

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROHEPATOLOJİ BİLİM DALI

**KOLESİSTEKTOMİ ÖZOFAGUSA ALKALEN REFLÜYÜ
ARTTIRIYOR MU? İMPEDANS TEKNİĞİ İLE
DEĞERLENDİRME**

(Gastroenterohepatoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Uzm. Dr. Ahmet Uyanıkoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynel Mungan

İstanbul - 2009

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

Proje no: 2179

Proje adı: Kolesistektomi alkalen reflüyü arttırıyor mu? impedans tekniği ile değerlendirme

ÖNSÖZ

Gastroenterohepatoloji yan dal ihtisasım sırasında yetişmemde emeği geçen ve tezimin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardım ve desteğini esirgemeyen Bilim Dalı Başkanı ve tez hocam Sayın Prof. Dr. Zeynel Mungan'a,

İmpedans incelemelerinin yapılmasında ve yorumlanmasında büyük emek harcayan, yardımcı tez hocam Doç. Dr. Filiz Akyüz'e ve Sayın Bio. Serpil Arıcı'ya,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım Sayın Prof. Dr. Atilla Ökten'e, Yan dal ihtisasım süresince İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı yapan Sayın Prof. Dr. Murat Dilmener ve Prof. Dr. Kerim Güler'e,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Yılmaz Çakaloğlu, Prof. Dr. Güngör Boztaş, Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoğlu, Prof. Dr. Fatih Beşışık, Prof. Dr. Sadakat Özdil ve Prof. Dr. Kadir Demir'e en içten sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Ayrıca birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, Uzm. Dr. Binnur Pınarbaşı, Uzm. Dr. Fatih Ermiş ve Uzm. Dr. Bülent Baran'a da çok teşekkür ederim.

Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'nın emektar yardımcısı Sayın Abdurrahman Yağcı'ya, faz çalışmalarında hep yanımda olan Sayın Hemşire Serpil Karabulut'a ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum hemşirelerimiz Sayın Reyhan Köse, Emine Demirel, Şengül Kürkçü, Türkan Eleş, Nurşen Günay'a ve sağlık teknisyeni Muzaffer Bayburt'a, sekreterlerimiz Sayın Fecriye Derya, Hülya Fikir, Songül Çobanoğlu, Funda Uygur, Hasret Karataş ve Elif Yalın'a da gönülden teşekkür ederim.

En son olarak da beni bugünlere getiren ve şu an her ikisi de hayatta olmayan annem ve babama, bana her zaman destek olan eşime ve kızlarıma teşekkür, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Saygılarımla
Ahmet Uyanıkoğlu

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
A- SAFRA KESESİ TAŞI VE KOLESİSTEKTOMİ	2
B- GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ VE KOMPLİKASYONLARI	3
C- REFLÜ TANISI VE ÖZOFAGEAL İMPEDANS	9
D- KOLESİSTOLİTYAZİS, KOLESİSTEKTOMİ VE REFLÜ İLİŞKİSİ	16
MATERYAL VE METOD	18
BULGULAR	24
TARTIŞMA	40
SONUÇ	44
ÖZET	45
KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

AÖS	: Alt özofagus sfinkteri
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BCT	: Bolus klirens zamanı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DM	: Diabetes mellitus
EM	: Özofageal manometri
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi
GÖR	: Gastroözofageal reflü
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
HT	: Hipertansiyon
Imp	: İmpedans
İKH	: İskemik kalb hastalığı
MRCP	: Magnetik rezonans kolanjiyo pankreatografi
PPI	: Proton pompa inhibitörü
TLESR	: Transient (geçici) alt özofagus sfinkter gevşemesi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL, TABLO, RESİM ve GRAFİK DİZİNLERİ

Şekil Listesi

Şekil 1. Sıvı, hava ve miks tip reflü epizotlarının impedans yöntemi ile değerlendirilmesi

Şekil 2. Eş zamanlı özofageal impedans ve pHmetre

Tablo Listesi

Tablo 1. Alt özofagus sfinkteri basıncı üzerine etkili faktörler

Tablo 2. Klasik reflü semptomları

Tablo 3. Ekstraözofageal reflü semptomları

Tablo 4. Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında kullanılan diyagnostik testler

Tablo 5. Özofajit için güncel endoskopik evreleme

Tablo 6. Farklı iletkenlikleri olan maddelerin ortalama impedans değerleri

Tablo 7. İntraluminal impedans + pH monitorizasyonu endikasyonları

Tablo 8. Semptom skalası

Tablo 9. Kolesistolityazisi olan 14 hastada 24 saatlik özofageal impedans-pHmetre sonuçları

Tablo 10. Kontrol grubunun 24 saatlik özofageal impedans-pHmetre sonuçları

Tablo 11. Kolesistektomi olan hastaların 24 saatlik özofageal impedans-pHmetre sonuçları

Tablo 12. Kolesistektomi öncesi, sonrası ve kontrol gruplarının semptom skoru ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 13. Safra kesesi taşı hastaları ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Tablo 14. Kolesistektomi öncesi ve sonrası impedans-pH sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 15. Kolesistektomili hastalarla kontrol grubunun impedans-pH sonuçlarının karşılaştırılması

Resim Listesi

Resim 1. a. Ohmega Ambulatuvar impedans-pHmetre

Resim 1. b. 8 impedans halkası ve 1 antimon pH ölçüm halkası içeren Versa Flex Z tek kullanımlık impedans- pHmetre kateteri

Resim 2. Kateterin yerleştirilmesi

Resim 3. Kateter

Resim 4. İmpedans pH-metre

Resim 5. a. 32 yaşında kolesistolityazisli hastada ameliyat öncesi zayıf alkalen reflü (reflü sırasında pH 7'nin altına düşmemektedir)

Resim 5. b. Aynı hastada kolesistektomi ameliyatı sonrası zayıf asid reflü (reflü sırasında pH 5'ten 4,2'ye düşmekte, ancak 4'ün altına düşmemektedir)

Resim 6. 48 yaşında kontrol grubundan vakada asid reflü (reflü sırasında pH 4'ün altına düşmektedir)

Grafik Listesi

Grafik 1. Safra kesesi taşı varlığı ile alkalen reflü periyod sayısı korelasyonu

Grafik 2. Hastalarda ameliyat sonrasında öncesine göre zayıf alkalen reflü zamanı (%) azalırken ($p < 0.028$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p > 0.05$)

Grafik 3. Hastalarda ameliyat sonrasında öncesine göre en uzun zayıf alkalen reflü dakika ortalaması azalırken ($p < 0.022$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p > 0.05$)

Grafik 4. Kolesistolityazisli hastalarda ameliyat sonrasında öncesine göre en uzun zayıf alkalen reflü zamanı dakika ortalaması azalırken ($p < 0.022$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p > 0.05$)

Grafik 5. Kolesistektomi öncesi ve sonrası dakika zayıf alkalen reflü zamanı bireysel değişimi

Grafik 6. Kolesistolityazisli hastalarda ameliyat sonrası öncesine göre pH 4'ün altında geçen zaman (%) artarken ($p < 0.021$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p > 0.05$)

Grafik 7. Kolesistolityazisli hastalarda ameliyat sonrasında öncesine göre en uzun asid reflü dakika ortalaması artarken ($p < 0.08$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p > 0.05$)

Grafik 8. Kolesistektomi öncesi ve sonrası pH<4 epizod sayılarının bireysel değişimi ($p > 0.05$)

Grafik 9. Kolesistektomi öncesi ve sonrası vakaların De Meester skorlarının bireysel değişimi

GİRİŞ

Safra taşı tüm dünyada insanların %6-20'inde ve kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Günümüzde semptomatik kolesistolitiyazın tedavisi kolesistektomidir ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yılda 750.000'den fazla kolesistektomi yapıldığı bilinmektedir (1,2). Genelde laparoskopik uygulanan cerrahi; deneyimli ellerde büyük başarı ile uygulanmasına karşın sorunsuz değildir ve postkolesistektomi sendromu denilen duruma neden olabilmektedir. Postkolesistektomi sendromu heterojen bir durum olup; birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Nedenlerden birinin de artan gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olduğu kabul edilir. Kolesistektomi sonrası GÖRH'ün arttığını gösterir yayınlar mevcuttur (3-5).

Safra kesesi taşı, reflü ilişkisi; kolesistektomi sonrası reflünün artıp artmadığı konuları tartışmalıdır. Kolesistektominin reflüyü arttırdığını gösteren çalışmalara karşılık, arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır (6,7). Mevcut çalışmalarda reflü değerlendirmesi soru-cevap tekniği, endoskopi, 24 saatlik pH monitorizasyonu gibi değişik yöntemlerle yapılmıştır. Bu değerlendirmeler genelde asid reflüyü saptamada yararlıdır (7-9). Oysaki kolesistektomi sonrası mideye alkalen safra reflüsü olabildiği bilinmektedir (10-12). Bu nedenle kolesistektomi sonrası özofagus safra reflüsünün olması da olasıdır. Bu durum özofagusun adenokanseri yönünden önemli olabilir, çünkü özofagusun adenokanseri genellikle Barrett özofagusu zemininde gelişmektedir ve Barrett özofagusunda alkalen reflünün katkısı olduğu kabul edilmektedir (13). Literatürde safra kesesi taşı, kolesistektomi ve reflü ilişkisini inceleyen çalışma sayısı çok sınırlıdır ve bu çalışmalarda reflünün türü hakkında yeterli veri mevcut değildir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan 24 saatlik pH-metre ile sadece özofagus olan asid reflüsü saptanabilmektedir. Safrayı ölçmeye duyarlı olan Bilitec uygulaması zor bir yöntemdir ve pratikte fazla yer bulmamıştır. İmpedans-pH ise yeni geliştirilen bir tekniktir; her türlü reflüyü (gaz, sıvı, asid ve non-asid), reflünün seviyesini ve özofagusun klirens zamanını belirler. İlk defa 1991 yılında sıvı ve gaz içeriğinin kapalı lümen içinde hareketini inceleyen fonksiyonel bir test olarak ortaya çıktı. Manometri kontraktıl aktivite hakkında bilgi verirken, impedans-pH metre özofageal bolus transit zamanı ile ilgili önemli veriler sağlar (14-16).

Bu çalışmanın amacı; kolesistolitiyaz ve kolesistektomi ile GÖRH arasındaki ilişkinin impedans-pH yöntemi ile araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

A- SAFRA KESESİ TAŞI VE KOLESİSTEKTOMİ

Safra kesesi taşı sıklığı

Safra kesesi taşı (kolesistolityazis) sıklığını, erkeklerde %20, kadınlarda %30 gibi yüksek oranda olduğunu bildiren çalışmalar vardır (17). Tüm dünya insanlarının %6-20'sinde safra kesesi taşı olduğu tahmin edilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülür (1). Poligenik bir hastalık olduğu düşünülmekte olup ABD'nde 30.000.000'dan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (2). Safra taşı ile ilgili mortalite sıklığı, postmortem bir çalışmada %0,7 olarak bildirilmiştir (17).

Safra kesesi taşı risk faktörleri

Her iki cinste yaşlılarda 3 kat fazladır, ancak kadınlarda kolesistektomi daha sıktır. (17,18). Kadınlarda safra kesesi taşı sıklığının iki kat fazla olduğunu bildiren çalışmalar vardır (1). Erkeklerde kolesistit olduğunda kadınlara göre daha ciddi seyretmektedir ve bunun nedeni bilinmemektedir (19).

Ailede safra kesesi taşı öyküsü (2), gebelik sayısının fazla olması, obezite bildirilen diğer risk faktörleridir. Erkeklerde vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisi gösterilememiş ancak kadınlarda gösterilmiştir (20). Diğer yandan erkeklerde VKİ ile kolesistit ciddiyeti arasında ilişki tesbit edilirken, kadınlarda böyle bir ilişki tesbit edilmemiştir. Obez olmayan hastalarda kolesistit daha ciddi seyretmektedir (19).

Diabetes Mellitus (DM)'lu hastalarda safra kesesi taşı iki kat fazladır (20).

Kolesistektomi

İlk safra kesesi taşı ameliyatı 1882 yılında Carl Langenbuch tarafından yapılmıştır (9). ABD'de yılda 750.000'den fazla kolesistektomi yapılmakta olduğu bildirilmiştir (2).

Hernekadar laparoskopik kolesistektomi açık ameliyatın yerini almışsa da %10-30 hastada halen açık ameliyat yapılmaktadır (20). 5 yıllık verileri değerlendiren bir çalışmada hastaların %74'üne laparoskopik kolesistektomi, %26'sına açık ameliyat yapılmış; laparoskopik cerrahi uygulanan hastaların %5,7'sinde açık ameliyata geçilmek zorunda kalmıştır (21).

Akut biliyer kolik, laparoskopik kolesistektominin en yaygın endikasyonudur. Akut biliyer pankreatit acil kolesistektominin diğer önemli nedenlerindedir (22-24).

Kolesistektominin komplikasyonları

Ölüm, tekrar ameliyat ve transfüzyon gerektirecek kanama, koledokolityazis, biliyer kanal hasarı ve safra sızması, sistik kanal ve safra kesesi kalıntısı, oddi sfinkter disfonksiyonu ve biliyer *ascariasis* kolesistektomi sonrası görülebilen komplikasyonlardır. Tanı ve tedavi için hepatobiliyer cerrahi, radyoloji ve gastroenterolojinin multidisipliner yaklaşımı gereklidir (20, 25-28).

Kolesistektomi sonrası ortaya çıkan persistan abdominal ağrı, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlara postkolesistektomi sendromu denilir. Değişik serilerde %2.6'dan %47'e kadar sıklık bildirilmiştir (9).

Yaşlı hastalar, erkek hastalar, daha önce üst batin operasyonu geçiren hastalarda mortalite riski daha yüksek saptanmıştır. Laparoskopik başlanıp açık ameliyata geçildiğinde mortalite direkt açık ameliyata göre daha yüksek tesbit edildiğinden riskli hastalara açık ameliyat önerilmektedir (20).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası biliyer ve biliyer olmayan komplikasyonların tesbitinde ultrasonografi (USG) en kolay ve en az invaziv metoddur. Magnetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP) biliyer komplikasyonların tesbitinde, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ise biliyer olmayan komplikasyonların tesbitinde en etkili metodlardır. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP) biliyer görüntülemenin yanı sıra gereğinde biliyer dekompresyonu da sağlar (29).

B- GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ VE KOMPLİKASYONLARI

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) normal antireflü bariyerinin yetersiz kalması sonucu anormal miktardaki mide içeriğinin efor harcamaksızın özofagusa gelmesidir. Gastroözofageal reflü (GÖR) fizyolojik bir olaydır; herhangi bir semptom veya mukozal hasar vermeksizin gün içinde bir çok kez meydana gelebilir, ancak gece asla oluşmaz. GÖRH ise, göğüste yanma ve asid regürjitasyonu gibi semptomlar ile birlikte olan, mukozal hasar ile birlikte veya endoskopik hasar olmadan (noneroziv) gelişen bir hastalıktır. GÖR sık rastlanan bir durumdur. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaşayanların %25'i ayda bir kez reflü tanımlamaktadır. Finlandiya'da ise günlük reflü oranı %10.3 olarak bulunmuştur.

Endoskopi sırasında hastaların çoğunda herhangi bir mukozal hasar görülmez iken (nonerozif reflü hastalığı –NERH-)), diğerlerinde özofajit, peptik darlıklar, Barrett özofagusu saptanır. Hastalar ekstraözofageal hastalık bulguları olarak akciğer (nefes darlığı), kulak, burun, boğaz (ses kısıklığı) semptomları ile başvurabilirler. GÖRH multifaktöryeldir ve insan sağlığını önemli ölçüde etkilemektedir (30,31).

Epidemiyoloji

Semptomlar açısından sorgulandığında ABD’inde toplum kökenli bir çalışmada insanların %44’ünün, en az ayda bir defa göğüste yanma’dan yakındığı görülmüştür (32). Yine ABD’inde Minnesota’da Olmsted kasabasında 2200 kişilik bir çalışmada insanların %42’sinde göğüste yanma ve %45’inde asid regurjitasyonu olduğu saptanmıştır (33). Ülkemizdeki sıklığının da batı toplumları ile aynı oranlarda olduğu gösterilmiştir (34,35).

Normal sağlıklı popülasyonun rutinde gastroskopiye gitmemesinden dolayı özofajitin gerçek prevalansını saptamak biraz daha zordur. Amerikan kökenli çalışmalarda toplumda erozif özofajit oranı %7 iken, bu oran Avrupa çalışmalarında %2-10 arasında değişmektedir (36). Türkiye’de yeni yapılan çok merkezli reflü çalışması GÖRHEN’e göre haftada bir kez göğüste yanma ve/veya regurjitasyon tarif eden 1421 GÖRH tanılı hastanın %35’inde erozif özofajit saptanmış; bunların %61’i grade A, %34’ü grade B, % 4’ü grade C ve % 1’i grade D bulunmuştur. Endoskopik Barrett özofagusu hastaların %4,2’sinde görülmüştür. Ancak endoskopi uygulanan reflü hastalarının %0,4’de histopatolojik olarak Barrett metaplazisi saptanmıştır. Sonuç olarak GÖRH ülkemizde batıdaki kadar sık görülmekte, ancak genelde hafif seyretmektedir (34, 37).

Semptomlar açısından erkekler ile kadınlar arasında beligin bir fark olmasa da özofajit ve Barrett özofagusu erkeklerde daha çok görülmektedir. Yaşlanma ile paralel olarak GÖRH’nın komplikasyonlarının prevalansı artmaktadır, bu muhtemelen zaman içinde özofagustaki asid hasarının kümülatif etkisinden kaynaklanmaktadır (38).

Gastroözofageal reflü hastalığı direk olarak ölüme yol açmasa da; özofageal ülserler (%5), peptik darlıklar (%0,5-20) ve Barrett özofagusu (%0,4-20) gibi önemli morbiditeyi arttıran komplikasyonlara yol açmaktadır. Artrit, myokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklar ile karşılaştırıldığında hayat kalitesini bunlara yakın oranlarda bozduğu gözlenmiştir (37,39).

Refünün patogenezi

GÖRH karmaşık bir patogeneze sahiptir. Antireflü bariyerleri, özofageal asid klirensi ve doku rezistansı gibi koruyucu faktörler ile mide kaynaklı (gastrik asidite, gastrik içeriğin hacmi, duodenal içerik) saldırgan faktörler arasındaki dengesizliğe dayanır. Antireflü bariyerini alt özofagus sfinkteri (AÖS), diyafragmatik kruslar, AÖS'nin intraabdominal yerleşimi, frenoözofageal ligamanlar ve dik His açısı oluşturmaktadır. Anti reflü bariyerinin esas parçası olan AÖS özofagusun son 3-4 cm'lik kısmını içerir ve yemek dışında tonik olarak kapalıdır. Hiatal herni tarafından diyafragmatik kruslardan tamamen uzaklaştırılsa bile reflüyü önler (40).

Proksimal AÖS sınırı skuamakolumnar bileşmeden 1,5-2cm kadar yukarıda bulunmaktadır, 2cm uzunluğundaki distal segment ise karın boşluğu içinde yer almaktadır. AÖS'nin bu yerleşimi karın içi basıncının yükseldiği durumlarda gastroözofageal bariyerin dayanıklılığını artırır. GÖR'yü engellemek için 5-10 mmHg'lık bir basınç dahi yeterli iken dinlenme esnasında AÖS basıncı 10-30 mmHg arasında bir koruma sağlar (41). AÖS gerek intrinsik kas tonusu, gerekse kolinerjik uyarıcı nöronlar ile yüksek basınçlı bir alan meydana getirir. AÖS basıncı gün içinde belirgin farklılıklar gösterir; yemek sonrası en düşük değerlere inerken, geceleri en üst düzeye ulaşır. AÖS basıncı kandaki peptid ve hormonlardan, gıdalardan (özellikle yağlı) ve bir kısım ilaçlardan etkilenir (Tablo 1).

Tablo 1: Alt özofagus sfinkteri basıncı üzerine etkili faktörler (31)

	AÖS basıncını arttıranlar	AÖS basıncını azaltanlar
Hormonlar/Peptidler	Gastrin Motilin Substance P	Sekretin Kolesistokinin Somatostatin VIP
Nöral ajanlar	α -adrenerjik agonistler β -adrenerjik antagonistler Kolinerjik agonistler	α -adrenerjik antagonistler β -adrenerjik agonistler Kolinerjik antagonistler
Gıda	Protein	Yağ Çikolata Nane
Diğer	Histamin Antiasidler Metoklopramid Domperidon Sisaprid Prostoglandin F _{2α}	Teofilin Prostoglandin E ₂ ve I ₂ Serotonin Meperidin Morfin Dopamin Kalsiyum kanal blokerleri Diazepam, Barbituratlar

REFLÜ MEKANİZMALARI

Geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleri: Geçici (Transient) AÖS gevşemeleri normal sfinkter basınçlı hastalarda en çok görülen reflü mekanizmasıdır. Yutmadan bağımsız olarak gerçekleşir, özofageal peristaltizm ile birliktelik göstermez, yutma ile ilişkili AÖS gevşemesinden daha uzun süreli (> 10 sn), krural diyafragmanın inhibisyonu ile ilişkilidir. Geçici AÖS gevşemeleri sağlıklılarda görülen reflünün neredeyse tamamını, GÖRH'da ise özofajitin şiddetine göre %50-80'nini oluşturur (42).

Yutma ile ilişkili alt özofagus sfinkter gevşemeleri: Tüm reflü epizodlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Çoğunlukla yetersiz peristaltizm ile ilişkilidir. Normal yutma sırasında reflü sık değildir; çünkü diyafragma krusu gevşemez, AÖS gevşeme süresi görece olarak kısadır (5-10 sn), yeni oluşan peristaltik dalga reflü oluşumunu engeller. Bu tip reflü daha çok hiyatal hernilerde görülür. Bu hastalarda özofagogastrik bileşkenin kompliyansı düşüktür, intragastrik basıncın eşit ya da daha yüksek olduğu durumlarda açık olması reflünün nedenidir (31,43).

Hipotansif alt özofagus sfinkter basıncı: GÖR, hipotansif AÖS'inde intraabdominal basıncın arttığı hallerde (öksürme, zorlanma, egzersiz vb.) veya serbest reflü olarak gelişebilir. AÖS basıncının 10 mmHg'nin üzerindeki durumlarda genelde görülmez. Serbest reflü intragastrik basınçta belirgin bir değişiklik olmadan özofagus içi pH'ın düşmesi ile karakterize olup genellikle AÖS < 5 mmHg olduğu durumlarda görülür. AÖS basıncının düşüklüğüne bağlı reflü tüm reflü epizodlarının %25'ni oluşturur ve özofajiti olmayan insanlarda nadiren görülür. Özofajite bağlı olarak AÖS üzerinde etkili uyarıcı kolinerjik yolda zayıflama patogenezde rol alabilir (41,44).

REFLÜNÜN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Tablo 2: Klasik reflü semptomları

- Pirozis
- Regürjitasyon
- Disfaji
- Odinofaji
- 'Water brush'
- Geğirti

Retrosternal yanma (pirozis) en sık ve en tipik reflü semptomu olup, genellikle yemeklerden sonra görülür ve antiasid ile geçer. Yatma ve öne eğilme durumunda yangı hissi artar. Gece olan retrosternal yanma uyuma güçlüklerine yol açabilir. 24 saatlik özofageal pHmetre ile değerlendirildiğinde retrosternal yanma GÖRH için %89 gibi yüksek bir spesifiteye sahip olmasına karşın sensitivitesi sadece % 38'dir (45). GÖRH tanısı genellikle haftada 2 veya daha fazla sayıda göğüste yanma ile konur, daha az semptom olması tanıyı ekarte ettirmez (46).

Regürjitasyon daha çok yemek sonrası eğilmekle veya yatma ile ağıza asidik mide içeriğinin gelmesidir. Gün içinde regürjitasyonu çok olan hastalarda genellikle AÖS basıncı düşüktür ve genellikle gastroparezi ve özofajit ile birliktelik gösterir. Klasik retrosternal yanmaya göre tedavi edilmesi daha zor bir semptomdur (45). Mide asidinin ağıza gelmesinden farklı olarak acı, tuzlu bir sıvının gelmesi 'water brush' olarak adlandırılmaktadır. Bu fizyopatolojisi çok iyi izah edilemeyen tükürük bezlerinin bir salgısıdır ve özofagosalivier refleksiyle oluşur (30).

Disfaji GÖRH olanların % 30'undan daha fazlasında bildirilmiştir. Genellikle altta uzun süreli retrosternal yanma vardır. Yavaş ilerleyici biçimde katılara karşı disfaji gelişir. Kilo kaybı çoğunlukla görülmez. Etiyolojide en sık sorumlu tutulan etkenler peptik striktür veya Schatzki halkasıdır. Diğer nedenler ise tek başına ciddi özofageal inflamasyon, peristaltik disfonksiyon, Barrett özofagusu zemininde gelişen özofagus kanseridir (47).

Daha nadir olan diğer semptomlar odinofaji, geçirme, hıçkırık, bulantı ve kusmadır. Ağrılı yutkunma manasına gelen odinofaji ciddi ülseratif özofajitte görülür. Bu hastalar hekime ilk defa komplikasyonlar ile başvururlar (48).

Tablo 3: Ekstraözofageal reflü semptomları

- **Non-kardiyak göğüs ağrısı**
- **Pulmoner sorunlar**
Astım, atelektazi, kronik bronşit, kronik öksürük, aspirasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis
- **Dişte mine kaybı**
- **KBB ile ilgili sorunlar**
Sabahları ses kalınlaşması, vokal kord granulomu, kronik öksürük, kronik sinuzit, larinks kanseri, halitozis, globus, trakea-larinks stenozu

Göğüs ağrısı substernal bölgede sıkıştırıcı veya yakıcı karakterde olup; sırta, boyuna, kollara yayılabilir, spastik motilite bozukluklarından daha çok görülür (49).

GÖRH'da astım prevalansı semptomlar açısından ve 24 saatlik pH monitorizasyonu ile değerlendirildiğinde %34-%89 olarak bulunmuştur (50). Reflü ile ilişkili diğer akciğer hastalıkları aspirasyon pnömonisi, interstisyel pulmoner fibrozis, kronik bronşit, bronşektazi, muhtemelen kistik fibrozis, neonatal bronkopulmoner displazi ve ani infant ölüm sendromudur (51).

GÖRH bir çok laringeal semptom ve bulgular ile birlikte olabilir, reflüye bağlı larenjit en sık görülenidir. Bu hastalar ses kısıklığı, globus hissi, sık aralıklı boğaz temizleme ihtiyacı, boğaz ağrısı tarif ederler (52). GÖRH sinüs problemleri ve astımdan sonra kronik öksürüğün üçüncü en sık nedenidir (53). Gastrik içeriğin mikroaspirasyonuna bağlı olarak dental erozyonlar da görülebilir (54).

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ KOMPLİKASYONLARI

- **Hemoraji**
- **Perforasyon**
- **Peptik striktür**
- **Barrett özofagusu**
- **Adenokarsinom**

Masif hemoraji ve özofageal perforasyon reflü özofajitin nadir komplikasyonlarından olup genellikle derin özofageal ülserler ve ciddi özofajitle ilişkilidir. Klinik olarak önemli hemoraji GÖRH'larının %7-18'inde bildirilmiş olup demir eksikliği anemisi nedenidir (55).

Striktürler daha çok yaşlı erkekler olmak üzere, tedavi edilmemiş reflü hastalarının %7-23'ünde görülmektedir (56). Disfaji genellikle katı gıdalarla kısıtlıdır, malign darlıkların aksine belirgin kilo kaybı görülmez (57).

GÖRH'nın en önemli komplikasyonu Barrett özofagusu gelişimidir. GÖRH'na bağlı olarak distal özofagusdaki skuamöz epitelin goblet hücresi içeren intestinal silindirik epitelle yer değiştirmesi şeklinde gelişen metaplaziye Barrett özofagusu denilmektedir. Semptomatik reflü nedeniyle endoskopi yapılanların %6-12'sinde Barrett özofagusu saptanır (58). Ancak bu oran yukarıda belirtildiği üzere ülkemizde çok düşüktür. Özofagusun adenokanserlerinde %80-100 oranında Barrett özofagusu sorumludur. Barrett özofagusunun varlığı adenokarsinom gelişme riskini normal kişilere göre 75 kat arttırmaktadır. Barrett

özofagusunda yıllık hasta başı kanser gelişme insidansı % 0,5'dir. Son 20-30 yıl içinde peptik ülser ve antrum kanserinin azalmasına karşın GÖRH ile kardiya ve özofagusun adenokanseri artmıştır (59).

C- REFLÜ TANISI VE ÖZOFAGEAL İMPEDANS

GÖRH tanısında hastaları değerlendirmek için çok sayıda test vardır. Çoğu zaman bu testler gereksizdir, tipik retrosternal yanma ve regürjitasyon tanıyı koyma ve tedavi başlamak için yeterlidir (60).

Tablo 4: Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında kullanılan diyagnostik testler (60)

Reflü için kullanılan testler

Intraözofageal pH monitorizasyonu

Ambulatuvar bilirubin monitorizasyonu (safra reflüsü)

Ambulatuvar impedans ve pH monitorizasyonu (non asid reflü)

Baryumlu özofagogram

Semptomları değerlendirmede kullanılan testler

Ampirik asid baskılayıcı tedavi

Semptom analizi ile birlikte intraözofageal pH monitorizasyonu

Özofageal hasarın değerlendirildiği testler

Endoskopi

Özofageal biyopsi

Baryumlu özofagogram

Özofagus fonksiyonunun değerlendirildiği testler

Özofageal manometri

Özofageal impedans

Ampirik asid baskılayıcı tedavi: Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) bulunması ile birlikte alarm semptomları olmayan klasik ve atipik reflü semptomu olan hastalarda kullanılan birinci basamak tanı testi haline gelmiştir. Semptomlar genellikle PPI tedavisi ile 1-2 hafta içinde azalır. Eğer semptomlar tedavi ile geçip, tedavinin bırakılmasıyla yeniden başlıyorsa GÖRH tanısı konabilir. Omeprazolun 40-80 mg gibi yüksek dozlarda 2 hafta süre ile kullanıldığı, teste cevap olarak retrosternal yanmada en az %50 azalmanın kabul edildiği bir çalışmada ampirik PPI tedavisi ile tanı sensitivitesi %68-83 arasında bulunmuştur (61). Ampirik PPI tedavisinin ucuz oluşu, ofis şartlarında tüm hekimlerce uygulanabilmesi

avantajlarıdır. Dezavantajları ise plasebo etkisinin dışlanamaması ve uzamış tedavi ile semptomların tamamen kaybolmaması durumunda belli bir sonlanma noktasının bulunmayışıdır (31).

Endoskopi: pHmetre ile anormal özofageal reflü tespit edilen hastaların ancak %20-60'ında endoskopik incelemede özofajit saptanmıştır. Bu yüzden endoskopinin GÖRH tanısı için sensitivitesi düşüktür ancak spesifitesi %90-95 gibi oldukça yüksektir (62).

Asid reflüde en erken değişiklikler ödem ve eritem gibi spesifik olmayan ve endoskopun görüntü kalitesine bağlı bulgulardır. Frajilite, yukarı doğru kırmızı çizgilenmeler, erozyonlar, kenarları eksüda ile çevrili mukozal çatlaklar reflü için daha güvenilir bulgulardır. Disfaji, odinofaji, kilo kaybı ve gastrointestinal kanama gibi alarm semptomları varlığında infeksiyon, ülser, kanser ve varisler gibi diğer önemli rahatsızlıkları dışlamak veya striktür ve Barrett özofagusu gibi GÖRH'nin komplikasyonlarına erken dönemde tanı koymak için gastroskopi yapılmalıdır (63).

Tablo 5: Özofajit için güncel endoskopik evreleme

Los Angeles sınıflaması (64)

Grade A: Mukozal kıvrımlarda ≤ 5 mm mukozal hasar

Grade B: Mukozal kıvrımlarda > 5 mm hasarlar ancak kıvrımlar arası devamlılık yok

Grade C: Mukozal hasar 2 veya daha fazla sayıdaki mukozal kıvrım arasında devamlı, ancak çepeçevre değil

Grade D: Çepeçevre uzanan mukozal hasarlar (Özofagus lümeninin %75'inden fazlası)

Not: Ülser, darlık, Barrett's metaplazisi varlığı her evrede ayrıca belirtilmelidir.

Özofageal biyopsi: Klasik özofajitte neoplazm, infeksiyon, ilaç hasarı veya büllöz cilt hastalıklarının dışlanması haricinde genellikle biyopsi alınmaz. Günümüzde özofagus biyopsisinin birinci endikasyonu Barrett özofagusu tanısıdır (63).

Baryumlu özofagogram: Non invazif, pahalı olmayan bir testtir. En yararlı olduğu yerler özofagusun anatomik darlıklarının gösterilmesinde, hiyatal herninin varlığı ve reduktabilitesinin değerlendirilmesidir. Endoskopide gözden kaçabilen Schatzki halkası, webler de gösterilebilir. Hafif özofajiti genelde atlar, orta-ağır özofajiti saptayabilme sensitivitesi %79-100 arasındadır (65).

Özofageal manometri: AÖS basıncı ve relaksasyonu, peristaltik aktivite değerlendirilir. Komplike olmamış GERH'ında yeri yoktur, çünkü istirahat AÖS basıncı normaldir. Antireflü ameliyatı öncesi yeterli özofageal peristaltizmin olduğunun gösterilmesi için gereklidir. İnefektif peristaltizm durumunda komplet fundiplikasyon kontraendike olabilir (66).

Özofageal pH monitorizasyonu: Ambulatuvar intraözofageal pH monitorizasyonu patolojik reflüyü ortaya çıkarmada standart testtir. Günümüzde genel olarak 24 saatlik ölçümler yapılmaktadır. pH < 4 olması patolojik asid reflüsü olarak kabul edilir. Değerlendirmelerde sıklıkla pH < 4 olduğu zamanın yüzdesi en sık kullanılan parametredir, bu oran normal insanlarda %4-5.5 arasındadır (67). Aletin üzerindeki işaretleyici düğmesi sayesinde GÖR sırasındaki pozisyonel değişiklikler, yemek ve uyku esnasındaki değişiklikler fark edilip, semptomlar ile reflü epizodları arasında ilişki araştırılır. pH probu intranasal olarak manometrik olarak belirlenen AÖS'nin 5 cm yukarısına yerleştirilir ve her 4-6 saniyede bir pH değeri kaydedilir. Günümüzde pH değerlendirmelerinde sıklıkla DeMeester skoru kullanılmaktadır. De Meester ve arkadaşları fizyolojik ve patolojik reflüyü birbirlerinden ayırt etmek için normal insanlarla karşılaştırmalı bu skorlama sistemini 1974'de geliştirmiştir. Günümüzde kullanılan pHmetre cihazlarının mevcut programlarında standart olarak hesaplanmakta ve skorlanmaktadır. Skorun >14.72 olması patolojik asid reflüsü olarak kabul edilmektedir. Skorlama 6 parametreye dayanır (68):

- pH < 4 reflü epizotu sayısı
- pH < 4 toplam zaman
- Ayakta pH < 4 zaman
- Yatarak pH < 4 zaman
- 5 dakikadan daha uzun süreli reflü epizodlarının sayısı
- 24 saat içinde en uzun reflü epizodunun süresi

Endoskopik olarak özofajit saptanan hastalarda pHmetre ile yapılan çalışmalarda sensitivitenin %77-100, spesifitenin ise %85-100 arasında değiştiği bulunmuştur. Endoskopik olarak özofajit saptanan hastalardan çok endoskopisi normal ancak şüpheli GÖR olan hastalar pH monitorizasyonundan daha çok fayda sağlar. Ancak kontrol grubuyla non erozif reflüsü olanlarda benzer sonuçlar alınmıştır. pHmetre aletinin bozuk olması, probun mukozal katlantı içinde kalması nedeniyle bazı reflü epizodlarının kaydedilememesi, non asid

reflünün kaydedilememesi, hastaların test günü kendilerini kısıtlamaları nedeniyle yalancı negatif sonuçlar, intranasal uygulamaya intolerans bu yöntemin dezavantajlarıdır (69,70).

Özofageal impedans: İlk defa 1991’de Almanya’da Helmholtz enstitüsünde Silny tarafından geliştirilmiştir. İmpedans alterne akım devresinde elektrik akımına karşı direncin ölçümüdür. İmpedans kateterinin üzerinde çok sayıda (genellikle 6) impedans ölçüm halkası vardır. İki elektrot arasında elektrik akımına karşı dirençteki değişiklikleri temel alarak gastroözofageal reflüyü saptar. Kateterin uygulama tekniği temelde pH monitorizasyonuna benzer. Transnazal olarak yerleştirilen özofageal kateter bir kayıt cihazına bağlanır. 24 saatlik bir kayıt sonrası bilgiler özel bir bilgisayar programına aktarılır. (16,71,72).

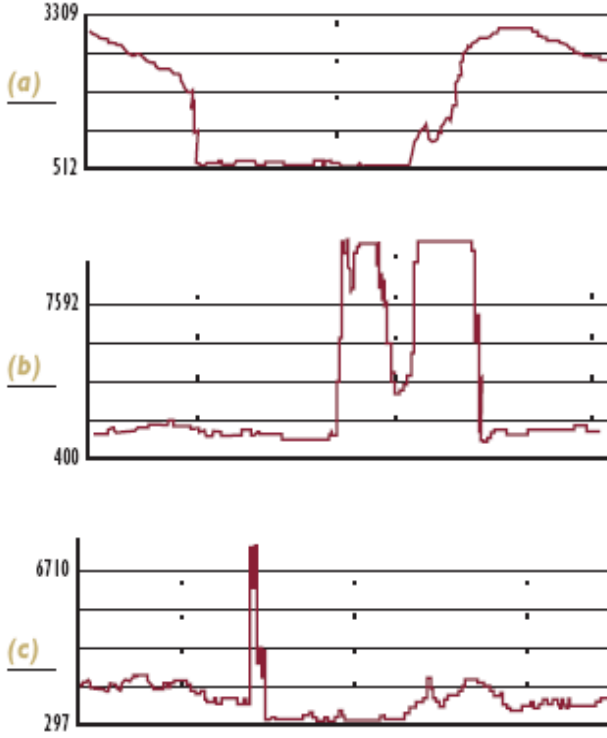
İmpedans doku içindeki iyon miktarı ve akımıyla belirlenir. Özofagus duvarları arasında her zaman var olan bazal bir impedans vardır. Özofagusta bazal impedans 1500-2000 Ohm’dur. Özofajit ve Barrett özofagusu gibi mukozadaki değişikliğe bağlı olarak bu hastalarda bazal impedans anormal olarak düşük bulunur. Özofagus boş iken impedans yüksektir, özofagus içi pasaj olduğunda impedans azalır, hava geçişi sırasında ise impedans artar. Böylece impedans yöntemi ile pH düzeyinden bağımsız olarak tüm reflü epizodlarının içeriği, yönü ve lokalizasyonunu saptamak mümkün hale gelmiştir. Daha detaylı açıklamak gerekirse impedans çevredeki ortama (luminal içerik, mukoza, duvar kalınlığı) ve yatay kesit alanına bağlıdır. Elektriksel impedans iletkenliğin zıttıdır. Çevrede hava varsa 2 halka arasında neredeyse hiç akım olmaz ve impedans çok yüksek ölçülür. Yatay kesit alanına bağlı değişim ise bolus geçişinde lümenin açılıp impedansın düşmesi, lümen kapandığında ise artmasıyla açıklanabilir (71-73).

Tablo 6: Farklı iletkenlikleri olan maddelerin ortalama impedans değerleri:

	(Ohm*cm, 1kHz)
Gastrik içerik	30-100
Safra	90
Tükrük	110
Süt/Yoğurt	300
İskelet kası	250-700
İçme suyu	1100
Kola	1100
Hava	10.000.000

Bolus sıvı, gaz veya miks (gaz-sıvı) karakterde olabilir (Şekil 1).

Şekil 1: Sıvı, hava ve miks tip reflü epizotlarının impedans yöntemi ile değerlendirilmesi (a)sıvı b)hava c) miks tip reflü) (74).



a) Sıvı reflü: Elektrik akımının sıvı bolus yoluyla artmasıyla impedans düşer. Bolus peristaltik dalgayla temizlendiğinde impedans artar. Kas kontraksiyonu ile azalan çap ile impedans bazal değerinin de üzerine çıkar ve daha sonra bazal değerine düşer.

b) Gaz reflü: İmpedans hızla yükselir (tipik olarak 5000 Ohm'un üzeri değerler) ve hızla bazale döner.

c) Miks reflü: Gaz ve sıvı reflünün beraberliği görülür.

Kombine intraluminal çok kanallı impedans + pH monitorizasyonu

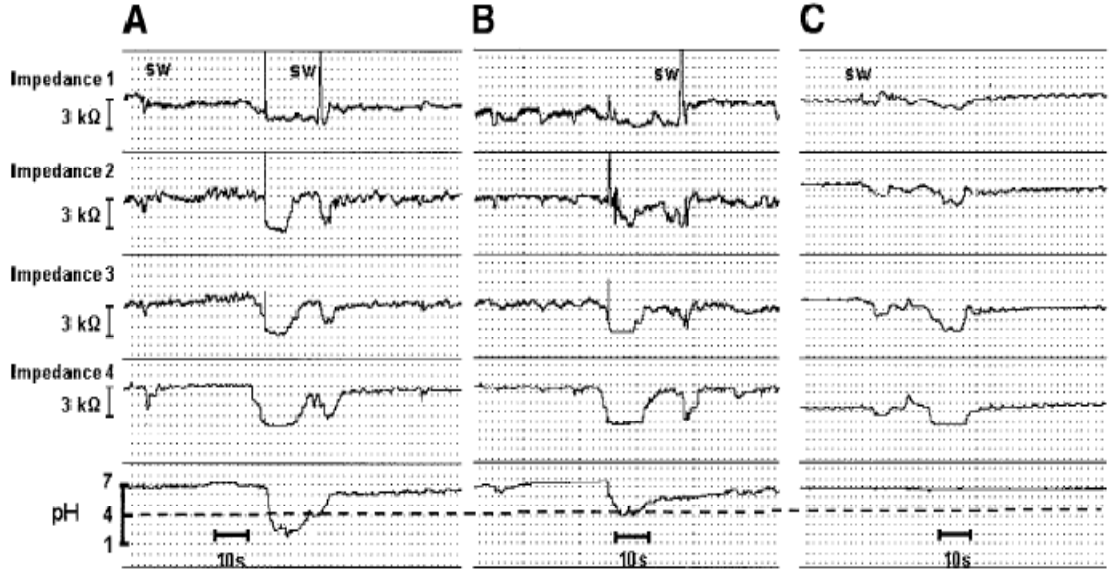
Tek kateterde birkaç ölçüm yerinin kullanılması özofagusda bolus hareketinin yönünü görmeyi sağlar. Proksimalden distale impedans değişikliğinin ilerlemesi yutkunma esnasında gözlenir. Distalden proksimale impedans değişikliğinin ilerlemesi ise reflüyü gösterir, böylece reflü olan materyalin özofagustaki yükselme düzeyi saptanabilmektedir (71). İmpedans tekniği ile beraber pH sensörleri sayesinde reflünün asid, zayıf asid veya non-asid yapıda olduğu anlaşılabilir. İmpedans değerinde bazal değerinin % 50 veya üzeri düşme tipik olarak özofagus lümeninde bolus pasajı olduğunun göstergesidir. Bir impedans epizodu sayılabilmesi için en az ardışık 3 halka yükselmesi gereklidir (72). Reflü ataklarının asiditesi ile ilgili birden fazla sınıflandırma söz konusudur. Bu sınıflandırmaların bazıları aşağıda verilmiştir:

Geleneksel Sınıflandırma

- Asid reflü epizotu:** Reflü sırasında pH 4'ün altına düşer.
- Non-asid reflü epizotu:** Reflü sırasında pH 4'ün üzerinde kalır ve 1 birimden fazla düşmez.
- Zayıf asid reflü epizotu:** Reflü sırasında pH 4'ün üzerinde kalır ve 1 birimden fazla düşer.
- Asid re-reflü epizotu (Süperimpoze reflü epizotu):** Özellikle hiyatal hernili hastalarda görülür. pH 4'ün altındayken daha da düşer (73).

2004 konsensusuna göre sınıflandırma

- Asid reflü epizotu:** Reflü sırasında pH 4'ün altına düşer veya sürekli pH 4'ün altında kalır. Süperimpoze reflü bu grubun bir alt grubudur.
- Zayıf asid reflü epizotu:** Reflü sırasında pH 4-7 arasındadır ve pH da en az 1 birimlik düşme olur.
- Zayıf alkalen reflü:** Reflü sırasında pH 7 ve üzerindedir (75).



Şekil 2 (76): Eş zamanlı özofageal impedans ve pHmetre A) Tipik asid reflü, miks tip: Özofageal pH 4'ün altına düşer. İmpedansta gaz reflüye bağlı ani bir yükseliş sonrasında sıvı reflüyle hızlı retrograt düşme. B) Zayıf asid reflü, miks tip: Özofageal pH 1 birimden fazla düşer ancak 4'ün üzerinde kalır. C) Zayıf alkalen (non-asid) reflü, saf sıvı reflü: Sıvı reflüyle hızlı retrograt düşme görülmesiyle birlikte, pH 7'nin üzerinde kalır. SW: Yutkunma

Tablo 7: İntraluminal impedans + pH monitorizasyonu endikasyonları (78)

- Asid sekresyonun inhibisyonuna rağmen reflü semptomları devam edenler
- Sebebi açıklanamayan kronik öksürük
- Ruminasyon şüphesinde
- Aşırı geğirme
- Reflü semptomları ve aklorhidrisi olan (örn: atrofik gastrit) hastalar

Non eroziv reflü hastalarının %30-50'sinde 24 saatlik pHmetre normaldir (77), bu hastalarda ve PPI tedavisine dirençli vakalarda kombine impedans-pHmetre tek başına pH monitorizasyonuna göre reflüde tanısal değeri daha yüksektir (78).

İmpedans ile zayıf asid reflü kaynaklı kronik öksürüğü saptanan hastaların antirefü ameliyatından faydalandığı bildirilmiştir (79).

Ruminasyon çoğu kez GÖRH ile karıştırılır, ancak GÖRH'nın tersine PPI tedavisi semptomları arttırabilir. pHmetre ile ruminasyonun tespiti regürjite materyalin non asidik karakteri nedeniyle güçtür. İmpedans monitorizasyonu ile supragastrik ve normal gastrik geğirme ayrılabilir, supragastrik tip davranış tedavisinden faydalanabilir (78).

Özofageal impedansın kısıtlılıkları

Yirmi dört saatlik impedans-pHmetre konunun uzmanı doktorlar tarafından çok dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Unutulmaması gereken bilgisayar analizlerinin yetersiz kaldığı ve manuel analizin şart olduğudur. Otomatik analizlere hiçbir zaman güvenilemez. Bu analizler yeni başlayanlar için 2 saati aşabilmektedir (80).

Non asid reflünün günler arası ve yorumcular arasındaki değişkenliği düşündürücüdür. Videofloroskopide olduğu gibi impedans ta yapısal anormallikler hakkında bilgi sahibi olamayız. İmpedans ile incelemenin gerek 24 saat sürmesi ve maliyetinin yüksek oluşu nedeniyle günümüzde çoğu merkezde rutin hastalarda kullanımından çok, klinik araştırmalar için kullanılmaktadır (44).

D- KOLESİSTOLİTYAZİS, KOLESİSTEKTOMİ VE REFLÜ İLİŞKİSİ

Etyopatogenez

Safra kesesi taşı, kolesistektomi ve alkalen reflü ilişkisi tartışmalıdır ve literatürde bu konularda yeterli veri yoktur. Safra kesesi taşı ve kolesistektominin reflüyü arttığını gösteren ve semptomlarla ilişkili olduğunu düşündüren verilerin yanında, arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır (6,7). Reflü, soru-cevap tekniği, endoskopi, 24 saatlik pH monitorizasyonu gibi değişik yöntemlerle değerlendirilmiş olup bu teknikler genelde asid reflüyü saptamada yararlıdır (7-9). GÖRH semptom ve bulguları alkalen reflü veya zayıf asid reflü ile ilişkili olabilir. Literatürde impedans-pH ile kolesistolityazis, kolesitektomi ve reflü ilişkisini inceleyen çalışma yoktur.

Alkalen reflü gastrit ve özofajit etyopatogenezinde geçirilmiş operasyonlar önemli rol oynar. Safra kesesi operasyonları, mide operasyonları (gastrektomi, vagotomi+piloroplasti, vagotomi+gastrojejunostomi), cerrahi veya endoskopik sfinkterektomilerden (pilor sfinkter operasyonları veya balon dilatasyonları, papilla vateri düzeyinde cerrahi veya endoskopik sfinkterektomiler) sonra sıklıkla alkalen reflü gelişir (81-83).

Operasyon geçirmemiş kişilerde de alkalen reflü gastrit ve özofajit gelişebilir. Bunların; mide duodenum motilite kusurlarına veya uzun süre devam eden bulantı ve kusmalara bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir. Mideye safra reflüsü; mide ameliyatlarından sonra % 30-100 oranında, safra kesesi ameliyatlarından sonra % 80-90 oranında bildirilmektedir (10-12, 84). Bu kadar yüksek oranda safra reflüsü görülmekle birlikte, her safra reflüsü mide ve özofagus mukozasında hasar meydana getirmeyebilir. Bazı olgularda mukoza hasarı gelişmesi için safra ve safra asidleri yanında başka faktörlerin (HCL asid, pepsin vb) de varlığı gerekmektedir. Ayrıca mideye reflü olan safranın hangi oranda özofagusa reflü olduğu da bilinmemektedir.

Konvansiyonel veya laparoskopik yolla yapılan safra kesesi operasyonlarından sonra safra kesesinin depo fonksiyonu ortadan kalkar. Karaciğerden salınan safra sürekli ve kontrolsüz bir biçimde duodenuma akar. Zaman zaman safralı duodenum sıvısı mideye geri kaçar. Reflü olan bu safralı sıvı, özellikle açlık dönemlerinde korumasız mide mukozasına ulaşır. Toksik safra asidleri; kolik asid, kenodeksikolik asid, litokolik asid ve deoksikolik asid mide ve özofagus mukozasına etki ederek ciddi hasar oluşturabilir (84-86).

Mide boşalımı (mide klirensi) yeterli değilse, mide içine geri gelmiş olan safralı içeriğin boşalması da gecikir. Bu da safranın uzun süre midede kalmasına ve burada zararlı

etki oluşturmasına yol açar. Safra tuzları deterjan etkileri ile mide ve özofagus mukozasında hasar oluşturur. Mideye geri kaçan (reflü olan) duodenum içeriğinde bulunan safra ve pankreas sekresyonları, midedeki hidroklorik asid ve pepsin ile karışır, bu şekilde mide ve özofagus mukozasında hasar oluşur. Bu etkileşimin devam etmesi ile gastrit, özofajit gelişebilir (87).

Klinik

Duodeno-gastro-özofageal alkalen reflüsü bulunan vakalarda tipik reflü özofajit semptomları gelişir. Bu semptomlar asidik GÖRH benzer özelliktedir. Sadece anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile ayırım yapmak güçtür (85).

GÖRH spektrumunun bir parçası olan ve adenokanser ile sonlanabilen Barrett özofagusu gelişiminde alkalen reflünün artmış olduğu ve önemi bilinmektedir (13). Safra kesesi ameliyatı olan kişilerde yapılan araştırmalar sonucunda; özofagus kanseri gelişme riskinin orta derecede arttığı gösterilmiştir. Bu araştırma muhtemelen safra içerikli duodenum sıvısının özofagusa kadar reflüsüne bağlı olduğu sanılmaktadır (88).

Değişik yöntemlerle yapılan çalışmalarda kolesistektominin GÖR üzerinde etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar (9) olduğu gibi laparoskopik ve açık kolesistektominin alt özofagus sfinkter basıncını değiştirmeden reflüyü arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır (3-5).

MATERYAL - METOD

Bu prospektif çalışmaya, Genel Cerrahi Bilim Dalında safra kesesi taşı nedeniyle açık veya laparoskopik kolesistektomi uygulanacak, bilinen gaströzofageal reflü hastalığı ve gastrointestinal sistem ile ilgili hastalığı olmayan, çalışmaya girmeyi kabul eden 14 kişilik hasta ve 10 sağlıklı gönüllü toplam 24 vaka alındı. Hasta grubunun ameliyat öncesi, sonrası 3. ayda ve sağlıklı gönüllülerin semptomları hazırlanan semptom skalası ile (89) değerlendirildi. Semptomlar 0=yok, 1=az, 2=orta, 3=çok şeklinde değerlendirildi. Ardından aynı şekilde 24 saatlik özofageal impedans-pHmetresi değerlendirildi.

Hastalara ve kontrol grubuna alınan sağlıklı gönüllülere çalışma hakkında bilgi verildi ve Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yazılı onamları alındı. Çalışma başlangıcında tüm hastalardan anamnez alındı, öz ve soygeçmişleri, kötü alışkanlıkları (alkol ve sigara) yönünden sorgulandıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Boy, kilo ve vücut kütle indeksleri [VKİ: kilo(kg) / boy (m²)] hesaplandı. Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 3.ayda semptom skalası dolduruldu. Kontrol grubuna ek olarak işlem öncesi gastroenteroloji servisinde ultrasonografi ile safra kesesi ve karaciğer değerlendirilmesi yapıldı. Safra kesesi taşı, safra yollarında dilatasyonu olan hastalar kontrol grubundan çıkarıldı.

Kontrol grubu ile hastalar ameliyat öncesi sabah 08.00'de İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Motilite Laboratuvarı'na aç olarak alındılar. Burada lokal anestezi altında transnazal yoldan özofageal impedans-pHmetre kateterinin pH probu alt özofagus sfinkterinin 5 cm üstünde olacak şekilde yerleştirildi (Resim 2,3,4). Yerleştirme işlemi sonrası kateterin midede geri çekilerek pH takibi ile yapıldı. Kateterin yerinin uygunluğu ayakta çekilen PA akciğer grafisi ile kontrol edildi ve gerekli düzeltmeler yapıldı. Hastalara alet hakkında bilgi verildi, gıda ve ilaç alımında, yatarken ve reflü, öksürük gibi semptomları olduğunda basacakları düğmeler gösterildi. Hastalar normal alışkanlıklarını bozmayacak şekilde gün içi aktivitelerine devam ederek 24 saatlik özofageal impedans-pHmetre ile değerlendirildi. Kateterin takıldığı günün ertesi sabah 08.00'de kateter çıkarıldı. Özofageal impedans-pHmetre sonucunun incelenmesi motilite laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Ameliyattan 3 ay sonra hastaların tümü yeniden semptom skalası ile değerlendirildi. Hastalara aynı yöntemle tekrar özofageal impedans-pHmetre uygulandı. Ameliyat öncesi, sonrası ve kontrol grubu semptom skala ve impedans-pH sonuçları karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri

- (a) Genel Cerrahi Anabilim Dalı Polikliniği'nde safra kesesi taşı nedeniyle kolesistektomi endikasyonu konulan, bilinen GÖRH, gastrointestinal sistem ile ilgili hastalığı, ciddi komorbiditesi olmayan ve çalışmaya alınmayı kabul eden, 20- 80 yaş arası hastalar
- (b) Bilinen peptik ülser, GÖRH, safra kesesi taşı, kolestatik karaciğer hastalığı olmayan ve çalışmaya alınmayı kabul eden, 20-80 yaş arası 10 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- (a) Özofageal impedans- pHmetre tetkiki yaptıramıyacak olanlar
- (b) Daha önceden geçirilmiş mide ve özofagus ameliyatı hikayesi olan hastalar
- (c) Malignitesi olanlar
- (d) Ağır kardiyopulmoner hastalığı olanlar

İntralüminal özofageal impedans-pHmetre: Çalışmada mobil kayıt cihazı olarak Ohmega Ambulatuvar impedans-pHmetre, MMS, Enschede, Netherlands ve kateter olarak da 8 impedans halkası ve 1 antimon pH ölçüm halkası içeren Versa Flex Z tek kullanımlık impedans-pHmetre kateterleri, Alpine bio Med, Fountain Valley, CA, USA kullanıldı (Resim 1).



Resim 1:

- a) Ohmega Ambulatuvar impedans-pHmetre
- b) 8 impedans halkası ve 1 antimon pH ölçüm halkası içeren Versa Flex Z tek kullanımlık impedans- pHmetre kateteri

24 saatlik incelemenin ardından alet çıkarıldı ve kayıt cihazı bilgisayara takılarak içindeki bilgiler aktarıldı. Motilite laboratuvarının bilgisayarında ilgili program altında manuel olarak yorumlandı. Gastroözofageal reflü bazale göre impedansta en az %50'lik bir düşüş olması ve distalde AÖS'nin 3cm üstünde retrograt olarak başlayan ve bu değişikliğinin distaldeki impedans halkası dahil en az 3 impedans halkası yukarı yayılması olarak kabul edildi. İmpedansta saptanan reflü pH'daki değişikliğe göre aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

Asid reflü: Reflü sırasında en az 4 saniye süre pH 4'ün altına düşerse veya pH zaten 4'ün altında iken yine en az 4 saniye süre ile pH'da en az 1 birim düşüş (asid re-reflü) (süperimpoze reflü) meydana gelmesi olarak tanımlandı.

Zayıf asid reflü: En az 4 saniye süre ile pH'da en az 1 birim düşüşün görüldüğü ancak reflü sırasında pH'nın 4-7 arasında kaldığı durum olarak tanımlandı.

Zayıf alkalen (non-asid) reflü: Reflü sırasında pH'nın 7'nin üzerinde kalması olarak tanımlandı (90).

Her reflü epizodu kendi içinde sıvı, gaz ve miks reflü olarak sınıflandırıldı. İmpedans ile sıvı, gaz, miks, asid, zayıf asid ve zayıf alkalen reflü, toplam zamana göre pH < 4 geçen zamanın yüzdesi, pH < 4 epizot sayısı; 24 saatlik tüm kayıt zamanı, ayakta, yatarak olacak şekilde ayrı ayrı değerlendirildi. Proksimale uzanan reflü epizodu sayısı (AÖS'den 15cm yukarı uzanan reflü epizodu sayısı) ve yüzdesi, bolus klirens zamanı (bolus clearance time (BCT)), yutkunma sayısı ve DeMeester skoru 24 saatlik tüm kayıt olacak şekilde değerlendirildi. Değerlendirmede normal değerler olarak Zerbib ve arkadaşlarının 2005 yılında sağlıklı insanlar üzerinde yapmış oldukları çalışma temel alındı (91).

Semptom skalası: Hastalar ameliyat öncesi ve ameliyattan sonra, kontrol grubu impedans öncesi hazırlanan skala ile (tablo 8) değerlendirildi. Semptomlar yok=0, az=1, orta=2, çok=3 şeklinde puanlama yapıldı. Semptom skoru sayısal ortalamaları alınarak karşılaştırıldı.



Resim 2: Kateterin yerleştirilmesi



Resim 3: Kateter



Resim 4: İmpedans-pHmetre

Tablo 8: Semptom skalası (şikayeti yok=0, az=1, orta=2, çok=3) (89)

Şikayet	Kolesistektomi öncesi	Kolesistektomi sonrası
Yanma		
Ağza asid gelmesi		
Ağza yemek gelmesi		
Göğüs ağrısı		
Disfaji (yutma güçlüğü)		
Odinofaji (ağrılı yutma)		
Bulantı		
Kusma		
Gaz, gegirti		
Boğaz ağrısı		
Horlama		
Gece öksürüğü		
Gece nefes darlığı		
Wheezing		



0

1

2

3

İstatistiksel değerlendirme

Kişisel bilgisayarda SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Kendi aralarında bağımsız olan gruplar arasındaki farklılıklar non parametrik Mann –Whitney U testi ile araştırıldı. Birbirleriyle ilişkili olan gruplar arası farklılıklar ise Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizleri Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile yapıldı. “p değeri” 0.05’ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma için İstanbul Tıp Fakóltesi Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmada kullanılan özofageal impedans-pHmetre kateterleri alımı, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2179 no’lu proje olarak desteklenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 14 kolesistolityazisli hasta, 10 sağlıklı kontrol alınarak semptom skalası dolduruldu (tablo 12) ve impedans-pH ölçümleri (tablo 9,10) yapıldı. Hastalardan üçünde ameliyat ertelendiğinden biri ise ameliyat sonrası impedans-pH ölçümünü yaptırmak istemediğinden 10 hastanın ameliyat sonrası 3.ayda semptom skalası tekrar değerlendirildi, kontrol impedans-pH ölçümü (tablo 11) yapıldı. Hastaların semptom skalası ve impedans sonuçları kolesistektomi öncesi ve sonrası birbirleriyle ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan 14 hastanın yaş ortalaması 52.92 ± 15.02 (28-74) yaş, 6'sı (%43) erkek, 8'i (%57) kadın idi. VKİ (vücut kütle indeksi) ortalamaları 30.75 ± 3.04 kg/m^2 (25,4 - 37.5 kg/m^2) idi. VKİ'lerine göre 5 hasta fazla kilolu (25 - 30 kg/m^2), 9 hasta obezdi (30 - 40 kg/m^2). Normal kilolu (18,5 - 25 kg/m^2) ve morbid obez (> 40 kg/m^2) hasta yoktu.

Beş hastanın eşlik eden başka bir hastalığı vardı. 2 vakada esansiyel hipertansiyon (HT), 1 hastada DM (Diyabetes Mellitus), 1 hastada HT ve iskemik kalp hastalığı (İKH), 1 hastada ise HT+DM+İKH vardı. Bu 5 hastadan 3'nün ameliyatı ertelendi, biri kontrol impedansı yaptırmak istemedi. 4 hastada ailede safra kesesi taşı (%29) hikâyesi (1 hastada annede, 1 hastada halada, 1 hastada teyzede, 1 hastada ise hem anne hem de ablada) vardı. Ailede safra kesesi taşı hikâyesi olan bu 4 hastadan 2 tanesinin ameliyatı ertelendi.

Beş hastada (%35,7) ailede başka bir hastalık hikâyesi vardı. 1 hastada annede DM, 1 hastada babada HT, 1 hastada annede mide kanseri, 1 hastada annede HT (ameliyatı ertelendi), 1 hastada ise annede HT, halada DM vardı. 14 hastadan 3'ü (%21,4) sigara içiyordu, 1'i alkol kullanıyordu. 2 hastada geçirilmiş ameliyat (biri by-pass, biri tiroidektomi) hikâyesi vardı, by-pass geçiren hastanın ameliyatı ertelendi. 1 hastada ek olarak koledokolityazis vardı ve ameliyat öncesi endoskopik retrograd kolanjiyo pankreografi (ERCP) yapıldı, sfinkterotomi ve taş ekstraksiyonu yapıldı. 1 hastada biliyer pankreatit (kontrol impedans yaptırmak istemedi), 1 hastada karaciğer hemanjiyomu, 1 hastada ise umblikal herni vardı.

Ondört hastadan 11'ine kolesistektomi yapıldı. Dokuz hastaya laparoskopik kolesistektomi, 1 hastaya laparoskopik kolesistektomi+umblikal herni tamiri, 1 hastaya ise ameliyata laparoskopik başlanıp, teknik nedenlerle açık ameliyat yapıldı. Üç hastadan ikisinde kardiyak nedenlerle, birinde ise kendi isteği ile ameliyattan vazgeçildi.

Kolesistektomi sonrası kontrol impedansı yapılan 10 hastanın yaş ortalaması 48.90 ± 14.92 (28-72) yaş, 4'ü (%40) erkek, 6'sı (%60) kadın idi. VKİ ortalamaları 31.86 ± 2.46

kg/m² (29.3 - 37.5 kg/m²) idi. VKİ'lerine göre 2 hasta fazla kilolu, 8 hasta obezdi. Normal kilolu ve morbid obez hasta yoktu. Ameliyat olan 9 hastada bilinen başka bir hastalık yoktu. Bir kişide HT vardı. İki kişide ailede safra kesesi taşı (%20) hikâyesi (1 hastada annede, 1 hastada halada) vardı. Dört hastada (%40) ailede başka bir hastalık hikâyesi vardı. Bir hastada annede HT, halada DM, 1 hastada annede DM, 1 hastada babada HT, 1 hastada annede mide kanseri öyküsü vardı, 3'ü (%30) sigara, 1'i (%10) alkol kullanıyordu.

Kontrol grubundaki 10 hastanın yaş ortalaması: 43.90 ± 6.20 (32-54)yaş, 5'i (%50) erkek, 5'i (%50) kadın idi. VKİ ortalamaları 28.39 ± 2.59 kg/m² (24,5 - 32.5 kg/m²) idi. VKİ'lerine göre 1 hasta normal kilolu, 7 hasta fazla kilolu, 2 hasta obezdi. Morbid obez hasta yoktu. Yedi kişinin bilinen bir hastalığı yoktu. Üç kişide sırasıyla DM, HT ve İKH, dislipidemi olmak üzere hastalık öyküsü vardı. Kontrol grubunun ultrasonografi taramasında hiçbirinde safra kesesi taşı ve safra yolu dilatasyonu yoktu, 3 hastada (%30) steatoz saptandı. Dört kişide (%40) ailede safra kesesi taşı hikâyesi (2 annede, 1 babada, 1 ağabeyde) vardı. Altı kişide (%60) ailede başka bir hastalık hikâyesi vardı. Bir kişide anne, teyze, anneannede HT ve DM, 1 kişide anne ve babada HT, 2 kişide anne ve babada DM ve HT, 2 kişide baba ve kardeşlerde HT, İKH, DM öyküsü vardı. Kontrol grubundan 2'si (%20) sigara, 3'ü (%30) alkol kullanıyordu.

Kolesistolityazisli hastalar, kolesistektomi olanlar ve kontrol grupları arasında demografik veriler (yaş, cinsiyet dağılımı, alışkanlıklar, aile hikâyesi, ek hastalıklar vb.) yönünden anlamlı fark yoktu (p>0.05). Kolesistolityazisli hastalarda kontrol grubuna göre VKİ istatistikî olarak sınırda anlamlı derecede yüksekti (30,7 kg/m² vs 28,3 kg/m² p=0.056).

İmpedans-pH tanısı olarak kolesistolityazisli 14 hastadan 9'unda (%64,2) patolojik reflü saptandı. Bunların 8'inde (%57.1) zayıf asid, 1'inde (%7.1) asid reflü hakimdi. 5 hasta (%35,7) normaldi.

Ameliyat sonrası kontrol impedans-pH'ı yapılan 10 hastanın ameliyat öncesi 6'sında (%60) patolojik reflü saptandı. 5'i (%50), zayıf asid, 1'i (%10) asid reflü idi. Ameliyat sonrası ise yine 6 hastada (%60) patolojik reflü saptanmış olup; 3'ü (%30) zayıf asid reflü, 1'i (%10) asid reflü, 2'si (%20) ise asid+zayıf asid reflü idi.

Kontrol grubunda ise 6 kişi (%60) normaldi. 2 kişide (%20) zayıf asid reflü, 2 kişide (%20) ise asid+zayıf asid reflü saptandı.

Kolesistolityazisli hastalarda patolojik reflü, özellikle zayıf asid reflü fazla saptandığı halde, kontrol grubuna göre aradaki farklar istatistikî olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 9: Kolesistolityazisi olan 14 hastada 24 saatlik özofageal impedans-pH sonuçları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Miks reflü sayısı	7.00	94.00	37.5	26.94
Miks reflü sayısı ayakta	7.00	91.00	34.14	27.61
Miks reflü sayısı yatarak	0.00	16.00	3.35	5.21
Sıvı reflü sayısı	0.00	80.00	17.92	23.37
Sıvı reflü sayısı ayakta	0.00	70.00	15.35	21.41
Sıvı reflü sayısı yatarak	0.00	13.00	2.50	4.27
Gaz reflü sayısı	1.00	43.00	19.57	11.81
Gaz reflü sayısı ayakta	1.00	42.00	18.21	11.97
Gaz reflü sayısı yatarak	0.00	7.00	1.28	1.85
Asid reflü sayısı	1.00	51.00	17.42	18.91
Asid reflü sayısı ayakta	0.00	9.00	1.92	3.51
Asid reflü sayısı yatar	1.00	44.00	15.57	16.69
Zayıf asid reflü sayısı	3.00	104.00	32.92	31.02
Zayıf asid reflü sayısı ayakta	0.00	19.00	3.64	5.67
Zayıf asid reflü sayısı yatar	3.00	104.00	29.21	31.97
De Meester skoru	0.20	17.72	3.36	5.11
Zayıf alkalen reflü zamanı (dk)	1.00	1360.00	346.34	343.01
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta(dk)	1.00	1161.00	259.95	301.96
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar (dk)	0.00	334.30	86.37	94.24
Zayıf alkalen reflü zamanı (%)	0.10	88.20	31.39	27.21
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta (%)	0.30	88.60	39.44	27.21
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar (%)	0.00	86.10	26.13	26.87
Zayıf alkalen periyod sayısı	4.00	406.00	172.42	118.34
Zayıf alkalen periyod sayısı ayakta	4.00	392.00	145.85	114.78
Zayıf alkalen periyod sayısı yatar	0.00	39.00	10.28	11.13
En uzun zayıf alkalen reflü	0.00	8.00	3.14	2.90
En uzun zayıf alkalen reflü ayakta	0.00	75.96	19.66	16.66
En uzun zayıf alkalen reflü yatar	0.00	88.00	21.27	20.13
pH 4'ün altı epizot sayısı	0.00	34.00	7.92	9.36
pH 4'ün altı epizot sayısı ayakta	0.00	25.00	6.07	7.16
pH 4'ün altı epizot sayısı yatarak	0.00	9.00	1.85	3.23
Yüzde pH 4'ün altı zaman	0.00	4.40	0.79	1.26
Yüzde pH 4'ün altı zaman ayakta	0.00	6.00	1.07	1.60
Yüzde pH 4'ün altı zaman yatarak	0.00	3.50	0.50	1.13
En uzun reflü asid (dk)	0.00	6.60	1.37	1.70

Tablo 10: Kontrol grubunun 24 saatlik özofageal impedans-pH sonuçları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Miks reflü sayısı	13.00	86.00	44.90	21.31
Miks reflü sayısı ayakta	7.00	65.00	34.90	19.52
Miks reflü sayısı yatarak	0.00	36.00	9.90	13.05
Sıvı reflü sayısı	1.00	185.00	31.50	54.96
Sıvı reflü sayısı ayakta	0.00	148.00	26.00	44.05
Sıvı reflü sayısı yatarak	0.00	37.00	5.40	11.30
Gaz reflü sayısı	3.00	157.00	30.40	46.07
Gaz reflü sayısı ayakta	1.00	60.00	18.90	18.26
Gaz reflü sayısı yatarak	0.00	97.00	11.40	30.23
Asid reflü sayısı	3.00	77.00	30.00	22.22
Asid reflü sayısı ayakta	0.00	16.00	5.00	5.51
Asid reflü sayısı yatar	3.00	65.00	25.00	20.47
Zayıf asid reflü sayısı	10.00	105.00	29.50	27.86
Zayıf asid reflü sayısı ayakta	0.00	26.00	7.00	10.38
Zayıf asid reflü sayısı yatar	7.00	79.00	22.50	21.37
De Meester skoru	0.20	27.15	8.98	10.11
Zayıf alkalen reflü zamanı (dk)	0.00	467.90	129.50	154.61
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta(dk)	1.00	383.40	89.15	121.61
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar (dk)	0.00	110.50	40.36	46.29
Zayıf alkalen reflü zamanı (%)	0.10	52.40	15.80	18.02
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta (%)	0.30	50.80	18.64	18.94
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar (%)	0.00	60.80	13.88	19.86
Zayıf alkalen periyod sayısı	0.00	220.00	91.90	83.02
Zayıf alkalen periyod sayısı ayakta	0.00	214.00	71.70	74.43
Zayıf alkalen periyod sayısı yatar	0.00	86.00	20.20	28.57
En uzun zayıf alkalen reflü	0.00	12.00	3.20	4.13
En uzun zayıf alkalen reflü ayakta	0.00	9.00	1.90	3.10
En uzun zayıf alkalen reflü yatar	0.00	4.00	1.30	1.56
pH 4'ün altı epizot sayısı	0.00	59.00	19.20	18.84
pH 4'ün altı epizot sayısı ayakta	0.00	48.00	13.80	15.98
pH 4'ün altı epizot sayısı yatarak	0.00	11.00	5.40	4.50
Yüzde pH 4'ün altı zaman	0.00	7.30	2.92	3.03
Yüzde pH 4'ün altı zaman ayakta	0.00	13.70	3.35	4.25
Yüzde pH 4'ün altı zaman yatarak	0.00	11.30	2.68	3.75
En uzun reflü asid (dk)	0.00	17.10	3.75	5.15

Tablo 11: Kolesistektomi olan hastaların 24 saatlik özofageal impedans-pH sonuçları

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Miks reflü sayısı	13.00	87.00	40.50	27.51
Miks reflü sayısı ayakta	0.00	76.00	35.80	24.86
Miks reflü sayısı yatarak	0.00	11.00	5.22	4.60
Sıvı reflü sayısı	0.00	50.00	16.30	15.95
Sıvı reflü sayısı ayakta	0.00	34.00	12.80	12.38
Sıvı reflü sayısı yatarak	0.00	16.00	3.50	5.06
Gaz reflü sayısı	7.00	110.00	36.70	32.10
Gaz reflü sayısı ayakta	5.00	72.00	28.40	22.88
Gaz reflü sayısı yatarak	0.00	38.00	8.30	12.41
Asid reflü sayısı	0.00	65.00	23.60	22.77
Asid reflü sayısı ayakta	0.00	56.00	17.10	20.28
Asid reflü sayısı yatar	0.00	18.00	5.60	6.81
Zayıf asid reflü sayısı	0.00	83.00	28.70	25.08
Zayıf asid reflü sayısı ayakta	0.00	83.00	25.60	24.71
Zayıf asid reflü sayısı yatar	0.00	14.00	2.90	4.40
De Meester skoru	0.44	86.10	19.23	32.07
Zayıf alkalen reflü zamanı (dk)	0.00	284.40	93.79	91.60
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta(dk)	0.00	193.80	73.27	65.57
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar (dk)	0.00	95.80	20.54	38.46
Zayıf alkalen reflü zamanı (%)	0.10	23.00	10.78	8.72
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta (%)	0.00	32.30	15.95	12.18
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar (%)	0.00	18.90	3.94	7.57
Zayıf alkalen periyod sayısı	0.00	234.00	94.00	86.47
Zayıf alkalen periyod sayısı ayakta	0.00	169.00	77.10	63.89
Zayıf alkalen periyod sayısı yatar	0.00	82.00	16.90	31.93
En uzun zayıf alkalen reflü	0.00	11.00	2.40	3.23
En uzun zayıf alkalen reflü ayakta	0.00	9.00	1.80	2.74
En uzun zayıf alkalen reflü yatar	0.00	3.00	0.60	1.07
pH 4'ün altı epizot sayısı	1.00	30.00	11.60	11.53
pH 4'ün altı epizot sayısı ayakta	0.00	17.00	6.40	5.91
pH 4'ün altı epizot sayısı yatarak	0.00	25.00	5.77	8.54
Yüzde pH 4'ün altı zaman	0.10	25.20	5.87	9.96
Yüzde pH 4'ün altı zaman ayakta	0.00	18.50	2.74	5.60
Yüzde pH 4'ün altı zaman yatarak	0.00	59.60	11.63	21.41
En uzun reflü asid (dk)	0.50	43.40	9.68	17.46

Kolelityazisli hastalarla kontrol grubunun semptomlarının karşılaştırılması

Kolelityazisli grupta kontrol grubu arasında semptomların karşılaştırılmasında istatistiki anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 12).

Kolesistektomi öncesi ve sonrası semptomlarının karşılaştırılması

Ameliyat öncesi ve sonrası semptomlar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kolesistektomi sonrası semptomlar ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında da istatistiki anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 12).

Tablo 12: Kolesistektomi öncesi, sonrası ve kontrol gruplarının semptom skoru ortalamalarının karşılaştırılması: kolesistektomi öncesi ve kontrol, kolesistektomi öncesi ve sonrası, kolesistektomi sonrası ve kontrol semptom skoru ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)

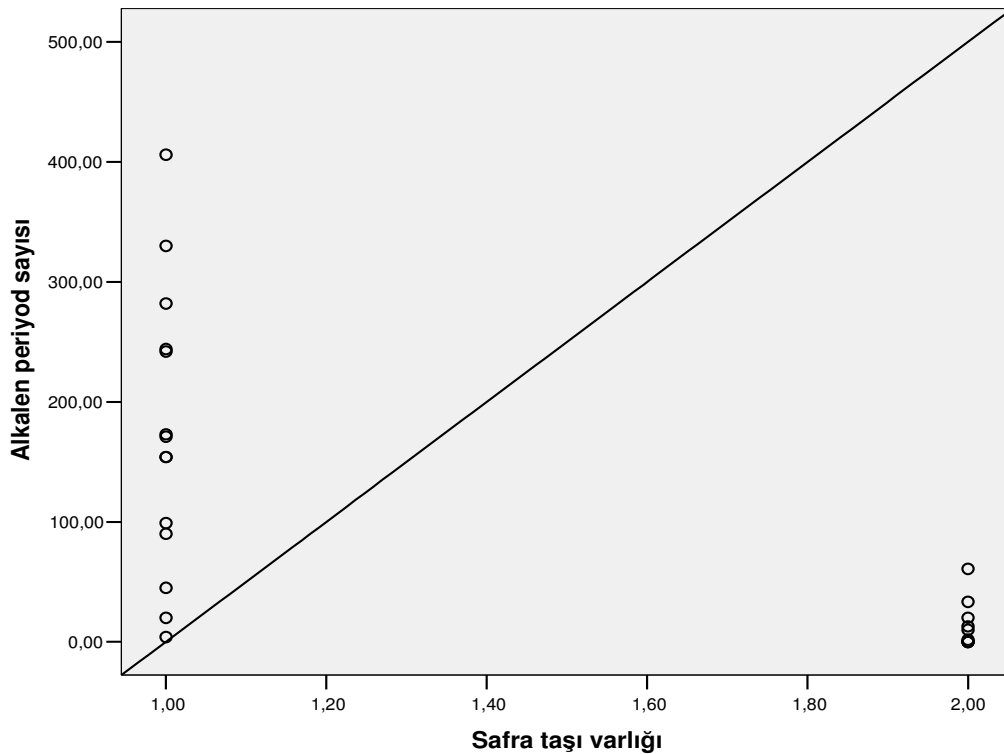
Şikayet	Kolesistektomi öncesi n=14	Kontrol n=10	Kolesistektomi sonrası n=10
Yanma	0.71	0.50	0.20
Ağza asid gelmesi	0.28	0.20	0.30
Ağza yemek gelmesi	0.42	0.20	0.10
Göğüs ağrısı	0.35	0.10	0.30
Disfaji (yutma güçlüğü)	0.14	0.00	0.00
Odinofaji (ağrılı yutma)	0.07	0.10	0.00
Bulantı	0.07	0.40	0.10
Kusma	0.21	0.40	0.00
Gaz, gegirti	1.07	1.30	0.80
Boğaz ağrısı	0.14	0.30	0.10
Horlama	1.00	0.90	0.80
Gece öksürüğü	0.14	0.30	0.10
Gece nefes darlığı	0.07	0.10	0.00
Wheezing	0.07	0.00	0.00

Safra kesesi taşı olan hastalarla kontrol grubunun karşılaştırılması

Safra kesesi taşı olan 14 hasta ile kontrol grubu 10 vaka karşılaştırıldı. Her iki grup arasında demografik özellikler (yaş ortalaması, dağılımı, cinsiyet dağılımı, alışkanlıklar) açısından istatistikî olarak anlamlı fark yoktu. Klinik özellikler açısından öz geçmiş, soygeçmiş, ek hastalıklar açısından da istatistikî anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Sadece VKİ'leri açısından kolelityazisli hastalarda daha fazla olmak üzere ($30,7 \text{ kg/m}^2$ vs 28.3 kg/m^2) istatistiki sınırdan anlamlılık saptandı ($p=0.056$).

Hasta ve kontrol grubunun impedans-pH sonuçları karşılaştırıldığında; safra kesesi taşı olan hasta grubunda toplam zayıf alkalin reflü zamanı (dk) ($p=0.056$), ayakta zayıf alkalin reflü zamanı (dk) ($p=0.056$), ayakta zayıf alkalin reflü zamanı (%) ($p=0.056$) istatistikî olarak sınırdan daha fazla; en uzun zayıf alkalin reflü periyodu ($p=0.031$), ayakta en uzun alkalin periyodu ($p=0.019$) anlamlı olarak daha fazla idi. $\text{pH}<4$ 'ün altındaki epizod sayısı ise kontrol grubunda sınırdan anlamlı yüksek ($p=0.048$) idi. Ancak asid reflü bakımından diğer parametrelerde fark yoktu (tablo 13).

Safra kesesi taşı varlığı ile alkalin reflü periyod sayısı arasında korelasyon saptandı ($p=0.00$, $r=0.066$) (grafik 1). İmpedans sonuçlarına göre safra kesesi taşının alkalin reflüyü arttırdığı; ancak bunun semptomlarla korele olmadığı saptandı.



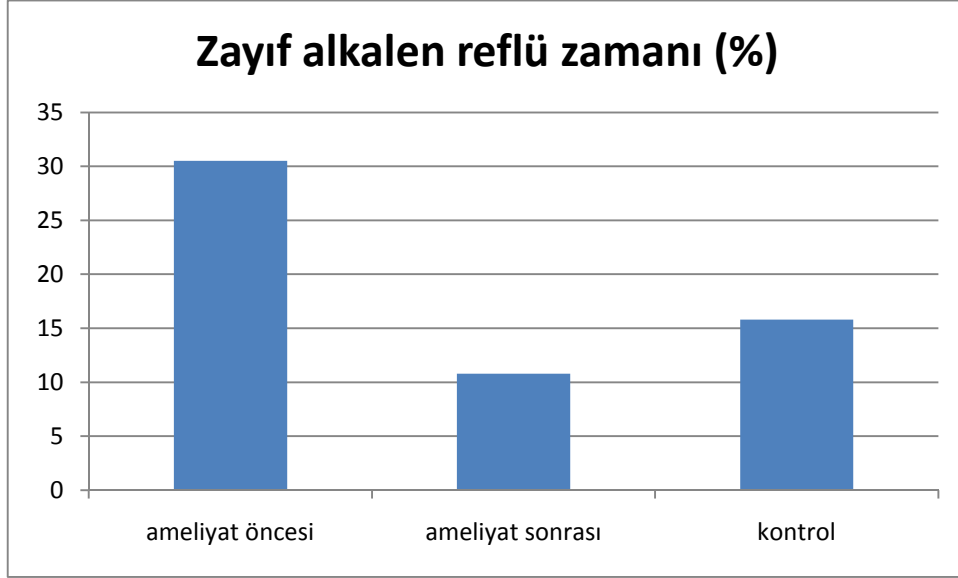
Grafik 1: Safra kesesi taşı ile alkalin reflü periyod sayısı korele idi ($p=0.00$, $r=0.066$)

Tablo 13: Safra kesesi taşı hastaları ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

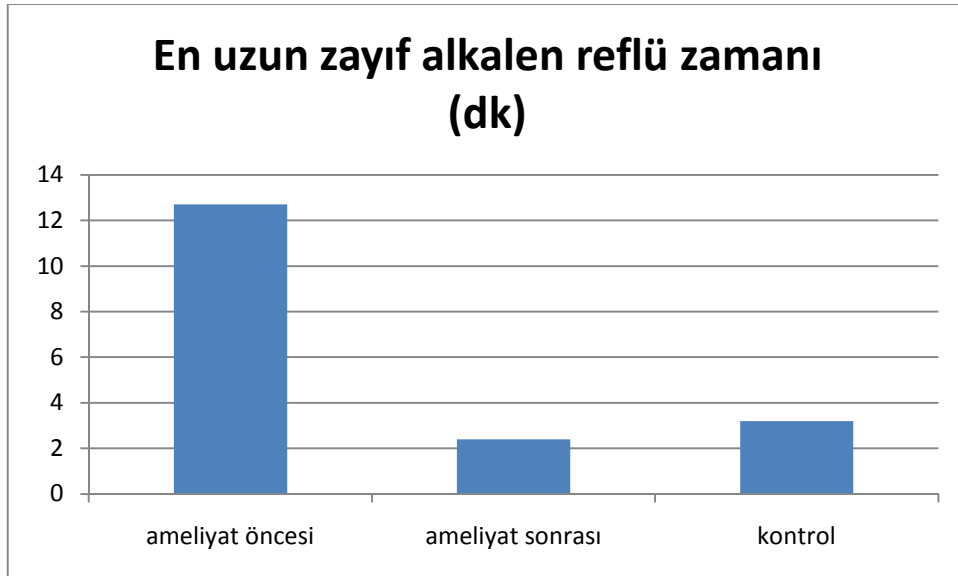
	Safra taşı olanlar (n=14) ort.	Kontrol (n=10) ort.	P
Yaş	52.92 ± 15.02	43.90 ± 6.20	> 0.05
Cinsiyet (K/E)	8 (%57.1)/ 6 (%42.9)	5 (%50) / 5 (%50)	> 0.05
VKİ	30.75 ± 3.04 kg/m ²	28.39 ± 2.59 kg/m ²	0.056
Miks reflü	37.5	44.90	> 0.05
Miks reflü ayakta	34.14	34.90	> 0.05
Miks reflü yatarak	3.35	9.90	> 0.05
Sıvı reflü	17.92	31.50	> 0.05
Sıvı reflü ayakta	15.35	26.00	> 0.05
Sıvı reflü yatarak	2.50	5.40	> 0.05
Gaz reflü	19.57	30.40	> 0.05
Gaz reflü ayakta	18.21	18.90	> 0.05
Gaz reflü yatarak	1.28	11.40	> 0.05
Asid reflü	17.42	30.00	> 0.05
Asid reflü ayakta	1.92	5.00	> 0.05
Asid reflü yatarak	15.57	25.00	> 0.05
Zayıf asid reflü	32.92	29.50	> 0.05
Zayıf asid reflü ayakta	3.64	7.00	> 0.05
Zayıf asid reflü yatarak	29.21	22.50	> 0.05
pH < 4 epizot	7.92	19.20	> 0.05
pH < 4 epizot ayakta	6.07	13.80	> 0.05
pH < 4 epizot yatarak	1.85	5.40	0.048
% pH < 4 zaman	0.79	2.92	> 0.05
% pH < 4 zaman ayakta	1.05	3.35	> 0.05
% pH < 4 zaman yatarak	0.50	2.68	> 0.05
En uzun asid reflü (dk)	1.37	3.75	> 0.05
De Meester skoru	3.33	8.98	> 0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı (dk)	259.95	129.50	0.056
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta(dk)	259.95	89.15	0.056
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar (dk)	86.37	40.36	> 0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı (%)	31.39	15.80	> 0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta(%)	39.44	18.64	0.056
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar (%)	26.13	13.88	> 0.05
Zayıf alkalen periyod sayısı	172.42	91.90	> 0.05
Zayıf alkalen periyod sayısı ayakta	145.85	71.70	> 0.05
Zayıf alkalen periyod sayısı yatar	26.57	20.20	> 0.05
En uzun zayıf alkalen reflü	13.42	3.20	0.031
En uzun zayıf alkalen reflü ayakta	10.28	1.90	0.019
En uzun alkalen reflü yatar	3.14	1.30	> 0.05

Kolesistektomi öncesi ve sonrası hastaların karşılaştırılması

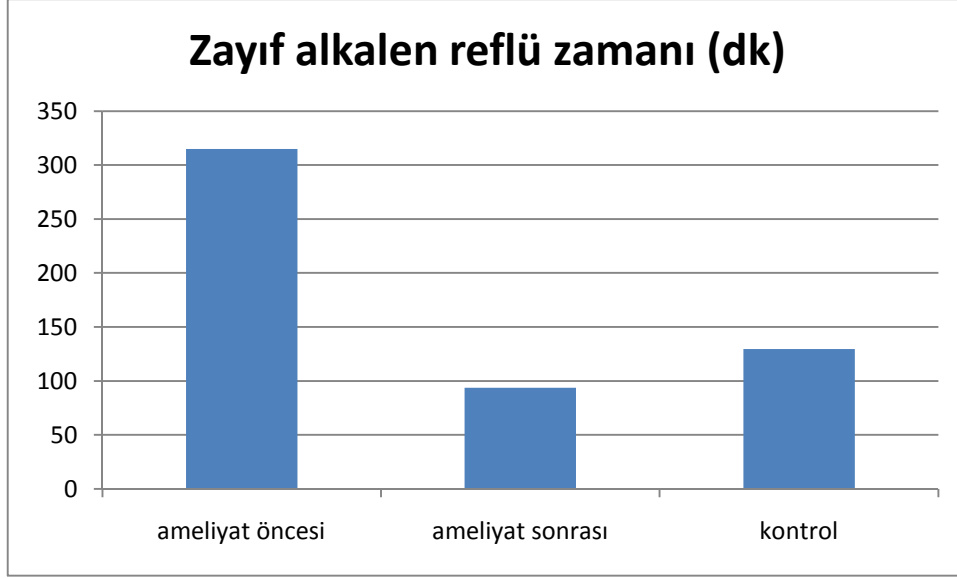
Toplam ve yatarken zayıf alkali zamanı(%), ($p=0.028$, $p=0.012$) (grafik2), toplam, ayakta ve yatarken en uzun zayıf alkali reflü periyod ortalamaları ($P=0.025$, $p=0.035$, $p=0.027$) (grafik 3), toplam ve yatarken zayıf alkali dakikalık reflü zamanı ($p=0.022$, $p=0.017$) (grafik 4,5), alkali periyod sayısı ($p=0.022$), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak saptandı (tablo 14).



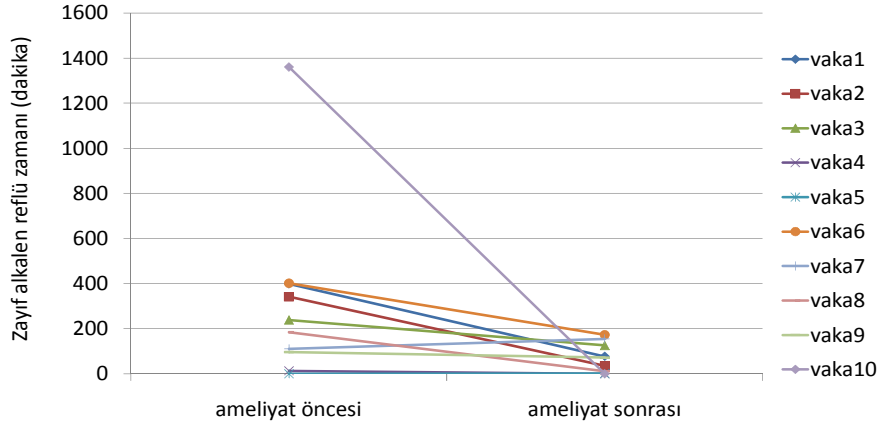
Grafik 2: Hastalarda ameliyat sonrasında öncesine göre zayıf alkali reflü zamanı (%) azalırken ($p<0.028$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p>0.05$)



Grafik 3: Hastalarda ameliyat sonrasında öncesine göre en uzun zayıf alkali reflü dakika ortalaması azalırken ($p<0.022$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p>0.05$)



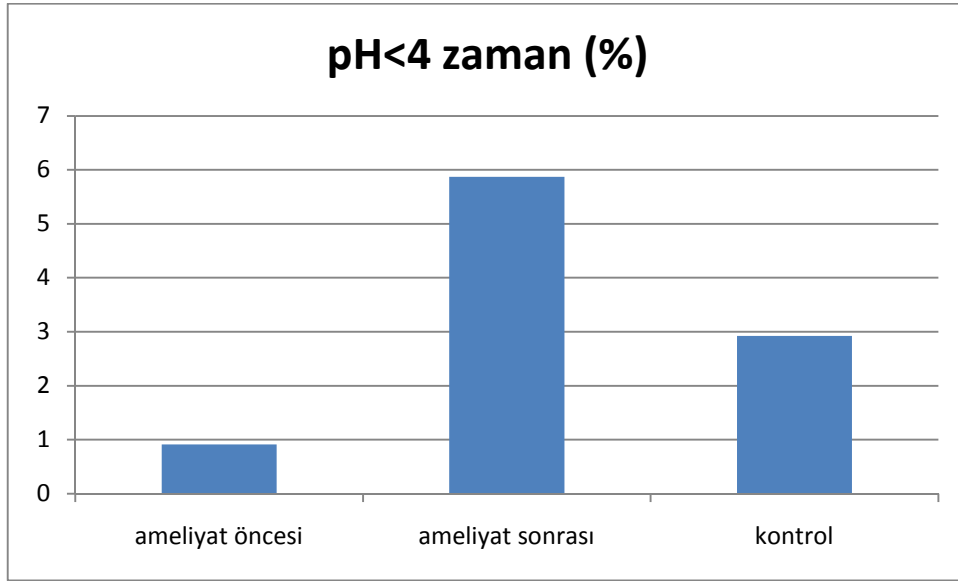
Grafik 4: Kolesistolyzisli hastalarda ameliyat sonrasında öncesine göre en uzun zayıf alkalen reflü zamanı dakika ortalaması azalırken ($p<0.022$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p>0.05$)



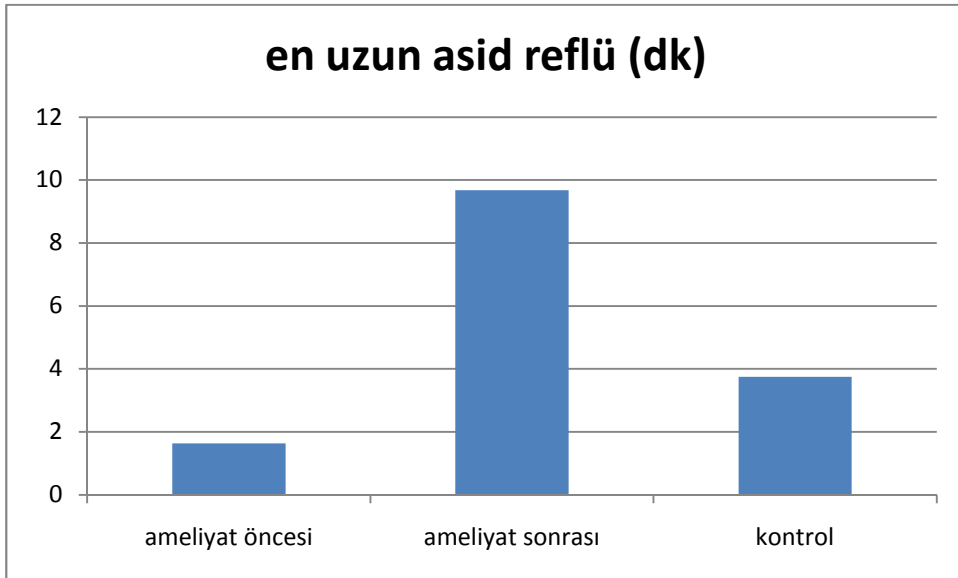
Grafik 5: Kolesistektomi öncesi ve sonrası zayıf alkalen reflü zamanı (dakika) bireysel değişimi ($p<0.017$)

Kolesistektomi olan hastalarda ameliyat öncesine göre toplam ve ayakta gaz reflü sayısı ($p=0.037$, $p=0.028$), $pH<4$ geçen zaman (%) ($p=0.021$) (grafik 6), en uzun asid reflü dakika ortalaması ($p=0.08$) (grafik 7) istatistiki olarak anlamlı düzeyde artarken, ameliyat

sonrası ve kontrol grubunun bu değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (grafik6,7).

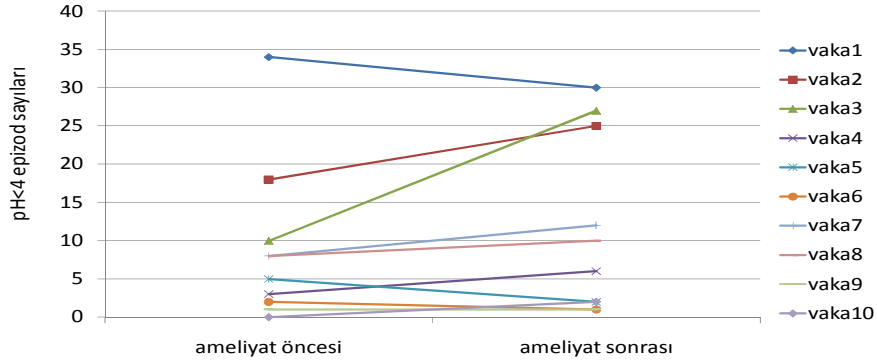


Grafik 6: Kolesistolityazisli hastalarda ameliyat sonrası öncesine göre pH 4'ün altında geçen zaman (%) artarken ($p<0.021$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p>0.05$)



Grafik 7: Kolesistolityazisli hastalarda ameliyat sonrasında öncesine göre en uzun asid reflü dakika ortalaması artarken ($p<0.08$), kontrol grubuyla sonrası arasında fark yoktu ($p>0.05$)

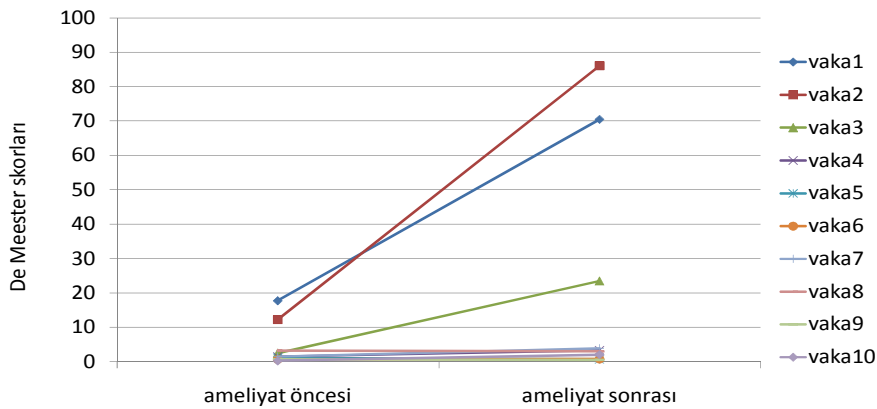
Ameliyat öncesi ve sonrası pH<4 epizod sayıları arasında fark yoktu (grafik 8).



Grafik 8: Kolesistektomi öncesi ve sonrası pH<4 epizod sayılarının bireysel değişimi (p>0.05)

Kolesistektomi sonrası asid reflü artarken, kontrol grubuyla karşılaştırmasında istatistiki anlamlılık saptanmadı. Alkalin reflüde ise tersine ameliyat sonrası azalma saptandı ancak kontrol grubuyla fark yoktu (grafik 5, tablo 14). Ayrıca ameliyat öncesi ve sonrası semptom skoru ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05)(tablo 12).

Ameliyat öncesi ve sonrası De Meester skor ortalamaları arasında fark olmasına rağmen bu istatistiki olarak anlamlı değildi (grafik 9, tablo 14).



Grafik 9: Kolesistektomi öncesi ve sonrası vakaların De Meester skorlarının bireysel değişimi (p>0.05)

Tablo 14: 10 hastada kolesistektomi öncesi ve sonrası impedans-pH sonuçlarının karşılaştırması

	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	P
Miks reflü	43.50	40.50	>0.05
Miks reflü ayakta	40.00	35.80	>0.05
Miks reflü yatarak	3.50	5.22	>0.05
Sıvı reflü	22.30	16.30	>0.05
Sıvı reflü ayakta	18.90	12.80	>0.05
Sıvı reflü yatarak	3.30	3.50	>0.05
Gaz reflü	19.40	36.70	0.037
Gaz reflü ayakta	17.90	28.40	0.028
Gaz reflü yatarak	1.40	8.30	>0.05
Asid reflü	23.60	23.60	>0.05
Asid reflü ayakta	21.10	17.10	>0.05
Asid reflü yatarak	2.60	5.60	>0.05
Zayıf asid reflü	35.50	28.70	>0.05
Zayıf asid reflü ayakta	31.60	25.60	>0.05
Zayıf asid reflü yatarak	3.80	2.90	>0.05
pH < 4 epizot	8.90	11.60	>0.05
pH < 4 epizot ayakta	6.60	6.40	>0.05
pH < 4 epizot yatarak	2.30	5.77	>0.05
% pH < 4 zaman	0.91	5.87	0.021
% pH < 4 zaman ayakta	1.31	2.74	>0.05
% pH < 4 zaman yatarak	11.63	11.63	>0.05
En uzun asid reflü (dk)	1.63	9.68	0.008
De Meester skoru	4.09	19.23	>0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı (dk)	314.85	93.79	0.022
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta(dk)	222.97	73.27	>0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar(dk)	91.87	20.54	0.017
Zayıf alkalen reflü zamanı (%)	30.51	10.78	0.028
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta (%)	37.36	15.95	>0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar(%)	23.85	3.94	0.012
Zayıf alkalen periyod sayısı	124.20	94.00	0.022
Zayıf alkalen periyod sayısı ayakta	98.00	77.10	>0.05
Zayıf alkalen periyod sayısı yatar	26.20	16.90	>0.05
En uzun zayıf alkalen reflü	12.70	2.40	0.025
En uzun zayıf alkalen reflü ayakta	9.80	1.80	0.035
En uzun zayıf alkalen reflü yatar	2.90	.60	0.027

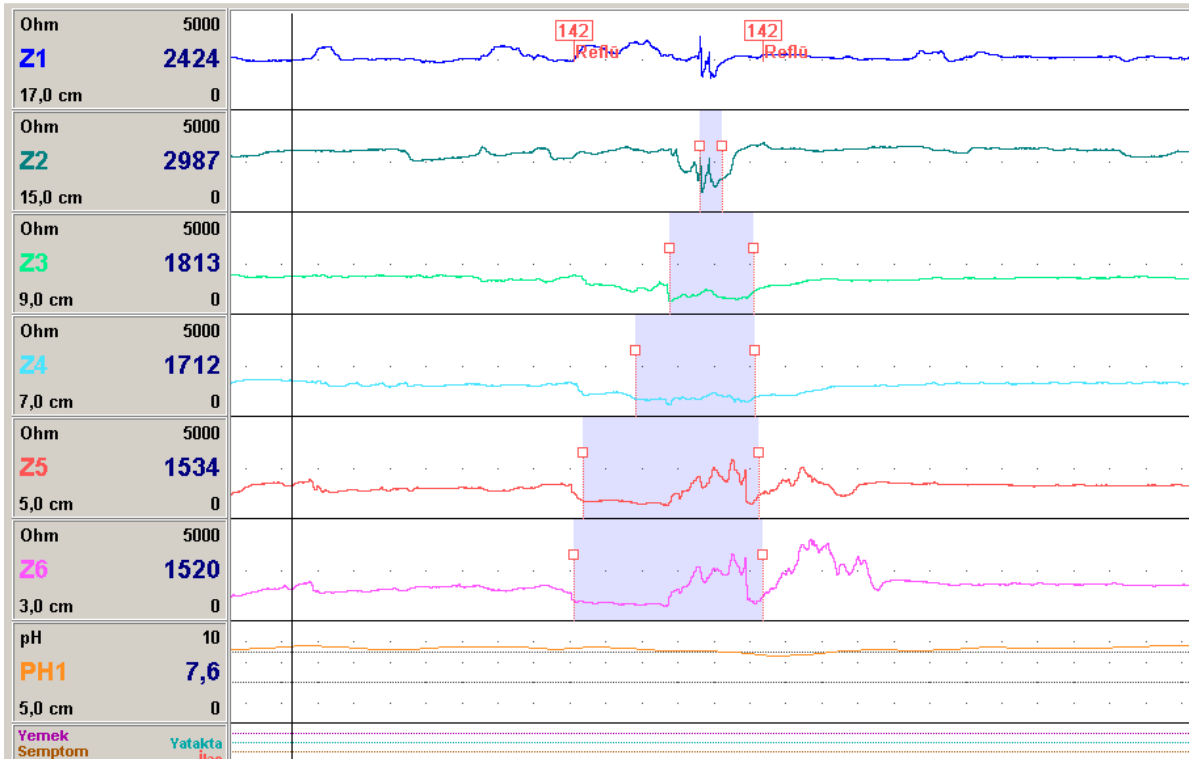
Kolesistektomi sonrası hastaların ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Kolesistektomi sonrası ile kontrol grubunun impedans-pH sonuçlarının karşılaştırılması sonucu hasta grubunda sadece alkalen periyod sayısı istatistiki olarak anlamlı olarak fazla iken ($p=0.011$), diğer parametreler arasında istatistiki anlamlılık saptanmadı (tablo 15, grafik 2-4,6,7).

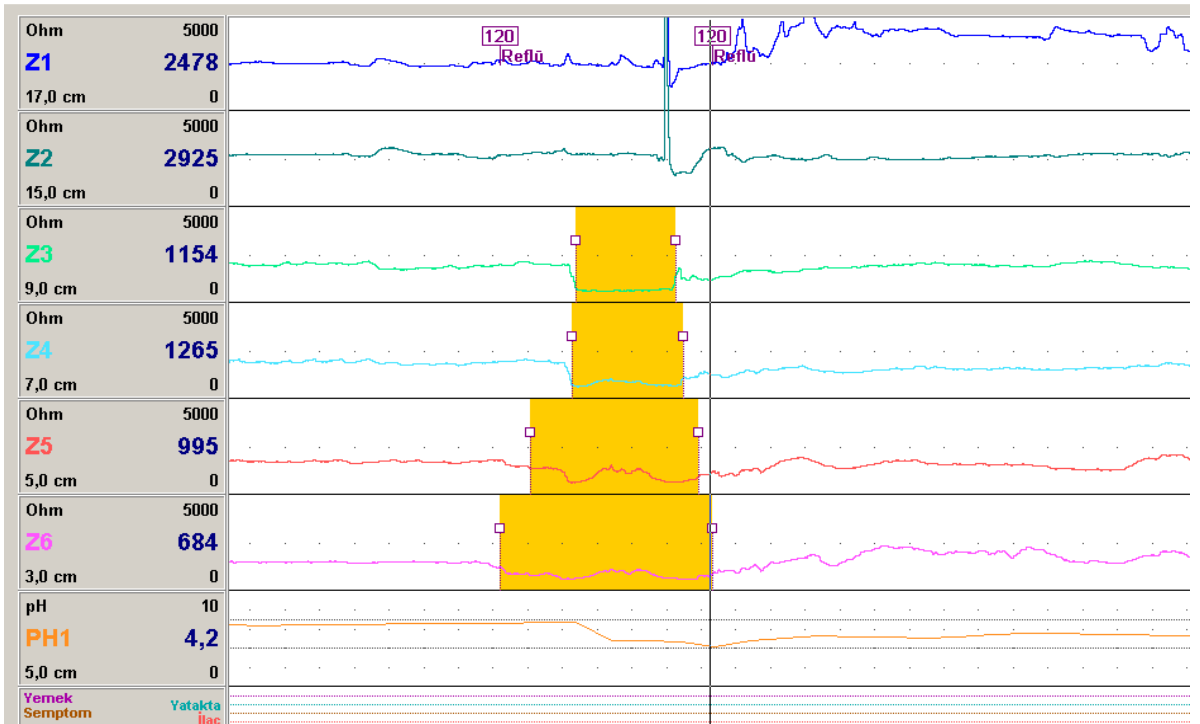
Tablo 15: Kolesistektomili hastalarla kontrol grubunun impedans-pH sonuçlarının karşılaştırması

	Kolesistektomili hastalar	Kontrol	P
Miks reflü	40.50	44.90	>0.05
Miks reflü ayakta	35.80	34.90	>0.05
Miks reflü yatarak	5.22	9.90	>0.05
Sıvı reflü	16.30	31.50	>0.05
Sıvı reflü ayakta	12.80	26.00	>0.05
Sıvı reflü yatarak	3.50	5.40	>0.05
Gaz reflü	36.70	30.40	>0.05
Gaz reflü ayakta	28.40	18.90	>0.05
Gaz reflü yatarak	8.30	11.40	>0.05
Asid reflü	23.60	30.00	>0.05
Asid reflü ayakta	17.10	5.00	>0.05
Asid reflü yatarak	5.60	25.00	>0.05
Zayıf asid reflü	28.70	29.50	>0.05
Zayıf asid reflü ayakta	25.60	7.00	>0.05
Zayıf asid reflü yatarak	2.90	22.50	>0.05
pH < 4 epizot	11.60	19.20	>0.05
pH < 4 epizot ayakta	6.40	13.80	>0.05
pH < 4 epizot yatarak	5.77	5.40	>0.05
% pH < 4 zaman	5.87	2.92	>0.05
% pH < 4 zaman ayakta	2.74	3.35	>0.05
% pH < 4 zaman yatarak	11.63	2.68	>0.05
En uzun asid reflü (dk)	9.68	3.75	>0.05
De Meester skoru	19.23	8.98	>0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı (dk)	93.79	129.50	>0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta(dk)	73.27	89.15	>0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar(dk)	20.54	40.36	>0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı (%)	10.78	15.80	>0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı ayakta(%)	15.95	18.64	>0.05
Zayıf alkalen reflü zamanı yatar (%)	3.94	13.88	>0.05
Zayıf alkalen periyod sayısı	94.00	91.90	0.0011
Zayıf alkalen periyod sayısı ayakta	77.10	71.70	>0.05
Zayıf alkalen periyod sayısı yatar	16.90	20.20	>0.05
En uzun alkalen reflü	2.40	3.20	>0.05
En uzun alkalen reflü ayakta	1.80	1.90	>0.05
En uzun alkalen reflü yatar	0.60	1.30	>0.05

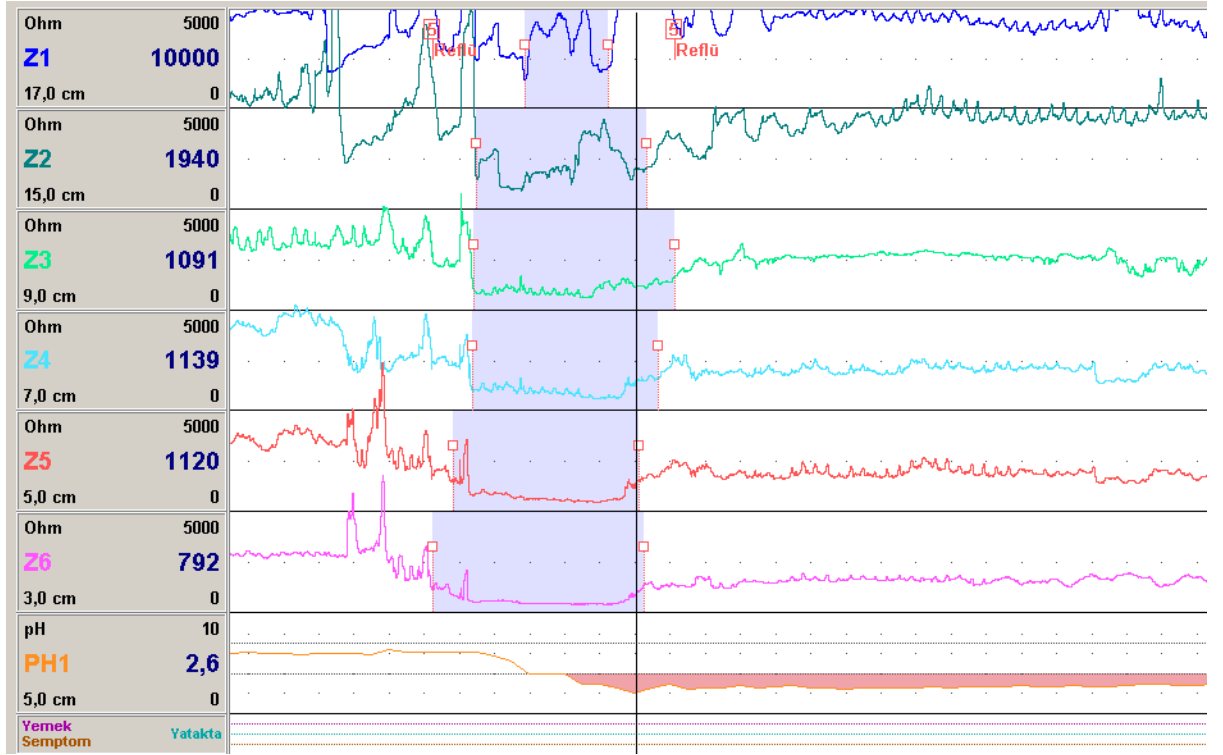
Zayıf alkalen reflü, zayıf asid reflü ve asid reflü örnekleri:



Resim 5a: 32 yaşında kolesistolityazisli hastada ameliyat öncesi zayıf alkalen reflü (reflü sırasında pH 7'nin altına düşmemektedir)



Resim 5b: Aynı hastada kolesistektomi ameliyatı sonrası zayıf asid reflü (reflü sırasında pH 5'ten 4,2'ye düşmekte, ancak 4'ün altına düşmemektedir)



Resim 6: 48 yaşında kontrol grubundan vakada asid reflü (reflü sırasında pH 4'ün altına düşmektedir)

TARTIŞMA

Safra kesesi taşı sık rastlanan bir durumdur (1,16) ve kolesistektomi sık yapılan bir ameliyattır (2). Gastroözofageal reflü de sık rastlanan bir durumdur (30). Kolesistektomi sonrası safra asidlerinin duodenogastrik reflüsünün arttığı gibi (10-12), özofagusa da safra reflüsünün artabileceği ve özofagus kanserinde artış gibi önemli sonuçlar doğurabileceği (88) bildirilmiştir. Kolesistektomi sonrası reflünün arttığını gösteren çalışmalar yanında, artmadığını gösteren çalışmalar da vardır (6,7). Kolesistektomi sonrası reflü araştırılmış olmasına rağmen literatürde kolesistolityazisin GÖR ile ilişkisini araştıran fazla çalışma yoktur. Klasik pH-metre ile sadece asid reflüyü tesbit etmek mümkünken, impedans-pH ile her türlü reflüyü tesbit etmek mümkündür. Bu nedenlerle; bu çalışmada kolesistolityazis, kolesistektomi ve GÖR ilişkisinin impedans-pH ile araştırılması amaçlanmıştır.

Kolesistektomi sonrası genel kabul duodenogastrik reflünün arttığı yönündedir (10-12), özofagusa da alkalin reflünün arttığı düşünülmüştür. Değişik yöntemlerle yapılan çalışmalarda kolesistektominin GÖR üzerinde etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar (9) yanında, laparoskopik ve açık kolesistektominin reflüyü artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (3-5). Değişik sonuçlar çıkmasının nedenleri; değerlendirmede kullanılan yöntemlerin farklı olması, çok hassas olmaması, genelde asid reflünün değerlendirilmesi ve diyetdeki değişiklikler olabilir. Reflünün araştırma metodlarının (semptom sorgulama, endoskopi, pH-metre gibi) farklılıkları ve alkalin reflünün değerlendirilmesindeki zorluklar bu tür çelişkili sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir. İmpedans-pH ile reflü değerlendirmesi asid ve non-asid (zayıf alkalin) reflünün ayrı ayrı değerlendirilme imkanını sağlamıştır.

Gastroözofageal reflü hastalığında reflü olan materyal mide asidini, pepsin, yiyecek, safra ve pankreas salgısı gibi regürjite olan duodenal içeriği kapsar (92). GÖRH tanısında altın standart yoktur. GÖRH vakalarının yaklaşık yarısında endoskopi ile mukozal patoloji saptanır (62). Ülkemizde yapılmış çok merkezli GÖRHEN çalışmasında GÖRH olgularının %65'inde endoskopi negatif bulunmuş diğer bir deyişle non eroziv reflü hastalığı olduğu tespit edilmiştir (37). Reflü hastalarında yapılan bir çalışmada 24 saatlik intraözofageal pH-metre vakaların %30-50'sinde normal saptanmıştır (77). Bu nedenlerle bu yöntemler altın standart olamamıştır. pH 4-7 arası ölçümü önemlidir. İmpedans tekniği pH-metre ile kombine edildiğinde pH'dan bağımsız olarak zayıf asid ve non asid reflüleri de ölçülebilir (72). İmpedans-pH reflü hastalığında her türlü reflüyü gösterdiğinden umut vericidir.

Safra kesesi taşı için risk faktörleri ileri yaş, kadın cinsiyeti, ailede kolesistolityazis öyküsü, Diabetes Mellitus (DM) varlığı ve obezite olarak bildirilmiştir (2, 16-19). Safra

kesesi taşı olan hastalarımızın yaş ortalaması nisbeten ileri yaş olup 52.92 ± 15.02 (28-74) yaş, 8'i (%57) kadın, dördünde ailede safra kesesi taşı hikâyesi, ikisinde eşlik eden DM vardı. Hastalarımız risk faktörlerini taşımakla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistikî olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Safra kesesi taşı olan hastaların VKİ ortalamalarına göre tamamı normal kilonun üzerinde olup (5 hasta fazla kilolu, 9 hasta obez) kontrol grubuna göre istatistiki olarak sınırda anlamlı derecede yüksekti ($30,7 \text{ kg/m}^2$ 'ye $28,3 \text{ kg/m}^2$ $p=0.056$). Hasta ve kontrol sayısı düşük olduğundan risk faktörlerinin anlamlılık düzeylerinin karşılaştırılmasında VKİ hariç anlamlılık saptanmamış olabilir.

GÖRH ve safra kesesi taşı ileri yaş ve obezite gibi benzer risk faktörlerine sahiptirler. Obezite ile GÖRH ve komplikasyonları arasındaki ilişki vardır. Obez hastalarda yemek sonrası geçici AÖS gevşeme oranı uzamakta ve asid reflü artmaktadır. Ayrıca hem VKİ hem de bel çevresi ile GÖRH arasında ilişki olduğu kanıtlanmıştır (93, 94). Obezite karın içi basıncı arttırmakta, bu da mide içindeki basıncın artışına neden olmakta, bu da gastroözofageal basınç gradientinin artışına neden olmaktadır. VKİ basınçların artışında belirleyici faktördür. Yaşla birlikte intraözofageal basınç ve gastroözofageal basınç gradienti artmaktadır. Bu durum hiatal herni oluşumunu kolaylaştırmakta ve reflüye neden olmaktadır (95). Obezite ve ileri yaşın hem safra kesesi taşı hem de GÖRH için bir risk faktörü olması basit bir koinsidans olabileceği gibi aralarında nedensel daha kompleks bir ilişki de olabilir. İleri yaşta safra kesesi taşının artması reflü sıklığının artmasına katkıda bulunuyor olabilir.

Reflünün sadece semptom sorgulaması ile değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır (6,7,96,97). Kolesistektomi sonrası hastaların %40'ında özofageal reflü semptomları olduğu gösterilmiş olup, bu oran genel popülasyonla benzer bulunmuştur. Laparoskopik kolesistektomi sonrası 212 hasta ile, akalküloz 62 sağlıklı kontrolün semptom sorgulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada karın ağrısı, şişkinlik, bulantı semptomları açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Regürjitasyonda anlamlı (19.3'e 3.2, $p=0.004$), ve disfajide sınırda anlamlı (11.3'e 6.4, $p=0.08$) fark saptanmıştır. Sonuç olarak laparoskopik kolesistektomi sonrası özofageal reflü semptomlarının kontrol grubundan fazla olduğu sonucuna varılmıştır (7). Bizim çalışmamızda semptom sorgulamasında hasta grubu ile kontrol grubu arasında ağza asid gelmesi ve disfaji dahil fark saptanmamıştır ($p>0.05$), bunun nedeni hasta sayısının düşüklüğüne bağlı olabilir. Diğer yandan adı geçen çalışmada sadece semptomlar sorgulanmış ve başka bir metodla karşılaştırma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise impedans-pH ile her türlü reflü ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamız sonuçlarına göre hernekadar kolesistektomi sonrası alkalen reflü azalıyor ve reflü asid yöne kayıyor ise de; ameliyat sonrası impedans-pH sonuçları kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında istatistiki farklılık göstermemektedir. Kontrol grubunda semptom olmamasına karşın 2 kişide patolojik asid reflüsü saptanmıştır. Bu nedenle kontrol grubunun normal popülasyonu yansıtmadığı ve bundan dolayı kolesistektomi sonrası ortaya çıkan asid reflüsünün kontrolden farklı olmadığı sonucunun oluşmasına neden olduğu düşünülebilir. Ancak kontrol grubu oluşturulken mümkün olduğunca kolesistolityazisli hastalara yakın kilolu ve semptomu olmayan vakalar seçilmiştir. Kontrol grubunda asid reflüsünün varlığı kişilerin fazla kilolu olması ile ilgili olabilir. Bu durum daha fazla sayıda kontrol grubu ile yapılacak bir çalışmada yeniden değerlendirilmelidir. Kolesistolityazisli vakalarımızda ameliyat öncesi ve sonrası reflü bulgularının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık ortaya çıkmaması, kontrol grubundaki bu kuşkulu duruma rağmen kolesistektominin ciddi reflü sorununa neden olmadığını düşündürmüştür.

GÖRH'da duodenal içeriğin özofagusa reflüsünün etkisinin patofizyolojisi tartışmalıdır. 43 normal, 52 GÖRH olan hastada ambulator özofageal aspirat değerlendirilmiş, bulgular 24 saatlik pH monitorizasyonu ile korele edilmiş. GÖRH olan hastalarda kontrol grubuna göre safra asid konsantrasyonu daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.01$). Safra asid konsantrasyonu ve pH'nın 7'nin üzerinde olması arasında gece en yüksek düzeyde ($p<0.01$) olmak üzere belirgin korelasyon saptanmıştır ($r = 0.59, p=0.006$). Striktür ve Barrett özofagusu olanlarda da bu korelasyon saptanmış ($p<0.01$). Bu bulgularla safra asidi ile kontamine gastrik sıvının striktür ve Barrett özofagus gelişmesinde predispozisyon yarattığı, pH'ın 7'nin üzerinde olmasının safra reflüsünü gösterdiği yorumu yapılmıştır (9). Çalışmamız safra kesesi taşının zayıf alkalen reflüyü artırırken, kolesistektomi sonrası alkalen reflünün azaldığını, asid reflünün arttığını göstermiştir.

Günümüze kadar safra kesesi taşı, kolesistektomi ve GÖR ilişkisi daha çok özofageal pH metre ile incelenmiştir. Alkalen reflüyü saptayabilmek için pH-metre ambulator özofageal aspirasyon ile gastrik bilirubin monitorizasyonu ile birlikte değerlendirilmiştir (6,9). Bizim çalışmamız bu konuları impedans-pH ile inceleyen ilk çalışmadır.

Yirmidört saatlik pH-metre ile yapılan bir çalışmada kolesistektominin gastroözofageal asid reflüde değişikliğe yol açmadığı ve kolesistektomili hastalarla, kontroller arasında fark olmadığı saptanmıştır (9). Çalışmamızda kolesistektominin alkalen reflüyü azalttığı, asid reflüyü arttırdığı görüldü. Bu yönüyle, bu çalışma verilerinden farklı iken, kolesistektomili hastalarla kontroller arasında fark olmadığı bulgularımız benzerdi. Çalışmamızdan çıkan bu sonuç; kolesistolityazisli hastalardaki alkalen GÖR'nün kolesistektomi sonrası fizyolojik asid reflüsüne dönüşü şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda impedans pH-metre tanısı olarak 14 kolesistolityazisli hastanın 9'unda (%65) patolojik reflü saptandı. Bunların 8'inde (%57) zayıf asid, 1'inde (%7) asid reflü hakimdi. 5 hasta (%35) normaldi. Kontrol gurubunda ise 10 hastadan 2 kişide zayıf asid reflü, 2 kişide ise asid+zayıf asid reflü olmak üzere 4 kişide (%40) patolojik reflü saptandı, 6 kişi (%60) normaldi. Kolesistolityazisli hastalarda patolojik reflü, özellikle zayıf asid reflü fazla saptandığı halde aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Sonuçların bu şekilde çıkması hasta ve kontrol sayısının az olmasına bağlı olabilir. Ancak bu tarz bir çalışmanın daha büyük hasta gurubunda yapılmasının sorunları mevcuttur. Ayrıca bu tanılar normal değer olarak Zerbib ve arkadaşlarının 2005 yılında sağlıklı insanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmanın baz alındığı (91), motilite laboratuvarımızın kriterleri göz önüne alınarak konulmuş teşhislerdir. Safra taşı olan hastalarda zayıf asid reflüsünün görülmesinde muhtemel duodenogastroözofageal reflünün pH değerini yükseltmesinin katkısı olduğu, operasyon sonrası ise duodenogastroözofageal reflünün ortadan kalkması ile ortalama değerlerin daha düşük pH'a kaydığı düşünülebilir.

Safra kesesi taşı olanlarda kontrole göre alkalen reflünün fazla saptanması, kolesistektomi sonrası alkalen reflünün azalıp, asid reflünün artması kolesistolityazis ve kolesistektominin başka ek faktörler eşliğinde GÖR patofizyolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir. Kolesistektomi sonrası safra kesesinin alınması sonucu safra rezervuarının yok olması duodenuma akan safrada değişikliğe yol açar ve mideye safra reflüsü artar. Nörohumoral akstaki değişiklikler nedeniyle üst gastrointestinal sistem motilitesi değişebilir. Bu da GÖRH'a ve duodenogastrik reflüye neden olabilir (9). Safra kesesi taşı varlığında da benzer değişiklikler olabilir. Bu konuda daha geniş hasta ve kontrol gurubu ile diğer nedensel faktörler de (diyet, fonksiyonel hastalıklar, alt özofagus basınç değişiklikleri, nörohormonal değişiklikler vb) göz önünde bulundurularak daha geniş çalışmaların yapılması reflü patogenezinin izahında aydınlatıcı sonuçlar verebilir.

İmpedans-pH sonuçlarımız ve semptom skorlarının korele olmaması hasta ve kontrol sayısının azlığı ile izah edilebilir. İmpedans-pH ile tesbit edilen reflü klinik semptomlara yol açmaması bu değerlerin fizyolojik sınırlarda kalması ile de ilişkili olabilir. Hernekadar postkolesistektomi sendromu olarak adlandırılan persistan karın ağrısı, bulantı-kusma sıklığı %2.6-47 gibi oranlarda bildirilse de kolesistektomi sonrası semptomların artmadığını, ortaya çıkan semptomların beraber bulunabilecek GÖRH, irritabl barsak hastalığı, kronik pankreatit, peptik ülser veya koledokolityazis gibi hastalıklarla ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar da vardır (9).

SONUÇ

Bu çalışmada safra kesesi taşı tanısı ile ameliyat planlanan 14 hastanın ve 10 kontrol vakasının semptomları değerlendirildi ve 24 saatlik impedans-pH çalışması yapıldı. 14 hastadan üçünün ameliyatı ertelendi, biri ameliyat sonrası impedans-pH yaptırmak istemedi. Kolesistolityazisli hastaların ameliyat öncesi ve sonrası kendi aralarında ve kontrol grubu ile reflü semptom skorları ve impedans-pH sonuçları karşılaştırıldı.

Kolesistolityazisli hastalarda semptoma neden olmayan gastroözofageal zayıf alkalin reflü olmaktadır. Ameliyat sonrası gastroözofageal reflünün asid yöne kaydığı, gaz reflüsünün arttığı, ancak bunların kontrol grubundan farklılık göstermediği ve reflü semptomlarına neden olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak:

1. Kolesistolityazisli hastalarda özofagusa zayıf alkalin reflü olmaktadır.
2. Kolesistektomi sonrası gastroözofageal reflü asid yöne kaymakta ve gaz reflüsü artmaktadır.
3. Kolesistektomi; semptomatik ya da impedans-pH ile ölçülebilir, kontrol grubuna göre farklılık gösteren, patolojik gastroözofageal reflüye neden olmamaktadır.

ÖZET

Safra taşı tüm dünyada insanların %6-20'inde ve kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Günümüzde semptomatik kolesistolityazis tedavisi kolesistektomidir ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yılda 750.000'den fazla kolesistektomi yapıldığı bilinmektedir (1,2).

Gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) spektrumunun bir parçası olan ve adenokanser ile sonlanabilen Barrett özofagusu gelişiminde alkali reflünün önemi bilinmektedir (13). Kolesistolityazis reflü ilişkisi, kolesistektomi sonrası reflünün artıp artmadığı konuları tartışmalıdır ve literatürde bu konularda yeterli veri yoktur. Kolesistektominin reflüyü arttırdığını gösteren çalışmaların yanısıra arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır (6,7). Reflü değerlendirmeleri soru-cevap tekniği, endoskopi, 24 saatlik pH monitorizasyonu gibi değişik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Tüm bu değerlendirmelerin eksikleri vardır ve en duyarlı yöntem olarak kabul edilen 24 saatlik pH-metre ise ancak asid reflüyü saptamada yararlıdır (7-9). Literatürde impedans-pH ile safra kesesi taşı, kolesistektomi ve reflü ilişkisini inceleyen çalışma yoktur.

İmpedans-pH yeni geliştirilen, asid, zayıf asid ve zayıf alkalin reflü ile özofagusun klirens zamanını belirleyen bir tekniktir. İlk defa 1991 yılında sıvı ve gaz içeriğinin kapalı lümen içinde hareketini inceleyen fonksiyonel bir test olarak ortaya çıkmıştır (14,15). Rutinde uygulanan pH analizi ile sadece asid reflü olduğunu saptamak mümkünken, reflünün tüm karakterlerini (asid veya alkalin, sıvı, katı, hava veya miks) belirlemek mümkün değildir.

Bu çalışmanın amacı kolesistektomi yapılması planlanan hastaları ameliyat öncesi ve sonrası impedans-pH tekniği ile değerlendirerek kontrol grubuyla karşılaştırmak; kolesistolityazis, reflü ilişkisini ve kolesistektominin reflü sıklığını artırıp arttırmadığını saptamaktır.

Bu prospektif çalışmaya Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda kolesistolityazis nedeniyle kolesistektomi endikasyonu konulan ve kolesistektomi planlanan, çalışmaya alınmayı kabul eden 14 hasta ve bilinen gaströogafeal reflü hastalığı ve mide rahatsızlığı olmayan, ultrasonografi ile kolesistolityazisi olmadığı gösterilmiş, çalışmaya alınmayı kabul eden 10 kontrol alındı. Bu hastalara Mart 2008-2009 tarihleri arasında 24 saatlik özofageal impedans-pH incelemesi yapıldı.

Çalışmaya alınan kolesistolityazisli 14 hastanın yaş ortalaması: 52.92 ± 15.02 (yaş dağılımı 28-74), 6'sı (%42,9) erkek, VKİ (vücut kütle indeksi) ortalamaları 30.75 ± 3.04 kg/m^2 (25,4 - 37,5 kg/m^2) idi. Kontrol grubundaki 10 hastanın yaş ortalaması: 43.90 ± 6.20 (yaş dağılımı 32-54), 5'i (%50) erkek VKİ ortalamaları 28.39 ± 2.59 kg/m^2 (24,5 - 32,5 kg/m^2) idi. Ondört hastanın üçünde ameliyat ertelendi, bir hasta ameliyat sonrası impedans ölçümü yaptırmak istemedi. 10 hastaya ameliyattan 3 ay sonra kontrol impedans ölçümü yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunun impedans sonuçları karşılaştırıldığında; kolesistolityazisli hasta grubunda toplam zayıf alkalin reflü zamanı ($p=0.056$), ayakta reflü zamanı ($p=0.056$), ayakta zayıf alkalin reflü zamanının yüzdesi ($p=0.056$) istatistikî olarak sınırdan daha fazla; en uzun zayıf alkalin reflü periyodu ($p=0.031$), ayakta en uzun zayıf alkalin periyodu ($p=0.019$) anlamlı olarak daha fazla idi. $\text{pH}<4$ 'ün altındaki epizod sayısı ise kontrol grubunda sınırdan anlamlı yüksek ($p=0.048$) idi.

Kolesistektomi olan hastalarda ameliyat öncesine göre toplam ve ayakta gaz reflü sayısı ($p=0.037$, $p=0.028$), $\text{pH}<4$ geçen zaman yüzdesi ($p=0.021$), en uzun asid reflü dakika ortalaması ($p=0.08$) istatistikî olarak anlamlı düzeyde artarken; toplam ve yatarken zayıf alkalin dakika reflü zamanı ($p=0.022$, $p=0.017$), toplam ve yatarken yüzde zayıf alkalin zamanı ($p=0.028$, $p=0.012$), zayıf alkalin periyod sayısı ($p=0.022$), toplam, ayakta ve yatarken en uzun zayıf alkalin reflü periyod ortalamaları ($P=0.025$, $p=0.035$, $p=0.027$) istatistikî olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak saptandı.

Kolesistektomi sonrası impedans-pH sonuçları ile kontrol grubunun karşılaştırılması sonucu hasta grubunda sadece zayıf alkalin periyod sayısı istatistikî olarak anlamlı olarak fazla iken ($p=0.011$), diğer parametreler arasında istatistikî anlamlılık saptanmadı.

Kolesistolityazisli grupla kontrol grubu arasında semptomların karşılaştırılmasında istatistikî anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Ameliyat öncesi ve sonrası semptomlar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kolesistektomi sonrası semptomlar ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında da istatistikî anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$)

Kolesistolityazisli hastalarda özofagus zayıf alkalin reflü olmaktadır. Çalışmamız sonuçlarına göre kolesistektomi sonrası gastroözofageal reflünün asid yöne kaydığı, gaz reflüsünün arttığı, ancak bunların kontrol grubundan farklılık göstermediği ve reflü semptomlarına neden olmadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, Pitt HA. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg.* 2002; 235: 842-849
2. Göksoy E, Kapan M. Safra taşları ve tedavi endikasyonları. In: Göksoy E, ed: *Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji*, I. Cilt, 2. Ed İstanbul: Bilimsel Medikal Yayıncılık 2003; 171-180
3. Rothwell JF, Lawlor P, Byrne PJ, et al. Cholecystectomy induced gastroesophageal reflux: Is it reduced by the laparoscopic approach? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1351– 1354
4. Jazrawi S, Walsh TN, Byrne PJ, et al. Cholecystectomy and oesophageal reflux: A prospective evaluation. *Br J Surg* 1993; 80: 50-53
5. Caldwell MT, Rothwell J, Lawlor P, et al. Oesophageal bile and acid reflux increases following cholecystectomy. *Gastroenterology* 1996;110:A449
6. Manifold DK, Anggiansah A, Owen WJ. Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 2746-2750
7. McNamara DA, O'Donohoe MK, Horgan PG, Tanner WA, Keane FB. Symptoms of oesophageal reflux are more common following laparoscopic cholecystectomy than in a control population. *Ir J Med Sci.* 1998; 167: 11-13
8. Nudo R, Pasta V, Monti M, Vergine M, Picardi N. Correlation between post-cholecystectomy syndrome and biliary reflux gastritis. Endoscopic study *Ann Ital Chir.* 1989; 60: 291-300; discussion 300-302
9. Stein HJ, Feussner H, Kauer W, DeMeester TR, Siewert JR. Alkaline gastroesophageal reflux: assessment by ambulatory esophageal aspiration and pH monitoring. *Am J Surg.* 1994; 167: 163-168
10. Kellosalo J, Alavaikko M. Laitinen S: Effect of biliary tract procedures on duodenogastric reflux and the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*, 1991; 26: 1272-8
11. Aydın S. Akın ML. Karakaya M. ve ark. Alkalen reflü gastrit ve tanı problemleri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1997; 11: 36-39
12. Warshaw AL. Bile gastritis without prior gastric surgery: contributing role of cholecystectomy. *Am J surg.* 1979; 137: 527-531

13. Kawaura Y, Tatsuzawa Y, Wakabayashi T, Ikeda N, Matsuda M, Nishihara S. Immunohistochemical study of p53, c-erbB-2, and PCNA in Barrett's esophagus with dysplasia and adenocarcinoma arising from experimental acid or alkaline reflux model. *J Gastroenterol.* 2001; 36: 595-600
14. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Pouderoux P, Chaput U, Mion F, Vérin E, Galmiche JP, Sifrim D. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1956-1963
Epub 2006 Jul 18
15. Bredenoord AJ, Tutuian R, Andrea JP, et al. Technology review: Esophageal impedance monitoring. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 187-194
16. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Mot* 1991; 3: 151-162
17. Khan HN, Harrison M, Bassett EE, Bates T. A 10-Year Follow-up of a Longitudinal Study of Gallstone Prevalence at Necropsy in South East England. *Dig Dis Sci.* 2009; 22
18. Polychronidis A, Botaitis S, Tsaroucha A, Tripsianis G, Bounovas A, Pitiakoudis M, Simopoulos C. Laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008; 17: 309-313
19. Osman Y, Ebru M, Umit T, Volkan O, Melih K, Belma K, Betul B, Omer C, Atilla S. Laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. *Bratisl Lek Listy.* 2008; 109: 313-316
20. Lee HK, Han HS, Min SK. The association between body mass index and the severity of cholecystitis. *Am J Surg.* 2008; 28
21. Wolf As, Nijse BA, Sokal SM, Chang Y, Berger DL. Surgical outcomes of open cholecystectomy in the laparoscopic era. *Am J Surg.* 2008 Oct 14
22. Bakos E, Bakos M, Dubaj M, Prekop I, Jankovic T. Conversions in laparoscopic cholecystectomy. *Bratisl Lek Listy.* 2008; 109: 317-319
23. Gurusamy KS, Samraj K, Fusai G, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 8: CD007196
24. Kleespies A, Thasler WE, Schäfer C, Meimarakis G, Eichhorn ME, Bruns CJ, Jauch KW, Zügel N. Acute pancreatitis: is there a need for surgery? *Z Gastroenterol.* 2008; 46: 790-798
25. Clarke T, Sohn H, Kelso R, Petrosyan M, Towfigh S, Mason R. Planned early discharge-elective surgical readmission pathway for patients with gallstone pancreatitis. *Arch Surg.* 2008; 143: 901-905; discussion 905-906
26. McPartland KJ, Pomposelli JJ. Iatrogenic biliary injuries: classification, identification, and management. *Surg Clin North Am.* 2008; 88: 1329-1343

27. Saad N, Darcy M. Iatrogenic bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2008; 11: 102-110
28. Schofer JM. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome. *J Emerg Med*. 2008; 22
29. Kim JY, Kim KW, Ahn CS, Hwang S, Lee YJ, Shin YM, Lee MG. Spectrum of biliary and nonbiliary complications after laparoscopic cholecystectomy: radiologic findings. *Am J Roentgenol*. 2008; 191: 783-789
30. Mungan Z. Özofagus Hastalıkları. *Gastroenterohepatoloji*, Ed. A. Ökten. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001, 1-35
31. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and It's complications. In *Gastrointestinal and Liver Disease 8th Edition*. Ed. Feldman M, Friedman SL, Brandt JL. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006, 905-936
32. A Gallup Organization National Survey. Heartburn across America. Princeton, NJ: The Gallup Organization, 1988
33. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al: Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456
34. Mungan Z, Demir K, Onuk MD ve ark: Gastroözofageal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. *Turk J Gastroenterol*, 1999;10:101-6
35. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65
36. Stanghellini V: Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors. Results from The Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1994; 34 (Suppl 231): 20
37. Bor S, Vardar R, Vardar E, Takmaz S, Mungan Z. Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (GORHEN). *Gastroenterology* 2008; 134:4, Suppl 1, 600
38. Johnson DA, Fenerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 660-664
39. Enck P, Dubois D, Marquis P. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: Results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 34 (Suppl 231): 48-54
40. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: Hiatal hernia, low esophageal sphincter or both? *Ann Intern Med* 1992; 117: 977-982

41. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547-1552
42. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995; 268: 128-133
43. Mittal RK, McCalum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. *Am J Physiol* 1987; 252: 636-641
44. Herwaarden MV, Samsom M, Smout AJP. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxation. *Gastroenterology* 2000; 119: 1439-1446
45. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-208
46. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence based appraisal of reflux disease management: The Geneva report. *Gut* 1999; 44(Suppl): 1
47. Jacob P, Kahrillas PJ, Vanagunos A. Peristaltic dysfunction associated with non obstructive dysphagia in reflux disease. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 939-942
48. Johnson DA, Winters C, Spurling TJ, et al. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 23-27
49. Richter JE. Approach to the patient with non-cardiac chest pain. In *Textbook of Gastroenterology*. Ed. Yamada T. JB Lippincott, Philadelphia, 1995, 648
50. Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 23-32
51. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult to control asthma: Contributing factors and outcome of a systematic protocol. *Chest* 1993; 103: 1662-1669
52. Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, et al. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: An experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2098-2106
53. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and cough. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (8 Suppl): 9-14
54. Lzarchik DA, Filler SJ. Dental erosion: Predominant oral lesion in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (8 Suppl): 33-38
55. Da Costa N, Guillaume C, Merle C, et al. Bleeding reflux esophagitis: A prospective 1-year study in a university hospital. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 47-51
56. Richter JE. Peptic strictures of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 875-891

57. El-Serag HB; Sonnenberg A. Association of esophagitis and esophageal strictures with diseases treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 52-56
58. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 1569-1591
59. Brown LM, Devessa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 235-256
60. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326: 300-308
61. Fass R, Ofman JJ, Granelk I, et al. Clinical and economic assesment of the omeprazole test in patients with symphomatic suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2161-2168
62. Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrintest Endosc Clin North Am* 1994; 4: 677-698
63. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200
64. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assesment of esophagitis: Clinical and functional correlation and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-180
65. Ott DJ. Gastroesophageal reflux disease. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 1147-1166.
66. Waring JP, Hunter JG, Oddsdottir M. Preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 35-38
67. De Meester TR, Johnson LF, Joseph GJ, et al. Pattern of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459-470
68. Johnson LF, De Meester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitive measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325-332
69. Kahrillas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: A technical review for practice development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-1996
70. Booth MI, Stratford J, Dehn TCB. Patient self-assessment of test-day symptoms in 24 hour pHmetry for suspected gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 795-799
71. Tutuian R, Castell DO. Clinical application of impedance-manometry for motility testing and impedance-pH for reflux monitoring. *Businesss Briefing: US Gastroeneterology Review* 2005
72. Vandeplas Y, Salvatore S, Vieira MC,et al. Will esophageal impedance replace pH monitoring ?. *Pediatrics* 2007; 119: 118-122

73. Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non acid gastroesophageal reflux: Documenting it's relationship to symptoms using multichannel impedance. Transactions of the American Clinical and Climatological Association 2005; 116: 321-324
74. Bayrakçı B, Valitova E, Bor S. Özofageal İntرالuminal İmpedans; yeni bir oyuncak mı, reflünün kitabı yeniden mi yazılacak?. Güncel Gastroenteroloji 2008; 12: 1-9
75. Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastroesophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non acid and gas reflux. Gut 2004; 53: 1024-1031
76. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, non acid and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-Impedance recordings. Gastroenterology 2001; 120: 1588-1598
77. MantyenT, Farkilla M, Kunonamo I, et al. The impact of upper GI endoscopy referral volum on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease and it's complications: A 1-year cross sectional study in a referral area with 260.000 inhabitants. Am J Gastroenterol 2002; 10: 2524-2529
78. Bredenoord AJ, Tutuian R, Andrea JP, et al. Technology review: Esophageal impedance monitoring. Am J Gastroenterol 2007; 102: 187-194
79. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, et al. Non acid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. Diagnosis with impedance. Chest 2006; 130: 386-391
80. Clouse RE, Richter JE, Heading RC, et al. Functional esophageal disorders. Gut 1999; 45(suppl 2): II 31-36.
81. Nguyen HN, Domingues GR, Winograd R, et al. Impedance characteristics of esophageal motor function in achalasia. Dis Esophagus 2004; 17: 44-50
82. Meyer JH. Reflections on reflux gastritis. Gastroenterology. 1979; 77: 1143-5
83. Drapanas T, Bethed M. Reflux gastritis following gastric surgery. Ann Surg. 1974; 179: 618-627
84. Scarpa PJ, Cappell MS, Chen WY, Liao WC. Treatment with ursodeoxycholic acid of biler reflux gastritis after cholecystectomy. J. Clin. Gastroenterol. 1991; 13: 601-603
85. Nath MJ, Warshaw AL. Alkaline reflux gastritis and esophagitis. Annu. Rev. Med. 1984; 35: 383-396
86. Stefaniwsky AB Tint Gs. Speck J. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. Gastroenterology. 1985 Nov; 89(5): 1000-1004

87. Castell DO, Richter JE. 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; 96: 1434-1442
88. Ritchie WF. Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal. *Gut*. 1984; 25: 975- 987
89. G H Koek, D Sifrim, T Lerut, J Janssens, J Tack. Effect of the GABAB agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52;1397-1402
90. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH and impedance. *Gut* 2005; 54: 449-454
91. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, et al. Normal values and day to day variability of 24 hours ambulatory impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1011-1021
92. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1982; 51: 24-29
93. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999; 106: 642-649.
94. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*, 2007; 132: 883-889
95. de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. 2008; 103: 1349-1354
96. Valipour A, Makker HK, Hardy R, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest* 2002; 121: 1748-1753
97. Kim HN, Vorona RD, Winn MP, et al. Symptoms of gastroesophageal reflux disease and the severity of obstructive sleep apnea syndrome are not related in sleep disorders center patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1127-1133