

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

GASTROÖZOFAGİYAL REFLÜ NEDENİYLE
LAPAROSKOPİK NİSSEN ROSETTİ
FUNDOPLİKASYON YAPILAN HASTALARIN
UZUN DÖNEM SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ
Dr. TUGAN TEZCANER

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ.DR. EKMEL TEZEL

ANKARA-2007

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, uzmanlık eğitimimin tamamlanmasında katkıları olan başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Şare olmak üzere, tüm değerli hocalarıma, tezimin hazırlanmasında her aşamasında büyük desteğini gördüğüm tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ekmel Tezel'e, tezimin oluşturulmasında büyük katkıları bulunan Sayın Prof. Dr. Emin Ersoy'a, eğitim süremiz boyunca gerek teorik gerekse de pratik konularda bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli uzmanlarıma, Genel Cerrahi disiplinini almamda ve becerisini kazanmamda emeği geçen başasistan ve kıdemli meslektaşlarıma, çalışma ortamında dayanışma içinde olduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma ve tüm Genel Cerrahi Kliniği çalışanlarına ve istatistiksel verilerin değerlendirmesi aşamasındaki yardımlarından dolayı Sayın Dr. Asiye Dikmen'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak benim bu noktaya ulaşmamda tüm yaşamım boyunca özveri ile bana her konuda destek olan anneme ve babama, gerek tıp fakültesi gerek uzmanlık sürem boyunca sabırla bana destek olan, sevgisini bir an olsun eksik etmeyen ve tezimin hazırlanmasında sonsuz yardımı olan biricik eşim Op. Dr. Zahide Çiler Tezcaner'e içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR	IV
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Antireflü Bariyer ve Özofagogastrik Bileşke	4
2.1.1 Alt Özofagiya Sfinkter.....	4
2.1.2 Krural Diyafram.....	5
2.1.3 Proksimal mide kas yapısı	7
2.1.4 Gastroözofagiya flep valf	8
2.1.5 Özofagiya asit klirensi	9
2.2 Gastroözofagiya reflü patofizyolojisi.....	10
2.2.1 Hiatal herni	10
2.2.1.1 Tip I Hiatal herni (Sliding herni)	10
2.2.1.2 Tip II Hiatal Herni (Paraözofagiya).....	10
2.2.1.3 Tip III Hiatal herni	10
2.2.1.4 Tip IV Hiatal herni.....	10
2.2.1.5 Tanı	11
2.2.2 GÖRH’da ÖGB disfonksiyon mekanizmaları	13
2.2.2.1 Transient AÖS relaksasyonları	14
2.2.2.2 AÖS (intrinsik sfinkter) hipotansiyonu.....	15
2.2.2.3 Diafragmatik sfinkter ve Hiatal herni	16

2.2.3	ÖGB'nin relaksasyonunun mekanik özellikleri.....	17
2.3	Gastro-özofagiyal reflü hastalığı.....	19
2.3.1	GÖRH klinik.....	19
2.3.1.1	Non-eroziv reflü hastalığı.....	20
2.3.1.2	Eroziv reflü hastalığı.....	20
2.4	Tanı.....	21
2.4.1	Endoskopi.....	21
2.4.2	Özofagiyal manometre.....	25
2.4.3	Yirmi dört saat pH monitorizasyon.....	26
2.4.3.1	Konvansiyonel, kateter ile pH monitorizasyonu.....	26
2.4.4	Multikanal intraluminal impedans.....	30
2.4.5	GÖRH tanısında kullanılan testlerin seçimi.....	31
2.5	TEDAVİ.....	32
2.5.1	Medikal tedavi.....	32
	A. Yaşam biçiminde değişiklik.....	32
	B. İlaç tedavisi.....	33
2.5.2	Cerrahi tedavi.....	35
2.5.2.1	Endikasyonları.....	36
2.5.2.2	Cerrahi seçenekler.....	36
2.5.2.3	Transabdominal- transtorasik yaklaşım.....	38
2.5.2.4	Laparoskopik ya da açık anti-reflü prosedürleri.....	38
2.5.2.5	Total ya da parsiyel fundoplikasyon.....	40
2.5.2.6	Nissen Fundoplikasyon.....	41

2.5.2.7 Nissen fundoplikasyon Rossetti Modifikasyonu	43
A. Bu iki tekniğin avantajları ve dezavantajları nelerdir?.....	44
2.5.3 Yaşam kalitesi değerlendirilmesi.....	46
3 GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1 Preoperatif ve postoperatif değerlendirme	48
3.1.1 Endoskopi	48
3.1.2 pH Monitorizasyon	49
3.1.3 Yaşam kalitesi değerlendirilmesi.....	50
3.2 Operasyon.....	51
3.3 İstatistik	51
4 BULGULAR	52
4.1 Preoperatif değerlendirme	52
4.2 Preoperatif endoskopi.....	52
4.3 Ambulatuvar pH monitorizasyon	53
4.4 Yaşam kalitesi değerlendirilmesi	54
5 TARTIŞMA.....	57
6 ÖZET	66
7 EKLER	67
8 KAYNAKLAR.....	68

KISALTMALAR

GÖR.....	Gastroözofagiyal reflü
GÖRH.....	Gastroözofagiyal reflü hastalığı
ERH.....	Eroziv reflü hastalığı
NERH.....	Non eroziv reflü hastalığı
ÖGB.....	Özofagogastrik bileşke
AÖS.....	Alt özofagiyal sfinkter
SKB.....	Skvamokolumnar bileşke
NO.....	Nitrik oksit
VIP.....	Vazoaktif intestinal peptid
FV.....	Flep valf
GÖFV.....	Gastroözofagiyal Flep valf
tAÖSr.....	transient AÖS relaksasyonları
HRQoL.....	Sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi (Health-related Quality of Life)
MII.....	Multikanal intraluminal impedans
PPI.....	Proton pompa inhibitörleri
GERD-HRQL.....	Gastroözofagiyal reflü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (Gastroesophageal Reflux Disease Health-related Quality of Life)

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroözofagiya refli (GÖR), mide içeriğinin geri akım ile özofagusa geçmesidir; özellikle postprandiya dönemde oluşan fizyolojik bir fenomendir (105). Bu geri akım fizyolojik düzeyi aştığı zaman özofagiya mukozada inflamatuvar değişiklikler, özofagiya ve ekstra-özofagiya semptomlar ve eroziv özofajit gibi makroskopik lezyonlar ya da atipik belirtiler (larenjit, farenjit, dental erozyonlar gibi) ortaya çıkar.

Gastroözofagiya refli hastalığı (GÖRH), sadece özofagus değil ağız, akciğer, kulak, burun ve boğaz bölgelerini de ilgilendiren belirtiler ile ortaya çıkabilen geniş spektrumlu bir hastalıktır. GÖR hastaları üç geniş gruba ayrılabilir: (a) retrosternal yanma ve regürjitasyon gibi tipik semptomları olan fakat refli özofajiti olmayan non eroziv refli hastalığı (NERH) olanlar, (b) komplikasyonsuz refli özofajiti olanlar ya da refli özofajit ile birlikte striktür, intestinal metaplazi gibi komplikasyonları olanlar, (c) atipik belirtileri (**Tablo 1**) olan hastalar.

Gastroözofagiya refli hastalığının doğal seyri yeteri kadar araştırılmamış ve ortaya konulmamıştır. GÖRH'ye bağlı semptomlar zaman içinde mukozal lezyonlardan ve aside maruziyet derecesinden bağımsız olarak persistan kalır ve hatta kötüleşir.

Tablo 1. Atipik (Ekstra-özofagiya) GERH belirtileri

Pulmoner	Kulak, Burun ve Boğaz	Diğer
Astma(non alerjik)	Kronik öksürük	Non-kardiyak göğüs ağrısı
Kronik bronşit	Larenjit	Dental Erozyon
Aspirasyon pnömonisi	Farenjit	Uyku apne sendromu
Broşiektazi	Ses kısıklığı	
Pulmoner fibrozis	Globus	
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	Sinüzit	
Pnömoni	Vokal kord granülomu	
	Larinks karsinomu	

Epidemiyolojik çalışmalar hastalığın çok çeşitli şekillerde belirti vermesi nedeniyle tartışmalıdır. Batılı ülkelerde GÖRH prevalansı %26-44 olarak gözlenmiştir. Semptomatik hastalarda endoskopi ile özofajit saptanma prevalansı, genel popülasyondakinden yaklaşık 100 kat yüksektir ve %20'dir (112). Barrett özofagus en önemli komplikasyonudur. Barrett ösefagusun GÖRH hastalarında saptanma prevalansı % 15-20 ve bu hastalarda adenokarsinom gelişme oranı her yıl için %0,5'dir (113).

Son yıllarda hem ilaç hem de cerrahi alandaki teknolojik gelişmeler özellikle gastroenterologlar ve cerrahlar arasındaki tedavi tartışmalarını arttırmıştır. Son 10 yılda ortaya konulan çeşitli konsensus kararlarına (28, 35, 21) rağmen kesin görüş birliğine varılamamıştır. Antireflü cerrahi endikasyonları, uygun testler ile saptanan objektif değerler ile hastalığın varlığının saptanması, semptomların varlığı, cerrahi öncesi uygun ve etkili medikal tedavinin verilmiş olması gibi temellere dayanmalıdır. Bu temellere

dayanan cerrahi endikasyon ile hastanın tedaviye uyumu ve motivasyonu artar ve başarı oranı yükselir.

Yeni bir prosedür ya da teknoloji takdim edildiği zaman sonuçları mortalite, morbidite, nüks oranı ve yaşam süresi ile ölçülür. Son zamanlarda ortaya çıkmaktadır ki başarı sadece bu değerler ile değil aynı zamanda hastanın bakış açısıyla da yani semptomların kaybolması, kendini iyi hissetme, tatmin olma gibi değerleri içeren yaşam kalitesi ile de ölçülmelidir.

Bu tezin amacı GÖRH nedeniyle yapılan laparoskopik Nissen-Rossetti Fundoplikasyonun uzun dönem sonuçlarının semptomların kaybolması, yaşam kalitesi gibi subjektif olarak ve patolojik asit reflünün ortadan kalkmasının objektif olarak gösterilerek değerlendirilmesidir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Antireflü Bariyer ve Özofagogastrik Bileşke

Belirli miktarda reflü ve özofagiya asit karşılaşması normal ya da fizyolojik kabul edilmektedir. Özofagogastrik bileşke (ÖGB), belirli ölçüde retrograd akıma izin verir ve bu akım çeşitli mekanizmalarla kolayca tolere edilir. ÖGB, antireflü bariyer olarak çeşitli anatomik ve fizyolojik özelliklerine bağlı olarak çalışır. Bunlar alt özofagiya sfinkterin (AÖS) intrinsik basınç kuvveti, diafragma kruslarının ekstrinsik basınç kuvveti, AÖS'ün intraabdominal yerleşimi, frenoözofagiya ligamanının bütünü ile His açısının sağladığı “flap valve” mekanizmasıdır.

2.1.1 Alt Özofagiya Sfinkter

Alt özofagiya sfinkter, distal özofagusta tonik kasılmalar sağlayan 3-4 cm'lik bir düz kas bölümüdür. Normal bireylerde bazal AÖS tonüsü intragastrik basınç, duruma ve kişiye bağlı olarak ilişkili olarak 10 ile 30 mmHg arasında değişir. Floroskopi ve manometri ile bu yüksek basınç bölgesi skuamokolumnar bileşkenin (SKB) 1.5 cm proksimalinden başlayan ve 2 cm distaline uzanan bölge olduğu saptanmıştır (52). SKB'nin distalinde bulunan ÖGB komponentini kardiyada bulunan mide kas tabakasının orta katmanını oluşturan sirküler ve longitudinal lifler meydana getirir (49). Bu bölgede özofagusun lateral duvarı midenin medial kısmı ile karşılıklı gelir ve His açısı olarak adlandırılan akut açı ortaya çıkar.

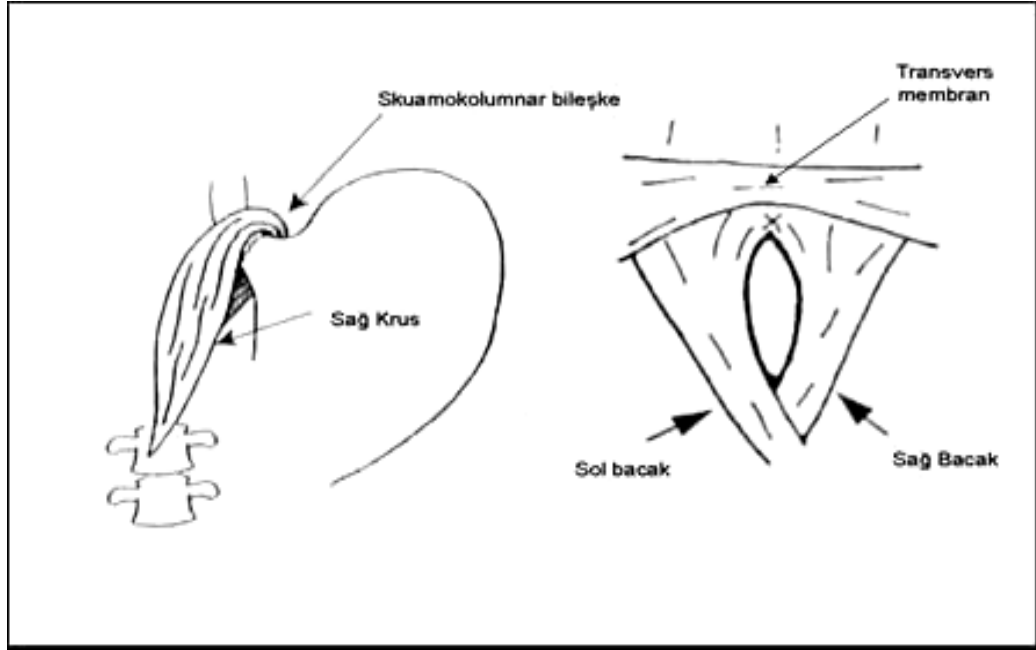
AÖS basıncı değişkendir; göç eden motor kompleksin üçüncü fazında 80 mmHg'ya kadar olan artan AÖS basıncı, postprandiyal dönemde de bazal tonusun da altına düşer (22). AÖS'ün bazal tonüsü hem düz kas tabakasının özelliğine hem de ekstrinsik innervasyonuna bağlıdır (39). AÖS tonüsü miyojenik faktörler, intraabdominal basınç, gastrik distansiyon, peptidler, hormonlar, çeşitli yiyecekler ve birçok ilaç ile değişiklik gösterir. Antegrad ve retrograd akım arasındaki denge santral ve periferik enterik sinir sistemi tarafından kontrol edilen kompleks bir kontrol mekanizması ile sağlanır (40). Efferent fonksiyon, AÖS kontraksiyon ve relaksasyon meydana getirebilen myenterik plexus tarafından sağlanır. Efferent vagal lifler ve myenterik plexus arasındaki sinapslar asetilkolin aracılığı ile çalışır. Kontraksiyonu sağlayan post gangliyonik transmitter asetilkolin iken yapılan çeşitli çalışmalarda nitrik oksit (NO)'in nonadrenarjik-nonkolinerjik dominant inhibitör transmitter olduğu ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ile birlikte çalıştığı bildirilmiştir (136, 95).

2.1.2 Krural Diyafram

Hiatal orifis, özofagus ve vagus sinirinin geçişini sağlayan damla şekilli bir açıklıktır. Hiatus, çoğunluğu sağ diafragmatik krus ve bir miktar da sol krusun katılımı ile oluşturulur (68). Kruslar üst lomber vertebraların anterior longitudinal ligamanına uzanır. Sağ krus, sol ve sağ bacağı ile üst üste gelen kurdeleye benzer şekilde özofagusu anteriorundan sarar (68).

Normal olarak özofagusun krural diafragma frenoözofagiya ligamanlar (membranlar) ile tutturulmuş gibi yapısı midenin hiatustan geçip torasik boşluğa ulaşmasına izin vermez (5). Frenoözofagiya membran,

endotorasik fasyaya birleşik diafragmanın alt yüzeyinde olan fasya transversalis elemanlarından oluşur. Bu membran dairesel olarak SKB yakınından özofagus kas tabakasına girer ve ÖGB'nin 1 cm proksimaline uzanarak özofagusun perivisserral fasyası ile birleşir. Bundan dolayı SKB'nin aksiyal konumu diafragmatik hiatusun hemen distalindedir (55) (**Şekil 1**).

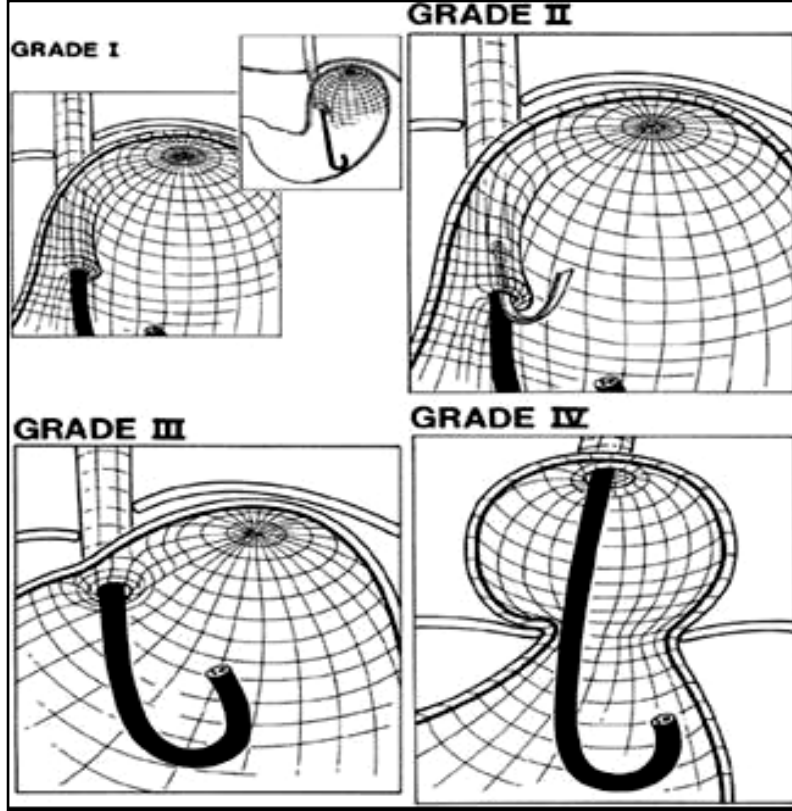


Şekil 1. Normal diafragmatik hiatus anatomisi ve skuamokolumnar bileşkenin yerleşimi

Krural diyaframın kontrolü bağımsızdır. Vagotomi sonrasında krural diyafram aktivitesindeki inhibitör refleks kalkarken öksürme, ıkınma gibi abdominal basıncı arttıran durumlarda kontraksiyonu güçlenir (3). Özofagus kanseri nedeniyle yapılan distal özofajektomiler sonrası yapılan manometrik incelemelerde intrinsik sfinkter tümüyle alınmış olmasına rağmen hiatal kanal içinde 6 mmHg'lık yüksek basınç bölgesi belirlenmiştir (59).

2.1.3 Proksimal mide kas yapısı

Anti reflü bariyer sisteminde AÖS ve krural diyaframa ek olarak distal özofagusun intraabdominal kavitedeki pozisyonu da önemlidir. Küçük kurvaturdan özofagusun mideye girişiyle oluşan muskulomukozal katlantı “flap valve” (FV) olarak adlandırılır. İntraabdominal ya da intragastrik basınçtaki artışı ile olabilecek reflü, aniden His açısında azalma ile subdiafragmatik özofagusun komprese olması sayesinde önlenir. İntraluminal görünüm düşünülürse FV olarak adlandırılan katlantı intragastrik basınç artışı ile medial mide duvarına yapışarak özofagus girişini kapatır (43). Hiatusdaki anatomik değişiklikler ve ÖGB'nin aksiyel yer değiştirmesi antireflü bariyerdeki hassas dengeleri bozar (**Şekil 2**).



Şekil 2. Gastroözofagiyal flap valfin 3 boyutlu değerlendirilmesi. Grade I Normal anatomi; Grade II anatomide hafif bozulma, özellikle nefesle açılma; Grade III hiatus ve fundus kubbesi düzleşmiş; Grade IV fundusun kubbesi tamamen bozulmuş ve hiatus her zaman açık (43).

2.1.4 Gastroözofagiyal flep valf

Gastroözofagiyal flep valf (GÖFV)'in klinik önemi tartışmalı olmasına rağmen yapılan çalışmalar bu konunun önemini desteklemektedir. Hill ve ark. (43) kadavralar üzerinde yaptığı çalışmada hiatal herni olmamasına rağmen gastroözofagiyal basınç farkının varlığını göstermiştir. Aynı çalışmada

kadavra ÖGB'sinin karın içi basınç arttırıldığında gastroözofagiyaal reflüyü önleyebildiğı gösterilmiştir.

GÖFV'in yapısının bozulması ile reflünün artışı arasında nedeni tam anlaşılamayan bir ilişki vardır (15). His açısının artarak fundus kubbesinin düzleşmesi ya da hiataa açıklığından ÖGB'nin aksiyal yer değıştirmesi sonucunda mukozo-mukozal katlantı özofagus girişine dayanarak subdiafragmatik özofagusu kapatamaz (43). İntraabdominal basıncın egzersiz ile arttırılarak özofagusun asit maruziyet derecesi araştırılan bir çalışmada GÖFV'in yapısının bozulması ile asit maruziyet derecesinin artması yönünde anlamlı kuvvetli bir korelasyon olduğı gösterilmiştir (86). Çalışmaya katılanlardan hiatal hernisi olanlar çıkarıldığında dahi kuvvetli korelasyonun devam ettiğı görülmüştür. Aynı çalışmada egzersize bağı özofagiyaal asit reflüsü ile AÖS bazal tonusu arasında korelasyon olmadığı da bulunmuştur (86).

2.1.5 Özofagiyaal asit klirensi

GÖR; transient AÖS relaksasyonları, intraabdominal basınç artışı ya da AÖS basıncında düşme ile serbest reflü şeklinde olabilir. Normal özofagiyaal peristaltizmin amacı yer çekiminin de yardımıyla reflü olan içeriğın çoğunluğunun özofagustan temizlenmesi ve rezidü asit içeriğın de bikarbonattan zengin tükrük ile nötrale edilmesidir. Asit klirensinde yetersizlik, peristaltik disfonksiyona ve/veya hiatal herninin neden olduğı yeniden reflü olmasıyla klirens kapasitesinden fazla miktarın reflü olması sonucunda olur.

2.2 Gastroözofagiyal reflü patofizyolojisi

2.2.1 Hiatal herni

Hiatal herni, hiatal kanaldan geçen ve abdomende yerleşmesi gereken özofagogastrik bileşke elemanlarını ilgilendiren anatomik düzensizliktir. En yaygın olarak kullanılan sınıflamada dört tip (Şekil 3) hiatal herni vardır ve esas ayırım tip 1 ile 2 arasındaki farktır.

2.2.1.1 Tip I Hiatal herni (Sliding herni)

En sık görülen bu tip hiatal herniler, muskuler hiatal kanalın genişlemesi ve frenoözofagiyal membranın gevşemesiyle gastrik kardiyanın yukarı herniye olmasıdır.

2.2.1.2 Tip II Hiatal Herni (Paraözofagiyal)

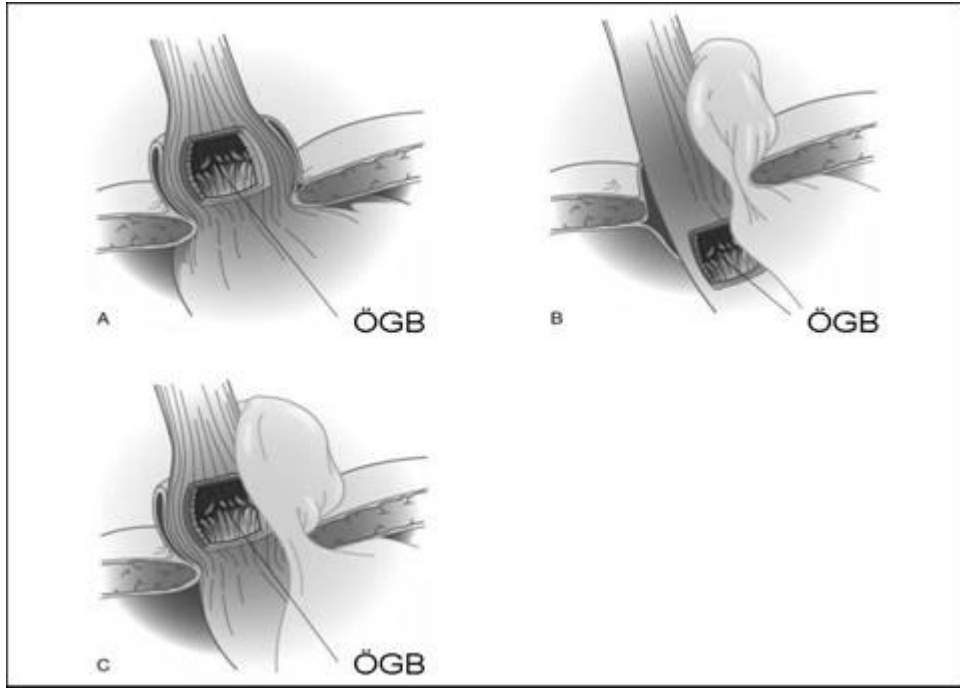
Frenoözofagiyal membranda lokalize bir defekt nedeniyle oluşur. ÖGB, arkuat ligaman ve preaortik fasyaya fiks kalırken gastrik fundus herniye olur.

2.2.1.3 Tip III Hiatal herni

Tip I ve II'nin birlikte olduğu durumdur. Paraözofagiyal herninin sliding herni ile birlikte olmasıdır.

2.2.1.4 Tip IV Hiatal herni

Hiatal geniş defekten diğer abdominal organların da (ör. Dalak, pankreas) herniye olmasıdır.



Şekil 3. Hiatal Herni A) Tip I, B) Tip II, C) Tip III hiatal herni.

Hiatal herni, 1) diafragmatik hiatusun genişlemesi, 2) özofagusun kısalması ile mideyi yukarı çekmesi ve 3) intra-abdominal basıncın artması ile midenin yukarı itilmesi sonucu olabilir.

2.2.1.5 Tanı

Hiatal herninin tanınmasında radyolojik, endoskopik ve manometrik yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemler geniş hiatal hernilerin ortaya konulmasında oldukça başarılı olsalar da küçük hiatal hernilerin tanınmasında güçlükler devam etmektedir.

Baryumlu radyolojik çalışmalarda alt özofagiyal halkanın diafragmatik hiatusun en az 1-2 cm yukarısında olması tanı koydurucudur (25).

Fizyolojik olan yutma sırasında ya da supin pozisyondan dik pozisyona geçerken oluşan hiatal herniyi ayırmaya yönelik standart bir protokol yoktur.

Endoskopi sırasında ÖGB, Z- çizgisi olarak görülür. Z-çizgisinin diafragmanın 2 cm üzerinde görülmesi tip I hiatal herni olarak kabul edilir (73). Güncel teknikle tip I hiatal herninin tanınması ve herninin boyutlarının ölçümü için standart bir yöntem yoktur. Geniş hiatal hernilerin endoskopi ile tanı ve boyut ölçümü radyolojik bulgularla karşılaştırıldığında tanı sonuçları örtüşürken boyutun endoskopik olarak daha az algılandığı görülmüştür (89). Aksine, küçük hiatal hernilerde endoskopiyle saptanan hiatal herninin radyolojik olarak çoğunlukla saptanamadığı gözlenmiştir (110).

Özofagiya manometre ile derin inspirasyon sırasında pozitif defleksiyonun negatif defleksiyonla devam etmesi diafragmanın hizasında olan probun mide içinden torasik kaviteye hareketinin göstergesidir. Buna respiratuvar dönüş noktası denir. Manometre, özofagus gövde motilitesi, AÖS basınçları gibi bilgiler sağlarken hiatal herninin tanısı için duyarlı bir yöntem değildir (73).

Tanıda halen zorluklar yaşansa da bugün ki bilgilerimizle hiatal herninin GÖRH patofizyolojisinde (**Tablo 2**) çok önemli bir role sahip olduğunu biliyoruz. GÖRH'nın progresyonuna ve tedavi sonuçlarına nasıl etki ettiği araştırılması gereken önemli konulardır.

Tablo 2. Hiatal herninin patofizyolojik etkileri

Mekanizma	Etki
AÖS intraabdominal uzunluk	Azalma
AÖS basıncı	Azalma
Diafragmatik sfinkter	Bozulma
Özofagiya sfinkter	Bozulma
Özofagiya asit klirensi	Azalma
Özofagus asit maruziyeti	Artma

2.2.2 GÖRH’da ÖGB disfonksiyon mekanizmaları

Reflü, aralıklı ya da sürekli ÖGB yüksek basınç bölgesinin izin verdiği zaman olabilir. ÖGB, dinlenme sırasında gastrik içeriğin özofagusa geri kaçışını önlemenin yanında aktif olduğu dönemde de hem yutulan bolusun özofagogastrik geçişine ya da selektif olarak gaz geri geçişine izin verirken gastrik içerikten özofagusu korumalıdır. Bu koruyucu mekanizmalar bozulduğunda özofagus artan miktarda gastrik içeriğe maruz kalır. ÖGB’nin koruyucu becerisi üzerine kötü etkili 3 ana mekanizma üzerinde durulmaktadır:

1. Transient AÖS relaksasyonları, herhangi bir anatomik bozukluk olmadan,

2. AÖS hipotansiyonu, yine herhangi bir anatomik bozukluk olmadan,
3. Anatomik ve mekanik ÖGB bozuklukları.

2.2.2.1 Transient AÖS relaksasyonları

Giderek artan bilgilerimiz göstermektedir ki; transient AÖS relaksasyonları (tAÖSr) normal AÖS basıncı sırasında (>10 mmHg) oluşan reflünün en sık mekanizmasıdır (74). Transient AÖS relaksasyonları, yutmadan bağımsız gerçekleşir; krural diyaframın gevşemesi eşlik eder ve yutma tarafından tetiklenen AÖS relaksasyonlarından (>10 saniye) daha uzun sürer (74, 45). Gastrik distansiyon özellikle gaz distansiyonu ile gastrik kardiyada bulunan mekanoreseptörler uyarılır ve bu uyarılar vagal afferentler aracılığı ile beyin kökündeki nükleus traktus solitarii ulaşır; buradan N.vagus'un dorsal motor çekirdeği aktive olur ve uyarılar myenterik pleksusa iletilir (134).

GÖRH oluşumunda tAÖSr'nin oynadığı rolün sayısal artış değil kalitesi açısından olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli yapılan manometrik çalışmalarda normal bireylere göre GÖRH'da artmış sayıda tAÖSr gösterilememiştir (106). Buna rağmen, tAÖSr sırasında görülen asit reflünün çok daha fazla olduğu görülmüştür (106). Bu farkın oluş mekanizması tam olarak anlaşılamamış ÖGB morfolojisindeki değişiklikler ve proksimal midedeki asit ortamın farklılığına bağlanmaya çalışılmıştır.

ÖGB'nin fonksiyonel bütünlüğü hem intrinsik sfinkter yani AÖS hem de ekstrinsik sfinkter yani krural diyaframın fonksiyonlarına bağlıdır (120).

Normal ÖGB'si olan bireylerde GÖR olabilmesi için hem intrinsik hem de ekstrinsik mekanizmaların inhibisyonu gerekmektedir; buna da “iki nokta fenomeni” denebilir. Normal bireylerde tAÖSr sırasında bu gerçekleşerek reflü meydana gelirken GÖRH olan bireylerde özellikle hiatal herni ile birliktelik durumunda sadece AÖS gevşemesiyle oluşur.

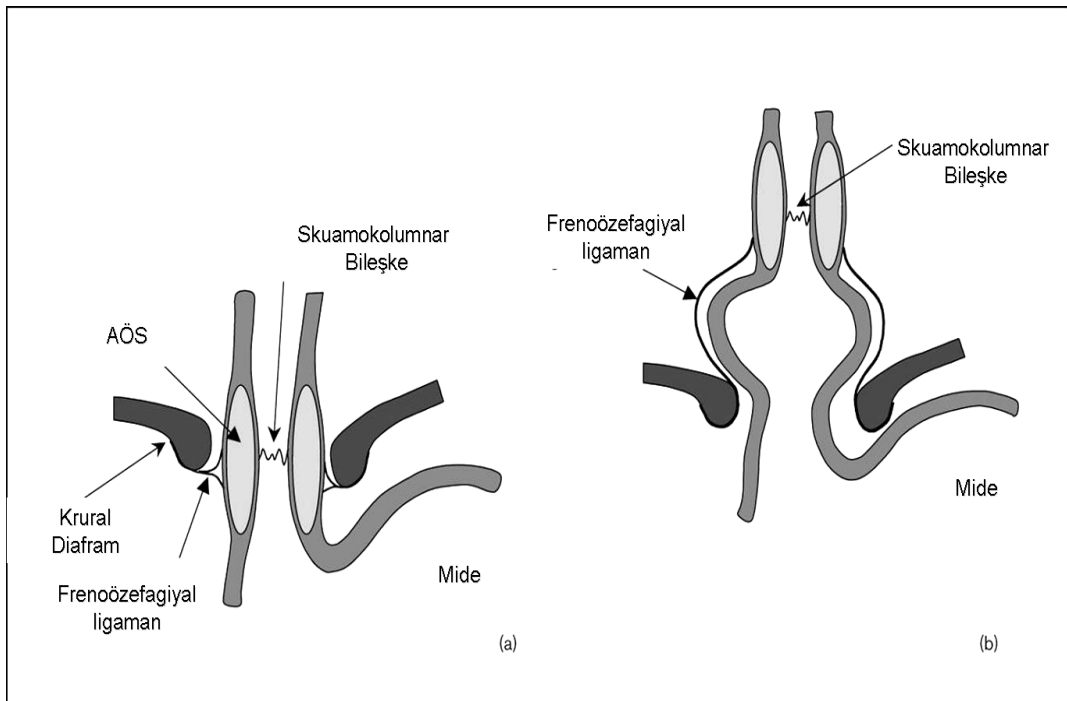
2.2.2.2 AÖS (intrinsik sfinkter) hipotansiyonu

GÖR, hiatusun normal olduğu durumda AÖS basıncı düşünülerek intragastrik basınca bağlı reflü ya da serbest reflü olmak üzere iki şekilde olabilir. Basınca bağlı reflü, intragastrik basınçtaki ani artışın AÖS basıncını yenmesi ve AÖS'ün ani açılması ile olur (111). Bu durumun özellikle hiatal herni olmadan rastlanması oldukça nadirdir (120). Serbest reflü ise saptanabilen intragastrik basınç artışı ya da AÖS basıncında azalma olmadan reflü olmasıdır. Serbest reflü epizodu, sadece AÖS basıncı ve intragastrik basınç farkı 0-4 mmHg'den az olduğu zaman reflü olmasıdır.

Klinik gözlem ile GÖRH olanların çok az bir bölümünde açlık AÖS basıncının < 10 mmHg olduğu görülmesi tAÖSr'nin önemini göstermektedir (51). Bu gözlem izole açlık AÖS basınç ölçümünün sadece çok ciddi hipotansif olan bireylerde basıncı tetiklediği ya da serbest reflü beklenebileceğini göstermektedir. Buna rağmen çeşitli yiyecekler, ilaçlar ya da alışkanlıklara bağlı AÖS basıncının düşmesi sonucu basınca bağlı ya da serbest reflü görülen daha geniş bir popülasyon olması yüksek olasılıktır.

2.2.2.3 Diafragmatik sfinkter ve Hiatal herni

Endoskopik ve radyolojik çalışmalarla normal kontrollerin %13-59'unda; GÖRH'nın % 50-94'ünde tip 1 hiatal herni olduğu gözlenmiştir (6, 91). Tip 1 hiatal herni, ÖGB'nin bütünlüğünün bozulması ile reflünün önlenememesi ve özofagiyal asit klirensinin azalmasına yol açar (Şekil 4).



Şekil 4. Diafragmatik sfinkter ve hiatal herninin ÖGB üzerinde ki etkisi a) normal anatomi, b) Tip I hiatal herni.

Yapılan fizyolojik çalışmalarda, intraabdominal basınç artışı karşında ÖGB basıncında artış gözlenmiş; bu basınç artışının da krural diyaframın kontraksiyonlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür (76). Hiatal hernisi olanlarda hem ÖGB'nin aksiyal yer değiştirmesi hem de hiatusun genişlemesi nedeniyle krural diyaframın fonksiyonu azalmıştır. Çalışılan çeşitli

anatomik ya da fizyolojik değişkenlerden basınca bağlı reflü oluşması ile hiatal herni boyutu arasında anlamlı kuvvetli korelasyon saptanmıştır (111).

Hiatal herninin antireflü bariyer üzerindeki diğer bir etkisi de ÖGB bölgesinde lümen içi basıncın azalmasıdır. Manometrik çalışmalarla hiatal hernisi olan bireylerin intrinsik sfinkter ve hiatal kanal basınçlarının normal kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir. Hiatal herni, ÖGB yüksek basınç bölgesinin uzunluğu azalmış ve ÖGB'nin SKB'den distalde yer alması ile intrinsik sfinkter ile ekstrinsik sfinkterin birlikte çalışması bozulmuştur (52).

Hiatal herni nedeniyle özofagiya asit maruziyetinin artmasının nedeni sadece asit reflüsünün artması değil asit klirensinin de azalmasıdır. Mittal et al. (75) yaptığı çalışma sonucunda hiatal hernisi olanlarda gastrik içeriğin proksimalden AÖS, distalden ise krural diyafram ile sınırlandığı ve bu içeriğin buradan geçişinin yavaşladığını göstermiştir. Yutkunma sırasında reflü olan içeriğin hiatal herninin bir rezervuar gibi davranması nedeniyle özofagusta kalış süresi yani asit maruziyet zamanı uzamaktadır.

2.2.3 ÖGB'nin relaksasyonunun mekanik özellikleri

Fizyolojik çalışmalarda kompiyansın GÖRH üzerindeki etkisi araştırılmış ve GÖRH olan bireylerde hiatal herni varlığından bağımsız olarak ÖGB kompiyansının normal bireylere göre arttığı görülmüştür (87, 88). Bu çalışmalarda barostat-kontrollü distansiyon, manometre ve floroskopi kullanılarak relakse ÖGB'nin kompiyansı ölçülmüştür. Hiatal hernisi olan hastalarda ÖGB kompiyans ölçüm parametrelerinden bazılarında artış gözlenmiştir. Bunlar: 1) düşük distansiyon basıncı ile ÖGB açılması, 2) dinlenme intragastrik basıncında

ya da yakın basınçta relakse ÖGB'nin açılması, 3) belirli bir distansiyon basıncında ÖGB'nin 0.5 cm'den daha fazla açılmasıdır. ÖGB mekaniğindeki bu değişiklikler, hiatal herninin GÖRH patofizyolojideki payını işaret etmektedir.

Artmış ÖGB kompliyansı, hiatal hernisi olan hastaların reflü mekanik özelliklerinin hiatal hernisi olmayanlara göre farklı olmasını açıklamaya yardımcı olabilir (121). Hiatal herni, diafragmatik hiatusta dilatasyon ya da GÖFV'in bozulması gibi anatomik nedenler hiatusun elastik karakteristiklerini bozarak gastroözofagiyal reflüye karşı koruyuculuğunu yitirmesine yol açar. Ekstrinsik sfinkter mekanizması bozulduktan sonra reflünün oluşması için tek koşul AÖS'in gevşemesidir; bu da yutma ile, geçici AÖS relaksasyonları ya da AÖS relaksasyonun uzaması nedeniyle olabilir.

Artmış kompliyans, GÖR hastalarının asemptomatik bireylerle karşılaştırıldığında geçici AÖS relaksasyonlarına bağlı olan asit reflüsünün sürmesini açıklamaya yardımcı olabilir. Deneysel bir çalışmada normal bireylerde geçici AÖS relaksasyonlarını % 40-50'sinde asit reflüsü görülürken; GÖR hastalarında bu oranın % 60-70'e ulaştığı görülmüştür (53). Bu fark artmış ÖGB kompliyansı ve bu artışın etkilediği ÖGB'en geçen akım (trans-ÖGB) ile açıklanabilir:

$$\text{Trans-ÖGB} = \Delta P \times R^4 / C \times L \times \eta$$

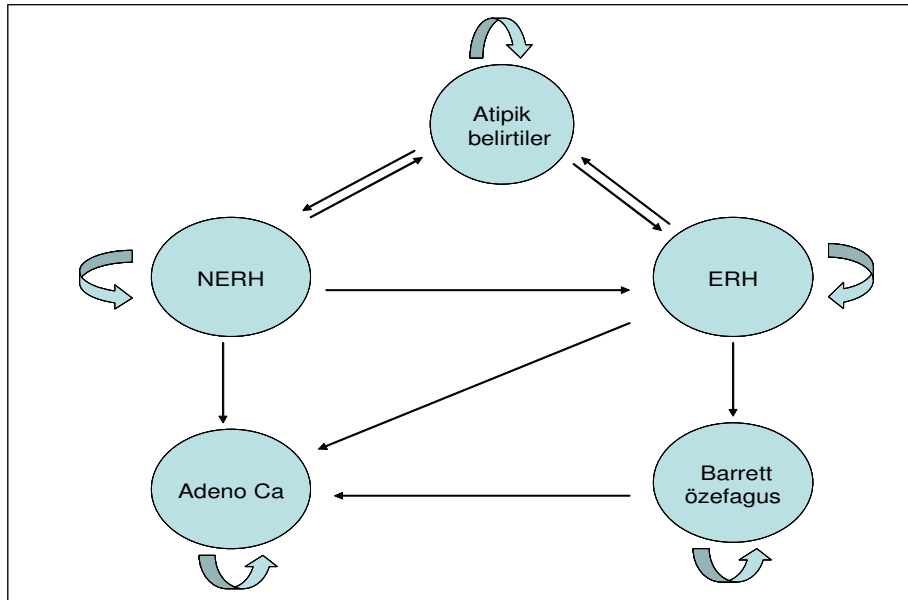
Bu denklemde akım, ÖGB çapının 4. kuvveti ile doğru orantılı iken; daralmış segment uzunluğu ve segmentten geçen gaz ya da sıvının vizkozitesi ile ters orantılıdır.

2.3 Gastro-özofagiyal reflü hastalığı

GÖRH, sadece özofagus ta değil ağız, akciğer, kulak, burun, boğaz gibi diğer bölgelerde çok çeşitli semptom ve bulgulara yol açabilen geniş spektrumlu bir hastalıktır.

2.3.1 GÖRH klinik

Özellikle son on yılda GÖRH klinik spektrumu farklı olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Daha önce kabul gören GÖRH popülasyonu bir buzdağı şeklinde (96) göstermek iken bugün daha çok kabul edilen GÖRH'nın birçok hasta grubunun oluşturduğu bir hastalık olduğu ve hemen her grup arasında geçiş olabileceğidir (84)(Şekil 5).



Şekil 5. GÖRH klinik spektrum, Markov-state diyagramı. NERH = non-eroziv reflü hastalığı, ERH = eroziv reflü hastalığı, Adeno Ca = adenokarsinoma.

2.3.1.1 Non-eroziv reflü hastalığı

Endoskopik olarak saptanan eroziv bulguları olmayan reflü hastaları bugüne kadar uzun dönem sonuçları daha iyi olan, tedaviye daha iyi cevap veren grup olarak düşünülmekte idi (94). Semptomlar ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde (HRQoL) görülen bozulma açısından endoskopik özofajiti olan ya da olmayan GÖR hasta gruplarının oldukça benzediği görülmüştür (38). Her iki grubun proton pompa inhibitörü tedavisine semptomatik akut cevabının benzer; hatta NERH grubunun cevabının daha kötü olduğu izlenmiştir (30). Tedavinin kesilmesinde 6 ay sona yapılan kontrollerde ise her iki grupta relapsın birbirine yakın yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (9).

Endoskopik olarak özofajit bulgusu olmayan GÖRH'nın doğal seyrini araştıran çalışmalarda tedavi sonrası semptomatik rahatlama sağlanırken tedavi kesilmesi ile semptomların tekrar ortaya çıktığı ve uzun dönem takiplerde hastaların tedaviye devam ettikleri görülmüş (102). Ayrıca, uzun dönem izlem sonunda yapılan kontrol endoskopilerde eroziv özofajitin izlendiği bildirilmiştir (85). Yapılan çalışmalarda bu gruptaki hastaların bir bölümünde bulgulara değişim olmaz iken bir grubunda eroziv özofajit, bunların da bir kısmında Barrett özofagus görülmüştür (101, 70).

2.3.1.2 Eroziv reflü hastalığı

GÖR araştırması sırasında yapılan endoskopide eroziv özofajit bulguları saptanan bu hasta grubudur. GÖR'ün devam etmesi ile bu hastalığın sadece eroziv özofajit olarak kalmadığı Barrett özofagus ya da özofagus adenokarsinoma geliştiği bildirilmiştir (62, 29). Hatta GÖR derecesi ve süresinin,

adenokarsinom gelişmesi açısından Barrett özofagusa göre daha önemli faktör olduğu gösterilmiştir (62).

Eroziv reflü hastalığı sürecinde, ülseratif-eroziv hasar nedeniyle yavaş ama devamlı olarak özofagus “çekme-kısalma” prosesine uğrar; bu da AÖS fonksiyonun bozulması ile anti-reflü mekanizmalarının zayıflaması ve sirküler uzun segment Barrett özofagus gelişmesi ile sonuçlanır (69).

2.4 Tanı

2.4.1 Endoskopi

GÖRH’nin tanısında endoskopinin distal özofagus mukozal değişikliklerin saptanması, biyopsi alınabilmesi ve üst gastrointestinal sisteme ait diğer yapısal lezyonların dışlanması gibi önemli rolleri vardır.

Tipik reflü semptomları olan (retrosternal yanma, regürjitasyon) hastaların %30-40’ında eroziv özofajit bulguları görülürken aynı hasta grubunun geri kalanında mukozal değişiklikler izlenmemektedir (113, 65). Diğer yandan eroziv özofajit ya da Barrett özofagus varlığı ile 24 saat pH monitorizasyonda saptanan asit maruziyeti arasında iyi korelasyon vardır (37, 118). Bu bilgilere göre endoskopi GÖRH için sensitivitesi düşük fakat pozitif prediktif değeri oldukça yüksek bir yöntemdir (37).

Endoskopik olarak eroziv özofajit değerlendirilmesi Savary-Miller (83) sınıflaması kabul edilmiş, yaygın kullanılan bir sınıflamadır (**Tablo 3**). Daha

sonra geliştirilen ve sıkça kullanılan iki sınıflama; Hetzel-Dent sınıflaması (42) (**Tablo 4**) ve Los Angeles sınıflaması'dır (66) (**Tablo 5**).

Tablo 3. Savary-Miller sınıflamasına göre reflü özofajitin derecelendirilmesi.

Özofajitin derecelendirilmesi	
Grade 0	Herhangi bir lezyon olmayan normal mukoza, eritem görülebilir.
Grade I	Bir ya da birden fazla izole eritemli lezyon
Grade II	Çok sayıda birleşen fakat çepeçevre olmayan lezyon
Grade III	Çepeçevre birleşen lezyonlar
Grade IV	Kronik komplike lezyonlar (derin ülserler, striktür, Barrett özofagus)

Tablo 4. Hetzel-Dent sınıflamasına göre reflü özofajitin derecelendirilmesi.

Özofajitin derecelendirilmesi	
Grade 0	Normal mukoza
Grade I	Eritem, hiperemi, mukozal fragilite dışında mukozal lezyon yok
Grade II	Özofagiya mukozanın son 5 cmlik bölümünde %10'dan az olan yüzeysel erozyon
Grade III	Özofagiya mukozanın son 5 cmlik bölümünde %10 -50 arasında yüzeysel erozyon
Grade IV	Derin ülserler ya da özofagiya mukozanın son 5 cmlik bölümünde %50'den fazla olan erozyon

Tablo 5. Los Angeles sınıflamasına göre reflü özofajitin derecelendirilmesi.

Özofajitin derecelendirilmesi	
Grade A	İki mukozal katlantı tepe noktaları arasında uzanmayan 5 mm'den kısa bir ya da birden fazla mukozal yarık
Grade B	İki mukozal katlantı tepe noktaları arasında uzanmayan 5 mm'den uzun bir ya da birden fazla mukozal yarık
Grade C	İki ya da daha fazla mukozal katlantı tepe noktaları arasında uzanan fakat özofagusun çevresinden %75 kısa
Grade D	İki ya da daha fazla mukozal katlantı tepe noktaları arasında uzanan fakat özofagusun çevresinden %75 uzun

Endoskopide distal özofagusta görülen anormal mukozal görünüm ve histolojik olarak intestinal metaplazi olarak tanımlanan Barrett özofagus görülmesi önemlidir. Uzun segment Barrett özofagusu olan hastalarda hafif-orta derecede özofajiti olan hastalara göre daha fazla asit reflü olduğu görülmüştür (10). İleri derecede özofajiti olan hastalarla birlikte uzun segment Barrett özofagusu olan hastaların, kontrol ve hafif özofajitli gruba göre daha fazla ve daha uzun süre asit reflüye maruz kaldıkları gözlemlenmiştir (14, 116). Kısa segment Barrett özofagusun tanınmasında kromo ve magnifikasyon endoskopileri daha başarılı hale gelmektedir (103, 104).

Distal özofagusta mukozal değişikliklerin endoskopide görülmemesi GÖRH tanısını dışlamaz. Daha önceden belirtildiği gibi tipik GÖRH semptomları olan hastaların %70'inde normal özofagiyal mukoza görülür (non eroziv reflü hastalığı) (65). Bu hastalarda endoskopik tanıyı geliştirmek amacıyla geliştirilen

yöntemlerden iki tanesi öne çıkmaktadır: normal görünümlü mukozadan biyopsi ve yüksek rezolusyonlu magnifikasyon endoskopi.

Endoskopik olarak alınan biyopsilerde normal görünümlü mukozada histolojik olarak papiller uzantıların uzunluğunda artma ve bazal hücrelerde hiperplazi gözlenmiş; fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (47). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda intraepitelyal inflamatuvar hücrelerin varlığının GÖRH için yüksek spesifite ama düşük sensitivite gösterdiği bildirilmiştir (128). Yine bu amaçla yapılan başka bir çalışmada normal görünen mukozada dilate hücreler arası alanın varlığı ile GÖRH arasında ilişki olabileceği gözlenmiştir (8). Normal görünen distal özofagus mukozasından rutin biyopsi alınması gereklidir diyebilmek için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

NERH olan hastalarda yapılan yüksek rezolusyonlu magnifikasyon kromoendoskopi ile histolojik bulguları karşılaştıran çalışmada kontrollere göre NERH grubu daha çok minimal özofajit bulguları göstermiştir (58). Bu çalışmada görülen en sık minimal değişiklik noktasal eritemdir. Bu teknikteki gelişmeler ile GÖRH tanısında daha geniş kullanıma gireceği öngörülebilir.

Tipik reflü semptomları olan ya da atipik semptomları olan hastalarda peptik ülser hastalığı, eozinofilik özofajit ve adenokarsinoma gibi komplikasyonları ekarte etmek için endoskopi oldukça yararlıdır. Endoskopi sırasında görülebilecek herhangi bir tümörden ya da Barrett özofagus alanından biyopsi alınabilir; saptanan strüktürlere dilatasyon uygulanabilir. Barrett özofagusun özellikle ilk endoskopide saptandığı daha sonraki takiplerde normal

mukozadan gelişim görülmesi nadir olduğu bildirilmiştir (100). Bundan dolayı tedavi altında olan ve tedavi cevabı olan hastalarda eroziv özofajitte ya da Barrett özofagusa ilerleme görülme olasılığı çok az olduğu düşünülür.

2.4.2 Özofagiyal manometre

Özofagiyal manometre özofagiyal hastalıkların tanısında yaklaşık 40 yıldır kullanılmaktadır ve özofagiyal motilite bozukluklarında altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (77). Özofagiyal manometre, özofagus kontraksiyonlarının amplitud ve koordinasyonu; alt ve üst özofagiyal sfinkterin relaksasyonu ve koordinasyonu hakkında bilgi verir. GÖRH tanısında primer yerinin olmaması yanında özofagiyal manometre atipik semptomları olan hastalarda tanıyı desteklemek, peristaltizm defekti olan hastaları belirlemek, skleroderma ya da akalazyayı dışlamak, pH kateterlerinin yerleştirilmesine uygun lokalizasyonu saptamak amacıyla kullanılabilir.

Özofagiyal manometre ile GÖRH ilişkili olan özofagiyal gövde ve AÖS anormallikleri saptanabilir. GÖR epizodlarını özofagiyal manometre ile belirlenmesi oldukça zor iken, dinlenme AÖS basıncında düşüklük, hiatal herni saptanabilir. GÖR mekanizmalarından en önemlilerinden biri olan tAÖSr belirlenmesi manometrenin patofizyolojinin anlaşılması açısından en önemli getirilerindendir (24).

Antireflü operasyonu planlanan hastalarda postoperatif disfajiyi önlemek için özofagiyal peristaltizm disfonksiyonu olanlara parsiyel fundoplikasyonun yapılması önerilmiştir (133). Son zamanlarda ise yapılan bir randomize prospektif çalışmada özofagus dismotilitesi olan ve olmayan hastalar

randomize iki gruba ayrılarak Nissen ve Toupet fundoplikasyon yapılmıştır (33). Çalışmada preoperatif özofagiyaal dismotilitesi olan hastaların olmayanlara göre postoperatif disfaji yakınmasının artmadığı ve buna göre cerrahi prosedürün belirlenmesinin gereksiz olduğu gösterilmiş.

2.4.3 Yirmi dört saat pH monitorizasyon

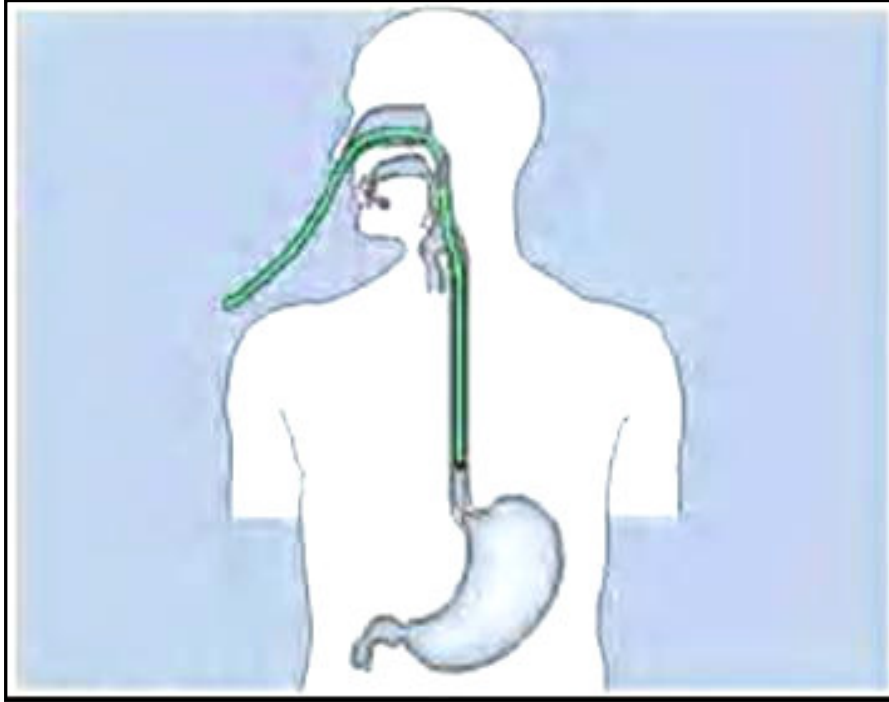
İntraözofagiyaal uzun süre pH ölçümü ilk olarak Spencer (114) tarafından rapor edilmiş; 1970’lerde Johnson ve DeMeester (46) tarafından normal değerler bildirilmiştir. GÖRH tanısında asit reflünün obfektif değerlendirilmesi özofagografi ya da endoskopi ile yapılamayabilir. Hiatal hernisi olmayan hasta grubu ya da özellikle son yıllarda ön plana çıkan NERH olan hasta grubunda özofagografi ya da endoskopi ile herhangi bir makroskopik lezyon saptanmaz. GÖRH tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Son yıllardaki teknolojik gelişmelerle konvansiyonel kateter ile pH ölçümünün yanında kablosuz ölçüm teknikleri de gelişmiş ve yaygın kullanıma sunulmuştur.

2.4.3.1 Konvansiyonel, kateter ile pH monitorizasyonu

Kateter ile pH monitorizasyonun ana iki komponenti: 1) pH sensörü olan flexibl kateter 2) veri kaydedici’dir. Kateterler pH sensörüne göre (cam - antimony) ve referans elektrotun yerine göre (eksternal – işletim sisteminde) ayrılırlar. Eksternal referans noktaları olan kateterlerin referans noktalarını kaybetme nedeniyle monitorizasyonun başarısız olma olasılığı yüksektir. Cam sensörü olan elektrotların, invitro çalışmalarda “monokristalin antimony elektrotlara” göre daha üstün oldukları (71) bildirilse de “antimony

elektrotlar” ile klinik çalışmalarda daha iyi hasta uyumu ile benzer sonuçların elde edildiği görülmüştür (130).

Ambulatuvar pH ölçümleri transnazal yolla ilerletilen kateterin AÖS’in 5 cm proksimaline ilk sensör gelecek şekilde yerleştirilerek kateterin mideye kaçıışı önlenirken distal özofagusun asit maruziyeti optimal değerlendirilebilir. Hastanın asit supresif tedavi aldığı durumda ise ilk sensör mide içine AÖS’in 10 cm distaline, ikinci sensör ise AÖS’in 5 cm proksimaline yerleştirilerek mide asiditesi ile birlikte özofagusun asit maruziyeti değerlendirilir.



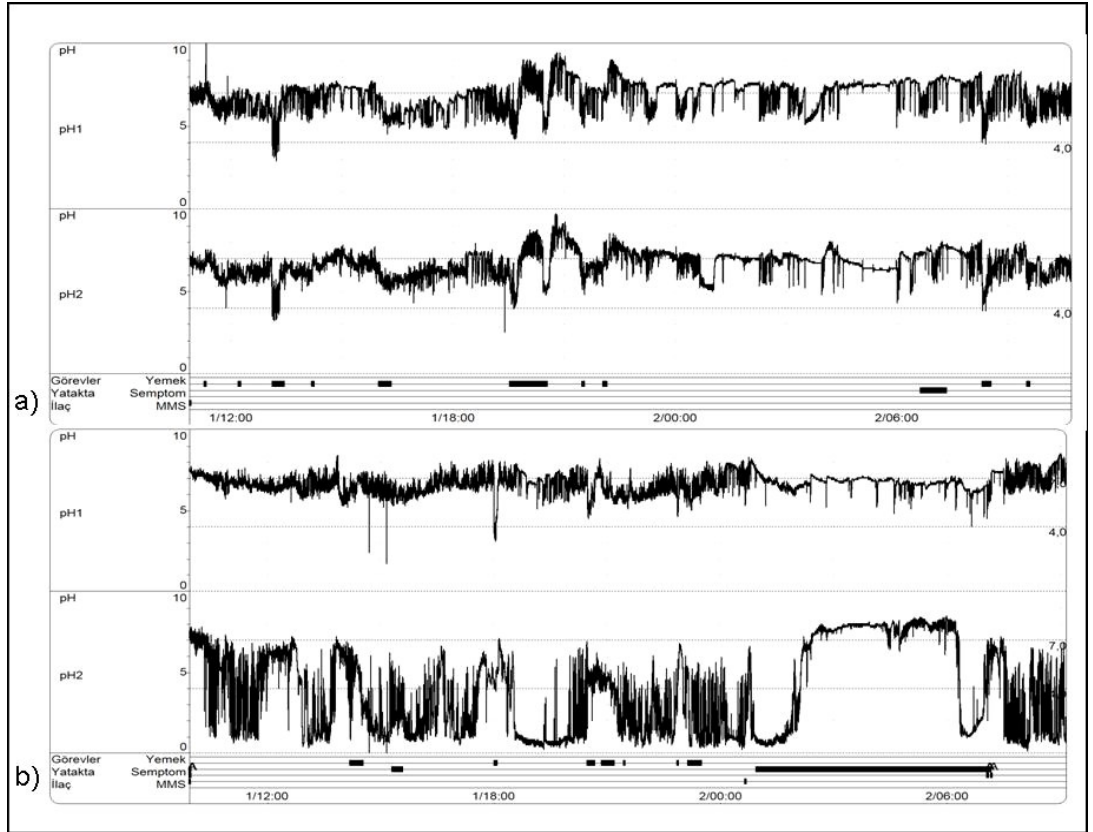
Şekil 6. pH Kateterinin nazal yolla yerleştirilmesi.

Yöntem hangi şekilde olursa olsun pH monitorizasyonu iki sorunun cevabını vermede faydalıdır: 1) GÖR normal derecenin üzerinde mi? 2) Monitorizasyon sırasında kaydedilen semptomlar GÖR ile ilişkili mi?

GÖR, yapılan pH monitorizasyonu sırasında intraözofagiya pH'da ani olarak 4'ün altına düşmesi olarak kabul edilir. Bu değerin seçilmesinin nedeni; proteolitik enzim olan pepsinin pH 4'ün altında inaktif olması (92) ve hastaların özellikle retrosternal yanma belirttiği değerin pH 4 ve altı olmasıdır (119). Bu “cut off” değerinin değişmesi ya da farklı tetik değerleri olan multipl elektrodlu monitorizasyon yöntemleri öneren çalışmalar mevcut ise de halen yaygın olarak pH 4 değeri kullanılmaktadır. Bu değer temel alınarak tanımlanan birçok parametre vardır: pH'nın 4'ün altına düştüğü zaman bölümlerinin sayısı, 5 dakikadan uzun süren ve pH'nın 4'ün altına düştüğü zaman bölümlerinin sayısı, pH'nın 4'ün altına düştüğü zaman bölümlerinin süresi. Bireyin vücut pozisyonun kaydedilmesi ile yattığı sürelerdeki asit maruziyetine göre düzeltilmiş değerler hesaplanmaktadır. Son olarak yine yeme-içme periyotları da asit maruziyet zamanından çıkarılarak hesaplama yapılmaktadır. Asit maruziyet zamanlarının Johnson ve DeMeester (46) tarafından bildirilen normal değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir. İntraözofagiya pH verileri bu normal değerlere göre normal ya da anormal olarak Şekil 7'deki örnek gibi değerlendirilip grafik haline getirilir.

Tablo 6. Kateter ile yapılan pH monitorizasyon normal değerleri

Değişken		Proksimal	Distal
pH< 4 süresi (%)	Total	<%0.9	<%4.2
	Dik pozisyon	<%1.2	<%6.3
	Yatay pozisyon	<%0	<%1.2
Distal = AÖS'in 5 cm proksimali / Proksimal = AÖS'in 20 cm proksimali			

**Şekil 7.** Ambulatuvar pH monitorizasyon grafikleri a) normal b) anormal (Anabilim dalı kayıtları).

Özofagiyal asit maruziyetinin ölçümü için kümülatif skarlama Johnson ve DeMeester tarafından geliştirilen “JD Skor” dur (48, 20). Bu skarlama sistemi 6 parametre üzerinden hesaplanır: 1) pH’nın 4’ün altına düştüğü toplam yüzde süre, 2) Dik pozisyonda pH’nın 4’ün altına düştüğü toplam yüzde süre, 3) Yatay pozisyonda pH’nın 4’ün altına düştüğü toplam yüzde süre, 4) Reflü epizotlarının sayısı, 5) 5 dakikadan uzun reflü epizotlarının sayısı 6) En uzun reflü epizodunun süresi. JD skorunun 14.7’nin üzerinde olduğu durumlarda patolojik GÖR durumu mevcuttur denilir.

2.4.4 Multikanal intraluminal impedans

Özofagiyal manometre ve pH monitorizasyonun kendilerine has bazı kısıtlamaları vardır. Özofagiyal manometreden elde edilen bilgi basınç ölçümlerine dayalı özofagus fonksiyonları ve özofagus içeriğinin geçişi açısından dolaylı bilgidir. İntraözofagiyal pH monitorizasyonu ise pH’nın 4’ün altına düştüğü duruma duyarlıdır ve reflü içeriği hakkında bilgi vermez.

İntraluminal içerik hareketini saptama multikanal intraluminal impedans (MII) kullanılarak Silny (107) tarafından tariflenmiştir. Sıvı içeriğinin geçişi, bulunduğu segmentteki taban impedans değeriinden ani düşme ve içeriğinin segmenti terk etmesi ile impedansın yeniden taban değeriine yükselmesi ile belirlenir (115). İçeriğinin antegrad hareketinin yanında retrograd hareketi de (reflü) saptanabilir. MII, özofagiyal manometreye de eklenerek içeriğinin yutma sırasındaki transitinin ya da pH kateterleri eklenerek pH değeriinin 4’ün altına düşmediği reflü epizotlarının da belirlenmesi sağlanır.

2.4.5 GÖRH tanısında kullanılan testlerin seçimi

GÖRH tanısında üst gastrointestinal sistem endoskopisi eroziv özofajit ve Barrett özofagus varlığında en iyi yöntemdir; fakat bu lezyonlar olmadan GÖR olabilir ve tanıda GÖR'yü gösteren ve reflü ile semptomların ilişkisini belirleyen testler kullanılmalıdır (**Tablo 7**). Özofagiyal manometre, GÖR hastalarında tanıyı destekleyen önemli bir test olmasının yanında GÖRH patofizyolojisini anlamak için de oldukça yararlıdır. Manometreyle kombine olarak multikanal intraluminal impedansın kullanılması post-fundoplikasyon disfaji gelişebilecek hastaları belirleme de faydalı olabilir.

GÖR belirlenmesi için özellikle asit supresyon tedavisi almayan hastalara pH monitorizasyonu uygulanması oldukça önemli ve faydalı bir yöntemdir. Multikanal intraluminal impedans ile pH monitorizasyonun kombine edilmesi ile asit dışı reflü başarıyla saptanabilir.

Tablo 7. GÖRH'de tanı modaliteleri

	Endoskopi	Manometre	pH monitorizasyon	MII-pH mon.
Eroziv özofajit	+	-	-	Tanı koydurucu değil
Barrett özofagus	+ (biyopsi)	-	-	Tanı koydurucu değil
Eroziv özofajit bulguları yokluğunda Asit reflüye bağlı GÖRH semptomları,	-	Uygun değil	+	+
Non-asit reflüye bağlı GÖRH semptomları	-	Uygun değil	-	+
MII-pH mon. = kombine multikanal intraluminal impedans ve pH monitorizasyon				

2.5 TEDAVİ

GÖRH tedavisi yapılırken hastalığın karşımıza çok çeşitli belirtilerle ortaya çıktığı göz önüne alınmalıdır: çeşitli derecelerde retrosternal yanma, disfaji, kanama ve non-özofagiya semptomlar (ör. Kronik öksürük, reflü larenjit, vs). Tedavinin bu geniş spektrumda her hastaya özel belirlenmesi gereklidir.

2.5.1 Medikal tedavi

Medikal tedavi temel olarak asit supresyonu sağlayan ilaçlar ve prokinetik ilaçlara dayanır. Yaşam biçiminde değişikliklere yönelik öneriler ile tedaviye destek sağlanmaya çalışılır.

A. Yaşam biçiminde değişiklik

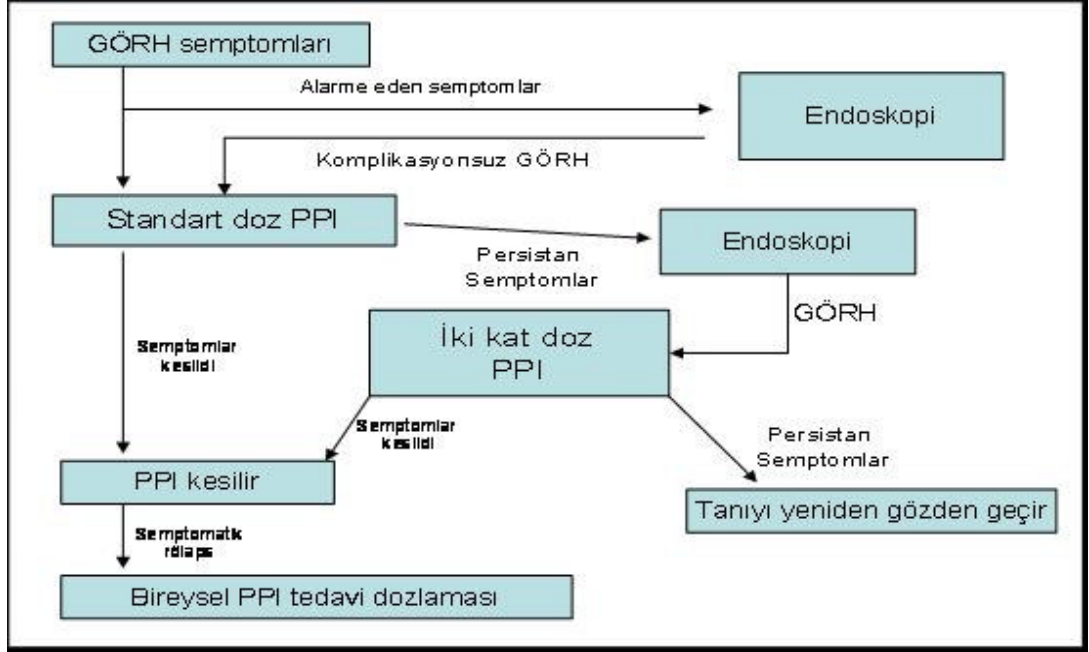
Alışkanlıklarda çeşitli değişiklik önerileri ile GÖR'nün azaltılması amaçlanır. Bu öneriler **Tablo 8**'de gösterilmiştir (72). Bu önerilerin etkiliği hakkında çeşitli tartışmalar vardır. Etkili bir ilaç tedavisine başlamadan önce bu yaşam biçimi değişim önerilerinin ön koşul olarak kabul edilmesi de tartışmalıdır; çünkü bu önerilerin tedaviyi arttırdığına dair bir çalışma yoktur. Önerilerin etkiliğini gösteren daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 8. Gastroözofagiyal reflü hastalığında yaşam biçimi değişiklikleri

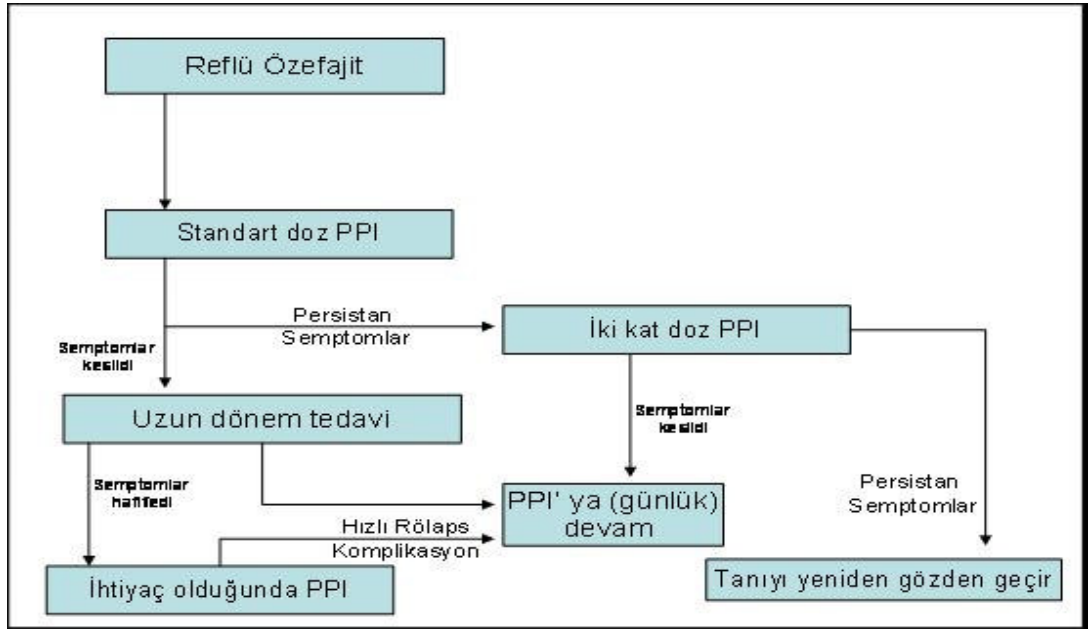
- Kilo verme
- Diyet ayarlaması: çikolata, nane, yağ, soğan, sarımsak, alkol, kafein ve nikotin kısıtlaması ve uykudan 2-3 saat öncesine kadar oral alımın kesilmesi
- Yatak başının 18-25 cm kadar elevasyonu
- Aşırı eğilmek ve egzersiz gibi reflüyü artıran aktivitelerin kısıtlanması

B. İlaç tedavisi

Asit supresyon tedavisinin ERH’da verilen ilaca göre değişen düzeylerde etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. ERH tedavisinde eroziv lezyonların iyileşmesinde, retrosternal yanmanın geçmesinde, semptomlarının tekrarlanmasının önlenmesinde ve eroziv lezyonların endoskopik olarak tekrarlamasının önlenmesinde proton pompa inhibitörlerinin (PPI) H₂ reseptör blokörlerine göre daha etkin oldukları gösterilmiştir (122). Etkinlik farkının, ERH ciddiyetinin artmasıyla belirginleştiği de gösterilmiştir. Kombine H₂ reseptör blokörler ve prokinetik ajan tedavisi ile PPI karşılaştırılmasında da PPI’nin tedavide kombinasyona daha üstün olduğu görülmüştür (129). PPI ile tedavinin GÖRH’nın ampirik tedavisinde ve idame tedavisinde en etkin tedavi stratejisi olduğu bildirilmiştir (123). NERH’nın tedavisinde asit supresyon tedavisinin etkinliğini araştırmak ve tedavi stratejilerini karşılaştırmak oldukça zordur. PPI’lerinin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiş olsa da NERH’nın medikal tedaviye cevabı ERH’na göre daha kötüdür (26).



Şekil 8. Endoskopi yapılmamış GÖR semptomları olan hastada tedavi algoritmi



Şekil 9. Endoskopi ile reflü özofajit doğrulanmış hastada tedavi algoritmi

2.5.2 Cerrahi tedavi

GÖRH’da tedavinin amacı semptomların geriletilmesi, özofajitin iyileşmesi ve komplikasyonların önlenmesidir. Medikal - cerrahi tedavi seçiminde halen süren özellikle gastroenterologlar ile cerrahlar arasında konsensusa varılamamış tartışmalar vardır. GÖRH tanımında tipik semptomlar, endoskopide özofajit varlığı, 24 saat pH monitorizasyonda patolojik reflü varlığı gibi birden çok kriterin kullanılması sonucunda varılan noktada tedavi şeklinin belirlenmesi tartışılan konudur. Laparoskopik antireflü cerrahinin gelişmesi ve yaygınlaşması ile cerrahi tedavinin morbidite, mortalite ve hatta rekürrens oranlarında düşme görülmüştür (63, 79). Laparoskopik antireflü cerrahinin başarılı sonuçlarının bilinmesine rağmen cerrahi ile medikal tedaviyi karşılaştıran çalışmaların yokluğu bu tartışmaların son bulmasını engellemektedir. Hastalığın prognozu düşünüldüğünde; hastalığın ciddiyeti arttıkça komplikasyonların eşlik etme insidansı da artmaktadır (117). Sfinkter mekanizmasında olan mekanik bozuklukların GÖRH prognozunu kötü etkilediği gösterilmiştir (60). GÖRH’nın derecesinin artması ve hiatal herni varlığıyla birlikte sfinkterde mekanik imkopedans olması cerrahi tedaviye yönelmeyi gerektirecek faktörler olarak gözükmektedir (90, 31).

2.5.2.1 Endikasyonları

Cerrahi endikasyonların kesin, hassas maddeler halinde belirlendiği bir konsensus halen mevcut olmamasına rağmen yapılan çalışmalarda varılan ortak endikasyonlar:

1. Etkin PPI tedavisi altında persistan ya da tekrarlayan regürjitasyona bağlı özofagiya ya da respiratuvar semptomlar,
2. Uygun PPI tedavisine rağmen eroziv özofajit, özofagiya ülserler ya da striktür gibi persistan ya da tekrarlayan komplikasyonlar,
3. Yan etkilerinden dolayı uygun medikal tedavinin uygulanamaması,
4. Hiatal herninin gibi anatomik değişikliklerle AÖS'ün yapısının bozulması ile olan reflü.

Hastanın etkin medikasyonla semptom ve bulguların gerilemesine rağmen uzun dönem ilaç kullanımını istememesi de cerrahi endikasyonu olarak kabul edilmektedir.

Cerrahi tedavi öncesi tanının iyi şekilde irdelenmesi ve ayırıcı tanıların ekarte edilmesi, uygun ve etkin medikal tedavinin sonucunda cerrahiye karar verilerek cerrahi riskin belirlenmesi ile başarılı tedaviye ulaşılabilir.

2.5.2.2 Cerrahi seçenekler

GÖRH'nın tanımı ve tedavisinde; modern anlamda reflü özofajit tanımı ve hiatal herni ile ilişkilendirilmesi ile yakın zamanlı olarak Ronald

Belsey'in Mark IV ameliyatını geliştirmesi ve sonuçlarını yayımlaması (109) ve Rudolph Nissen'in de total fundoplikasyonu tanımlaması (80) kilometre taşlarıdır. Nissen fundoplikasyonun ve Belsey Mark IV operasyonun etkinlikleri kanıtlanmış olmasına rağmen bazı kısıtlamaları ve komplikasyonları göz önüne alınarak pek çok modifikasyon denenerek başarılı ve kötü etkileri az olan yöneme ulaşılmaya çalışılmıştır (**Tablo 9**). Laparoskopik fundoplikasyonun 1991'de bildirilmesi ile anti-reflü cerrahide yeni bir çağ başlamıştır (17).

Tablo 9. Anti-reflü cerrahi seçenekleri

TİPİK HASTA
Transabdominal fundoplikasyon • Total fundoplikasyon - Nissen fundoplikasyon - Nissen fundoplikasyon Rossetti Modifikasyon • Parsiyel Fundoplikasyon - Belsey Mark IV, 270 derece anterior (transtorasik) - Dor, 180-120 derece anterior - Thal, 90 derece anterior - Toupet, 270 derece posterior - Watson, 120 derece anterolateral
ATİPİK HASTA
• Özofagiyal - uzatma prosedürleri (Collis) • Transtorasik operasyon (Belsey Mark IV) • Özofagogastropeksi (Hill) • Özofagiyal rezeksizyon

2.5.2.3 Transabdominal- transtorasik yaklaşım

Cerrahi tedavisi endikasyonları aynı olsa da belli durumlarda transtorasik yaklaşımı seçmenin getirileri fazladır. Bunlar:

- Daha önce anti-reflü cerrahi geçirmiş ve torasik migrasyon nedeniyle cerrahi başarısızlık olan hasta. Bu durumda hem ikinci cerrahi torasik olarak daha kolay olur hem de torasik migrasyon sonucunda başarısızlığın en sık nedeni olan kısa özofagusa daha iyi müdahale edilebilir.
- Kısa özofagus varlığında torasik yolla özofagusun tam mobilizasyonu ile gerilimsiz bir onarım yapılabilir; gerekirse gastroplasti eklenebilir.
- Herhangi başka hastalık için torakotomi gerektiren hastalığın varlığında eş zamanlı olarak yapılabilir.
- Obez hastalarda torasik yaklaşım teknik olarak daha kolay olacaktır.

GÖRH için yapılacak transtorasik operasyonlar Collis gastroplasti ile ya da olmadan Belsey-Mark IV, Nissen fundoplikasyondur. İki prosedür arasında en önemli fark fundoplikasyonun derecesidir.

2.5.2.4 Laparoskopik ya da açık anti-reflü prosedürleri

Antireflü cerrahi de birçok diğer prosedür gibi açık operasyon olarak geliştirilmişti. Laparoskopik antireflü cerrahi tanımlandıktan sonra ise laparoskopik antireflü tekniklerin açık tekniklerin yerini aldığı hem de antireflü cerrahinin yaygınlaştığı yeni bir dönem başlamış oldu. Laparoskopik antireflü cerrahinin etkinliğinin ve sonuçlarının en az açık cerrahi kadar başarılı olup

olmadığı araştırılması için çeşitli çalışmalar yapıldı. Bu konuda yapılan randomize kontrollü çalışmalar **Tablo 10'**da gösterilmektedir.

Tablo 10. Laparoskopik-açık anti-reflü cerrahi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar

Yazar Listesi	Gruplar (n)	Morbidite n(%)	İzlem Süresi (ay)	Rekürrens n(%)	Disfaji n(%)
Laine(63)	Açık 55 Lap 55	7(13) 3(8)	12	3(10) 0	4(13) 0
Heikkinen(41)	Açık 20 Lap 22	5(25) 3(14)	24	2(11) 0	11(58) 9(48)
Bais(4)	Açık 46 Lap 57	8(17) 5(9)	3	1(2) 2(4)	0 7(12)
Nilsson(79)	Açık 30 Lap 30	0 0	60	4(17) 2(12)	5(22) 7(41)
Luostarinen(67)	Açık 15 Lap 13	0 1(8)	17	0 0	6(46) 4(31)
Chrysos(12)	Açık 50 Lap 56	38(76) 12(21)	12	1(2) 2(4)	2(4) 2(4)
Ackroyd (1)	Açık 46 Lap 52	12(25.5) 7(13.4)	12	1(2.1) 1(1.9)	8(20.5) 11(25)
Draaisma(27)	Açık 47 Lap 178	Bildirilmemiş	12	3(%6.5) 7(%3.9)	2(%4.3) 16(%8.9)
Salminen(99)	Açık 37 Lap 41	10(28.6) 0	132	14(%40) 5(%13.2)	3(%8.1) 2(%4.2)

Laparoskopik ve açık fundoplikasyonu karşılaştıran çalışmalar sonuçların benzer olduğunu göstermektedir. Semptomatik rahatlama, postoperatif komplikasyonlar benzerdir. Yaşam kalitesine olan etkisine bakıldığında özellikle kısa dönemde laparoskopinin üstünlüğü görülmektedir. Uzun dönemde ise yaşam kalitesi daha çok semptomların kaybolması ile ilgili olduğu için laparoskopi ve

açık cerrahinin uzun dönemde yaşam kalitesine etkisinin benzer olduğu görülmüş. Laparoskopinin sonuçlarının karşılaştırılmasında görülen tedavi başarısı, komplikasyonları ve yaşam kalitesi açık cerrahi ile benzer iken erken iyileşme, postoperatif daha az ağrı ve erken işe dönme açısından laparoskopinin üstünlükleri ortaya çıkmaktadır.

2.5.2.5 Total ya da parsiyel fundoplikasyon

Nissen fundoplikasyon dünya da en sık uygulanan antireflü cerrahi prosedürdür (131). Bu total fundoplikasyonun antireflü bariyerin yeniden oluştururken yarattığı mekanik özelliklerden kaynaklanan disfaji, postprandiyal gastrik gaz distansiyonu, intestinal gazda artma gibi yan etkileri bulunmaktadır. Parsiyel fundoplikasyonun bu etkileri önleyebileceği görüşü karşısında uzun dönemde Nissen fundoplikasyon kadar başarılı sonuçları olamayacağı görüşü de mevcuttur. Parsiyel fundoplikasyonların başarılı sonuçlarına rağmen yaygınlaşamamalarının en önemli sebeplerinden biri öğrenim ve uygulananının daha zor olmasıdır. Bu konunun kanıta dayalı tıp ilkelerine göre sonuçlandırılması elde kaliteli randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle mümkün değildir (78). Parsiyel fundoplikasyonun tüm olgulara değil özellikle seçilmesi önerilen endikasyonlar **Tablo 11**'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Parsiyel fundoplikasyon endikasyonları

- Özofagiyal motilite anormalliğine bağlı azalmış özofagiyal klirens,
- Ciddi aerofaji, özellikle geğirme ile ilişkili gündüz reflüsü olan hastalar,
- Gevşek total fundoplikasyona izin vermeyen yetersiz gastrik fundus (ör., tübüler mide, geçirilmiş gastrektomi)
- Fundoplikasyonun yan etkilerini tolere edemeyen fizyolojik yetersizlik,
- Akalazya için uygulanmış Heller miyotomisi ile birlikte.

2.5.2.6 Nissen Fundoplikasyon

Standart girişim üst abdominal orta hat insizyonu yapılır. Sol karaciğer lobunun mobilizasyonu ve kenara retraksiyonu ve otomatik ekartörler ile hiatus düzeyindeki manüplasyonlar çok kolaylaştırılır. Özofagiyal dilatatör mideye geçirilerek yerleştirilir. Özofagusun belirlenmesini ve mobilizasyonunu kolaylaştırır ve plikasyonun çok sıkı olmamasını sağlar. Peritoneal seroza ve gastrofrenik ligaman insize edilir. Özofagus penröz dren ile askıya alınır. Büyük kurvaturun fundus kısmı, üst kısa gastrik damarlarda dahil edilerek yeterince mobilize edilir, bu da gerilimsiz fundoplikasyon sağlar ve dalak yaralanmasını önler. Vagal innervasyon dikkatle korunmalıdır. Posterior dal özofagustan kolayca ayrılabilir ve fundoplikasyon sırasında yaralanabilir; anterior vagus dalı ise anterior özofagiyal duvara yapışıktır ve fundoplikasyon içinde kalır.

Fundusun bir katlan tısı soldan sağa doğru özofagus arkasına itilir ve Allis klempile bu yerde tutulur. Yeri değiştirilen fundus katlantısı 3-5 adet tek dikiş ile karşısına gelen anterior gastrik fundus katlantısına dikilir. İlk dikiş aynı zamanda özofagogastrik bileşkenin yağ yastığına geçirilir; geri kalan dikişler yukarıya doğru ilerleyerek sadece fundus duvarlarına konulur. Biten dikiş hattı 3-

5 cm uzunluğunda olmalıdır ve entübe edilen özofagus ile etrafına sarılan fundus arasına bir parmak kolaylıkla girebilmelidir. En yukarıdaki dikiş hiatus anterior kenarından geçirilir ve fundoplikasyon sağlamlaştırılır. Özofagiya dilatatör çıkarılır, postoperatif dekompresyon için Stamm gastrostomi ya da nazogastrik tüp tercih edilir.

Tecrübeli ellerde operatif mortalite % 0,3'ten daha düşüktür. Laparotomi ve anesteziinin olağan komplikasyonları dışında en ciddi cerrahi riski özofagus perforasyonudur. Büyük kurvaturun yetersiz mobilize edildiği olgularda çok fazla çekme veya direkt travma dalak laserasyonuna neden olabilir ve bazen splenektomi gerekebilir.

Nissen onarımı en etkin antireflü cerrahi girişimidir. Hastaların % 90'dan fazlası semptomsuz duruma gelir. Rekürrens oranı uzun takip edilen olgularda dahi % 10'da azdır. Postoperatif ilk ayda hafif disfaji % 10-15 hastada görülebilir fakat genellikle sonra kaybolur. Vagal olarak sağlanan duyuşal relaksasyon kaybı postoperatif 4-6 haftada erken doymaya ve gaz-şişme sendromuna neden olabilir. Sonra kendiliğinden kaybolur. Hastaların çoğu yavaş yemek yiyerek ve karbonlu içecekleri bırakarak bu durumla başa çıkabilir.

Geç majör komplikasyonlar Nissen ameliyatı sırasında teknik aksaklığa ikincildir. Çok sıkı veya çok uzun sarılan fundus disfajiye, özofageal geçişin uzamasına ve hasta için devamlı rahatsızlığa neden olur. Nissen fundoplikasyonunun aşağı doğru mide üst kısmına kayması reflünün kontrol edilmemesi yanında disfajiye de neden olur. Mide boşalmasını bozar. Fundoplikasyondan sonra gastrik ülser iki yerde bildirilmiştir. Tipik

lokalizasyonda küçük kurvatur, korpusta antrum sınırlarında görülenin yanı sıra ikinci görülen yer ise sarılan fundustur. Gastrik ülserler iskemiye ikincil olarak gelişirler.

2.5.2.7 Nissen fundoplikasyon Rossetti Modifikasyonu

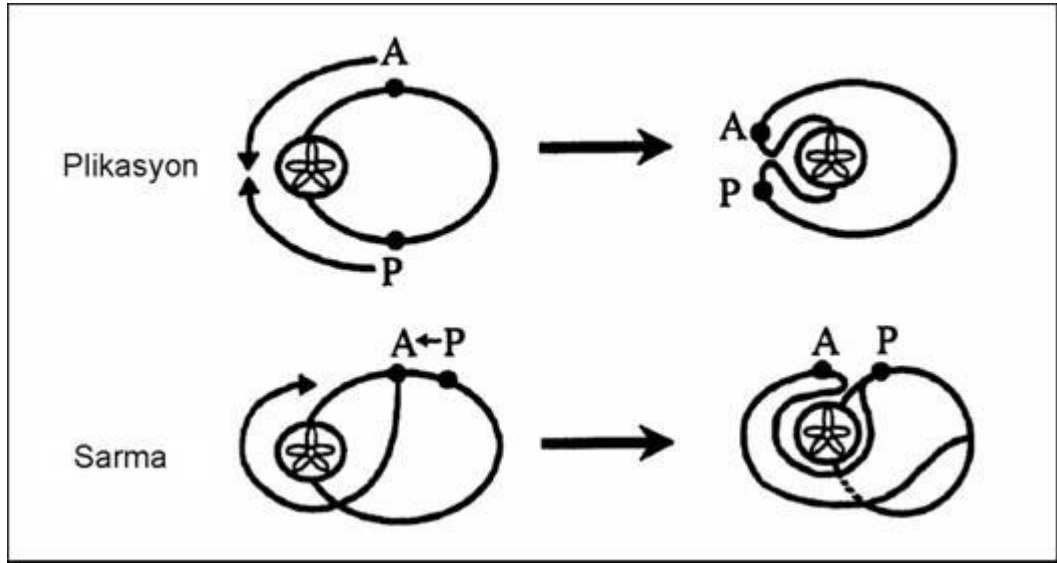
Nissen orijinal tekniğini abdominal özofagus ve küçük kurvaturun tam mobilizasyonu sonrası fundusun posteriorunun özofagusu sararak fundus anterioruna birleştirilmesi olarak tanımlamıştır. Rossetti modifikasyonu ise kısa gastrik dalların kesilmeden anterior fundusun özofagus çevresinde total sarılmasıdır. Marco Rossetti (97) tarafından tariflenen tekniğin laparoskopik yaklaşımda hasta pozisyonu ve kullanılan trokar yerleşimleri laparoskopik Nissen ile aynıdır. Tariflenen orijinal teknikte basamaklar (97):

1. Özofagusun diseksiyonu ve tam mobilizasyonu klasik Nissen fundoplikasyon gibi yapılır.
2. Gastrofrenik ligaman kesilerek geniş bir retroözofagiyaal tünel oluşturulur.
3. Krusların tamiri yapılır.
4. Fundoplikasyon farklı olarak fundusun anterior duvarı kullanılarak yapılır. Fundusun anteriorundan tutulan bölüm gerilim yaratmayacak şekilde seçilir ve özofagusun arkasından geçirilir.
5. Özofagusun solunda yine fundusun anterior yüzüne sütüre edilir.

DeMeester ve ark. 1986 yılında, geniş, çıplak özofagiya buji üzerinde yapılan fundus mobilizasyonu ve kısa valfin, gastrik mobilizasyon yapılmaksızın oluşturulan uzun valf ile karşılaştırıldığında, disfaji ve şişkinlik gibi yan etki insidansının daha az olduğunu göstermişlerdir (19). Bu yaklaşım uzun yıllardır açık fundoplikasyon için altın standart olmuştur. Laparoskopik alanda, bazı yazarlar bu tekniği yenileyerek mükemmel sonuçlar yayınlamışlardır (90, 17). Diğer yazarlar ise, kısa gastrik damarların rutin diseksiyonu yapılmadan uygulanan anterior duvar tekniğini (Nissen-Rosetti tekniği) savunmaktadır. Randomize çalışmalarda her iki tekniğin başarı, başarısızlık ve komplikasyon oranları arasında belirgin fark saptanmamış (13, 64); daha az diseksiyon ile kısa gastrik damarların kesilmesine bağlı zaman kaybı ve komplikasyonlardan kaçınılması benzer hatta bazı çalışmalarda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (78).

A. Bu iki tekniğin avantajları ve dezavantajları nelerdir?

Kısa floppy Nissen tekniği ile anterior duvar Nissen-Rosetti tekniği arasındaki tek fark kısa gastrik damarların diseksiyonu değildir. Antireflü bariyerin şekli de farklıdır. Nissen’de gastrik fundusun anterior ve posterior duvarı birleştirilerek (plikasyon) fundoplikasyon inşa edilirken; Nissen-Rosetti tekniğinde gastrik fundusun anterior duvarı özofagusun etrafına sarılarak fundoplikasyon gerçekleştirilir (**Şekil 10**).



Şekil 10. Nissen (plikasyon) ile Nissen-Rossetti (sarma) fundoplikasyon

Teknik olarak floppy Nissen fundoplikasyonun; gastrik fundusun mobilizasyonu cerrahın fundusun tamamını görmesini ve fundoplikasyon için nirengi noktalarını sistematik olarak kullanmasına izin verir. Valfde oluşturulan bu gevşeklik ayrıca gastroözofagiyal bileşkedeki fundoplikasyonun hassas biçimde yerleştirilmesine olanak sağlar. Gerginliğin olmaması, sütürlerde de gerginliğin (valfin bozulma riski) ve gastroözofagiyal bileşkede de dönme (disfaji riski) olmaması demektir. Tam fundoplikasyon, çok gevşek fundoplikasyon olması riskini de getirebilir. Fakat, her ne kadar teknolojik gelişmelerle (ultrasonik makaslar, ligasyon sistemleri...) desteklenmesine rağmen, fundusun mobilizasyonu operasyonun kolay bir basamağı değildir. Dalak yaralanması riski mevcuttur. Eğer mobilizasyon yapıldıysa, uygun boyutta olmalı ve gastro-splenik ligamanın damarlarına sınırlı kalmamalıdır. Bazı yazarlar gastrik mobilizasyonun, fundoplikasyon bölgesinin intratorasik migrasyonu veya paraözofagiyal akut

gastrik intratorasik migrasyonu riskini arttırdığını savunmaktadırlar. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar, Rossetti modifikasyonun en az klasik Nissen fundoplikasyon kadar (13, 64, 132) hatta daha başarılı olduğunu göstermektedir (7, 81).

Anterior duvar tekniği daha kolay bir operasyon gibi gözükmele birlikte fundoplikasyonda kullanılacak olan gastrik fundusun anterior duvarının doğru bölümünü seçmek çok hassas bir seçimdir. Yanlış seçimle “bilobule” mide gibi tipik laparoskopik komplikasyonlara yol açabilir. Diğer komplikasyonlar ise, çok sıkı valf oluşması, dönmüş fundoplikasyon ve gastrik valf oluşmasıdır.

2.5.3 Yaşam kalitesi değerlendirilmesi

Klinisyenler ve araştırmacılar geleneksel olarak nüks, morbidite ve mortalite odaklı değerlendirmeler yaparken hastanın hastalığa ve tedaviye bağlı yaşam koşullarının nasıl etkilendiği sonuçların değerlendirilmesinde giderek önemli parametreler haline gelmiştir. Hastaların, hastalık sırasında ve tedavi sonrasında nasıl hissettikleri, fonksiyonelliklerinin nasıl etkilendiğini araştıran değerlendirmeler ön plana çıkmaktadır (57). Yaşam kalitesi genel ya da spesifik olarak değerlendirilebilir. Genel değerlendirmelerle daha geniş bir değerlendirme ile farklı hastalığa sahip hasta gruplarına uygulanarak karşılaştırmalar yapılabilir. Hastalık spesifik yaşam kalitesi indeksleri ile yaşamın ve onun kalitesinin farklı alanlarını ve parçalarını skalalar halinde ölçerek sağlık profili oluşturmayı sağlar.

GÖRH için gelişim, psikometrim performans, semptomların önemi ve yaşam kalitesi ölçümleri çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bunlardan GÖRH sağlık ilişkili yaşam kalitesi (Gastroesophageal Reflux Disease Health-

related Quality of Life = GERD-HRQL) belli bir zamandır kullanımda olan ve çeşitli cerrahi araştırmalarda kullanılmıştır (126). GERD-HRQL, 6 retrosternal yanma, 2 disfaji, 1 ilaç kullanımı, 1 memnuniyet durumunu inceleyen sorulardan oluşur (**Ek 1**). Özofajit derecesi ile GERD-HRQL skorları arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (125). Tedavi öncesi ve sonrası yapılan karşılaştırmalarda uygun değişimlerin olduğu gözlenmiştir (2).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Genel Cerrahi anabilim dalında Ocak 2003-Haziran 2006 tarihleri arasında GÖRH nedeniyle laparoskopik Nissen-Rosetti fundoplikasyon yapılan 128 hastaya ulaşılarak uzun dönem kontrol için çağrıldı. Çalışmaya preoperatif dönemde endoskopi ve 24 saat pH monitorizasyonu ile konulan GÖRH tanısı ile laparoskopik Nissen-Rosetti fundoplikasyonu yapılan ve çalışmaya gönüllü katılan 32 hasta dahil edildi. Bu hastalardan nüks antireflü cerrahi öyküsü olanlar (2), preoperatif pH monitorizasyonu olmayan (28) ve katılmayı kabul etmeyenler (45) çalışma dışında bırakıldı ve 23 hastaya ulaşılamadı.

3.1 Preoperatif ve postoperatif değerlendirme

Tanı esas olarak klinik göz önünde bulundurularak endoskopi ve 24 saat pH monitorizasyon yardımı ile konuldu. Hastaların yakınmalarının süresi, medikal tedavi alıp almadıkları, alınan medikal tedavinin süresi kaydedildi.

3.1.1 Endoskopi

Hastaların tümüne preoperatif dönemde özofagogastro-duodenoskopi Genel Cerrahi anabilim dalı iki öğretim üyesi tarafından yapıldı. Endoskopi, lokal anestezi (lidokain %15) ve intravenöz sedasyon (nidazolam 0.5 mg/kg) altında fleksibl gastroskop (Pentax, EG2930K, Japonya) marka kullanılarak gerçekleştirildi. Endoskopi sırasında yapılan tam değerlendirme

yanında özofagus alt ucunda eroziv özofajit varlığı, hiatal herni ve yandaş bulguların varlığı kaydedildi.

Özofagus alt ucu özofajit sınıflandırması Savary-Miller (83) sınıflandırması kullanılarak yapıldı. Sınıflandırmaya göre özofajit derecelendirilmesi Grade 0 – IV arasında değerlendirildi.

3.1.2 pH Monitorizasyon

Tüm hastalara, 24 saat pH monitorizasyon daha önce Johnson ve DeMeester (46) tarafından tariflendiği şekilde preoperatif ve operasyondan 2 yıl sonra uygulandı. Tetkikten 48 saat önce H2 reseptör blokörü, prokinetik ajan kullanımı ve 15 gün önce proton pompa inhibitörü kullanımı kesildi. İki sensörü arasında 15 cm bulunan kendi içinde referans pH değeri bulunan antimony fleksibl pH kateterler (Synectics Medical, Portekiz) testten önce pH 1 ve pH 7 solüsyonlarında kalibre edilerek kullanıldı. Veriler portabl Orion II marka (MMS, Hollanda) kaydedici ile kaydedildi (**Şekil 11**).

Hastalara transnazal yolla lokal anestezi altında (lidokain sprey %15) takılan kateter distal yerleşimli olan ikinci sensör AÖS'in 5 cm proksimalinde, ilk sensör ise AÖS'in 20 cm proksimalinde olacak şekilde sabitlendi. Monitorizasyon süresi olan 24 saati hastalar normal günlük yaşantılarında mümkün olduğunca kısıtlama yapmadan geçirmeleri öğütlendi. Bu süre içinde yeme-içme, yatay pozisyona geçme gibi durumları kaydedici üzerinde bulunan düğmeler aracılığı ile kaydetmeleri istendi. Yirmi dört saat sonra hastalar çağırılarak kayıt verileri bilgisayara aktarıldı ve kateter çekildi. Alınan veriler MMS, pH Analysis Progame (MMS, Hollanda) ile değerlendirilerek pH

grafikleri ve düzeltilmiş verilere göre Johnson ve DeMeester tarafından tariflenen skorlar (20) elde edildi.



Şekil 11. Orion II, ambulator pH monitorizasyon kaydedici ve ölçüm kateteri

3.1.3 Yaşam kalitesi değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi, preoperatif ve postoperatif dönem ile ilişkili olarak tez sorumlusu araştırmacı gözetiminde kontrole çağrılan hastalar tarafından doldurulan GÖRH sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (GERD-HRQL) indeksi formunu (**Ek 1**) ile değerlendirildi.

GERD-HRQL, 9 soru ile semptomlar, hastalığın ve tedavinin hasta yaşamına etkileri 0 ile 5 arasında değişen puana sahip 6 cevap ile değerlendirilir. Son soruda ise memnuniyet 0-3 arasında olan skala ile sorgulanır. Yaşam kalitesinin en kötü olduğu skor, en yüksek skor olan 45; en iyi skor ise 0'dır.

3.2 Operasyon

Tüm hastalara, genel anestezi altında Nissen fundoplikasyon Rossetti modifikasyonu (98) laparoskopik olarak anabilim dalı iki öğretim üyesi tarafından yapıldı. Operasyona başlandıktan sonra üst abdomenden 5 adet trokar girildi ve ilk aşamada frenoözofagiya membran açılarak terminal özofagus ve kardiya ortaya konuldu. Sağ krusun her iki bacağı ortaya konuldu ve distal özofagus tam olarak mobilize edildi. Fundusun geçebileceği kadar pencere özofagusun arkasında oluşturuldu. Her iki krus nonabsorbabl multiflaman sentetik materyal kullanılarak intrakorporyal sütür ile yaklaştırıldı. Kısa gastrik damarlar kesilmeden fundus, özofagus arkasından geçirilerek “floppy fundoplikasyon” gerçekleştirildi. Fundoplikasyonun iki ucu ve özofagus ön duvarını içerecek şekilde iki ya da üç seromuskuler sütür ile fundoplikasyon tamamlandı. Fundoplikasyonun uzunluğunun 3 cm olmasına dikkat edildi.

Operasyon dren ya da nazogastrik sonda konulmadan sonlandırıldı. Operasyon sonrası 1. günde hastalara oral sıvı gıda alımı başlatıldı ve taburcu edildi. Postoperatif 1 hafta sıvı gıda alımı sonrasında serbest gıda alımına izin verildi.

3.3 İstatistik

Hastaların median yaş, postoperatif kontrol zamanları hesaplandı. Preoperatif ve postoperatif pH monitorizasyon DeMeester skorları ile GERD-HRQL skorları t test kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistik hesaplamalar SPSS 13.0 for Windows® (2004, LEAD Technologies, USA) kullanılarak yapıldı.

4 BULGULAR

Çalışmaya, kriterleri karşılayan ve gönüllü olan 32 hasta dahil edildi. Hastaların 15 (%47)'i kadın, 17 (%53)'si da erkekti ve ortalama yaş 46.7 ± 10.98 (30-69) idi. Postoperatif izlem süresi median 28 ± 7.92 (16-52) aydı.

Hastalara tümüne GÖRH endikasyonu ile laparoskopik Nissen-Rossetti fundoplikasyon yapıldı. Peroperatif herhangi bir komplikasyon, açığa dönüş ve postoperatif mortalite görülmedi. Bir hastada (%3.4), postoperatif dönemde saptanan minimal pnömotoraks gelişti ve hasta izlem ile komplikasyonsuz taburcu edildi.

4.1 Preoperatif değerlendirme

Hastaların tipik ya da atipik semptomlarının varlığı ortalama 6.06 ± 3.47 (1-16) yıldır. Hastaların tümünde anti-sekretuar medikal tedavi öyküsü mevcuttu ve yaşam biçimi değişiklikleri önerilerini uyguladıklarını belirtmekteydiler.

4.2 Preoperatif endoskopi

Endoskopide, hastaların tümünde eroziv özofajit bulguları ve hiatal herni saptandı. Barrett özofagus, 2 (%6.3) hastada, grade I özofajit 6 (%18.8)

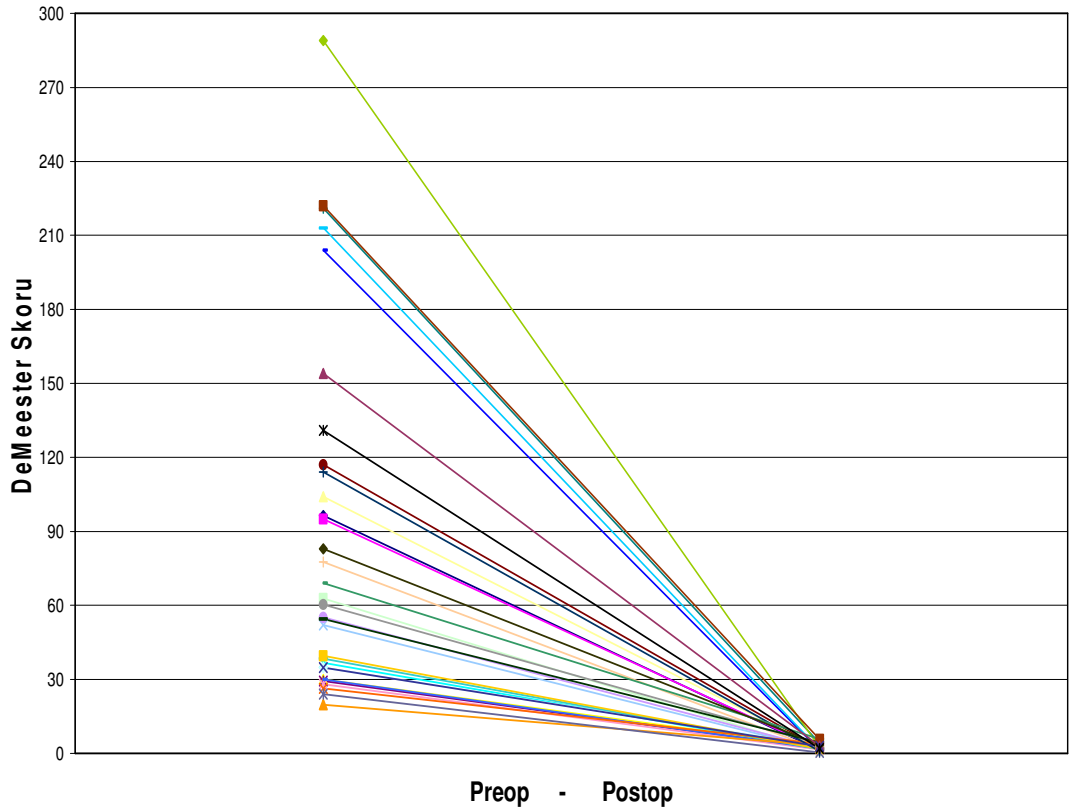
hastada, grade II özofajit 16 (%50) hastada, grade III özofajit 8 (%25) hastada ve grade IV özofajit 2 (%6.3) hastada görüldü.

Tablo 12. Endoskopide saptanan distal özofagus reflü özefagit bulguları

Bulgu	n(%)
Grade I	6 (%18.8)
Grade II	16 (%50)
Grade III	8 (%25)
Grade IV	2 (%6.3)

4.3 Ambulatuvar pH monitorizasyon

Preoperatif ve postoperatif 24 saatlik pH monitorizasyonu tüm hastalara yapıldı. Preoperatif 24 saatlik pH monitorizasyonda tüm hastaların DeMeester skorları normal değerin üzerinde idi. Preoperatif median DeMeester skoru 61.52 ± 71.35 (19.18-288.56) olarak saptandı. Postoperatif median DeMeester skoru 1.95 ± 1.34 (0.38-5.91) olduğu ve çalışmaya katılan hastaların tümünde DeMeester skorunda düzelme olduğu gözlemlendi (**Şekil 12**). Preoperatif ve postoperatif DeMeester skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.0001$, paired t-test).

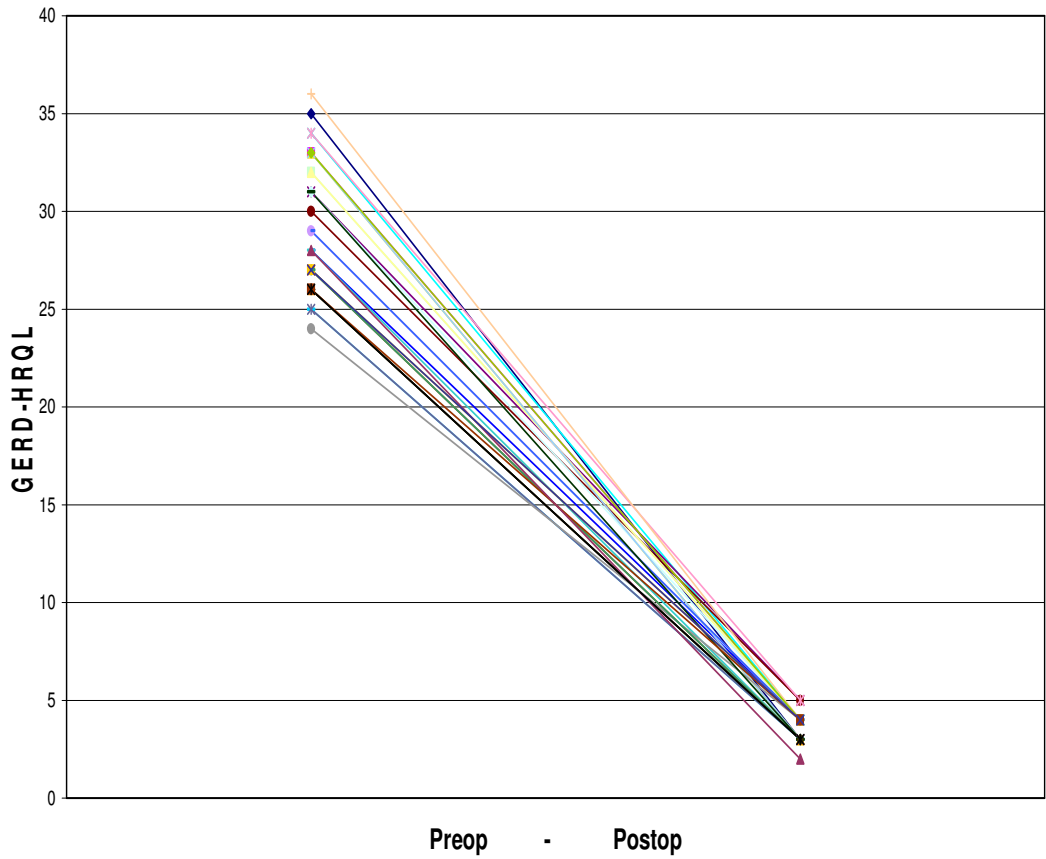


Şekil 12. Preoperatif ve Postoperatif DeMeester skorları

4.4 Yaşam kalitesi değerlendirilmesi

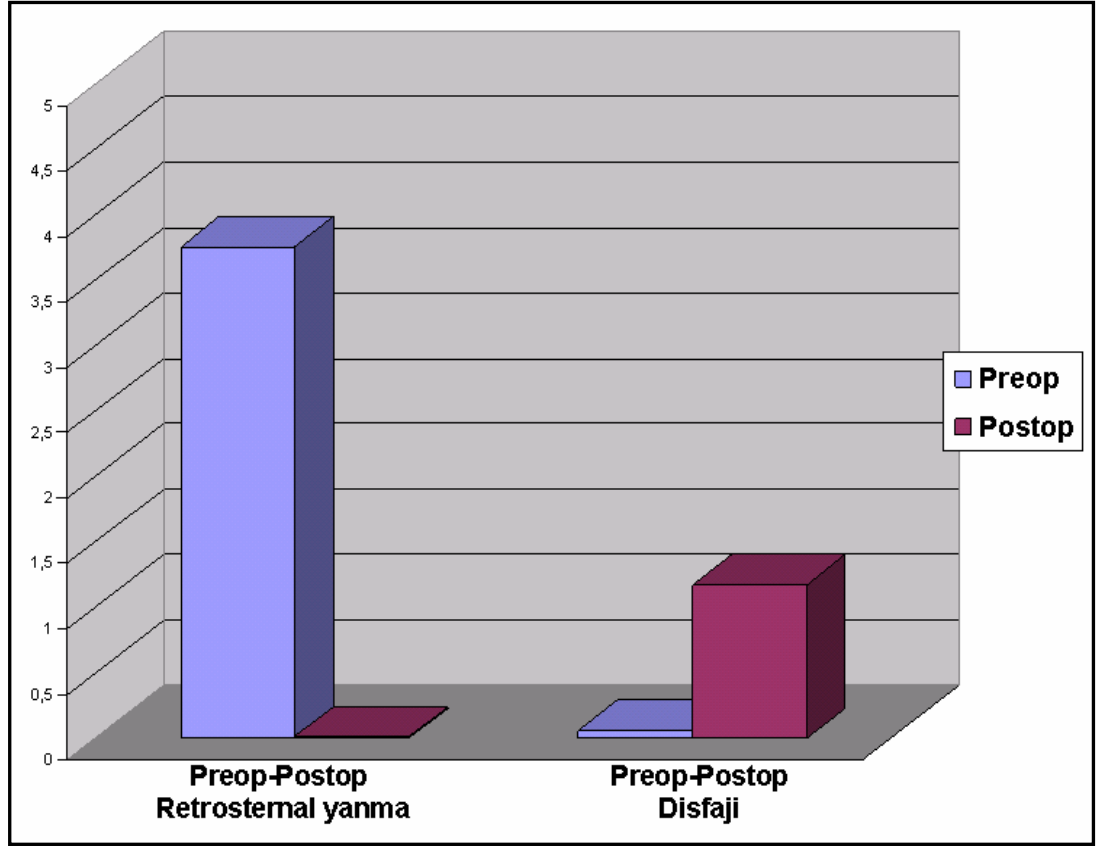
Hastaların preoperatif dönem ile ilgili GERD-HRQL ile değerlendirilen yaşam kalitesi skorları ortalama 29.34 ± 3.36 (24-36) iken postoperatif dönemde bu skor ortalama 3.59 ± 0.71 (2-5)'a düştüğü görüldü. Postoperatif dönemde GERD-HRQL skorları preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldı. ($p = 0.001$, paired t test). Memnuniyet değerlendirilmesinde preoperatif dönemde hastalar % 93.7 oranında o an ki durumlarından memnuniyetsizlik belirtirken postoperatif dönemde

memnuniyetsizlik belirten hasta yoktu. Hastaların yaşam kalitesi değerlendirme sonuçları **Şekil 13**'de gösterilmektedir.



Şekil 13. Yaşam kalitesi değerlendirilmesi

Hastalara postoperatif uzun dönemde uygulanan GERD-HRQL'yi reflüye bağlı retrosternal yanma, postoperatif disfaji olarak bölümlere ayırıp ortalama skorlar incelendiğinde retrosternal yanmanın yaşam kalitesini hiç etkilemediği, disfajinin olduğu fakat yaşam kalitesine etkisinin çok az olduğu görüldü (**Şekil 14**).



Şekil 14. Preoperatif ve postoperatif retrosternal yanma, disfaji

5 TARTIŞMA

GÖRH'nın 1930'ların ortasında bir klinik antite olarak kabul edilmesinden; önemli ve yaygın bir anormallik olduğu fark edilmesinden sonra tanımında ve tedavisinde birçok değişiklikler oldu. Bilinmektedir ki GÖRH, kronik bir hastalık olup hastaların %25-50'sinde yaşam boyu tedavi gerektirmektedir (93). Singh et al. tarafından yapılan bir çalışmada PPI tedavisi başlamasıyla kesilen özofagiya asit maruziyetinin PPI tedavisinin kesilmesinin 7 gün sonrasında tedavi öncesi duruma döndüğü görülmüştür (108). Bu bulgu GÖRH'nın yaşam boyu süren bir hastalık olduğunun kanıtlarından biridir. GÖRH'nın patofizyolojisi düşünüldüğünde supresyonun etkili yapılması ile semptomlarda düzelme ve eroziv özofagiya lezyonlarda iyileşme görülmesine rağmen tedavinin bırakıldığı zaman patolojik reflünün yeniden devam edeceği açıktır. Bu anormal özofagiya asit maruziyetinin sonuçlarını araştıran çeşitli kısıtlamalar nedeniyle az sayıda çalışma vardır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada yaklaşık 2000 GÖR semptomları olan hastanın dahil edildiği çalışmada tanı anında endoskopi, ortalama 7.6 yıl sonra devamlı ya da düzenli belirli süre tedavi alan hastaların kontrol endoskopilerinde hastaların % 67'sinde bulguların devam ettiği, % 11'inde kötüleştiği ve % 21'inde iyileşme gösterdiği izlenmiş (112). GÖRH klinik spektrumu birbirinden farklı kategoriler değil birbirine dönüşebilen alt gruplar olarak kabul edilmektedir. Bu alt gruplar; NERH, ERH, Barrett özofagus gruplarıdır. Bu konuyla ilgili son zamanlarda yapılmış iyi dizayn edilmiş multisentrik bir kohort çalışmada GÖR semptomları olan 3894 hasta

incelenmiş (61). Hastalar PPI tedavisi altında 2 yıl izlenmiş ve sonunda yapılan endoskopilerde NERH olanların %25'inde eroziv özofajite ve %0.6'sında ileri derecede eroziv özofajite ilerleme görülmüştür. ERH ileri derecede olan hastaların yarısı NERH bulgularına, %42'si hafif ERH'na ve %5.8'de Barrett özofagusa dönüşmüştür. Çalışma sonucunda alt grupların birbirlerine progresyon ve regresyonla ilerledikleri; ERH grubunun tedaviye daha yüksek oranda yanıt vermesinin yanında yine daha yüksek oranda Barrett özofagusa progresyon oranı olduğu göze çarpmaktadır. Pace ve ark., NERH'ın da ERH gibi uzun dönemde –ortalama 10 yıllık zaman- progresyon gösterebildiğini bildirmiştir (85). Progresyon oranlarını inceleyen bir sistematik derlemede NERH'ından ERH'ına yıllık ilerleme oranını %30, ERH'nın şiddetinin artış yıllık ilerleme oranının %22, Barrett özofagus gelişme oranının ise %13 olması dikkat çekicidir (36). Hastaların büyük çoğunluğunun medikal yanıt oldukça iyi olmasına rağmen tedaviye yanıt vermeyen hasta grubunun varlığı başka tedavi modalitelerine ihtiyacı ve cerrahi tedavi endikasyonlarını doğurmaktadır.

Laparoskopik fundoplikasyon, klinik kullanıma 1991'den itibaren geçmiştir (17). Yöntemin bildirilmesiyle güvenlik ve etkinliğine yönelik çalışmalarla birlikte popüleritesi de giderek artmıştır. GÖRH'nın insidansının da yüksek olduğu A.B.D.'de laparoskopik kolesistektomiden sonra en sık yapılan laparoskopik operasyon laparoskopik antireflü cerrahilerdir (44).

GÖRH'ında cerrahi tedavinin amacı gastroözofagiyal bariyeri yeniden oluşturarak reflünün ve semptomların kaybolmasını sağlamaktır. Medikal tedavi ile yüksek başarı sağlanması asit supresyonu etkin olarak yapan

PPI'ların kullanılmaya başlanmasıyla sağlanmıştır. Hastaların çoğunluğunda başarılı olan medikal tedavinin asit reflüyü asit salgısını baskılayarak sağlaması, antireflü bariyerin yeniden oluşturulması ile yine hastaların çoğunluğunda cerrahi tedaviyle de başarı sağlanacağını düşündürür. GÖRH tanısı konulduktan sonra tedavi medikal tedavi ile başlar. Medikal tedavide başarısızlık, yan etkiler nedeniyle tedavinin devam ettirilememesi cerrahi endikasyonun ana başlıklarının oluştururken hastanın reflü semptomlarından ve ömür boyu ilaç kullanma ihtiyacından kurtulma isteği de endikasyonlara dahil edilmiştir (50).

GÖRH'nın en önemli komplikasyonların olan Barrett özofagus, adenokarsinoma ve özofagiyaal striktürlerden korunmak için tedavi gereklidir. Güncel yapılan sistematik bir derlemede antireflü cerrahi sonrası Barrett özofagusu olan popülasyonda adenokarsinoma insidansının medikal tedaviye göre düştüğü bildirilmiştir (11). Buna rağmen medikal tedavi kontrollü çalışmaların yokluğu göz önüne alınarak antireflü cerrahinin anti-neoplastik bir prosedür olarak önerilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Barrett özofagusu olan popülasyonda kanser gelişimi riski yaş, displazinin eşlik etmesi gibi diğer faktörlere de bağlı olması nedeniyle bu riski medikal ya da cerrahi tedavinin nasıl etkilediğini saptamak oldukça zordur. Gastrik içerik ile maruziyetin Barrett özofagus gelişiminde en önemli etyoloji olduğu düşünülürse antireflü prosedürler ile gelişiminin önlenmesi öngörülebilir. Özofagiyaal striktür gelişimi de hastanın yaşam kalitesine kötü etki eden ve multipl tedaviler gerektiren bir komplikasyondur. Striktür gelişme insidansı medikal tedavi altında dahi ilk endoskopide hafif özofajiti olan hasta grubunda %0.01 ve şiddetli özofajiti olan

hasta grubunda %0.23 olarak hesaplanmıştır (112). GÖRH'nın komplikasyonların gelişme riski medikal tedavi altında dahi mevcutken hastaların tedavi ve izlem protokollerine olan uyumsuzluğu nedeniyle komplikasyonlar ile karşımıza dramatik şekilde çıkabilecekleri düşünülmelidir.

Laparoskopik fundoplikasyon, GÖRH'nın cerrahi tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (16, 82). GÖRH geniş bir klinik spektrum olduğu gibi antireflü cerrahi de oldukça çok sayıda tekniği ve tartışmalı konuları içeren konudur. Total-parsiyel fundoplikasyon, abdominal-torasik yaklaşım, laparoskopik-açık yaklaşım, kısa gastrik damarların kesilme gerekliliği, hiatal yaklaştırmada yama ile destekleme, intraoperatif buji, manometre kullanımı gibi konular halen tartışmalıdır. Bu konularda yapılmış bir çok çalışma olmasına rağmen çeşitli kısıtlamalar nedeniyle yapılamayan yüksek kalitede randomize kontrollü çalışmaların azlığı tartışmaların sonlanmasını önlemektedir (78).

Merkezimizde GÖRH tanısı semptomlar, endoskopi, 24 saat pH monitorizasyonu ve gerekli olduğu durumlarda özofagiyal manometre ile konulmaktadır. Çalışmaya, semptomlar ve endoskopi ile GÖRH'ı tanısı almış ve GÖRH hastalığı tanısında en güvenilir test olduğu gösterilen ambulator pH monitorizasyonu (48) ile GÖR kanıtlanmış hasta grubu katıldı. Değişik teknolojiler kullanılarak yapılan ambulator pH incelemesinin güvenilir ve etkin teknik olduğu ve GÖRH tanısında önemli rolü olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda da bildirilmektedir (54). Özofagiyal manometrinin, preoperatif dönemde semptomlar ve endoskopik bulgular ile dismotilite düşünülüyorsa uygulanması; antireflü cerrahi öncesi rutin bir tetkik olmasının gereksiz olduğu

düşünülmektedir (34). Antireflü cerrahinin preoperatif manometreye göre planlanmasının postoperatif disfaji gelişimi açısından fark yaratmadığı da bildirilmiştir (33). Çalışmaya katılan hastaların preoperatif DeMeester skorlarının patolojik reflüyü işaret eder şekilde yüksek olduğu görüldü. Hastaların hiçbirinde preoperatif disfaji, odinofaji gibi semptomatoloji ve endoskopi bulgusu saptanmaması üzerine özofagiyal manometre çalışmasına gerek duyulmadı.

Cerrahi endikasyon, medikal tedavi almış ve başarısızlık, hasta uyumsuzluğu ya da hastanın istemi ile devam edilemeyen medikal tedavi sonucunda konuldu. Cerrahi tedavi olarak Nissen-Rossetti fundoplikasyon tüm hasta komplikasyonsuz şekilde laparoskopik olarak tamamlanarak uygulandı. Kısa gastrik damarlar kesilmeden Nissen fundoplikasyonun yapılması ile daha kısa operasyon zamanı, komplikasyon oranlarında azalma, postoperatif disfaji ve gaza bağlı gastrik distansiyon yakınmalarının da azalma sağlanmıştır (132, 7, 81). Ameliyat sonrası kısa ve uzun dönemlerde Nissen-Rossetti fundoplikasyonun GÖRH kontrol altına alma konusunda en az Nissen fundoplikasyon kadar başarılı olduğu görülmüştür. Serimizde hastaların postoperatif uzun dönemde retrosternal yanma, regürjitasyon gibi semptomlarının tamamen kontrol altına alındığı görüldü. Literatürde laparoskopik Nissen-Rossetti fundoplikasyonu ile % 90'ın üzerinde semptomların kontrol altına alındığı nüks oranlarının düşük olduğu görülmektedir (13). Antireflü bariyeri oluşturulurken kullanılan anterior fundus duvarı ileri derecede elastik yapısı sayesinde sadece AÖS kompedansının yeniden düzelmesini sağlamaz aynı zamanda postprandiyal dönemde midenin dolması ile oluşan fundoplikasyon üzerindeki gerilime de uyum sağlayarak reflüye karşı

koruyuculuğunu sürdürür (18). Midenin intrinsik innervasyonu fundoplikasyonun yutkunma sırasında gevşeyerek bolusun geçmesine izin verirken midenin dolmasına da kontraksiyonla cevap vererek antireflü görevini de yerine getirir (23).

Tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde semptomlar gibi subjektif bulguların yanında objektif değerlendirilme kriterleri de önemlidir. GÖRH tanısında kullanılan endoskopi, manometri, impedans ve pH monitorizasyonu gibi testler kullanılarak hastalığın derecesi sayısal verilere dönüştürebilmektedir. İntraözofagiya pH ölçümleri ile asit reflüyü doğrudan gösteren ve Johnson-DeMeester tarafından geliştirilerek patolojik reflü ile fizyolojik reflünün ayırt edilebilerek reflünün hastanın semptomları ile ilişkilendirildiği 24 saat pH monitorizasyonunu tercih ettik. Çalışmamızda preoperatif median DeMeester skoru 61.52, postoperatif dönemde anlamlı düşme göstererek median 1.95 olarak hesaplandı. Laparoskopik Nissen-Rossetti fundoplikasyon sonrasında literatürde DeMeester skorunun 2 - 4.1'e düşerek gerilediği ve hastaların %90'ından fazlasında preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu görülmüştür (23, 127).

Kısa gastrik damarların korunması, fundoplikasyonun aksiyal migrasyonunu önleyen, fundusun abdomene fiksasyonunu sağlayan en önemli mekanizmalarından biridir. Antireflü cerrahilerin önemli komplikasyonlarından olan postoperatif disfajiyi kısa gastrik damarların korunmasına bağlayan çeşitli görüşler vardır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Nissen-Rossetti fundoplikasyonun klasik Nissen fundoplikasyona göre yüksek oranda persistan

disfajiye yol açmamaktadır (18). Nissen-Rossetti sonrası gelişen disfaji nedeniyle yeniden opere edilen hastalar incelendiğinde çok sıkı fundoplikasyon sonucunda disfaji gelişen hasta olmadığı görülmüş (18). Postoperatif uzun dönem kontrollerde operasyon sonra kısa dönem içinde kendiliğinden gerileyen disfaji dışında persistan ve yaşam kalitesini kötü etkileyen disfaji ile karşılaşmadık. Hastaların belirgin epigastrik dolgunluktan yakınmalarının olmaması da yine Nissen-Rossetti fundoplikasyonun getirisi olduğunu düşünmekteyiz.

Geğirme refleksinin, fundusta bulunan gerilim reseptörlerinden kaynaklandığı bilinmektedir (135). Fundusun mobilizasyonu sırasında kısa gastrik damarlar ile birlikte bu refleksin afferent lifleri de kesilmesinin postoperatif distansiyon semptomlarına yol açtığı O'Boyle ve ark. (81) tarafından ileri sürülmüştür. Bu konuda kesin kanıya varabilmek için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geleneksel olarak çalışmalarda klinik, laboratuvar, tanısal diğer testler ya da fizyolojik çeşitli çalışmalar ile değerlendirerek sonuçların karşılaştırılması yapılır. Son yıllarda ise hastaların hastalık ve tedavisi sonucunda yaşamının nasıl etkilendiği, fonksiyonel durumu ve iyi olma halinin değerlendirilmesi ön plana çıkmaktadır (56). Bu kriterlerin değerlendirilmesi için hastayı merkez alan kavram “Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi-Health related quality of life” geliştirilmiştir. Tedavi seçeneklerinin karşılaştırılmasında birbirine benzer olan tekniklerin hasta ve hastanın yaşamı üzerindeki etkilerinin görülerek değerlendirilmelerin yapılmasını sağlar. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; antireflü cerrahi sonrası yaşam kalitesi medikal tedavi ile

karşılaştırılmış ve laparoskopik antireflü cerrahinin hastaların yaşam kalitesi üzerine daha iyi etkilerinin olduğu görülmüştür (32).

Yaşam kalitesi değerlendirilmesinde jenerik yaşam kalitesi değerlendirme araçlarının dışında hastalığa yönelik değerlendirme araçları da mevcuttur. GÖRH'nin yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendiren araç GERD-HRQL'dir. Velanovich ve ark. (124) GERD-HRQL'nin hastalığın şiddetinin etkilerini ve tedavinin sonuçlarını, hasta memnuniyetini değerlendirmede etkin bir araç olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada yaşam kalitesi değerlendirme araçları ile semptomlar arasındaki korelasyon incelenmiş; hastalığa özel geliştirilmiş GERD-HRQL'nin SF-36'ya göre daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim bulgularımızda hastaların operasyon sonrası semptomlarının ve 24 saat pH monitorizasyonu ile gösterilen asit reflü maruziyetinin azalması ile yaşam kalitesinde de düzelme oldu.

GERD-HRQL'nin retrosternal yanma, disfaji, ilaç alımı olmak üzere 4 ana alt başlığı incelemektedir. Preoperatif dönemde GÖR'ye bağlı retrosternal yanma ve ilaç kullanma mahkumiyetinden dolayı yaşam kalitesinde belirgin bozulma olduğu ve bunun operasyon sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzeldiği görüldü. Postoperatif disfaji, GÖR semptomlarının geçmesine rağmen hastaların yaşam kalitelerine olumsuz etki eden bir durumdur. Uzun dönemde hastaların tariflediği hafif disfajinin yaşam kalitesini bozmadığı, GÖR semptomlarının kaybolması ile yaşam kalitesinin mükemmele yaklaştığı görüldü.

Sonuç olarak GÖRH cerrahi tedavisinde laparoskopik Nissen Rossetti fundoplikasyonun uzun dönemde operasyonun birincil amacı olan anti reflü bariyerin oluşturduğu; bunun sonucunda da patolojik reflüyü önleme, semptomları kontrol altına alma ve yaşam kalitesindeki iyileşme açısından başarılı olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla laparoskopik Nissen Rossetti fundoplikasyonun etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu söylenebilir.

6 ÖZET

GASTROÖZOFAGİYAL REFLÜ NEDENİYLE LAPAROSKOPİK NİSSEN ROSETTİ FUNDOPLİKASYONU YAPILAN HASTALARIN UZUN DÖNEM SONUÇLARI

Amaç: Bu tezin amacı gastroözofagiyal reflü nedeniyle yapılan laparoskopik Nissen-Rossetti Fundoplikasyonun uzun dönem sonuçlarının semptomların kaybolması, yaşam kalitesi gibi subjektif ve patolojik asit reflünün ortadan kalkmasının objektif olarak gösterilerek değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2003 – Haziran 2006 tarihleri arasında gastroözofagiyal reflü nedeniyle laparoskopik Nissen Rossetti fundoplikasyon yapılan 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif ve postoperatif dönemde hastalara subjektif olarak semptomlar, yaşam kalitesi (Gastroesophageal reflux-Health related quality of life index) ve 24 saat pH monitorizasyonu yapılarak sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların median postoperatif izlem süresi 28 ± 7.92 (16-52) aydı. Postoperatif dönemde preoperatif döneme göre yaşam kalitesinin anlamlı olarak arttığı ($p = 0.001$) ve DeMeester skorlarının anlamlı olarak azaldığı ($p = 0.001$) görüldü. Hastaların çoğunda görülen postoperatif disfajinin yaşam kalitesine belirgin olarak etkilemediği görüldü.

Sonuç: Gastroözofagiyal reflü cerrahi tedavisinde laparoskopik Nissen Rossetti fundoplikasyonun uzun dönemde patolojik reflüyü önlediği, semptomları kontrol altına aldığı ve yaşam kalitesindeki iyileşme sağladığı görülmüştür. Bu sonuçlarla laparoskopik Nissen Rossetti fundoplikasyonun başarılı ve etkili bir yöntem olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Antireflü cerrahi, pH monitorizasyon, yaşam kalitesi

7 EKLER

Ek 1. GERD-HRQL

GASTROÖZOFAGİYAL REFLÜ HASTALIĞI SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAMA KALİTESİ DEĞERLENDİRME FORMU						
Retrosternal yanmanızın şiddeti nedir?	0	1	2	3	4	5
Yatarken retrosternal yanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
Ayakta iken retrosternal yanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
Yemekten sonra retrosternal yanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
Yemek alışkanlığınızı değiştirirseniz retrosternal yanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
Retrosternal yanma uykudan uyandırıyor mu?	0	1	2	3	4	5
Yutma güçlüğü oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
Yutma sırasında ağrı oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
İlaç kullanıyor musunuz? Bu hayatınızı etkiliyor mu?	0	1	2	3	4	5
Şu anki durumunuzdan memnun musunuz?	Evet		Fark yok		Memnun değilim	
0 = Yakınma yok 1 = Yakınma fark edilir fakat rahatsızlık vermez 2 = Yakınma fark edilir ve rahatsızlık verir; fakat hergün değil 3 = Hergün rahatsızlık veren yakınmalar 4 = Günlük aktiviteyi etkileyen yakınmalar 5 = Günlük aktiviteyi kısıtlayan yakınmalar						

8 KAYNAKLAR

1. Ackroyd R, Watson DI, Majeed AW, Troy G, Treacy PJ, Stoddard CJ. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 91(8):975-82;2004.
2. Allen CJ, Parameswaran K, Belda J, Anvari M. Reproducibility, validity, and responsiveness of a disease-specific symptom questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 13(4):265-70;2000.
- 3 . Altschuler SM, Boyle JT, Nixon TE, Pack AI, Cohen S. Simultaneous reflex inhibition of lower sphincter and crural diaphragm in cats. *Am J Physiol* 249(5 pt 1): G586-G591;1985.
4. Bais JE, Bartelsman JF, Bonjer HJ, Cuesta MA, Go PM, Klinkenberg-Knol EC, van Lanschot JJ, Nadorp JH, Smout AJ, van der Graaf Y, Gooszen HG. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease: randomised clinical trial. The Netherlands Antireflux Surgery Study Group. *Lancet.* 355(9199):170-4;2000.
- 5 . Barrett NR. Discussion ofn hiatus hernia. *Proc R Soc Med* 122:736-796;1932.
6. Berstad A, Weberg R, Froyshov Larsen I, Hoel B, Hauer-Jensen M. Relationship of hiatus hernia to reflux oesophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 21(1):55-58;1986.
7. Blomqvist A, Dalenbäck J, Hagedorn C, Lönroth H, Hyltander A, Lundell L. Impact of complete gastric fundus mobilization on outcome after laparoscopic total fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 4(5):493-500;2000.
8. Bowrey DJ, Williams GT, Clark GW. Histological changes in the oesophageal squamous mucosa: correlation with ambulatory 24 hour pH monitoring. *J Clin Pathol.* 56(3):205-8;2003.
9. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, Haug K, de Groot G, van Oudvorst A, Dalvag A, Junghard O, Wiklund I. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies

- with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 10(2):119-24;1998.
10. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 107(3):747-54;1994.
 11. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, O'Rourke RW, Chan BK, Hunter JG, Jobe BA. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett's esophagus: a systematic review. *Ann Surg*. 246(1):11-21;2007.
 12. Chrysos E, Tsiaoussis J, Athanasakis E, Zoras O, Vassilakis JS, Xynos E. Laparoscopic vs open approach for Nissen fundoplication. A comparative study. *Surg Endosc*. 16(12):1679-84;2002.
 13. Chrysos E, Tzortzinis A, Tsiaoussis J, Athanasakis H, Vassilakis J, Xynos E. Prospective randomized trial comparing Nissen to Nissen-Rossetti technique for laparoscopic fundoplication. *Am J Surg*. 182(3):215-21;2001.
 14. Coenraad M, Masclee AA, Straathof JW, Ganesh S, Griffioen G, Lamers CB. Is Barrett's esophagus characterized by more pronounced acid reflux than severe esophagitis? *Am J Gastroenterol*. 93(7):1068-72;1998.
 15. Contractor QQ, Akhtar SS, Contractor TQ. Endoscopic esophagitis and gastroesophageal flap valve. *J Clin Gastroenterol*. 28(3):233-237;1999.
 16. Cookson R, Flood C, Koo B, Mahon D, Rhodes M. Short-term cost effectiveness and long-term cost analysis comparing laparoscopic Nissen fundoplication with proton-pump inhibitor maintenance for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. 92(6):700-6;2005.
 17. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc*. 1(3):138-43;1991.
 18. del Genio G, Rossetti G, Bruscianno L, Limongelli P, Pizza F, Tolone S, Fei L, Maffettone V, Napolitano V, del Genio A. Laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication with routine use of intraoperative endoscopy and manometry:

- technical aspects of a standardized technique. *World J Surg.* 31(5):1099-106;2007.
19. DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg.* 204(1):9-20;1986.
 20. Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg.* 184(4):459-70;1976.
 - 21 . Dent J, Burn J, Fendrick AM, Fennery MB, Janssens J. Genval Workshop Group: An evidence-based appraisal of reflux disease management. *Gut* 44:S1-S16;1999.
 - 22 . Dent J, Dodds WJ, Freidman RH. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 65:256-267;1980.
 23. Di Martino N, Bortolotti M, Izzo G, Maffettone V, Monaco L, Del Genio A. 24-hour esophageal ambulatory manometry in patients with achalasia of the esophagus. *Dis Esophagus.* 10(2):121-7;1997.
 24. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med.* 307(25):1547-52;1982.
 25. Dodds WJ, Walter B. Cannon Lecture: Current concepts of esophageal motor function: clinical implications for radiology. *AJR Am J Roentgenol* 128: 549–61;1977.
 26. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* (2):CD003245;2005.
 27. Draaisma WA, Buskens E, Bais JE, Simmermacher RK, Rijnhart-de Jong HG, Broeders IA, Gooszen HG. Randomized clinical trial and follow-up study of cost-effectiveness of laparoscopic versus conventional Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 93(6):690-7;2006.

- 28 . Eypasch E, Neugebauer E, Fisher F, Troidl H. Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD). Results of consensus development conference. *Surg Endosc* 11:413-426;1997.
29. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, Stanford JL, Hansten PD, Mayne ST, Schoenberg JB, Rotterdam H, Ahsan H, West AB, Dubrow R, Fraumeni JF Jr, Blot WJ. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control*. 11(3):231-8;2000.
30. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease--current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol*. 96(2):303-14;2001.
31. Fein M, Ritter MP, DeMeester TR, Oberg S, Peters JH, Hagen JA, Bremner CG. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 3(4):405-10;1999.
32. Fernando HC, Schauer PR, Rosenblatt M, Wald A, Buenaventura P, Ikramuddin S, Luketich JD. Quality of life after antireflux surgery compared with nonoperative management for severe gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg*. 194(1):23-7;2002.
33. Fibbe C, Luyer P, Keller J, Strate U, Emmermann A, Zornig C. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology*. 121(1):5-14;2001.
34. Frantzides CT, Carlson MA, Madan AK, Stewart ET, Smith C. Selective use of esophageal manometry and 24-Hour pH monitoring before laparoscopic fundoplication. *J Am Coll Surg*. 197(3):358-63; discussion 363-4;2003.
- 35 . Fuchs KH, Feussner H, Bonavina L, Collard JM, Coosemans W for the European Study Group for Antireflux Surgery. Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery: Results of a consensus meeting *Endoscopy* 29:298-308;1997.
36. Fullard M, Kang JY, Neild P, Poullis A, Maxwell JD. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther* 24:33-45;2006.

37. Ghillebert G, Demeyere AM, Janssens J, Vantrappen G. How well can quantitative 24-hour intraesophageal pH monitoring distinguish various degrees of reflux disease? *Dig Dis Sci.* 1995;40(6):1317-24.
38. Glise H, Hallerback B, Wiklund I. Quality of life: a reflection of symptoms and concerns. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;221:14-7.
- 39 . Goyal RK, Rattan S. Genesis of basal sphincter pressure: effect of tetrodotoxin on lower esophageal sphincter pressure in opossum in vivo. *Gastroenterology* 1976; 71:61-67.
- 40 . Goyal RK, Rattan S. Nature of the vagal inhibitory innervation to the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest* 1975; 55:1119-1126.
41. Heikkinen TJ, Haukipuro K, Bringman S, Ramel S, Sorasto A, Hulkko A. Comparison of laparoscopic and open Nissen fundoplication 2 years after operation. A prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 14(11):1019-23;2000.
42. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, Narielvala FM, Mackinnon M, McCarthy JH, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;95:903-12.
- 43 . Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, Aye RW, Mercer CD, Low DE, Pope CE 2nd. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc.* 1996; 44:541-547.
44. Hinder RA, Libbey JS, Gorecki P, Bammer T. Antireflux surgery. Indications, preoperative evaluation, and outcome. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(4):987-1005.
45. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol.* 1995;268 (1Pt 1):G128-G133.
46. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974;62(4):325-32.
47. Johnson LF, DeMeester TR, Haggitt RC. Esophageal epithelial response to gastroesophageal reflux. A quantitative study *Am J Dig Dis.* 1978; 23(6):498-509.

48. Johnsson F, Joelsson B, Isberg PE. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut*. 28(9):1145-50;1987.
- 49 . Kahrilas PJ. Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. *Gastroenterol Clin North Am* 26:476-486;1999.
50. Kahrilas PJ. Management of GERD: medical versus surgical. *Semin Gastrointest Dis*. 12(1):3-15;2001.
51. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology*. 91(4):897-904;1986.
- 52 . Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 44:476-482;1999.
53. Kahrilas PJ, Lin S, Manka M, Shi G, Joehl RJ. Esophagogastric junction pressure topography after fundoplication. *Surgery*. 127(2):200-8;2000.
54. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Review article: oesophageal pH monitoring--technologies, interpretation and correlation with clinical outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 22 Suppl 3:2-9;2005.
- 55 . Kahrilas PJ, Wu S, Lin S, Poudoux P. Attenuation of esophageal shortening during peristalsis with hiatus hernia. *Gastroenterology* 109: 1818-1825;1995.
56. Kanwal F, Gralneck IM. Measuring health related quality of life in *Gastroenterology and Hepatology: Part I Evidence Based Gastroenterology*. 3(4):128-32; 2002.
57. Kaplan RM. Quality of life: an outcomes perspective. *Arch Phys Med Rehabil*. 83(12 Suppl 2):S44-50;2002.
58. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, Moehler M, Neidig J, Thanka Nadar BJ, Schilling D, Burg J, Nafe B, Neurath MF, Galle PR. Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis*. 22(2):221-7;2004.

- 59 . Klein WA, Parkman HP, Demsey DT, Fischer RS. Sphincterlike thoracoabdominal high-pressure zone after esophagogastrrectomy. *Gastroenterology* 1993; 105: 1362-1369.
60. Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol A, Bordas JM, Grande L, Pera C. Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients. *Gut*. 1994;35(1):8-14.
61. Labenz J, Nocon M, Lind T, Leodolter A, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Vieth M, Willich SN, Malfertheiner P. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorial disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457–62.
62. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-31.
63. Laine S, Rantala A, Gullichsen R, Ovaska J. Laparoscopic vs conventional Nissen fundoplication. A prospective randomized study. *Surg Endosc*. 1997;11(5):441-4.
64. Leggett PL, Bissell CD, Churchman-Winn R, Ahn C. A comparison of laparoscopic Nissen fundoplication and Rossetti's modification in 239 patients. *Surg Endosc*. 2000;14(5):473-7.
65. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, Junghard O, Lauritsen K, Lundell L, Pedersen SA, Stubberod A. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(10):974-9.
66. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
67. Luostarinen M, Virtanen J, Koskinen M, Matikainen M, Isolauri J. Dysphagia and oesophageal clearance after laparoscopic versus open Nissen fundoplication. A randomized, prospective trial. *Scand J Gastroenterol*. 36(6):565-71;2001.

- 68 . Marchand P. The anatomy of the esophageal hiatus of the diaphragm and the pathogenesis of hiatus herniation. *Thorac Surg* 1959; 37:81-92.
69. Mattioli S, D'Ovidio F, Pilotti V, Di Simone MP, Lugaresi ML, Bassi F, Brusori S. Hiatus hernia and intrathoracic migration of esophagogastric junction in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2003;48(9):1823-31.
70. McDougall NI, Johnston BT, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Three- to 4.5-year prospective study of prognostic indicators in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(10):1016-22.
71. McLauchlan G, Rawlings JM, Lucas ML, McCloy RF, Crean GP, McColl KE. Electrodes for 24 hours pH monitoring--a comparative study. *Gut.* 1987 ; 28(8):935-9.
72. Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2692-7.
73. Mittal RK. Hiatal hernia: myth or reality? *Am J Med* 1997;103: 33S–9S.
74. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 1995;109(2):601-610.
75. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1987; 92: 130–5.
76. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Effect of the diaphragmatic contraction on lower oesophageal sphincter pressure in man. *Gut.* 1987 Dec;28(12):1564-8.
77. Nagler R, Spiro Hm. Serial esophageal motility studies in asymptomatic young subjects. *Gastroenterology.* 1961;41:371-9.
78. Neufeld M, Graham A. Levels of evidence available for techniques in antireflux surgery. *Dis Esophagus.* 20(2):161-7;2007.
79. Nilsson G, Larsson S, Johnsson F. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication: blind evaluation of recovery and discharge period. *Br J Surg.* 2000;87(7):873-8.

80. Nissen R. [A simple operation for control of reflux esophagitis.] *Schweiz Med Wochenschr.* 86(Suppl 20):590-2;1956.
81. O'Boyle CJ, Watson DI, Jamieson GG, Myers JC, Game PA, Devitt PG. Division of short gastric vessels at laparoscopic nissen fundoplication: a prospective double-blind randomized trial with 5-year follow-up. *Ann Surg.* 235(2):165-70;2002.
82. Olberg P, Johannessen R, Johnsen G, Myrvold HE, Bjerkeset T, Fjøsne U, Petersen H. Long-term outcome of surgically and medically treated patients with gastroesophageal reflux disease: a matched-pair follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 40(3):264-74;2005.
83. Ollyo J-B, Fontollet Ch, Lang BF. La nouvelle classification de Savary des oesophagites de reflux. *Acta Endosc*22:307-20; 1992.
84. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol.* 99(5):946-9;2004.
85. Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut.* 1991;32(8):845-8.
86. Pandolfino JE, Bianchi LK, Lee TJ, Hirano I, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *Am J Gastroenterol.* 99(8):1430-1436;2004.
87. Pandolfino JE, Shi G, Manka M, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. EGJ opening with hiatal hernia: lower-pressure threshold, wider diameter. *Gastroenterology* 118: A860.
88. Pandolfino JE, Shi G, Trueworthy B, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. *Gastroenterology.* 125(4):1018-1024;2003.
89. Panzuto F, Di Giulio E, Capurso G, et al. Large hiatal hernia in patients with iron deficiency anaemia: a prospective study on prevalence and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 663–70;2004.
90. Peters JH, DeMeester TR, Crookes P, Oberg S, de Vos Shoop M, Hagen JA, Bremner CG. The treatment of gastroesophageal reflux disease with laparoscopic

Nissen fundoplication: prospective evaluation of 100 patients with "typical" symptoms. *Ann Surg.* 1998;228(1):40-50.

91. Petersen H, Johannessen T, Sandvik A, Kleveland PM, Brenna E, Waldum H, Dybdahl JD. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. *Scand J Gastroenterol.* 1991; 26(9):921-6.

92. Piper DW, Fenton BH. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut.* 1965;6(5):506-8.

93. Pope CE. Acid reflux disorders. *N Engl J Med* 1995; 331:656-660.

94. Quigley EM, DiBaise JK. Non-erosive reflux disease: the real problem in gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2001;33(7):523-7.

95 . Richards WG, Sugarbaker DJ. Neuronal control of esophageal function. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5:157-171.

96. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med.* 1982;97(1):93-103.

97. Rossetti M, Hell K. Fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux in hiatal hernia. *World J Surg.* 1(4):439-43;1977.

98. Rossetti ME, Liebermann-Meffert D, Brauer RB. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: the Rossetti modification of the Nissen fundoplication – technique and results. *Dis Esophagus* 1996;9:251-7.

99. Salminen PT, Hiekkanen HI, Rantala AP, Ovaska JT. Comparison of long-term outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: a prospective randomized study with an 11-year follow-up. *Ann Surg.* 246(2):201-6;2007.

100. Sampliner RE, Garewal HS, Fennerty MB, Aickin M. Lack of impact of therapy on extent of Barrett's esophagus in 67 patients. *Dig Dis Sci.* 1990; 35(1):93-6.

101. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Muller-Lissner SA. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut.* 1992;33(8):1016-9.

102. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: clinical applications. *JAMA.* 2002;287(15):1982-6.

103. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 54(3):289-93;2001.
104. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut.* 52(1):24-7;2003.
- 105 . Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 96:647-655;2001.
106. Sifrim D, Tack J, Lerut T, Janssens J. Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 45(7):1293-1300;2000.
107. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991; 3: 151– 62.
108. Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG. Prolonged remission of oesophagitis does not alter the magnitude of oesophageal acid exposure. *Scand J Gastroenterol.* 29:11–16;1994.
109. Skinner DB, Belsey RH. Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia. Long-term results with 1,030 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 53:33-54;1967.
110. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 117: 977–82;1992.
111. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med.* 117(12):977-982;1992.
112. Sontag SJ, Sonneneberg A, Schnell TG, Leya J, Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 40:398–404;2006.
113. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion.* 51 Suppl 1:24-9;1992.

114. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg.* 56(12):912-4;1969.
115. Srinivasan R, Vela MF, Katz PO, Tutuian R, Castell JA, Castell DO. Esophageal function testing using multichannel intraluminal impedance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 280(3):G457-62;2001.
116. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg.* 216(1):35-43;1992.
117. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg.* 216(1):35-43;1992.
118. Tefera L, Fein M, Ritter MP, Bremner CG, Crookes PF, Peters JH, Hagen JA, DeMeester TR. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease? *Am Surg.* 63(10):933-6;1997.
119. Tuttle Sg, Rufin F, Bettarello A. The physiology of heartburn. *Ann Intern Med.* 55:292-300;1961.
120. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology.* 119(6):1439-46;2000.
121. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Prolonged manometric recordings of oesophagus and lower oesophageal sphincter in achalasia patients. *Gut.* 49(6):813-821;2001.
122. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 18(4):CD002095;2004.
123. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease.

Cochrane Database Syst Rev. 3:CD002095;2006.

124. Velanovich V. Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2(2):141-5;1998.

125. Velanovich V, Karmy-Jones R. Measuring gastroesophageal reflux disease: relationship between the Health-Related Quality of Life score and physiologic parameters. *Am Surg.* 64(7):649-53;1998.

126. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 183:217–224;1996.

127. Vidal O, Lacy AM, Pera M, Valentini M, Bollo J, Lacima G, Grande L. Long-term control of gastroesophageal reflux disease symptoms after laparoscopic Nissen-Rosetti fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 10(6):863-9;2006.

128. Vieth M, Peitz U, Labenz J, Kulig M, Naucner E, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Willich S, Lind T, Malfertheiner P, Stolte M. What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett's mucosa? *Dig Dis.* 22(2):196-201;2004.

129. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, Di Mario F, Battaglia G, Mela GS, Pilotto A. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med.* 333(17):1106-10;1995.

130. Ward BW, Wu WC, Richter JE, Lui KW, Castell DO. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Technology searching for a clinical application. *J Clin Gastroenterol.* 8 Suppl 1:59-67;1986.

131. Watson DI, Jamieson GG. Antireflux surgery in the laparoscopic era. *Br J Surg.* 85(9):1173-84;1998.

132. Watson DI, Jamieson GG, Pike GK, Davies N, Richardson M, Devitt PG. Prospective randomized double-blind trial between laparoscopic Nissen fundoplication and anterior partial fundoplication. *Br J Surg.* 86(1):123-30;1999.

133. Wetscher GJ, Glaser K, Wieschemeyer T, Gadenstaetter M, Prommegger R,

Profanter C. Tailored antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease: effectiveness and risk of postoperative dysphagia. *World J Surg.* 21(6):605-10;1997.

134. Wyman JB, Dent J, Heddle R, Dodds WJ, Toouli J, Downton J. Control of belching by the lower oesophageal sphincter. *Gut.* 31(6):639-646;1990.

135. Wyman JB, Dent J, Heddle R, Dodds WJ, Toouli J, Downton J. Control of belching by the lower oesophageal sphincter. *Gut.* 31(6):639-46;1990.

136 .Yamato S, Saha JK, GOyal RK. Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing. *Life Sci* 50:1263-1272;1992.