



**T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**SERVİKAL ÖZOFAGUSTA HETEROTOPIK GASTRİK  
MUKOZA “İNLET PATCH” : KLİNİK, MANOMETRİK ve  
pH’ METRİK ÖZELLİKLER**

**DR. Esin KORKUT**

**GASTROENTEROLOJİ  
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İrfan SOYKAN**

**DÜZCE  
2008**



**T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**SERVİKAL ÖZOFAGUSTA HETEROTOPIK GASTRİK  
MUKOZA “İNLET PATCH”: KLİNİK, MANOMETRİK ve  
pH’ METRİK ÖZELLİKLER\***

\*15<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week- Paris 2007, poster bildirisi olarak sunulmuştur, Gut 2007; 56 (Suppl III) A220.

DR. Esin KORKUT

**GASTROENTEROLOJİ  
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İrfan SOYKAN**

**DÜZCE  
2008**

## TEŐEKKÜR

Çalışmalarım ve yetişmem sırasında emeği geçen Prof Dr Ali ÖZDEN, Prof. Dr Necip Aytuę, Doç. Dr. Yusuf AKCAN ve diğer tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasında beni yönlendiren, desteğini esirgemeyen tez hocam Prof Dr İrfan SOYKAN'a, çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet BEKTAŞ'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma, bugüne kadar desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etyoloji	3
2.3. Patoloji	4
2.4. Patofizyoloji	4
2.5. Klinik Bulgular	5
2.5.1. Servikal Özofagusta Malign Transformasyon ve Adenokarsinoma	6
2.6. Tanı	7
2.7. Yeni Klinikopatolojik Sınıflandırma	7
2.8. Tedavi	8
3. Gereç ve Yöntemler	9
3.1. Çalışma Hastaları	9
3.2. Özofagogastroduodenoskopi	9
3.3. Biyopsiler	9
3.4. Histopatolojik çalışma	10
3.5. Semptomların sorgulanması	10
3.6. Manometrik İnceleme	11
3.7. 24 Saatlik pH Ölçümü	12
3.8. Laringoskopik Muayene	13
3.9. İstatistiksel Analiz	13
4. Bulgular	14
4.1. Hastaların demografik özellikleri ve endoskopik bulguları	14
4.2. Heterotopik Gastrik Mukoza: Lokalizasyon, Makroskopik ve Histolojik Özellikleri	16
4.3. Hastaların Belirtileri	18
4.4. Laringoskopik Bulgular	19
4.5. Manometrik İnceleme	20

4.6. 24 Saatlik Özofageal pH- metre	21
5. Tartışma	24
6. Sonuç	30
7. Özet (Türkçe)	32
8. Özet (İngilizce)	33
9. Kaynaklar	34
10. Resimlemeler listesi	39
11. Özgeçmiş	40

## **SİMGE ve KISALTMALAR**

<b>AÖS</b>	: Alt özofagus sfinkteri
<b>APC</b>	: Argon plazma koagulasyon
<b>HGM</b>	: Heterotopik gastrik mukoza
<b>H. pylori</b>	: Helicobacter pylori
<b>LPR</b>	: Laringofarengeal reflü
<b>MMS</b>	: Medical Measurement Systems

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Heterotopik gastrik mukoza (HGM) diğer adı ile “İnlet patch” doğumsal kaynaklı bir lezyon olup gastrik epitelyal mukozanın üst özofagusta yerleşmesidir. Heterotopik gastrik mukoza lezyonlarının sıklığı üst gastrointestinal endoskopi çalışmalarında %1.1 ile %10 arasında değişmektedir. Sıklık, olduğundan daha az tahmin edilebiliyor olabilir, çünkü günlük uygulamada HGM birçok endoskopist tarafından sıklıkla atlanmaktadır. Bunun çeşitli nedenleri olabilir; üst özofagus sfinkter alanının muayenesinin teknik olarak zor olması ve HGM'nin klinik öneminin az olması, HGM'nin aktif olarak aranmasını engellemektedir. Klinik ilgi az olmasına karşın, literatür üst özofagusta halka, darlık, özefagotrakeal fistül, ülserasyon, kanama, perforasyon ve adenokarsinoma gibi patogenezinde HGM'nin sorumlu tutulduğu bir çok olgu bildirilmiştir.

Heterotopik gastrik mukozanın asit salgılayabilme kapasitesine bağlı olarak hem klinik belirtilerden hem de nadir bölgesel komplikasyonlardan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Bununla birlikte bu çalışmalar oldukça az sayıda hasta ile düşük duyarlı teknikler ve asidin gastrin analogu ile yapay uyarımı sonrası gerçekleştirilmiştir. Son zamanlarda HGM'nin asit salınımını 24 saatlik pH ölçümü ile gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır.

Yayınlanmış birçok çalışma, HGM'nin histoloji, sıklık veya nadir komplikasyonlarını bildiren çalışmalardır. Bu araştırmanın amaçları ise, HGM saptadığımız hastaların klinik özelliklerini, özofagus motor fonksiyonlarını ve pH profillerini araştırmak, HGM'nin bu değerler üzerine olan olası etkilerini saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Heterotopik gastrik mukoza sıklıkla servikal özofagusta yer alır ve birçok taşıyıcı belirti göstermemektedir. Bununla beraber HGM bölgesel yapısal değişimlerden [zar (web), darlık, ülser, fistül] sorumlu olabilir, ya da bölgesel belirtilere yol açabilir [ağrı ve yutma güçlüğü (disfaji)]. Daha ötesi, son derece nadir olgularda servikal özofageal adenokarsinomaya ilerleyebilir. Heterotopik gastrik mukoza sadece özofagusta gözlenmeyip, gastrointestinal kanal boyunca çeşitli yerleşimlerde tanımlanmıştır (dil, ağız tabanı, submandibular bez, duodenum, jejunum, pankreas, safra kesesi ve rektum).<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup> İlk tanımlama 1805 yılında Scmidt tarafından postmortem muayene esnasında yapılmıştır.<sup>6</sup>

Heterotopik gastrik mukoza büyüklüğü mikroskobik küçük bir odaktan makroskobik gözlenebilen kırmızı veya somon balığı renginde kadife yama şeklinde olabilir. Önde gelen yerleşim yeri özofageal sfinkterin hemen alt bölgesidir. Makroskobik gözlenebilen HGM aynı zamanda "inlet patch" olarak da adlandırılmaktadır.

### 2. 1. Epidemiyoloji

Araştırmalar mikroskobik olarak gözlenen odaklar da dahil edildiğinde HGM sıklığının %0.67- %70 aralığında olduğunu göstermektedir.<sup>6</sup> En geniş otopsi serisi Rector ve Connerly tarafından 1000 çocuk üzerinde yapılmış olup, üst özofagusta aberran gastrik mukoza sıklığı yeni doğanda %4.5, çocuklarda %11.8 olarak bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Endoskopik çalışmalarda HGM olgularının %0.1- 10'unda bulunmaktadır.<sup>7, 8, 9</sup> Akbayır ve ark. 660 hasta ile yaptıkları çalışmada HGM sıklığını %1.67 olarak bildirmişlerdir.<sup>10</sup> Poyrazoğlu ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise bu sıklık %3.6'dır.<sup>11</sup> Bu değer Türkiye'de de sıklığın az olmadığını göstermektedir. Sıklıkta ki geniş fark çeşitli nedenlere bağlanabilir. Bunlardan en önemlisi endoskopistin dikkatidir. Bir çalışmada HGM mevcudiyeti için bilgi verilen endoskopistlerle yapıldığında sıklık %2.6 iken, bilgi verilmeyen endoskopistler tarafından yapıldığında sıklık %0.4'e düşmektedir.<sup>8</sup> Tarafımızdan gerçekleştirilen benzer bir araştırmada ise, endoskopist haberdar olan 1. grupta sıklık %2.3 ( 23/964) iken endoskopist haberdar olmayan 2. grupta sıklık %0.2 (2/983) olarak saptanmıştır.<sup>12</sup> Sıklıkta ki geniş farkı açıklayan bir



diğer sebep HGM'nin önde gelen yerleşim yerinin hemen üst özofagus sfinkter altında olmasındandır. Üst özofagus sfinkterinin tekrarlayan kasılmaları, hasta toleransının bu noktada daha düşük olması bu alanın izlenmesini zorlaştırmaktadır. İnlet patch mevcudiyetini dışlamak için işlem sonunda endoskopun yavaş çekilmesi esastır.

## 2. 2 Etyoloji

Her ne kadar HGM'nin kaynağı tartışılrsa da, çoğunluğun kabul ettiği tamamlanmamış özofageal epitelizasyon süreci sonucu oluşan doğumsal bir durum olduğudur. Embriyolojik gelişimin ilk 2 ayında meydana gelen özofagustaki kolumnar epitel, midözofagusta her iki yönde vertikal uzanarak skuamoz hücrelere yerini bırakır. Bu işlem en son servikal özofagusta tamamlanır ve tamamlanmamış epitelizasyon HGM oluşumuna yol açar.<sup>6</sup> İmmünohistokimyasal teknikler kullanan bir çalışmada “patch“ mukozasının embriyonik tip gastrik mukoza özelliklerini göstermesi bu teoriyi destekler niteliktedir.<sup>13</sup>

Diğer bir teori “mikst” teori olup travma [ağza acı su gelmesi (regürjitasyon), enfeksiyon] sonucu squamoz hücre kaybı ve takip eden iyileşme sonucu ektopik gastrik mukozanın bu bölgede oluşmasıdır.<sup>6, 10</sup>

“Barrett özofagus” doğumsal bir durum olarak düşünölmekte iken bugün kronik gastroözofageal reflüye bağılı edinsel metaplazik değışim olarak kabul edilmektedir. Barrett özofagus ile HGM arasındaki olası ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Avidan ve ark. yaptıkları geniş olgu kontrollü çalışmada (53 inlet patch'li hasta ve 4882 kontrol) servikal inlet patch ve Barret özofagusun ortak embriyolojik etyolojiyi paylaşıyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>14</sup>

Malhi-Chowla ve ark. “ağır dereceli” displazili Barrett epiteli nedeni ile tedavi edilen hastalarda servikal özofagus HGM prevalansının daha sık olduğunu bildirmişlerdir.<sup>15</sup> Yazarlar HGM'si mevcut olan hastalarda Barret özofagusunda “ağır-derece” displazi gelişme riskinin daha yüksek olduğunu ve HGM'nin “ağır derece” displaziyi işaret eden belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Heterotopik gastrik mukozanın Barrett özofagus ile benzer patofizyolojik ve morfolojik özellikleri paylaştığı da ileri sürölerek, ektopik gastrik mukozada intestinal metaplazi alanları gösterilmiştir.<sup>16</sup> HGM ve Barret müsin profil benzerliğı bu iki patoloji arasında ilişki olabileceğini düşöndürmüştür.<sup>17</sup>

Ormsby ve ark. Barret özofagusun mide intestinal metaplazisinden özel sitokeratin boyama örneği ile güvenilir şekilde ayırt edilebildiğini gösterdiklerinden bugüne özofageal glandüler epitelin immünohistokimyasal özelliği üzerine ilgi odaklanmıştır.<sup>18</sup> Her ne kadar farklı yazarlar bu görüşü desteklemişlerse de CK7 (+)/CK20 (-) fenotip genel olarak kabul görmemiştir. Son olarak Chatelain ve ark. "Barret özgül CK7(+)/CK20(-)" boyanma özelliği gösteren ve HGM'nin eşlik ettiği servikal özofagusda adenokarsinoma olgusu bildirmişlerdir.<sup>19</sup> Yazarlar bu bulgular ile, HGM ve Barrett özofagusunun, gastroözofageal reflü ilişkili ortak patogenezi olduğunu ileri sürmektedirler.

### **2. 3. Patoloji**

Heterotopik gastrik mukoza genellikle proksimal özofagusun ilk 3 cm. sinde, üst özofagus sfinkterin hemen altında, arka veya yan duvarda yer alır. Boyutu 0.2-0.3 cm'den 3- 4cm. ye kadar değişmektedir.<sup>6</sup> Keskin sınırlar ile normal mukozadan ayrılan tek veya çok sayıda, yuvarlak veya oval, transvers veya çevresel olabilir. Nadiren sesil polip şeklinde görülebilir.<sup>20</sup> Birden fazla olduğunda genellikle zıt duvarlardadırlar. Yüzeyi düz, hafif kabarık, basık, bazen kabarık kenarlı olabilir.<sup>21</sup> Küçük lezyonlar özofageal skuamoz epitel ile örtülü olabilir.

Heterotopik gastrik mukozanın histopatolojik görünümü oldukça karakteristik olup, gastrik mukoza sıklıkla hem pariyetal hem de şef hücrelerini içeren fundik tip hücrelerden oluşur.<sup>7, 17, 22</sup> Daha az sıklıkla transizyonel veya miks tip hücrelerden oluşmuştur.<sup>22</sup> İnflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik inflamasyon mevcut olabilir.<sup>21, 22</sup> Oldukça sık özofajit birlikteliği mevcuttur.<sup>7</sup>

### **2. 4. Patofizyoloji**

Belirti veren özofageal HGM patofizyolojisinde asit zarar verici ajan olarak rol almaktadır. Ektopik gastrik dokudaki gastrik pariyetal hücreler etkili miktarda asit salgılayabilmektedir.<sup>23, 24</sup> Mevcut asit kronik inflamasyon ve ülserasyona yol açabilir. Takip eden iyileşme süreci özofageal darlık ve webe yol açabilir.<sup>25, 26, 27</sup> Asit üretimi pentagastrin uyarımı takiben Kongo kırmızı boyası, standart fiberoskop ile yerleştirilen pH elektrod ve sürekli ambulatuvar pH ölçümü ile gösterilmiştir.<sup>24, 28, 29</sup>

Heterotopik gastrik mukozada ki pH 4'ün altında olup, tükrük salgısının küçük miktarda nötralize edici etkisi ile distal özofagus çevresi bundan etkilenmemektedir.<sup>24</sup>

Ayrıca histamin ilişkili salgılama örneğinden ziyade yemek ilişkili salgılama örneği olduğu çalışmalar ile ortaya konmuştur. Heterotopik gastrik mukoza fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesinde büyük yamaların daha fazla asit salgılayacağı ve daha fazla belirti oluşturacağı varsayılmaktadır.<sup>23</sup>

## 2. 5. Klinik Bulgular

Heterotopik gastrik mukoza belirtisiz, iyi huylu bir doku bölgesi olup, birçok olguda tesadüfi bir bulgudur.<sup>6</sup> Heterotopik gastrik mukozanın klinik önemi semptomatik olgularla sınırlıdır. En önemli belirtiler disfaji, ağrı/ ağrılı yutma (odinofajidir).<sup>6</sup> Heterotopik gastrik mukozanın hidroklorik asit salgılayabilme özelliğinden dolayı servikal özofagusta kronik peptik özofajit, web, darlık, ülserasyon, kanama, perforasyon, özofagogastroduodenal fistül ve adenokarsinoma gelişiminde yol açabileceği gösterilmiştir.<sup>25, 27, 30, 31, 32, 33</sup> Heterotopik gastrik mukozalı hastalarda özofagus dışı belirtiler (öksürük, wheezing, astım, kısık ses) gözlenebilir ve asit baskılayıcı tedavi ile düzelir.<sup>16, 24</sup> Büyük yamalarda asit üretim fonksiyonel kapasitesi de artacağından belirti oluşturmaları daha büyük olasılıktır.<sup>23</sup>

Literatürde demir eksikliği anemisinde gözlenebilen ring ve web ile oluşan servikal disfaji, *Paterson- Kelly, Plummer- Vinson sendromu veya sideropenik disfaji* olarak adlandırılmıştır. Bazı araştırmacılar tarafından HGM, *Plummer- Vinson sendromunun* olası bir nedeni olarak ileri sürülmüştür.<sup>26</sup> Fonksiyonel olarak aktif olan HGM (asit salgılayabilen) iyileşme sürecinde halka benzeri zar veya web oluşumuna neden olan peptik lezyonlara yol açabilir. Eroziv lezyon ile ilişkili kronik kan kaybı ise demir eksikliğine yol açar.

Adenokarsinoma gelişimi oldukça nadir olup, literatürde sadece 24 olgu bildirilmiştir.<sup>6</sup> Tanıdan 1–6 ay önceki en sık yakınma disfaji olarak gözlemlenmiştir. Kesin tanı biyopsi ile histolojik doğrulamayı gerektirmektedir. Ancak biyopsi forsepsi ile şüpheli alana ulaşım teknik olarak güçtür. Sperling ve ark. adenokarsinoma tanısını sadece cerrahi rezeksiyon materyallerinde sağlayabilmiş olduklarını rapor etmişlerdir.<sup>34</sup>

Heterotopik gastrik mukozadaki malign değişim diğer epitellerdeki malign değişime benzer olarak basamaklı şekilde oluşmaktadır: “hafif derece” displazi, “ağır derece” displazi (intraepitelyal neoplazi) ve son olarak invaziv karsinoma gelişimi şeklinde olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bugüne kadar sadece birkaç ağır-

derece displazi özofageal HGM de rapor edilmiştir. <sup>35, 36</sup> Heterotopik gastrik mukoza malign progresyonu – yüksek sıklık ile karşılaştırıldığında- son derece nadir ve rastlantısaldır.

Kronik gastrit, duodenal ve gastrik ülser patogenezi ile *Helicobacter pylori* ( *H pylori*) arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. <sup>37</sup> Mikroorganizmanın gastrik tip mukozaya yüksek kolonizasyon afinitesi gösterilmişken, HGM de *H pylori* kolonizasyonu sadece midede bakteri mevcut ise gösterilebilmiştir. <sup>38,39</sup> Bu çalışmada *H pylori* pozitifliği ile HGM yamasında ki akut veya kronik inflamasyon ile de belirgin ilişim saptanmamıştır. Buna göre HGM de ki peptik ülser komplikasyonları ile *H pylori* kolonizasyonuna bağlı olduğu konusu açık olmayıp, mevcut çalışmada bu sorunun yanıtı verilmemiştir.

Heterotopik gastrik mukozada *H pylori* sıklığı %5.3 olarak bildirilmiştir. <sup>38, 40</sup> Akbayır ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise sıklık %25'tir. <sup>10</sup> Mevcut yüksek yoğunluk Türkiye'de nispi daha yüksek enfeksiyon oranı ile açıklanmıştır.

Heterotopik gastrik mukozada *H pylori* kolonizasyonu mide *H pylori* yoğunluğu ile sıkı ilişkilidir. Midede *H pylori* olmadığı zaman HGM de kolonizasyon gösterilememiştir. Bu ilişki gastroözofageal reflü ile kolonizasyon olduğunu destekleyebilir. <sup>39</sup> İlginç bir hipotez *H pylori* ile kolonize HGM'nin *H pylori*'nin oral-oral geçişinde potansiyel taşıyıcı, antibiyotiklerin bölgeye ulaşım güçlüğünden dolayı tedaviye yanıtızlıkta rol oynayabileceğidir. <sup>39</sup> Reflü özofajitli hastalarda HGM'nin sık olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiş ise de Akbayır ve ark. böyle bir ilişki saptamamışlardır. <sup>10, 21</sup>

### **2. 5. 1. Servikal Özofagusta Malign Dönüşüm ve Adenokarsinoma**

Heterotopik gastrik mukozanın Barret özofagusa göre düşük malign dönüşüm sıklığı premalign lezyon olarak kabul edilmemesi gerektiğini öngörmektedir. Heterotopik gastrik mukozada malign gelişim yüksek sıklık ile karşılaştırıldığında oldukça nadir ve rastlantısaldır.

Malign gelişim HGM'de de muhtemelen diğer epitellerde olduğu gibi basamaklı örnek çizmektedir: heterotopik (normal) mukoza, öncelikle düşük, takiben ağır derecede displaziye dönüşmekte ve son olarak invazikarsinoma ile son bulmaktadır. Bununla birlikte özofageal HGM'de ağır derecede displazi saptanan oldukça az olgu rapor edilmiştir. <sup>35, 36</sup>

## 2. 6. Tanı

Proksimal özofagusta HGM mevcudiyeti Tc99 perteknetat enjeksiyonu ve daha sıklıkla radyografi ile gösterilebilir. <sup>41,42</sup> Radyografide HGM ciddi lezyonları taklit edebilir. En sık radyografik bulgular ön veya arka duvarda çift küçük çentik, yüzük şeklinde gölgelenme, çift büyük çentik, küçük yassı kabarıklık ve polipoid alandır. <sup>7, 42</sup> Bu radyografik bulgular HGM tanısını için yeterli derecede özellikli olup daha ileri araştırmaya (endoskopi) veya takibe gerek yoktur. <sup>7,4 2</sup> Bununla birlikte en pratik yöntem endoskopi ve biyopsidir.

## 2. 7. Yeni Klinikopatolojik Sınıflandırma

Heterotopik gastrik mukoza'nın belirti ve patomorfolojik değişimini özetleyen yeni klinikopatolojik sınıflandırması mevcuttur. <sup>6</sup> (tablo- 2. 1)

Tablo -2. 1. Özofageal Heterotopik Gastrik Mukoza'da Önerilen Yeni Klinikopatolojik Sınıflandırma

HGM I	Asemptomatik
HGM II	Semptomatik (Yapısal değişim olmaksızın) (dysphagia/ odynophagia/ özofagus dışı belirtiler)
HGM III	Semptomatik (Yapısal değişim mevcut) (benign komplikasyonlar: ülser, web, darlık, fistül)
HGM IV	İntraepitelyal neoplazi (displazi) (hafif derecede / ağır derecede)
HGM V	İnvaziv karsinoma
a.	= inlet patch ( makroskopik gözlenebilen HGM)
b.	= inlet patch ( mikroskopik gözlenebilen HGM)

## 2. 8. Tedavi

Heterotopik gastrik mukoza ve komplikasyonları için standart bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Tedavi stratejisi belirlemede klinikopatolojik sınıflandırmanın göz önüne alınması önerilmektedir. Tesadüfen bulunan asemptomatik özofageal HGM (HGM I) herhangi bir tedavi gerektirmez. Bu olgularda biyopsi almanın hatta endoskopik takibin de gereksiz olduğu bildirilmektedir.

Semptomatik hastalar (HGM II-III) medikal tedavi gerektirmektedir. Proton pompa inhibitörleri ile tam asid baskılaması, belirti kaybı sağlanmaktadır.<sup>43</sup>

Heterotopik gastrik mukoza III' deki iyi huylu komplikasyonlar (darlık, web) endoskopik olarak tedavi edilebilir (örneğin; dilatasyon). Bu olgularda malign progresyonu dışlamak için biyopsi gereklidir.<sup>34</sup> Zor dilate edilen darlıklar benign olarak tanımlansa da özel dikkat gerektirmektedir. Bu olgularda yeniden biyopsi ve belki de koruyucu radikal cerrahi uygulanabilir.<sup>34</sup>

Heterotopik gastrik mukozada displazi nasıl tedavi edilmelidir sorusunun cevabı bildirilen olgu sayısının azlığı nedeni ile belirsizdir. Bir grup araştırmacı endoskopik taramayı önermekte iken diğer bir grup argon plazma koagülasyon (APC) ile bölgesel ablasyon veya bölgesel rezeksiyonu önermektedir.<sup>35, 36</sup>

Tanı kanser ise tedavi onkolojik ilkelere uygun şekilde gerçekleştirilir. Bu nadir durum için standart strateji mevcut olmadığından distal özofagus adenokarsinomadan ziyade servikal özofagus squamoz hücreli karsinoma ile benzer yaklaşım önerilmektedir. Onkolojik strateji için tümör lokalizasyon (servikal özofagus) tümör tipinden (adenokarsinoma) daha önemli görülmektedir.<sup>6</sup>

### **3. GEREÇ ve YÖNTEMLER**

#### **3. 1. Çalışma Hastaları**

Nisan 2006- Nisan 2007 tarihleri arasında 1 yıl süre kapsamında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi laboratuvarına yönlendirilen hastalar özellikle servikal inlet patch araştırılmak üzere değerlendirildi.

Üst gastrointestinal kanama gibi acil endoskopik girişim gereksinimi olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

#### **3. 2. Özofagogastroduodenoskopi**

Hastalar, endoskopik incelemelerin 6–8 saat öncesinden besin almamışlardır. Özofagogastroduodenoskopi standart medikasyon (topical lidokain sprey ve/ veya midazolam 1–5 mg IV) sonrası gerçekleştirildi. Olası komplikasyonlara karşı flumazenil ünitemizde hazır bulunduruldu. İncelemeler Fujinon marka (EG 450 WR5) ön görüşlü videoendoskop ile tek bir uzman hekim tarafından gerçekleştirildi.

Özofagus proksimali (üst sfinkter hemen altı ve 5 cm lik distal alan) özel bir dikkatle incelendi. Endoskop bu noktada hafif rotasyonla ve aralıklı hava verilerek yavaş bir şekilde çekildi.

Proksimal özofagusta somon kırmızı renginde normal mukozadan keskin sınırla ayrılan yama tarzında olan özofagus mukoza alanları heterotopik gastrik mukoza olarak kabul edildi. Yama alanı 2.3 mm ağız çaplı endoflex (ABD) marka biyopsi forsepsi ile yaklaşık olarak ölçüldü. Yama alanları 3 grupta sınıflandırıldı : 1) Küçük çaplı yama (Biyopsi forseps ağzından küçük olan- 2-9mm); 2) Orta çaplı yama (Biyopsi forseps ağzından 1–2 kat büyük olanlar- 10-19mm); Büyük çaplı yama (Biyopsi forseps ağzından 2 kat daha büyük olanlar - >20mm). Diğer endoskopik bulgular kayıt edildi.

#### **3. 3. Biyopsiler**

Alınabilen (hasta uyumunun bu noktada oldukça düşük olması nedeni ile) ve şüpheli olgularda yama alanından biyopsi alındı. Alınan biyopsiler %10'luk tamponize formaldehit solüsyonu içinde patoloji ünitesine ulaştırıldı.

### 3. 4. Histopatolojik çalışma

Histopatolojik muayene tek bir patolog tarafından hematoxylen-eosin boyaması sonrasında değerlendirildi.

Endoskopik olarak HGM tanısı konan 30 hasta çalışma protokolü hakkında bilgilendirildi ve araştırmaya katılma onaylarının alınması takiben laringofarengal ve gastroözofageal reflü belirtilerini içeren sorgulamaları yapıldı.

Göğüste yanma ve/ veya regürjitasyon yakınması ( her gün tekrarlayan, yemekten sonra artan yakınma) Montreal tanımlanmasına göre tipik reflü sendromunun karakteristik semptomları olarak kabul edildi. <sup>44</sup> Montreal Tanımlama ve Sınıflaması temel alınarak hastalar reflü belirti varlığına göre (reflü pozitif – reflü negatif ) 2 gruba ayrıldı.

Larenjit varlığı değerlendirmek üzere KBB muayeneleri ve reflü varlığı saptanmak üzere pH ölçümleri gerçekleştirildi.

### 3. 5. Semptomların sorgulanması

İnlet patch saptanan hastalara aşağıdaki belirtilerin varlığı - yokluğu sorgulandı.

- Disfaji
- Globus histerikus (boğazda yumru hissi)
- Ağza acı su gelmesi
- Kronik öksürük
- Kısık ses
- Ağız kokusu
- Boğazı temizleme hissi
- >6 ay devam eden boğaz ağrısı
- Horlama\*
- Dilde yanma
- Gece apneleri\*
- Sabah ses kısıklığı

\* Hasta yakınından bilgi alındı



### **3. 6. Manometrik İnceleme**

Özofagus motilitesini etkileyen ilaç kullanımını öyküsü olan hastalarda bu ilaçlar 24 saat önceden kesildi. Sekiz saat açlığı takiben bütün hastalara MMS (Medical Measurement Systems, Dover, NH, USA) marka mikroperfüzyon yöntemiyle çalışan manometri cihazı ile "pull through" teknikle (8 kanallı kateter radyal yerleşimli, altta 4 kanal ve 5'er cm aralıklı 4 kanal) alt özofagus sfinker (AÖS) basıncı ve özofagus gövde kasılmalarının ölçümü yapıldı. Hastaya nazal yolla manometri kateteri yutturuldu. Kateterin midede olduğu belirlendikten sonra "pull-through" teknikle birer santimetre aralıklarla kateter yukarı çekildi. Kateterin AÖS'ne girdiği noktada 30 saniyede bir kez olmak üzere 5 cc su ile toplam 10 ıslak yutma yaptırıldı. Burada AÖS basıncı, AÖS yüzde gevşeme ve AÖS gevşeme süresi değerlendirildi. Özofagus gövde motilitesi AÖS'inin üzerindeki 3, 8, 13, ve 18. cm lerden yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak değerlendirildi. Alınan kayıtlar özel yazılım programı (MMS) olan bilgisayarda analiz edildi. Özofagus fonksiyonlarını değerlendirmekte kullanılan parametreler aşağıda gösterilmiştir.

#### **AÖS değerlendirmesinde**

- AÖS basıncı (n: 6–25 mm Hg)
- AÖS % gevşemesi (n: %90–100)
- AÖS gevşeme süresi (n: 5–10 saniye)

#### **Özofagus gövdesi değerlendirmesinde**

- Kasılma amplitüdü (30–160 mm Hg) için AÖS'nin üzerindeki 3, 8, 13 ve 18. cm lerindeki kasılmaların ortalaması alındı.
- Zirve hız
- % peristaltik kasılmalar
- % eş zamanlı kasılmalar

### 3. 7. 24 Saatlik pH Ölçümü

24 saatlik özofagus pH ölçümü için çift sensörlü antimony pH metre katateri kullanıldı. Bütün hastalarda pH ölçümü öncesi AÖS' inin yeri manometre ile belirlenmiştir. Çalışma öncesi elektrotların pH 7 ve pH 1 de kalibrasyonu yapılmış ve kalibrasyon için tampon çözelti kullanılmıştır. Daha sonra pH metre katateri Lidokainli kayganlaştırıcı jel ile (Cathajell® Taymed) ile kayganlaştırılmış ve nazal yolla yutturulmuştur. Proksimal sensor üst özofagus sfinkterinin yaklaşık 1-3cm distaline, distal sensör daha önce manometre ile tespit edilen AÖS mesafesinin 5 cm üzerinde tutularak kateter sabitlenmiştir.

Tüm hastalara günlük normal aktivitelerini gerçekleştirmeleri istenildi. pH metre incelemesinden 7 gün önce proton pompa inhibitörü ve 48 saat önce H<sub>2</sub> reseptör blokörü gibi asit salınımını baskılayan ilaçların kullanımı yasaklanmıştır.

Hastalara öğün zamanları, reflü yakınma anlarını pH metre cihazının kaydedicisinde işaretlemeleri öğretildi. Bütün hastalardan 24 saat süreyle kayıt yapılmıştır. Yirmi dördüncü saat sonunda veriler bilgisayara aktarılmış.

#### Özofagus pH ölçümünün değerlendirilmesinde kullanılan parametreler:

- Üst prob için: pH'nın 4 ün altında olduğu zamanın total zamanın %1'inden fazla olması <sup>45</sup>
- Alt prob için: pH'nın 4 ün altında olduğu zamanın total zamanın %4'ünden fazla olması <sup>46</sup>
- Total reflü süresinin yüzdesi (%pH<4.2)
- Dik pozisyonda reflü süresi (% pH<4)
- Sırt üstü pozisyonda reflü süresi (% pH<4)
- 5 dakikadan uzun reflü sayıları (<4.0)
- En uzun reflü süresi (<9. 2 dakika)
- Total reflü sayısı (<50.0)
- DeMeester skoru (14.72)

### **3. 8. Laringoskopik Muayene**

Endoskopik HGM saptanan olgular Kulak Burun Boğaz ünitesine yönlendirilerek laringoskopik muayeneleri tek bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Laringoskopik muayenede her bir hastada posteriyor larenjit varlığı araştırıldı.

### **3. 9. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen veriler bilgisayara SPSS 11. 5 programında girildi. Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak değerlendirildi. Gruplar arasında ki farkı belirlemede verilerde ki standart sapmaya bağlı olarak Student's t test ( parametrik) veya Mann-Whitney U ( non parametrik) test uygulandı.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bir yıllık sürede 33 hastada HGM saptandı. pH metre yaptırmak istemeyen 3 hasta çalışmadan çıkartıldı. Otuz HGM'li hasta çalışma protokolünde belirlenen ölçütler açısından değerlendirildi.

### 4. 1. Hastaların demografik özellikleri ve endoskopik bulguları

Hastaların 14'ü erkek ( %46.6), 16'sı kadın (%53.3) idi. Heterotopik gastrik mukoza saptanan hastaların demografik özellikleri ve endoskopik bulguları tablo 4. 1 de verilmiştir.

Tablo -4. 1 Heterotopik Gastrik Mukoza Bulunan Hastaların Demografik Özellikleri ve Endoskopik Bulguları

	HGM 'li hastalar (n=30)
Yaş	44.93± 12.75
Cinsiyet (E/K)	14 ( %46.6)/ 16 (%53.3)
Endoskopik bulgular	
Özofajit*	11 (%36.6)
Grade A	9
Grade B	2
Diğer	22 (%73.3)
Antral gastrit	10
Eroziv gastrit	5
Atrofik gastrit	3
Duodenitis	3
Duodenum ülseri	1

\*(Özofajit: Los Angeles sınıflandırmasına göre derecelendirilmiştir. <sup>47)</sup>

Heterotopik gastrik mukoza için önerilen klinikopatolojik sınıflandırmaya göre HGM saptanan hastaların 5'i asemptomatik olup HGM I, diğer 25 hasta ise disfaji, odinofaji, veya özefagus dışı belirtiler ile semptomatik olan ancak yapısal değişimi mevcut olmayan bireyler olup HGM II grubunda yer almaktadırlar. Hastalarımız arasında yapısal değişimli HGM III, displazili HGM IV ve makroskopik veya mikroskopik malignite HGM V saptanmadı.

Endoskopik olarak HGM saptanan hastalar reflü belirtileri (retrosternal yanma, ağza acı su gelmesi) açısından sorgulandı. Hastaların 18 (%60)'inde reflü yakınmaları mevcut iken 12 (%40)'sinde aktif reflü yakınması mevcut değildi. Reflü belirtilerinin varlığına göre hastalar 2 grupta değerlendirildiğinde gruplar arası cinsiyet ve yaş dağılımı benzer idi.

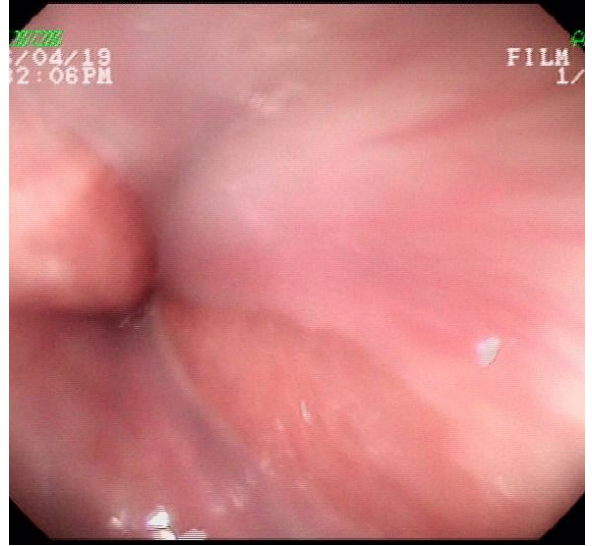
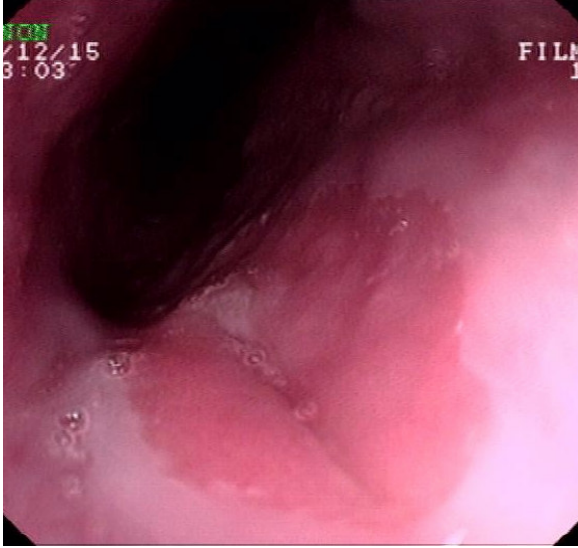
Reflü olan ve olmayan grupta ki endoskopik bulgular tablo 4.2'de özetlenmiştir. Eroziv özofajit reflü grubunda daha fazla gibi görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (%44.4 vs %25; p=0.245).

Tablo- 4. 2. Reflü Bulgusu Olan ve Olmayan Heterotopik Gastrik Mukoza'lı Hastaların Demografik Ve Endoskopik Bulgular Açısından Karşılaştırılması.

	HGM (+)	
	Reflü Bulgu (+) (n=18)	Reflü Bulgu (-) (n=12)
Yaş	44.94±11.12	44.91±15.42
Cinsiyet (E/K)	6/12	8/4
Endoskopik bulgular		
Özofajit	8	3
Grade A	7	2
Grade B	1	1
Diğer	13	9
Antral gastrit	7	3
Eroziv gastrit	2	3
Atrofik gastrit	2	1
Duodenitis	1	2
Duodenum ülseri	1	0

#### 4. 2. Heterotopik Gastrik Mukoza: Lokalizasyon, Makroskopik ve Histolojik Özellikleri

Makroskopik olarak proksimal özofagusta somon kırmızı renginde normal mukozadan keskin sınırla ayrılan yama tarzında olan özofagus mukoza alanları HGM olarak kabul edildi. On üç hastada küçük çaplı (2–9 mm) inlet patch, 14 hastada orta çaplı (10–19 mm) inlet patch ve 3 hastada büyük çaplı (> 20 mm) inlet patch mevcuttu. Bir hastada 2 adet inlet patch diğerlerinde tek inlet patch izlendi (Şekil- 4. 1).



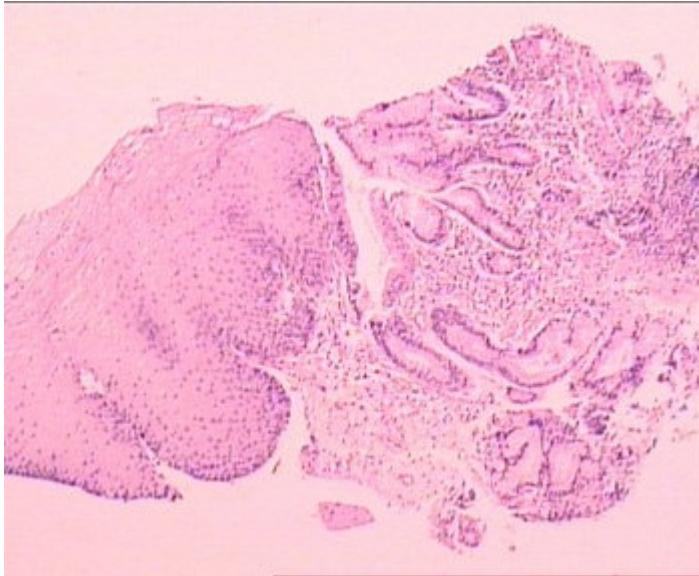
Şekil -4. 1. Üst Özofagus Sfinkterinin Hemen Altında Yaklaşık 2.5x2.5cm ve 2.5x1.5 cm Çapında Heterotopik Gastrik Mukoza'ların Endoskopik Görünümleri

Reflü bulgusu olan ve olmayan gruplar arası gözlenen HGM yamalarının sayı ve çap dağılımları tablo- 4. 3'te verilmiştir.

Tablo- 4. 3. Reflü Belirtisi Olan ve Olmayan Hastaların Heterotopik Gastrik Mukoza Boyutları

	HGM (+)	
	Reflü Belirti (+) (n=18)	Reflü Belirti (-) (n=12)
HGM çapı (mm)		
Küçük (2–9 mm)	7	6
Orta (10–19 mm)	9	5
Büyük (>20 mm)	2	1

Heterotopik gastrik mukoza saptanan 30 olgunun 14'ünde biyopsi alınabildi. Diğer olgularda yama alanların çok küçük olmasından ve aşırı uyarılan öğürme refleksi nedeni ile biyopsi alımı başarısız oldu. Biyopsi örnekleri HGM ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil- 4. 2). Hiçbir hastada intestinal metaplazi ve *H pylori* saptanmadı.



Şekil- 4. 2. Mikroskopik İncelemede Özofagusa Ait Çok Katlı Yassı Epitel Dokusunun Hemen Yanında Heterotopik Gastrik Mukoza'ya Ait Glandüler Doku İzlenmektedir. (H&E. X100)

### 4. 3. Hastaların Belirtileri

Çalışma grubundaki 30 hastanın her biri  $\geq 3$  aydır devam eden belirtilerden yakınmakta idi: Disfaji (%30), globus histerikus (% 40), ağza acı su gelmesi (%60), kronik öksürük (%26), kısık ses (%10), ağız kokusu (%40), boğazı temizleme hissi (%53), >6 ay devam eden boğaz ağrısı (%20), horlama (%40), dilde yanma (%16), gece apneleri (%0), sabah ses kısıklığı (%33) (Tablo- 4. 4).

Reflü semptomu olan HGM'li olgularda disfaji (%44.4'e karşılık %8.3;  $p=0.04$ ), boğaz ağrısı (%33.3'e karşılık 0;  $p=0.031$ ) ve sabah ses kısıklığı (%50'ye karşılı %8.3;  $p=0.021$ ) anlamlı derecede daha fazla idi (Tablo– 4.5).

Tablo – 4. 4. Heterotopik Gastrik Mukoza'lı Hastaların Belirtileri

(Aynı hastada birden fazla belirti olabilir)

	HGM 'li hastalar (n=30)
Semptomlar	
Disfaji	9 (%30)
Globus	12 (%40)
Oksuruk	8 (%26)
Ses kısıklığı	3 (%10)
Ağız kokusu	12 (%40)
Boğaz temizleme	16 (%53)
Boğaz ağrısı	6 (%20)
Horlama	12 (%40)
Dilde yanma	5 (%16)
Sabah ses kısıklığı	10 (%33)



Tablo- 4. 5. Reflü Belirtisi Olan ve Olmayan HGM'li Hastalarda Belirtiler

	HGM (+)		P
	Reflü Belirti (+) (n=18)	Reflü Belirti (-) (n=12)	
Semptomlar			
Disfaji	8 (%44.4)	1 (%8.3)	<b>0.040</b>
Globus	9 (%50)	3 (%25)	0.162
Öksürük	6 (%33.3)	2 (%16.7)	0.282
Ses kısıklığı	3 (%16.7)	0	0.201
Ağız kokusu	8 (%44.4)	4 (%33.3)	0.412
Boğaz temizleme	12 (%66.7)	4 (%33.3)	0.078
Boğaz ağrısı	6 (%33.3)	0	<b>0.031</b>
Horlama	6 (%33.3)	6 (%50)	0.296
Dilde yanma	4 (%22.2)	1 (%8.3)	0.318
Sabah ses kısıklığı	9 (%50)	1 (%8.3)	<b>0.021</b>

#### 4. 4. Laringoskopik Bulgular

Laringoskopik muayene 17 hastada yapılabildi. On yedi hastanın 15'inde posteriyor larenjit bulguları gösterildi. <sup>48</sup> Bulgular: İnteraritenoid hiperemi (%41), interaritenoid ödem (%47), keratötik leyonlar (%5), interaritenoid bölge epitel hiperplazisi (pakidermi) (%58). Reflü belirtisi olan ve olmayan gruplar arasında posteriyor larenjit varlığı arasında fark yoktu (p=0.485).

#### 4. 5. Manometrik İnceleme

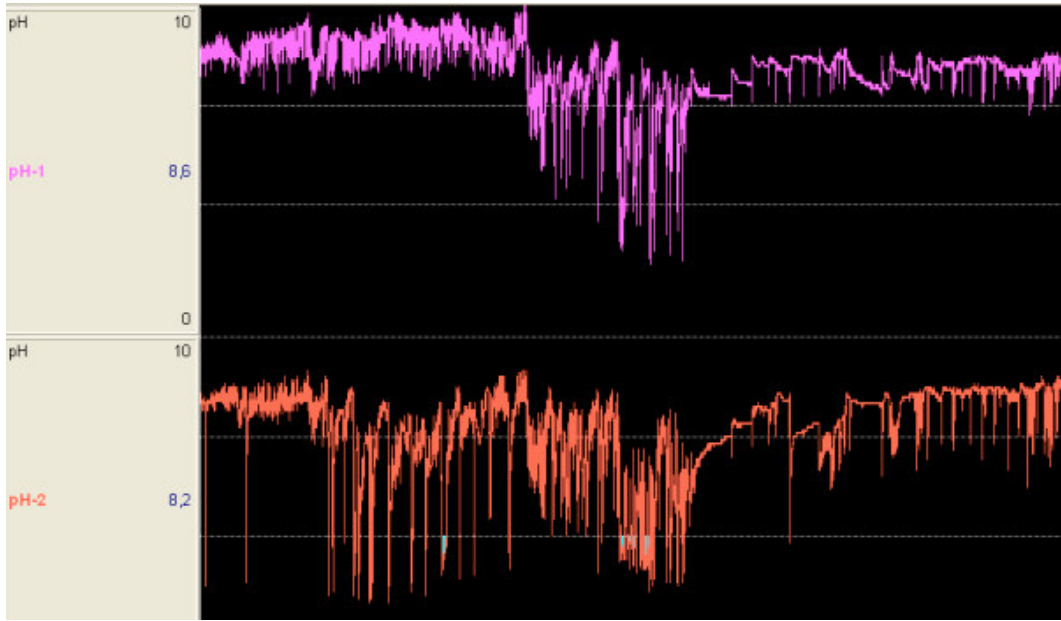
Manometrik incelemede hiçbir hastada özofagus gövde motilite bozukluğu saptanmazken, AÖS gevşeme (%) ve Komplet gevşeme reflü belirtisi olmayan grupta daha düşük bulunmuştur (Tablo- 4. 6).

Tablo- 4. 6. Heterotopik Gastrik Mukoza (+) Reflü Belirtisi Olan ve Olmayan Hastalarda Özofagus Manometre Sonuçları

		HGM (+)		
		Reflü (+)	Reflü (-)	<i>p</i>
		n=18	n=12	
AÖS	AÖS basıncı	20.83±16.17	18.33±12.46	0.391
	AÖS gevşeme (%)	94.72±4.66	88.16±14.33	0.001
	AÖS gevşeme süresi (sn)	5.90±1.07	6.20±1.23	0.336
	Komplet gevşeme	93.94±9.39	74.91±34.91	0.000
	İnkompert gevşeme	4.77±7.52	24.08±32.67	0.000
	Özofagus gövdesi	Gövde kasılma amplitüdü	62.94±22.84	70.16±30.56
	Zirve hız (sn)	2.70±2.14	3.00±1.14	0.261
	Peristaltik kasılma (%)	94.50±11.97	98.00±4.74	0.044
	Eş zamanlı kasılma (%)	4.38±9.18	2.00±4.74	0.073

#### 4. 6. 24 Saatlik Özofageal pH- metre

Heterotopik gastrik mukoza tespit edilen 30 hastaya 24 saat pH ölçümü uygulandı. Reflü belirtisi olan (18 hasta) ve reflü belirtisi olmayan (12 hasta) HGM'li hastaların üst proptan elde edilen parametreleri analiz edilerek karşılaştırıldı. Reflü semptomlarına sahip gruptan 3 hastada proksimal pH probunda anormal değerler elde edildi (%16). Bu hastalarda aynı zamanda distal probtan da patolojik düzeyde asit reflü parametreleri elde edilmiştir (Şekil- 4. 3).



Şekil- 4. 3. Heterotopik Gastrik Mukoza'lı Bir Hastamızın pH Metre Kaydı (Hem Üst Hem de Alt Propta Aynı Anda Reflü Atağı İzlenmektedir)

Her iki grup için, pH metre sonuçları tabloda verilmiştir. (Tablo- 4. 7) Reflü semptomu olan hastalarda 5 dakikadan uzun reflü sayısı reflü semptomu olmayan gruba göre anlamlı derecede uzundu ( $p=0.041$ ). Reflü atak sayıları her iki grupta benzerdi.

Olguların 4'ünde distal propta patolojik düzeyde asit reflüsü bulguları saptandı. Bu 4 olgunun 3 ünde aynı zamanda proksimalde patolojik düzeyde asit reflüsü (pH'nın 4 ün altında olduğu zamanın total zamanın %1'inden fazla olması kriterine dayanarak <sup>46</sup>) bulgusu mevcuttu (1. olgu üst prob: %4.7 alt:%17.1; 2. vaka üst: %1.4, alt:%8.2; 3. vaka üst:%2.8 alt: %4.8 ve 4. vaka üst: %0.2 alt: %8.1). Semptom sorgulamasında 1 hastada globus hissi, 2 hastada boğazda yanma, 3 hastada ağza

acı su yakınması, 1 hastada kronik öksürük, 1 hastada boğazı temizleme hissi, 1 hastada boğaz ağrısı ve 1 hastada horlama mevcuttu. Olgular tek tek 24 saatlik pH profillerine bakarak değerlendirildiğinde, hiçbir hastada proksimalde, distalden bağımsız asit reflü atağı saptanmadı.

Patolojik distal reflüyü gösteren DeMeester skoru 30 hastadan 6'sında anormaldi (%20). Vakalardan 3'ü reflü semtomu olan gruptan, diğer 3'ü ise reflü belirtisi olmayan gruptan idi.

Tablo- 4. 7. Heterotopik Gastrik Mukoza (+) Reflü Belirtisi Olan ve Olmayan Hastalarda pH-Metre Sonuçları

		HGM (+)		
		Reflü (+)	Reflü (-)	<i>P</i>
		n=18	n=12	
pH metre Üst Özofagus	Total reflü zamanı	0.57±1.23	1.24±3.37	0.144
	>5dak reflü sayısı	0.38±0.97	0.09±0.30	<b>0.041</b>
	Reflü sayısı	3.84±5.50	7.35±9.91	0.375
	En uzun reflü süresi	3.02±6.81	1.81±2.50	0.132
	DeMeester Skoru	2.97±6.15	1.59±2.02	0.075
pH metre Alt Özofagus	Total reflü zamanı	2.10±4.03	2.69±3.08	0.927
	>5dak reflü sayısı	0.56±1.65	1.18±2.18	0.232
	Reflü sayısı	22.43±25.62	35.68±35.17	0.101
	En uzun reflü süresi	8.03±17.09	5.54±5.90	0.253
	DeMeester Skoru	8.55±15.69	9.79±11.52	0.920

Globus semptomları varlığına hastalar 2 gruba ayrıldı ve üst probtan elde edilen parametreleri analiz edilerek karşılaştırıldı. İki grup arasında üst prob pH metre sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo- 4. 8).

Tablo 4. 8. Heterotopik Gastrik Mukoza (+) Globus Belirtisi Olan ve Olmayan Hastalarda pH-Metre Sonuçları

HGM (+)			
pH metre	Globus (+)	Globus (-)	<i>P</i>
Üst Prob	n=12	n=18	
Total reflü zamanı	7. 25±3. 17	12. 06±6. 30	0. 068
>5dak reflü sayısı	1. 08±3. 42	0. 67±1. 20	0. 707
Reflü sayısı	2. 20±4. 61	6. 99±8. 44	0. 068
En uzun reflü süresi	1. 01±2. 38	3. 51±6. 69	0. 122

## 5. TARTIŞMA

Servikal özofagusta HGM'nin varlığı 1805 yılından beri bilinmektedir. Heterotopik gastrik mukoza gelişimi için kabul edilen görüş tamamlanmamış özofageal epitelizasyon sonucu oluşan konjenital bir durum olduğudur. Embriyojenik gelişme sürecinde embriyo 130 mm olana kadar tüm özofagus mukozası çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Bu zamandan sonra orta özofagusta çok katlı epitel yama alanı gelişir. Bu alan, tüm özofagus mukozası çok katlı epitel ile döşenene kadar kaudal ve sefalik alana doğru yayılır. Bu işlem en son servikal özofagusta tamamlanır. Üst özofagusta gastrik epitel yama alanının bu yayılım anında sefalik fazda oluşan yetersizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>6</sup>

Heterotopik gastrik mukoza, genellikle üst özofagus sfinkterinin hemen altında yer alan, endoskopik incelemede 0.5- 2cm boyutlarında sarımsı pembe renkte, kadifemsi, yuvarlak ve etrafında ki soluk çok katlı hücreli mukozadan keskin bir sınırla ayrılan renkli adacıklardır. Değişik endoskopik çalışmalarda sıklık %1.1 den %10'a kadar değişen farklı oranlarda bildirilmektedir.<sup>6, 10, 8</sup>

Heterotopik gastrik mukoza sıklığı yüksek olmasına rağmen günlük pratikte oldukça az rapor edilmektedir. Bu, farklı 2 neden ile açıklanabilir. Birinci neden üst özofagus sfinkterine yakın olan bu alanın incelenmesinin teknik açıdan zorluğudur. Bu alanın endoskopik muayenesi esnasında kusma reaksiyonu uyarılarak iyi görüntü alınmasını engeller. Bu alanda devam eden bazal tonik kasılmalar aynı anda tüm özofagus duvar alanını değerlendirmeye engel olur. HGM saptamak için uygun sedasyon, yüksek çözünürlü endoskop ve endoskopistin aktif olarak bu lezyonu arıyor olması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda 30 hastamızın sadece 14'ünde abartılmış öğürme refleksi nedeni ile yama alanından uygun biyopsi alabildik.

Heterotopik gastrik mukoza tanısının klinik pratikte atlanmasındaki ikinci önemli faktör ise klinik ilginin az olmasından kaynaklanmaktadır. Konu tartışmalı olup bildirilen görüşler birbirinden farklıdır. Kimi araştırmacılar HGM'leri üst özofagus belirtilerinin nedeni olarak tanımlarken, diğer araştırmacılar hastalarındaki lezyonların varlığı ya da yokluğu ile belirti arası ilişki saptayamamışlardır. Bununla birlikte literatürde HGM'nin önemli komplikasyonlarla ilişkisini gösterir birçok yayına rastlanılmaktadır.<sup>3, 16, 26, 32</sup>

Heterotopik gastrik mukozanın klinik belirti vermesi veya bölgesel komplikasyonlara yol açmasının fizyopatolojik mekanizması ektopik gastrik mukozadaki gastrik pariyetal hücrelerin etkin miktarda asit üretebilme ve salgılayabilme yeteneği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. İleri sürülen mekanizmalar asid salınımı ile uyarılan krikofarengal spazm ve asid uyarımı sonucu artmış üst özofagus sfinkter tonusudur.<sup>29</sup> Bu lezyonların asid salgılayabilme yeteneği farklı araştırmacılar tarafından daha önce gösterilmiştir.

Jabbari ve ark. 5 hastada 10 µ/kg intravenöz pentagastrin uygulamasından 30 dakika sonrası pH ölçümü yapmışlardır. Büyük yamaya sahip (3cm) 2 olgunun HGM alanında pH'nın azaldığını saptamışlardır. Küçük çaplı HGM olan diğer 3 olguda ise bu azalmayı saptayamamışlardır. Hastalarının tamamının ektopik gastrik mukozası pariyetal hücrelerden oluşmaktadır.<sup>22</sup>

Diğer bir çalışmada Hamilton ve ark. HGM'li 4 hastaya Pentagastrin uygulaması sonrası yama alanına %1 kongo kırmızı solusyonu uygulamışlardır. Heterotopik gastrik mukoza alanındaki siyah renk değişimini pH'nın <4. 5 olduğunun kanıtı olarak kabul etmişlerdir. Semptomatik olgular simetidin ile tedavi edilmiş ve yakınmalarında gerileme olduğu kaydedilmiştir. Tedavi kesilmesi ile disfaji semptomu da her 3 hastalarında tekrar oluşmuştur.<sup>28</sup>

Nakjima ve ark. Tetragastrin infüzyonu takiben endoskopi ucuna yerleştirdikleri sensör yardımı ile 5 hastada HGM alanında ki pH'yı ölçmüşlerdir. Beş hastanın 3'ünde lezyon alanındaki pH'da azalma saptanmıştır. Asid sekresyonu daha sonra Kongo kırmızı solusyonu ile de doğrulanmıştır.<sup>29</sup> Bununla birlikte tüm bu çalışmalarda hasta sayısı çok azdır ve düşük duyarlılıkta teknikler kullanılmıştır. Daha ötesi asid sekresyonu gastrin analogları ile uyarılmıştır.

Galan ve ark. bu lezyonlardan asid salınımını 24-saat özefageal pH metre ile göstermeye çalışan ilk araştırmacılarıdır.<sup>24</sup> Uyarım yapmaksızın HGM'nin asid salgılama yeteneğini göstermişlerdir. Buna ek olarak HGM asid salınımı ile hasta semptomlarının birbiri ile ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Nitekim proton pompa inhibitörleri tedavisi sonrası semptomlar belirgin olarak gerilemiş, tedavi esnası yapılan kontrol pH metre monitörizasyonunda asid salınımının kesildiğini doğrulamışlardır.<sup>24</sup> Bu çalışmada hastalardaki öksürük ve boğaz ağrısı semptomu da belirgin olarak gerilemiştir. Bu sonuç asid reflüsünün özofagus dışı belirtilerinin HGM ilişkili olabileceği tartışmalarını da başlatmıştır. Benzer sonuçlar farklı araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir.<sup>49, 50</sup>

Bizim çalışmamızda ise HGM'nin asit salınımını üzerine olası etkisini incelemek üzere HGM saptanan olgulara reflü semptomlarının varlığı sorgulandı ve tüm hastalara 24 saat pH metre uygulandı. Reflü yakınması olan 18 hastadan 7'sine küçük çaplı ve 9'unda orta çaplı HGM mevcuttu. Yine bu grupta hastaların 8'inde disfaji, 6'sında boğaz ağrısı ve 9'unda sabah ses kısıklığı yakınması eşlik ediyordu. Otuz hastanın 4'ünde distal pH ölçümünde asit reflü bulguları saptandı. Bu 4 olgunun 3 ünde proksimalde asit reflüsü bulgusu mevcuttu. Proksimalde asit reflüsü saptanan 3 vakanın HGM'si orta çapta (10-19 mm) iken saptanmayan vakanın HGM'si küçük çap (<10mm) idi. Semptom sorgulamasında 1 hastada globus hissi, 2 hastada boğazda yanma, 3 hastada ağza acı su yakınması, 1 hastada öksürük, 1 hastada boğazı temizleme hissi, 1 hastada boğaz ağrısı ve 1 hastada horlama mevcuttu. Olgular yazılım programından elde edilen asit reflü parametrelerinden elde edilen verilerden bağımsız olarak tek tek değerlendirildiğinde, hiçbir olguda distalde asit reflüsü görülmeden, proksimal bölgede asit reflü atağı saptanamadı. Bu durum, olgularımızdaki inlet patch'den asit salgısı olmadığını göstermektedir. Üç olguda ise proksimal bölgede saptanan asit reflü ataklarının, distal bölgeden kaynaklanan asit reflüsünün yansıması olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan 24 saatlik pH metre çalışmasında reflü yakınması olan hastaların 5 dakikadan uzun reflü sayısının reflü yakınması olmayan gruba göre daha fazla olduğu gözlemlendi ( $0.38 \pm 0.97$  vs  $0.09 \pm 0.30$ ,  $p=0.041$ ). Ancak klasik olarak reflü hastalığı tanısında kullanılan parametrelerden birisi olan, reflü zamanının total zamana oranına bakıldığı zaman (<%1), reflü olmayan hastalarda beklenen zamandan daha fazla bir oranda asit reflüsü olduğu görülmektedir ( $0.57 \pm 1.23$  vs  $1.24 \pm 3.37$   $p=0.144$ ). Aynı durum distal probtan elde edilen verilerde de gözlenmektedir ( $2.10 \pm 4.03$  vs  $2.69 \pm 3.08$   $p=0.927$ ). Bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, reflü semptomu olan hastalarda asit reflü parametrelerinin normale yakın bulunması, bu hastalarda aşırı duyarlı özofagus bulunabileceğini düşündürmektedir.

Reflü atak sayıları iki grup arasında benzer olup bunlar proksimal reflü epizodu tarzında değildi. Olasılıkla orta ve küçük çaplı HGM'ler asid salgılayabilme özelliğine sahiptirler, ancak HGM'de ki küçük hacimli pariyetal hücre kitlelerinin mide ile karşılaştırıldığında ki kısa zaman diliminde düşük asid salınım kapasitesi ile salgıladıkları asid miktarı ambulatuvar pH metre ile tespit edilebilir ölçüde değildir. Belki de gastrin analogları ile asid uyarımı küçük yamalarda da asid salınımın



gösterilmesini sağlayabilecekti. <sup>29</sup> Yine üst özofagusta inlet patch'den asit salgısı saptamamızın nedeni kronik intermittan asid salınımı vakalarında intraözofageal pH ölçümünün düşük duyarlılığına bağlı olmuş olabilir. Laringofarengeal reflü (LPR) teşhisinde geleneksel olarak altın standart olarak kabul edilen rutin özofageal pH ölçümü hastaların %50'sinden fazlasında yanlış negatiflik ile sonuçlanmaktadır. <sup>51</sup> Vaezi ve ark. bu testin proksimal özofagus asid reflüsü saptamada özgüllüğünü %91, duyarlılığını %55 olarak saptamışlardır. <sup>52</sup> Ayrıca son zamanlarda 24 saat yerine, 48 saatlik pH ölçümlerinin asit reflüsünü saptamada daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. <sup>53</sup>

Baudet ve ark. 20 HGM'li hastada gerçekleştirdikleri pH-metre çalışmasında hastalarının büyük bir kısmında asid salınımını gösterememişlerdir. Bu sonucu hastalarının büyük bir kısmının küçük çapta HGM içermesine bağlamışlardır. Nitekim asid salınımı saptadıkları hastalar çok sayıda ya da geniş çaplı HGM alanına sahip hastalardır. <sup>23</sup> Farklı bir çalışma Meining ve ark tarafından yapılmış ve endoskopik saptadıkları globus yakınmalı 10 HGM'li hastalarına yama alanına argon plazma koagülasyon (APC) uygulamışlardır. Heterotopik gastrik mukozanın APC ile tama yakın yok edilmesi globus ve boğaz ağrısı yakınmalarını anlamlı oranda azalttığını saptamışlardır. Bilindiği üzere globus semptomu geniş olarak psikojenik problem olarak düşünülmeyle birlikte son zamanlarda gastroözofageal reflünün atipik semptomu olarak kabul edilmektedir. Proksimal özofagustan fizyolojik olmayan seviyede asid üretimi ve asid regürjitasyonu globusun olası nedeni olabilir. Mevcut çalışmalar HGM'den asid salınımının kanıtıdır. <sup>47, 54</sup> Yapılan çalışmalarda proksimal özofagusta anormal yerleşimli asid sekrete eden gastrik mukozanın supraözofageal belirtiler üzerinde ki etkisine odaklanılmıştır. Bizim çalışmamızda globus yakınması olan ve olmayan hasta grupları birbiri ile karşılaştırıldıklarında üst özofagus pH metre parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Asit üreten, fonksiyonel olarak aktif HGM yamalarında belirti oluşturma yeteneği HGM çapı ile ilişkilidir. Poyrazoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada disfaji ile HGM boyutu arasında ilişki saptanmıştır. Bu desteklemektedir ki semptom varlığı sadece HGM varlığı ile değil aynı zamanda pariyetal hücre miktarı ile de ilişkilidir. <sup>11</sup>

Galan ve ark. yaptıkları çalışmada yama alanında ki pH'nın 4'ün altında olduğunu ve bunun distal asid üretimi ile ilişkili olmadığını çünkü proksimal asid salınımının sadece ayakta pozisyonunda gerçekleştiğini gösterdiler. Proksimal özofagustaki asid salınımının neden distal özofagusu mukozasını etkilemediğini ise

tükürük salgısının küçük hacimli nötralizen etkisi ile olduğu savını ileri sürmüşlerdir. Daha ötesi nokturnal asid salınımından sorumlu histamin ilişkili salınım biçiminden ziyade yemek ilişkili salınım biçimi olduğu çalışmalar ile ortaya konmuştur.<sup>24</sup>

Heterotopik gastrik mukozadan salınan asid olasılıkla distal özofagusu etkilemekten ziyade üst özofagusu etkilemekte ve bu bölge ile ilgili semptomlara (disfaji, ses kısıklığı, boğaz ağrısı,... ) yol açıyor görülmektedir. Yukarda da belirtildiği gibi distal özofagusa olabilecek zararlı etkisi muhtemelen tükürük salgısı ile nötralize olmaktadır. Ancak üst özofagusa olan yakınlığı bu etkiyi muhtemelen etkisiz bırakmaktadır.

Klinik çalışmalar LPR'li hasta grubunda dikkate değer oranında GÖR belirti ve/veya bulgularını göstermediklerine işaret etmektedir. Öyleyse üst özofagusta üretilen asid salınımının LPR den sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Servikal özofagusta HGM asid salgılayabilme yeteneğine bağlı olarak, bu senaryoda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Akbayır ve ark. posterior larenjitli hasta grubunda HGM taradıklarında HGM sıklığının %11.4'e çıktığını izlemişlerdir. Bu bulgu HGM'nin laringofarengeal reflü patogenezi desteklemekte ancak bu araştırmacılar da izole proksimal reflü saptayamamışlardır.<sup>55</sup> Araştırmamıza katılan 30 HGM'li vakadan 17'sine laringoskopik muayene yaptırılabilir. Olguların 15'inde LPR destekleyen bulgular mevcuttu. Ancak reflü belirtisi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Reflü ile inlet patch arası olası ilişkiyi göstermek için Chould ve ark. sundukları 2 farklı çalışmada akalazyalı hastalarda motilite bozukluğu olmayan hasta grubuna göre HGM sıklığının belirgin derecede az olduğunu saptamışlardır.<sup>56</sup>

Çalışmamızda HGM saptanan hiçbir hastada özofagus gövdesinde motor fonksiyon bozukluğu saptanmadı. Alt özofagus sfinkteri motor fonksiyon parametreleri incelendiğinde, parametreler tüm grup için normal sınırlarda olmakla birlikte, reflü yakınmaları olmayan grupta relaksasyon parametrelerinde düşüklük olduğu görülmektedir. İlave olarak hastalarımızı Von Rahden ve ark. önerdikleri klinikopatolojik sınıflandırmaya göre sınıflandırdık.<sup>6</sup> Bu sınıflandırmaya göre hastalarımızın 5'i asemptomatik olup HGM tip I, diğer 25 hastamız ise disfaji, odinofaji veya ekstraözofageal belirtiler ile semptomatik olan ancak morfolojik değişimi mevcut olmayan bireyler olup HGM II idi. Hastalarımız arasında morfolojik değişimli HGM III, displazili HGM IV ve makroskobik veya mikroskobik malignite kriteri saptanmadı.

Sonuç olarak HGM proksimal özofagusta nadir olmayan bir anomalidir. Heterotopik gastrik mukozalı birçok hastada semptomatik bir ilerleme gözlenmez. Yine asid salgılayabilme özelliklerine bağlı olarak bazen disfaji, odinofaji veya laryngoözefageal belirtilere yol açabileceği bildirilmiştir. Açıklanamayan disfaji, boğaz ağrısı, sabah ses kısıklığı gibi belirtileri mevcut hastalarda HGM varlığı araştırılmalıdır. Heterotopik gastrik mukozanın içerdiği pariyetal hücrelere bağlı olarak asid salgılayabildiği ve kronik peptik özofajit, web, darlık, ülserasyon ve perforasyon, özofagotrakeal fistül ve hatta adenokarsinoma gibi önemli özofageal komplikasyonlara yol açabileceğine ait araştırmalar mevcut olmakla birlikte, bizim olgularımızda HGM'nin asit sekresyonuna ait bir kanıt saptayamadık. Olgularımızın çoğunda çeşitli belirtiler olmasına karşın, asit reflü parametrelerinde bozukluk olmaması, HGM ile bu semptomlar ve reflü hastalığı arasında ilişki kurmayı güçleştirmektedir.

Servikal özofagusta klasik HGM yama alanı görüldüğünde, hastalığın iyi huylu doğal seyri de göz önüne alındığında, biyopsi almak her zaman gerekemeyebilir. Her ne kadar HGM de malign dönüşüm olgu sunumları şeklinde bildirilmişse de, bu durum nadir olup, disfaji yakınması ön planda olan hastalarda klasik endoskopik görünümünden farklı bir görünüm saptanması halinde biyopsi alınmalıdır.

## SONUÇ

- Çalışma Nisan 2006- Nisan 2007 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında gerçekleştirildi.
- 24 saat pH metre ölçümü yapılan 14'ü erkek ve 16'sı kadın olmak üzere 30 HGM 'li hasta çalışmaya alınmıştır.
- Reflü belirti varlığına göre (retrosternal yanma, ağza acı su gelmesi) hastalar reflü pozitif (18 hasta) ve reflü negatif (12 hasta) 2 grupta değerlendirildi.
- Gözlenen HGM yamalarının sayısı ve çap dağılımları gruplar arasında benzer özelliklerde idi.
- Heterotopik gastrik mukoza saptanan 30 olgunun 14'ünde biyopsi alınabildi. Biyopsi örneklerinde intestinal metaplazi ve *Helikobakter pylori* bildirilmedi.
- Semptom sorgulamalarında reflü semptomu olan HGM 'li olgularda disfaji ( $p=0.04$ ), boğaz ağrısı ( $p=0.031$ ) ve sabah ses kısıklığı ( $p=0.021$ ) anlamlı derecede daha fazla idi.
- Laringoskopik muayene 17 hastada yapılabildi. Gruplar arası posteriyor larenjit varlığı açısından fark yoktu. ( $p=0.485$ )
- Manometrik incelemede hiçbir hastada özofagus gövdesinde motilite bozukluğu saptanmazken, AÖS relaksasyon (%), ve komplet relaksasyon (%), reflü semptomu olan grupta bozuk olarak değerlendirildi.
- Olguların 4'ünde distal pH metrede asit reflü bulguları saptandı. Bu 4 olgunun 3 ünde proksimalde asit reflüsü bulgusu mevcuttu. Hiçbir hastada proksimalde, distalden bağımsız asit reflü atağı saptanmadı.
- Proksimal reflü atağı hastalarımızda saptayamamış olmamızın nedeni;
  - Hastalarımızın HGM yamalarının ağırlıklı olarak küçük ve orta çaplı olması,
  - Kronik intermittan asid salınımı vakalarında intraözefageal pH ölçümünün düşük duyarlılığına bağlı olmuş olabilir.
- Bu sonuçlar ışığında HGM'li bu hastalarda görülen çeşitli belirtiler ve gastroözefageal reflü arasında ilişki kurmak güçtür.

Çalışma sonucuna göre önerilerimiz;

- Heterotopik gastrik mukoza proksimal özofagusta nadir olmayan bir anomalidir. Heterotopik gastrik mukoza mevcut birçok hastada semptomatik bir ilerleme gözlenmese de HGM içerdiği pariyetal hücre içeriklerine bağlı olarak asid salabilmekte ve bu özelliğine bağlı olarak belirti oluşturabilmekte, bölgesel komplikasyonlara yol açabilmektedir.
- Açıklanamayan disfaji, boğaz ağrısı, sabah ses kısıklığı belirtileri olan hastalarda üst endoskopi ile HGM varlığı aranmalıdır.
- Servikal özofagusta HGM yama alanı görüldüğünde biyopsi almak zorunlu değildir. Her ne kadar HGM de malign dönüşüm nadir olsa da metaplazi olan hastalarda beklenebilir.

## ÖZET

### SERVİKAL ÖZOFAGUSTA HETEROTOPIK GASTRİK MUKOZA “İNLET PATCH”: KLİNİK, MANOMETRİK ve pH’ metrik ÖZELLİKLER

**Giriş:** Heterotopik gastrik mukoza (HGM), proksimal özofagusta yer alan sarımsı pembe renkte, çevre mukozadan keskin bir sınırla ayrılan renkli adacıklardır.

**Amaç:** Heterotopik gastrik mukoza saptadığımız hastaların klinik özelliklerini, özofagus motor fonksiyonlarını ve pH profillerini araştırmak ve HGM’nin bu parametreler üzerine olan olası etkilerini saptamaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Heterotopik gastrik mukoza saptanan 30 hasta çalışmaya alındı. Hastalar reflü belirti sorgulamasına göre reflü pozitif ve reflü negatif 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalara özofagus manometre testi ve çift kanal pH probu ile 24 saat ambulatuvar pH ölçümü uygulandı.

**Bulgular:** Otuz servikal HGM’li hasta reflü belirti sorgulamasına göre 18 (%60)’i reflü pozitif ve 12 (%40)’si reflü negatif olarak değerlendirildi. Hastaların belirti sorgulamalarında: Disfaji (%30), globus histerikus (%40), ağza acı su gelmesi (%60), kronik öksürük (%26), kısık ses (%10), ağız kokusu (%40), boğazı temizleme hissi (%53), >6 ay devam eden boğaz ağrısı (%20), horlama (%40), dilde yanma (%16), gece apneleri (%0), sabah ses kısıklığı (%33) oranlarında saptandı. Reflü semptomu olan HGM’li vakalarda disfaji (%44.4’e karşılık %8.3; p=0.04), boğaz ağrısı (%33.3’e karşılık 0; p=0.031) ve sabah ses kısıklığı (%50’ye karşılık %8.3; p=0.021) mevcuttu. Olguların 4’ünde distal pH metrede asit reflü bulguları saptandı. Bu 4 olgunun 3 ünde proksimalde asit reflüsü bulgusu mevcuttu. Hiçbir hastada proksimalde, distalden bağımsız asit reflü atağı saptanmadı. Hiçbir hastada özofagus motor fonksiyon bozukluğu izlenmedi.

**Sonuç:** Heterotopik gastrik mukoza birçok olguda gastroözofageal reflü hastalığının supraözofageal bulguları ile ortaya çıkabilmektedir. Heterotopik gastrik mukozanın salgıladığı az miktardaki asidin reflü semptomları üzerinde katkısı yoktur. Heterotopik gastrik mukoza özofagusda motor fonksiyon ve asit reflü parametreleri bozukluğuna yol açmayan iyi huylu bir lezyondur.

**Anahtar kelimeler:** Servikal inlet patch, gastro özofageal reflü, pH ölçümü, Özofagus manometri

## SUMMARY

### **HETEROTOPIC GASTRIC MUCOSA IN THE CERVICAL OESOPHAGUS “INLET PATCH”: CLINIC, MANOMETRIC and pH METRIC CHARACTERISTICS**

**Background:** Heterotopic gastric mucosa (HGM) in proximal oesophagus is yellowish-pink mucosal islands separated from normal mucosa with a sharp border.

**Aim:** To determine clinical characteristics, oesophageal motor functions and pH profiles of the patients with HGM and to evaluate the possible effect of HGM on these entities.

**Material and Methods:** Thirty patients with HGM were included in this study. Patients were divided in to 2 groups according to the reflux symptom scoring: reflux positive and reflux negative. Oesophagus manometry and 24-h double- channel pH metry were performed to all patients.

**Results:** Eighteen (60%) and 12 (40%) patients were reflux positive and negative, respectively. According to the reflux symptom scoring, symptoms in HGM patients were as follows: dysphagia (30%), globus sensation (40%), regurgitation (60%), chronic cough (26%), hoarseness (10%), halitosis (40%), throat clearing (53%), sore throat >6 month (20%), snore (40%), glossodynia (16%), nocturnal apne (0%), morning hoarseness (33%). Statistical significance was found in HGM cases with reflux symptom about dysphagia (44.4 vs. 8.3;  $p=0.04$ ), sore throat (33.3 vs. 0;  $p=0.031$ ) and morning hoarseness (50 vs. 8.3;  $p=0.021$ ). Acid reflux findings were determined with distal pH metry in 4 patients. In 3 of these cases showed abnormal proximal acid reflux. None of these reflux episodes were in the form of isolated proximal reflux. None of the patients showed oesophageal motor dysfunction.

**Conclusion:** In general HGM can be presented as supraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. Low acid secretion of HGM had no contributor effect on reflux symptoms. We believe that HGM in oesophagus is a benign lesion having no distribution effect on oesophagus motor function and acid reflux parameters.

**Key words:** Heterotopic gastric mucosa, gastroesophageal reflux, pH-monitoring, oesophagus manometry

# RESİMLEMELER LİSTESİ

Sayfa No

## RESİMLER DİZİNİ

Şekil- 4.1. Üst Özofagus Sfinkterinin Hemen Altında Yaklaşık 2.5x2.5 ve 2.5x1.5 cm Çapında Heterotopik Gastrik Mukoza'ların Endoskopik Görünümleri	16
Şekil- 4.2. Mikroskopik İncelemede Özofagusa Ait Çok Katlı Yassı Epitel Dokusunun Hemen Yanında Heterotopik Gastrik Mukoza'ya Ait Glandüler Doku İzlenmektedir. (H&E. x100)	17
Şekil- 4.3. Heterotopik Gastrik Mukoza'lı Bir Hastamızın pH Kaydı (Hem Üst Hem de Alt Probda Aynı Anda Reflü Atağı İzlenmektedir)	22

## TABLolar DİZİNİ

Tablo- 2.1. Özofageal Heterotopik Gastrik Mukoza'da Önerilen Yeni Klinikopatolojik Sınıflandırma	7
Tablo- 4.1. Heterotopik Gastrik Mukoza Bulunan Hastaların Demografik Özellikleri Ve Endoskopik Bulguları	14
Tablo- 4.2. Reflü Belirtisi Olan ve Olmayan Heterotopik Gastrik Mukoza'lı Hastaların Demografik Ve Endoskopik Bulgular Açısından Karşılaştırılması.	15
Tablo- 4.3. Reflü Belirtisi Olan ve Olmayan Hastaların HGM Boyutları	17
Tablo- 4.4. Heterotopik Gastrik Mukoza'lı Hastaların Belirtileri	18
Tablo- 4.5. Reflü Belirtisi Olan ve Olmayan HGM'li Hastalarda Belirtiler	19
Tablo- 4.6. Heterotopik Gastrik Mukoza (+) Reflü Belirtisi Olan ve Olmayan Hastalarda Özofagus Manometre Sonuçları	20
Tablo- 4.7. Heterotopik Gastrik Mukoza (+) Reflü Belirtisi Olan ve Olmayan Hastalarda pH-Metre Sonuçları	22
Tablo 4.8. Heterotopik Gastrik Mukoza (+) Globus Belirtisi Olan ve Olmayan Hastalarda pH-Metre Sonuçları	23



## **ÖZGEÇMİŞ**

1974 yılı Hollanda doğumluyum. İlkokulu Hollanda, Ortaokulu Haznedar ortaokulu, Liseyi Bahçelievler lisesinde tamamladım. Tıp eğitimime 1992 yılında Trakya Üniversitesi tıp fakültesinde başladım. 1999- 2004 yılları arasında İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimi Düzce tıp fakültesinde tamamladım. Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimime 2004 yılında Düzce Tıp fakültesinde başladım.

Uzmanlık eğitimim boyunca uluslar arası dergilerde yayınlanmış 4, ulusal dergilerde yayınlanmış 6, uluslar arası kongrelerde sunulmuş 1 ve ulusal kongrelerde sunulmuş 34 adet bildiri özeti hazırlanmasında katkılarda bulundum. Eğitimim süresince gastroentero- hepatoloji konusunda çeşitli bilimsel toplantılara katıldım.

## KAYNAKLAR

---

- 1 Drennen KC, Myers EN. Heterotopic gastrointestinal mucosa of the oral cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118: 99–101.
- 2 Mann NS, Mann SK, Rachut E. Heterotopic gastric tissue in the duodenal bulb. *J Clinic Gastroenterol* 2000; 30: 303–6.
- 3 Caruso ML, Marzullo F. Jejunal adenocarcinoma in congenital heterotopic gastric mucosa. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 92- 4.
- 4 Xeropotamos N, Skopelitou AS, Batsis C, Kappas AM. Heterotopic gastric mucosa together with intestinal metaplasia and moderate dysplasia in the gall bladder: Report of two clinically unusual cases with literature review. *Gut* 2001; 48: 719- 23.
- 5 Vieth M, Kushima R, de Jonge JP, Borchard F, Oellig F, Stolte M. Adenoma with gastric differentiation (so-called pyloric gland adenoma) in a heterotopic gastric corpus mucosa in the rectum. *Virchows Arch.* 2005; 446: 542–5.
- 6 Von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, Liebermann-Meffert D, Siewert JR. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinic pathologic classification. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 543–51.
- 7 Ueno J, Davis SW, Tanakami A, Seo K, Yoshida S, Nishitani H, et al. Ectopic gastric mucosa in the upper oesophagus: Detection and radiographic findings. *Radiology* 1994; 191: 751–3.
- 8 Azar C, Jamali F, Tamim H, Abdul-Baki H, Soweid A. Prevalence of endoscopically identified heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus: endoscopist dependent? *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41: 468- 71.
- 9 F Borhan-Manesh and J B Farnum. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Gut* 1991; 32: 968-72.
- 10 Akbayir N, Alkim C, Erdem L, Sokmen HM, Sungun A, Basak T, Turgut S, Mungan Z. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19: 891–96.
- 11 Poyrazoglu OK, Bahcecioglu IH, Daglı AF, Ataseven H, Celebi S, Yalniz M. Heterotopic gastric mucosa (inlet patch): endoscopic prevalence, histopathological,

---

demographical and clinical characteristics. *Int J Clin Pract.* 2007; 29.

**12** Korkut E, Bektaş M, Memmedzade F, İdilman R, Çınar K, Özden A. Üst GIS endoskopi sırasında İnlet Patch Tanısını Atlıyor muyuz? 23. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi–2006

**13** Feurle GE, Helmstaedter V, Buehring A, Bettendorf U, Eckardt VF. Distinct immunohistochemical findings in columnar epithelium of esophageal inlet patch and of Barrett's esophagus. *Dig. Dis. Sci.* 1990; 35: 86–92.

**14** Avidan B, Sonnenberg A, Chejfec G, Schnell TG, Sontag SJ. Is there a link between cervical inlet patch and Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc.* 2001; 53: 717–21.

**15** Malhi-Chowla N, Ringley RK, Wolfsen HC. Gastric metaplasia of the proximal esophagus associated with esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: what is the connection? Inlet patch revisited. *Dig Dis.* 2000; 18: 183–5.

**16** Macha S, Reddy S, Rabah R, Thomas R, Tolia V. Inlet patch: heterotopic gastric mucosa--another contributor to supraesophageal symptoms? *J Pediatr.* 2005; 147: 379–82.

**17** Bogomoletz WV, Geboes K, Feydy P, Nasca S, Ectors N, Rigaud C. Mucin histochemistry of heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus in adults: possible pathogenic implications. *Hum Pathol.* 1988; 19: 1301–6.

**18** Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, Richter JE, Falk GW, Vaezi MF, Gramlich TL. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol.* 1999; 30: 288–94.

**19** Chatelain D, de Lajarte-Thirouard AS, Tiret E, Flejou JF. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in heterotopic gastric mucosa: common pathogenesis with Barrett's adenocarcinoma? *Virchows Arch.* 2002; 441: 406–11.

**20** Alagozlu H, Ergun M, Cindoruk M, Unal S, Dumlu S, Poyraz A, Dursun A. The rare presentations of a large polyp and an esophageal carcinoma in heterotropic gastric mucosa: a case series. *J Med Case Reports.* 2007; 1: 127.

**21** Jacobs E, Dehou MF. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: A prospective study of 33 cases and review of the literature. *Endoscopy* 1997; 29: 710–5.

**22** Jabbari M, Goresky CA, Lough J, Yaffe C, Daly D, Côté C. The inlet patch: Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. *Gastroenterology* 1985; 89:

---

352–6.

**23** Baudet JS, Alarcón-Fernández O, Sánchez Del Río A, Aguirre-Jaime A, León-Gómez N. Heterotopic gastric mucosa: a significant clinical entity. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41: 1398–404.

**24** Galan AR, Katzka DA, Castell DO. Acid secretion from an esophageal inlet patch demonstrated by ambulatory pH monitoring. *Gastroenterology* 1998; 115: 1574–6.

**25** Buse PE, Zuckerman GR, Balfe DM. Cervical esophageal web associated with a patch of heterotopic gastric mucosa. *Abdom Imaging.* 1993; 18: 227–8.

**26** Weaver GA. Upper esophageal web due to a ring formed by a squamocolumnar junction with ectopic gastric mucosa (another explanation of the Paterson-Kelly, Plummer-Vinson syndrome. *Dig Dis Sci.* 1979; 24: 959–63.

**27** Ward EM, Achem SR. Gastric heterotopia in the proximal esophagus complicated by stricture. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57: 131–3.

**28** Hamilton JW, Thune RG, Morrissey JF. Symptomatic ectopic gastric epithelium of the cervical esophagus. Demonstration of acid production with congo red. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 337–42.

**29** Nakajima H, Munakata A. pH profile of esophagus in patients with inlet patch of heterotopic gastric mucosa after tetragastrin stimulation. An endoscopic approach. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1915–9.

**30** Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez-Valladares L, González O, Pérez Aguirre E, Furió V, et al. eterotopic gastric mucosa in the upper esophagus ('inlet patch'): a rare cause of esophageal perforation. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 3047–50.

**31** Abe T, Hosokawa M, Kusumi T, Kusano M, Hokari K, Kagaya H, et al. Adenocarcinoma arising from ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Am J Clin Oncol.* 2004; 27: 644–5.

**32** García AO, Mazzadi SA, Raffo L, Bonfanti M, Salis GB, Arra A, Chiocca JC. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: report of a case with a fistula. *Dis Esophagus.* 2002; 15: 262–5.

**33** Lee J, Levine MS, Shultz CF. Ectopic gastric mucosa in the oesophagus mimicking ulceration. *Eur J Radiol.* 1999; 31: 197–200.

**34** Sperling RM, Grendell JH. Adenocarcinoma arising in an inlet patch of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 150–2.

**35** Klaase JM, Lemaire LC, Rauws EA, Offerhaus GJ, van Lanschot JJ. Heterotopic

---

gastric mucosa of the cervical esophagus: A case of high grade dysplasia treated with argon plasma coagulation and a case of adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 101–4.

**36** Sauv  G, Crou  A, Denez B, Boyer J. High grade dysplasia in heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus after radiotherapy: Successful eradication 2 years after endoscopic treatment by argon plasma coagulation. *Endoscopy* 2001; 33: 732.

**37** Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet*. 2002; 21; 360: 933–41.

**38** Borhan-Manesh F, Farnum JB. Study of *Helicobacter pylori* colonization of patches of heterotopic gastric mucosa (HGM) at the upper esophagus. *Dig Dis Sci*. 1993; 38: 142–6.

**39** Gutierrez O, Akamatsu T, Cardona H, Graham DY, El-Zimaity HM. *Helicobacter pylori* and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1266–70.

**40** Flejou JF, Potet F, Molas G, Bogomoletz WV, Nasca S, Rigaud C et al. *Campylobacter*-like organisms in heterotopic gastric mucosa of the upper oesophagus. *J. Clin. Pathol*. 1990; 43: 961.

**41** Chen CH, DeRidder PH, Fink Bennett D, Alexander TJ. Detection of heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus with <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate scintigraphy. *J.Clin. Gastroenterol*. 1989; 11: 23–6.

**42** Takeji H, Ueno J, Nishitani H. Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus: prevalence and radiologic findings. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1995; 164: 901–4.

**43** Ishoo E, Busaba NY. Ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 181–4.

**44** Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1900–20.

**45** Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 25–9.

**46** Adhami T, Richter JE. Twenty-four hour pH monitoring in the assessment of the esophageal function. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13: 241–45.

**47** Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172–80.

- 
- 48** Delahunty JE. Acid laryngitis. *J Laryngol Otol.* 1972;86:335–42.
- 49** Kim EA, Kang DH, Cho HS, Park DK, Kim YK, Park HC, Kim JH. Acid secretion from a heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus demonstrated by dual probe 24-hour ambulatory pH monitoring. *Korean J Intern Med.* 2001; 16: 14-7.
- 50** Cuddihy PJ, Maheshwar A, Griffith H. Symptomatic heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *J Laryngol Otol.* 1998; 112: 979-81.
- 51** Hanson DG, Conley D, Jiang J, Kahrilas P. Role of esophageal pH recording in management of chronic laryngitis: an overview. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000; 184: 4-9.
- 52** Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 825-9.
- 53** Tseng D, Rizvi AZ, Fennerty MB, Jobe BA, Diggs BS, Sheppard BC et al. Forty-Eight-Hour pH Monitoring Increases Sensitivity in Detecting Abnormal Esophageal Acid Exposure. *J Gastrointest Surg,* 2005; 9: 043-1052.
- 54** Meining A, Bajbouj M, Preeg M, Reichenberger J, Kassem AM, Huber W, et al. Argon plasma ablation of gastric inlet patches in the cervical esophagus may alleviate globus sensation: a pilot trial. *Endoscopy.* 2006; 38: 566-70.
- 55** Akbayir N, Sökmen HM, Caliş AB, Bölükbaş C, Erdem L, Alkim C, et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus: could this play a role in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux in a subgroup of patients with posterior laryngitis? *Scand J Gastroenterol.* 2005 Oct;40(10):1149-56.
- 56** U.Choudhgy, H, W. Boyce, B. E. Inlet Patch: A Prospective comparison of its occurrence in achalasia and gastroesophageal reflux disease