak, olgularımızın %90.5'inde posterior larenjitis bulguları mevcuttu ve bu olguların %47.3'inde sintigrafik olarak patolojik reflü proksimal uzanım gösterdi. Posterior larenjitis bulgusunun GÖR-pp için nonspesifik ve korelasyonunun oldukça kötü olduğunu gösteren çalışmalar da

bulduğundan tüm posterior larenjitli hastalarımızda proksimal uzanımlı reflünün gösterilememesi, beklenen bir bulgu olarak değerlendirilmelidir (5). Mevcut çalışmalar ile uyumlu olarak GÖR-pd gösterilen olgularımızda ses kısıklığı yakınması GÖR-pp olgularımızdan daha fazla idi ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0.021).

Solunum yolları ve özofagusun embriyolojik gelişimi birbiri ile yakından ilişkilidir ve her ikisi de vagus siniri ile inerve edilir (81). Yayınlanan bazı çalışmalara göre distal özofagusa asit reflüsü, özofagus mukozasında yerleşmiş olan lokal reseptörlerin stimülasyonuna neden olmaktadır. Bu stimulus vagus sinirinin afferentleri yoluyla santral sinir sistemine iletilmekte ve bu merkezden yine vagus siniri efferentleri yoluyla havayollarında bronkospazma neden olabileceği düşünülmektedir. Böylece hem üst hem de alt hava yollarında ödem, inflamasyon, ayrıca pulmoner rezistans artışı, arteriyal oksijen saturasyonunda ve PEF değerlerinde azalma, öksürük sayı ve amplitüdünde artış görüldüğünü ileri süren yayınlar vardır (83, 89, 142-145).

Çalışmamızda GÖR-pp ve GÖR-pd'li olgular arasında disfaji, regürjitasyon, epigastrik ağrı gibi reflü yakınmaları ve reflü semptom skoru açısından anlamlı bir farklılık görülmedi. Pirozis, GÖR-pp grubunda GÖR-pd grubuna göre daha sık görüldü (p=0.044) . Yapılan çalışmalarda, üst sfinkter bölgesinde pH'nın 4'ün altına indiği dönemin alt özofagus bölgesindekinden çok daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, alt özofagus mukozasının reflüye daha dayanıklı olduğu, sadece distale kadar uzanım gösteren reflülerde pyrozis yakınmasının daha az olduğu ileri sürülmektedir (146). Diğer taraftan sonuçlarımız, reflü semptomlarının öksürüğün sebebi olarak GÖP-pp veya pulmoner aspirasyonu belirlemede yetersiz olduğunu göstermiştir.

GÖR-pp ve GÖR-pd'li olgular arasında öksürüğün süresi açısından anlamlı bir farklılık yoktu. GÖR hastalarında öksürük eşiği düşüktür (147). Öksürük eşik değeri, reflünün proksimal veya distal uzanımından, özefajitisin veya larenjitisin şiddetinden etkilenmemektedir (148). Öksürük eşik değerindeki azalma, asidin özofagus içine kaçıışı ile ilgilidir. Distal özofagusa olan reflüler özefagobronşial öksürük refleksi uyararak öksürüğe sebep olabilmektedir (149). Nitekim, Ing ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak GÖR-pd ve GÖR-pp'li olgularımız arasında öksürüğün süresi farklı bulunmamıştır (84).

Sintigrafik olarak patolojik reflü atakları gösterilen olgularımızda ataklara bağlı olası pulmoner etkilenimi araştırmak amacı ile solunum fonksiyon testleri, akciğer volümleri ve diffüzyon kapasitesi ölçüldü. Ölçülen FEF 25-75, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, VC, TLC ve DLCO değerleri referans değerlere yakındı ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. GÖR-pd'li olgularda ölçülen FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, TLC, DLCO, FEF 25-75 değerleri GÖR-pp'li gruba göre daha yüksekti. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak, Atalay ve arkadaşları tarafından 45 olguda gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada, reflü uzanımlarına göre FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, TLC, FEF 25-75 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir (150). Raghu ve arkadaşlarınca gerçekleştirilen bir diğer çalışmanın sonuçları da çalışmamız ile paraleldi (9). Field ve arkadaşları, özofagusa asit perfüzyonu uygulanan vakalarının hiçbirinde spirometrik bulgularda önemli değişme gösterememişlerdir (151). İntraözofageal asit perfüzyonu yapılmasına rağmen dakika ventilasyon artışı ve diyafragma fonksiyonlarının bozulmaması, reflüye bağlı solunum semptomlarının kötüleşmesine rağmen paradoks olarak spirometrik testlerin etkilenmemesini açıklayabilir (152). Çalışmamızda özellikle GÖR-pp'li grupta ölçülen spirometrik parametrelerin daha düşük olması proksimal reflüye eşlik eden olası mikrospirasyonların sıklığı ile açıklanabilir. Ayrıca bronşiyal inflamasyon olsun olmasın bu grupta posterior larenjit gelişme olasılığı daha yüksektir (63). Oluşan inflamasyona sekonder olarak larenksin koruyucu refleks mekanizması bu grupta zarar görmüş olabilir.

Bronkoalveolar lavaj, pulmoner hastalıkların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir tanı yöntemidir. BAL'daki hücre sayısı ve profili hastalığın histopatolojisini yansıtabilir. BAL sıvısında inflamatuvar total hücre sayısının ve tiplerinin tespit edilmesi, infeksiyöz pulmoner hastalıkların, sistemik inflamatuvar hastalıkların ve İPF'nin tanısında son derece önemlidir. İPF, alveolitle başlar. İnflamatuvar hücrelerin total sayısında artma görülür. Makrofaj popülasyonunda büyük oranda artış ile beraber, nötrofillerde ve eozinofillerde de artış tipiktir. Hastaların %20'sinde lenfositlerde artış görülmektedir (153, 154). Literatürde, reflü yakınmaları olan ve patolojik reflü gösterilen vakalarda BAL ile sublinik alveolitis veya interstisyel akciğer hastalığını araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Raghu ve arkadaşları,

çalışmamızın protokolünden farklı olarak İPF'li 85 hastada patolojik GÖR prevalansını %87, aynı olgularda patolojik proksimal ve distal GÖR prevalansını ise sırasıyla %63 ve %76 olarak bildirmişlerdir (8). Salaffi ve arkadaşları çalışmalarında alveolit tespit edilen İPF'li hastaların BAL sıvısında lenfosit ve nötrofil oranları ile CD8 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve CD4/CD8 oranını kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar (155). Literatürde Salaffi ve arkadaşlarının bulgularını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda İPF'li hastalarda lenfositlerin özellikle peribronşiyoler bölgeye ve alveol duvarına biriktiği ve CD4/CD8 oranında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (153, 154). Farklı olarak, lenfositik alveolitlerde CD4/CD8 oranının düşük, normal ya da yüksek olabileceğini vurgulayan çalışmalar da vardır (156). Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların İPF etiyojisinde rol oynayan risk faktörlerinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. İPF'li olgularda GÖR insidansının yüksek olduğu bildirilmişse de çalışmamızda ise olgularımızın BAL sıvısındaki total hücre ve diferansiyel hücre sayıları ile total lenfosit (CD3, CD19, CD16+56,CD19) ve CD4/CD8 oranlarının kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak farklılık göstermemesi, GÖR'nün interstisyel akciğer hastalığı sebebi olabileceği tezini desteklememektedir.

İmmünohistokimya ve insitu hibridizasyon çalışmalarında, İPF'li olguların BAL sıvılarında, pulmoner fibrozis gelişimini sağlayan platelet kaynaklı büyüme faktörü, *transforming growth factor*, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *connective tissue growth factor* ve IL-1 β gibi proinflamatuvar mediatörlerin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (108-111). IL-1 β , fibrozis öncüsü olarak, etkisini akciğer fibroblastlarındaki osteopontin ekspresyonunu indükleyerek göstermektedir (157). JN Kline ve arkadaşları, İPF ve sarkoidozlu olguların BAL 'da ölçülen IL-1 β düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır (158). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak reflü grubunda IL-1 β ve TNF- α düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gördük. Fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, kronik solunum yakınması ve patolojik GÖR'ü olan hastaların yarısından fazlasında özefagusun proksimaline uzanım gösteren reflü ve büyük çoğunluğunda posterior larenjit bulguları olmasına rağmen, muhtemelen üst solunum yollarının koruyucu mekanizmaları ile akciğere aspirasyon oluşmadığı tespit edilmiştir. Bu hastaların, solunum fonksiyon testleri, BAL'daki total ve diferansiyel hücre sayıları, lenfosit alt grupları, IL1 β ve TNF- α düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Her ne kadar İPF'li olgularda GÖR insidansının yüksek olduğu bildirilmişse de bulgularımız, GÖR'nün interstisyel akciğer hastalığına yol açabileceği hipotezini desteklememektedir.

7. ÖZET

GASTROÖZEFAGEAL REFLÜLÜ HASTALARDA İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Gastroözefageal reflünün (GÖR) özefagus dışında etkilediği en önemli organlardan biri, üst solunum yolları ve akciğerlerdir. GÖR'ün akciğerlerde, potansiyel olarak hayati tehlike taşıyan komplikasyonlarından birinin idiyopatik pulmoner fibrozis olabileceği öne sürülmektedir. Çalışmamızda, GÖR'ün interstisyel akciğer hastalığına yol açıp açmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla GÖR'lü hastaların reflü özellikleri, solunum fonksiyon testleri (SFT), bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvılarındaki hücre içeriği, lenfosit alt-grupları ile IL-1 β ve TNF- α düzeyleri, kontrol grubunun sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

Materyal ve metod

Reflü semptomlarıyla birlikte kronik öksürük şikayeti olan, üst gastrointestinal endoskopi ve histoloji ile reflü özefajit saptanan 21 hasta ve kronik öksürüklü ancak GÖR ve akciğer hastalığı bulguları olmayan 10 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalarda larenks endoskopisi, SFT, difüzyon kapasitesi ölçümü, gastroözefageal reflü sintigrafisi, BAL için bronkoskopik inceleme yapıldı. BAL sıvısında total ve diferansiyel hücre sayımı, IL-1 β ve TNF- α düzeyleri, akım sitometrisi ile lenfosit alt grupları çalışıldı.

Bulgular

Hastaların %52.5'unda özefagusun proksimaline uzanan reflü saptandı. Sintigrafik olarak karşılaştırdığımızda, proksimal reflülü hastalarda en şiddetli reflü atağının süresi ve reflü olan mide volümü yüzdesi distal reflülü hastalardan daha fazlaydı (p= 0.021, p=0.002). Hastaların %90.5'in de posterior larenjit mevcuttu. Reflülü hastalarda sintigrafik inceleme ile akciğere aspirasyon gözlenmedi ve FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, TLC, DLCO değerleri normal sınırlarda bulundu. BAL'da nötrofil, lenfosit, eozinofil, makrofaj ve total hücre sayıları GER'li hastalarda kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. BAL'da IL-1 β ve TNF- α düzeyleri, ortalama T hücre alt grupları ve B hücre sayıları açısından da hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu.

Sonuç: Solunum şikayeti olan GÖR'lü hastaların yarısından fazlasında özefagusun proksimaline uzanan reflü ve büyük çoğunluğunda posterior larenjit bulguları olmasına rağmen pulmoner aspirasyon bulguları gözlenmemiştir. GÖR'lü hastaların SFT, BAL sıvılarındaki lenfosit alt-grupları, differensiyel ve total hücre sayısı, IL-1 β ve TNF- α düzeylerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bulgularımız GÖR'ün intestisyel akciğer hastalığına yol açabileceği hipotezini desteklememektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastroözefageal reflü, interstisyel akciğer hastalığı, bronkoalveoler lavaj, lenfosit alt grupları, TNF- α , IL-1 β

8. SUMMARY

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN INDIVIDUALS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX

Gastroesophageal reflux (GER) is frequently associated with pulmonary diseases. It has been proposed that one of the potentially life-threatening complications is idiopathic pulmonary fibrosis. This study was aimed to investigate whether GER may cause interstitial lung disease. With this purpose, the characteristics of reflux, pulmonary function tests (PFTs) and, the cellular content and lymphocyte subpopulations of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid obtained from individuals with GER are compared with the results to those of controls.

Material and Methods

Twenty-one GER patients with chronic cough in whom reflux esophagitis documented by upper gastrointestinal endoscopy and histology, and a control group of ten chronic cough subjects with no GER symptoms and lung disease were included the study. All subjects underwent laryngoscopic examination, PFTs, gastroesophageal scintigraphy with late lung image to show the extent of the reflux (proximal or distal), and bronoscopic examination to obtain bronchoalveolar lavage fluid. The differential and total cell counts, lymphocyte subpopulations, and the level of TNF- α , IL-1 β in the bronchoalveolar lavage fluid were analyzed.

Results

Gastroesophageal scintigraphy revealed that 52.5% of the patients have proximal reflux. The duration of the most severe episode, and percentage volume of gastric content of reflux episodes were significantly greater in patients with proximal reflux than in patients with distal reflux ($p=0.021$, $p= 0.002$, respectively). The laryngoscopic examination showed a posterior laryngitis in 90.5% of the patients. No pulmonary aspiration was observed in the GER patients. The FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, TLC and DLCO were normal ranges in the GER patients. The neutrophil, lymphocyte, eosinophil, macrophage counts, and total cell counts of the BAL fluid were not significantly different in patients with GER patients as compared to controls.

No difference in the percentage, median or range of individual T cell subsets or B cell numbers and TNF- α , IL-1 β levels in the bronchoalveolar lavage fluid was found between the groups.

Conclusion

Although, more than half of the GER patients with pulmonary symptoms have proximal reflux, and the majority of the patients have posterior laryngitis, the features of pulmonary aspiration could not be observed. There was no significant change in PFT, the levels of the IL-1 β and TNF- α , differential and total cell counts and lymphocyte subpopulations of the BAL fluid of the patients with GER compared to those of controls. The results of this study do not support the hypothesis that GER is a cause of interstitial lung disease

Key words: Gastroesophageal reflux, interstitial lung disease, bronchoalveolar lavage, lymphocyte subtypes, TNF- α , IL-1 β .

KAYNAKLAR

1. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, Ferenci P, Fock KM, Holtmann G, et al. GERD 2003: A consensus on the way ahead. *Digestion*. 2003; 67: 111-7.
2. Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract* 2005; 59: 346-55.
3. Schachter LM, Dixon J, Pierce RJ, O'Brien P. Severe gastroesophageal reflux is associated with reduced carbon monoxide diffusing capacity. *Chest* 2003; 123:1932-8.
4. Tobin RW, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1804-8.
5. Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 3:41-4.
6. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1254-60.
7. Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1053-6.
8. Raghu G, Freudenberg TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
9. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med* 2003; 18: 60-4.
10. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20.
11. DiMarino AJ, Jr., Cohen S. Clinical relevance of esophageal and gastric pH measurements in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 27-36.
12. Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326:274-8.
13. Younes Z, Johnson DA. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 809-30.
14. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-7.

15. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003; 52: 1085-9.
16. Valle C, Broglia F, Pistorio A, Tinelli C, Perego M. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1848-52.
17. Hu WH, Wong WM, Lam CL, Lam KF, Hui WM, Lai KC, et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2081-8.
18. Mungan Z, Demir K, Onuk M. Gastroözofagiyal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10: 101-6.
19. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapçioğlu G, Caymaz C. Gastroözofagiyal reflü prevalansı. *Turk J Gastroenterol* 2000; 11: 30- 78
20. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:759-65.
21. Long J, Orlando RE, Sleisenger M, Friedman L. *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders, New York 2002; 551-671.
22. Orlando RC. Current understanding of the mechanisms of gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* 2006; 66: 1-5.
23. Dobrucalı A. Özefagus hastalıkları. İç Hastalıkları-Cerrahpaşa Ed: Hamuryudan V, Sonsuz A İstanbul Medikal Yayıncılık 2005; 742-782.
24. Orlando R. Current understanding of the mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 2006; 66: 1-5.
25. Orlando R, Dobrucali A. Gastroesophageal reflux disease Feldman M, Orlando RC (Eds): *Atlas of esophageal disease*. Current Medicine, Philadelphia 2002: 91-116.
26. Fass R, Wong W. Gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 157-178.
27. Richter JE, (Ed) BL. *Clinical Practice of Gastroenterology*. Churchill Livingstone 1999; 2-150.
28. Spechler SJ. Clinical manifestations and esophageal complications of GERD. *Am J Med Sci* 2003; 326:279-84.
29. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 27: 205-8.

30. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:640-7.
31. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? : a critical review of the literature. *Chest* 1998; 114:275-83.
32. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001496.
33. Bor S, Vardar R. Türkiye’de Gastroözofagiyaal reflü sendromu. Adilna Sanovel yayımı İstanbul 2001.
34. Cappell MS. Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 2005; 89:2 43-91.
35. Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, Yuki M, Ono M, Kawamura A, et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1191-6.
36. Zaninotto G, DeMeester TR, Bremner CG, Smyrk TC, Cheng SC. Esophageal function in patients with reflux-induced strictures and its relevance to surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 362-70.
37. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, Ferraris R, Marchi S, Ravelli P, et al. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer* 2002; 97: 225-9.
38. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-41.
39. el-Serag HB. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 421-40.
40. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 18;340:825-31.
41. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996; 110:614-21.
42. McNamara D, O'Morain C. Gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: an intricate relation. *Gut* 1999; 45 Suppl 1:113-7.
43. Dobrucalı A. Gaströzofagiyaal Reflü Hastalığı ve Teşhis ve Tedavide Karşılaşılan Sorunlar. Türkiye’de sık karşılaşılan hastalıklar II, Sindirim Sistemi Hastalıkları 2007; 9-30.
44. Richter J, Esophagus, Brandt L. *Clinical Practice of Gastroenterology* Churchill Livingstone 1999; 2-150.

45. Chang E. Acid Peptic Disease of the Esophagus. Kendall publishing company, USA, 2004; 1-23.
46. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122:1569-91.
47. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RK, Vasudeva RS, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125:1670-7.
48. Amano Y, Ishimura N, Furuta K, Takahashi Y, Chinuki D, Mishima Y, et al. Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 206-11.
49. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131:1392-9.
50. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15;17: 1515-20.
51. Malagelada JR. Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 43-8.
52. Jones R. Gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 211: 35-8.
53. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200.
54. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326:300-8.
55. Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F, Hasler W, et al. *Gastroenteroloji Lippincott Williams& Wilkins* 2002.
56. Breumelhof R, Nadorp J, Akkermans L, Smout A. Analysis of 24 hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1990; 99: 1257-1264.
57. Madan K, Ahuja V, Gupta SD, Bal C, Kapoor A, Sharma MP. Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 30-7.
58. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 14-22.
59. Shay S, Sifrim D, Tutuian R. Multichannel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of patients with persistent GERD symptoms despite PPI: a multicenter study *Gastroenterology* 2003; 124 suppl1 A-537.

60. Fass R, Fennerty M, Ofman J. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain *Gastroenterology* 1998; 115: 42-49.
61. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751-60.
62. Ruigomez A, Rodriguez L, Wallander M. Natural history of gastroesophageal disease diagnosis in general practice *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 761-760.
63. Bestetti A, Carola F, Carnevali-Ricci P, Sambataro G, Tarolo GL. 99mTc-sulfur colloid gastroesophageal scintigraphy with late lung imaging to evaluate patients with posterior laryngitis. *J Nucl Med* 2000; 41: 1597-602.
64. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest* 2006; 130:1520-6.
65. Heading R, Castell D. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: *The Esophagus*. Eds: Castell DO, Richter JE. LW&W company, Philadelphia, 4th edition 2004; pp: 381-388.
66. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143:199-211.
67. Hunt RH. Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med* 1999; 159:649-57.
68. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1434-42.
69. Dent J, BUrn J, Fendrick A. An evidence based appraisal of reflux disease management the Genval Workshop Report *Gut* 1999; 44 suppl 2:1-.
70. Carmelo S, Pelonisini I, Mario F. Acid suppression therapy: Where do we go from here? In: *Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics* Eds. Scarpignato C, Mario F Karger, NY 2006; S:11-73.
71. Katelaris PH. An evaluation of current GERD therapy: a summary and comparison of effectiveness, adverse effects and costs of drugs, surgery and endoscopic therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18 Suppl:39-45.
72. Katelaris P. An evaluation of current GERD therapy. A summary and comparison of effectiveness, adverse effects and costs of drugs, surgery and endoscopic therapy *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; Suppl:39-45
73. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004; 22: 108-14.

74. Bor S, Vardar R. Gastroözofagiyaal reflü sendromunun medikal tedavisi. Türkiye’de Gastroözofagiyaal reflü sendromu Birinci baskı Çavusoglu H (editör), Adilna Sanovel yayını, İstanbul 2001; S: 77-99.
75. Ruhl C, Everhart J. Respiratory complications of gastroesophageal reflux disease (GERD) in a prospective population-based study. *Gastroenterology* 1999; 116: 92
76. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114:133S-81S.
77. Irwin RS, Madison JM. The persistently troublesome cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jun; 165:1469-74.
78. Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1997; 103: 91-6.
79. Paterson WG, Murat BW. Combined ambulatory esophageal manometry and dual-probe pH-metry in evaluation of patients with chronic unexplained cough. *Dig Dis Sci* 1994 May; 39: 1117-25.
80. Fontana GA, Pistolesi M. Cough. 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 2003; 58: 1092-5.
81. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104:1511-7.
82. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992; 102:1668-71.
83. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:160-7.
84. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic persistent cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46: 479-83.
85. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968; 78: 1937-40.
86. Cote DN, Miller RH. The association of gastroesophageal reflux and otolaryngologic disorders. *Compr Ther* 1995; 21: 80-4.
87. Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughlin CJ, et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1997; 169:1-16.
88. Koufman J. Voice disorders *Vis Voice* 1992; 1: 2-3.
89. Napierkowski J, Wong RK. Extraesophageal manifestations of GERD. *Am J Med Sci* 2003; 326:285-99.

90. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med* 2003; 115: 81-9.
91. Caultas A, Zummalt W. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-72.
92. Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1868-74.
93. du Bois RM, Wells AU. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 43-55.
94. Khalil N, O'Connor R. Idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding of the pathogenesis and the status of treatment. *CMAJ* 2004; 171:153-60.
95. Vancheri C, Sortino MA, Tomaselli V, Mastruzzo C, Condorelli F, Bellistri G, et al. Different expression of TNF-alpha receptors and prostaglandin E(2) Production in normal and fibrotic lung fibroblasts: potential implications for the evolution of the inflammatory process. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 628-34.
96. Davis IA, Kennel SJ. Radioimmunotherapy using vascular targeted 213Bi: the role of tumor necrosis factor alpha in the development of pulmonary fibrosis. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3160-4.
97. Duncan MR, Berman B. Differential regulation of collagen, glycosaminoglycan, fibronectin, and collagenase activity production in cultured human adult dermal fibroblasts by interleukin 1-alpha and beta and tumor necrosis factor-alpha and beta. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 699-706.
98. Johnson NM, Mee AS, Jewell DP, Clarke SW. Pulmonary function in inflammatory bowel disease. *Digestion* 1978; 18: 416-8.
99. Güner Đ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin Tıp Bilimleri* 1997; 17:65-74.
100. Roitt, Brostoff, Male D. *Immunology* 2 nd. Edition. London: Chuchill Livinstone 1989; 2;4
101. Abbas AK, Lichtman AH. *Temel İmmunoloji*. İstanbul: İstanbul Tıp kitabevi 2007; 230-61
102. Goldsby R, Kindt T, Osborne B, Kuby J. *Immunology* 5th ed. 2002.
103. Dinarello CA. An update on human interleukin-1: from molecular biology to clinical relevance. *J Clin Immunol* 1985; 5: 287-97.
104. Takeuchi M, Nagai S, Tsutumi T, Mio T, Izumi T. The number of interleukin 1 receptors on lung fibroblasts in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 1999; 66: 236-41.

105. Goldring MB, Krane SM. Modulation by recombinant interleukin 1 of synthesis of types I and III collagens and associated procollagen mRNA levels in cultured human cells. *J Biol Chem* 1987; 262:16724-9.
106. Raines EW, Dower SK, Ross R. Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells is due to PDGF-AA. *Science* 1989; 243:393-6.
107. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-52.
108. Rolfe MW, Standiford TJ, Kunkel SL, Burdick MD, Gilbert AR, Lynch JP, 3rd, et al. Interleukin-1 receptor antagonist expression in sarcoidosis *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148:1378-84.
109. Smith DR, Kunkel SL, Standiford TJ, Rolfe MW, Lynch JP, 3rd, Arenberg DA, et al. Increased interleukin-1 receptor antagonist in idiopathic pulmonary fibrosis. A compartmental analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1965-73.
110. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, Whidborne M, Eaton V, Bingle C, et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:755-8.
111. Strieter R, Keane M, Standiford T, Kunkel S. Cytokine biology and the pathogenesis of intestinal lung disease. In: Schwatz MI, King TE.(eds) *Intestinal lung disease*. London, B.C.Decker Inc 1998; 181-207.
112. Greenfield LJ, Singleton RP, McCaffree DR, Coalson JJ. Pulmonary effects of experimental graded aspiration of hydrochloric acid. *Ann Surg* 1969; 170: 74-86.
113. Glauser F, Millen J, Falls R. Increased alveolar epithelial permeability with acid aspiration: the effects high-dose steroids. *Am Rev Respir Dis* 1970; 120:1119-23.
114. Salley S, Santo G, Barnhart M. Immediate histopathology of hydrochloric acid aspiration. *Scan Electron Microsc* 1970; 3: 911-20.
115. Schwartz DJ, Wynne JW, Gibbs CP, Hood CI, Kuck EJ. The pulmonary consequences of aspiration of gastric contents at pH values greater than 2.5. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:119-26.
116. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113:755-60.
117. Sibille Y, Nicod L, Holt P. Pulmonary Immunology and Therapeutic interventions on the Mucosal Defence Mechanisms. *European Respiratory Review* 1996; 36: 127-62.
118. Harada RN, Repine JE. Pulmonary host defense mechanisms. *Chest* 1985; 87:247-52.

119. Blusse van Oud Alblas A, Van Furth R. The origin of pulmonary macrophages. *Immunobiology* 1982; 161:186-92.
120. Newman SL, Henson JE, Henson PM. Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte-derived macrophages and rabbit inflammatory macrophages. *J Exp Med* 1982; 156:430-42.
121. Helmers R, Pisani R. *Bronchoscopy*. Edited by UBS Prakash Mayo Foundation New York, 1994.
122. Fulmer JD. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:961-3.
123. Lawrence EC, Martin RR, Blaese RM, Teague RB, Awe RJ, Wilson RK, et al. Increased bronchoalveolar IgG-secreting cells in interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 1980; 302:1186-8.
124. Bilgiç S. Flow cytometry'nin çalışma mekanizması ve prensipleri. Yılmaz M.T. Deniz G.(editörler). *Flow cytometry ve Tıpta Kullanımı*. İstanbul Bilim Medya Grup Aktüel Tıp Dergisi 1999; 26–55.
125. McCoy J. Basic principles in clinical flow cytometry. In: Keren DF, Hanson CA, Hurtubise PE (eds). *Flowcytometry and Clinical Diagnosis*. Chicago: American Society of Clinical Pathologist Press 1994; 26–55
126. Nguyen A, Henry J. Principles of Instrumentation. In: Henry J. (Ed). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20 nd Ed. Philadelphia: W B Saunders 2001; 60–78.
127. Paxton H, Cunningham–Rundles S, O’Gorman MR. Laboratory evaluation of the Cellular Immune System. In: Henry JB (ed). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 20 nd Ed. Philadelphia: WB Saunders 2001; 850–877
128. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 2nd Edition. London: Churchill Livingstone 1989; 2-4.
129. Abbas A, Lichtman A. *Temel İmmünoloji*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi 2007; 230–61
130. Sanders ME. Probiotics: considerations for human health. *Nutr Rev*.2003; 61: 91-9.
131. Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad Med J* 2004; 80: 516-26.
132. Ouwehand AC, Tolkkio S, Kulmala J, Salminen S, Salminen E. Adhesion of inactivated probiotic strains to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol* 2000; 31: 82-6.
133. N Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 2:319-38

134. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-35.
135. Karabıyıkoglu G. Solunum fonksiyon testleri. In: Numanoğlu N ed. Solunum sistemi ve Hastalıkları. 2 Baskı. . Ankara: Antıp AŞ Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları 2001; 183-200.
136. Kalaycıoğlu O. Bronkoalveolar lavaj. *Tüberküloz ve Toraks* 1993; 41: 271-81.
137. Frederick L. Gastrointestinal Imaging, 353-60. In, *Clinical Practice of Nuclear Medicine*, eds, Andrew Taylor and F. L.Churchill Livingstone 1991.
138. D.Bruce, Sodee, Michael G, Velchik, Richard B, Noto, et al. Gastrointestinal system, 525-8. In, *Principles and Practite of Nuclear Medicine*, eds, P. J. Early, and D. B. Sodee. 2 edition, Mosby, StLouis 1995.
139. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1294-300.
140. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54: 449-54.
141. Galli J, Volante M, Parrilla C, Rigante M, Valenza V. Oropharyngo-esophageal scintigraphy in the diagnostic algorithm of laryngopharyngeal reflux disease: a useful exam? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:717-21.
142. Wilson N, Charette L, Thomson A, et al. Gastroesophageal reflux and childhood asthma: The acid test. *Thorax* 1985; 40: 592-7.
143. Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N. The role of the vague nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy* 1981; 47: 431-4.
144. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990; 99: 71-3.
145. Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 1994; 106:731-7.
146. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 34-9.
147. Ferrari M, Olivieri M, Sembenini C, Micciolo R, Zuccali V, et al. Tussive effect of capsaicin patients with gastro esophageal reflux without cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:557-561

148. Benini L, Ferrari M, Olivier M, Micciolo R, Zuccali V, et al. Cough threshold in reflux oesophagitis: influence of acid and of laryngeal and oesophageal damage. *Gut* 2000; 46:762-767
149. Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflex. *Am J Med* 2000; 108 :73-78
150. Atalay F, Dagli U, Kuran S, Ozin Y, Ernam D, Sahin B. Does acid reflux cause pulmonary disease? *Turk Gastroenterol.* 2005; 16:199-202
151. Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest* 1999; 115:848-56.
152. Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1058-62.
153. Raghu G. Interstitial lung disease: A clinical overview and general approach. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. Mc Graw Hill 1998; 1037-53
154. Turner-Warkwick M, Haslan P. The value of serial bronchoalveolar induced lavages in assessing the clinical prognosis of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 26-34
155. Salaffi F, Subiaco S, Carotti M, Blasetti P, Cervini C. Pulmonary inflammation in systemic sclerosis. An assessment by bronchoalveolar lavage. *Recenti Prog Med* 1994; 85: 475-80
156. Nagai S, Izumu T. Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosis sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:787-98
157. Agostini C, Gurrieri C. Chemokine/cytokine cocktail in idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 357-63.
158. Kline JN, Schwartz DA, Monick MM, Floerchinger CS, Hunninghake GW. Relative release of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist by alveolar macrophages. A study in asbestos-induced lung disease, sarcoidosis, and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993; 104: 47-53.