

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ALKALİ ORTAMIN ÖZOFAGUS DÜZ KAS
AKTİVİTESİNE ETKİSİ**

Dr. Kadir Öymen HANÇERLİOĞULLARI

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2010

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ALKALİ ORTAMIN ÖZOFAGUS DÜZ KAS
AKTİVİTESİNE ETKİSİ**

Dr. Kadir Öymen HANÇERLİOĞULLARI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK**

KIRIKKALE

2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02/06/2010

Prof. Dr. A. Murat ÇAKMAK
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi A.D. Başkanı
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Tutku SOYER
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi A.D.
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal ASLAN
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini içtenlikle öğretmeye çalışan ve yardımlarıyla teorik ve pratik açıdan en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, çocuk cerrahisini sevdiren, bilimsel açıdan yönlendirmede çok büyük emek harcayan, asistanı olmaktan her zaman onur duyduğum ve daima onur duyacağım saygı değer hocam Kırıkkale Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sabırla ve güler yüzü ile ilerde iyi bir çocuk cerrahisi olarak yetişmemde çok büyük katkısı olan çok değerli hocam, abim Yrd. Doç. Dr. Tutku SOYER'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sabırla ve özveriyle yaklaşan, ilerde iyi bir çocuk cerrahisi olarak yetişmemde emeğini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal ASLAN'a teşekkür ederim.

Asistanlığımın son yılında çalışma fırsatı bulduğum bu süre zarfı içinde boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sabırla ve özveriyle yaklaşan, ilerde iyi bir çocuk cerrahisi olarak yetişmemde emeğini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mine F. ŞENYÜCEL'e teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk iki yılında çalışma fırsatı bulduğum bu süre zarfı içinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan, çocuk cerrahisi olarak yetişmemi sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Salih SOMUNCU'ya teşekkür ederim.

Asistanlığımın ikinci yılında çalışma fırsatı bulduğum bu süre zarfı içinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan, çocuk cerrahisi olarak yetişmemi sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Turan KANMAZ'a teşekkür ederim.

Tezimin farmakolojik değerlendirilmesini yapan değerli hocam Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zuhal AKTUNA'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Sevgi Ulusoy, Dr. Hülya Akman, Dr. Murat Kaya, Dr. Feyza Türkmen, Dr. Özkan Cesur ve Dr. Özlem Gürel'e teşekkür ederim. Ayrıca hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize de teşekkür ederim.

Tıp fakültesini kazanıp doktor olmamda ve iyi bir insan olarak yetişmemde emeklerini göz ardı edemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerim Gülşah ile Başak'a da teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, bana çalışmam ve başarmam için güç veren, sevgi ve sabrını benden esirgemeyen daimi destekçim sevgili eşim Nihal'e ve bana uğur getiren oğlum Burak Emirhan'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca bütün dualarıyla benim yanımda olan başta anneannem, babaannem, dedelerim ve tüm HANÇERLİOĞULLARI ailesine teşekkür ederim.

Dr. Kadir Öymen HANÇERLİOĞULLARI

ÖZET

Hançerlioğulları KÖ. Alkali Ortamın Özofagus Düz Kas Aktivitesine Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.

Alkali ortamın özofagus düz kas aktivitesine olan etkisini değerlendirmek amacıyla in vitro bir çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya ağırlıkları 200-250 g olan 24 Wistar albino sıçan dahil edildi. Intraperitoneal tiopental sodyum (50 mg/kg) ile anestezi sonrası sakrifiye edilen sıçanların distal özofagusları ve gastroözofageal bileşkeleri çıkarıldı. Çıkarılan dokular 37°C'de, 0.6 g dinlenme gerimi ile 10 ml Tyrode solüsyonu içeren organ banyosuna asıldı. Elde edilen özofagus segmentleri invitro ortam pH'larının sırasıyla 7.4, 7.6, 7.8 ve 8.0 olarak düzenlendiği 4 gruba ayrıldı. Farklı alkali ortamların özofagus düz kas aktivitesini değerlendirmek üzere organ banyosuna kontraksiyon yanıtları elde etmek için kolinerjik agonist olan karbakol ve Ca bağımlı kanal üzerinden etki eden KCl eklendi. Sonrasında adrenerjik agonist olan izoproterenol ile gevşeme yanıtları elde edildi. Aynı konsantrasyonda farklı alkali pH'lardaki kasılma yanıtları Kruskal Wallis'in nonparametrik varyans analizi ve post hoc Dunn's testiyle değerlendirilirken, gevşeme yanıtlarının karşılaştırılmasında Student's t test kullanıldı.

Karbakol ile elde edilen kontraksiyon yanıtlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). KCl ile elde edilen kontraksiyon yanıtları incelendiğinde ortam pH'sının 7.4 olduğu grupta diğer gruplara oranla distal özofagus kasılma yanıtlarında belirgin artma olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Buna karşın ortam pH'sının 8.0 olduğu grupta gastroözofageal bileşkede KCl yanıtlarında azalma izlenmektedir ($p<0.05$). Aynı grupta İzoproterenol ile elde edilen gevşeme yanıtlarında belirgin şekilde artma olmaktadır ($p<0.05$).

Farklı alkali ortamlarda özofagus düz kas kolinerjik aktivasyonunda değişikliğe rastlanmamaktadır. Ortam pH'sının alkali olduğu durumlarda özofagus düz kaslarında kalsiyum bağımlı kontraksiyonlarda azalma, artmış adrenerjik aktiviteye bağlı olarak da gevşeme yanıtlarında da artma olmaktadır.

ABSTRACT

Hançerlioğulları KÖ. The effect of alkaline medium on esophageal smooth muscle activity. University of KIRIKKALE, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery Thesis, Kırıkkale, 2010.

An in vitro study was performed to determine the effect of agonists in different alkaline mediums in rat esophagus.

Twenty-four Wistar rats weighing 200-250 g were included in the study. After anesthetized with tiopental sodium (50 mg/kg) rats were sacrificed and distal esophagus and gastroesophageal junction were removed. Excised tissues were suspended under 0.6 g of resting tension in a tissue bath containing 10 ml of Tyrode solution at 37°C. The esophageal segments were divided into four groups in which the pH of the mediums were 7.4, 7.6, 7.8 and 8 respectively. In order to evaluate the smooth muscle activity of esophagus in different alkaline mediums, cholinergic agonist Carbachol and Ca-dependent channels acting KCl were added into an organ bath to obtain contraction responses. Thereafter, relaxation responses were obtained by adrenergic agonist, Isoproterenol. Data concerning similar concentrations of contractile agonists obtained from different pH mediums were analyzed by Kruskal Wallis nonparametric analysis of variance and post hoc Dunn's test. Relaxation responses were compared with Student's t test.

There was no significant response between groups in Carbachol responses of esophageal segments ($p < 0.05$). When contraction responses to KCl were evaluated, the group with a medium of pH 7.4 had higher contraction responses than other groups in distal esophageal segments ($p < 0.05$). However, gastroesophageal segments showed decreased contractile responses to KCl in pH 8 group ($p < 0.05$). In the same group, relaxation responses to Isoproterenole was significantly increased ($p < 0.05$).

There was no alteration in cholinergic activation of esophageal smooth muscles in different alkaline mediums. In case of alkaline pH mediums, Ca dependent contractions in esophageal smooth muscle were decreased and relaxation responses due to increased adrenergic activity were also found increased.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Özofagusun Embriyolojisi ve Histolojik Yapısı	3
2.2. Özofagusun Anatomisi	3
2.2.1. Özofagusun sinirleri	5
2.2.2. Özofagusun arterleri	6
2.2.3. Özofagusun venöz drenajı	6
2.2.4. Özofagusun lenfatik drenajı	6
2.3. Gastroözofageal Bileşke ve Alt Gastroözofageal Bileşke	6
2.3.1. Alt özofageal sfinkter (AÖS)	7
2.4. Özofagusun Fizyolojisi	9
2.4.1. Özofagusun peristaltizmi	9
2.4.2. Özofagus motilitesi	10
2.4.3. Özofagus motilitesine etki eden mediatörler	13
2.4.4. Özofagus düz kas kasılma ve gevşemesine etki eden ajanlar	15
2.5. Gastroözofageal Reflü Patofizyolojisi	16
2.5.1. Antireflü bariyeri	18
2.5.2. Özofageal klerens	20
2.5.3. Reflü mekanizmaları	20
2.5.4. GÖR’de zarar verici ve koruyucu mekanizmalar	21
2.5.5. GÖR’ün patolojik sonuçları	21
2.6. Gastroözofageal Reflü Hastalığı	22

2.6.1. İnsidans ve epidemiyoloji	22
2.6.2. GÖRH’da belirti ve bulgular	22
2.6.3. GÖRH’da tanı yöntemleri	23
2.6.4. GÖRH’nda tıbbi tedavi	23
2.6.5. GÖRH cerrahi tedavi	24
GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hayvanlar ve Yemleri	27
3.2. Tyrod Çözeltisi	27
3.3. Çalışma Grupları	28
3.4. Organ Banyosu İnceleme Metodu	28
3.5. İstatistiksel Çalışma Metodu	29
3.6. Etik	29
BULGULAR	30
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

AÖS	Alt özofageal gastroözofageal bileşke
GÖR	Gastroözofageal reflü
GÖRH	Gastroözofageal reflü hastalığı
HP	Helicobacter pylori
RE	Reflü özofajit
EORH	Eroziv olmayan reflü hastalığı
GAGB	Geçici alt özofagus gastroözofageal bileşke gevşemeleri
PPİ	Proton pompası inhibitörü
H₂RB	Histamin-2 reseptör blokörleri
HCO₃⁻	Bikarbonat
DGR	Duedonogastroözofageal reflü
YBB	Yüksek basınçlı bölge
PM	pH Monitorizasyonu
ÖM	Özofagus manometrisi
ÖMD	Özofagus-mide-duodenum grafisi
GÖB	Gastroözofageal bileşke
VBCC	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları
Ach	Asetil kolin
AP	Aksiyon potansiyeli
VİP	Vazoaktif intestinal peptid
SPP	Son plak potansiyeli
NO	Nitrik oksit
NADPH-d	Nikotin adenin dinükleotid fosfat diaforoz

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Özofagusun bölümleri ve anatomik darlıkları	4
Şekil 2.2. Özofagusun bölümleri ve özofageal gastroözofageal bileşkeler	5
Şekil 4.1. Distal özofagus segmentlerinin farklı ortam pH'larında Karbakol yanıtları	30
Şekil 4.2. GÖB'nin farklı ortam pH'larında Karbakol yanıtları	31
Şekil 4.3. Distal özofagus segmentlerinin farklı ortam pH'larında İzoproterenol yanıtları	32
Şekil 4.4. GÖB'nin farklı ortam pH'larında İzoproterenol yanıtları	33
Şekil 4.5. Distal özofagus segmentlerinin farklı ortam pH'larında KCl yanıtları	33
Şekil 4.6. GÖB'nin farklı ortam pH'larında KCl yanıtları	34

TABLÖLAR

Tablo 3.1. Farklı pH'lardaki Tyrod çözeltisi ve NaHCO ₃ konsantrasyonları	27
---	----

GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroözofageal reflü (GÖR) mide içeriğinin spontan özofagusa geçişidir. GÖR hakkında yapılan çalışmalar ve bunların ortaya çıkardığı bilgilere rağmen, yakın geçmişe kadar GÖR hastalığının tedavisinde etkili bir yöntem ortaya koyulamamıştır. GÖR yenidoğan döneminde fizyolojik olup infantların %18'inde mevcuttur (1). Hayatın ilk iki yılında %60-65 kendiliğinden iyileşmektedir (1). GÖR'ün bebeğin büyümesiyle ilk yaşlar içinde giderek azalmasının nedeni, alt özofageal gastroözofageal bileşke (AÖS) basıncındaki artış, distal özofagusun intraabdominal parçasının uzaması ve bebeğin dik durabilmeye başlaması olduğu düşünülmektedir (2,3).

Birçok sistemi ilgilendiren belirti ve bulgularla ortaya çıkan gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) etyolojisinde anatomik, fizyolojik, genetik ve edinsel sebepler yer almaktadır.

GÖRH tanısında özofagus mide duodenum grafisi (ÖMD), GÖR sintigrafisi, endoskopi, biyopsi, pH monitorizasyon (PM) ve özofagus manometrisinden (ÖM) yararlanılmaktadır. Bu tetkikler arasında PM asit ve alkali reflüyü göstermede ve reflü ile belirtilerin ilişkilendirilmesinde en etkin yöntemdir. ÖM ise reflü sebebini aydınlatmada ve cerrahi tedavi yapılacak hastada cerrahi yöntemin seçiminde yol göstericidir. Antireflü cerrahi tedavi yapılacak hastaların tanısında ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde PM ve ÖM en sık faydalanılan tetkiklerdir (2).

GÖR'de asit ve alkali içeriğin özofagus mukozasında yaptığı hasar özofajitle sonuçlanmakta ve oluşan özofajite bağlı olarak özofagusta peristaltizm bozuklukları ortaya çıkmaktadır (4).

GÖR ile ilgili yapılan çalışmalar sıklıkla asit reflü ve onun oluşturduğu etkileri araştırmaya yönelik olmakla birlikte, alkali reflünün de özofagusa kalıcı hasar oluşturarak GÖRH'na neden olduğu bilinmektedir. Çocuklarda alkali reflü ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı olmakla birlikte, alkali reflülerin çocukluk çağı reflülerinin yaklaşık %11'ini oluşturduğu bilinmektedir (5).

Alkali reflü özofagusta asit reflüye benzer şekilde inflamatuvar yanıtın oluşmasına, klinik ve histopatolojik özofajit tablosunun oluşmasına neden olmaktadır (4).

Alkali içeriğın özofagusta oluşturduğu uzamış etki özofagus mukozasında hasarlanmaya neden olmakta ve buna bağlı olarak değişik derecelerde özofageal peristaltizm bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

Asit reflünün neden olduğu özofagus kontraksiyon yanıtlarındaki değişiklikler birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir (4,6). Asit reflünün özofagus kontraksiyon yanıtlarını olumsuz etkilediği bilinmekle birlikte alkali ortamın özofagus düz kas aktivitesine olan etkisine yönelik bir bilgi bulunmamaktadır (4,6). Daha önce yapılan çalışmalar alkali ortamın düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek düz kas kasılmasını etkilediğini göstermektedir (4). Bu nedenle alkali reflünün de düz kas hücrelerinde bir takım değişikliklere neden olabileceği düşünölmektedir.

Alkali ortamın özofagus düz kas aktivitesine olan etkisini değerlendirmek amacıyla farklı alkali ortamlarda düz kas kasılmasına neden olan kolinerjik agonistler ile gevşemeden sorumlu adrenerjik agonistlerin etkinliğinin değerlendirildiği *in vitro* bir çalışma yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Özofagusun Embriyolojisi ve Histolojik Yapısı

Özofagus, embriyo üç haftalıkken faringeal barsağın sonunda ön barsağın ön duvarında trakeobronşial divertikül adı verilen küçük bir şişkinlik olarak belirir. Trakeoözofageal septum ile trakeadan ayrılır. Böylece ön barsağın proksimal kısmının dorsalinden özofagus, ventralinden de primordial hava yolları gelişir. Trakeadan ayrılan özofagus kaudal yöndeki büyümesine devam eder. Özofageal hiatustan ilerleyerek mide kardiyasıyla birleşir (7).

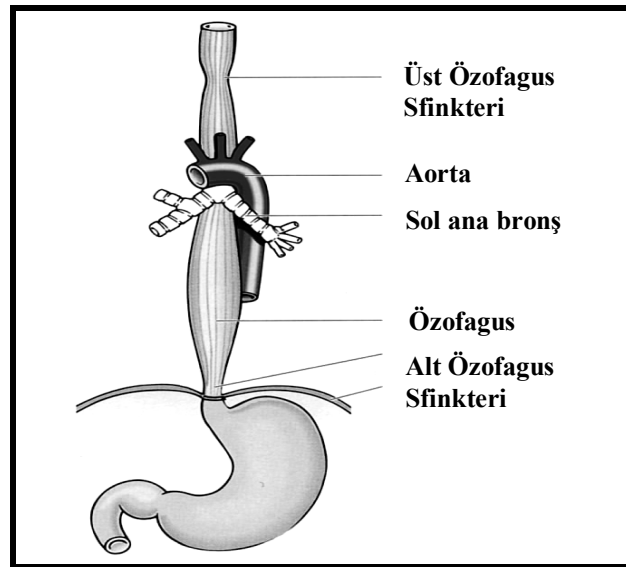
Skumöz epitel ile döşeli olan özofagus mukozası AÖS hizasında silindirik epitel ile değişir. Bu bölgeye Z çizgisi veya skuamokolumnar bileşke denir. Epitel hücreleri arasında Langerhans hücreleri bulunmaktadır. Müskülaris mukoza ile submukozayı ayıran içte sirküler, dışta longitudinal düz kas hücrelerinin oluşturduğu bir yapıdır. Submukoza tabakasında mukus salgılayan bezler vardır ki bunlar sayesinde epitelial yapı kayganlaşır ve gıdaların mideye rahat geçişi sağlanır. Ayrıca bu tabakada Meissner sinir pleksusu bulunur. Müsküler tabakanın distal ucu düz kas hücrelerinden, orta kısmı düz ve çizgili kas hücrelerinden, proksimal ucu ise sadece çizgili kas hücrelerinden oluşur. Özofagusun periton boşluğundaki kısmı serozayla, geri kalan kısmı adventisya diye isimlendirilen gevşek bağ dokusu tabakası ile kaplıdır.

2.2. Özofagusun Anatomisi

Özofagus farinksten mideye kadar uzanan 23-25cm uzunluğunda müsküler bir kanaldır. Boyunda krikoid kıkırdağın alt seviyesinde, altıncı servikal vertebra hizasından başlar, columna vertabralisin önünden, posterior mediastinumdan ve diyaframda da hiatus özofagusdan geçer. Yedinci kostal kıkırdak hizasında midenin ostium kardiakumuyla birleşir. Özofagus servikal, orta, alt torakal ve abdominal olmak üzere 4 bölümden oluşur.

Özofagusun anatomik olarak dar olduğu yerler üst özofageal gastroözofageal bileşke, aorta ile sol ana bronşun bası yaptığı alan ve diyaframı geçtiği bölgelerdir

(Şekil 2.1). Özofagusun kas tabakası içte sirküler ve dışta uzunlamasına olmak üzere 2 bölümden oluşur. Çizgili kaslar proksimal 1/3 bölümü ve ÜÖS'i yapar. Bu tabaka çizgili kaslardan oluşmasına karşın istemli kontraksiyonları sınırlıdır. Yutkunma otonomik kontrol ile başlatılır. Distale doğru ilerledikçe düz kas miktarı artar ve distal 1/3'te yalnız düz kas bulunur. Torakal özofagus bağ dokusu ile sarılıyken abdominal kısmı peritonla kaplıdır.

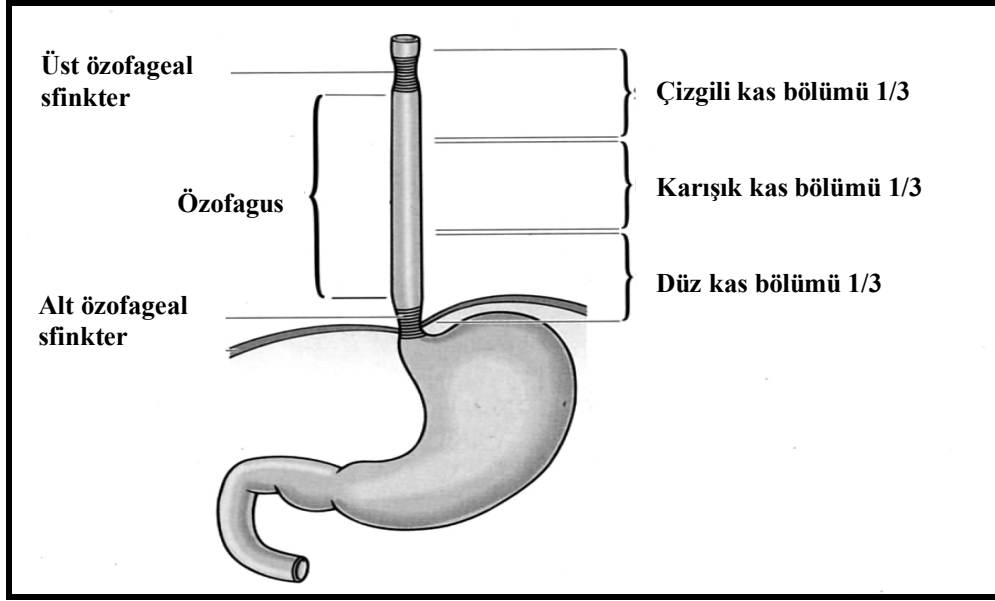


Şekil 2.1. Özofagusun bölümleri ve anatomik darlıkları (8)

Özofagusta iki gastroözofageal bileşke bulunmaktadır (8). Bunlar:

a) Üst özofageal gastroözofageal bileşke (ÜÖS): Krikofaringeal kaslarından oluşur. Üst özofagusu bir kıskaç şeklinde sarar. Sirküler kas tabakası ÜÖS ile devamlılık gösterir. Özofageal içeriğinin ağız boşluğu ve larinkse geçişini engelleyerek besinlerin solunum yollarına kaçmasını önler.

b) Alt özofageal gastroözofageal bileşke (AÖS): Düz kas yapısında olup diyafragma düzeyindedir. Özofagus ile mide arasında yüksek basınç zonu oluşturarak GÖR oluşumuna engel olur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Özofagusun bölümleri ve özofageal gastroözofageal bileşkeler (8)

2.2.1. Özofagusun sinirleri

Enterik ve otonomik sistem özofagustaki düz kasların kasılmasından sorumludur. Otonomik sinir sistemi parasempatik ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla etki eder. Parasempatikler etkisini vagal sinir üzerinden gösterir. Sempatikler ise düz kasları direk veya kolinerjik nöronlar üzerinden etkiler. Enterik sinir sistemi miyenterik ve submukozal pleksuslar ile kas tabakasının motor aktivitesinden sorumludur. Auerbach pleksusu denilen bu sinir ağı sirküler ve uzunlamasına kas tabakaları arasında yer alır. Proksimal özofagustaki çizgili kaslar motor innervasyonunu vagal sinir aracılığıyla, düz kaslar ise sempatik ve parasempatik sinirler aracılığı ile alır.

2.2.2. Özofagusun arterleri

Servikal özofagus inferior tiroidal arter, üst torasik özofagus subklavyan veya inferior tiroidal arterin alt dalları, orta torasik kısım sol bronşial arterden çıkan dallar ve sağ bronşial arter, alt torasik bölüm ise aortanın dalları olan süperior ve inferior özofageal arterlerden beslenir. Abdominal özofagus ise sol gastrik arterin ve sol inferior frenik arterin dalları aracılığıyla beslenir.

2.2.3. Özofagusun venöz drenajı

Servikal ve üst 1/3 torasik bölüm inferior tiroidal ve bronşial venler, orta 1/3 torasik bölüm azigos ve hemiazigos venler, alt torasik bölüm ise sol gastrik ven aracılığıyla sistemik dolaşıma drene olurlar. Abdominal bölüm ise splenik ve sol inferior frenik venlere drene edilir.

2.2.4. Özofagusun lenfatik drenajı

Özofagus lenfatikleri mukoza, submukoza, muskularis ve adventiyada lenfatik pleksuslar oluşturur ve bölgesel lenf bezlerine dökülürler.

2.3. Gastroözofageal Bileşke ve Alt Gastroözofageal Bileşke

1956 yılında Fyke ve arkadaşları özofageal manometriyle özofagogastrik bileşkenin hemen üzerinde yüksek basınçlı bir bölgenin (YBB) varlığını göstermişlerdir (9). Alt özofagus mideden yüksek basınç zonu aracılığıyla ayrılmaktadır. İnsanda anatomik veya histolojik olarak gastroözofageal bileşke (GÖB) bulunmamaktadır. Bileşkedeki intrensek kasların kasılmalarına bağlı olarak fizyolojik bir GÖB oluşmaktadır. Bu intrensek yüksek basınç zonu, mide içeriğinin özofagusa kaçışını önlemede önemli bir engeldir. GÖB'deki sirküler ve uzunlamasına kaslar asetilkolin ile kasılırken, epinefrin gastroözofageal bileşkede gevşemeye sebep olmaktadır (10). AÖS basıncını etkileyen hormonlar ve ilaçlar bulunmaktadır. Glukagon, dopamin, gastrin, prostaglandinler (A₁, E₁, E₂), ksantinler,

teofilin, kafein, nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri, antiallerjikler ve antihistaminikler AÖS basıncını azaltan ajanlardır.

2.3.1. Alt özofageal sfinkter (AÖS)

Alt özofagustaki basıncın özofagusun alt kesimlerinde yer alan GÖB'de bir kas nedeniyle yüksek olduğu kabul edilmiş olmasına rağmen, anatomik olarak bu bölgede bir kas tabakasının gerçekten var olup olmadığı kesin değildir. Yani AÖS olarak adlandırılan kas grubu gerçekte anatomik bir yapı değildir. Kadavra çalışmalarında ilk bakışta görülmeyen ancak ince diseksiyonla küçük kurvaturdan başlayan ve büyük kurvatura doğru oblik bir hatta yükselen sirküler ve longitudinal adelelerinin yoğunlaşmasından oluşan bir kas kalınlaşması olarak kabul edilir (11). Buna Helvetius yakası da denir. AÖS kasılması, His açısını daraltır. Alt GÖB makroskopik veya mikroskopik olarak özofagusun diğer kısımlarından farklı olmasa da, bu bölgedeki kaslar bazı fiziksel, kimyasal ve kolinerjik uyarılara ve yüksek basınca özofagusun gövdesindeki sirküler adelerden daha hassastır. Bu tür uyarılara aktif kasılma ve gevşemeyle yanıt verirler (12,13). YBB özofagusla mide arasında ancak manometriyle belirlenebilen bir bölgedir. Bu bileşkenin uzunluğu bebeklerde 1cm, erişkinlerde de 2-4 cm arasındadır (14). Yutulan besinlerin aşağı inişini sağlayan özofageal peristaltizm farenkste başlar ve belli bir noktaya geldiğinde AÖS'i gevşetir. Böylece besinler mideye bir engelle karşılaşmadan ulaşır. Sağlam bir özofagogastrik bileşke besinlerin mideye geçişine izin veren, ancak tekrar özofagus içine dönmelerini engelleyen bir yapıdadır. Bu olay, beyin sapında yer alan nükleusların kontrolündeki afferent ve efferent vagus lifleriyle düzenlenir (15). Bazal AÖS basıncı mide içindeki 6-10 mmHg'lık istirahat basıncı ile özofagus lümeni içindeki 6-10 mmHg değerindeki negatif basınç arasında yer alır (2,16). GÖB basıncı mide içeriğinin özofagusa çıkmasını önlemek amacıyla 3-60 mmHg gibi geniş sınırlar içinde değişebilir. Ancak ortalama basınç gradiyenti 15 mmHg'dır (17,18). GÖB sürekli olarak tonik halde değildir (20). Zaman zaman gevşer ve bir süre gevşek olarak kalabilir. Bu nedenle sağlıklı insanlarda karın içi basıncının arttığı hamilelik, öksürme ve ıkınma durumlarda ve AÖS'in spontan ve geçici olarak gevşediği anlarda da reflü görülebilir (16). AÖS sadece mide içi basıncına karşı

değil, aynı zamanda karın içi basıncına karşı da mücadele verir. Reflü, GÖR'lü hastaların %12'sinde AÖS'in istirahat basıncının altına inecek kadar gevşediği durumlarda ve %54'ünde ise intraabdominal ve intragastrik basınç toplamının AOS'in istirahat basıncını aşacak kadar arttığı durumlarda görülür (18).

Karın içi basıncını arttıran haller ağlama, öksürük, aşırı fizik aktivite ve dışkılama sırasında oluşan reflü buna örnektir. Hastaların %34'ünde ise, reflü AÖS'in spontan ve geçici olarak gevşediği zamanlarda olur. GÖR hastalarında spontan AÖS gevşemesi ve geçici karın içi basınç artışı daha siktir. AÖS'in spontan gevşemesi ve karın içi basıncındaki geçici artış sırasında mide asit reflüsü daha fazla, özofagus geçiş hızının da daha yavaştır. Klerensteki bu yavaşlığın nedenleri arasında, özofagus motilitesindeki yetersizlik, hastanın tükürük hacmi veya tamponlama kabiliyetindeki yetersizlik, yutkunma sıklığının az olması, özofagus mukozasının asite karşı daha hassas olması ve reflü materyalinin hacim ve asiditesinin fazlalığı sayılabilir. Reflü epizodlarının çok azının düşük AÖS basıncı sırasında oluştuğu, buna karşılık çoğunun ya karın içi basıncının arttığı veya yutkunma ile bağlantısız olarak ortaya çıkan geçici AÖS gevşemeleri (GAGB) sırasında ortaya çıktığı anlaşılmıştır. GAGB midenin, içi dolu olduğunda içindeki gazı dışarı atabilmesini sağlayan normal bir mekanizması olduğu düşünülmektedir (19,20). Reflü ataklarının %80'i de GAGB sırasında oluşmaktadır (21). GAGB 5-25 saniye kadar sürmektedir. GAGB epizodlarının prematüreldeki GÖR mekanizmasının %94'ünden sorumlu olduğu belirtilmiştir (22). GAGB'in GÖR'nün ortaya çıkmasında birinci derecede sorumlu olduğunun farkına varılmasıyla bu hastalık daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. GAGB, bazal AÖS basıncının yutkunma ile düşmesinden daha ani ve keskin bir düşük basınç ortaya çıkarmakta ve daha uzun sürmektedir. Özofageal klerensi sağlayan normal peristaltik dalgalarla da ilişkili olmadığından özofagus mide içeriğiyle daha uzun süre temasta kalmaktadır. Ancak GAGB'nun çocuklardaki semptomatik GÖR üzerinde ne ölçüde etkili olduğu kuşkuludur (22,23). Bu konudaki çalışmaların bir arada değerlendirilmesi ile varılabilecek sonuç, GAGB'nun ancak başka risk faktörlerinin varlığında GÖR için belirleyici ve baskın bir faktör olabileceğidir.

2.4. Özofagusun Fizyolojisi

2.4.1. Özofagusun peristaltizmi

Özofagus düz kas segmentlerindeki peristaltizmin kontrolü çizgili kas segmentleri kontrolünden daha komplekstir. Santral sinir sistemi sadece primer ve sekonder dalgaları kontrol etmekle kalmaz, aynı zamanda kendiliğinden oluşan doğal kontraksiyonları da kontrol eder (24). Özofagus düz kasının hem primer peristaltizminde hem de kontrol dışı olan ardışık peristaltik kasılmalarında santral sinir sistemi rol oynamaktadır. Bununla birlikte peristaltizm santral sinir sisteminden bağımsız olarak da gelişebilmektedir. Bu da nöromüsküler mekanizmalarla intrinsek olarak özofagus duvarındaki peristaltik dalgaların oluşmasında önemli yer tutmaktadır. Özofagus düz kasını inerve eden efferent vagal sinir hücreleri özellikle de geniş bir şekilde dorsal motor nükleusda bulunmaktadır (25).

Özofagus kontraksiyonları primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılır (25). Yutkunma primer dalgaların oluşmasına neden olur. Sekonder peristaltizm ise reflü materyalinin özofagus lümenine gelmesi ile oluşmaktadır. Bu da özofageal klerense yardımcı olmaktadır. Tersiyer kontraksiyonlar ise kendiliğinden gelişmektedir. Yutkunma ve reflü ile ilişkili değildir. Yutkunmanın tetiklediği kontraksiyon dalgaları farinkste başlar, çizgili ve düz kasları geçerek kardiaya kadar devam eder. Gün içinde reflü epizodları yutkunma sıklığını artırır. Bu da asit koruyucu en önemli mekanizmalardandır (25). Özofagus peristaltizmi 3 grupta incelenir;

a) Primer Peristaltizm: Primer peristaltizm yutkunma ile oluşan özofagusun refleks kasılmalarıdır. Bu yutkunma refleksinin bütün fazlarını; oral faz, faringeal peristaltizm, üst özofageal sfinkter gevşemesi, özofageal peristaltizm ve AÖS gevşemesini içerir. Yutkunma aktivitesi ilk olarak mylohyoid kasın kasılması ile başlar. Bu peristaltik kontraksiyonlar 2 ile 8 sn arasında sonlanmaktadır; farinksten başlayıp özofagus alt kısmına 4 cm/sn hızla ilerlemektedir. Bütün peristaltik aktivite 10 ile 15 sn arasında sürmektedir (26).

b) Sekonder Peristaltizm: Özofagusta kalmış rezidü gıda sekonder peristaltizmin oluşmasına neden olur (25). Sekonder peristaltizm tam bir yutkunma refleksini içermez. Buna faringeal kontraksiyon ve üst özofageal sfinkter gevşemesi eşlik etmez. Sekonder peristaltizm deneysel olarak özofagus lümenine bir balon yerleştirilmesi ya da hava veya su bolusu verilmesi ile ortaya çıkabilmektedir. Sekonder peristaltizm tıpkı primer peristaltizm gibi santral vagal yola bağımlıdır. Özofagusun düz kasında sekonder peristaltizm lokal sensöriyel sinirlerle ortaya çıkmaktadır (24). Bu barsaktaki peristaltik reflekse benzemektedir. Özofagustaki gerilme lokal sensöriyel sinirleri aktive eder (24). Bunun sonunda kasılma ve gevşeme oluşur. Sekonder peristaltizm ile kasılma distale kadar devam eder ve bolus şeklindeki gıda aşağıya kadar ilerletilir.

c) Tersiyer Peristaltizm: Normalde görülmeyen bir peristaltik aktivitedir (24). Geçmişte non-peristaltik kontraksiyonlar olarak adlandırılan bu kasılmalar progresif özellik göstermeyen spontan kasılmalardır.

2.4.2. Özofagus motilitesi

Özofagus hem sempatik hem de parasempatik sinirlerle inerve edilmektedir. Parasempatik inervasyonunu vagus üzerinden yapmaktadır (26). Medüller vagal postganglionik etkileri nucleus ambiguus ve nucleus retrofasialisin aşağı motor nöronlarından kaynaklanmaktadır (26). Bu sinirler myelinize sinirlerdir ve kolin asetil transferaz ve kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) içerirler (26). Direkt olarak düz kas fibrilleri üzerinde motor etki gösterirler. Motor uyarıda ana uyarıcı nörotransmitter asetilkolindir (26). Etkisini nikotinik kolinerjik reseptörler üzerinden gösterir. Burada CGRP'nin rolü bilinmemektedir (26).

Özofageal myenterik plexus motor sensöriyel ve inter nöron hücreleri içermektedir. İki farklı motor nöron vardır. Bir çeşit motor nöron kolinasetil transferaz ve substans P içerir ki bunlar kolinerjik nöronlar olarak adlandırılır (24). Kolinerjik nöronlar uyarıcı karakterdir ve asetil kolin salarak düz kas kasılmalarını sağlarlar (24). İkinci çeşit motor nöronlar ise nonkolinerjik non adrenerjik inhibitör nöronlar olarak adlandırılır (24). Bunlar nörotransmitter olarak ne noradrenalin ne de

asetilkolin (NANC) salarlar. Bu nöronların vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve nöronal nitrikoksit sentaz (nNOS) içerdiği gösterilmiştir (26). Bunlara da nitrinerjik nöronlar denir.

Özofagusun motilite özellikleri çizgili kas ve düz kas yapısı olan bölgelerde farklılık göstermektedir. Bunların yapısı ve kontraksiyon özellikleri aşağıda özetlenmiştir;

a) Özofagusun çizgili kas yapısı ve kasılma özellikleri

Kas lifi membranı sarkolemma iki katmanlı ve lipid yapıdadır (24). Bu iki katmanın içine gömülü olarak proteinler yerleşmiştir (integral membran proteinleri). Lipid katmanların dışta olanı bazal lamina ile, içte olanı ise hücre plazması ile komşuluktadır. Kas lifi sitoplazması olan sarkoplazma, içinde mitokondriler, lizozomlar, sarkoplazmik retikulum, T-tübülleri, lipid damlacıkları, glikojen partikülleri, bazı proteinler ve tümüyle kas hücresine özgü olan miyofilamentler içerir (24). Miyofilamentler, kas lifinin kasılmasını sağlayan fibriler proteinlerdir, kalın ve ince filamentlerden oluşurlar. Kalın filamentleri miyozin, ince filamentleri ise aktin proteini oluşturur (24). Bu miyofilamentler kas lifi uzun eksenine paralel yerleşmişlerdir ve lif boyunca tekrar oluştururlar. Bu tekrar birimlerinin her biri bir kasılma ünitesidir ve sarkomer adını alır. Her sarkomer kas lifinin uzun eksenine dik, titin ve nebulin proteinlerini de barındıran Z-bantlarından başlar (24). Kontraktıl miyofilamentlerin bu diziliş biçimi iskelet kasına çizgili bir görünüm verir.

Kas lifinin kasılmasının başlaması ve tamamlanması motor sinir terminalindeki elektriksel uyarının biyokimyasal uyarıya dönüşerek sinaptik yoldan ve Ach aracılığı ile son plak bölgesindeki nikotik Ach'e aktarılması ile başlar (25). Sinir aksiyon potansiyeli motor sinir terminaline varınca burdaki voltaj bağımlı kalsiyum kanalları (VBCC) açılır ve kalsiyum hücre içine girerek Ach veziküllerinin sinir membranı ile birleşmesini sağlar (25). Böylece sinapsa verilen Ach molekülleri, reseptör ile birleşir ve buradaki katyon kanalları açılarak sodyum kas hücresi içine girer. Bu katyon değişimi 0mV düzeyinde bir dengeye ulaştığında postsinaptik membranda depolarizasyon başlar (son plak potansiyeli, SPP) (26). SPP amplitüdü aksiyon potansiyeli (AP) için gereken eşige ulaşırsa kas lifi boyunca yayılan AP oluşur yani depolarizasyon sarkolemma boyunca yayılır. Miyofibril eksitasyonu ve kas

kontraksiyonu için bu depolarizasyonun sarkolemmada transvers tubul sistemlerine ulaşması gerekmektedir. Sarkoplazmik retikulumdaki ryanodin reseptörleri aracılığı ile sarkoplazmaya, miyofibrillerin çevresine Ca^{++} salınır (25). Ortamda Ca^{++} artışı, miyofilament düzenleyici proteinlerden tropomiyozin, troponin ile aktinin bağlantısını keser ve aktin, miyozin üzerinde, ATP'nin hidrolizasyonu ile oluşan ADP ve Pi bağlantısı aracılığı ile kayarak kontraksiyonu gerçekleştirir. Bu sırada kasın boyu kısalır ama hacmi korumak için eni genişler. Eğer uygulanan kasılma uyarısı çok fazla ise kas kısalmadan kontraksiyon gerçekleşir. Gevşemenin oluşabilmesi için Ca^{++} 'un yeniden ortamdan sarkoplazmik retikulum içine çekilmesi ve aktin-tropomiyozin, troponin bağlantısının oluşabilmesi gerekir (25).

b) Özofagus düz kas yapısı ve kasılma özellikleri

Düz kas hücreleri iğ (mekik) şeklinde hücrelerdir. Kalp kası ve iskelet kasına göre oldukça küçüktürler. Sarkomerleri yoktur (24). Miyozin (kalın filament) ve aktin (ince filament) vardır (24). Ancak aktin ve miyozinin düzenli hekzagonal organizasyonu yoktur. Düz kas hücrelerinde Gap Junctions'lar vardır ve birbirine komşu iki düz kas hücresi arasında direk elektriksel haberleşmeyi sağlarlar (26). Gap junction yoğunluğu dokudan dokuya değişir. Çoğu düz kas kasılmak için aksiyon potansiyeline ihtiyaç duymaz. Sarkoplazmik retikulumları oldukça azdır. Kasılmak için ekstrasellüler Ca^{++} kaynağı kullanılır (25). Düz kaslar otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Özelleşmiş sinir-kas kavşakları yoktur.

Düz kasta aktin- miyozin etkileşmesi çizgili kastan farklı şekilde kontrol edilir (26). Başlıca depolarizasyon akımı Ca^{++} kanalları ile oluşur. L-Tipi (Yavaş) Ca^{++} kanalları içerir. Bunlar yavaş açılır, yavaş kapanırlar ve “ Ca^{++} -kanal blokörleri” ile etkilenirler (25). T-Tipi (hızlı) Ca^{++} kanalları ise hızlı açılır, hızlı kapanırlar Ca^{++} kanal blokörleri ile bloklanmazlar (25). Kasılma veya gevşemeye neden olan sekonder olarak açılan veya kapanan voltaj-bağımlı Ca^{++} kanallarıdır. İkinci haberciler aracılığı ile kontraktıl mekanizmayı direk etkiler. Ligand aracılıklı G-Protein bağımlı K-kanalları ise Muskarinik reseptörler ve muhtemelen adenozin reseptörleri aracılığı ile etki ederler (25). Potasyum çıkışına ve hiperpolarizasyona neden olur. Yavaş L-tipi Ca^{++} kanalları kapanır ve kas gevşemesi meydana gelir.

2.4.3. Özofagus motilitesine etki eden mediatörler

Hem NO hem Ach peristaltik dalgaların oluşmasında önemli transmitterlerdir. NO, cGMP yolu ile voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına girişi engelleyerek sirküler düz kas hücre membranında hiperpolarizasyona sebep olur (24). Özofageal sirküler düz kasındaki nitrikerjik inhibisyon mekanizması potasyum kanalının açılmasına bağlıdır. Bunu destekleyen bulgu ise NO donörlerinin, özofagusu içine alacak şekilde birçok farklı düz kas hücresinde birçok tipte potasyum kanallarını aktive ettiğidir.

Ach etkisini özofageal düz kas hücrelerindeki Ca^{++} bağımlı klorid ve non selektif katyon kanalları şeklinde birçok iyonik kanallar üzerinden yapar (25). Kanalların aktivasyonu için hücre içinden kalsiyum salınımı gereklidir (25). Ekstrasellüler kalsiyumun voltaj bağımlı kanallardan girişi ile klorid yolağı özofageal düz kas hücresinde depolarizasyona neden olur (25). Ach ise uyarıcı etkisini potasyum kanallarını inhibe ederek göstermektedir.

Vagal sinirler etkilerini hem inhibe edici hem uyarıcı myenterik nöronlar üzerinden sağlamaktadır (26). Her ne kadar muskarinik ve serotonerjik iletim ile olsa da ganglionik iletim özellikle nikotinik yol ile olmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda özofageal myenterik pleksusta nörotransmitter yapıda geniş sayılarda peptid ve nonpeptid kimyasallar bulunmaktadır. Bununla birlikte başlıca iki çeşit motor sinir nörotransmitteri görülmektedir. Bunlardan birincisi NO sentaz ve VIP, diğeri kolin asetil transferaz ve substance P'dir (26). NO inhibitör edici bir nörotransmitter iken muskarinik reseptörler üzerinden etki eden Ach eksitatör yani uyarıcı bir nörotransmitterdir (26).

Özofagus çizgili ve düz kas yapısının immunohistokimyasal incelenmesi sonucu nonadrenerjik nonkolinerjik nöromedyatörlerin konumu ve fonksiyonları kısmen belirlenmiştir. Oposum özofagusunda yapılan çalışmalarda özofagusun farklı anatomik bölgelerinde çeşitli sinir liflerinin dağılımının da farklı olabileceği gösterilmiştir (27). İmmünohistokimyasal olarak yapılan incelemelerde özofagusun servikal bölgesindeki sirküler kas tabakasında bulunan sinir liflerinde nikotin adenin dinükleotid fosfat diaforoz (NADPH-d) bol miktarda bulunurken, gastroözofageal bileşkede sirküler kas tabakasında önemli derecede azalmış olarak bulunmaktadır

(27). Longitudinal kas tabakasında NADPH-d bulunan sinir lifleri gastroözofageal bileşkede bol bulunurken, çizgili kas-düz kas kavşağında önemli derecede azalmış olarak izlenmektedir. Nitrik oksid sentazın ve kalsitonin geniyle ilişkili peptidin, sinir liflerinde NADPH-d'le aynı lokalizasyonda olduğu belirlenmiştir. Fakat özofagusun herhangi bir tabakasında vazoaaktif intestinal peptid (VIP), galanin ve P-maddesi'nin bulunduğu sinir liflerinin dağılımında belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir (27,28). Kobaylarda, ratlarda ve sığırlarda yapılan çalışmalarda özofagusun myenterik pleksusunda bulunan NADPH-d'nin, düz kas ve gastroözofageal bileşke bölgesinin uyarılması yanı sıra çizgili kas tabakasının da uyarılmasında rolü olduğu tespit edilmiştir (28). Farklı bir çalışmada ise sığırlar ve kobaylarda galanin'in, özofagusun çizgili kasının uyarılmasını sağlayan bir mediatör olduğu, NO ve VIP içeren sinir liflerinde lokalize şekilde bulunduğu gösterilmiştir (29,30). Sıçan gastrointestinal sisteminde yapılan çalışmada pituiter adenilat siklazı aktive eden polipeptid'in ekstrensek ve intrensek sinirlerde varlığı gösterilmiş ve gastrointestinal sistemin çeşitli fonksiyonlarında rolü olabileceği ortaya konmuştur (31). İnsan özofagusunda myenterik nöronların %55'i nitrerjiktir ve bunların %96'sında VIP, %80'inde kalsitonin geniyle ilişkili peptid ve %59'unda galanin bulunmuştur (32). Myenterik sinirlerde yapılan çalışmalarda bombesin, substans-P, lösın-enkefalin, metionin-enkefalin, nöropeptid Y ve somatostatin benzeri peptidlerin varlığı da gösterilmiştir. Submukozal nöronların ise nöropeptid Y, metionin-enkefalin, lösın-enkefalin ve bombesin hariç yukarıdaki mediatörlerin tamamını içerdiği saptanmıştır. Her iki grup sinirin terminalinde kalsitonin geniyle ilişkili peptid, nöropeptid Y, P-maddesi, VIP, galanin'in bulunduğu anlaşılmıştır. Myenterik sinirlerin terminalinde bunlara ek olarak nöropeptid Y, metionin-enkefalin ve somatostatin bulunmuştur (32). Bütün kas tabakalarındaki genişlemiş sinir liflerinde kalsitonin geniyle ilişkili peptid, galanin, substans-P ve nöropeptid Y'nin olduğu ileri sürülmüştür (33).

2.4.4. Özofagus düz kas kasılma ve gevşemesine etki eden ajanlar

a) Kolinerjik agonistler

Kolinerjik bir agonist olan Karbakol parasempatomimetik bir ilaçtır. Kolin esterleri grubuna dahildir (34,35). Grubun diğer elemanları Ach, betanekol, karbakol metakolindir. Belirgin muskarinik ve nikotinik etkisi vardır. Kolinesterazlara dayanıklıdır. Farmakolojik etkileri kardiovasküler sistem, gastrointestinal düz kasları, göz içi kaslar, tükürük ve dış salgı bezleri, mesane üzerine etki ederler (34,35). Genel kural olarak damar düz kaslarını ve gastroözofageal bileşkeleri gevşetir, diğer düz kasları kasarlar.

Gastrointestinal sistemde mide ve barsak çeper düz kaslarını kasar, tonus, peristaltik kasılma amplitüd ve sıklığı artar. Diğer düz kaslı organlar içinde mesane çeper (detrusor) kasını kasarlar, kapasitesini azaltırlar, trigon ve gastroözofageal bileşkeyi gevşetir, yüksek dozda istek dışı miksiyon, bronş düz kasını büzer, bronkospazm, safra kesesi ve safra yollarında büzülmeye neden olur.

b) Adrenerjik agonistler

İzoproterenol bu grupta yer alan bir β -reseptör agonisttir (34,35). Tüm damar yataklarında güçlü bir vazodilatasyon yapar. Kan basıncını düşürmesine rağmen, kalp debisini belirgin şekilde artırır ve damar rezistansını düşürmesi nedeniyle bütün damar yataklarında kan akımını artırır (34,35). Myokardın kasılma hızını ve gücünü artırır. İzoproterenol'un ayrıca kalp debisini belirgin şekilde artırma özelliği bulunmaktadır. Damar yataklarında vazodilatasyon yaptığı için diyastolik kan basıncını belirgin derecede düşürür. Diğer düz kaslarda gevşemeye yol açar. Bu etkinin β_2 -reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olduğu saptanmıştır (34,35). Bronş düz kaslarını gevşetir, hava yollarının rezistansını düşürürler. Bronşlar spazm halinde ise bronkodilatör etki belirginleşir. İnsan bronş epitel hücrelerinde β -reseptör dansitesinin yüksek olduğu bulunmuştur. Mide-barsak kanalında çeper düz kaslarında gevşeme yaparlar. α -reseptörler düz kasta değil, Auerbach pleksusundaki kolinerjik nöronların düz kaslarla kavşak yapan ucunda bulunurlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu Ach saliverilmesi azalır ve düz kas gevşer.

2.5. Gastroözofageal Reflü Patofizyolojisi

GÖR'ü ortaya çıkaran en önemli faktör gastroözofageal bileşkenin uygun olmayan gevşemesidir. His açısı, intraabdominal özofagus parçasının uzunluğu, özofageal temizlenme, diafram ve mide boşalmasındaki gecikme gibi başka faktörlerin rolleri de gözardı edilemez (3, 23, 36, 37). AÖS basıncının etkisi tek bir noktadan çok 3-7 cm'lik bir bölgede görüldüğünden, bariyeri oluşturan diğer öğelerin de yerli yerinde olmaları gerekir. Hepsi bir arada özofagogastrik birleşim yerini kapalı tutar. Kapanma düzeneklerindeki yetersizlik ve açılma mekanizmalarındaki artış GÖR ile sonuçlanmaktadır (10).

Özofagus mukozasını mide sıvıları ve safra içeriğinin zararlı etkilerinden korumak için fonksiyonel bir antireflü bariyer gerekmektedir.

a) Asit etkisi: Özofagus lümenindeki asit miktarı artınca ($\text{pH} < 2$) intersellüler bağlantılarda hasar oluşur ve bunun sonucunda H^+ iyonları hücreye girer. H^+ iyonlarının hücre içine girişinin Na^+ 'dan bağımsız olarak $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ pompası ile gerçekleştiği düşünülmektedir. H^+ iyonu hücre hacim regülasyonunu etkileyerek hücrenin ölümüne ve nekroza neden olur. Hücre ölümünün geniş alanlarda gerçekleşmesi ülserasyon ile sonuçlanır. H^+ iyonunun ayrıca, K^+ kanallarını ve Na^+/K^+ ATPaz pompasını inhibe ederek hücre hacmini ve membran elektrik potansiyelini bozarak da hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (38).

b) Pepsin etkisi: Pepsin, asidik pH 'da (0.6-2.5) etkili olan güçlü bir sindirim enzimidir. Özofageal mukoza ile temas sonucunda intersellüler bağlantıları etkiler, hücreyi H^+ iyonlarına geçirgen hale getirir ve yüzey epitelinin dökülmesine neden olur (39).

c) Pankreatik enzimlerin etkisi: Tripsin normalde gastrik sıvıdaki düşük pH 'da etkili olamayan bir pankreatik enzimidir, ancak alkali pH 'da intersellüler aralıkları etkileyerek yüzey epitelinin dökülmesine neden olur ve sonuçta özofageal mukoza hasarlanır (40). Lizolesitin ise safradaki lesitin pankreatik fosfolipaz A ile

hidrolizi sonucu oluşur. Asidik pH'da, çok net olmasa da, yüzey epitelinin dökülmesine neden olarak özofageal mukozaya hasar verir (40).

d) Safra tuzlarının etkisi: Asidik pH'da konjuge safra tuzları ile asit sinerjistik etki yapar. pH 7'de konjuge safra tuzları minimal hasar yaparken, unkonjuge safra tuzları ile tripsin sinerjistik etki gösterir (41). Safra tuzları özofageal mukoza ile temas edince hücrelerin H⁺ iyonlarına geçirgenliğini ve deterjan etkisi ile lipid membranların çözünürlüğünü artırır. Bunların sonucunda membran yapısı, sellüler fonksiyonlar bozulur ve hücre hasarı oluşur (42). Son zamanlarda safra asitlerinin, nükleer reseptörlerden olan transkripsiyonel faktörler için fizyolojik ligandlar olduğu gösterilmiştir. Farnesoid X reseptör (FXR) ve steroid ve xenobiotic reseptör/pregnan X reseptör (SXR/PXR) gibi transkripsiyonel faktörler safra asitleri ile uyarıldığında gen ekspresyon aktivasyonu olur ve özofageal hücre fenotip modifikasyonu gerçekleşir (43). Diğer bazı çalışmalar ile safra asitlerinin, G protein-coupled receptor (GPCR)'nün membran tipine bağlanarak intrasellüler fosforilasyon kaskadını başlattığı gösterilmiştir (43).

Özofagusa kaçan mide içeriğindeki zararlı maddeler arasında HCl, pepsin, konjuge ve nonkonjuge safra tuzları ve tripsin gibi pankreatik enzimler sayılabilir. Ancak bunlar içinde en önemlisi ve en zararlı olanı HCl'dir. GÖRH'da özofajitin şiddeti özofagusun aside maruz kalma süresi ile doğrudan ilişkilidir. Bu ilişkiye rağmen hastaların ancak bir bölümünde mide asit sekresyonu artmıştır. Mide asit sekresyonunun çok fazla olduğu Zollinger-Ellison sendromunda reflü özofajiti sık görülür. Pepsin, GÖRH'da HCl ile oluşan hasarlanmayı artırıcı rol oynamaktadır. Ancak bunun ne derece etkin olduğu tam olarak belirlenmiş değildir. Asit salgılanmasını baskılayan ilaçlar indirekt olarak pepsin aktivitesini de azaltmaktadır (39). Normalde safra tuzlarının mide suyundaki konsantrasyonu 0.05-0.5 mM/L arasında değişebilen ve toksik olmayan seviyelerdedir. Özofagus mukozası için sitotoksik olan seviyeler 5 mM/L ve üzeridir (40). Bununla birlikte toksik olmayan dozlardaki safra tuzları asidik pH'da özofagus epiteli içinde birikerek sitotoksik konsantrasyona ulaşabilirler. Mide ve özofagusta safra asidi ve bilirubin varlığının kalitatif ve kantitatif olarak ölçümüne olanak sağlayan ambulator tekniklerin kullanılmasıyla bu konudaki bilgiler giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda reflü

materyali içindeki safra asidi miktarı ile özofajitin şiddeti arasında doğru bir ilişki bulunduğu, safra reflüsü belirgin olanlarda striktür ve Barrett metaplazisi gelişiminin daha sık olduğu anlaşılmıştır (44,45,46,47).

Asit mide içeriği pilor kanalından ince barsakların ilk kısmı olan duodenuma bir iki mililitrelik küçük "lokma"lar halinde ve aralıklarla geçer. Burada duodenum sıvısı, pankreas salgısı ve safra ile karışır; alkali hale gelir. Kimus ince barsaklarda ortalama 1 cm/dakika hızla ilerler ve bütün ince barsağı katederek ileoçekal valve ulaşması 3-10 saat alır (47). Safra başlıca unsurları su ve safra tuzları olan bir karışımdır; bu karışımda safraya rengini veren bilirubin gibi başka bileşenler de bulunur. Gıdaların daha doğrusu kimusun duodenum duvarına temas etmesi ile salınan kolesistokinin hormonu safra kesesinin kasılmasına ve kesede depolanmış ve daha konsantre hale gelmiş safranın sistik kanal ve koledok kanalı aracılığı ile duodenuma akmasına yol açar. Safra; emülsifiye edici özelliği ile suda erimeyen lipidlerin emülsiyon haline getirilmesini ve enzimlerle daha kolay ilişkiye girmesini sağlar. Pankreas salgısındaki bikarbonat (HCO_3^-) duodenum içi ortamı alkalileştirir (47). GÖR'de semptomların duodenal içeriğe de bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.

e) Duodenogastroözofageal reflü (DGR): Duodenal sıvı içeriği olan ve safra aitlerinin asidik ortamda mukoza hasarı yapmaları olasıdır ve hayvan deneylerinde de gösterilmiştir. Ancak bu içeriğin alkali ortamda mukozaya olan etkileri tartışmalı olup, ispatı henüz mümkün olmamıştır. DGR'nün araştırılmasında en etkili metod reflü materyalinde bilirubinin araştırılması esasına dayanır. Özofagusa yerleştirilen fiber optik prob ve ışık kaynağının portatif spektrofotometreye bağlanarak reflü içeriğindeki bilirubin konsantrasyonu takip edilebilir (40). Total izleme zamanında %1.8 üzerinde bilirubin varlığı DGR'yü işaret eder (46).

2.5.1. Antireflü bariyeri

Antireflü bariyerini aşağıdaki yapılar oluşturur;

a) Diyafragmatik hiatusun sıkıştırıcı etkisi

Diyaframın anatomik pozisyonu derin inspiyumda özofagusu sağa ve aşağı çekerek lümeni daraltır. Özofagus hiatustan geçerken frenoözofageal membran ile sarılıdır. Burası torasik özofagus ile abdominal özofagusun birleşim yeridir. Diyaframın endoskopik olarak görülen bu sıkıp-tetikleme hareketi AÖS basıncını arttırarak antireflü bariyer oluşturur (10).

b) İntraabdominal özofagus parçasının uzunluğu

Antireflü bariyerde intraabdominal özofagus anahtar rol oynar. İntraabdominal basınç arttığında özofagus kollabe olur. Özofagus çapı mide çapının $1/5$ 'idir. Laplace Kanunu gereği mide basıncının $1/5$ 'i kadar olan basınç özofagusta kapanmaya sebep olmaktadır (10). Özofagusun intraabdominal boyu ne kadar uzunsa antireflü bariyer o kadar etkindir. Yenidoğanlarda 0.5 ila 1cm iken 3 yaşında 2.5-3cm boya ulaşmaktadır (10). Çocuklarda intraabdominal özofagus uzunluğu 2cm ve üstü ise antireflü etkinlik için yeterlidir (10).

c) His açısı

Özofagusun mide ile birleşim yerinde yaptığı açı His açısıdır. Abdominal özofagusu normal boyutlarda olan çocuklarda His açısı dardır. His açısı genişlediğinde kusma veya reflü durumunda mide fundusunun özofagusa olan basısı yetersiz kalır. His açısının dar olması önemli bir antireflü bariyerdir (10).

d) Mukozal rozet

His açısının normal olduğu durumlarda gastroözofageal bileşkede mide mukozası katlanarak rozet oluşturur. İntoratorasik basıncın azaldığı veya intraabdominal basıncın arttığı durumlarda bu mukozal rozetler birleşerek zayıf bir antireflü bariyer oluştururlar (10).

e) Yüksek basınç zonu

Yüksek basınç zonu, özofagus ile mide arasında, manometrik olarak da gösterebilen kas kalınlaşmasıdır. Daha önceleri gerçek bir gastroözofageal bileşke olarak değerlendirilen bu yapı infantlarda 1cm, erişkinde 2-4 cm'dir (10). Normal

basıncı 10 ila 55 mmH₂O arasındadır (10). Basıncın 5mmH₂O'ya düşmesi reflü riskini artırır. Basıncın reflü tespit edilen hastalarda normal sınırlarda olması bu mekanizmanın antireflü etkinliğini tartışmalı kılmaktadır (10).

f) Karın içi basınç

İntraabdominal basıncın artması AÖS'in etkinliği için gerekmektedir. Basıncın 6 cm H₂O'nun üstünde olması intraabdominal özofagus lümenin kollabe olması için yeterlidir (10). İntraabdominal basıncın azaldığı veya kaybolduğu durumlarda (omfalosel, gastroşizis, musküler distrofiler v.s.) reflü riski artmaktadır. Normal şartlarda intraabdominal basınç artışı reflüye sebep olmaz.

2.5.2. Özofageal klerens

Özofageal temizlenme üç primer faktörle sağlanmaktadır Bunlar peristaltik dalgalar, yer çekimi ve tükürüktür (10). Özofajitin primer sebebi olarak özofagustaki asidin gecikmiş temizlenmesi olarak gösterilmiştir. Yutkunma reflü materyalinin nötralizasyonundan sorumludur. GÖR'de yutkunma fonksiyonu azalmıştır. Yer çekimi özofagusun temizlenmesi için önemli bir unsur olup GÖR'de pozisyon tedavisinin esasını oluşturmaktadır (46).

2.5.3. Reflü mekanizmaları

Mideye ait bazı mekanizmalar AÖS açılmasına ve reflüye sebep olmaktadır (10). Bu mekanizmalara başlıca mide hacmi, mide boşalması, mide kontraksiyonları, mide duvar gerilimi ve intragastrik basıncın artması olarak sayılabilir.

- 1) Mide hacmi: Alınan yemek miktarı, içeriği, mide boşalma hızı, mide salgılarının hacmi ve özofagusa kaçan mide içeriği hacmi midenin hacmini etkilemektedir.
- 2) Mide boşalması: Fundal disfonksiyon, antral dismotilite ve yüksek ozmolar besinlerin alımı mide boşalmasını olumsuz etkilemektedir. Yenidoğanlarda gastrik peristaltik dalgalanma olmadığından bu dönemde GÖR sık görülmektedir. Aynı peristaltik dalga ile pilorun açılması

arasındaki koordinasyon bozukluğu da mide boşalmasında gecikmeye sebep olmaktadır.

- 3) Mide kontraksiyonları: Özellikle AÖS kasılmaları ile çalışmayan mide kontraksiyonları reflüye sebep olmaktadır.
- 4) Mide duvar gerilimi: Mide distansiyonu durumunda intraabdominal özofagus boyu azalmakta ve reflüye sebep olmaktadır.
- 5) İntragastrik basıncın artması

2.5.4. GÖR'de zarar verici ve koruyucu mekanizmalar

Asit ve pepsin özofajit oluşumunda en etkin faktörlerdir. HCl protein denatürasyonu ile epitelyal hücrelerde nekroz yapmakta, bu da özofajite sebep olmaktadır. Pepsin pH 1-2 olduğunda maksimum derecede etkilidir (10). Asit etkisi ile pepsin aktive edilmekte ve özofagus zedelenmesi bir kat daha artmaktadır.

GÖR ile birlikte safra ve pankreatik salgılar da özofagusa geçer. Safra tuzları özofagus mukozasında hidrojen iyonu geçişini arttırır ve mukozal bariyeri etkiler. Safra tuzlarının bu etkisini tripsin aktive eder. Safra tuzlarının yaptığı zedelenmeye bağlı olarak alkali özofajit oluşur (10).

Özofagus mukozasındaki savunma sistemleri arasında mukus, prostaglandinler, mukozal kanlanma, epitelyal büyüme faktörleri ve iyon geçişine engel olan mukozal bariyer yer almaktadır (10).

Özofagusun temizlenmesi reflü içeriğinin zarar verici etkinliğini azaltmaktadır. Yerçekimi ve peristaltizm özofagus boşalmasında rol oynayan etmenlerdir. Tükrük içeriği mide asidini nötrölize edici özelliğe sahiptir. Bunu içeriğindeki bikarbonat sayesinde yapmaktadır. Ayrıca tükrük özofagustaki primer peristaltik hareketleri tetikleyerek özofagusun temizlenmesine katkıda bulunur(10).

2.5.5. GÖR'ün patolojik sonuçları

GÖR sonucunda mide içeriğindeki yüksek aside bağlı olarak özofagusta özofajit ortaya çıkmaktadır. Mide içeriğinin bu etkisine en duyarlı yapı yassı epiteldir. Özofajit durumunun devamında vagal sinir uçları da zarar görmekte ve

özofagus, mide peristaltizmi bozulmaktadır. Bu durum da reflüyü arttırarak kısır döngü oluşmasına sebep olur (48).

Özofagus alt ucundaki skuamöz epitelin kolumnar epitele dönüşmesi Barrett özofagus olarak bilinmektedir. Çocuklarda nadir oluşan bu tablo adenokarsinom riski sebebiyle GÖR'ün en olumsuz sonucudur (10,48).

2.6. Gastroözofageal Reflü Hastalığı

2.6.1. İnsidans ve epidemiyoloji

İnfantların %18'inde GÖR mevcuttur (1). GÖR'lerin %60-65'i ilk iki yılda kendiliğinden iyileşmektedir (1). Dört yaşından sonra reflülerin %5-10'u devam etmektedir. Kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. AÖS maturasyonu hayatın 5-7 haftalarında tamamlanmaktadır. Bu sebeple yenidoğan döneminde GÖR fizyolojiktir. Prematürelde daha sıktır (49). GÖR'ün özofagus ve diğer sistemlerde belirti ve bulgular oluşturmasına gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) denmektedir.

Çocukluk döneminde görülen GÖR'ün yaklaşık %11'inde alkali reflü ve %20'sinde mikst reflü olduğu gösterilmiştir (5).

2.6.2. GÖRH'da belirti ve bulgular

GÖR birçok sistemi ilgilendiren belirti ve bulgularla kendini gösterir. Yenidoğan ve infantlarda kusma ve regürjitasyon en sık bulgudur (50). İlerleyen yaşlarda erişkinde olduğu gibi yanma ile ortaya çıkmaktadır (51). Çocuklarda sık tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonlarında mutlaka GÖR araştırılmalıdır. Sistemlere göre GÖRH belirti ve bulgular (10,51).

Sindirim sistemine ait bulgular GÖRH da en sık görülen bulgulardır. Bunlar kusma, yanma, regürjitasyon, ağrılı yutma (disfaji), zor yutma (odinofaji), karın ağrısı, epigastrik ağrı, kanlı kusma, özofagus striktürü, özofagus ülseri, Barrett özofagusu, özafagusta adenokanserdir.

İkinci sıklıkta solunum sistemi (50,52) ve üst solunum yollarına ait bulgular görülür ki bunlar öksürük, stridor dispne, bronkospazm, laringospazm, apne, bradikardi, ani bebek ölümü sendromu, pnömoni, akciğer absesi, astım, kronik reaktif hava yolları hastalığı, wheezing, laringeal irritasyon, larenjit, laringomalazi, ses kısıklığı, sekretuar ve rekürren otit, rekürren krup, kronik rinit, sinüzit, otalji ve tubotimpanal bozukluklar, globus faringeus, vokal kord granülomu ve ülseri, subglottik stenozdur. Ayrıca GÖR e bağlı olarak psikomotor retardasyon, uyku düzensizliği, huzursuzluk ağlama, büyüme ve gelişme geriliği gibi sinir sistemi ve davranış bozuklukları görülebilir (53,54).

2.6.3. GÖRH’da tanı yöntemleri

GÖRH tanısında öyküde şikayetlerin sıklığı, süresi, günlük aktiviteler ile olan ilişkisi, diyet ve beslenme alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır. GÖR tespitinde birçok tanı yöntemi kullanılmaktadır. Bunların içinde asit reflüyü göstermesi bakımından PM altın standarttır. GÖR tanısında;

1. Özofagus-Mide-Duodenum (ÖMD) Grafisi
2. Gastroözofageal Reflü Sintigrafisi
3. Endoskopi ve Biyopsi
4. PH Monitorizasyonu (PM)
5. Özofagus Manometrisi (ÖM)

2.6.4. GÖRH’nda tıbbi tedavi

GÖRH’nın tıbbi tedavisini hayat koşullarının düzenlenmesi ve farmakolojik tedavi olarak iki ana başlıkta incelemek mümkündür. Beslenme değişiklikleri, pozisyon tedavisi ve diyet hayat koşullarının düzenlenmesi için yapılan değişikliklerdir.

Farmakolojik tedavi ise asit etkisini azaltan ilaçlar, H₂ reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri (PPI), antiasitler ve yüzeysel ajanlar kullanılan ilaçlardır.

2.6.5. GÖRH cerrahi tedavi

Gastroözofageal reflü hastalığında bebeğin tıbbi tedaviye rağmen kilo alamaması, aspirasyon nedeniyle sık sık akciğer enfeksiyonu geçirmesi, apne nöbetleri, peptik özofajit kanamasına ve malnütrisyona sekonder şiddetli anemi süt çocuklarındaki cerrahi tedavi endikasyonlarından. Antireflü cerrahisi çocukluk çağında da sıklıkla kullanılan ve iyi sonuçlar elde edilen tıbbi tedavi alternatifidir. Birçok cerrahi yöntem bu amaçla kullanılmakla birlikte hepsinde ortak amaç intraabdominal özofagus boyunu uzatmak ve antireflü bariyeri güçlendirmektedir.

Başlıca gastroözofageal reflü hastalığında cerrahi endikasyon olarak tekrarlayan solunum sistemi sorunları, infantlarda tıbbi tedaviye dirençli apne, tıbbi tedaviden fayda görmeme, büyüme gelişme geriliği, beslenme güçlüğü ve kilo alamama, sık enfeksiyon geçirme, hiatal herni, onarılmış özofagus atrezisi, özofagus striktürü, özofajit ve Barrett özofagusu sayılabilir.

GÖRH kullanılan cerrahi yöntemler;

1. Nissen fundoplikasyonu

GÖR'nün cerrahi tedavisinde sıklıkla Nissen fundoplikasyonudur (NF). Karına göbek üstü transvers veya göbek üstü orta hat kesisiyle girilir (52,55). Bu yöntem ilk olarak 1956 yılında Nissen tarafından tanımlanmıştır. Kısa özofagus veya özofagus striktürünün rezeksiyon ile tedavisi dışında transtorasik yol kullanılmamaktadır (55,56). Çocuklarda dikey orta hat kesisi ile başlanır. Gastroözofageal bileşkenin iyi değerlendirilmesi için karaciğer sol lobu trianguler ligamanın ayrılması ile serbestleştirilir. Daha sonra gastrosplenik ligamandaki kısa mide damarları dönülüp bağlanır. Özofagus abdominal kısmı çevre dokulardan serbestleştirilir. Bu işlem sırasında vagus sinirinin korunmasına özen gösterilmelidir. İntraabdominal özofagus boyu kısa ise özofagusun mediastendeki bölümü serbestleştirilerek aşağı çekilir. Özofagus hiatusu genişse absorbe olmayan tek tek dikişler konularak daraltılır. Serbestleştirilen mide fundusu özofagusun abdominal bölümüne 360° sarılarak fundoplikasyon yapılır ve de birkaç dikişle diyaframa tutturulur. NF komplikasyonları arasında, yara enfeksiyonu ve/veya ayrılması

postoperatif atelektazi, pnömoni, disfaji (uzun ve/veya sıkı yapılan fundoplikasyona bağlı), şişkinlik, hıçkırık ve dumping sendromu, paraözofageal herni veya fundoplikasyonun arka mediastene herniasyonu, yapışıklık, intestinal obstrüksiyon, yineleme yer alır (56).

Komplikasyonları engellemek için şu noktalara özen gösterilmesi gerekir:

- (1) özofagusun etrafına sarılan fundus yerinde kalmalı ve yukarı veya aşağı kaymamalıdır (57).
- (2) hiatus fundusun toraksa çıkmasına (paraözofageal herni) izin vermeyecek şekilde onarılmalı ama çok da sıkı olmamalıdır.
- (3) fundoplikasyon çocuğun gerektiğinde kusmasına izin verecek gevşeklik ve yükseklikte olmalıdır (58).
- (4) özellikle de nörolojik sorunları olan çocuklarda mide gazını dışarı atabilmek ve böylece fundoplikasyonu korumak veya beslenme amacıyla işleme gastrostomi de eklenmelidir.
- (5) ameliyat sonrası barsak yapışıklığı olmaması için karnın diğer kadrantları ve barsaklara mümkün olduğunca az temas edilmelidir.

Postoperatif komplikasyonlardan disfaji, hazımsızlık ve şişkinliğin ortaya çıkmasından yetersiz AÖS gevşemelerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (56). NF'nun özofagusun motor fonksiyonlarına etkisi yoktur (56). NF mortalitesi düşüktür (%0.07) ve güvenilir bir yöntemdir (59). Komplike olmayan GÖRH'nda NF etkin bir yöntemdir. Komplike olan hastalarda Collis-Nissen yönteminin kullanılabileceği bilinmektedir (60). Nörolojik hastalığı olan grupta NF en etkin cerrahi yöntem olarak kabul edilmektedir (59).

2. Thal anterior gastropeksi

Thal anterior fundoplikasyonu GÖR nedeniyle oluşan özofagus striktürünün özofagus üzerine yukarıdan aşağı yapılacak vertikal bir kesiyle gevşetilmesi ve bu bölgenin üzeninin mide fundusuyla kapatılması amacıyla tanımlanmıştır (61). Bununla intraabdominal özofagus boyunun uzatılmasına ve his açısının yeniden oluşturulmasına olanak sağlanır (62).

3. Boix-Ochoa yöntemi

AÖS'nin anatomik ve fizyolojik olarak desteklenmesini ve intraabdominal özofagus boyununun uzatılmasını amaçlayan bir yöntemdir (62). Yatay kesi ile girilir. Boix-Ochoa; Nissen yapılmasına imkan vermeyecek kadar küçük midelerde uygulanabilecek bir prosedürdür. Tüm çocuklarda kullanılabilen bir yöntem olmakla birlikte nörolojik hastalığı olan ve özofagus atrezisi sebebiyle opere edilen hastalarda NF daha çok tercih edilmektedir (63).

4. Toupét fundoplikasyonu

Nissen prosedürüne benzer bir ameliyattır. Aralarındaki tek fark fundusun özofagusu arkadan 270 derece sarmasıdır. Kolay uygulanabilir olması ve NF'na göre daha ender komplikasyon gözlenmesi bakımından tercih edilen bir yöntemdir (64).

5. Laparoskopik fundoplikasyon

Son yıllarda çocuklarda laparoskopik NF sıklıkla yapılar hale gelmiştir. Önce yetişkinlerde başlayan uygulamalar daha sonra çocuklarda da kullanılmıştır. Çocuklarda laparoskopik yöntemlerin kullanımının yaygınlaşması antireflü cerrahi yöntemlerinin de laparoskopik olarak yapılmasına olanak tanımıştır.

6. Diğer cerrahi yöntemler

Diğer antireflü prosedürler arasında Belsey-Mark IV, Hill posterior gastropeksi, Boerema gastropeksi, Collis gastroplastisi ve Collis-Nissen operasyonu yer almaktadır. Bu yöntemler yüksek yineleme oranları sebebiyle çocuklarda ender olarak kullanılmaktadır (65).

GEREÇ - YÖNTEM

3.1. Hayvanlar ve Yemleri

Çalışmada, 24 adet, 200-250 gr ağırlığında erkek Wistar sıçanları kullanıldı. Sıçanlar uygun kafeslerde ve 23 ± 2 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde takip edildi. Özel olarak üretilmiş pelet yem ile beslenen sıçanların istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. Deneysel çalışmalar Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.2. Tyrod Çözeltisi

Kullanılan Tyrod çözeltisinin bileşimi şu şekildedir (mM):

NaCl 137, KCl 2.68, NaHCO₃ 11.9, CaCl₂ 11.8, MgCl₂ 1.1, NaH₂PO₄ 0.42 ve Glukoz 11.

Değişik pH'larda Tyrod çözeltisi elde etmek için Krebs içeriğinin NaHCO₃ konsantrasyonu değiştirildi. Dört değişik pH ortamını elde etmek için kullanılan NaHCO₃ konsantrasyonları aşağıdadır.

Tablo 3.1. Farklı pH'lardaki Tyrod çözeltisi ve NaHCO₃ konsantrasyonları

Ph	Ölçülen pH	NaHCO ₃ (mM)
7.4	7.364±0.01	1.9
7.6	7.602±0.06	3.9
7.8	7.805±0.05	5.9
8.0	8.08±0.03	11.9

Deneyle sırasında her agonist uygulamasından önce, pH metre ile organ banyolarında pH ölçümü yapıldı ve bu değerler ortalama \pm S.H. olarak ölçülen pH sütununda belirtildi.

Deneyle sırasında 1.9 mM konsantrasyonunda NaHCO₃ içeren Tyrod çözeltisi ile dengelenme periyodunun ardından, ortam pH'sı yukarıda belirtilen

konsantrasyonlarda NaHCO₃ içeren Tyrod çözeltisi ile değiştirildi ve 15 dakikalık bekleme periyodunun ardından değişik agonistler ile doz yanıt eğrileri alındı.

3.3. Çalışma Grupları

Her bir grupta 6'şar denekten oluşan dört grup oluşturuldu. Gruplar ortam pH'ları 7.4, 7.6, 7.8 ve 8.0 olacak şekilde ayrıldı. Sıçanlar işlemden 12 saat önce aç bırakıldı. Operasyonlar steril olmayan ancak temiz ve lokal asepsi-antisepsi koşullarının sağlandığı bir ortamda gerçekleştirildi. Tüm denekler işlem öncesi tartılıp ve ağırlıkları kaydedildi. Anestezi amacıyla 50 mg/kg Tiopental (Pental, İ. E. Ulagay, İstanbul) intraperitoneal olarak uygulandı. Orta hat insizyonu kullanılarak laparotomi yapıldı. Özofaguslar mideden izole edilerek gastroözofageal bileşkeyi de içine alacak şekilde eksize edildi. Doku örnekleri elde edildikten sonra sıçanlar abdominal aortadan kanatılarak sakrifiye edildi.

3.4. Organ Banyosu İnceleme Metodu

Çıkarılan distal özofagus ve GÖB etraf dokulardan izole edildikten sonra organ banyosuna asıldı. Organ banyosu her bir grup için farklı pH'larda hazırlandı. Birinci grup aynı zamanda fizyolojik pH olan pH 7.4 olarak oluşturuldu. Dokular asıldıktan sonra kolinerjik bir ajan olan Karbakol (Sigma Aldrich, İstanbul) düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona doğru artan miktarlar (10^{-3} - 10^{-8} M) verilerek kasılma sonuçları değerlendirildi. Maksimum kasılma düzeylerine bakıldıktan sonra gevşeme yanıtlarını elde etmek için ortama yine artan konsantrasyonda adrenerjik bir ajan olan İzoproterenol (Sigma Aldrich, İstanbul) (10^{-3} - 10^{-8} M) verildi. İzoproterenol ile gevşeme yanıtları alındıktan sonra voltaj bağımlı Ca kanalları aracılığı ile kasılma yanıtı oluşturan KCl (Biyofarma, İstanbul) (10-160 Mm) verilip kontraksiyon yanıtları elde edildi. Elde edilen yanıtlar Power Lab Data Accusation (AD Instruments) sistemi ile analiz edildi.

3.5. İstatistiksel Çalışma Metodu

İstatistiksel değerlendirmede Graph Pad Prism_5 programı kullanıldı. Farklı pH'lardaki kasılma ve gevşeme yanıtlarını değerlendirirken nonparametrik Kruskall-Wallis varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılığın olduğu durumlarda ise Kruskall-Wallis varyans analizinin ardından post hoc Dunn testi uygulandı. Analizde 0.05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

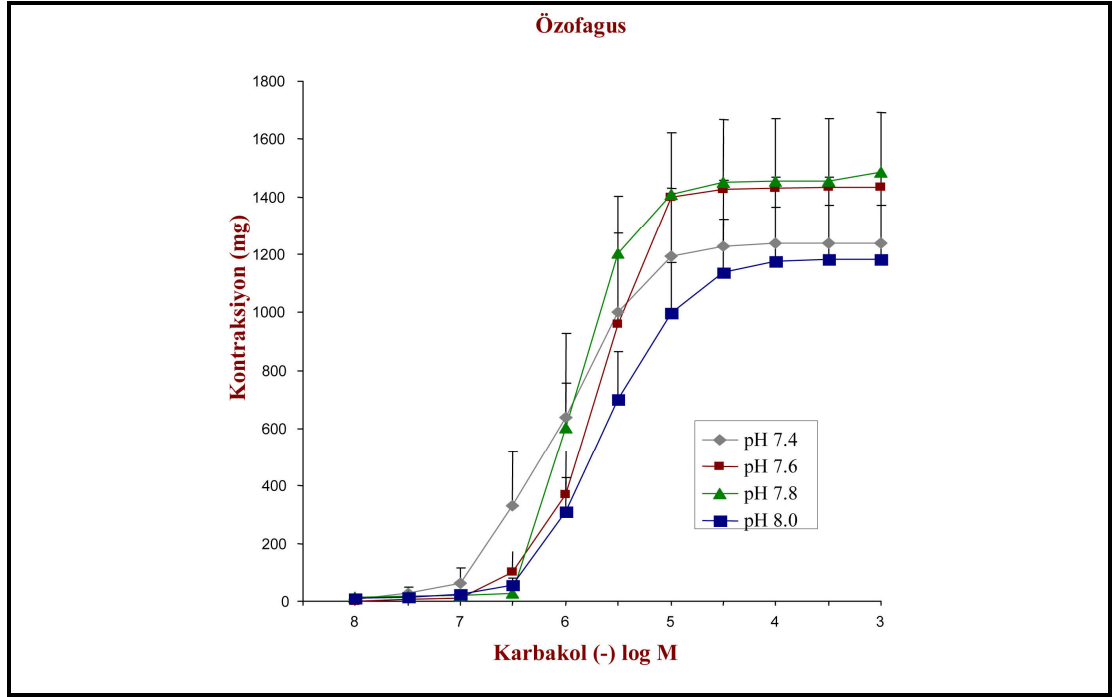
3.6. Etik

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır (30.05.2008/08/04).

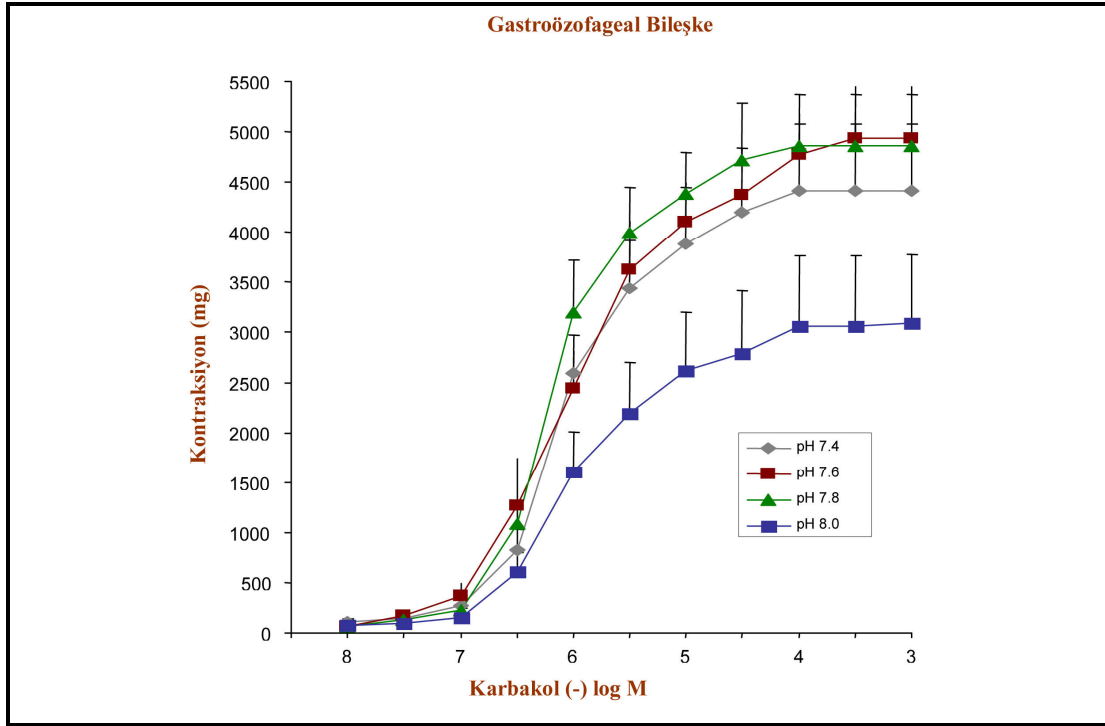
BULGULAR

Farklı alkali ortamlarda özofagus ve GÖB düz kaslarının kasılma ve gevşeme yanıtları elde edilmiş ve elde edilen yanıtlar istatistiksel analiz yöntemleri ile karşılaştırılmıştır.

Karbakol ile distal özofagus ve GÖB'deki kontraksiyon yanıtları sırasıyla Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de görülmektedir. Karbakol ile elde edilen kasılma yanıtları incelendiğinde özellikle GÖB'nin kasılma yanıtlarının pH 8'de azaldığı tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark her iki segmentte de bulunamamıştır ($p>0.05$) (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).

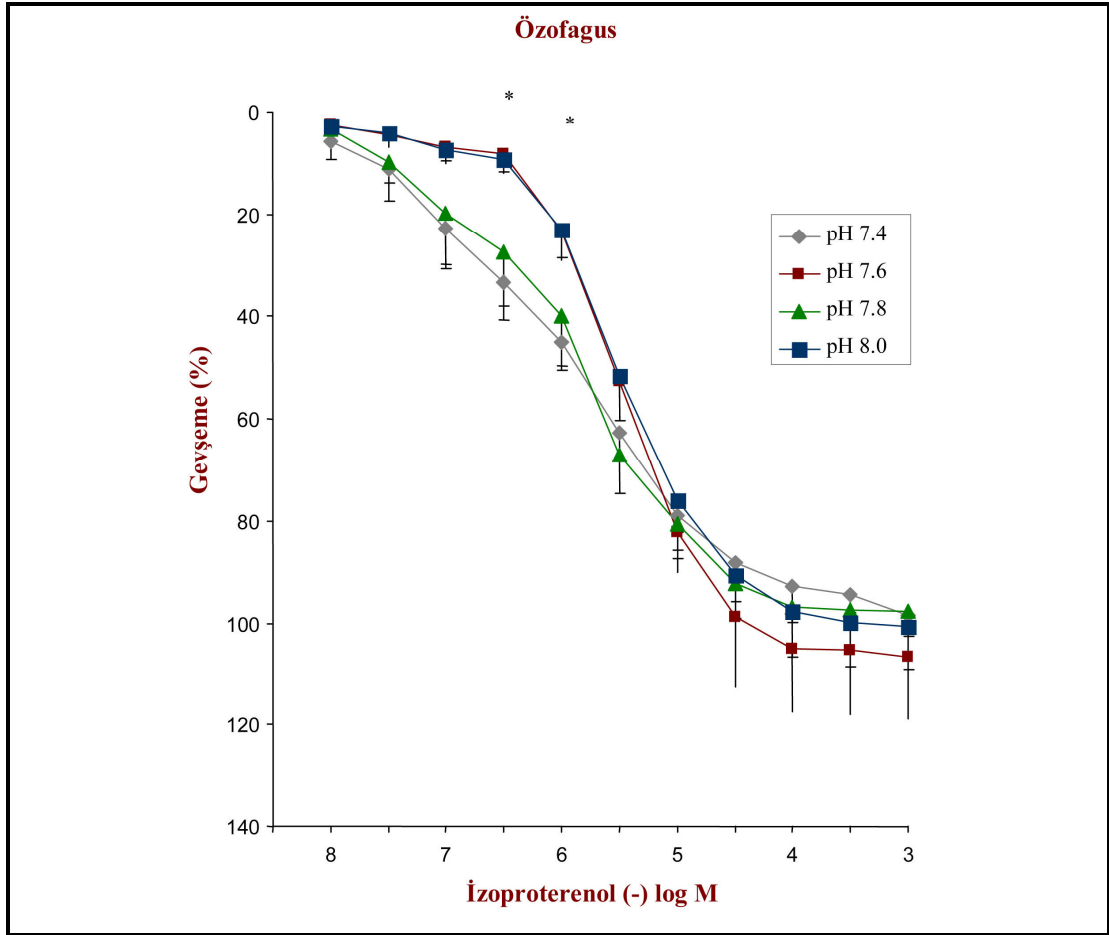


Şekil 4.1. Distal özofagus segmentlerinin farklı pH'larda elde edilmiş kümülatif Karbakol (10^{-3} - 10^{-8} M) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar her konsantrasyon için ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

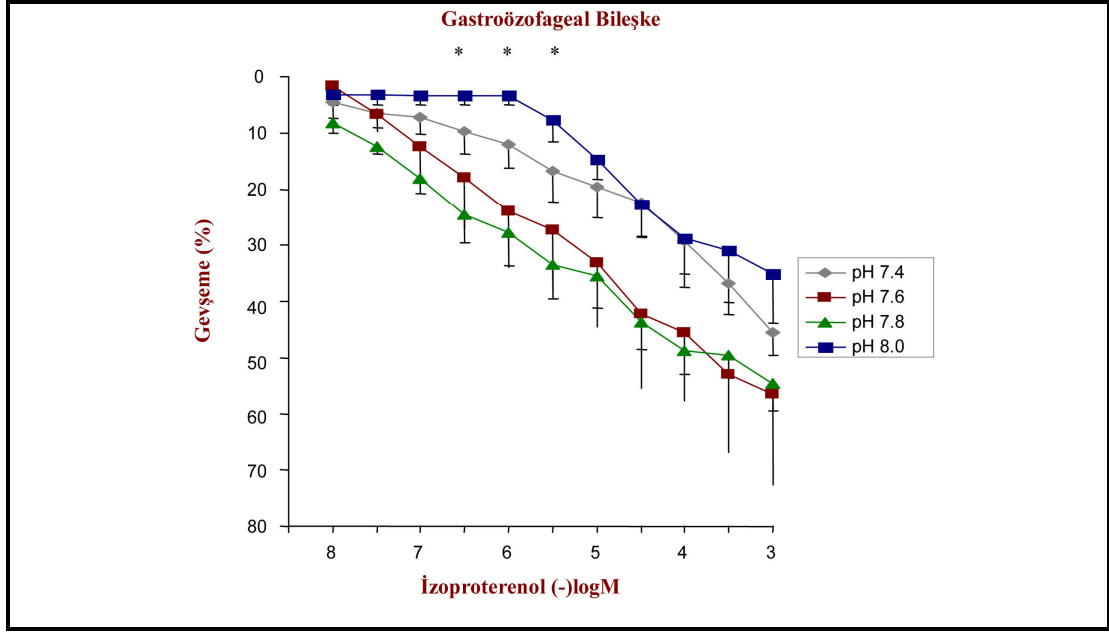


Şekil 4.2. GÖB'nin farklı pH'larda elde edilmiş olan kümülatif Karbakol (10^{-3} - 10^{-8} M) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar her konsantrasyon için ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

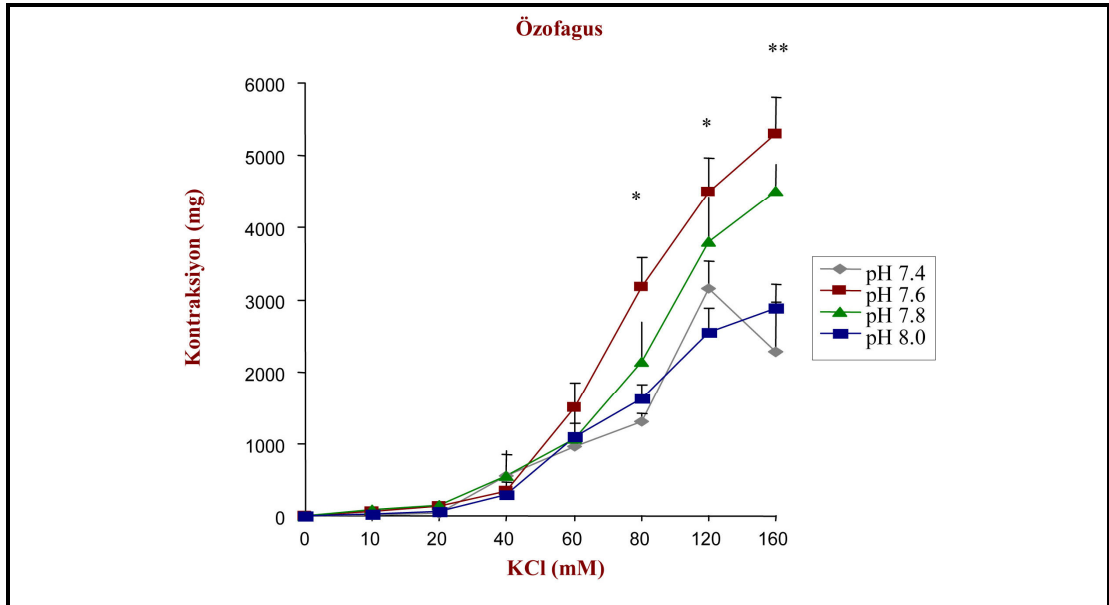
Karbakol ile kasılma yanıtları elde edildikten sonra ortama adrenerjik agonist olarak İzoproterenol verilerek gevşeme yanıtları elde edilmiştir. İzoproterenol'un distal özofageal segmentte ve GÖB'de oluşturduğu gevşeme yanıtları sırasıyla Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir. Gevşeme yanıtları incelendiğinde pH 8 olan grupta bazı konsantrasyonlarda hem distal özofageal segmentte hemde GÖB'de gevşeme yanıtlarında belirgin azalma olmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4). Anlamlı farkın olduğu konsantrasyonlar şekilde yıldız (*) işareti ile belirtilmiştir.



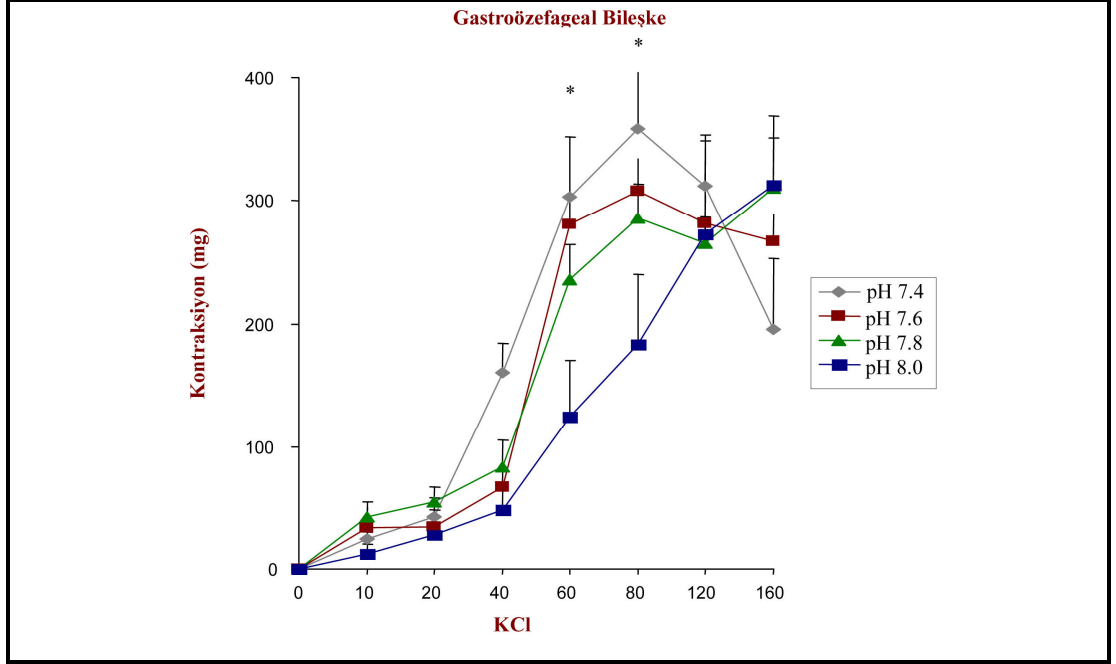
Şekil 4.3. Distal özofagus segmentlerinin farklı pH'larda elde edilmiş olan kümülatif İzoproterenol (10^{-3} - 10^{-8} M) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar her konsantrasyon için ortalama \pm SH olarak verilmiştir (* p < 0.05).



Şekil 4.4. GÖB'ün farklı pH'larda elde edilmiş olan kümülatif izoproterenol (10^{-3} - 10^{-8} M) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar her konsantrasyon için ortalama \pm SH olarak verilmiştir (* $p < 0.05$).



Şekil 4.5. Distal özofagus segmentlerinin farklı pH'larda elde edilmiş olan kümülatif KCl (10-160 mM) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar her konsantrasyon için ortalama \pm SH olarak verilmiştir (* $p < 0.05$) (** $p < 0.01$).



Şekil 4.6. GÖB'ün farklı pH'larda elde edilmiş olan kümülatif KCl (10-160 mM) doz yanıt eğrileri. Yanıtlar her konsantrasyon için ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

Gevşeme yanıtları değerlendirildikten sonra Ca bağımlı kanallar ile etki eden özofagus düz kasları kasılmaya neden olan KCl ortama eklenerek KCl'e ait kasılma yanıtları incelenmiştir. Distal özofagus segmentinde ve GÖB'de ki KCl yanıtları sırasıyla Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da izlenmektedir. Farklı alkali ortamlardaki KCl yanıtları karşılaştırıldığında, ortam pH'sının 7.4 olduğu grupta distal özofagusta kasılma yanıtlarında diğer gruplara oranla belirgin artış gözlenmektedir ($p < 0.05$) (Şekil 4.5). Bununla birlikte KCl ile elde edilen yanıtların ortalama pH'sının 8,0 olduğu grupta diğer gruplara göre GÖB'deki kasılma yanıtlarının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 4.6). Hangi KCl düzeylerinde anlamlı farkların olduğu şekillerde yıldız (*) ile belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Gastroözofageal reflü sırasında özofagusa ulaşan mide içeriği özofagusun peristaltik hareketleri ile temizlenmektedir. Bu nedenle özofageal klerens GÖR'deki en önemli defans mekanizmalarından biridir (3,4). GÖR'de asit ve alkali içeriğin özofagus mukozasında yaptığı hasar özofajitle sonuçlanmaktadır (4).

Reflüye bağlı özofajit tablosu özofagus peristaltizmini bozmakta ve buna bağlı özofageal klerensi olumsuz etkilemektedir. Özofageal klerensin bozulması da özofagusun reflü içeriğine maruziyetini arttırmakta ve özofagus mukozasını zedeleyen kısır bir döngünün oluşumuna neden olmaktadır. GÖRH'ndaki motor bozuklukların patofizyolojisinde asit ve/veya alkali reflüye bağlı gelişen özofajit sorumlu tutulmaktadır (4). GÖR ile ilgili yapılan çalışmalar sıklıkla asit reflü ve onun oluşturduğu etkileri araştırmaya yönelik olmakla birlikte, alkali reflünün de özofagusa kalıcı hasar oluşturarak GÖRH'na neden olduğu bilinmektedir (5).

Alkali reflü özofagusta asit reflüye benzer şekilde inflamatuvar yanıtın oluşmasına, klinik ve histopatolojik özofajit tablosunun oluşmasına neden olmaktadır (4). Alkali içeriğin özofagusta oluşturduğu uzamış etki özofagus mukozasında hasarlanmaya neden olmakta ve buna bağlı olarak değişik derecelerde özofageal peristaltizm bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

GÖR'deki motor fonksiyon bozuklukları çeşitli manometrik çalışmalar ile ortaya konulmuş ancak ortaya çıkan motilite bozukluklarının fizyopatolojisi konusunda net bir sonuca ulaşılamamıştır. Yapılan klinik çalışmalar GÖR sırasında peristaltik aktivitede azalma ve non-propulsif kontraksiyonlarda artma olduğunu, düzensiz özofagus kontraksiyonları ile peristaltizmin bozulduğunu ortaya koymaktadır (4). Reflüye bağlı motor disfonksiyonun reflü süresi ve reflü içeriği ile ilişkisi ortaya koyulmaya çalışılmış ve uzun süreli reflülerin özofajit gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu ancak reflü süresi ile motor disfonksiyonun arasında olumlu ya da olumsuz bir ilişki varlığı gösterilememiştir. GÖR'deki özofagus peristaltizm bozukluklarını aydınlatmak üzere ileri sürülen teoriler asit reflüye bağlı gelişen özofajit ve inflamasyonun vagal yolla düzenlenen nöronal iletimi olumsuz şekilde etkilediği ve peristaltik aktiviteyi bozduğu yönündedir (26).

Özofagus düz kasının hem primer peristaltizmde hem de kontrol dışı olan ardışık peristaltik kasılmalarında santral sinir sistemi rol oynamaktadır. Bununla birlikte peristaltizm santral sinir sisteminden bağımsız olarak da gelişebilmektedir. Bu da nöromüsküler mekanizmalarla intrensek olarak özofagus duvarındaki peristaltik dalgaların oluşmasında önemli yer tutmaktadır (25). Özofagus hem sempatik hem de parasempatik sinirlerle inerve edilmektedir. Parasempatik inervasyonunu vagus üzerinden yapmaktadır (26). Bu sinirler myelinize sinirlerdir ve kolin asetil transferaz ve kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) içerirler (26). Direkt olarak düz kas fibrilleri üzerinde motor etki gösterirler. Motor uyarıda ana uyarıcı nörotransmitter asetilkolindir (26). Etkisini nikotinik kolinerjik reseptörler üzerinden gösterir.

Özofagus boyunca yer alan düz kaslar, özofagusun peristaltik aktivitesinden sorumludur. Özofagus düz kas aktivitesi hem santral hem de periferik mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Vagal sinir lifleri nitroerjik ve kolinerjik nöronları inerve ederek özofagus peristaltizmini düzenler. Kolinerjik sistem özofagus düz kas liflerinde depolarizasyon ile kontraksiyon oluşumunu sağlamaktadır (66). Kolinerjik sistem kontraksiyon etkisini reseptör aracılığı ile düz kaslardaki Ca kanallarından hücre içine Ca girişini sağlamak ve depolarizasyon oluşturmak yoluyla göstermektedir (67). KCl ise voltaj bağımlı Ca kanallarına etki etmek üzere reseptör aracısız düz kas kontraksiyonunu sağlamaktadır (67). Tuğtepe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik reflü özofajit modeli oluşturulan sıçanlarda özofagusun reseptör bağımlı ve reseptör bağımsız düz kas aktivitesinde belirgin azalma olmaktadır (68). Tuğay ve arkadaşları da sıçanlarda oluşturulan özofajitin düz kas aktivitesindeki oluşturduğu değişiklikleri *in vitro* bir çalışma ile desteklemişlerdir (4). Bunun yanı sıra alkali ve asid-alkali karışımı reflü modelleri ile yapılan çalışmalarda asit reflüye benzer özofagus düz kas aktivite bozuklukları olduğu da gösterilmiştir (3). Tüm bu çalışmalar reflü özofajiti oluşturulan deneylerden elde edilmiş özofagus düz kaslarında yapılmıştır. Özofajit modellerinde ortaya çıkan kontraksiyon bozuklukları özofajite bağlı gelişen vagal sinir zedelenmesine bağlanmakta, dolayısıyla reseptör bağımlı kontraksiyon bozukluklarını ortaya koymaktadır. Oysa ki düz kas içine Ca girişine etki eden birçok başka çevresel etmen bulunmaktadır. Bunlar arasında ortam ısısı, oksijenasyonu ve

en önemlisi ortam pH'sı yer almaktadır. Bu durumda reflü sırasında ortaya çıkan ortam pH değişikliklerinin özofagus düz kas aktivitesini hücre içine Ca girişini değiştirerek etkilemesi beklenmektedir. Nitekim, Soyer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fare özofagus düz kas kontraksiyon yanıtlarının düşük ortam pH'larında belirgin azaldığını ortaya koymuşlardır (6). Aynı çalışmada düşük pH'larda düz kas gevşemesinde de artma olduğu izlenmektedir. Yapılan çalışmalar asidik ortamların reseptör bağlanmasını bozduğunu, membranlar arası Ca taşınmasını engellediğini ve düz kaslardaki hücre içi Ca dağılımını olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır (67,69). Soyer ve arkadaşları özofagus düz kaslarının asit ortamdaki gevşeme yanıtlarındaki artışı önceki çalışmalarını da göze alarak asit ortamda ortaya çıkan bozulmuş β reseptör aktivitesine bağlamaktadırlar (6). Asit reflüyle ilgili yapılan çalışmaların yaygınlığına karşın alkali reflü ve alkali ortamın özofagusun düz kas aktivitesine olan etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada alkali ortamın özofagus düz kas aktivitesine olan etkisini değerlendirmek üzere *in vitro* bir çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada özofagus düz kaslarının kontraksiyon aktivitesi kolinerjik etki eden Karbakol ve voltaj bağımlı Ca kanalları ile kasılmayı sağlayan KCl'nin ortamdaki farklı alkali pH'lardaki yanıtları incelenmiştir. Ayrıca, alkali ortamın özofagus düz kasının gevşeme yanıtlarına olan etkisi bir adrenerjik agonist olan izoproterenol ile de değerlendirilmiştir. Karbakol ile elde edilen kontraksiyon yanıtlarında değişik orandaki alkali pH'larda farklılık gözlenmemiştir. Buna karşın Ca kanalları ile düz kas kontraksiyonu sağlayan KCl yanıtlarında, özellikle pH 7.4'de belirgin artma olmaktadır. Buna karşın pH'nın 8 olduğu grupta kontraksiyon yanıtlarında belirgin azalma olmaktadır. pH 7.4'de kontraksiyon yanıtının en yüksek düzeyde olması beklenen bir sonuçtur. Yapılan çalışmada intrasellüler alkalozun artmasının Ca'un hücre içine girişini azalttığını ve hücre membran potansiyelini etkilediğini göstermektedir (67). Bizim çalışmamızda da pH'nın 7.6 ve 7.8 olduğu gruplarda gözlenen kontraksiyon yanıtlarındaki azalma bu pH'larda intrasellüler alkalozun gelişmiş olabileceğini ve hücre içine giren Ca'un azalması ile düz kas depolarizasyonunun bozulabileceği düşüncesini ortaya koymaktadır.

Çocuklarda reflünün sıklıkla aralıklı özofagus gevşemeleri sırasında ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle özofagus gevşeme özelliklerinin incelenmesi reflüde meydana gelen motor değişikliklerin irdelenmesi bakımından önemlidir.

İzoproterenolle elde edilen gevşeme yanıtları incelendiğinde pH'nın 7,6 ve 7,8 olduğu alkali ortamlarda gevşeme yanıtlarında belirgin azalma olmaktadır. Domuzlarda yapılan çalışmada alkali ortamın pulmoner damarların düz kaslarında gevşemeye neden olduğu ortaya konulmuştur (71). Bu nedenle yenidoğanda pulmoner hipertansiyon tedavisinde alkalozdan faydalanılmaktadır (72). Her ne kadar alkalozun damar düz kaslarındaki gevşetici etkisinin mekanizması ve mediyatörleri bilinmese de bu etkinin NO-sGMP yolağı üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (71).

Tüm bu sonuçlar incelendiğinde alkali ortamın özofagus düz kaslarında Ca bağımlı kontraksiyonlarda azalmaya ve adrenerjik yanıtlarda artmaya ve düz kaslarda gevşemeye neden olduğu gözlenmektedir. Ortam pH'sının alkali yönde değişmesi ile birlikte artan düz kas gevşemesinin reflü sıklığını arttıracak ve kontraksiyondaki bozukluğunda artmış reflü ataklarının temizlenmesini güçleştirerek kısır bir döngünün ortaya çıkmasına neden olacağı düşünülmektedir. Bütün bu düz kas aktivite değişiklikleri alkali ortamın reflüye bağlı özofagus motor fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini desteklemektedir.

SONUÇLAR

1. Karbakol ile elde edilen kasılma yanıtlarında özofagus segmentlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Alkali ortam özofagus düz kas hücrelerinin kolinerjik yanıtına etki etmemektedir.
2. Düz kaslarda Ca kanalları aracılığı ile kontraksiyon sağlayan KCl, ortam pH'sının alkali yönde olduğu durumlarda kontraksiyon yanıtlarında azalmaya neden olmaktadır.
3. Ortam pH'sının 7.6 ve 7.8'e kadar yükseldiği durumlarda KCl ile elde edilen kontraksiyon yanıtlarında azalma olmaktadır.
4. Hem distal özofagus hem de gastroözofageal bileşkedeki düz kas hücrelerinde ortam pH'sının 7.6 ve 7.8 olması İzoproterenol ile elde edilen gevşeme yanıtlarında belirgin artmaya ancak ortam pH'sı 8 olduğunda ise gevşeme yanıtlarında azalmaya neden olmaktadır.
5. Sıçan özofagusunda alkali ortamlarda elde edilen düz kas gevşeme yanıtlarında belirgin artış olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Khalaf MN, Porat R, Brodsky NL, Bhandari V. Clinical correlations in infants in the neonatal intensive care unit with varying severity of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(1): 45-49.
2. Boix-Ochoa J, Cannals J. Maturation of the Lower esophagus. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 749-756.
3. Boix-Ochoa J. Gastroesophageal reflux. Welch KJ, Randolph JG, O'Neill JA. *Pediatric Surgery*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986: pp.712-720.
4. Tugay M, Yıldız F, Utkan T ve ark. Esophagitis impairs esophageal smooth muscle activity in the rat model: an in vitro study. *Dig Dis Sci* 2003; 48(11): 2147-2152.
5. Washington N, Spensley PJ, Smith CA ve ark. Dual pH probe monitoring versus single pH probe monitoring in infants on milk feeds: the impact on diagnosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 309-312.
6. Soyer T, Aktuna Z, Somuncu S ve ark. In vitro sensitivity of mouse esophagus to agonists in different pH medium values. *J Pediatr Surg* 2007; 42(12): 1988-1992.
7. Sadler TW. *Longman's Medical Embryology*. William's & Wilkins. 1990: pp.237-242.
8. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Surgical Anatomy and Technique*. Springer 1995: pp.233-248.
9. Fyke FE, Code OF, Schlegel JF ve ark. The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. *Gastroenterology* 1956; 86: 135-150.
10. Vandenplas Y: A proposition for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children: A report from a working group on gastroesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr* 152: 704, 1993.
11. Liebermann-Meffert D, Allgower M, Schmid P, Blum AL. Muscular equivalent of the Lower Esophageal Sphincter. *Gastroenterology* 1979; 76(1): 31-38.
12. Beasley SW. Influence of anatomy and physiology on the management of esophageal atresia. *Prog Pediatr Surg* 1991; 53-61.

13. Petersson GB, Bombeck CT and Nyhus LM. The lower esophageal sphincter: Mechanisms of opening and closure. *Surgery* 1980; 88: 307-314.
14. Boix-Ochoa J, Rowe MI. Gastroesophageal Reflux. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL. *Pediatric Surgery*, Mosby, St. Louis, 1998: pp. 107-1028.
15. Mittal RK, Balaban HP. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997; 336: 924-932.
16. Moroz SP, Espinoza J, Cumming WA, Diamant NE. Lower esophageal sphincter function in children with and without gastric reflux. *Gastroenterology* 1997; 71: 236-241.
17. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH ve ark. SO Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65: 256-267.
18. Sondheimer JM. Gastroesophageal reflux: Update on pathogenesis and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35(1): 103-116.
19. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW. Gastric distention: A mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985; 89: 779.
20. Holloway RH, Wyman JB, Dent J. Failure of transient lower esophageal sphincter relaxation in response to gastric distention in patients with achalasia: Evidence for neural mediation of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Gut* 1989; 30: 762-767.
21. Dent J, Holloway RH, Toouli J ve ark. Mechanisms of Power esophageal incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1998; 29: 1020-1028.
22. Mittal RK, MacCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 593.
23. Dodds WJ, Dent J, Hogan JW ve ark. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547.
24. Goyal RK, Paterson WG. Esophageal motility. In: Wood JD. *Handbook of Physiology: The Gastrointestinal System*. Washington D.C., American Physiological Society, 1989: 865-908.

25. Goyal RK, Sivarao DV. Functional anatomy and physiology of swallowing and esophageal motility. In: Castrell DO, Richter JE. *The Esophagus*, 3rd edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 1-31.
26. Clouse RE, Diamant NE. Esophageal motor and sensory function and motor disorders of the esophagus. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 7th edition, vol. 1. Philadelphia, WB Saunders, 2002: 561-598.
27. Christensen J, Fang S, Rick GA. NADPH-diaphorase-positive nerve fibers in smooth muscle layers of oposum esophagus: gradients in density. *J Auton Nerv Syst* 1995; 52(2-3): 99-105.
28. Morikawa S, Komuro T. Distribution of myenteric NO neurons along the guinea-pig esophagus. *J Auton Nerv Syst* 1998; 74(2-3): 91.
29. Vittoria A, Costagliola A, Carrese E, Mayer B, Cecio A. Nitric oxide-containing neurons in the bovine gut, with special reference to their relationship with VIP and galanin *Arch Histol Cytol* 2000; 63(4): 357-368.
30. Morikawa S, Komuro T. Distribution of myenteric NO neurons along the guinea-pig esophagus *J Auton Nerv Syst* 1998; 74(2-3): 91-99.
31. Hannibal J, Ekblad E, Mulder H, Sundler F, Fahrenkrug J. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the gastrointestinal tract of the rat: distribution and effects of capsaicin or denervation. *J Physiol* 1998; 291(1): 65-79.
32. Singaram C, Sengupta A, Sweet MA, Sugarbaker DJ, Goyal RK. Nitrinergic and peptidergic innervation of the human esophagus. *Gut* 1994; 35(12): 1690-1696.
33. Singaram C, Sengupta A, Sugarbaker DJ, Goyal RK. Peptidergic innervation of the human esophageal smooth muscle. *Gastroenterology* 1991; 101(5): 1256-1263.
34. Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 10. Baskı, Hacettepe Taş, 2002.
35. Bertram G. *Katzung. Basic & Clinical Pharmacology*, 7th edition, Appleton & Lange, 1998.

36. Balistreri WF and Farrell MD. Gastroesophageal reflux in infants. *N Engl J Med* 1983; 309: 790-792.
37. Boix-Ochoa J, Marhuenda C. Gastroesophageal Reflux. In: Ashcraft KW. *Pediatric Surgery*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, Third Edition, 2000: pp. 370-389.
38. Khalbuss WE, Marousis CG, Subramanyam M, Orlando RC. Effect of HCl on transmembrane potentials and intracellular pH in rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1995; 108: 662-672.
39. Safaie-Shirazi S. Effect of pepsin on ionic permeability of canine esophageal mucosa. *J Surg Res* 1977; 22: 5-8.
40. Kivilaakso E, Fromm D, Silen W. Effect of bile salts and related compounds on isolated esophageal mucosa. *Surgery* 1980; 87: 280-285.
41. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. *Surgery* 1982; 92: 276-284.
42. Guillem PG. How to make a Barrett Esophagus: Pathophysiology of Columnar Metaplasia of the Esophagus. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 415-424.
43. Goodwin B, Gauthier KC, Umetani M ve ark. Identification of bile acid precursors as endogenous ligands for the nuclear xenobiotic pregnane X receptor. *Proceeding of National Academy of Science of the United States of America* 2003; 100: 223-228.
44. Sleisenger M, Friedman LS ve ark. *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders, New York, 2002: s:551-671.
45. Orlando RC. Current understanding of the mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 2006: 66.
46. Fass R, Wong WM. Gastroesophageal reflux disease. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Eds: Weinstein W, Hawkey CJ, Bosch J. Elsevier-Mosby, Spain, 2005: pp. 157-178.
47. Richter JE, Brandt LJ. *Clinical Practice of Gastroenterology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999: pp. 131-140.
48. Yamada T. *Text book of Gastroenterology*. J.B. Lippincott Company. 2nd edition, 1995: 1214-1242.

49. Tsou UM, Bishop PR. Gastroesophageal reflux in children. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31(3): 419-431.
50. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalance of symptoms of gastresophageal reflux during infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 51(6): 569-572.
51. Wyllie R, Hyams JS. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. W.B. Saunders Company. 2nd edition, 1999: 164-187.
52. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS ve ark. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(2): S1-31.
53. Giannoni C, Sulek M, Friedman EM, Duncan NO. Gastroesophageal reflux association with laryngomalacia: a prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 43: 11-20.
54. Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S, Bensoussan A. The otorhinolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: When is a pH study indicated? *J Pediatr Surg* 1999; 34(7): 1053-1056.
55. Spitz L, Coran AG. *Operative Surgery for Pediatric Surgery*. Chapman & Hall Medical, London, 1995: 265-273.
56. Ashcraft KW, Holder TM. *Pediatric Esophageal Surgery*. Grune and Stratton, Orlando, 1986: pp. 53-72.
57. Belloli G, Campobasso P, Cappellari F. Treatment of gastroesophageal reflux and hiatal hernia by Boerema anterior gastropexy. *J Pediatr Surg* 1994; 9: 41-46.
58. Turnage RH, Oldham KT, Coran AG, Blane CE. Late results of fundoplication for gastroesophageal reflux in infants and children. *Surgery* 1989; 105: 457-464.
59. Subramaniam R, Dickson AP. Long term outcome of Boix-Ochoa and Nissen fundoplication in normal and neurologically impaired children. *J Pediatr Surg* 2000; 35(8): 1214-1216.
60. Tomas-Ridocci M, Paris F, Carbonell-Antoli C ve ark.. Total fundoplication with or without gastropasty for gastroesophageal reflux: comparative study. *Ann Thorac Surg* 1985; 39(6): 508-511.

61. Thal AP. A unified approach to surgical problems of the esophagogastric junction. *Ann Surg* 1968; 168: 542-549.
62. Spitz L, Coran AG. *Operative Surgery for Pediatric Surgery*. Chapman & Hall Medical, London 1995: 274-278.
63. Cohen Z, Fishmen S, Yulevich A. Nissen fundoplication and Boix-Ochoa antireflux procedure: comparison between two surgical techniques in the treatment of gastroesophageal reflux in children. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9: 289-293.
64. Weber TR. Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux in childhood. *Arch Surg* 1999; 134: 717-721.
65. Cameron BH, Cochran WJ, McGill CW. Uncut Collis-Nissen fundoplication: Results for 79 consecutively treated high risk children. *J Pediatr Surg* 1997; 32(6): 887-891.
66. Wang Q, Akrabali HI, Hatakeyama N. Caffeine and carbachol induced Cl^- and calcium currents in single opossum esophageal circular muscle cells. *Am J Physiol* 1996; 271: 1725-1734.
67. Cao W, Chen Q, Shon UD. Ca^{+2} -induced contraction of cat esophageal circular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 2001; 280: 980-992.
68. Tuğtepe H, Tugay M, Bozkurt S ve ark. Esophageal smooth muscle reactivity is impaired in chronic reflux esophagitis by both receptor and nonreceptor mediated mechanisms. *J Pediatr Surg* 2007; 42(4): 641-646.
69. March JD, Margolis TI, Kim D. Mechanism of diminished contractile response to catecholamines during acidosis. *Am J Physiol* 1998; 254: 20-27.
70. Wakabayashi I, Groschner K. Divergent effects of extracellular and intracellular alkalosis on Ca^{2+} entry pathways in vascular endothelial cells. *J Biochem* 1997; 323: 567-573.
71. Ted R, Halla M, Jane A ve ark. Mediators of alkalosis-induced relaxation of pulmonary veins. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: 968-973.
72. Baffa JM and Gordon JB. Pathophysiology, diagnosis and management of pulmonary hypertension in infants and children. *J Intensive Care Med* 1996; 11: 90-107.