

Özofagus Varislerinin Endoskopik Skleroterapisi Gastroözofageal Reflüyü Arttırır

Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU, Dr. Göngör BOZTAŞ, Dr. Zeynel Mungan,
Dr. Sadakat ÖZDİL, Dr. Işık ADALET, Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU, Dr. Fatih BEŞİŞİK,
Dr. Oktay YEĞİNSU, Dr. Nurten EROL, Dr. Atilla ÖKTEN, Dr. Rauf SEZER

Özet: Özofagus varislerinin endoskopik skleroterapi (ES)'si, özofagusun motilitesini bozabilir. Bu çalışmanın amacı, ES'nin gastroözofageal reflü (GÖR) ve özofagus transit zamanı üzerine olan etkilerini değerlendirmektir. Çalışmaya, özofagus varis kanaması geçirmiş karaciğer sirozlu (3 Child A, 4 Child B ve 3 Child C) 10 hasta (9 erkek, yaş ort.: 50.2 ± 13.7 yıl) dahil edildi. ES, %2'lik sodyum tetradesil sülfatın "intra" ve "paravariseal" enjeksiyonları ile yapıldı. özofagus varisleri oblitere oluncaya kadar ortalama 4.9 ± 0.7 seansta 39.2 ± 9.3 ml sklerozan madde kullanıldı. Tüm hastalarda, ES başlamadan önce ve özofagus varisleri oblitere olduktan 3-4 hafta sonra 24 saatlik özofagus pH kaydı ve özofagus sintigrafisi yapıldı. ES sırasında altı vakada özofagus ülserleri, bunlardan birinde özofagus striktürü meydana geldi. ES'den sonra ortalama total reflü sayısı, uzun süreli reflü sayısı, total reflü zamanının yüzdesi anlamlı derecede artmış, özofageal pH ise azalmış olarak tesbit edildi. Ortalama özofagus transit zamanının da 9.1 ± 1.9 'dan 11.8 ± 3.8 saniyeye uzadığı ($p < 0.05$) saptandı. Bulgularımız, ES'nin GÖR'ü arttırdığını ve özofageal klirensi geciktirdiğini göstermektedir.

Summary: ENDOSCOPIC SCLEROTHERAPY OF ESOPHAGEAL VARICES INCREASES GASTROESOPHAGEAL REFLUX

Endoscopic sclerotherapy (ES) of esophageal varices may impair normal esophageal motility. The aim of this study was to investigate the effects of ES on gastroesophageal reflux (GER) and esophageal transit time. Ten patients (nine men, mean age: 50.2 ± 13.7 yr.) with liver cirrhosis (three in Child A, four in Child B and three in Child C) who had episodes of variceal bleeding were included in the study. ES was performed by intraor paravariceal injections with sodium tetradecyl sulfate 2%. Variceal obliteration was achieved in a mean of 4.9 ± 0.7 sessions and 39.2 ± 9.3 ml sclerosant solutions. In all patients, 24-hour esophageal pH monitoring and esophageal scintiscanning were performed before treatment and three or four weeks after variceal obliteration. Esophageal ulcers occurred in six patients during ES, and esophageal stricture in one of these patients. After ES, total number of reflux episodes, number of long reflux episodes and percentage time with esophageal pH less than 4 were significantly increased, and mean esophageal pH was decreased. Mean esophageal transit time was significantly ($p < 0.05$) longer after sclerotherapy (from 9.1 ± 1.9 to 11.8 ± 3.8 seconds). Our results indicate that ES was increased GER, and impaired esophageal clearance.

Anahtar kelimeler: Endoskopik skleroterapi, gastroözofageal reflü.

Key words: Endoscopic sclerotherapy, gastroesophageal reflux.

Özofagus varislerinin ES'si, akut özofagus varis kanamalarında %90'ın üzerinde bir başarıyla kanamayı durdurmakta; özofagus varis kanaması geçirmiş hastalarda da, yeniden ka-

nama ihtimalini anlamlı derecede azaltmaktadır(1-3). Bu nedenle ES, son zamanlarda hem akut özofagus varis kanamalarının acil tedavisinde, hem de daha önceden varis kanaması geçiren değişik etiyolojilere bağlı portal hipertansiyonlu hastalarda kanamanın tekrarlamasını önlemek için elektif şartlarda, yaygın bir şekil-

Tablo I: Endoskopik skleroterapiden önce ve sonraki özofageal pH metre ve sintigrafi bulguları.

	ÖNCE	SONRA	P
Total reflü sayısı	86 ± 97	216 ± 12	<0.05
Uzun süreli ref. say.	49 ± 6	134 ± 9	<0.001
% pH<4	6 ± 6	276 ± 72	<0.05
Ort. Özofagus pH	58 ± 1	42 ± 24	<0.01
Patolojik reflü(%)	%30	%60	12
Özofagus transit z. (sn)	91 ± 19	118 ± 38	<0.05

de uygulanmaktadır. Acil şartlarda yapıldığında biraz daha fazla olmak üzere ES, özofagus ülserleri, striktür, disfaji, özofagus perforasyonu, mediastenit, bakteriyemi, göğüs ağrısı, ateş, plörezi, pnömoni, portal ven trombozu gibi lokal ve sistemik çeşitli komplikasyonlara sebep olmaktadır(4). Özofagusda ülser ve striktürün meydana gelmesinde kullanılan sklerozan maddenin şimik etkisinin yanısıra, ES'nin özofagusun motor faaliyetini bozarak, GÖR'ye yol açmasının da rolü olduğu bildirilmiştir(5,6).

Bu çalışmanın amacı, başlangıçta ve özofagus varisleri oblitere edildikten sonra 24 saatlik özofagus pH kaydı ve özofagus sintigrafisi yaparak, ES'nin GÖR ve özofagus transit zamanı üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar: Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'nda geçirilmiş özofagus varis kanaması nedeniyle, Mart 1991-Haziran 1992 tarihleri arasında, kanamanın tekrarlamasını önlemek için skleroterapi programına alınması kararlaştırılan 10 karaciğer sirozlu hasta dahil edildi. Hastaların dokuzu erkek, biri kadındı; yaş ortalamaları 50.2 ± 13.7 (30-70) idi. Karaciğer sirozu vakalardan üçünde alkol, ikisinde hepatit B virusu, ikisinde hepatit B+D virusu, birinde hepatit C virusuna bağlıydı ve ikisinde kriptojenikti. Üç hasta Child A, dört hasta Child B ve üç hasta Child C evresinde idi. Tüm hastalarda, dispepsi dışında gastroözofageal herhangi bir şikayet yoktu.

Yöntem

Hastalarda, özofagus varislerinin ES'ne başlamadan önce ve ES ile varisler oblitere olduktan üç-dört hafta sonra, 24 saatlik özofagus pH kaydı ve özofagus sintigrafisi yapıldı. Özofagus striktürü gelişen bir hastada bu işlemler, endos-

kopik TTS (through-the-scope) balon dilatasyonundan iki ay sonra uygulandı. Her iki incelemeden önce, üç gün süreyle hastaların aldıkları tüm ilaçlar kesildi ve standart diyet verildi. Yirmidört saatlik özofagus pH kaydı, Gastrograph Mark III (MIC AG, İsviçre) cihazı ile yapıldı. Gece açlığını takiben sabah saat 10.00'da cihazın pH kateteri, burun yoluyla mideye kadar ilerletildi ve floroskopi altında özofagus alt ucunun beş cm üzerine çekilerek sabitleştirildi. Kayıt sırasında hastalar, normal günlük aktivitelerini ve gıda rejimlerini sürdürdüler. Asid reflüsü, özofagusdaki pH'nın dört veya altına düşmesi olarak tanımlandı(7). Elde edilen pH trasesi, aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi:

- a) Total reflü sayısı: Yirmidört saatlik kayıt süresince meydana gelen reflü epizodlarının sayısı.
- b) Uzun süreli reflü sayısı: Beş dakikayı aşan reflü epizodlarının sayısı.
- c) Total reflü zamanının yüzdesi: özofagusda pH<4 olan sürenin, toplam kayıt süresine oranı.
- d) Ortalama özofageal pH: Toplam kayıt süresince elde edilen tüm pH değerlerinin aritmetik ortalaması.
- e) Patolojik reflü: Reflü zamanının yüzdesi, hasta oturur veya ayakta pozisyonda iken %10.5, yatar pozisyonda iken > %6 ise, bu asid reflüsünün patolojik olduğu kabul edildi (8).

Özofagus sintigrafisi için, bir gece önceden aç bırakılan hasta gama kameranın altına sırtüstü yatırıldı. Bir pipet yardımı ile 10-15 ml su içerisinde 200-300 mikroküri Tc-99m-DTPA verilerek, kayıt başladığı anda sıvının tamamı bir yutumdaki içirildi. Bundan sonra 15 saniyede bir kuru yutkunması söylenerek, veriler bilgisayarda toplandı. Toplak iki dakika boyunca, her biri bir saniyelik dinamik kayıt yapıldı. Elde edilen görüntülerde, özofagus üzerinde dört ayrı ilgi alanı (ilk, orta ve alt 1/3 ile total) çizildi ve her bir bölgeden ayrı ayrı aktivitenin zamana karşı azalma eğrileri elde edildi. Bu eğriler üzerinden, özofagus transit zamanı (saniye) hesaplandı.

Endoskopik skleroterapi, özofagusun distal beş cm'lik kısmında sklerozan maddenin "intra" ve "paravariseal" enjeksiyonları ile yapıldı. Sklerozan madde olarak %2'lik sodyum tetradesil sul-

fat (%3'lük sodyum tetradesil sulfatın 1/3 oranında %50'lik dekstroza sulandırılmasından elde edilen solüsyon) kullanıldı. Varisler oblitere oluncaya kadar bir-iki haftalık aralıklarla skleroterapiye devam edildi. Tüm hastalara ortalama 4.9 ± 0.7 seans ES yapıldı ve 39.2 ± 9.3 ml (28-52 ml) sklerozan madde enjekte edildi. Skleroterapi programı süresince hastalara sukralfat ve antiasidler verildi.

İstatistik değerlendirmeler için "paired t" testi kullanıldı ve $p > 0.05$ olan sonuçlar anlamsız kabul edildi.

BULGULAR

Endoskopik skleroterapiden önce ve ES ile özofagus varisleri oblitere edildikten sonraki değerler karşılaştırıldığı zaman total reflü sayısı, uzun süreli reflü sayısı ve total reflü zamanının yüzdesinin anlamlı derecede arttığı; ortalama özofageal pH'nın ise azaldığı tesbit edildi. ES'den önce hastaların %30'unda patolojik reflü vardı, ES'den sonra patolojik reflü oranı %60'a yükselmekle birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Özofagus transit zamanı ise ES'den sonra anlamlı derecede uzamıştı (Tablo I).

Skleroterapi sırasında altı hastada yüzeyel özofagus ülserleri gelişti. Bu hastalardan birinde varislerin oblitere olduğu son ES seansını takiben striktüre kadar ilerleyen derin ülser meydana geldi. Hastanın disfajisi ortaya çıktı. Striktür, endoskopun kanalından geçirilen "Microvasive TTS balon dilatör"ü ile bir seansta, başarıyla genişletildi. Striktürlü hasta dahil özofagusda yüzeyel ülserasyonların meydana geldiği tüm vakaların, ES sonrası patolojik reflü gelişen hastalar olduğu dikkati çekti.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, ES'den sonra GÖR'nün arttığını, hastaların yarıdan fazlasında patolojik GÖR meydana geldiğini ve özofagus transit zamanının uzadığını göstermiştir. Özofagus ülserleri ve striktürün patolojik GÖR gelişen hastalarda ortaya çıkması, ES'nin yol açtığı özofageal motilite bozukluğunun, en önemli lokal komplikasyonların sebebi olduğunu düşündürmüştür.

Endoskopik skleroterapi, tekrarlanan injeksi-

yonlarla özofagus varislerini oblitere ederek, varis kanamasını durdurur ve kanamanın tekrarlamasını engeller. Ancak uzun dönemde özofagus fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir, özofageal ülser ve striktüre yol açabilir. Sklerozan maddenin enjeksiyonunu takiben, derhal şimik özofajit gelişir. Köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada, skleroterapiden hemen sonra enjeksiyon yerlerinde akut koagülasyon nekrozu ve inflamasyon meydana geldiği tesbit edilmiştir(9). Skleroterapiden sonra ölen hastaların nekropsilerinde, bir haftadan fazla yaşayanların hepsinde yaygın venöz tromboz ve mukozal ülserasyonlar saptanmıştır(10). Erken dönemde ön planda olan yüzeyel ve derin doku nekrozu, daha sonra yerini fibrozise bırakır. Fibrozis mukozadan başlayarak özofagusun duvarı boyunca derinleşir, bazı kısımlarda adele tabakasına kadar ulaşır (11). Bunun doğal sonucu, özofagus motilitesinin bozulmasıdır. Nitekim, ES'den sonra özofagus manometresinin yapıldığı çalışmalarda distal özofagusda kontraksiyon amplitüdünde azalma, kontraksiyon süresinde uzama, kontraksiyonların peristaltizmasının bozulması, multifazik ve geniş tabanlı kontraksiyonlarda artma gibi çeşitli motilite anormallikleri bulunmuştur(5,6). Reilly ve ark (5) alt özofagus sfinkter basıncında anlamlı bir değişiklik tesbit etmezlerken, araştırmacıların çoğu alt özofagus sfinkter basıncının azaldığını saptamışlardır(6,12,13).

Alt özofagus sfinkterinin tonusu ve özofagusun peristaltik hareketleri, mide asidine karşı özofagus mukozasının korunmasında çok önemlidir. Yüksek alt özofagus sfinkter tonusu GÖR'yü önler. Özofagusun peristaltik hareketleri de, özofagusa geri kaçmış asid muhtevayı tekrar mideye gönderir. ES, hem alt özofagus sfinkter basıncını azaltarak hem de özofagusun peristaltizmasını bozarak, GÖR'ye yol açabilir. Böylece şimik özofajit olarak başlayan ülserasyonlar, reflü özofajit ile daha da kötüleşerek devam edebilir ve fibrozisin ilerlemesiyle striktür meydana getirebilir (5,6,14). Çalışmamızda, hem özofagusda yüzeyel ülserasyonlar hem de striktür gelişen hastaların tümünde, ES sonrası patolojik GÖR meydana geldiğinin tesbit edilmesi, bu düşüncüyü desteklemektedir.

Teknik olarak ES, sadece "intravariseal" enjeksiyonlar veya "intra" ve "paravariseal" enjeksiyon-

ların kombinasyonu şeklinde yapılabilir. Araştırmacılar GÖR'nün meydana gelmesinden paravari-seal enjeksiyonları sorumlu tutmaktadırlar. Sadece "intravariseal" enjeksiyonların kullanıldığı çalışmalarda GÖR'de bir artış olmadığı bildirilmektedir(14,15). Bununla beraber "paravariseal" enjeksiyonlar, özofagus varislerinin yeniden meydana gelmesini önlemede daha etkilidir(16). Çalışmamızda da sklerozan madde enjeksiyonları varis içine ve dışına birlikte yapılmıştır. Striktür gelişen hastamızda kullanılan total sklerozan madde miktarının (52 ml), diğer vakalara göre en yüksek değerde olduğu dikkati çekmiştir.

Skleroterapiden sonra özofagus transit zamanını araştıran Atienza ve ark (6), total transit za-

manındaki uzamanın, alt özofagus sfinkterindeki gevşeme anormallikleri ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Araştırmamızda, özofagus manometresi çalışılmakla beraber, ES'den sonra transit zamanının uzamış bulunması, indirekt olarak özofagusda motilite anormalliklerinin meydana geldiğini göstermektedir. Böylece bozulan özofageal klirens, reflü olan asid muhtevanın daha uzun süre özofagus mukozası ile karşı karşıya kalmasına sebep olmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız, ES'nin GÖR'yü arttırdığını ve özofageal klirensi uzattığını, özofagus ülserlerinin gelişmesi ile GÖR arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle skleroterapi programına alınan hastalara, aynı zamanda standart anti-reflü tedavi prensipleri çerçevesinde ilaç ve tedbirler uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Westaby D, Hayes PC, Gimson AEC, et al. Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding. *Hepatology* 1989; 9: 274-77.
2. Hashizume M, Kitano S, Koyanagi N, et al. Endoscopic injection sclerotherapy for 1000 patients with esophageal varices: a nine-year prospective study. *Hepatology* 1992; 15: 69-75.
3. Boztaş G, Mungan Z, Özdi S, ve ark. Özofagus varis kanamalarında skleroterapi. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kong. 3-7 Ekim 1993, Bursa. Kongre Kitabı, 1993: A12.
4. Terblanche J, Krige JEJ, Bornman PC. Endoscopic sclerotherapy. *Surg Clin N Am* 1990; 70: 341-59.
5. Reilly JJ, Schade RR, Van Thiel DS. Esophageal function after injection sclerotherapy: pathogenesis of esophageal stricture. *Am J Surg* 1984; 147: 85-8.
6. Atienza P, Etienne JD, Gaudric M, Couturier D, Guerre J. Esophageal motility after endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. A prospective study. *Gastroenterology* 1988; 94: A14.
7. Smith JL, Opekun AR, Larkai E, et al. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 683-9.
8. Bozyski EM, Orlando RC. Ambulatory intraesophageal pH monitoring. In: Drosman DA, ed. *Manual of Gastroenterologic Procedures*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1993: 50-5.
9. Sugawa C, Okumura Y, Lucas C, Walt A. Endoscopic sclerosis of experimental esophageal varices in dogs. *Gastrointest Endosc* 1978; 24: 114-6.
10. Evans D, Jones D, Cleary B, Smith P. Oesophageal varices treated by sclerotherapy: a histopathological study. *Gut* 1982; 23: 615-20.
11. Soehendra N, de Heer K, Kempeneers I, et al. Morphological alterations of the esophagus after endoscopic sclerotherapy of varices. *Endoscopy* 1983; 15: 291-6.
12. Grande L, Planas R, Lacima G, et al. Sequential esophageal motility studies after endoscopic injection sclerotherapy: a prospective investigation. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 36-40.
13. Larson GM, Vandertoll DJ, Netscher DT, et al. Esophageal motility: effects of injection sclerotherapy. *Surgery* 1984; 96: 703-10.
14. Kinoshita Y, Kitajima N, Itoh T, et al. Gastroesophageal reflux after endoscopic injection sclerotherapy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 282-6.
15. Siemens F, Paquet KJ, Koussouris P, et al. Long-term endoscopic injection sclerotherapy of bleeding esophageal varices. *Surg Endosc* 1989; 3: 137-41.
16. Kitano S, Koyanagi N, Iso Y, et al. Prevention of recurrence of esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy with ethanolamine oleate. *Hepatology* 1987; 7.