

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

ÖZOFAGUS PATOLOJİLERİNDE MUKOZAL SİNİR/DENDRİTİK HÜCRE
DAĞILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HURİ KÜBRA UZKUÇ

TEZ DANIŞMANLARI

DOÇ. DR. MURAT SEZAK

PROF. DR. BAŞAK DOĞANAVŞARGİL YAKUT

2025-İZMİR

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

**ÖZOFAGUS PATOLOJİLERİNDE MUKOZAL SİNİR/DENDRİTİK HÜCRE
DAĞILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HURİ KÜBRA UZKUÇ

TEZ DANIŞMANLARI

DOÇ. DR. MURAT SEZAK

PROF. DR. BAŞAK DOĞANAVŞARGİL YAKUT

2025-İZMİR

ÖN SÖZ

Birazdan okuyacağınız bu metnin yazımı kısa sürmüş gibi görünse de uzun sayılabilecek bir yolculuğun özetidir aslında.

Asistanlığımın başından beri beraber çalışmaktan onur duyduğum, tezimin yazımında başından sonuna kadar olan süreçte desteklerini ve yardımını benden esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Murat Sezak'a, patoloji konusunda engin bilgisi yanı sıra beni her zaman mükemmel kişiliği ile kendisine hayran bırakan kıymetli hocam, ablam Prof. Dr. Başak Doğanavşargil Yakut'a

Patoloji dünyasına katıldıktan sonra bu renkli yolculukta beni eğiten, her gün gelişmemi sağlayan, üzerimde emekleri çok olan Ege Üniversitesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı birimindeki her bir hocama, birlikte yan yana çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan hekim arkadaşlarıma, işimizin mutfağında olup çok görünür olmayan ama çok önemli işler yapan, her konuda bana yardımcı olan ve tecrübelerini paylaşan laboratuvarımızın tüm çalışanlarına, sekreteryasına ve arşiv ekibine, kısacası yaşam boyunca unutmayacağım anılar biriktirdiğim ve her daim yan yana olacağımızı umut ettiğim Ege Patoloji aileme

İstatistik konusunda yardımları, desteği ve zor zamanlardaki tükenmeyen enerjisi nedeniyle Doç. Dr. Su Özgür'e, imaj analizinin optimizasyonu ile ilgili katkılarından dolayı Dr. Volkan Görgülü'ye, klinik görsellerin sağlanmasında desteklerinden ötürü Doç. Dr. Zafer Dökümcü, Doç. Dr. Miray Karakoyun'a, EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı Reflü Polikliniği ekibine ve Sezgi Kıpçak'a, özofagus konusundaki engin bilgisi ve yol göstericiliği ile hep yanımızda olan Prof. Dr. Serhat Bor'a

Hayatıma anlam yükleyen, her gün ondan bir şeyler öğrendiğim, yaşantımıza güzellik ve ışık getiren biricik oğlum Mehmet Arhan'a, her zaman yanımda olan, en iyi dostum ve hayat yolundaki eşlikçim, tüm kaygılarımı göğsünde yumuşatan, yaşamdaki tüm yükleri benimle omuzlayan sevgili eşim Dr. İsmail Uzkuç'a

Her zaman yanımda olan, şu yaşımda bile desteklerini ve sevgilerini kalbimle hissettiğim, beni sevgiyle büyüten anneme ve babama, can yoldaşım, büyüdükçe kıymetini daha da iyi anladığım sevgili kardeşime, ailelerine katıldığım için büyük mutluluk duyduğum, sevgi ve desteklerini bizden eksik etmeyen eşimin kıymetli ailesine minnetlerimi sunar ve çok teşekkür ederim.

Dr. Huri Kübra Uzkuç

İzmir, 05.03.2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VIII
TABLolar LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
RESİMLER LİSTESİ	XII
KISALTMALAR LİSTESİ	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Özofagus Embriyolojisi	6
2.1.1 Özofagus Gelişiminde Hücresel Mekanizmalar.....	7
2.1.2 Özofagus Gelişiminde Biyokimyasal ve Moleküler Mekanizmalar	8
2.1.3. Özofagusun Embriyonel Gelişimi ile İlişkili Hastalıkları.....	11
2.1.3.1 Özofagus Atrezisi.....	11
2.1.3.2 Özofagus Stenoza.....	11
2.1.3.3 Trakeaözofageal Fistül (TÖF).....	11
2.2. Özofagusun Anatomisi.....	13
2.2.1 Gastroözofageal Bileşke.....	15
2.2.2 Üst Özofagus Sfinkteri (UES).....	17
2.2.3 Alt Özofagus Sfinkteri (LES).....	18
2.2.4 Özofagusun Arteriyel Dolaşımı.....	19
2.2.5 Özofagusun Venöz Drenajı	19
2.2.6 Özofagusun Lenfatik Drenajı	20
2.2.7 Özofagusun İnnervasyonu.....	20
2.2.7.1 Özofagusun Duyusal Sinir İnnervasyonu.....	22
2.3. Özofagusun Fizyolojisi	24
2.3.1 Yutmanın (Deglutasyon) Fizyolojisi	25
2.4. Özofagusun Histolojisi	26
2.4.1 Mukoza.....	26
2.4.2 Submukoza	31

2.4.3 Muskularis Propria	32
2.4.4 Seroza-Adventisya.....	33
2.5. Özofagusun Bariyer Fonksiyonu ve İmmün Savunma Sistemi	33
2.5.1 Özofagusta Mukozal Bağışıklık Sisteminin Elemanları	35
2.5.2 Dendritik Hücre Tipleri	37
2.5.3 Özofagusta Nöroimmün Yolaklar	39
2.6. Özofagus Nonneoplastik Hastalıklarında Tanısal Değerlendirmeler	40
2.6.1 Özofagus Biyopsilerinde Histopatolojik Değerlendirme	40
2.6.2 Biyopsi ve Doku İşleme Protokolleri	41
2.7. Özofagus Nonneoplastik Hastalıklarına Genel Bir Bakış.....	41
2.7.1 Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GERD).....	41
2.7.2 Barrett Özofagus.....	43
2.7.3. Eozinofilik Özofajit (EoE)	46
2.7.4 Lenfositik Özofajit (LyE).....	50
2.7.5 Eksfoliyatif Özofajit (Sloughing Esophagitis=SE)	52
2.7.6 Akut Nekrotizan Özofajit	53
2.7.7 Enfeksiyöz Özofajit.....	53
2.7.7.1 Kandida Özofajiti	53
2.7.7.2 Herpes Simpleks Virüs (HSV) Özofajiti	54
2.7.7.3 Sitomegalovirüs (CMV) Özofajiti.....	55
2.8 Fonksiyonel Özofagus Hastalıkları.....	56
2.8.1 Fonksiyonel Göğüs Ağrısı (Functional Chest Pain).....	58
2.8.2 Fonksiyonel Yanma (Functional Heartburn=FP)	58
2.8.3 Reflü Hipersensitivitesi (Reflux Hypersensitivity=HS).....	60
2.8.4 Globus	61
2.8.5 Fonksiyonel Disfaji	61
2.9 Özofagus Hastalıklarında Yardımcı Tanısal Testler.....	62
2.9.1. Yapısal Bozuklukları Gösteren Testler	62
2.9.2 Fonksiyonel Bozuklukları Gösteren Testler.....	63

2.9.3 Gastroözofageal Reflü Hastalığında Kullanılan Testler.....	64
2.10 Tanıda Endoskopik Değerlendirme	65
2.11 GERD Tanısında Los Angeles (LA) Klasifikasyonu	65
2.12 GERD Tanısında Lyon Konsensusu	67
2.13 Özofagus Patolojilerinde Nöroimmünite Kavramı	69
2.14 Özofagus Mukozasında Sinir Liflerini Göstermede Kullanılan İmmünohistokimyasal İncelemeler.....	69
2.15 Özofagus Mukozasında Dendritik Hücre Ağını Göstermede Kullanılan Yöntemler	70
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	72
3.1 Çalışma Grubunun Belirlenmesi.....	72
3.1.1 Araştırmada Yer Alan Olguların Genel Dahil Edilme Kriterleri	73
3.1.2 GERD Alt Gruplarının Belirlenmesi.....	73
3.1.3 Diğer Tanı Gruplarının Belirlenmesi	74
3.1.4 Araştırmada Yer Alan Olguların Genel Dışlanma Kriterleri	75
3.2 Histopatolojik Değerlendirme.....	76
3.3 Kombine Skorların Oluşturulması	85
3.3.1 Mukoza Kombine Skorunun Hesaplanması	85
3.3.2 Eozinofil Kombine Skorun (EKS) Hesaplanması	86
3.4 Araştırma İçin Uygun Yöntemin Belirlenmesi.....	87
3.5 İmmünohistokimyasal İnceleme	87
3.5.1 Antikor Seçimi Amacıyla Yapılan Pilot Çalışma.....	87
3.5.1.1 Nöral/Dendritik Ağın Değerlendirilmesi.....	88
3.5.1.2 Dendritik Ağın Değerlendirilmesi.....	88
3.5.2 Kullanılan Antikorlar	89
3.5.3 İmmünohistokimyasal İncelemenin Uygulanması	90
3.5.3.1 İmmünohistokimyasal Bulguların Semikantitatif Değerlendirmesi.....	90
3.5.3.2 Semikantitatif Değerlendirmelerin Kombine Skorunun Hesaplanması	92
3.6 İmmünohistokimyasal Boyanmanın Kantitatif /Morfometrik Analizi	96
3.6.1 QuPath ve Fiji/ImageJ Yazılımlarının Kullanımı	96
3.6.2 Fiji/ImageJ Yazılımında Threshold Aralığının (Eşik Değerin) Belirlenmesi.....	101

3.7 Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Analizler.....	104
4. BULGULAR	106
4.1 Cinsiyet ve Yaş Dağılımı	106
4.2 Histopatolojik Parametrelerin Tanı Gruplarına Göre Dağılımı	116
4.3 Kombine Skorların Tanı Gruplarına Göre Dağılımı.....	122
4.3.1 Mukoza Kombine Skoru	126
4.3.2 Eozinofil Kombine Skor.....	127
4.3.3 Semikantitatif Değerlendirme-Dendritik Ağ Kombine Skor	127
4.4 Tanı Gruplarına Göre Dendritik Hücre Dağılımı: Semikantitatif Değerlendirme Sonuçları	128
4.4.1 Dendritik Uzanımların Lokalizasyonu- Semikantitatif Bulgular	135
4.4.2 Dendritik Hücre Ağının Yoğunluğu- Semikantitatif Bulgular.....	135
4.4.3 Dendritik Uzanımların Dallanma Paterni- Semikantitatif Bulgular.....	136
4.5 Tanı Gruplarına Göre Dendritik Ağın Özelliklerinin Gözden Geçirilmesi	136
4.6 Semikantitatif Kategoriler ile Morfometrik (Kantitatif) Verilerin Karşılaştırılması ..	140
5. TARTIŞMA.....	152
5.1 Özofagus Patolojilerinde Ağrı-Pirozis.....	152
5.2 Gastrointestinal Kanalda Nöroimmün Etkileşim ve Viseral Hipersensitivite	153
5.3 Dendritik Hücrelerin Özofagus Patolojilerindeki Rolü	154
5.4 Çalışma Grubu ve Çalışmanın Teknik Yönleri.....	155
5.4.1 Çalışma Grubunun Değerlendirmesi	155
5.4.2 Dendritik Hücrelerin Değerlendirilmesi.....	157
5.4.2.1 Dendritik Hücre Yoğunluğunun Değerlendirilmesi.....	158
5.4.2.2 Dendritik Hücrelerin Dallanma Paternlerinin Değerlendirilmesi	159
5.4.2.3 Dendritik hücrelerin lokalizasyonunun değerlendirilmesi	160
5.4.3 Dendritik Hücre Yoğunluğunun Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi	160
5.4.4 Özofagus Mukozasındaki Histolojik Değişikliklerin Etkisi.....	161
5.5 Benzerliklerin ve Farklılıkların Entegrasyonu.....	162
5.5.1 NERD, HS, FP Grubu	162
5.5.2 GERD Alt Grupları	164
5.5.3 Barrett Özofagusu.....	165
5.5.4 EoE ve Atrezi/TÖF Grubu	166

5.5.5 HSV Özofajiti.....	167
5.6 Nöroimmün Etkileşimler	168
5.7 Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	170
5.8 Sonuç ve Gelecek Perspektifi	171
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	173
7. KAYNAKLAR.....	176
8. EKLER	185
8.1 Etik Kurul Onay Belgesi.....	185
8.2 Gönüllü Onam Formu	186
8.3 Olgu Rapor Formu	190
8.4 Tez Çalışması Orijinallik Raporu	191



ÖZET

Özofagusun nonneoplastik patolojileri, gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) başta olmak üzere pirozis, disfaji ve odinofaji gibi ortak semptomlarla seyrederler. Semptomların şiddetinin endoskopik ve histopatolojik bulgularla her zaman örtüşmemesi bir hipersensitivite veya standart histopatolojik incelemelerde dokuya yansımayan bir mikroi inflamasyon/nöroimmünolojik reaksiyon olasılığını düşündürmektedir. Çalışmamızda farklı özofagus patolojilerinde mukozal nöroimmün yanıtın bir yansıması olabilecek sinir/dendritik hücre yoğunluğu araştırılmıştır.

Çalışmaya 2015-2024 yılları arasında bölümümüzde değerlendirilen 411 olgu; (yüksek rezolüsyonlu manometri, 24 saatlik impedans-pH ölçüm testleri ile kategorize edilmiş; 37 sağlıklı kontrol, 26 Fonksiyonel Pirozis (FP), 25 Reflü Hipersensitivitesi (HS), 49 Non-Eroziv Reflü Hastalığı (NERD) ve toplam 128 Eroziv Reflü Hastalığı (ERD) (46 ERD-A, 44 ERD-B, 27 ERD-C, 11 ERD-D) olgusu yanı sıra 30 Barrett Özofagus, 74 Eozinofilik Özofajit (EoE), 31 Atrezi/Trakeaözofageal Fistül (Atrezi/TÖF) ve 11 Herpes Simpleks Virüs (HSV) özofajiti alınmış S-100 ve CD1a immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılarak yarı kantitatif ve kantitatif/morfometrik yöntemlerle araştırılmış, parametrik-nonparametrik testler ve post hoc analizler ile değerlendirilmiştir. Epitelde her iki antikor ile aynı paternde boyanan uzantıların sinir liflerinden ziyade “dendritik” hücreleri yansıttığı düşünülmüştür.

Yarı kantitatif değerlendirmede dendritik hücrelerin yoğunluğu (az/orta/yoğun), dallanma paterni (ince/kalın) ve lokalizasyonu (bazal/intermediyer/yüzeyel) değerlendirilmiştir. Kantitatif-morfometrik değerlendirme yüksek çözünürlüklü dijital görüntülerde QuPath v0.5.1 ve Fiji/ImageJ yazılımı kullanılarak yapılmış, DAB sinyaline dayalı 0,5 mm²'deki toplam alan ve “hotspot” alan oranları (% Alan) hesaplanmıştır.

Kontrol grubunda dendritik hücreler; düşük yoğunlukta (%94,6), ince dallı (%73) ve bazal-intermediyer tabaka (%48,6 ve %51,4) yerleşimlidir. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede dendritik hücre yoğunluğunda Atrezi/TÖF grubunda (x2,7), EOE'de (x1,98), HS'de (x1.82), Barrett Özofagus'ta (x1.78), FP'de (x1.60), NERD'de (x1.49), ERDC'de (x1,22) kat artış, ERDA, ERDB, ERDD ve HSV gruplarında ise sırasıyla x0.97, x0,95, x0.87 ve x0.19 kat azalma izlenmiştir (p<0,001).

Kalın dallı dendritik hücre uzantılarının en sık EoE (%54,1), FP (%53,8) ve Atrezi/TÖF (%45,2) gruplarında ($p<0,001$); epitelin yüzeyel tabakalarına uzanımın EoE (%31,1) ve Atrezi/TÖF (%22,6) gruplarında belirgin olduğu, HSV özofajitinde ise dendritik hücre yoğunluğunun azaldığı ve bazal tabakaya sınırlı olduğu dikkati çekmiştir ($p<0,001$). HS’de genel dendritik hücre yoğunluğu kontrol grubu ve FP’ye göre daha fazla olmakla birlikte HS’de ince dallı dendritlerin oranı yüksektir (%72). FP’de kalın dendritik uzanımların oranının HS’ye göre arttığı görülmüştür (%53,8’e karşılık %28, $p<0,001$).

Bu çalışma hem geniş olgu sayısı hem de GERD yanı sıra nadir görülen hastalık gruplarını (Atrezi/TÖF, HSV) ve fonksiyonel hastalıkları (FP, HS) bir arada analiz etmesiaçısından öncül bir “haritalama” çalışması niteliğindedir.

Güncel literatür FP’deki kalın dallı dendritik uzantıların, daha matür ve proinflamatuar bir fenotipi, HS’delerin ise daha immatür veya tolerojenik hücreleri işaret ettiğini düşündürmekte ve pirozisle başvuran ancak normal endoskopi-pH-metre profiline sahip bu iki antitedeki patogenetik farkları vurgulamak açısından farklı bir yorum sunmaktadır. GERD alt tiplerinde (ERDA, ERDB, ERDD) dendritik hücre yoğunluğunda kontrole göre gözlenen azalma kronik asit maruziyetine bağlı immün inhibisyonla ilişkilendirilmiştir. HSV enfeksiyonunda viral sitopatik etkinin, Atrezi/TÖF ve EoE’de kronik antijenik uyarı, epitel bariyer bozukluğu ve lokal immün aktivasyonun rolü, NERD ve Barrett özofagusundaki artışın nedenleri ileri çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

Çalışmamızın mukozal immünitinin ve özofageal semptomların nöroimmünolojik temellerini anlamaya katkı sağlaması yanı sıra tanı alt gruplamaları ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarını da zenginleştirebilecek yeni bir bakış açısı sunması umulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Özofagus; dendritik ağ; CD1a/S-100; gastroözofageal reflü hastalığı; yarı kantitatif analiz; morfometrik-kantitatif görüntü analizi

ABSTRACT

Non-neoplastic esophageal pathologies, primarily gastroesophageal reflux disease (GERD), are common in the general population and often present with overlapping symptoms such as heartburn, dysphagia, and odynophagia. The inconsistency between symptom severity and histopathological or endoscopic findings suggests possible hypersensitivity or underlying microinflammation/neuroimmune reactions not visible in standard histology. This study aimed to investigate dendritic cell density as a potential reflection of mucosal immune response across various esophageal pathologies.

A total of 411 cases across 12 diagnostic categories evaluated in our department between 2015 and 2024 were included. These comprised 37 healthy controls, 26 Functional Heartburn (FH), 25 Reflux Hypersensitivity (RH), 49 Non-Erosive Reflux Disease (NERD), 128 Erosive Reflux Disease (ERD) cases (46 ERD-A, 44 ERD-B, 27 ERD-C, 11 ERD-D), as well as 30 Barrett's Esophagus, 74 Eosinophilic Esophagitis (EoE), 31 Atresia/Tracheoesophageal Fistula (Atresia/TEF), and 11 Herpes Simplex Virus (HSV) esophagitis cases. Dendritic cell distribution was analyzed using S-100 and CD1a immunohistochemical staining through both semi-quantitative and quantitative/morphometric methods, followed by statistical evaluations using parametric, non-parametric tests, and post hoc analyses. The extensions stained in a similar pattern by both antibodies within the epithelium were considered to reflect "dendritic" cells rather than nerve fibers.

In semi-quantitative evaluation, dendritic cell density (low/moderate/high), branching pattern (thin/thick), and localization (basal/intermediate/superficial) were assessed. Quantitative-morphometric analysis was conducted on high-resolution digital images using QuPath v0.5.1 and Fiji/ImageJ software, calculating total and "hotspot" DAB signal areas per 0.5 mm² (% Area).

In controls, dendritic cells were predominantly low-density (94.6%), thin-branched (73%), and located in basal (48.6%) and intermediate (51.4%) layers. Compared to controls, significantly increased dendritic cell density was observed in Atresia/TEF (x2.7), EoE (x1.98), RH (x1.82), Barrett's Esophagus (x1.78), FH (x1.60), NERD (x1.49), and ERD-C (x1.22), while reduced density was found in ERD-A (x0.97), ERD-B (x0.95), ERD-D (x0.87), and HSV esophagitis (x0.19) (p<0.001).

The highest frequencies of thick-branched dendritic cell projections were observed in the EoE (54.1%), FP (53.8%), and Atresia/TEF (45.2%) groups ($p<0.001$), with prominent extension into the superficial epithelial layers particularly in EoE (31.1%) and Atresia/TEF (22.6%). In contrast, HSV esophagitis showed a marked reduction in dendritic cell density, confined predominantly to the basal layer ($p<0.001$). While overall dendritic cell density in HS was higher than in both the control group and FP, HS was characterized by a greater proportion of thin-branched dendrites (72%). In FP, however, the proportion of thick dendritic extensions was significantly increased compared to HS (53.8% vs. 28%, $p<0.001$).

This study represents a foundational “mapping” effort, both in terms of its large sample size and its inclusion of not only GERD but also rare disease entities (Atresia/TEF, HSV) and functional disorders (FP, HS).

Recent literature suggests that the thick-branched dendritic projections observed in FP reflect a more mature and proinflammatory phenotype, whereas HS may be associated with more immature or tolerogenic dendritic cells. These findings provide a novel perspective in distinguishing the pathogenic mechanisms of these two entities, which both present with pyrosis despite having normal endoscopy and pH-metry profiles. The reduced dendritic cell density in GERD subtypes (ERD-A, B, D) compared to controls is thought to result from immune suppression due to chronic acid exposure. The diminished density in HSV infection may reflect viral cytopathic effects, while the increases observed in Atresia/TEF and EoE likely stem from chronic antigenic stimulation, epithelial barrier dysfunction, and local immune activation. Further studies are needed to clarify the mechanisms behind the increased density seen in NERD and Barrett’s esophagus.

Our study aims to contribute to the understanding of mucosal immunity and the neuroimmune basis of esophageal symptoms, while offering a fresh perspective that may enrich diagnostic subgrouping and facilitate targeted therapeutic approaches.

Keywords: Esophagus; dendritic network, CD1a/S-100; Gastroesophageal reflux disease; semi-quantitative analysis; morphometric-quantitative image analysis

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: GERD, HS ve FP'nin endoskopi, pH-metre ve semptom-reflü ilişkisi karşılaştırmalı tablo

Tablo 2: Dendritik hücre tipleri ve özellikleri

Tablo 3: EoE histolojik skorumda kullanılan parametreler

Tablo 4: Lenfositik özofajit ve eozinofilik özofajit karşılaştırması

Tablo 5: Tanı gruplarında endoskopik bulgular ve hastalık şiddeti karşılaştırması

Tablo 6: Mukoza kombine skorunun hesaplanması

Tablo 7: Eozinofil kombine skor hesaplanması

Tablo 8: Dendritik ağ kombine skorun hesaplanması

Tablo 9: Tanı gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Tablo 10: Tanı gruplarına göre yaş dağılımı

Tablo 11: Tanı gruplarına göre 18 yaş altı ve üstü dağılımı

Tablo 12: Histolojik parametrelerin tanı gruplarına göre dağılımları

Tablo 13: Oluşturulan kombine skorların tanı grupları arasında dağılımları

Tablo 14: Tanı grupları ile kombine skorların karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Tablo 15: İmmünohistokimyasal inceleme ile semikantitatif değerlendirmede kullanılan parametrelerin tanı grupları içindeki yüzde dağılımları

Tablo 16: Tanı gruplarına göre immünohistokimyasal inceleme ile semikantitatif olarak değerlendirilen dendritik ağ parametrelerinin dağılımı

Tablo 17: Semikantitatif kategorilerin morfometrik-kantitatif ölçüm verileri ile karşılaştırılması

Tablo 18: %Area ortalamaları ve Hotspot1 %area değerlerinin tanı grupları arasındaki dağılımları

Tablo 19: Tanı grupları ile ortanca, ortalama, yüzde area ortalama, yüzde area HS1 ölçümlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Tablo 20: Tanı gruplarına göre dendritik ağ yoğunluğunun kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 21: Histolojik değişkenlerin dendritik ağ yoğunluğu ile ilişkisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Ön bağırsak endoderminde dorsoventral eksenin moleküler düzeyde düzenlenmesi
- Şekil 2.** Özofagus embriyogenezi
- Şekil 3.** Trakeaözofageal septum gelişimi (4.-5. hafta)
- Şekil 4.** Trakeaözofageal fistülün (TÖF) dört ana tipi
- Şekil 5.** Atrezi/TÖF
- Şekil 6.** Özofagus anatomisi
- Şekil 7.** Gastroözofageal bileşke
- Şekil 8.** Üst özofagus sfinkteri ve alt özofagus sfinkteri anatomisi
- Şekil 9.** Özofagusun arteriyel, venöz ve lenfatik ağı
- Şekil 10.** Özofagusun innervasyonu
- Şekil 11.** Mukozal afferent innervasyon
- Şekil 12.** GERD’de özofagusta ağrı ve inflamasyona yol açan olası nöro-immün etkileşimler
- Şekil 13.** Barrett özofagusu
- Şekil 14.** Barrett özofagusu endoskopik görünüm
- Şekil 15.** Reflü semptom spektrumunda özofageal hipersensitivite ve asit maruziyeti arasındaki etkileşim
- Şekil 16.** Tüm olguların tanı gruplarına göre dağılımları
- Şekil 17.** QuPath yazılımında kod yardımı ile alan belirlenmesi
- Şekil 18.** QuPath yazılımında boyanmanın en yoğun olduğu alanların seçilerek kaydedilmesi
- Şekil 19.** QuPath yazılımında alınan görüntünün gösterilmesi
- Şekil 20.** Elde edilen imajın Fiji/ImageJ yazılımına aktarılması
- Şekil 21.** Görüntünün DAB kanallarına ayrılması
- Şekil 22.** Eşik değerinin kullanımı
- Şekil 23.** Threshold aralığının (eşik değeri) belirlenmesi
- Şekil 24.** İdeal eşik değeri saptanması
- Şekil 25.** Kantitatif analizin bileşenleri ve kaydedilmesi
- Şekil 26.** Tanı gruplarına göre ortalama yaş ve yaş aralığı dağılımı

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1.** Özofagus mukozası
- Resim 2.** Özofagus epitelinde PAS boyası
- Resim 3.** Özofagusun hücreler arası bağlantıları
- Resim 4.** Bazal tabaka-Ki-67 MIB1
- Resim 5.** Özofagus histolojisi
- Resim 6.** Muskularis propria
- Resim 7.** İntraepitelyal lenfositler
- Resim 8.** Özofagusta eozinofiller
- Resim 9.** Langerhans hücresi
- Resim 10.** Reflü özofajiti
- Resim 11.** Barrett özofagusu histolojik görünüm
- Resim 12.** EoE'nin endoskopik görünümü
- Resim 13.** EoE'de histoloji
- Resim 14.** Lenfositik özofajit
- Resim 15.** Eksfoliyatif özofajit
- Resim 16.** Kandida özofajiti
- Resim 17.** HSV özofajiti endoskopik ve histolojik görünüm
- Resim 18.** HSV immünohistokimya
- Resim 19.** CMV özofajiti
- Resim 20.** Erozyon-ülser
- Resim 21.** BHH derecelendirme
- Resim 22.** Papiller elongasyon derecelendirme
- Resim 23.** DİS derecelendirme
- Resim 24.** Konjesyon
- Resim 25.** Vazodilatasyon
- Resim 26.** Lenfosit sayımı
- Resim 27.** PNL
- Resim 28.** Eozinofil yoğunluk
- Resim 29.** Eozinofilik mikroabse ve LP'de fibrozis
- Resim 30.** Papilla çevresi değişiklikler
- Resim 31.** Antikor seçimi
- Resim 32.** S100 ve CD1a.
- Resim 33.** Dendritik uzanımların morfolojik özellikleri

Resim 34. Sağlıklı kontrol olgusunda değerlendirme-1

Resim 35. Sağlıklı kontrol olgularında değerlendirme-2

Resim 36. Yoğun boyanma

Resim 37. Süperfisyel lokalizasyon

Resim 38. Lokalizasyon

Resim 39. Yoğunluk

Resim 40. Dallanma paterni

Resim 41. Boyanma göstermeyen olgular



KISALTMALAR LİSTESİ

µm: Mikrometre

a.: Arteria

ACE inh.: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

ACG: Amerikan Gastroenteroloji Derneği (The American College of Gastroenterology)

AIDS: Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu

ASIC3: Acid sensing ion channel subunit 3

BBA: Büyük büyütme alanı

BHH: Bazal hücre hiperplazisi

BMP: Bone morphogenetic protein

BT: Bilgisayarlı tomografi

CCK: Kolesistokinin

CK: Sitokeratin

cm: santimetre

CMV: Sitomegalovirüs

DAB: Diaminobenzidine

DC: Dendritik hücre

DİS: Dilate intersellüler boşluk

EKS: Eozinofil Kombine Skor

ENS: Enterik sinir sistemi

EoE: Eozinofilik özofajit

EoEHSS: Eozinofil özofajit histolojik skarlama sistemi

Eos: Eozinofil

ERD: Eroziv reflü hastalığı

EUS: Endoskopik ultrasonografi

EÜTF: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

FGF: Fibroblast growth faktör

FP: Fonksiyonel yanma=pirozis= Functional heartburn

GERD: Gastroözofageal reflü hastalığı

GIST: Gastrointestinal stromal tümör

GİS: Gastrointestinal sistem

GMS: Grocott-Gomori's Methenamine Silver

H&E: Hematoksilen-Eozin

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

HPA: Human protein atlas
HS: Reflü hipersensitivitesi= Hipersensitif özofagus
HS1: Hot spot
HSV: Herpes simpleks virüsü
IEL: İntraepitelyal lenfosit
Ig: İmmünoglobulin
IL: İnterlökin
İEE: İntraepitelyal eozinofil
İEN: İntraepitelyal nötrofil
İHK: İmmünohistokimya
LA klasifikasyonu: Los Angeles klasifikasyonu
LES: Alt özofagus sfinkteri
LP: Lamina propria
NERD: Noneroziv reflü hastalığı
NFP: Nörofilament protein
NK: Natural killer
NPY: Nöropeptit Y
NSAID: Nonsteroid antiinflatuar ilaç
ORT.: Ortalama
PAP. EL: Papiller elongasyon
PAS: Periodic acid-Schiff
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PNL: Polimorf nüveli lökosit
PPI: Proton pompa inhibitörü
ROI: Region of interest
SAP: Semptom ilişkili (assosiye) olasılık
Shh: Sonic hedgehog protein
SI: Semptom İndeksi
SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
TGF-β: Transforme edici büyüme faktör-beta
TÖF: Trakeaözofageal fistül
TRPV1: Transient receptor potential vanilloid type 1
UES: Üst özofagus sfinkteri
VIP: Vazoaktif intestinal peptit
YRM: Yüksek rezolüsyonlu manometri

1. GİRİŞ

Özofagus tıpkı diğer organlar gibi birçok konjenital veya edinilmiş yapısal anomaliye, inflamatuvar, alerjik, enfeksiyöz veya neoplastik patolojiye ev sahipliği yapar; ancak bu hastalıklar arasında özofajitler hem çeşitliliği hem de toplum genelinde görülme sıklığı nedeniyle özel bir öneme sahiptir. Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) popülasyon düzeyinde en sık rastlanan özofagus patolojisi olup bunu gittikçe artan sıklığı ve ilgi oranıyla eozinofilik özofajit (EoE), Barrett özofagusu, enfeksiyöz özofajitler, akalazya ve Özofagus atrezisi/ Trakeaözofageal Fistül (Atrezi/TÖF) takip eder. Barrett özofagusu, GERD zemininde gelişmesi ve özofagus adenokarsinomlarına zemin hazırlaması nedeniyle özel takip gerektiren bir patolojidir. Enfeksiyöz özofajitlerde ajanı görmeden bulguları GERD'den ayırmak mümkün değildir (1). *Candida* (Kandida) özofajitine görece sık rastlanmakla birlikte hemen daima ikincil tutulum olarak eroziv özofajite eşlik eder (1). Herpes simpleks özofajiti (HSV özofajiti) ve Sitomegalovirüs (CMV) özofajiti ise tek başlarına görülebilmekle birlikte sıklıkla immünsupresyon durumlarına eşlik eder ve bu nedenle görece daha nadirdirler (2) (3). Bu iki ajandan HSV epitelde tutulum yaparken CMV daha çok lamina propria veya submukozadaki endotel ve fibroblastları tutar ve bu nedenle yüzeysel mukozal biyopsilerde genellikle tanı alamazlar.

Özofagusun en sık görülen patolojisi olan GERD, sternum arkasında mide içeriğinin özofagusa kaçışı nedeniyle ortaya çıkan yanma hissi (pirozis), regürjitasyon, disfaji, ağrılı yutma (odinofaji) gibi semptomlarla karakterlidir. Gerek erozyonla giden GERD (Eroziv reflü hastalığı-ERD) gerekse mukozanın normale yakın veya minimal değişiklikler gösterdiği “non-eroziv” GERD (NERD)’in endoskopik bulguları ve semptomları büyük oranda nonspesifiktir ve birçoğu diğer özofajitlerle örtüşür. Günümüzde doğru bir GERD tanısı ve sınıflaması için klinik ve endoskopik bulgular yanı sıra yüksek rezonanslı manometri, 24 saatlik pH-impedans-pH monitorizasyonu gibi ölçümlere de ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu özelleşmiş tekniklerle yapılan çalışmaların bulgularından biri bazı hastaların reflüye bağlı yanma, ağrı gibi yakınmaları olduğu halde hem endoskopisinin hem patolojisinin normal olduğu, hatta pH-metre/pH-impedans ölçümünde de asit maruziyetinin normal olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Bu hastaların bir kısmında semptomlarla asit veya non-asit reflü arasında ilişki gösterilebilmektedir ve bu hasta grubu “aşırı duyarlı özofagus (Reflü Hipersensitivitesi-HS)” olarak adlandırılmaktadır. Endoskopisi normal, pH-metre/pH-

impedans ölçümü normal olan hastaların bir kısmında ise pirozis ile asit veya non-asit reflü arasında ilişki gösterilememektedir ve bu grup hasta da “**Fonksiyonel pirozis (FP)**” olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde GERD, Lyon konsensusu ve Los Angeles klasifikasyonuna göre; eroziv reflü hastalığı (ERD Tip A-B-C-D), non-eroziv reflü hastalığı (NERD) olarak sınıflanmakta olup reflü hipersensitivitesi (HS) ve FP grubu GERD’den farklı antiteler olarak ele alınmaktadır (4) (5). Tablo 1’de GERD, HS ve FP klinik tanısı yaklaşım özetlenmiştir.

Reflü hipersensitivitesi ve fonksiyonel pirozis ilerideki bölümlerde ayrıntılı olarak ele alınacaktır; ancak HS’de özofagus mukozasının duyarlılığı artmıştır, yani fizyolojik düzeydeki reflü bile semptomaya yol açar. Duyarlılık hem kimyasal (asit, safra) hem de mekanik (distansiyon, gerilim) uyaranlara karşı olabilir ve sinyal iletimindeki artış (örn. TRPV reseptör artışı, afferent sinir uyarımı) ve merkezi sinir sistemindeki ağrı işleme bozukluklarının rol oynadığı düşünülürken, FP’nin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte santral sinir sisteminde ağrı algılamasında artmış duyarlılık (viseral hipersensitivite), stres, anksiyete, depresyon gibi psikososyal faktörler, özofagus duvarında ya da mukozasında reflü dışında gelişen nöropatik ağrı mekanizmalarının rolü olabileceği düşünülmektedir (6).

Özofagusta HS ve FP’nin endoskopik ve histopatolojik bulguları da nonspesifik olup birçok enfeksiyöz, alerjik ve yapısal anomalide görülen değişikliklerle benzerlikler gösterir. “Özofajit” tanımı adının çağrıştırdığının aksine her zaman “inflamatuvar” bir görünüm oluşturmamaktadır. Bazal hücre hiperplazisi, papiller elongasyon, konjesyon, erozyon gibi bulgular, şiddeti değişken olmakla birlikte GERD hastalığı yanı sıra Barrett özofagusu, enfeksiyöz özofajit, eozinofilik özofajit başta olmak üzere koroziv özofajit, özofagus atrezisi, akalazya, “hap ilişkili” özofajit gibi etiyopatogenetik olarak birbirinden farklı birçok patolojik antitede ortak bulgu olarak görülebilmektedir ve bu hastalıkların hemen tamamında yine şiddeti değişkenlik göstermekle birlikte “pirozis” yakınmasının olması da ayrıca dikkat çekicidir.

Çalışmanın başlangıç hedeflerinden biri temel yakınma olarak pirozis ile başvuran GERD olgularında alt gruplar arasında skuamöz epitelde gözlenen değişiklikler ve inflamatuvar yanıt açısından bir fark olup olmadığını ortaya koymaktır. Mukozal histomorfolojik değişikliklerin birbirine benzer olması durumunda ise bu yanma hissine yol açabilecek faktörlerin neler olabileceği sorusuna yanıt aranması hedeflenmiştir.

Özofagusta GERD’de ağrı mekanizmasını sinir lifleri ile ilişkilendiren, ağrının olası mediyatörlerini araştıran pek çok yayın bulunmaktadır (7),(8),(9),(10),(11). Ancak oluşan ağrı hissinde reflüksatın içeriğinin mi, kişisel ağrı eşiğinin mi, özofagustaki mukozal sinir ağrının zaman içinde remodele olmasının mı, kişiler veya antiteler arası farklılıklar göstermesinin mi, mukozal bütünlüğün bozulmasının mı, yoksa nöral stimulusu tetikleyen inflamatuvar yanıtın mı daha çok rol oynadığı halen araştırılan alanlardır. GERD’de pirozis temel olarak kemosenzitif ve mekanosenzitif nosiseptörler ve bunların asitle uyarılmalarına bağlı olarak geliştiği düşünülen bir semptomdur; ancak alt özofageal sfinkter yetmezliği, hiatal herni, gastroparezi gibi fiziksel faktörlerden beslenme ve yaşam tarzına, kullanılan ilaçlardan hormonal faktörlere ve stres ve psikolojik etkenlere kadar pek çok etkenin hem GERD’de hem de reflü dışındaki patolojilerde pirozisi arttırabildiği bildirilmiştir (12).

Reflüsü olmayan hastalarda ise temel etkenin epitel hasarına bağlı olarak açığa çıkan mukozal sinir uçlarındaki hassasiyet olduğu düşünülmektedir (10). Son yıllarda yapılan çalışmalar özofagus mukozasının duyu innervasyonunun, hem vagal hem de spinal yollar aracılığıyla sağlandığını ve afferent sinir hücrelerinin, mukozanın lümenine komşu en yüzeyel tabakalarına kadar ilerlediğini göstermiştir (13). Özellikle NERD/GERD olgularındaki ağrı duyusu üzerine yapılan çalışmalarda ise yüzeyel duyu sinirlerinde transient reseptör potansiyel vanilloid alt grubu üyesi 1 (TRPV1) ekspresyonunun bulunduğu ve ayrıca hem eroziv reflü hastalığı (ERD) hem de NERD hastalarında epitel hücrelerinde asit duyarlı iyon kanalı-3 (ASIC3) ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, farklı reflü fenotiplerinde görülen pirozis (yanma hissi) semptomunun altında yatan potansiyel mukozal mekanizmaları ortaya koymaktadır (7),(8), (14). Mukozal bir patolojinin izlenmediği olguları hedefleyen bu tip çalışmaların getirdiği bir başka nokta da “mukozal nöroimmünite” kavramıdır.

Nöroimmünite veya nöral/immünolojik etkileşimler, sinir sistemi ile bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki iletişimi ifade eden, özellikle akciğer, deri ve gastrointestinal sistemde ağrı algısında rol oynadığı bilinen etkileşimlerdir. Özellikle visceral ağrı ve distal gastrointestinal traktusta mikroinflamasyon ile karakterize olan irritabl bağırsak sendromunda histamin gibi bağışıklık mediyatörlerinin nosiseptif nöronları duyarlılaştırdığını gösteren çeşitli nöroimmün yollar tanımlanmıştır (8), (11), (15). Özofagusta nöroimmün etkileşimler üzerine yapılan çalışmalar özellikle afferent dendritik hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller, antijen sunucu hücre olarak görev yapan dendritik hücreler ve T/B lenfositleri ve bunlardan salgılanan mediyatörler üzerinde durmaktadır (11). Çalışmalar büyük oranda GERD ve

NERD üzerinedir; ancak ağrı etiyojijisinde reflüsü olmayan hastalardaki ağrıyı açıklamak veya ağrı hissinin olabileceği diğler patolojileri açıklamak konusunda yetersiz kalmaktadır.

Bunlar yanı sıra mukozal sinir dağılımının ve hastalık bulgularının yaş grupları arasında değışiklik gösterip göstermediğı, altta yatan hastalığa bağılı olarak sinir lif dağılımının remodele olup olmadığı, süregiden hastalıkların örneğın neoplastik hastalıklarda olduğu gibi bir neo-nörogeneze yol açıp açmadığı, akut süreçlerde bir nörodejenerasyon veya nöronal kayıp olup olmadığı, ağrı ve inflamasyon arasındaki bağıın ne olduğu, antijen sunucu hücreler olan dendritik hücrelerin standart ışık mikroskopuna yansımayan bir mikroinflamasyonun göstergesi olup olmadığı, inflamatuvar süreçlerde rol oynayan hücrelerden mast hücresi dışında hangi hücrelerin ve hangi mediyatörlerin sinir liflerini etkilediğı de bilinmemektedir.

Çalışmamızın bu soruların hepsine birden yanıt vermesi beklenmemelidir. Ancak tüm bu soruları yanıtlamaya yönelik ileri çalışmalara ve özellikle de nöroimmün çalışmalara ışık tutabilecek ve farklı patolojilerdeki sinir ağı ve dendritik hücre dağılımını tespit etmeye yönelik genel bir alan taraması planlanmıştır. Çalışmaya ana araştırma grubu olan GERD grubu dışında uzun süreli GERD'in bir komplikasyonu olan "Barrett özofagusu" olguları, mukozal hasarın gözlenebildiğı "enfeksiyöz özofajitler", semptomları ve bazı histolojik bulguları GERD ile benzerlik gösteren ve popülasyon düzeyinde sık karşılaşılan bir patoloji olan "eozinofilik özofajit" vakaları, eozinofilik özofajitle benzer bulgular gösterebilen ve hem konjenital bir anomali hem de pediatrik yaş grubunu temsil edebilecek "özofageal atrezi-trakeaözofageal fistül" olguları ve endoskopisi ve histopatolojisi normal olan, reflü özofajiti olmadığı kanıtlanan "sağlıklı kontrol" grupları alınmıştır.

Ana çalışma grubumuz olan GERD dışındaki patolojilerde de gözlenen mukozal histolojik değışikliklerin detaylı ve karşılaştırmalı olarak ele alındığı, dendritik hücre/dendritik ağı ve sinir lifi dağılımının immünohistokimyasal olarak araştırılarak hem yarı kantitatif hem de kantitatif olarak incelendiğı çalışmanın özofajitler ve özofajit semptomları arasındaki dinamik ilişkiye ışık tutması beklenmektedir. Patogenetik süreçlerin daha karmaşık olması ve doku miktarı daha kısıtlı olan biyopsi örnekleri ile çalışılacak olması nedeniyle neoplastik özofagus patolojileri çalışma dışı tutulmuştur.

Tablo 1: GERD, HS ve FP'nin endoskopik, pH-metre ve semptom-reflü ilişkisi karşılaştırmalı tablo.

Tanı	Endoskopi	pH-Metre	Semptom-Reflü Korelasyonu
ERD (eroziv reflü)	Pozitif (erozyon var)	Genelde pozitif	Gerekli değil
NERD (non eroziv reflü)	Negatif (erozyon yok)	Pozitif	Genelde var
Reflü Hipersensitivitesi	Negatif	Normal	Pozitif
Fonksiyonel Pirozis	Negatif	Normal	Negatif

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Özofagus Embriyolojisi

Gastrointestinal sistemin gelişimi, karmaşık biyokimyasal süreçler ve embriyonik katlanma paternlerinin koordinasyonu ile şekillenir. Özofagusun embriyolojik gelişimi özellikle dördüncü haftadan itibaren net şekilde izlenebilir. Bu aşamada embriyo, vitellus kesesine bağlı trilaminar disk yapısına sahiptir; bu yapı ektoderm, mezoderm ve endoderm tabakalarından oluşur. Bu üç tabaka, embriyonun kutuplarında ektoderm ve endodermin birleştiği alanlarda karşılıklı temas halindedir.

Dördüncü haftada kraniyal, kaudal ve lateral katlanma ile embriyo ventral orta hatta doğru kıvrılır ve “iç içe geçmiş tüp” şeklini alır. Bu yapı, endoderm kökenli iç tüp ile ektoderm kökenli dış tüpten oluşur; arada ise mezoderm yer alır. İç tüp başlangıçta her iki uçta kör uçludur ve gelecekteki sindirim sisteminin öncülüdür. Tüp anatomik olarak ön, orta ve arka bağırsak bölümlerine ayrılır. Orta bağırsak vitellus kesesiyle bağlantılıdır.

Katlanma sonrası tüpün konumu ve farklılaşması, konsantrasyona bağlı sinyal mekanizmaları aracılığıyla üç eksen (rostral-kaudal, ventral-dorsal, sağ-sol) düzenlenir. Bu eksenler, endoderm-mezoderm etkileşimleriyle koordine edilir. Özofagusun gelişeceği ön bağırsak bölgesi aynı zamanda trakea ve akciğerlerin de olduğu bölgedir. Endoderm özofagus epiteli ve bezlerini, mezoderm ise çizgili ve düz kas tabakalarını oluşturur. Bu süreç, birçok sinyal molekülünün etkisiyle gerçekleşir.

Özofagus gelişiminin ilk adımı, ön bağırsak hücrelerinin trakea, akciğer ve özofagus farklılaşmasına yönelmesidir. Yaklaşık 6. haftada dairesel ve longitudinal kas tabakaları şekillenmeye başlar, miyenterik pleksusun gangliyon hücreleri belirginleşir. 7. haftada mezoderm hücreleri submukozaya yayılır ve damarlanmayı başlatır. Kas gelişimi 9. haftada tamamlanır. Kraniyokaudal yönde ilerleyen farklılaşmada, üst kısım çizgili kaslardan, alt kısım ise düz kaslardan oluşur; orta segment geçiş bölgesidir.

Özofagus, 6. brankiyal ark kökenli vagus siniri ve enterik sinir sistemi tarafından innerve edilir. Bu çift yönlü innervasyon, sinirsel olgunlaşma tamamlanmadan peristaltizmin başlamasını sağlar. İnervasyon, 4. haftada başlayan ve 9. haftaya dek süren nöral krest hücrelerinin göçüyle gerçekleşir. Bu hücreler, 6. haftada kas tabakaları arasına yerleşerek

submukozal pleksusu oluşturur. Süreç doğum sonrasına kadar yavaş bir olgunlaşmayla devam eder.

Yaklaşık 4. aydan itibaren, ön bağırsak epitelinde kolumnar hücreler skuamöz epitele dönüşmeye başlar; bu değişim üçüncü trimester boyunca sürer.

2.1.1 Özofagus Gelişiminde Hücresel Mekanizmalar

Ön bağırsaktan özofagus gelişimi, çeşitli sinyal yollarını içerir. Bu sürecin başında, anterior ön bağırsak ventral duvarındaki hücrelerde Nkx2-1 ekspresyonu başlar; bu gen solunum hücrelerinin belirtecidir. Paralel olarak, posterior endoderimde SOX2 ekspresyonu artar ve bu durum dorsal bölgeyi özofagus yönünde farklılaştırır. Bu hücresel özelleşme, akciğer tomurcuğunun oluşumundan önce başlar ve ventral-dorsal ekseninde gerçekleşir. Notokord tarafından salgılanan Noggin, bu eksenin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Noggin'in doz bağımlı etkisi, Wnt ve FGF gibi mezoderm kaynaklı sinyallerle birlikte ön bağırsak dorsalini özofagusa yönlendirir. Bu sırada, ventral bölgede daha düşük Noggin seviyeleri BMP4'ün etkisini artırarak trakea ve akciğer gelişimini destekler. BMP4, dorsal bölgede Noggin tarafından inhibe edilir (16).

Trakeanın özofagustan ayrılması, ventral ön bağırsak yönünde lateral mezoderm kaynaklı sinyaller aracılığıyla gerçekleşir. Wnt5a ve reseptörü Ror2'nin bu süreçte önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Fare modellerinde Wnt5a eksikliği, özofagusun kısalmasına neden olmuş ve bu yolların tüp morfogenezi için gerekli olduğu ortaya konmuştur.

Özofagusun farinks ve mide gibi yapılardan farklılaşması da gelişimin önemli bir yönüdür. Bu süreçte, solunum yolları ve sindirim sisteminin gelişiminde görev alan sinyal molekülleri ortaklaşa rol oynar. Üst özofagus sfinkteri, 4. ve 6. brankiyal arkus kaynaklı iken, alt özofagus sfinkteri somit kaynaklı mezenkimden gelişir. Gastroözofageal bileşkenin oluşumu, hücre sinyalizasyonu ve mide rotasyonu gibi mekanizmalarla ilişkilidir.

Shh, BMP, FoxP1/P2 gibi moleküller, özellikle özofagusun alt ucunda ve mideye geçişinde önemlidir. Shh eksikliği, düz kas gelişimini olumsuz etkilerken; FoxP1/P2 de kas gelişiminde rol oynar. BMP sinyalleme ise epitel dönüşüm sürecinde kritik öneme sahiptir. Ancak bu moleküler süreçlerin tüm ayrıntıları henüz tam olarak çözülememiştir.

Hedgehog Sinyal Mekanizması

Hedgehog sinyal yolu, özofagus ve diğer yapıların gelişiminde kritik rol oynayan önemli bir mediyatördür. Bu yolun anormal aktivasyonu, beyin ve gastrointestinal sistemde çeşitli gelişimsel bozukluklar ve kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Sinyal yolunun temel bileşeni olan Sonic hedgehog (Shh), özellikle özofagus ve trakeanın organogenezinde belirgin bir role sahiptir.

Özofagus ve trakea gelişimi, mezenkimal ve endodermal hücreler arasındaki etkileşime dayanır. Shh, pozisyon ve doza bağımlı olarak Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Transforme Edici Büyüme Faktör Beta (TGF- β), Kemik Morfogenetik Protein (BMP), Wnt, Retinoik Asit ve Notch sinyalleme gibi çeşitli sinyal yollarını başlatan bir kaskad mediyatörüdür. Translasyon sonrası modifikasyonlarla (ör. fosforilasyon, palmitoilasyon) düzenlenir ve farklı reseptörlerle etkileşerek hedef hücrede hangi kaskadın aktive edileceğini belirler.

Shh, ön bağırsak farklılaşması ve akciğer tomurcuğu oluşumunda Zinc Finger transkripsiyon faktörleri ile etkileşir. Shh varlığında bu faktörler aktivatör, yokluğunda ise baskılayıcı olarak görev yapar. Bu durum, Shh'nin organogenezdeki bölgeye özgü etkilerini pekiştirir.

BMP Sinyal Mekanizması

BMP sinyali, özofagus embriyogenezinde iki temel süreçte rol oynar. Noggin'in BMP'yi inhibe etmesi nedeniyle, erken embriyonik dönemde BMP ventral hücrelerde daha etkindir.

BMP4, Nkx2-1 ekspresyonunu sürdüren ön bağırsak hücrelerinin farklılaşmasında görev alır. Fare çalışmalarında, BMP4'ün devre dışı bırakılması sonrası Nkx2-1 ekspresyonunun kaybolması, BMP4'ün solunum sisteminin ventral ön bağırsaktan tomurcuklanmasında birincil, farklılaşmada ise ikincil bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

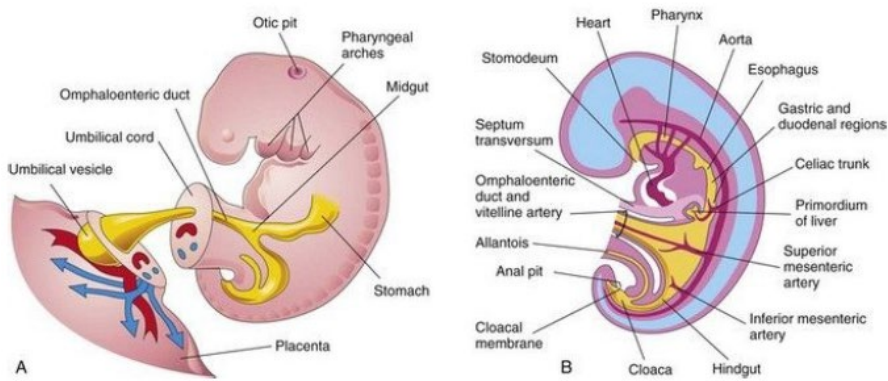
BMP sinyali, özofagusun epitelizasyon sürecinde de etkilidir. Ön bağırsakta başlangıçta bulunan kolumnar epitelin stratifiye nonkeratinize skuamöz epitele dönüşümünde BMP7 kilit rol oynar.

Erken dönemde BMP7 eksikliği, kolumnar epitelin stratifiye şekilde büyümesini mümkün kılar. Daha sonra, BMP7 aktivitesi epitelin üst katmanlarında artarak skuamöz epitele geçişi sağlar. Bazal tabakada ise BMP7 aktivitesinin düşük kalması, bu hücrelerin progenitör özelliklerini korumasına olanak tanır.

Epitelyal ve Mezenkimal Gelişim Faktörleri

Farelerde yapılan çalışmalar, özofagus gelişiminde birçok farklı sinyal faktörünün rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu faktörler arasında Keap1, P63, FoxP1, FoxP2 ve HoxC4 öne çıkmaktadır. Bu faktörler hem özofagus epitelinin farklılaşmasında hem de özofagus kas gelişiminde belirleyici roller oynamaktadır. Özellikle FoxP1 ve FoxP2'nin, özofagus ve mide düz kaslarının gelişiminde kritik olduğu gösterilmiştir. Bu faktörlerin nasıl birbiriyle etkileşime girdiği ise henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Özofagus embriyogenezi, bağımsız bir süreç olmasına rağmen, akciğer, trakea ve özofagusun farklı ve spesifik ancak birbiriyle bağlantılı yollar aracılığıyla oluşumuna yol açan hücrel olayların bir parçasıdır. Sonuç olarak bu süreçte, ön bağırsak endoderminin dorsal bölgesinde SOX2 ekspresyonunun artması özofagus farklılaşmasına, ventral önbağırsak endoderminde Nkx2-1 ekspresyonunun artması ise solunum sisteminin gelişimine neden olmaktadır. Bu genler, önbağırsak endoderminde zamana bağlı olarak eksprese edilir ve mekansal olarak düzenlenir. Gelişim sürecinin herhangi bir noktasında bu yolaklardan birinin kesintiye uğraması, trakeaözofageal malformasyonlara yol açabilir (17).



Şekil 2. Özofagus embriyogenezi. A, Dört haftalık bir embriyonun bağırsak taslağı ile omfaloenterik kanal arasındaki ilişkiyi gösteren lateral görüntü. B, Erken dönem sindirim sistemi ve kanlanmasını gösteren median kesitin görüntüsü. Bağırsak taslağı embriyo boyunca uzanan uzun bir tüptür. Kan damarları, omfaloenterik kanalı besleyen damarlardan gelişmiştir (18).

2.1.3. Özofagusun Embriyonel Gelişimi ile İlişkili Hastalıkları

2.1.3.1 Özofagus Atrezisi

Özofagus atrezisi yaklaşık 3000–4500 canlı doğumda bir görülür ve olguların üçte biri prematür doğar. Vakaların %90'ından fazlasında trakeaözofageal fistül (TÖF) eşlik eder. Bu tablo, trakeoözofageal septumun posteriora kayması ve özofagusun laringotrakeal tüpten ayrılmamasıyla oluşur. İzole özofagus atrezisi (%5–7), 8. haftada rekanalizasyon yetersizliğiyle meydana gelir.

Fetüs amniyotik sıvıyı yutamadığından, bu sıvı bağırsaklara ulaşamaz ve maternal dolaşıma geçemez, bu da polihidramnios yol açar. Yenidoğanlar genellikle doğumda sağlıklı görünür, ancak kısa sürede aşırı salya, beslenme reddi, regürjitasyon ve öksürük gözlemlenebilir.

Kateterin özofagusa ilerletilememesi tanıda şüphe uyandırır. Radyografiyle nazogastrik tüpün proksimal özofagusta takıldığı görülür. Günümüzde cerrahiyle sağkalım oranı %85'in üzerindedir.

2.1.3.2 Özofagus Stenozu

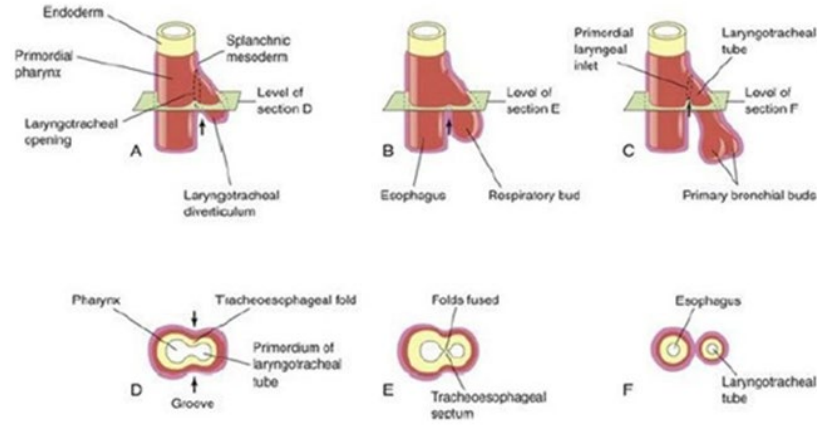
Özofagus stenozu, genellikle distal üçte birlik kısmında yer alır ve "web" veya ipliksi dar segment şeklinde olabilir. Bu durum, 8. haftada rekanalizasyonun eksikliği ya da bölgedeki vaskülerite yetersizliğine bağlı doku atrofisinden kaynaklanır.

2.1.3.3 Trakeaözofageal Fistül (TÖF)

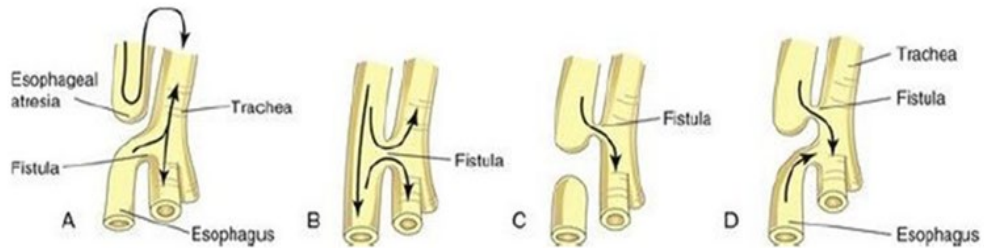
TÖF, her 3000–4500 doğumda bir görülür ve erkeklerde daha yaygındır. Vakaların %85'inde özofagus atrezisi ile birliktedir. Dördüncü haftada foregut'un respiratuvar ve özofageal bölümlere ayıramaması nedeniyle oluşur. TÖF, dördüncü haftada ön bağırsağın (foregut) kranial kısmının respiratuvar ve özofageal bölümlerine tam olarak ayıramaması sonucunda gelişir. Trakeaözofageal katlantıların tam olarak birleşmemesi, defektif bir trakeaözofageal septuma ve trakea ile özofagus arasında fistül oluşumuna yol açar (18).

Trakeaözofageal fistül (TÖF), alt solunum yolunun en sık görülen anomalisi olarak kabul edilir. Dört ana TÖF tipi bulunmaktadır. En yaygın görülen anomali, özofagusun üst kısmının kör sonlanması (özofagus atrezisi) ve alt kısmının trakeanın bifurkasyonuna yakın bir noktada trakea ile birleşmesidir. Özofagus atrezisiyle birlikte görülen bu TÖF tipinde bebekler yutkunamaz; bu nedenle genellikle dinlenme halinde aşırı salya akışı görülür ve beslenme sırasında sütün ağza hemen geri dönmesi söz konusudur. Bununla birlikte bu

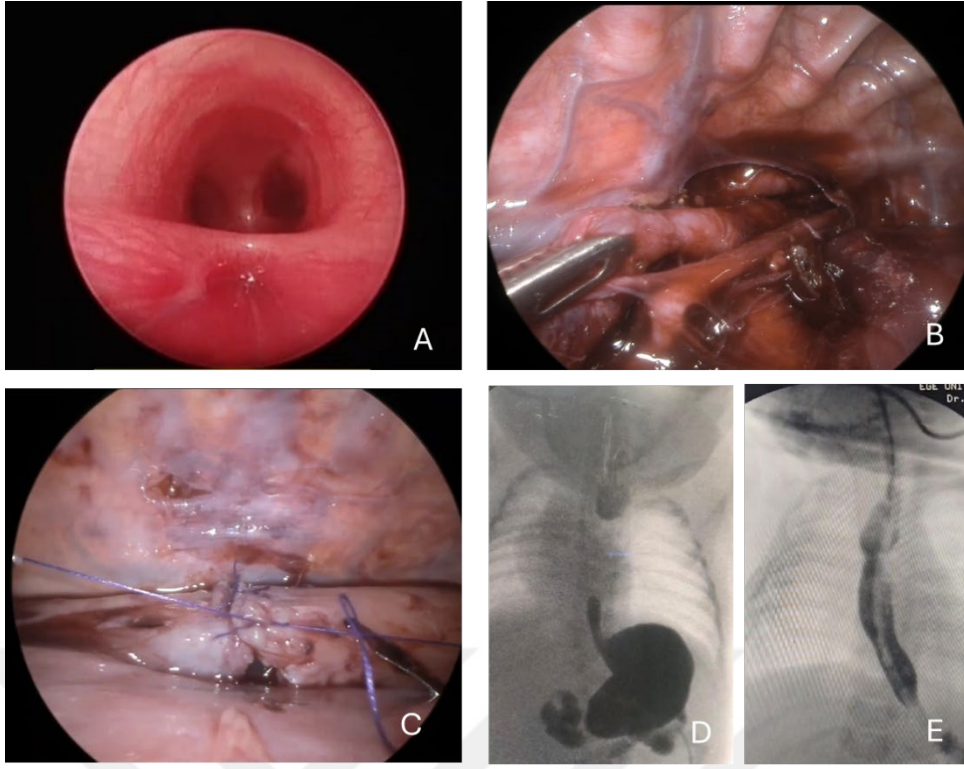
bebeklerde mide ve bağırsak içerikleri fistül yoluyla trakeaya ve akciğerlere reflü olabilir. Reflü olan asit veya safra, akciğerlerde inflamasyona yol açarak pnömoniye neden olabilir ve bu durum solunum sıkıntısına yol açar (18).



Şekil 3. Trakeaözofageal septum gelişimi (4.-5. hafta). Trakeaözofageal septum gelişiminin ardışık evreleri. A–C: Primordiyal farinksin kaudal kısmının lateral görünüşleri; laringotrakeal divertikulum ve ön bağırsağın, özofagus ile laringotrakeal tüp olarak bölmelenmesini göstermektedir. D–F: Trakeaözofageal septumun oluşumunu ve ön bağırsağın laringotrakeal tüp ve özofagusa nasıl ayrıldığını gösteren transvers kesit görüntüsü. Oklar, büyüme sonucu meydana gelen hücresel değişiklikleri belirtmektedir (18).



Şekil 4. Trakeaözofageal fistülün (TÖF) dört ana tipi. İçeriklerin olası akış yönleri oklarla belirtilmiştir. A'da gösterildiği gibi, özofagus atrezisi, vakaların %85'inden fazlasında TÖF ile birlikte bulunur. B: Trakea ile özofagus arasında fistül. C: Hava, distal özofagus ve mideye ulaşamaz. D: Hava, distal özofagus ve mideye girebilir ve özofagus ile mide içeriği trakea ve akciğerlere geçebilir (18).



Şekil 5. Atrezi/TÖF. A: TÖF alanının trakea lümeni içinden görünümü B: Torakoskopide trakeoözofageal fistül. Arkada özofagus önde trakea görülüyor. C: Torakoskopik anastomoz oluşturulması D: Floroskopik incelemede anastomoz öncesi özofagusta proksimal poş ve gastrostomi içinden verilen opak ile distal poşun görünümü E: Floroskopide anastomoz sonrası sağlanan pasaj görünümü (EÜTF Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Arşivi, Doç. Dr. Zafer Dökümcü'nün izniyle)

2.2. Özofagusun Anatomisi

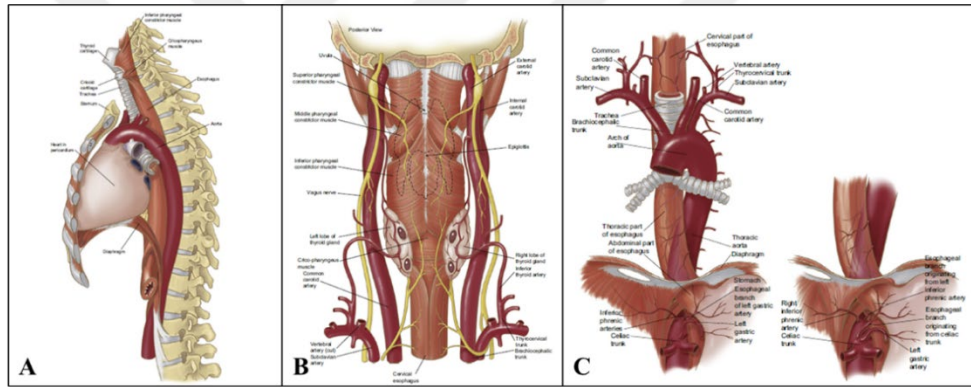
Özofagus, boyunda farinksin devamı olarak başlayan ve mideyle birleşim noktasında sonlanan kas yapıdan oluşan bir tüptür. Normalde, farinksten özofagusa geçiş, altıncı servikal vertebranın alt sınırında gerçekleşir. Özofagus, vertebral kolonun önünden aşağı doğru iner, orta mediastinum boyunca ilerler ve onuncu torasik vertebra seviyesinde diyafragmatik hiatusu geçerek karın boşluğuna girer.

Batına girdikten sonra, mideye küçük kurvatur boyunca bağlanır ve bu birleşim noktası kardiya olarak adlandırılır. Özofagusun toplam uzunluğu erkeklerde 19-25 cm (ortalama 22 cm), kadınlarda ise 18-22 cm (ortalama 21 cm) arasında değişir. Özofagusun temel işlevi, yutulan bolusu farinksten mideye taşımaktır. Yutma, bolusun ağız boşluğundan

farinkse geçmesiyle başlar. Farinks kaslarının istemsiz kasılması, intrafarengeal basıncı artırır ve bolusu servikal özofagusu doğru iter.

Üst özofagus sfinkteri, intrafarengeal basınç arttığında gevşer ve bolusun özofagusu geçişine izin verir. Kasılma dalgası özofagus boyunca ilerleyerek bolusu distale, yani mideye doğru iter. Distal kısımda, alt özofagus sfinkteri (LES) yutma ile gevşer ve bolusun mideye geçmesine olanak tanır.

Topografik olarak özofagus üç bölüme ayrılır. Servikal özofagus yaklaşık 5 cm uzunluğundadır, altıncı servikal vertebradan başlar, posteriorda birinci ve ikinci torasik vertebra arasındaki mesafeye, anteriorda ise suprasternal çentiğe kadar uzanır. Önde trakea ile arkada vertebral kolon ve prevertebral fasya ile ve yanlarda karotid kılıflar ve tiroid bezi ile komşudur. Özofagusun komşulukları Şekil 6 ile detaylı şekilde gösterilmektedir (19).



Şekil 6. Özofagus anatomisi. A) Özofagus, orta mediastinum boyunca vertebral kolonun önünden aşağıya doğru iner ve onuncu torasik vertebra seviyesinde diyafragmatik hiatusu geçerek karın boşluğuna girer. B) Farinks ve servikal özofagusun posteriordan görünümü. C) Özofagus, trakea ve aort arkının posteriorundan aşağıya doğru seyrederek hiatus seviyesinde özofagus, aortun anteriorunda yer alır (19).

Bukkofarengeal fasya, özofagusun arka duvarından aşağıya uzanır ve yanlarda karotid kılıflara kadar devam ederek özofagusu prevertebral fasyadan ayırır. Bu fasyal planlar, paraözofageal ve retroözofageal boşlukları oluşturarak servikal enfeksiyonların mediastene yayılmasına sebep olur.

Torakal özofagus yaklaşık 20 cm uzunluğundadır ve torasik girişten diyafragmatik hiatusa kadar uzanır. Torasik girişten trakeal bifurkasyona kadar ön yüzü, trakeanın

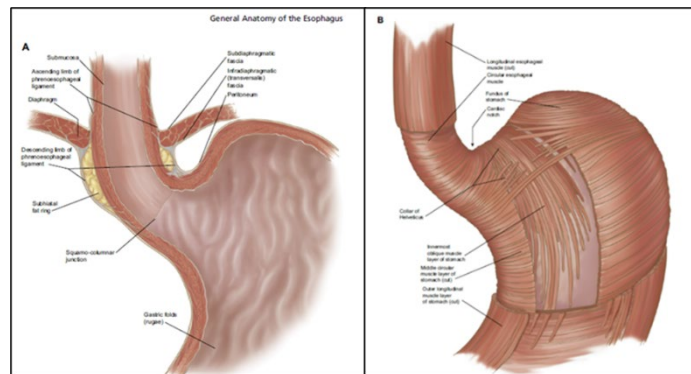
membranöz duvarına komşudur. Arka yüzü ise prevertebral fasya ve omurgayla komşudur. Özofagus, aort arkının arkasından geçer, ardından inen torasik aortun sağında ve subkarinal lenf düğümleri ile perikardın arkasında ve sağında konumlanır.

Sekizinci torasik vertebra seviyesinde özofagus, aortun önüne geçer ve onuncu torasik vertebra seviyesinde özofagus hiatusundan karın boşluğuna girer. Torakal özofagusun sağ lateral yüzü parietal plevra ile örtülüdür. Sol lateral yüzü proksimalde sol subklavian arter ve parietal plevra ile, distalde ise sekizinci torasik vertebraya kadar inen torasik aort ile komşudur; daha distalinde yalnızca parietal plevra ile örtülüdür. Arka yüzü vertebral cisimlerle temas hâlinde olup, sekizinci torasik vertebra seviyesine kadar omurgayı takip eder. Bu seviyede, özofagus aortun önüne geçerek hiatus yoluyla karın boşluğuna girer.

Abdominal özofagus, özofagus diyafragmatik hiatusu geçtikten sonra başlar ve mideye kardiya boyunca küçük kurvatür hizasında bağlanarak sonlanır. İntraabdominal uzunluğu 2-6 cm arasında değişir. Diyaframın sağ ve sol krurisleri, özofagus hiatusunu oluşturur ve bu yapılar, ilk üç veya dört lomber vertebra cisminin anterolateral yüzeyinden köken alan tendinöz bantlardan oluşan kas liflerinden meydana gelir. Abdominal aorta, vertebral cisimlerin önünde yer alır ve özofagus hiatusunun hemen arkasında konumlanır. Vena kava, sağ krurisin aşağısında ve yanında bulunur. Özofagus hiatusunu geçtikten sonra, özofagus frenoözefageal membran ile çevrelenir. Bu membran, subdiyafragmatik fasyadan köken alan fibroelastik bir dokudur. Karın boşluğunda özofagus, karaciğerin sol lateral segmentinin arkasında yer alır.

2.2.1 Gastroözofageal Bileşke

Gastroözofageal bileşke, özofagusun mide ile birleştiği noktadır.



Şekil 7. Gastroözofageal bileşke. A: Gastroözofageal bileşkenin kesin konumu, belirleme yöntemine bağlı olarak hâlâ tartışmalıdır. B: Özofagus ve mide kas tabakaları (19).

Görünüşte basit gibi görünse de günümüzde gastroözofageal bileşkenin kesin konumu hakkında hâlâ tartışmalar devam etmektedir. Bu zorluk, kısmen de olsa gastroözofageal bileşkenin tanımlanmasında kullanılan yöntemle bağlıdır. Endoskopik, cerrahi, histolojik veya patolojik yöntemlere göre gastroözofageal bileşkenin tanımı halen farklılıklar göstermektedir. Bakış açısına göre her branş bu bileşkeyi kendi kullanımına göre tariflemektedir.

Özofagus ile mide bileşkesini tanımlamak amacıyla çeşitli anatomik ve histolojik kriterler öne sürülmüştür. Bunlar arasında;

- Peritonun mide üzerine yansıdığı bölge
- Özofagus ile kese şeklindeki midenin birleşim noktası
- His açısının komşuluğundaki alan
- Beyaz renkli özofageal skuamöz epitelin distal sınırı veya gastrik oksintik mukozanın proksimal sınırı
- Gastrik ruga (mide kıvrımları) katlantılarının başlangıç noktası
- Manometrik olarak alt özofagus sfinkterinin (LES) distal ucu
- Submukozal özofageal bezlerin sona erdiği nokta
- Özofagus muskularis propriasının (dairese ve longitudinal kas tabakalarıyla düzenlenmiş) mideye geçişte daha az belirginleştiği ve üçüncü bir oblik kas tabakasının eklendiği anatomik geçiş hattı yer almaktadır (19).

Bu kriterlerin her biri özofagogastrik bileşkenin lokalizasyonunu tanımlamakta kullanılmıştır; ancak klinik ve histopatolojik değerlendirmelerde sıklıkla birden fazla ölçüt dikkate alınmaktadır. Bu kriterlerin hepsi gastroözofageal bileşkeyi tanımlamak için kullanılmış olsa da bazıları patolojik veya histolojik, bazıları endoskopik, bazıları ise cerrahi kriterlerdir; ancak bu üç yöntemin aynı anda kullanılabilmesi nadiren mümkün olduğundan, aralarındaki uyum hâlâ belirsizliğini korumaktadır.

Gastroözofageal reflüye bağlı olarak distal özofagusta hasar oluşması ve hiatal herni gelişimi durumunda, gastroözofageal bileşke çevresindeki yapısal sınırlar ve komşuluk ilişkileri değişikliğe uğrayabilir; bu da bileşkenin kesin olarak tanımlanmasını daha da karmaşık hale getirir.

Özofagusta, lümenin doğal olarak daraldığı üç bölge bulunmaktadır. En üstteki anatomik daralma, özofagusa girişte yer alır ve krikofaringeus kası tarafından oluşturulur. Bu noktadaki ortalama lümen çapı 1,5 cm olup özofagusun en dar kısmıdır. İkinci daralma, sol ana bronş ve aort arkı'nın özofagusla kesiştiği bölgededir. Bu noktadaki ortalama lümen çapı 1,6 cm'dir. En distaldeki darlık ise, özofagusun göğüs boşluğundan çıkarak karın boşluğuna girdiği hiatus bölgesindedir. Buradaki lümen çapı da 1,6 cm'dir. Bu üç anatomik daralma noktası klinik açıdan önem taşır, çünkü yutulan yabancı cisimler sıklıkla bu bölgelerde takılma eğilimindedir.

Özofagusta iki adet yüksek basınç bölgesi bulunur. Bunlar; üst özofagus sfinkteri (UES), alt özofagus sfinkteridir (LES). Bu yüksek basınç bölgeleri, özofagusun diğer alanlarına benzer yapıdadır ve ne makroskopik ne de mikroskopik incelemede ayırt edilemezler. Bu bölgeler ancak manometri kullanılarak, yani özofagus lümeni içindeki basıncın ölçülmesiyle tespit edilebilir.

2.2.2 Üst Özofagus Sfinkteri (UES)

Üst Özofagus Sfinkteri (UES), farinks ile özofagusu ayıran ve 2–4 cm uzunluğunda yüksek basınçlı bir bölgedir. Solunum sırasında havanın sindirim kanalına girmesini, yutma sonrası ise özofagus içeriğinin hipofarinkse geri kaçmasını engeller. Yutma esnasında gevşeyerek gıdanın servikal özofagusa geçişine izin verir.

UES, krikoid kıkırdak, hiyoid kemik, krikofaringeus kası, servikal özofagus kasları ve alt farengeal konstriktör kasının birleşimiyle oluşur. En belirgin bileşeni olan krikofaringeus kası, C şeklinde, anteroposterior gerginlik sağlayan çizgili kas liflerinden oluşur. Yavaş kasılan lifler baskın olmakla birlikte hızlı kasılan liflerle birlikte bazal tonusunu korur ve hızlı yanıt verebilir.

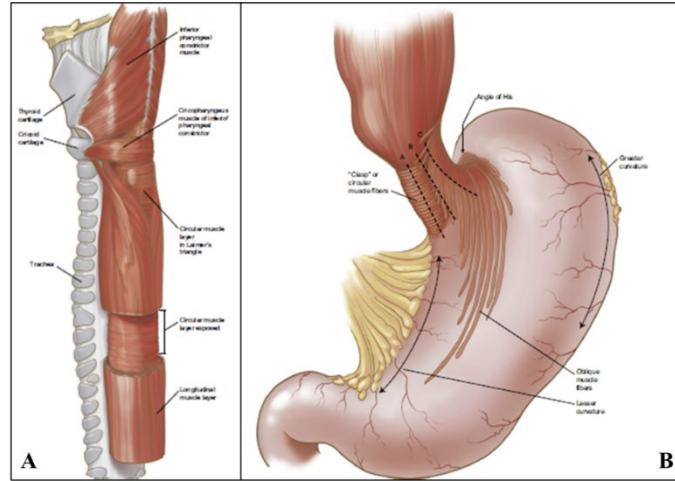
Servikal özofagusun kas yapısı da benzer şekilde yavaş kasılan liflerin hâkim olduğu bir organizasyona sahiptir. Lifler dışta longitudinal, içte dairesel tabaka şeklindedir. Alt farengeal konstriktör kası ise en kalın kas olup hızlı kasılan liflerin bulunduğu kalın dış tabaka ve yavaş kasılan liflerin yer aldığı ince iç tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. İç tabakanın yapısal özellikleri nedeniyle krikofaringeus kası gibi işlev gördüğü düşünülmektedir.

2.2.3 Alt Özofagus Sfinkteri (LES)

Alt özofagus sfinkteri (LES), distal özofagusta, gastroözofageal bileşkenin yakınında yer alan yüksek basınçlı bir bölgedir ve mide içeriğinin özofagusa reflüsünü engelleyen ana bariyeri oluşturur. LES, yapısal olarak belirgin bir anatomik oluşum göstermesede yalnızca manometrik incelemeyle saptanabilir. Yapılan ölçümlerde, LES uzunluğu 2–4 cm, istirahat basıncı 15–20 mmHg arasındadır. Üç boyutlu manometri, özellikle sol posterior yönde belirgin radyal ve longitudinal basınç asimetrisini ortaya koymuştur.

LES, hiatusu kapsar; bu nedenle hem torasik hem de abdominal bileşenlerden oluşur. Her iki kısmın uzunluğu 1–2 cm olup toplamda 2–4 cm'lik bir yapı meydana getirir. LES uzunluğu, abdominal segmentin uzunluğu ve istirahat basıncı birlikte çalışarak, mide içeriğinin torasik özofagusa geri kaçışını önleyen fizyolojik bir bariyer oluşturur.

LES, mide kardiyasına doğru "clasp" ve "sling" lifleriyle yayılır. Clasp lifleri, küçük kurvatür boyunca uzanan kısa yarım daire şeklinde kas lifleridir. Sling lifleri ise büyük kurvatür ve His açısı boyunca yer alan oblik kas lifleridir. Bu terminal kas liflerinin lokalizasyonu, özellikle akalazyaya hastalarında miyotomi planlamasında klinik açıdan önemlidir (19). UES ve LES Şekil 8'de detaylandırılmıştır.



Şekil 8. Üst özofagus sfinkteri ve alt özofagus sfinkteri anatomisi. A) UES, krikoid kıkırdak, hiyoid kemik ve üç ayrı kasın (krikofaringeus kası, servikal özofagus kasları ve alt farengeal konstriktör kası) birleşimiyle oluşan kas-kıkırdak yapısında bir oluşumdur. B) LES, mide kardiyasına doğru *clasp* lifleri ve *sling* lifleri şeklinde yayılır. Akalazyaya hastalarında yapılan Heller miyotomisi için kullanılan kesi düzlemleri A, B ve C çizgileriyle gösterilmiştir (19).

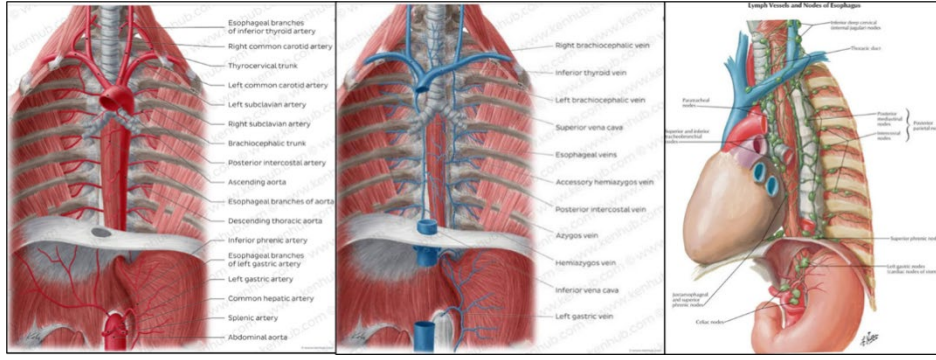
2.2.4 Özofagusun Arteriyel Dolaşımı

Özofagusun servikal bölümü, esas olarak a. thyroidea inferior dalları tarafından beslenir; buna ek olarak arteriyel beslenme için çeşitli interkostal arterlerden de katkı sağlanır. Torakal segment, bronşiyal arterler, interkostal arterler ve doğrudan aort dalları ile beslenir. Abdominal bölüm ise a. gastrica sinistra ve a. phrenica inferior dalları ile vaskülarize edilir. Bu arterlerin dalları, önce musküler tabaka içinde ilerler; buradan çıkan sekonder dallar ise submukozaya doğru uzanır. Bu bölgede yaygın anastomozlar bulunur; bu durum, özofagus enfarktüsünün oldukça nadir görülmesini açıklar (Şekil 9).

2.2.5 Özofagusun Venöz Drenajı

Özofagusun üst üçte birlik kısmının venöz dönüşü, v. thyroidea inferior ve azigos sistemi üzerinden v. cava superior'a ulaşır. Alt özofagus segmenti ise venöz dönüşünü, sistemik dolaşıma v. azygos ve v. phrenica inferior sinistra aracılığıyla sağlar. Ayrıca alt özofagus segmenti, v. gastrica sinistra dalları ve v. gastrica breves yoluyla v. lienalise dökülen damarlar üzerinden portal sisteme de drene olur (Şekil 9).

Alt özofagus bölgesine ait venöz anatomide, dört katmanlı bir yapı tanımlanmıştır. Radyal olarak düzenlenmiş intraepitelyal kanallar, yüzeysel venöz pleksusa drene olur. Yüzeysel venöz pleksus, üst submukoza düzeyinde bulunur ve üç ila beş ana trunkustan oluşur; bu yapı, derin intrinsik venöz damarlarla iletişim halindedir. Perforan venler, bu yüzeysel katmanı özofagus yüzeyinde yer alan adventisyal tabakadaki venöz yapılarla ilişkilendirir. Özofagusun venöz sistemi genellikle mukozal plikaların içinde yerleşmiştir. Portal ve kaval sistemler, özofagusun ve midenin submukozal venleri aracılığıyla birbiriyle bağlantılıdır. Portal hipertansiyon gibi durumlarda artan kan akımı nedeniyle, özofagustaki tüm venöz yapılar genişler ve bu genişlemiş damarlar varis olarak adlandırılır. Portal hipertansiyonda gelişen bu varisler ülserasyon, rüptür ve hemorajik komplikasyonlarla seyredebilir. Majör varis kanamalarının, genellikle derin intrinsik venöz sistemdeki varislerin rüptürüyle oluştuğu düşünülmektedir. Minör kanamalar ise daha çok yüzeysel venöz pleksus veya hatta intraepitelyal venöz kanallardaki varislerin rüptürüne bağlı olabilir.



Şekil 9. Özofagusun arteriyel, venöz ve lenfatik ağı. Soldan sağa özofagusun arteriyel beslenmesi, özofagusun venleri (anterioriordan görünüş) ve özofagusun lenfatik drenajı gösterilmektedir (20), (21). (Sol ve ortadaki fotoğraf görseli Kenhub platformundan alınmıştır, sağdaki görsel için Kaynak: © Elsevier. *Lymph Vessels and Nodes of Esophagus – Lymphatic Drainage of Esophagus*, Variant Image ID: 37909. Erişim: <https://www.elsevier.com/> (01.07.2025)

2.2.6 Özofagusun Lenfatik Drenajı

Lamina propria ve submukozada yer alan zengin lenfatik ağ, kas ve adventisya tabakalarındaki lenfatiklerle bağlantılıdır. Musküler tabakadaki lenfatik damarlar, ağırlıklı olarak longitudinal (uzunlamasına) yönde yerleşmiştir. Bu longitudinal düzenlenme nedeniyle, makroskopik olarak görülebilir tümör sınırlarının çok ötesine geçen intramukozal ve submukozal yayılım oldukça yaygın bir durumdur. Bu durum, özellikle frozen kesitlerde rezeksiyon sınırlarını değerlendirirken dikkate alınması gereken önemli bir husustur.

Lenfatik drenajı anatomik olarak özetlemek gerekirse servikal özofagus, v. jugularis interna ve üst trakeal lenf nodu gruplarına drene olur. Torakal özofagus, üst, orta ve alt mediastinal lenf nodlarına drene olur. Abdominal segment ise superior gastrik, çölyak trunkus, a. hepatica communis ve a. lienalis çevresindeki lenf nodlarına drene olur. Bu anatomik dağılıma rağmen, lenfatik damarların yoğun bağlantılarla örülmüş olması, oldukça değişken ve öngörülemez bir metastatik yayılım paternine yol açar (22).

2.2.7 Özofagusun İnnervasyonu

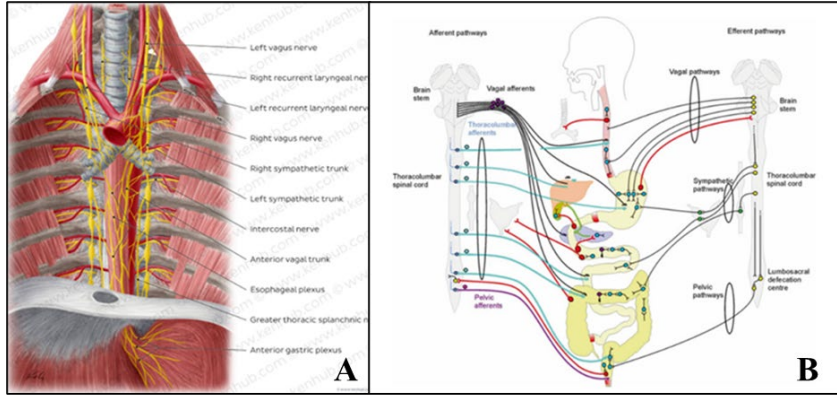
Özofagus hem parasempatik hem de sempatik sinir liflerinden oluşan bir innervasyon ağına sahiptir. Bu sinirler; afferent (duyusal) ve efferent (motor) lifler içerir ve özofagusun bezlerini, damarlarını ve kaslarını innerve eder. Vagus siniri hem parasempatik hem de bir miktar sempatik lif taşır. Sempatik lifler, servikal ve paravertebral sempatik gangliyonlardan köken alır, vasküler yapılarla birlikte seyrederek özofagusa ulaşır. Tüm gastrointestinal

sistemde olduğu gibi, özofagusta da intrinsek bir innervasyon sistemi bulunur. Bu sistem submukozada yer alan gangliyon hücreleri (**Meissner pleksusu**) ile sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasındaki gangliyonlardan (**Auerbach pleksusu**) oluşur. Gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine kıyasla bu iki pleksus özofagusta daha az gelişmiştir. Nöron yoğunluğu, mideye doğru ilerledikçe artan bir eğilim gösterir. Submukozal pleksus, miyenterik pleksusa göre daha az gelişmiştir. Bu pleksuslar, sinyallerini postgangliyonik sempatik lifler, pregangliyonik ve postgangliyonik parasempatik lifler ve diğer intrinsek gangliyon hücrelerinden alır ve bu pleksuslarda üç ana hücre tipi tanımlanmıştır.

Tip I nöronlar multipolar yapıdadır; yalnızca Auerbach pleksusunda bulunur ve tip II hücrelerle sinaps kurar. Tip II nöronlar sayıca daha fazladır, multipolardır; hem Auerbach hem Meissner pleksusunda yer alır. Bu hücreler, muskularis propria ve muskularis mukozayı innerve eder ve sekresyonu uyarır. İnterstisyel Cajal hücreleri (ICC) submukozal, intramusküler ve intermusküler tabakalarda, sempatik sinirlerin terminal dallarıyla ilişkili olarak geniş bir alanda dağılmıştır (23).

Az sayıdaki çalışmada, özofagustaki ICC'lerin özofagusun distal üçte birlik bölümünde, düz kaslarla ilişkili olarak, orta üçte birlik bölümde ise hem düz hem çizgili kaslarla birlikte yer aldığı gösterilmiştir. Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) bu ICC'lerden köken alır.

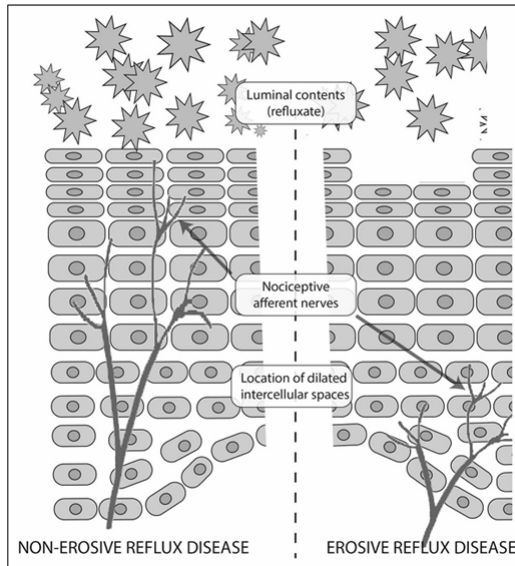
Özofagus sinir liflerinde ve düz kas demetlerinin çevresinde bazı regülatör peptitler saptanmıştır. Bu düzenleyici peptitler; Vazoaktif intestinal peptit (VIP), Substans P, Enkefalin, Nöropeptit Y (NPY)'dir. Özofagusta en sık görülen sinir lifleri, VIP ve NPY içeren liflerdir. Bu peptit taşıyan nöronların özofagustaki innervasyon paternleri, mide ve ince bağırsaktakinden farklılık gösterir (24). Ayrıca, kardias bölgesindeki mukozada ve sinir uçlarında, kolesistokininin (CCK) reseptörlerinin varlığı da gösterilmiştir (25).



Şekil 10. A-Özofagusun innervasyonu (26). [(Görsel Kenhub platformundan alınmıştır (www.kenhub.com)] **B-Gastrointestinal Sistem İnnervasyonu.** Solda enterik sinir sisteminden (ENS) diğer organlara ve merkezi sinir sistemine (MSS) sinyal taşıyan bağlantılar, sağda MSS'den çıkan yollar. İnce ve kalın bağırsak, tam teşekküllü ENS refleksi devreleri içerir (27).

2.2.7.1 Özofagusun Duyusal Sinir İnnervasyonu

Özofagusun duyusal innervasyonu, hem fizyolojik homeostazı koruyan viseral afferent lifler hem de noziseptif (ağrı ile ilişkili) uyarıları merkezi sinir sistemine ileten somatik-visseral afferent liflerden oluşan çift yönlü bir sistem tarafından sağlanır. Bu yapı, özofagusun fonksiyonel bütünlüğünü sağladığı kadar, klinik semptomların anlaşılması açısından da oldukça önemlidir.



Şekil 11. Mukozal afferent innervasyon. Anatomik dağılımı yakın zamanlarda illustre edilmiştir. Özellikle GERD (NERD)'de sinir liflerinin yüzeye komşu alanlara dilate intersellüler boşlukların ötesine çok yüzeye doğru ulaştığı görülmektedir (14) *no.lu kaynak*.

Vagal Afferent Sistem (Parasempatik Duyusal İnnervasyon)

Vagal afferent lifler, özofagusun fizyolojik durumunu algılayan düşük eşikli mekanoreseptörleri ve kemoreseptörleri içerir. Bu lifler çoğunlukla non-nosiseptif karakterdedir ve özofagus lümenindeki distansiyon, intraluminal pH değişimleri ve motilite olaylarına yanıt verirler.

Mikroskobik düzeyde, bu lifler iki temel reseptör yapısında sonlanır:

❖ ***Intragastric Lamina Endings***: Miyenterik plexus düzeyinde yer alır; gerilme reseptörüdür (28).

❖ ***Intramuscular Arrays***: Muskularis propria içinde yer alır; kas uzamasını ve kasılmasını algılar.

Bu reseptörler, vagal afferent lifler aracılığıyla beyin sapındaki nucleus tractus solitarius'a projekte olur ve burada visseral reflekslerin ve duyusal-visseral algının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Özellikle yutma refleksi, özofagusa ait vagovagal refleksler ve gastroözofageal motor senkronizasyon bu sistem aracılığıyla yürütülür.

Spinal Afferent Sistem (Somatik-Viseral Nosiseptif İnnervasyon)

Spinal afferent sinir liflerinin hücre gövdeleri, torakal spinal kordun özellikle T1–T6 segmentlerine karşılık gelen dorsal kök ganglionlarında bulunur (29). Bu lifler, özofagus duvarında özellikle lamina propria, submukoza ve daha derin katmanlarda yer alan serbest sinir uçları ile sonlanır. Afferent sinyaller spinal sinirler aracılığıyla spinal dorsal boynuza taşınır; burada özellikle lamina I, II ve V'te sonlanırlar. Bu sinyallerin bir kısmı, beyin daha üst merkezlerine projekte olarak viseral ağrının algılanmasına katkıda bulunur. Bu sinir liflerinin özelliklerinden biri, genellikle yüksek eşikli olmalarıdır. Yani yalnızca doku hasarı, inflamasyon, aşırı gerilme veya kimyasal irritasyon gibi patolojik uyarılara yanıt verirler. Bu bağlamda **spinal afferent sistem, özofageal ağrı iletiminde anahtar role sahiptir.**

Spinal afferentler yapısal olarak çoğunlukla iki sinir lifi tipinden oluşur:

- **Aδ lifleri**: İnce miyelinli, hızlı iletim yapan ve genellikle keskin, lokalize ağrıyı ileten liflerdir.
- **C tipi lifler**: Miyelinsiz, yavaş iletim yapan, künt, yaygın ve sürekli ağrıyı ileten liflerdir. Özellikle inflamasyon ve asit irritasyonu durumlarında aktivasyonları belirgindir.

Spinal afferent liflerin uçlarında birçok farklı nosiseptif reseptör ve iyon kanalı bulunur. Bu moleküler yapılar, duyuşal sinyallerin başlatılmasında ve periferik sensitizasyonun gelişiminde önemli rol oynar (30).

- **TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1):** Kapsaisin, ısı ve asidik ortamlarla aktive olur. GERD ve NERD hastalarında TRPV1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (31).
- **ASIC3 (Acid Sensing Ion Channel 3):** Özellikle düşük pH'a duyarlıdır ve reflü ilişkili ağrının iletiminde görev alır.
- **P2X3:** ATP ile aktive olan bu iyon kanalı, doku hasarına bağılı ağrının oluşumunda rol oynar.
- **NaV1.7, 1.8, 1.9:** Voltaj kapılı sodyum kanallarıdır; nosiseptif impulsların iletiminde kritik rol oynarlar. Bu kanalların ekspresyon düzeyleri periferik sinirlerin uyarılabilirliğini doğrudan etkiler.

Spinal afferent lifler spinal dorsal boynuza ulaştıktan sonra genellikle lamina I ve V bölgelerinde sonlanır. Bu bölgeler, yalnızca özofagusa özgü sinyalleri değıl, aynı zamanda diğler torakal visseral organlardan gelen afferent sinyalleri de alır. Bu nedenle, özofagus kaynaklı ağrı sıklıkla refer edilen ağrı şeklinde göğüs, sırt veya epigastrik bölgede hissedilir. Bu konverjans, göğüs ağrısının kardiyak ya da özofageal kökenli olup olmadığını ayırt etmeyi güçleştirir (31).

2.3. Özofagusun Fizyolojisi

Özofagusun temel işlevi, yutulan gıdanın mideye güvenli şekilde iletilmesidir. Bu görev, kas kasılmaları ve gevşemeleriyle sağlanan peristaltik hareketle gerçekleştirilir. Özofagus; servikal kısmında çizgili, torasik kısmında düz kas içerir ve bu yapılar farklı sinirsel mekanizmalarla yönetilir.

Çizgili kas kısmında peristaltizm, yalnızca merkezi sinir sistemine bağılıdır. Düz kaslarda ise peristaltik hareket, vagus siniri (merkezi kontrol) ve miyenterik pleksus (lokal kontrol) tarafından sağlanır. İnhibitör sinirler, kasılma gecikmeleri oluşturarak peristaltik dalganın aşağıya doğru ilerlemesini sağlar. Nitrik oksit inhibitör, asetilkolin ise uyarıcı sinir iletkenidir.

LES, sürekli tonusla reflüyü önler; bu tonus öncelikle miyojenik özelliklerden kaynaklanır. LES, spontan tonus geliştirir ve özel kas proteinlerine sahiptir. Sinirsel olarak ise vagus aracılığıyla inhibitör (nitrik oksit) ve uyarıcı (asetilkolin) sinyaller alır. Yutma sırasında inhibitör sinirlerle LES gevşemesi sağlanır. Diyaframın krural kas lifleri de LES'e destek olarak reflüye karşı dış sfinkter gibi davranır.

Özofagus motilite bozuklukları; inhibitör innervasyon, uyarıcı innervasyon veya düz kas yapılarına göre sınıflandırılır. İnhibitör innervasyon eksikliği akalazyaya veya diffüz spazma yol açar. Akalazyada LES gevşemez; sfinkter kası sürekli kasılı kalır, gıda geçemez ve proksimal özofagus genişler. Megaözofagus, bu genişlemeye bağlı gelişir. Aşırı inhibitör aktivite geçici LES gevşemelerine, uyarıcı innervasyon eksikliği hipotonik peristaltizme, fazlası ise hipertansif kasılmalara neden olabilir. Miyojenik bozukluklarda (ör. skleroderma), kas gücü zayıflar veya aşırı kasılmalar görülebilir (32).

2.3.1 Yutmanın (Deglutasyon) Fizyolojisi

Yutma, farinksin hem yutma hem solunumda görev alması nedeniyle karmaşık bir işlemdir. Yutma sırasında, farinks kısa süreliğine sadece besin iletimine odaklanır ve solunum geçici olarak durur. Yutma üç evrede incelenir: istemli evre, farinks evresi, özofagus evresi.

2.3.1.1 Yutmanın İstemli Evresi

Besin, dilin damak üzerine uyguladığı basınçla geriye itilerek farinkse aktarılır. Bu aşamadan sonra istemsiz refleks başlar.

2.3.1.2 Yutmanın Farinks Evresi (istemsiz)

Besin farinkse ulaştığında tonsil bölgesindeki reseptörler uyarılır ve yutma refleksi başlar. Bu evrede:

- Yumuşak damak kalkarak nazofarenksi kapatır.
- Palatofaringeal kaslar öne çekilerek geçiş yolu oluşturur.
- Larinks yukarı ve öne hareket eder, epiglottis larinksi örter.
- Larinksin hareketi özofagusun üst kısmını genişletir ve faringoözofageal sfinkter gevşer.
- Farinks kasları peristaltik olarak kasılarak bolusu özofagusa iletir.

Refleks, glossofaringeus ve trigeminal sinirlerle beyin sapına iletilir, medulla ve ponsun alt bölgesindeki yutma merkezi tarafından yönetilir. 5., 9., 10., 12. kranial sinirler ve servikal spinal sinirler görev alır. Yutma başladıktan sonra geri döndürülemez. Süreç yaklaşık 2 saniye sürer ve solunum geçici olarak durur.

2.3.1.3 Yutmanın Özofagus Evresi (istemsiz)

Besin özofagusa geçtiğinde, mideye iletimi primer ve sekonder peristaltizmle olur. Primer peristaltizm yutak kaslarının kasılmasıyla başlar ve yaklaşık 8–10 saniye sürer. Sekonder peristaltizm, özofagus duvarındaki gerilmeye yanıt olarak miyenterik sinir sistemiyle başlatılır. Besin mideye ulaştığında, mide duvarı gevşeyerek içeriği kabul eder.

Alt Özofagus Sfinkterinin Yutma Sırasındaki Rolü

Alt özofagus sfinkteri normalde kasılı durumdadır ve yaklaşık 30 mmHg basınçla mide içeriğinin özofagusa kaçmasını engeller. Yutma sırasında ise sfinkter gevşeyerek besinin mideye geçişine izin verir. Sfinkterin gevşememesi disfajiye ve ağrılı yutmaya neden olabilir.

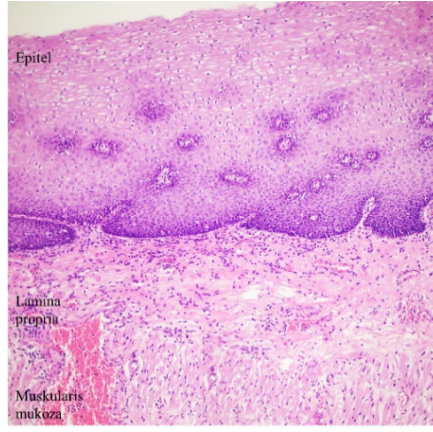
Reflüyü engelleyen bir diğer mekanizma, özofagusun diyaframla çevrili kısmındaki kapak benzeri yapıdır. Bu yapı, özellikle karın içi basınç artışı durumlarında (egzersiz, öksürük, derin nefes alma) mide içeriğinin yukarı kaçışını önler (33).

2.4. Özofagusun Histolojisi

Özofagus duvarı dört temel histolojik katmandan oluşur. İçten dışa bu katmanlar **mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisya** olarak sıralanır. Gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinden farklı olarak, özofagus seroza tabakasından yoksundur. Bu anatomik özellik, tümörlerin çevre dokulara daha kolay yayılmasına sebep olur ve cerrahi onarımlarını zorlaştırır. Özofagusun daha iyi anlaşılması için tabakalar detaylı biçimde ele alınacaktır.

2.4.1 Mukoza

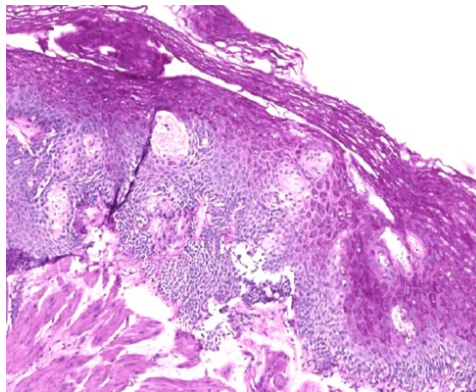
Mukoza; çok katlı non-keratinize yassı epitel, lamina propria ve muskularis mukoza katmanlarından oluşur.



Resim 1. Özofagus mukozası. Yüzeyde epitel tabakası, ortada lamina propria ve altta longitudinal yönelimli düz kas demetlerinden oluşan muskularis mukoza.

2.4.1.1 Epitel Tabakası

Özofagusun çok katlı skuamöz epitel tabakası; bazal, spinozum/intermediyer (*prickle*=diken) ve yüzeyel (süperfiyel) hücre tabakaları olarak üçe ayrılır. Bazal hücre tabakası, epitelin yaklaşık %5-15'ini kaplar ve bir ila üç hücre kalınlığındadır. Bununla birlikte, distal üç cm'lik bölgede, objektif ya da subjektif gastroözofageal reflü bulgusu olmayan normal bireylerin yaklaşık %60'ında bu oran %15'in üzerine çıkıp bazal hücre hiperplazisi görülebilir. Bazal zonun üst sınırı, nükleusların birbirinden çapları kadar uzaklaştığı seviye olarak tanımlanmıştır. Glikojen açısından fakir olan bazal hücrelerin üst sınırı PAS (Periodic acid–Schiff) boyası kullanılarak gösterilebilir. Bazal tabakanın üstünde yer alan diken hücreleri ve yüzeyel hücre tabakası, glikojen açısından zengindir ve yüzeye yaklaştıkça hücreler giderek yassılaşır.



Resim 2. Özofagus epitelinde PAS boyası. Bazal tabaka glikojen içermediğinden, üzerindeki glikojenden zengin hücrelerden kolayca ayırt edilebilir.

Mukozanın skuamöz epitel tabakasında farklı hücre tipleri bulunabilir. Bunlar arasında yer alan melanositlerin %3-8 oranında özofagusta bulunduğu bildirilmiştir. Klinik olarak melanositler agregatlar oluşturarak “özofageal melanozis” şeklinde görülebilir hâle gelebilir. Melanositlerin varlığı, melanozis olarak adlandırılır ve bu da özofagusun primer melanomu ile ilişkili olabilir.

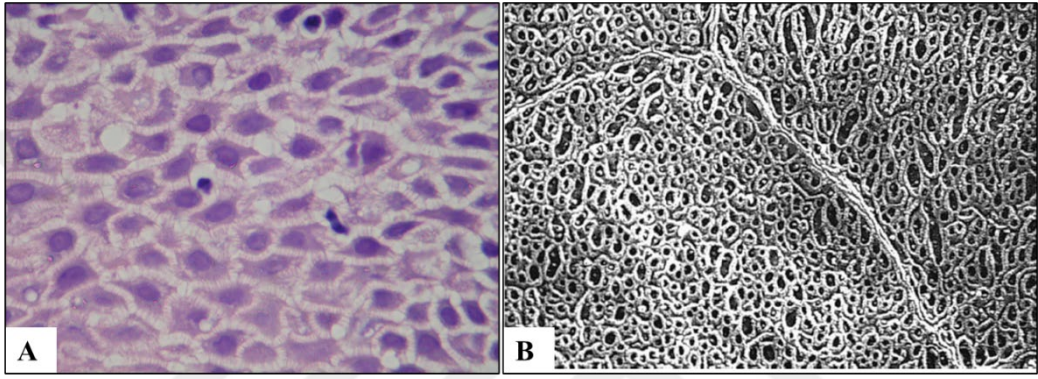
Özofagusta melanositler yanı sıra Merkel hücreleri ve intraepitelyal lenfositler (IEL) bulunabilir. Merkel hücreleri, endokrin belirteçler (Kromogranin A, Sinaptofizin vb.) ile boyanma göstermekle birlikte aynı zamanda Sitokeratin 20 (CK20) ve CAM5.2 ile de immünreaktivite gösterir. Bu hücrelerin özofagusta gerçekten var olduğuna dair kanıtlar oldukça sınırlıdır. Bir çalışmada, gelişmekte olan özofagusta CK20 ile boyanan hücrelere rastlanmamıştır (34).

Argirofilik pozitif endokrin hücrelerin büyük olasılıkla melanosit veya Merkel hücreleri olduğu düşünülmektedir (35),(36). Bununla birlikte, çok nadir de olsa, bu hücrelerden köken alan pür küçük hücreli karsinom gelişimi bildirilmiştir (37).

Başlangıçta argirofili gösterdikleri için endokrin hücre olarak tanımlanan hücrelerin büyük olasılıkla melanosit olduğu kabul edilen bir görüştür. İmmünohistokimyasal olarak endokrin belirteçler ile pozitiflik gösteren hücrelerin ise muhtemelen Merkel hücreleri olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple özofagusta normalde endokrin hücrelerin bulunduğunu destekleyen güçlü bir veri mevcut değildir.

Özofagustan alınan sitolojik örneklerde çok katlı yassı epitel, distal 1–2 cm'ye karşılık gelen gastrik tip epitel, ayrıca orofarinks ve solunum yollarından gelen kontaminantlar ile gıda parçacığı gibi yabancı materyaller bulunabilir. Sitolojik materyaldeki yassı epitel, genellikle yüzeyel ve intermediyer skuamöz hücrelerden oluşur; daha derin tabakalardan gelen parabazal hücreler veya nadiren skuamöz “inci” yapıları da gözlenebilir. Özofagusun alt 1–2 cm'sine ait gastrik tip epitel, fırçalama ile elde edildiğinde, bal peteği diziliminde yerleşmiş, uniform hücrelerden oluşan koheziv kümeler hâlinde görülür. Bu kümelerin periferindeki hücreler yassılaşmıştır. Bu hücrelerin nükleusları düzenli ve parasantral yerleşimli olup içerisinde az miktarda kromatin granülü ve bazen küçük bir nükleolus bulunabilir.

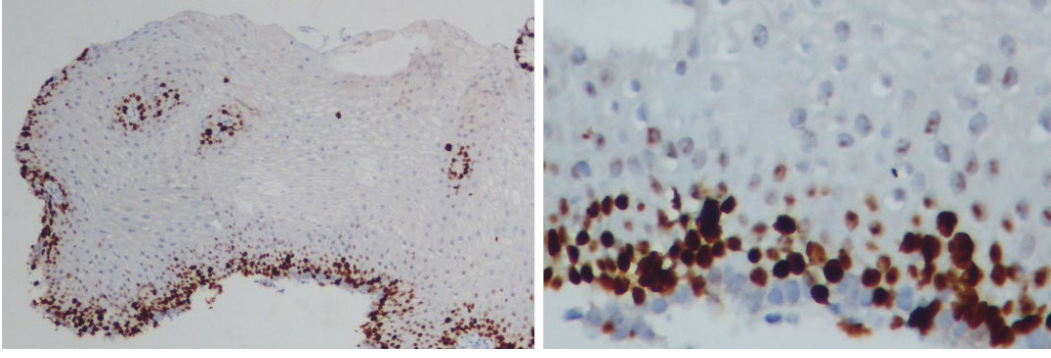
Elektron mikroskopik incelemede, epitel tabakasının görünümü, vücudun diğer bölgelerindeki nonkeratinize skuamöz epitel ile benzerlik göstermektedir. Kübik bazal hücreler, bazal membrana hemidesmozomlarla tutunur. Yüzeye doğru ilerledikçe, epitel hücreleri giderek daha yassı hâle gelir ve nükleuslar daha piknotik (yoğun ve koyu) bir görünüm kazanır. Hücre uzantıları ve desmozomlar, en belirgin şekilde diken (prickle) hücre tabakasında bulunur; yüzeye yaklaştıkça bu yapılar azalır ve sadeleşir. Epitel hücrelerinin içinde, 200–300 nanometre çapında, asit fosfataz içeren membranla çevrili yapılar tanımlanmıştır. Bu yapıların, lizozomal bir işlev gördüğü ve muhtemelen epitelin dökülmesi için gerekli olan hücre bağlantılarının sindiriminde görev aldığı düşünülmektedir.



Resim 3. Özofagusun hücreler arası bağlantıları. A- Özofagusta dilate intersellüler aralık. B-Özofagus elektron mikroskopi hücreler arası bağlantı. Yüzeyel özofagus mukozasının elektron mikrografında, hücreler arası bağlantılar kolaylıkla ayırt edilebilmektedir (38).

İnsan özofagusunun hücre kinetiği kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. Bazal hücreler, epitelin yenilenmesinden sorumludur. İnsan özofagus mukozasının yenilenme süresine ilişkin veriler sınırlı olsa da özofagus epitelinin döngü süresinin ince bağırsaktan daha yavaş olduğu bilinmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda, bazal hücre proliferasyonunun sirkadiyen ritim gösterdiği ortaya konulmuştur ve normal sıçan özofagusunda epitel döngü süresi yaklaşık yedi gündür. Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) olan bireylerde, bazal hücrelerin proliferatif aktivitesi artmakta, buna bağlı olarak bazal hücre hiperplazisi gelişmektedir.

Özofagustaki kök hücreler, bazal membrana komşu, papillalar arasındaki interpapiller bölgede yerleşmiş bazal hücre tabakasında bulunur. Bu hücreler, düşük proliferatif aktiviteye sahip olup, immünohistokimyasal olarak büyük oranda Ki-67 negatifliği ile karakterizedir.



Resim 4. Bazal tabaka-Ki-67 MIB1. Bazal tabakası, yaklaşık üç hücre kalınlığındadır. Proliferatif hücreler, kahverengi boyalı nükleusları ile, bazal tabakanın hemen üzerinde yer alan hücre katmanında görülmektedir. Sağda büyük büyütmede bazal tabakada boyanma göstermeyen hücrelerin kök hücreler olduğu düşünülmektedir.

2.4.1.2 Lamina Propria

Lamina propria, muskularis mukoza tabakasının üzerinde yer alan nonepitelyal mukoza bileşenidir. Areolar bağ dokusundan oluşur ve içinde vasküler yapılar, dağınık inflamatuvar hücreler ve mukus salgılayan bezler bulunur. Erişkinlerde lamina propriadaki lenfosit ve plazma hücreleri gibi inflamatuvar hücreler fizyolojik kabul edilir ve asit reflüsüyle korelasyon göstermez. Bu lenfositler CD4+ (T helper) ve CD8+ (sitotoksik T) hücrelerini içerir; CD4+ T hücreleri baskındır. Plazma hücreleri ise ağırlıklı olarak IgA, daha az oranda IgG ve IgM üretir.

Papilla olarak adlandırılan lamina propria uzantıları epitel içine doğru ilerler; normalde epitel kalınlığının %50–75’ini aşmaz. Biyopsi değerlendirmelerinde pratik bir ölçüt olan “üçte bir kuralı”, papillaların epitelin üst üçte birlik kısmına ulaşmaması, bazal hücrelerin ise bazal üçte birlik alanın yarısından yukarıya çıkmaması gerektiğini belirtir. Distal 3 cm’lik özofagus segmentinde, reflü bulgusu olmayan bireylerin %60’ında papillalar bu sınırı aşabilir (39). Ancak, papilla yüksekliği ve bazal hücre hiperplazisinin artması, reflü hastalığının şiddetiyle ilişkilidir (40).

Özofageal kardiyak tip bezler, lamina propria boyunca dağılmıştır; distal ve proksimalde daha belirgindir. Bazı çalışmalarda heterotopi, bazılarında normal yapı veya embriyolojik kalıntı olarak tanımlanmıştır. Bu bezlerin lubrikan işlev gördüğü ve bolus geçişine yardımcı olduğu kabul edilir. Sayıları değişkendir; farklı çalışmalarda özofagusların %1–16’sında tanımlanmıştır. Histolojik olarak mide kardiyak bezlerine benzer ve nötral münis salgılayan hücrelerden oluşur. Yapı olarak pilorik bezlere de benzerlik gösterir; MUC6 ile

immünreaktivite bu benzerliği destekler. Ayrıca değişken sayıda paryetal, şef (chef) hücreleri ve lizozim üreten Paneth-benzeri granüller içerebilirler. Duktusları basit müsin üreten hücrelerle döşelidir. Submukozal bezlerden farklı olarak, bu duktuslar yüzeye kadar ulaşabilir ve skuamöz mukozada küçük müsin üreten adacıklar oluşturabilir.

2.4.1.3 Muskularis Mukoza

Muskularis mukoza tabakası gastrointestinal sistemi oluşturan diğer organlar olan mide ve bağırsaklardan farklı olarak; özofagusta yalnızca longitudinal (boyuna) yönde düzenlenmiş düz kas demetlerinden oluşur. Bu katman, farinkteki krikoid kıkırdaktan başlar ve distal yönde kalınlaşarak devam eder. Gastroözofageal bileşkede, özofagusa ait muskularis mukoza, mideye kıyasla daha kalındır ve bu kalınlık biyopsilerde bazen muskularis propria ile karıştırılmasına yol açabilir. Bu belirgin kalınlık ve longitudinal düzen, alınan biyopsi örneklerinin özofagusa ait olduğunu belirlemede bir ipucu olarak kullanılabilir. Aynı şekilde, mide ve özofagustaki muskularis mukoza arasındaki farklar, musküler gastroözofageal bileşkeyi histolojik olarak ayırt etmede kullanılabilir.

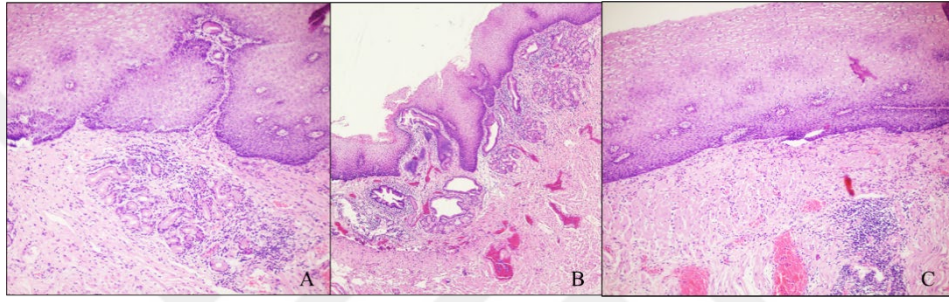
Mukozanın ülserasyonu sonrasında hem epitel hem de muskularis mukoza yeniden yapılır ve bu durum Barrett özofagusu için oldukça karakteristik olan çift katlı muskularis mukoza oluşumuna yol açar.

Fetal yaşamın geç dönemlerinde, üst özofagusta muskularis mukoza bulunmaz; bu katman daha sonra gelişir.

2.4.2 Submukoza

Özofagusun mukoza tabakasından sonra gelen submukoza, damar yapıları, sinir lifleri (Meissner pleksusu dahil), lenfatikler ve submukozal bezleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Submukozal bezler, orofarinks bölgesindeki minör tükürük bezlerinin devamı olarak kabul edilir ve özofagus boyunca dağınık şekilde yerleşmiştir; özellikle üst ve alt segmentlerde daha yoğundur. Bu bezler, asidik müsin ve bikarbonat üreten mukus hücrelerinden oluşur; bikarbonatın lokal koruyucu etkisi olduğu düşünülür. Bezlerin duktusları, başlangıçta tek katlı küboidal epitel ile döşelidir, ilerledikçe skuamöz epitele dönüşerek lümeneye açılır.

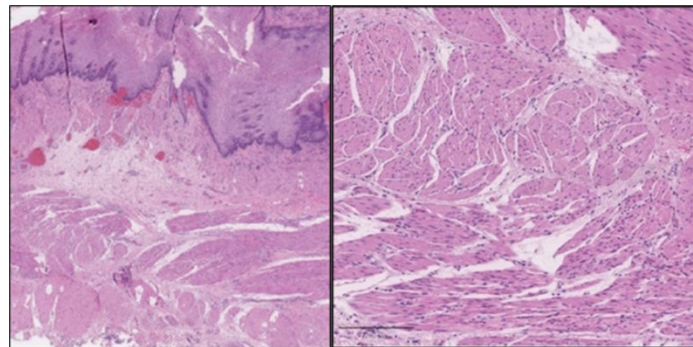
Duktus epiteli, immünohistokimyasal olarak CK14, CK19, CK7, CK8/18 ile pozitifdir; değişken oranlarda CK20 eksprese eder. Bu profil hem özofagusun skuamöz epiteli hem de çok katlı epitel (MLE) ile benzerdir. MLE, Barrett özofagusunun erken evresi veya ara formu olarak görülmektedir. Normal özofagusta duktus çevresinde mikroskobik kronik inflamatuvar hücre agregatları ve duktus dilatasyonu yaygın histolojik bulgulardır. Submukozal bezlerin varlığı, özofagusa özgüdür; çünkü bu bezler midede bulunmaz. Ancak, mukozal biyopsilerde genellikle izlenemez. Yine de bu bezlerin duktusları, lamina propria'da gözlenebilir; fakat alt özofagus biyopsilerinin en fazla %14'ünde saptanabilir. Özofageal intramukozal psödodivertikülozis, duktusların postinflamatuvar obstrüksiyonu ve ardından gelişen dilatasyonla ilişkilendirilir.



Resim 5. Özofagus histolojisi. A-B) Özofagus kardiya tipi bezler, lamina propriada yer alır. Bu bezlerin duktusları, gastrik foveolar hücrelere benzer hücrelerle döşelidir. Duktus epitelini oluşturan hücreler, çok katlı yassı epitelin üzerine doğru uzanım gösterebilir. **C)** Gastroözofageal bileşkedeki mukoza tabakası proksimal özofagus segmentlerine kıyasla daha kalın bir muskularis mukoza ile karakterizedir.

2.4.3 Muskularis Propria

Genel kabul gören görüşe göre, özofagusun proksimal muskularis propria tabakasının yaklaşık üst dörtte biri ila üçte biri çizgili kaslardan oluşur.



Resim 6. Muskularis propria. Düz kas ve çizgili kas demetlerinin karışımından oluşmakta olup sağda çizgili kasa özgü periferik yerleşimli nükleuslar net şekilde izlenmektedir.

Ancak bazı çalışmalarda, yalnızca %5'lik proksimal segmentin tamamen çizgili kas içerdiği belirtilmiştir. Hemen distalinde çizgili ve düz kas lifleri birlikte bulunur; düz kaslar baskındır. Özofagusun muskularis propriasının distal yarısından fazlası yalnızca düz kaslardan oluşur. İki kas tipi yapı olarak farklı olsa da özofagus motilitesinde tek bir fonksiyonel ünite gibi koordineli çalışırlar. Auerbach (miyenterik) pleksusu ve interstisyel Cajal hücreleri (ICC), bu iki kas tabakası arasında yer alır; bazı ICC'ler doğrudan kas tabakası içinde de bulunabilir. Bazı hastalıklar, bu kas tabakalarından birini hedef alabilir. Örneğin; skleroderma olgularında atrofi çoğunlukla sirküler kas tabakasında, akalazya hastalığında ise sirküler kaslarda hipertrofi izlenir.

2.4.4 Seroza-Adventisya

Torakal ve intraabdominal özofagusun yalnızca kısa segmentleri, sırasıyla plevra ve peritondan gelişen seroza ile çevrilidir. Özofagusun büyük bir kısmı ise fasya ile sarılıdır; bu fasya, özofagus çevresinde yoğunlaşarak kılıf benzeri bir yapı oluşturur. Üst mediasten düzeyinde, bu fasyal doku özofagusu desteklemek üzere dışa doğru uzanır ve komşu yapılarda da kılıf benzeri bir düzenleme oluşturur (38). Özofagusta çoğu alanında gerçek bir seroza tabakası bulunmaz. Bu durum özofagus malignitelerinin ve enfeksiyonlarının kolayca yayılmasına neden olur.

2.5. Özofagusun Bariyer Fonksiyonu ve İmmün Savunma Sistemi

Gastrointestinal sistem, vücudun bilinen en geniş immün bölgesi olarak kabul edilmekle birlikte çoğu çalışma mide, ince bağırsak ve kolondaki immün yanıtlar üzerine odaklanmış, özofagus anatomik olarak bağışıklık sistemi açısından görece az çalışılmış bir segment olarak kalmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar daha çok asit reflüsüne karşı oluşan fiziksel bariyer sistemini ele almaktadır. Güncel anlayış ise özofagusu, yalnızca bir iletim organı değil, aynı zamanda çevresel antijenlere, mikroorganizmalara ve kimyasal iritanlara karşı gelişmiş bir **fiziksel ve immünolojik bariyer sistemi** ile donatılmış dinamik bir yapı olarak kabul etme yönündedir. Bu sistem; epitel bütünlüğünü sağlayan fiziksel yapılarla birlikte, epitel ve subepitelyal düzeyde yer alan çeşitli immün hücrelerin koordineli yanıtlarını içerir. Defans sistemleri klasik olarak preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal kompartmanlara ayrılrsa da burada daha çok epitelyal bariyer bileşenleri üzerinde durulacaktır. Bu sistem çeşitli alt başlıklar altında incelenebilir (41),(42).

Mekanik/Fiziksel Bariyerler

Çok katlı yassı epitel: Özofagus mukozası, çok katlı epitel yapısıyla mikroorganizmalara, asite ve travmaya karşı birinci savunma hattını oluşturur.

- **Sıkı hücre bağlantıları (tight junctions):** Epitel hücreleri arasındaki bağlantılar, parasellüler geçişi sınırlandırarak antijen girişini engeller.
- **Bazal membran:** Epitelin altında yer alarak hücrel bütünlüğün korunmasına katkıda bulunur.

Kimyasal Bariyer

- **Mukus tabakası:** Özofagus mide gibi yoğun mukus üretmese de özellikle alt özofageal segmentte lokalize mukus tabakası iritanlara karşı kısmi koruma sağlar.
- **Antimikrobiyal peptitler ve enzimler:** Epitel hücreleri tarafından salgılanan defensinler, lizozim gibi bileşikler mikroplara karşı savunma sağlar.
- **pH tamponlama:** Tükürük ve mukozal sıvı ile asidik içerik tamponlanır.

İmmün bariyer

Doğal İmmün Sistem Unsurları

- **Dendritik hücreler (özellikle Langerhans hücreleri):** Antijen sunarak adaptif yanıtı başlatan en önemli hücrelerdir. Epitel içinde yer alır.
- **Makrofajlar:** Submukozal yerleşimli olup doku onarımı ve patojen temizliği sağlar.
- **Mast hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler:** Erken yanıtın parçasıdır; özellikle visceral ağrı ve hipersensitiviteyle ilişkili olabilir.

Adaptif İmmün Sistem Unsurları

- **T lenfositler:** Antijenik uyarı sonrası aktive olur, özellikle kronik inflamasyon bölgelerinde bulunur (örn. EoE, GERD).
- **B lenfositler ve plazma hücreleri:** Antikor üretiminde görev alır; sınırlı sayıda bulunur ama bazı durumlarda (örn. HSV) artış gösterebilir.

İmmün Yanıt Düzenleyici Mekanizmalar

- **Alarminler (IL-25, IL-33, TSLP):** Epitel hücreleri tarafından salgılanan bu moleküller, dendritik hücreleri ve Th2 yanıtlarını aktive eder.
- **Tolerans ve inflamasyon dengesi:** Özofagus epiteli çoğu zaman antijenlere tolerans geliştirir, ancak bu denge bozulduğunda (örneğin GERD, EoE) inflamasyon gelişir.

Bariyer disfonksiyonu ile ilişkili klinik durumlar arasında GERD, EoE, Fonksiyonel hastalıklar (FP, HS) ve Enfeksiyöz özofajitler bulunmaktadır. İlerleyen bölümlerde ayrıntıları ile anlatılacaktır.

2.5.1 Özofagusta Mukozal Bağışıklık Sisteminin Elemanları

Özofagus, dış ortamla doğrudan temas halinde olmasına rağmen, sindirim sisteminin diğer bölümlerine kıyasla daha sınırlı bir mukozal immün yanıt kapasitesine sahiptir. Yine de antijenlere, patojenlere ve çevresel iritanlara karşı etkili bir bağışıklık gözetimi ve savunma sistemi mevcuttur. Bu sistem, epitel bariyerinin bütünlüğü ile doğuştan ve adaptif immün hücrelerin koordinasyonu sayesinde işlev görür.

Yüzeyi örten çok katlı yassı epitel fiziksel bariyer işlevi görürken, epitel içinde ve hemen altında yer alan dendritik hücreler (özellikle Langerhans hücreleri), mukoza immünitesinin temel bileşenidir. CD1a ve S-100 ile tanımlanan bu hücreler, antijenleri tanıma ve lenf nodlarına sunma kapasitesine sahiptir. Bu sayede hem tolerans hem de gerektiğinde inflamasyon sağlanır.

Epitel hücreleri de TSLP, IL-33 ve IL-25 gibi alarminleri salgılayarak, özellikle Th2 hücreleri üzerinden tip 2 yanıtı destekler. Bu yol, özellikle EoE'de tanımlanmıştır.

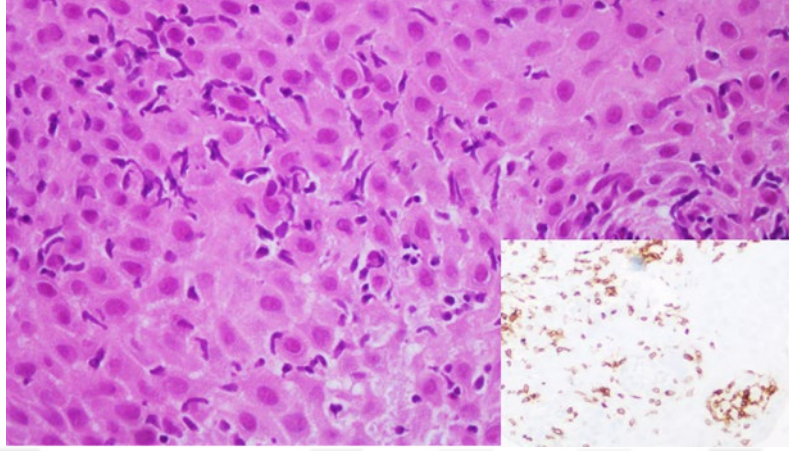
Subepitelde yer alan makrofajlar, mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler, enfeksiyon, travma ve reflüye karşı bağışıklık ve doku onarımında rol alır. Normalde az sayıda olan bu hücreler, kronik irritasyonla artış gösterir.

Özofagusta klasik MALT organizasyonu yaygın değildir; ancak kronik reflü ya da viral özofajit gibi durumlarda lenfoid agregatlar gelişebilir.

Lenfositler

İntraepitelyal lenfositler (IEL), sağlıklı özofagusun parçasıdır. Genellikle CD3+/CD8+ fenotipe sahip olup, sitotoksik/supresör işlev görürler. B hücreleri epitelde değil, papilla ve lamina propriada bulunur. Rutin kesitlerde IEL ile antijen sunan hücreler ayırt edilemediğinden, bunlar topluca intraepitelyal mononükleer hücreler olarak adlandırılır. Genellikle suprabazal yerleşimli olup, epitel hücreleri arasında nükleusları kıvrımlı hale gelir. Bu görünüm nötrofil nükleuslarıyla karışabileceğinden, bu hücreler *squiggle cell* olarak

tanımlanır (38). Çeşitli çalışmalarda T hücre infiltrasyonunun, özofajit gelişiminden önce gerçekleşen ilk olaylardan biri olduğu ve asidik reflüye yanıt olarak mukozal lenfosit infiltrasyonunda hızlı ve geri dönüşlü bir artış olduğunu gösterilmiştir (11).



Resim 7. İntraepitelyal lenfositler. Lenfositlerin bazıları ‘kıvrımlı’ (“squiggle cell”) görünümünde izlenir. (İç resim: T hücre kökenli intraepitelyal lenfositler, anti-CD3 antikoru.)

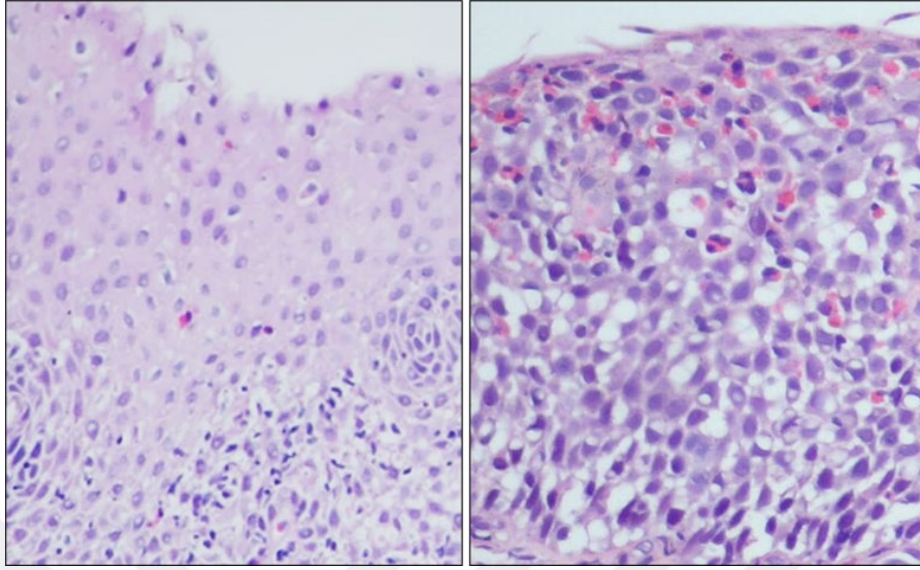
Mast hücreleri

Mast hücreleri, uzun yıllardır alt gastrointestinal sistem patolojilerinde çalışılmakta olup, nöroimmün fonksiyona sahip olduklarına dair güçlü kanıtlar çıkmaktadır (11). Mast hücreleri, GERD’de nöronal hipersensitiviteye katkıda bulunabilir; ancak nörojenik inflamasyon sırasında salınan nöropeptitler de mast hücre degranülasyonunu teşvik ederek semptom oluşumunu tetikleyebilir. Eozinofilik özofajit (EoE) hastalarında ise özofagus mukozasında yüksek yoğunlukta bulunmasının pirozis (heartburn) algısıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (43). Mast hücrelerinin TRPV1 pozitif sinir liflerine yakın konumda yer aldığı daha önce gösterilmiştir. Mast hücresi ile ilgili çalışmaları değerlendirilirken karşılaşılan ikinci bir sorun farklı çalışmaların epiteli ve lamina propriayı birlikte değerlendirmesi ve bunun da sağlıklı bir mast hücre oranına ulaşmayı güçleştirmesidir.

Eozinofiller

Eozinofiller, GI sistemin inflamatuvar hastalıklarında rol alan “doğuştan” bağışıklık sistemine ait hücreleridir. Özofagus mukozasında özellikle epitelde normal koşullarda pratikte hemen hemen hiç görülmezler veya oldukça nadir görülürler. En sık görüldükleri patolojiler GERD, EoE ve son yıllarda gözlendiği üzere özofageal atrezi/TÖF’tür. GERD’de 1 büyük büyütme alanında (BBA) 5-7 eozinofil, EoE’de tanım gereği 1 BBA’da 15’in üzerinde eozinofil bulunur (44). Özofagustaki eozinofil infiltrasyonunun pirozisten ziyade belki de

eozinofil ilişkili fibrozise bağlı olarak gelişen disfaji semptomları baskın hastalarda görüldüğü bildirilmektedir (45).



Resim 8. Özofagusta eozinofiller. Solda reflü özofajitinde epitel hücreleri arasında intraepitelyal eozinofiller bulunmaktadır. Sağda EoE’de belirgin bazal hücre hiperplazisi, spongiyozis ile dilate intersellüler boşluklar ve çok sayıda eozinofil izlenmektedir.

Dendritik hücreler

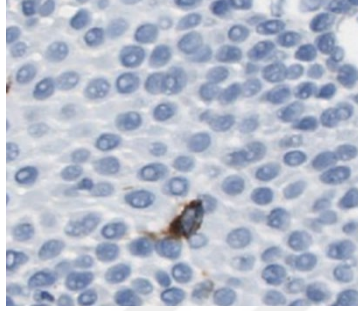
Özofagus mukozasında bulunan dendritik hücreler, başta Langerhans hücreleri olmak üzere, epitelin bağışıklık savunmasında kilit rol oynayan antijen sunucu hücrelerdir. Bu hücreler, çevresel antijenleri tanıyarak adaptif immün yanıtı aracılık eder ve özellikle epitel-stroma sınırında veya epitel içinde dendritik uzantılarla yer alırlar. GERD, EoE ve viral enfeksiyonlar gibi durumlarda sayıları ve morfolojileri değişebilir; artmış hücre yoğunluğu ve belirginleşmiş uzantılar genellikle lokal immün aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtı yansıtır.

2.5.2 Dendritik Hücre Tipleri

Dendritik hücre ağı hem farklı hastalıkların patogeneğinde hem de birçok hastalığın semptomlarının şiddetinde belirleyici bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol alan farklı dendritik hücreler bulunmaktadır.

Langerhans hücreleri; epitel içinde yer alır ve CD1a, Langerin (CD207) ve S100 pozitifliği ile tanımlanır; antijen sunumu ve Th2 tipi yanıtın başlatılmasında önemli bir rol oynarlar. **Miyeloid dendritik hücreler;** lamina propriada bulunur, CD11c, BDCA-1 (CD1c)

ve HLA-DR gibi belirteçler taşır ve inflamatuvar sitokin üretimiyle adaptif immün yanıtın yönlendirilmesinde görev alır. **Plazmasitoid dendritik hücreler (pDC)**; submukoza ve derin lamina propria'da lokalizedir, CD123 ve BDCA-2 ile tanımlanırlar ve özellikle viral enfeksiyonlara karşı interferon- α üretimiyle öne çıkarlar. **Monosit-türevli dendritik hücreler** ise inflamasyon sırasında monositlerden türeyen CD14, CD11c ve CD16 pozitifliği ile tanınır ve doku hasarı ya da kronik inflamasyon koşullarında bağışıklık modülasyonuna katkı sağlarlar (8),(46).



Resim 9. Langerhans hücresi. Suprabazal yerleşimli. Langerin immünpozitifliği izleniyor.

Tablo 2. Dendritik hücre tipleri ve özellikleri.

Hücre Tipi	Yerleşim	İmmün Belirteçler	Temel Özellikler
Langerhans Hücreleri (LH)	Epitel içinde (intermediyer/suprabazal), epidermis, bronş epiteli	CD1a+, Langerin (CD207)+, S100+, HLA-DR+, CD11c+	Antijen sunar, dendritik uzantılıdır, Th2 yanıtını başlatır (özellikle EoE'de önemli), lenf nodlarına göç eder.
Miyeloid DH (mDH)	Lamina propria	CD11c+, CD1c (BDCA-1)+, HLA-DR+, CD80/CD86+, CD40+	Proinflamatuvar sitokin salgılar, adaptif immün yanıtı yönlendirir.
Plazmasitoid DH (pDH)	Lamina propria, submukoza	CD123+, BDCA-2+, HLA-DR+	Tip I interferon (özellikle IFN- α) üretir, antiviral savunmada etkindir.
Monosit-türevli DH (MoDH)	Epitel altı ve lamina propria (inflamasyon sırasında)	CD14+, CD11c+, CD16+	İnflamasyon durumunda monositlerden farklılaşır, immün düzenleyici rol alabilir.
İndetermine DH	Deri, mukoza (Özofagus-bağırsak)	S100+, CD1a+, CD4+, Langerin/CD207-	CD207 içermeyen diğer dendritik hücre tipi.
İnterdijite DH	Lenf nodu, dalak, timus, tonsil, MALT	S100+, CD4+, CD1a-, Langerin/CD207-, fascin+	Diğer dendritik hücre tipi.
İnterstisyel DH	Deri, lamina propria, akciğer, karaciğer, böbrek, endometrium, plasenta	S100+, CD11c+, CD1a-, Fascin+, Factor XIIIa+	Mezenkimal kökenli diğer DH tipi.
Foliküler DH (FDH)	Lenf nodları, dalak, tersiyer lenfoid dokular	CD21+, CD23+, CD35+, Clusterin+, CXCL13+, D2-40+	Lenfoid dokularda B hücre yanıtını düzenler, mezenkimal stromal hücrelerden köken alır.

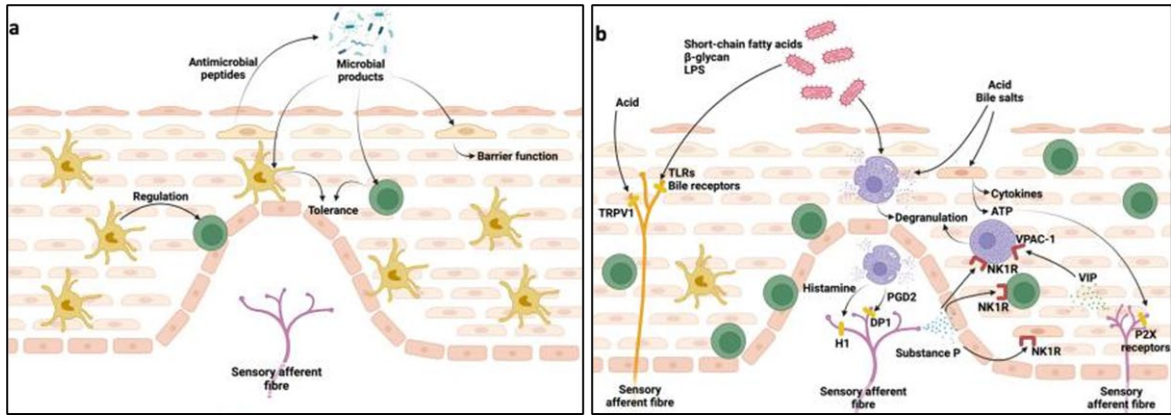
2.5.3 Özofagusta Nöroimmün Yolaklar

Özellikle GERD için gün geçtikçe kabul gören görüş ve paradigma değişikliği GERD'in doğrudan asit hasarından ziyade mukozal inflamasyonla tetiklenen bir durum olduğu yönündedir (47). Bu bakış ilgiyi inflamatuvar patogeneizde rol alan epitel hücreleri, immün hücreler ve nöronal hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerine, semptomların inflamatuvar kökenine, mikrobiyatanın önemine ve sinir sistemi ile immün sistem arasındaki “cross-talk” a yöneltmiştir.

Özofagus, daha önce yalnızca ağız boşluğundan yutulan bakterilerle geçici olarak kolonize olduğu düşünülen bir bölgeyken, günümüzde özofagus kültürleri ve yeni nesil dizileme teknikleri dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılarak yapılan incelemelerde aslında çoğunlukla gram-pozitif bakterilerden oluşan Streptococcus baskın olmak üzere Prevotella, Veillonella, Haemophilus, Neisseria ve Fusobacterium gibi birçok bakteriyi içeren kendine özgü bir mikrobiyoma sahip olduğu gösterilmektedir (48).

Özofagusta immün düzenleme kompleks bir organizasyon ile gerçekleşir. Sağlıklı özofagusta, mikrobiyal ürünler, epitelyal hücreler ve mukozal immün hücreler birlikte çalışarak hem mukozal toleransı ve hem de bariyer fonksiyonunu desteklemektedir (Şekil 12-a). Bir şekilde inflame olan özofagusta ise işlerin değiştiği görülmektedir. İlaçlar, diyet, yaş ve özofageal hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli faktörler, “sağlıklı” özofagusun hem bariyer fonksiyonunda hem de mikrobiyotasında değişikliklere yol açabilir (48).

GERD üzerine yapılan çalışmalar özofagusta mikrobiyal dengesizlik ve disbiyozun, immün hücrelerin ve duysal sinir liflerinin aktivasyonuna yol açabileceği göstermiştir (11). GERD'de ayrıca makroskopik inflamasyon görülmeyen hastaların mukozasında kronik inflamasyon tanımlayan yayın sayısı da artmaktadır. Ortaya çıkan kanıtlar, GERD'de ayrıca inflamasyonla tetiklenen mukozal duysal innervasyondaki değişikliklerin rolüne, özellikle de bu değişikliklerin pirozis semptomlarını tetiklemedeki etkisine işaret etmektedir. Özetle inflamatuvar mediyatörlerin üretimi ve TRPV1 üzerinden CGRP+ duysal sinirlerin aktivasyonunun tetiklenmesine ve mast hücrelerinden histamin ve PGD2 gibi prostaglandinlerin salınımına neden olan bu süreç pirozisin de anlaşılmasında anahtar bir rol oynamaktadır (Şekil 12-b). Ancak bu mekanizmalar GERD dışı hastalıklarda henüz yeterince çalışılmamıştır.



Şekil 12. GERD’de özofagusta ağrı ve inflamasyona yol açan olası nöro-immün etkileşimler. **a)** Sağlıklı özofagusta, mikrobiyal ürünler, epitel hücreleri ve mukozal immün hücrelerin, mukozal toleransın ve bariyer fonksiyonunun sürdürülmesindeki simbiyotik ilişkisi. **b)** GERD’de, bakteriyel disbiyozis ile indüklenmiş immün hücre aktivasyonu ve duyuşal afferent lif uyarılması. Yüksek düzeyde reflü ve artmış epitel geçirgenliği; yüzeyel duyuşal sinirlerin, immün hücrelerin ve epitel hücrelerinin asit ve safra tuzlarına maruz kalmasına neden olarak inflamatuvar mediyatörlerin üretimini ve CGRP pozitif duyuşal sinirlerin TRPV1 aktivasyonunu tetikleyebilmektedir. Degranülasyon gösteren mast hücreleri histamin ve prostaglandinler- özellikle prostaglandin D2 (PGD2)- salgılar; bunlar sırasıyla afferent duyuşal sinir lifleri üzerindeki H1 reseptörü ve Prostaglandin D2 reseptör 1 (DP1)’i aktive edebilir. Nöronal aktivasyon sonucunda afferent liflerden salınan Substans P, mast hücreleri, T lenfositleri ve epitel hücreleri üzerindeki NK1R’ye bağlanarak inflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırabilmektedir (Leech T. ve ark, J Gastroenterol. 2024 Mar;59(3):165-178. Kaynak (11)’den alınmıştır).

2.6. Özofagus Nonneoplastik Hastalıklarında Tanısal Değerlendirmeler

2.6.1 Özofagus Biyopsilerinde Histopatolojik Değerlendirme

Özofagusun nonneoplastik patolojileri neoplastik patolojilerine kıyasla çok daha yaygın olup, gastrointestinal patoloji pratiğinin de önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Özofagustan endoskopik biyopsi alınmasının en yaygın endikasyonları; Barrett özofagus, reflü özofajit, eozinofilik özofajit (EoE), displazi ya da malignite kuşkusudur.

2.6.2 Biyopsi ve Doku İşleme Protokolleri

Özofajitlerin birçoğunda ama özellikle aşağıda detayları ile anlatılacak GERD tanısında skuamöz epitelin yüzeyden bazal tabakaya kadar tam kat değerlendirilebildiği, iyi oryante edilmiş biyopsi örnekleri gereklidir. Daha yaygın kullanılan küçük biyopsi forsepsleri ile alınan örnekler daha az travmatik olmakla birlikte küçük boyutlu ve yüzeysel oldukları için değerlendirme güçlüğüne yol açabilmektedir. Endoskopi, doku tanısı elde etmek amacıyla yapılıyorsa, daha büyük partikül kavrayabilen forsepslere sahip uygun bir endoskop kullanılmalıdır. GERD ve EoE başta olmak üzere bulguların yamalı (patchy) dağılım gösterebilmesi nedeniyle birden fazla biyopsi alınması tavsiye edilir. Dokunun hemen formalin içerisine alınması önemlidir ancak pikrik asit içeren fikse edici ajanlardan (örneğin; Bouin çözeltisi) ve boyalardan kaçınılmalıdır; çünkü bunlar eozinofil granüllerinin boyanmasını engelleyerek eozinofillerin tanınmasını zorlaştırır.

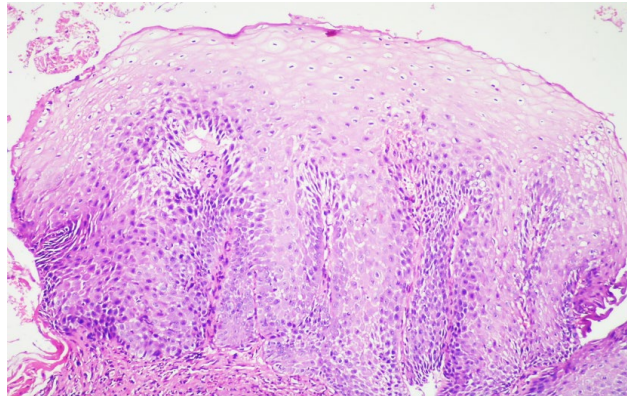
2.7. Özofagus Nonneoplastik Hastalıklarına Genel Bir Bakış

2.7.1 Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GERD)

GERD’de karşılaşılan problemler, esas olarak özofagusun distal 3 cm’lik bölümünde görülen skuamöz epitel değişiklikleri ve intraepitelyal inflamatuvar hücrelerin önemi ile ilişkilidir. Epitel değişiklikleri arasında en önemlisi reaktif skuamöz hiperplazidir.

Reaktif Skuamöz Hiperplazi (RASH) (Bazal hücre hiperplazisi-Papiller elongasyon)

Reflü ile ilişkili skuamöz hiperplazi (RASH), toplam epitel kalınlığının %15’inden fazlasını kaplayan bazal hücre hiperplazisi ve papillaların epitelin üst üçte birlik bölümüne kadar uzanması ile karakterizedir.



Resim 10. Reflü özofajiti. Bazal hücre hiperplazisi ve papiller elongasyon mevcuttur. Papillalar, mukozanın yüzeyine neredeyse ulaşacak şekilde uzamıştır.

Rutin pratikte, tam kat görülüp iyi oryante olunabilen biyopsi örneklerinde, özofagus mukozası görsel olarak üç eşit parçaya bölünebilir; normalde papillalar üst üçte birlik bölüme kadar uzanmamalı, bazal hücre tabakası da alt üçte birin yarısından fazlasını geçmemelidir. Bu yaklaşım, RASH varlığını ve derecesini değerlendirmek için oldukça basit ve hızlı bir yöntemdir (49). Bu hususta dikkat edilmesi gereken, skuamöz hiperplazi özofagustaki her türlü hasara karşı gelişebilen bir reaksiyondur ve bu nedenle klinik bulgular dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Bu bağlamda, RASH-benzeri değişiklikler, özofagusun distal 3 cm'lik bölümünde, asit reflüsüne ilişkin objektif kanıt bulunmayan hastaların yaklaşık %60'ında tanımlanmıştır. Dolayısıyla, bu bölgeden alınan biyopsi örneklerinde böyle hiperplastik değişiklikler bulunursa, bu durum normalin varyantı olarak kabul edilmelidir. Bununla birlikte bu değişikliklerin, GERD ve noneroziv reflü hastalığı (NERD) olan hastalarda çok daha sık görülmekte olduğu akılda tutulmalıdır. RASH değişiklikleri, biyopsi örnekleri özofagusun distal 3 cm'lik bölümünün üstünden alındığında, reflü için çok daha özgül (spesifik) bir gösterge olmaktadır.

Dilate İntersellüler Boşluklar (DİS)

Skuamöz hiperplaziden bağımsız olarak, gastroözofageal reflü sonucunda skuamöz epitelde intersellüler boşlukların dilatasyonu hem elektron mikroskobu hem de ışık mikroskobu düzeyinde gösterilmiştir. Bu erken epitel hasarı, morfolojik olarak, eroziv ve noneroziv özofajitte bazal ve diken hücre katmanlarında intersellüler boşlukların irregüler dilatasyonu ile karakterizedir. Ultrastrüktürel ölçümler kullanılarak yapılan çalışmalarda, 2.4 µm'den büyük intersellüler boşluk dilatasyonunun GERD için yüksek derecede anlamlı olduğu görülmüştür. Bu değer, bir intraepitelyal lenfositin (IEL) çapının yaklaşık yarısına karşılık gelmektedir. Ayrıca, noneroziv reflü hastalığı (NERD) olanlarda, dilate intersellüler boşluk (DİS) ölçümü yaklaşık 1.5 µm bulunmuştur. Bu değer, normal aralık olan 0.45–0.5 µm'nin yaklaşık üç katı kadardır (50).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özofageal epitelyumdaki dilate intersellüler boşlukların (DİS) yalnızca mukozal hasarın pasif bir morfolojik göstergesi olmanın ötesinde bir rol üstlenebileceğini ortaya koymuştur. Görgülü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, DİS yalnızca eroziv reflü hastalığı (ERD) olan olgularda değil, aynı zamanda noneroziv reflü hastalığı (NERD) ve fonksiyonel pirozis (FP) hastalarında da belirgin olarak saptanmıştır (51). Bu bulgu, DİS'in sadece asit maruziyetine bağlı epitel değişikliklerinin değil, aynı zamanda özofagus afferent sinir uçlarının periferik duyarlılığının (sensitizasyon) da bir yansıması olabileceği hipotezini desteklemektedir.

İntraepitelyal İnflamatuvar Hücreler

İntraepitelyal eozinofiller (IEE'ler) ve intraepitelyal nötrofiller (IEN'ler), özofagus epiteli boyunca normal bileşenler olarak kabul edilmez. Buna karşın erişkin hastaların yaklaşık üçte birinde, özofagusun distal 3 cm'lik bölümünde nadir görülen IEE'ler normal kabul edilmektedir. IEE'lerin ve/veya IEN'lerin varlığı, reflü özofajitinin duyarlı göstergeleri olarak kabul edilir; çünkü vakaların büyük çoğunluğunda bu inflamatuvar hücrelerden biri ya da her ikisi de bulunur. Nötrofiller, herhangi bir nedenle oluşmuş erozyon veya ülserasyon zemininde bulunabilir; buna enfeksiyon veya ilaç ilişkili ("hap" özofajiti) durumlar da dahildir. Ancak distal özofagustaki nötrofil varlığının en yaygın nedeni reflüdür. İEN'lerin varlığında, sıklıkla özofajitin diğer histolojik bulguları da birlikte izlenir. Eozinofiller, reflü özofajitinde sık görülse de eozinofilik özofajit (EoE) olasılığı özellikle inflamatuvar infiltratın daha çok eozinofillerden oluştuğu ve bir büyük büyütme alanında 15'ten fazla (>15/BBA) olduğu durumlarda dikkatlice değerlendirilmelidir.

2.7.2 Barrett Özofagus

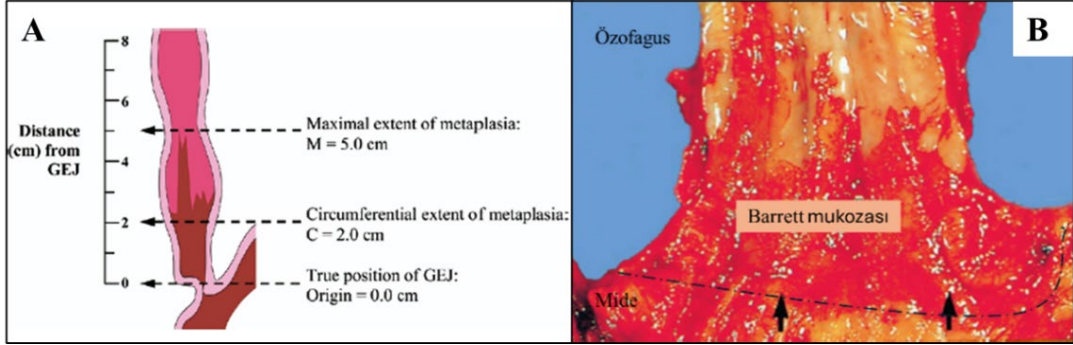
Barrett özofagus, kronik gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) sonucunda gelişen ve skuamöz epitelin yerini, intestinal metaplazi gösteren kolumnar epitelin aldığı bir metaplazi örneğidir. Şiddetli ve sürekli reflü atakları, mide asidi ve safra sıvılarının özofagusa geri kaçmasına neden olarak mukozada hasara yol açar. Bu iyileşme sürecinde, epitel değişimi meydana gelir. Metaplazik epitel, zamanla displazi gelişimiyle birlikte adenokarsinom riskini artırabileceğinden, Barrett özofagus yakın izlem gerektirir.

Tanı Kuzey Amerika ve birçok ülkede iki kriterle konur: (1) Endoskopide Z çizgisinin proksimale kayması; (2) Biyopside intestinal metaplazi içeren glandüler epitelin gösterilmesi. Birleşik Krallık'ta ise intestinal metaplazi şartı olmaksızın, yalnızca endoskopik bulgulara dayanarak tanı konulabilir (52). Goblet hücresi içermeyen kolumnar epitel varlığında karsinom riski daha düşük kabul edilebilir.

Endoskopik Görünüm

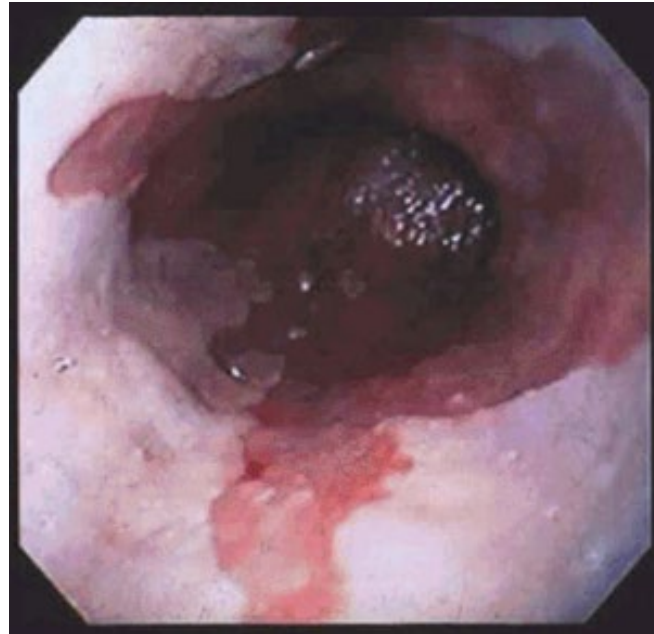
Barrett mukozası, tipik olarak kırmızı, kadifemsi ve "somon renkli" bir görünüm sunar. Z çizgisinin proksimale kayması net şekilde izlenebildiğinde tanı kolaylaşır. Endoskopik olarak dil şeklinde uzanım, sirkumferensiyel yer değiştirme veya ikisinin kombinasyonu gözlenebilir. Bu bulgular, Prag sınıflandırmasına göre değerlendirilir: "C" ölçümü

sirkumferensiyel segmentin uzunluğunu, “M” ise metaplazinin en proksimal noktasını tanımlar (53). Aşağıda solda Şekil 13 ile şematik gösterimi ve sağda spesimende görünümü aktarılmıştır.

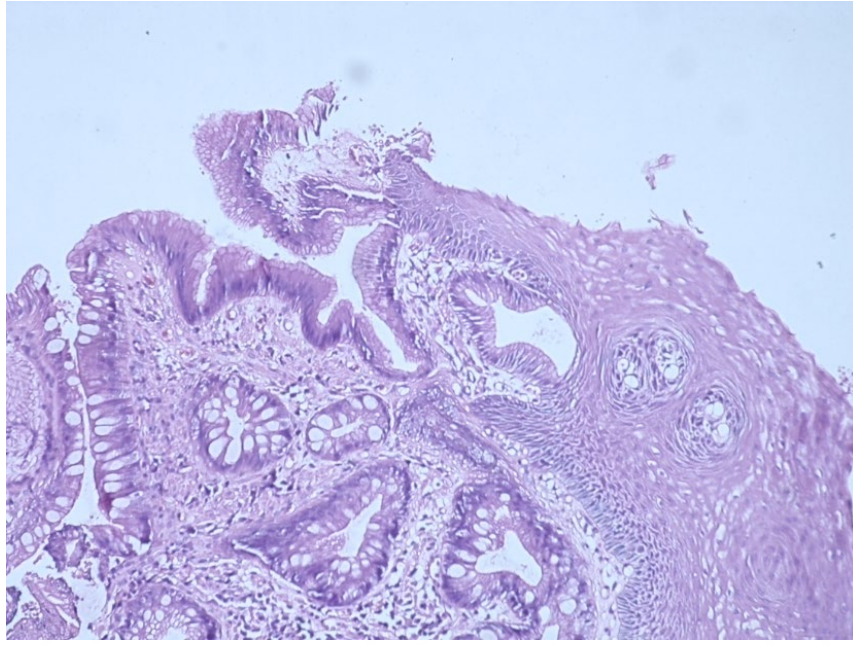


Şekil 13. Barrett özofagusu. A-Şematik gösterimi. C2M5 olarak sınıflandırılmış lezyonda C, sirkumferensiyel metaplazinin uzunumunu temsil ederken; M, metaplazinin toplam uzunluğunu ifade eder (C'ye ek olarak distale doğru uzanan 3 cm'lik dil şeklinde metaplazi dahil). GEJ, gastroözofageal bileşkeyi temsil eder (53).

B- Barrett özofagusu makroskopik görünüm. Kolumnar epitel ile döşeli mukoza, gastrik mukozal kıvrımlarından itibaren özofagusa doğru 2 cm'den daha fazla mesafeye uzanmaktadır (Oklarla gösterilmiştir). (38) *nolu kaynaktan alınarak modifiye edilmiştir.*



Şekil 14. Barrett özofagusu endoskopik görünüm. Sirkumferansiyel uzanım yanı sıra dil şeklindeki metaplazi dikkati çekmektedir (EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı Arşivi, Prof. Dr. Serhat Bor'un izniyle).



Resim 11. Barrett özofagusu histolojik görünüm. Çok katlı yassı epitel ile devamlılık gösteren kolumnar epitel ile döşeli mukozada Goblet hücre metaplazisi.

Barrett mukozası distalde gastrik mukozayla fark edilmesi zor bir geçiş gösterir. Z çizgisi, yani kolumnar epitel ile skuamöz epitelin birleşim çizgisi simetrik veya asimetrik bir sınır şeklinde ya da “ada paterni” olarak tanımlanan, skuamöz epitel içinde yer alan kolumnar mukoza adacıkları şeklinde görülebilir. Nadiren de olsa, Barrett mukozası içinde odaklar halinde skuamöz epitel varlığı saptanabilir. Ayrıca, inflame skuamöz mukozanın endoskopik görünümü, Barrett mukozasıyla ayırt edilemeyecek kadar benzer olabilir. Bu durumda, skuamöz-Barrett birleşim hattının sınırları da endoskopik olarak belirgin olmayabilir.

Barrett özofagus, tarihsel olarak uzun segment (>3 cm) ve kısa segment (1–3 cm) olmak üzere ikiye ayrılır. Bazı araştırmacılar, 1 cm'den kısa kolumnar mukoza varlığını ultra kısa Barrett özofagus olarak kabul ederken, bazıları ise tanı için en az 1 cm uzunluğunda kolumnar metaplazi bulunmasını şart koşar. Bir çalışmada, endoskopik video kayıtlarını değerlendiren uzmanlar arasında genel olarak Barrett tanısı açısından yüksek gözlemci uyumu saptanmış olmasına rağmen, Barrett segmenti 1 cm'den kısa olduğunda bu uyumun ciddi şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu tür yorum farklılıkları, takip ve sürveyans planlaması açısından önemli sonuçlar doğurabilir. Displazi varlığı, hangi hastalık zemininde gelişirse gelişsin, göz ardı edilmemelidir. Öte yandan, saptanan intestinal metaplazi, özofagustan çok midenin kardiya bölümünde gastrit sonucu gelişmiş bir metaplazi de olabilir ve bu durum her zaman sistematik bir takip gerektirmeyebilir. Bu nedenle, ultra kısa Barrett özofagusun teorik olarak var olduğu kabul edilse bile, endoskopik kriterlerin tekrarlanabilirliğinin düşük olması

nedeniyle bu formun tanısı pratikte neredeyse imkânsızdır. Bu yaklaşımla uyumlu olarak, Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin kılavuzları, tanı koymak için gastroözofageal bileşkeden en az 1 cm proksimale doğru uzanan Barrett mukozasının endoskopik olarak gösterilmesini şart koşar (54).

2.7.3. Eozinofilik Özofajit (EoE)

İntraepitelyal eozinofiller (İEE'ler), asit reflüsüne bağlı özofajitte, alkalen reflüde ve enfeksiyonlarda tanımlanmıştır; bu nedenle tek başına spesifik bir bulgu olarak kabul edilmezler. İnflamatuvar hücre popülasyonunda eozinofiller baskınsa ve en az bir büyük büyütme alanında (BBA) >15 eozinofil bulunuyorsa, EoE olasılığı akla gelmelidir (55). EoE, GERD'den bağımsız olan, alerjik bir sendrom olup yetişkinlerde ve çocuklarda görülebilir. Başlıca semptom genellikle disfajidir (yutma güçlüğü); ancak bazı hastalar bulantı, kusma, reflü benzeri semptomlar veya akut gıda impaksiyonu (yemek takılması) ile başvurabilirler (56).

EoE, genellikle genç erkeklerde görülür ve tam geliştiğinde endoskopik olarak özofagus halkaları ile karakterizedir; bu durum endoskopik olarak "feline özofagus", "halkalı özofagus" veya "özofagusun trakealizasyonu" terimleriyle tanımlanır. Bazı hastalar ayrıca özofagusta beyaz plaklar ile başvurabilirler. Bazı hastaların endoskopileri normal ya da son derece hafif bulgularla seyredebilirken, histolojik olarak ileri derecede hastalık mevcut olabilir. Özofagus, bu hastalarda frajil hale gelir ve daralmış bölgelerde dilatasyon denenirse perforasyon riski artar.



Resim 12. EoE'nin endoskopik görünümü. Solda "lineer çizgilenmeler", ortada eozinofilik mikroabselerin karşılığı beyaz toplu iğne başı ("pinpoint") eksudalar, sağda submukozal fibrozis ilişkili "trakealizasyon" dikkati çekmektedir. (EÜTF Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı Arşivi.)

Tanısal anahtar bulgu bir BBA'da >15 eozinofil bulunması olmakla birlikte EoE'yi reflü özofajitinden ayırt etmekte yardımcı diğer histolojik özellikler; belirgin bazal hücre hiperplazisi, spongiosis (epitelde intersellüler ödem-DİS), yüzeyel epitel katmanlarının tutulumu, eozinofilik mikroabseler ve yüzey epitel hasarıdır. EoE hastalarının çoğunda başka alerji semptomları da bulunur. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (ACG)'nin 2025 yılındaki son kılavuzunda EoE tanısı için gerekli olan üç temel kriter vurgulanmaktadır.

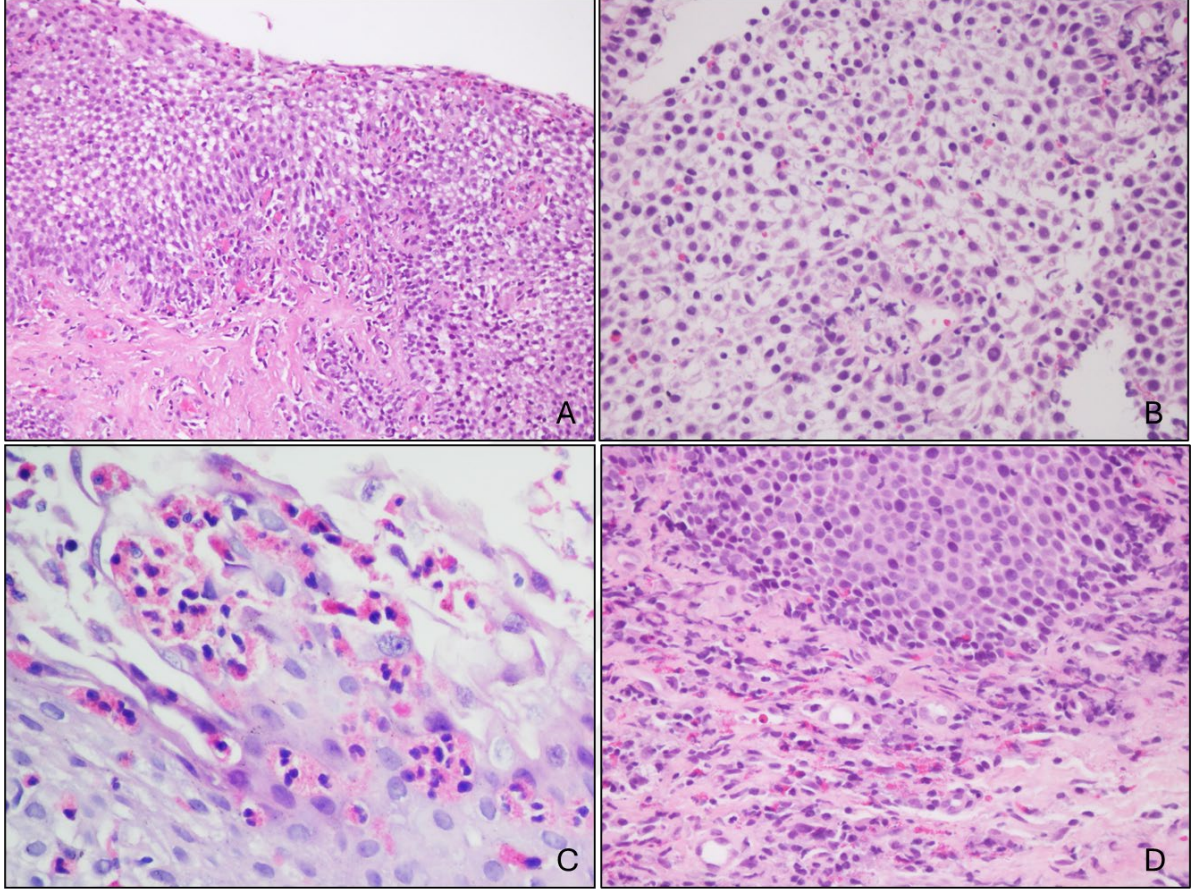
- Bunlardan ilki özofagus disfonksiyonuna dair semptomların varlığıdır. Erişkinlerde disfaji (yutma güçlüğü), gıda takılması, bazen pirozis veya reflü benzeri semptomlar yanı sıra çocuklarda beslenme intoleransı, gelişme geriliği, gıda reddi, kusma, regürjitasyon, karın ağrısı semptomlarıdır.
- İkinci tanı kriteri; özofagus biyopsisinde BBA'da en az 15 eozinofil saptanmasıdır. Bunun için biyopsi örneklerinin mutlaka proksimal, orta ve distal özofagustan alınması, mümkünse endoskopik lezyon bölgelerinin hedeflenmesi önerilmektedir.
- Son olarak özofageal eozinofiliye neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması (GERD, Crohn hastalığı, enfeksiyonlar, hipereozinofilik sendrom, bağ dokusu hastalıkları) gerekmektedir (57).

2025 ACG kılavuzuna göre, tanının daha doğru konulabilmesi ve hastalığın şiddetinin daha iyi değerlendirilmesi için ek histolojik kriterler de dikkate alınmalıdır. Öncelikle, sadece eşik değer olan 15 eozinofil değil, eozinofil sayısal değeri de raporlanmalıdır. Örneğin, 15'ten fazla olup 200'e ulaşan bir eozinofil yoğunluğu, hastalığın daha şiddetli bir inflamatuvar yanıt gösterdiğini ifade eder. Ayrıca idealde, eozinofil yoğunluğu milimetrekare başına (≥ 60 eozinofil/mm²) ölçülerek daha standardize bir değerlendirme sağlanabilir. Bunun dışında son kılavuzda, EoE için geliştirilen EoE Histolojik Skorum Sistemi'nin (EoEHSS) kullanılması önerilmektedir. Skorumda kullanılan parametreler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. EoE histolojik skorum sisteminde kullanılan parametreler.

Parametre	Açıklama
Bazal Hücre Hiperplazisi	Bazal tabakanın epitel kalınlığının >% 15'ini kaplaması.
Spongiyoz (İntersellüler Ödem)	Hücreler arası boşluklarda belirgin genişleme.
Yüzey Epitel Hasarı	Epitelin yüzeyinde soyulmalar, hücresel nekroz, düzensizlikler.
Eozinofilik Mikroabsesler	Birikim yapan ≥ 4 eozinofil kümeleri.
Lamina Propria Fibrozisi	Subepitelyal bölgede kollajen ve fibroblast birikimi.
Kript Anomalileri	Kriptlerin genişlemesi, düzensizleşmesi veya füzyonu.
Yüzey Erozyonu	Epitelin yüzeyinde açık defektler veya ülserler.
İnflamatuvar Hücre İnvazyonu	Eozinofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin yüzeye göçü.

Bu parametreler hem şiddet (grade) hem de yaygınlık (stage) açısından puanlanarak hastalığın toplam aktivitesi belirlenir. Hastalık aktivitesinin ve hasarının hem niteliksel hem niceliksel değerlendirilmesi amaçlanır (44).



Resim 13. EoE’de histoloji. A) Belirgin bazal hücre hiperplazisi. B) Spongioz ve intersellüler boşluk dilatasyonu. C) Eozinofilik mikroabse odağı. D) Lamina propriada fibrozis ve eozinofilik infiltrasyon.

EoE sadece eozinofillerin değil, aynı zamanda mast hücreleri, T hücreleri, NK hücreleri ve bazofiller gibi diğer immün hücrelerin de katkıda bulunduğu bir inflamatuvar süreçtir. Bu nedenle, bazen eozinofil sayısı düşük olsa bile, aktif hastalık devam edebilir. Özellikle hastalığın kronikleşmesiyle birlikte, lamina propriada fibrozis gelişebilir. Bu fibrozis, disfaji gibi klinik semptomlarla birlikte gider ve tedaviye rağmen devam edebilir. Bu yüzden yalnızca eozinofil sayısı ile değil, tüm histolojik aktiviteyi kapsayan bir değerlendirme yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

2025 ACG kılavuzuna göre tedavideki temel hedefler, hastaların semptomlarının giderilmesi, endoskopik ve histolojik iyileşmenin sağlanması, beslenmenin korunması

(özellikle çocuklarda büyüme ve gelişmenin desteklenmesi), gıda impaksiyonu ve darlık gibi komplikasyonların önlenmesi ve hem inflamatuvar hem fibrostenotik sürecin kontrol altına alınmasıdır.

Tedavide ilk seçenek proton pompa inhibitörleri (PPI) olup, artık tanı aracı değil, doğrudan tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. PPI'ların yalnızca asit baskılamadığı, aynı zamanda Eotaksin-3 üretimini azaltarak ve özofagus bariyerini güçlendirerek antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir.

Yutularak kullanılan topikal steroidler (flutikazon propiyonat veya oral viskoz budesonid), güçlü şekilde önerilirken, inhalasyon formları önerilmemektedir.

Diyet tedavisi de güncellenmiş olup, artık 6 gıdalı (6FED) kısıtlamalar yerine, daha sade yaklaşımlar olan 1FED veya 2FED önerilmektedir. Alerji testine dayalı gıda çıkarımı önerilmez; başarılı yanıt sonrası yapılandırılmış yeniden ekleme protokolleri tavsiye edilir.

Son olarak, biyolojik tedavi seçeneği olan Dupilumab EoE tedavisinde yerini almıştır. Dupilumab, IL-4 ve IL-13 yolaklarını hedefleyerek inflamasyonu baskılar ve özellikle tedaviye dirençli olgularda veya çoklu atopik hastalık öyküsü olan bireylerde kullanılmaktadır (58). 12 yaş ve üzeri bireylerde ve 1–11 yaş arası çocuklarda kullanım onayı almıştır.

Özofagus dilatasyonu, yalnızca striktür varlığında düşünülmelidir. Ancak bu işlem inflamasyonu tedavi etmediğinden, antiinflamatuvar tedaviyle birlikte uygulanmalıdır.

Tedavi yanıtı, sadece semptomlara değil, endoskopik ve histolojik bulgulara göre de değerlendirilmelidir. İdame tedavi önerilmekte olup; tedavi kesildiğinde hastalığın neredeyse her zaman tekrar ettiği vurgulanmaktadır. Uzun vadeli kontrol için düşük doz topikal steroid, sürdürülen diyet tedavisi veya biyolojik tedavi kullanılmalıdır. Tedavi seçimi; hastalık şiddeti, eşlik eden atopik hastalıklar, hasta tercihi ve maliyet göz önünde bulundurularak yapılmalıdır (44). Özofagus dilatasyonu ise, striktür veya darlık gelişmiş olan hastalarda düşünülmelidir; ancak dilatasyonun inflamasyonu tedavi etmediği, bu nedenle antiinflamatuvar tedaviyle kombine edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı yalnızca klinik semptomlara göre değil, endoskopik ve histolojik bulguları da kapsayacak biçimde değerlendirilmelidir. İdame tedavi önerilmekte olup, tedavi kesildiğinde hastalığın neredeyse her zaman nüks ettiği

vurgulanmaktadır. Bu nedenle düşük doz topikal steroid, devam eden diyet tedavisi veya biyolojik tedavi ile uzun vadeli kontrol sağlanması amaçlanmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın hastalık şiddeti, eşlik eden atopik hastalıkları, bireysel tercihleri ve tedavi maliyetleri göz önünde bulundurulmalıdır (44).

2.7.4 Lenfositik Özofajit (LyE)

Lenfositik özofajit (LyE), 2006'da Carlos Rubio tarafından kronik özofajitin yeni bir varyantı olarak tanımlanmıştır (59). Prevalansı düşük (%0,1-0,2) olsa da tanı sıklığı artmaktadır. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte Crohn hastalığı, motilite bozuklukları, GERD, alerji ve ilaç kullanımları ile ilişkilidir.

Hastalık özellikle kadınlarda ve 60'lı yaşlarda daha sıktır. Normalde mukozada 10'dan az intraepitelyal lenfosit (IEL) bulunur; bunlar çoğunlukla CD8+ T hücreleridir ve antijen toleransında rol oynar. Rubio kriterlerine göre tanı için, 1 BBA'da en az 20 lenfosit ve minimal granülosit varlığı gereklidir. Spongioz sıklıkla eşlik eder. İmmünohistokimyasal olarak genellikle CD3+/CD8+ hücreler hakimdir, bazı motilite bozukluklarında CD4+ baskındır (60).

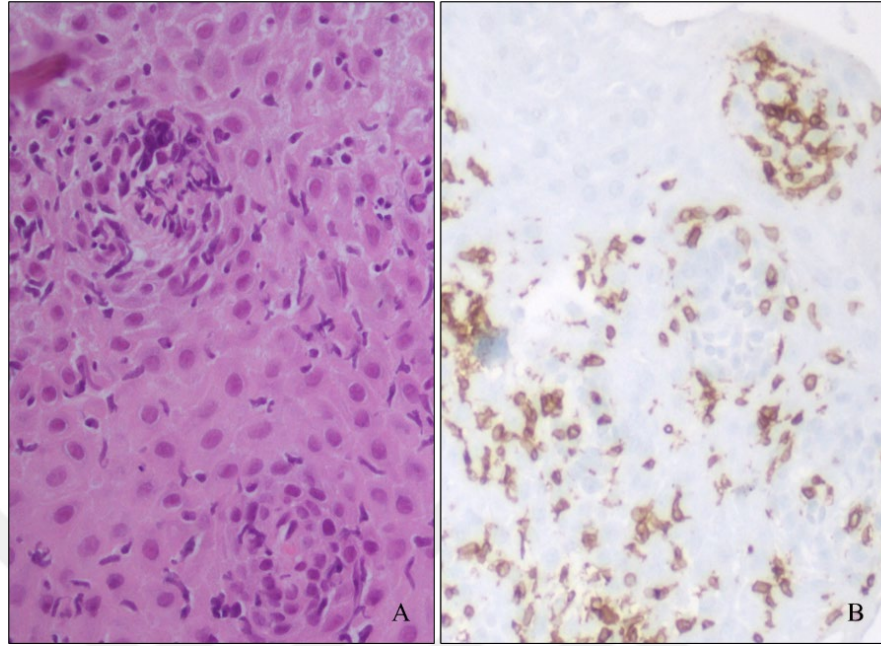
Klinik olarak en sık disfaji görülür; ayrıca epigastrik ağrı, göğüs ağrısı, heartburn ve nadiren gıda takılması olur. Pediatrik hastalarda epigastrik ağrı ve bulantı öne çıkar.

Endoskopik bulgular değişkendir; %23-55 hastada normal olabilir. Anormal bulgular arasında özofagus halkaları, erozyon, striktür, beyaz eksudalar ve lineer oluklar bulunur ve eozinofilik özofajitle (EoE) karışabilir.

Tedavisi standart olmayıp proton pompa inhibitörleri (PPI) %60-86 oranında semptomatik iyileşme sağlayabilir. PPI tedavisi yetersiz kaldığında topikal steroidler (flutikazon, budesonid) daha belirgin iyileşme sağlar. Özofageal striktür varsa dilatasyon gerekebilir. Hastalığın doğal seyri genellikle iyidir, malign dönüşüm bildirilmemiştir.

EoE ile karşılaştırıldığında LyE; farklı hücrel infiltrat (CD8+ lenfositler), daha ileri yaş ve kadınlarda daha sık görülme, daha normal endoskopik görünüm ve farklı ilişki hastalıklarıyla ayrılır (61).

Sonuç olarak, LyE patogenezi tam bilinmeyen, tedavisi ve tanısı için daha fazla araştırma gereken bir hastalıktır. Multidisipliner yaklaşım (gastroenterolog ve patolog iş birliği) ile doğru tanı ve uygun yönetim sağlanmalıdır (62).



Resim 14. Lenfositik özofajit. A) Lenfositik özofajit olgusunda çok sayıda izlenen ($>20/\text{BBA}$) intraepitelyal lenfositler. B) İHK'sal olarak CD3 ile pozitiflik.

Tablo 4. Lenfositik özofajit ve eozinofilik özofajit karşılaştırması.

Özellik	LyE	EoE
İnflamatuvar Hücre Tipi	CD3+, CD8+ T lenfositler ağırlıklı	Eozinofiller (≥ 15 eozinofil/BBA)
Yaş	Orta-ileri yaş erişkinler (özellikle 60 yaş civarı)	Genç erişkinler ve çocuklar
Cinsiyet	Kadınlarda daha sık	Erkeklerde daha sık
Ana Klinik Semptomlar	Disfaji, göğüs ağrısı, mide yanması, epigastrik ağrı	Disfaji, gıda takılması, göğüs ağrısı
İlişkili Hastalıklar	Crohn hastalığı, motilite bozuklukları, GERD, bazı ilaçlar (NSAIDs, statinler)	Atopik hastalıklar (astım, rinit, egzama)
Endoskopik Bulgular	Genellikle normal (%23-55); bazen halkalar, striktürler, eksudalar	Anormal bulgular sıklıkla mevcut (halkalar, oluklar, eksudalar)
Histolojik Eşik	$\geq 20-50$ İntraepitelyal lenfosit/BBA	≥ 15 eozinofil/BBA
Granülosit Varlığı	Yok veya çok az	Belirgin eozinofil infiltrasyonu
Spongioz	Sık görülür	Sık görülür
Tedavi Yaklaşımı	PPI, topikal steroidler, endoskopik dilatasyon	PPI, topikal steroidler, eliminasyon diyeti, Dupilumab (biyolojik ajan)
Doğal Seyir	Genellikle iyi huylu, malignite bildirilmemiş	Tedavi edilmezse fibrozis ve striktür gelişimi olabilir

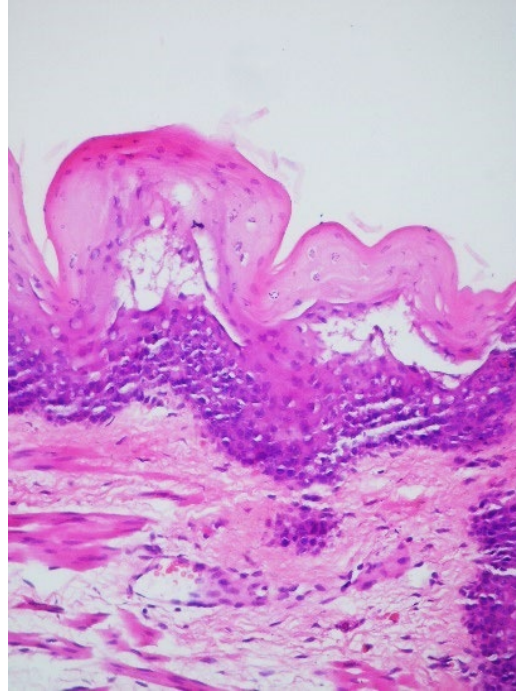
Kısaltmalar: BBA: Büyük büyütme alanı, GERD: gastroözofageal reflü hastalığı, NSAID: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, PPI: proton pompa inhibitörü.

2.7.5 Eksfoliyatif Özofajit (Sloughing Esophagitis=SE)

Eksfoliyatif özofajit (SE), yüzeyel özofagus mukozasının alttaki epitelden ayrılması ile karakterize nadir bir hastalıktır. İlk kez 1890'da tanımlanmasına rağmen, tanısı sıklıkla gözden kaçabilir. Tanı, yüzeyel epitel ayrılmasının biyopsi ile gösterilmesine dayanır; öksürükle atılan deskuame epitel dikkat çekicidir (38).

SE genellikle ileri yaş, sistemik hastalıklar ve polifarmasi öyküsü olan bireylerde görülür. Debilite ve immüsupresyon sıktır. Malignite riski yoktur; genellikle iyi seyirlidir. Endoskopide soyulan membranöz yapılar ve beyaz plaklar izlenebilir. Tedavi destekleyicidir ve altta yatan nedenlerin yönetimine odaklanır (63). Histolojik olarak yüzeyde epitel ayrılması, koagülasyon nekrozu ve korunmuş bazal hücrelerle bifazik epitel görünümü tipiktir. İnflamasyon hafif-orta düzeyde olup, eozinofil varlığı sınırlıdır (63).

SE çocukluk çağında da (1–19 yaş) tanımlanmıştır. Disfaji ve göğüs ağrısı başlıca semptomlardır. SSRI ve marihuana kullanım öyküsü olan olgularda bildirilmiştir (64). Endoskopik bulgular çoğunlukla hafif olup, %42'sinde normaldir. Histolojide epitel ayrılması tüm olgularda saptanır; EoE'den ayırmda belirleyici nokta eozinofil varlığının çok nadir olmasıdır.



Resim 15. Eksfoliyatif özofajit. Epitelde oluşan ayrılma ve bifazik renk tonu izlenmektedir.

2.7.6 Akut Nekrotizan Özofajit

İngilizce literatürde bu hastalık, endoskopide siyah renkli görünümü nedeniyle "black esophagus" olarak adlandırılır ve genellikle ciddi geçirilmiş iskemi sonucu gelişir. Mikroskopide yaygın nekroz ve yoğun nötrofil infiltrasyonu izlenir; epitel tabakası çoğu zaman seçilemez.

2.7.7 Enfeksiyöz Özofajit

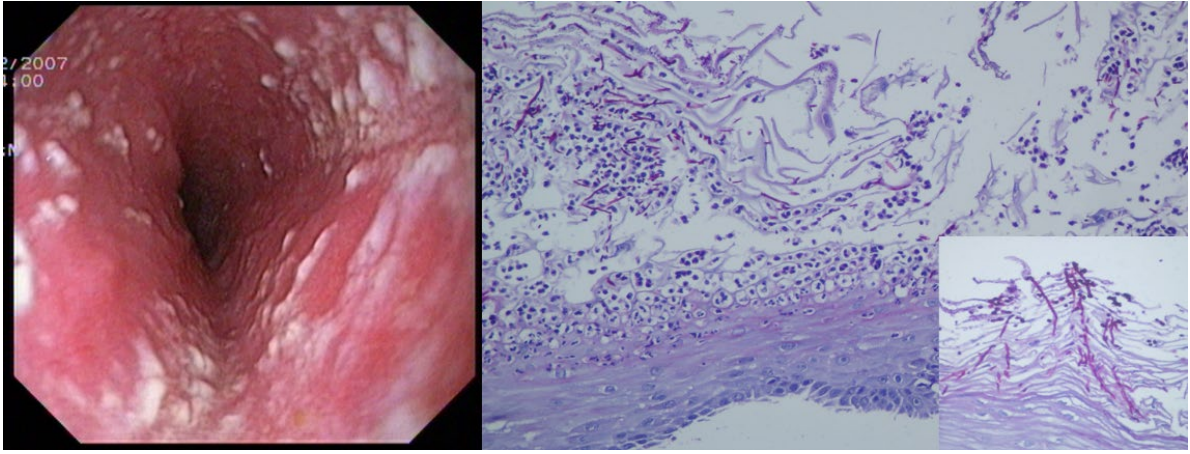
Enfeksiyöz özofajit, özofagus mukozasının enfeksiyöz ajanlar tarafından infiltrasyonu ile gelişen ve çoğunlukla immünsuprese bireylerde ortaya çıkan bir durumdur. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (HIV/AIDS, kemoterapi, organ transplantasyonu, immünsupresif tedavi alanlar) görülür ve Kandida, Herpes Simpleks Virüs (HSV) ve Sitomegalovirüs (CMV) en sık etken ajanlardır (65).

Hastalığın klinik prezentasyonu genellikle disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı, ateş ve gastrointestinal kanama ile karakterizedir. Tanı; klinik değerlendirme, endoskopik görüntüleme ve histopatolojik inceleme ile kesinleştirilir.

2.7.7.1 Kandida Özofajiti

Endoskopik olarak kandida özofajitinde özofagus mukozasında yaygın, beyaz renkli, yama tarzında mukozal plaklar izlenir. Altında eritemli ve ödemli bir mukoza dikkati çeker. Plaklar kolayca kazınabilir özelliktedir. Kandida türleri, normal orofarinks ve özofagus florasının bir parçasıdır. Hücrel immünitinin bozulduğu durumlarda (HIV/AIDS, kemoterapi, radyoterapi, antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus) fungal çoğalma kontrolsüz hale gelir. Mukozal bariyer bütünlüğü kaybedilince, Kandida epitel dokusuna invazyon yaparak enfeksiyon oluşturur. Kandida özofajiti, HIV pozitif hastalarda sıklıkla immünsupresyonun ilerlediğinin ilk işareti olabilir.

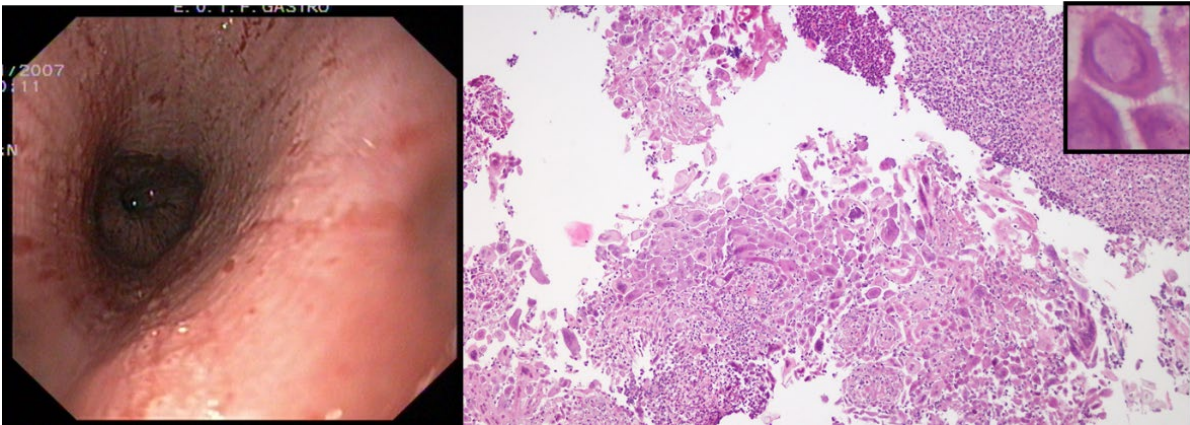
Histolojik olarak; yüzeysel skuamöz epitel istila eden psödohif ve maya (yeast) formları gözlenir. Hematoksilen-Eozin (H&E) boyamada skuamöz epitelde parçalanmış buğday ("shredded wheat") görünümü izlenir. GMS (Gomori Methenamine-Silver) boyası ile fungal elemanlar siyah renkte belirginleşir. Enfekte bölgelerde yoğun nötrofilik infiltrasyon bulunur. Tanı için psödohif ve maya formlarının epitel dokusuna invazyonu gösterilmelidir; yalnızca yüzeysel bulunmaları yeterli değildir (66).



Resim 16. Kandida özofajiti. Solda endoskopide yaygın, beyaz renkli plaklar. (EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı Arşivi, Prof. Dr. Ömer Özütemiz izniyle.) Sağda parçalanmış buğday görünümü. (İç resim: PAS histokimyasal boyasıyla belirginleşen mantar psödohifleri.)

2.7.7.2 Herpes Simpleks Virüs (HSV) Özofajiti

HSV özofajiti tipik olarak özofagusun distal kısmında başlar. Erken dönemde veziküller ve "volkan krateri" şeklinde ülserler oluşur. (Büyüklikleri 2 cm'ye kadar ulaşabilir.) İlerleyen dönemde bu ülserler birleşir ve mukoza frajil hale gelir.

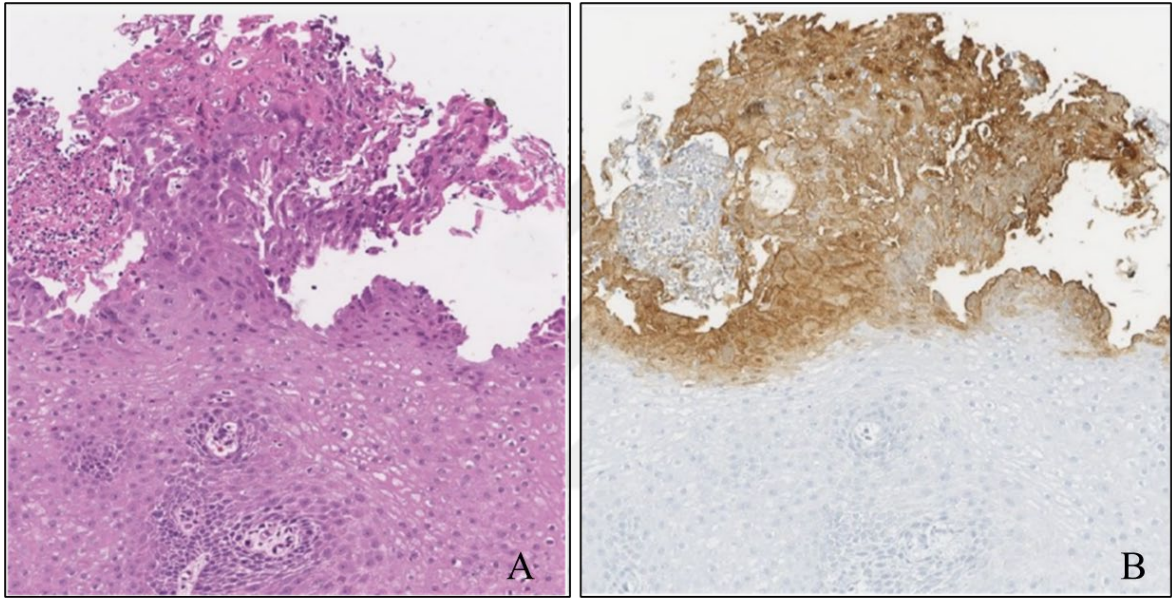


Resim 17. HSV özofajiti endoskopik ve histolojik görünüm. Solda endoskopide yüzeysel erozyon/ülserler. Sağda H&E'de sitopatik değişiklikler (İç resim: Cowdry tip A intranükleer inklüzyon). (EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı arşivi, Prof. Dr. Ömer Özütemiz izniyle.)

HSV-1, primer enfeksiyon sonrası sensör gangliyonlarda latent kalır. İmmünsupresyon, stres veya ateş gibi tetikleyicilerle virüs reaktif olur. Reaktivasyon sonrası

vagus siniri boyunca veya doğrudan oral mukozadan özofagusa yayılarak mukozal invazyon yapar.

Virüs, enfekte ettiği epitel hücrelerinde karakteristik sitopatik değişikliklere ve mukozal ülserasyonlara yol açar. HSV enfeksiyonunda, enfekte skuamöz epitel hücrelerinde multinükleasyon, çekirdeklerin birbirine baskı yaparak şekillenmesi (nükleer molding) ve kromatin marjinasyonu tipik histolojik bulgulardır. Kromatin marjinasyonu ile buzlu cam görüntüsü dikkat çekicidir. Ülser kenarındaki hücrelerde Cowdry Tip A olarak adlandırılan eozinofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri bulunur (67). HSV antijenleri immünohistokimyasal boyama ile tespit edilebilir.

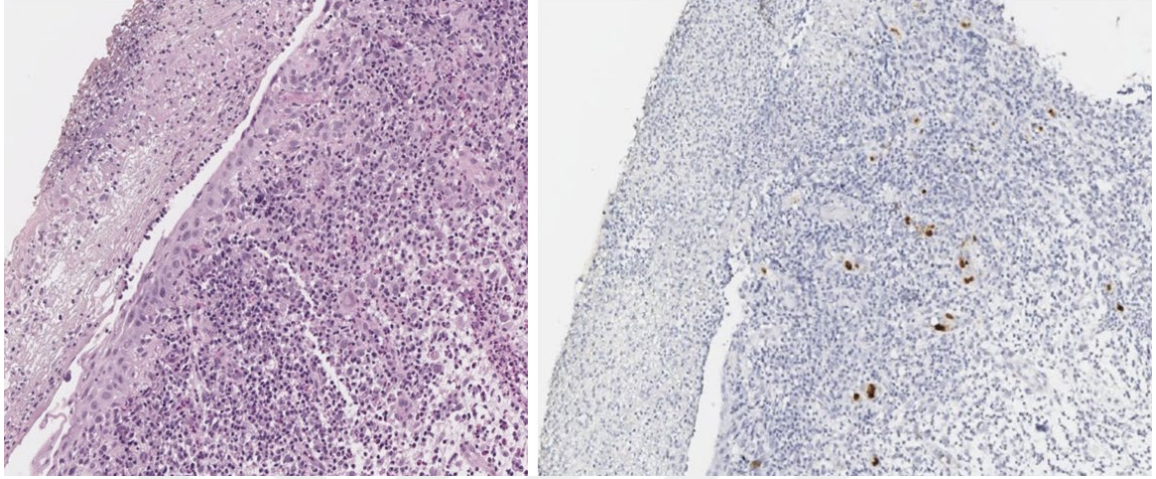


Resim 18. HSV immünohistokimya. A) H&E ile HSV özofajiti. B) HSV-1 İHK'sal boyanması.

2.7.7.3 Sitomegalovirüs (CMV) Özofajiti

CMV özofajitinde özofagusun distal bölümünde çoğunlukla iyi sınırlı, lineer veya longitudinal ülserler gözlenir. Ülserler yüzeysel veya derin olabilir. Mukozada yaygın erozyonlar da eşlik edebilir. CMV, primer enfeksiyondan sonra latent formda vücutta kalır. İmmünsupresyon varlığında virüs reaktif olarak viremik yayılım gösterir ve gastrointestinal sistem dahil birçok organda enfeksiyon oluşturur. Özellikle HIV/AIDS hastaları, organ transplantasyonu yapılan hastalar ve kemoterapi alan bireyler risk altındadır. Nadiren immün kompetan bireylerde de izlendiği bildirilmiştir (68). CMV enfeksiyonu olan hastalarda gastrointestinal sistem tutulumuyla birlikte sıklıkla CMV retinitide de görülür.

Histolojik olarak; ülser tabanında stromal ve endotelial hücrelerde sitomegali (hücre büyümesi) belirgindir. Hücrelerde bazofilik intranükleer inklüzyonlar bulunur, çevresinde belirgin bir halo ile "baykuş gözü" görünümü oluşturur. Bazı hücrelerde bazofilik sitoplazmik granüller eşlik edebilir. İmmünohistokimyasal boyama ile CMV antijenleri doğrulanabilir.



Resim 19. CMV özofajiti. Solda H&E’de stromal sitopatik değişiklikler ve sağda CMV antikoruna ile immünohistokimyasal boyanma görülmektedir.

Sonuç olarak; enfeksiyöz özofajitler klinik, endoskopik ve histopatolojik özellikleri ile birbirlerinden ayırt edilebilir.

2.8 Fonksiyonel Özofagus Hastalıkları

Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD), erişkinlerde en sık görülen kronik hastalıklardandır; batı toplumlarında prevalansı %20’ye ulaşır. Klasik olarak mide asidinin mukozaya zarar vermesiyle tanımlanan bir asit-peptik hastalık olarak değerlendirilmiştir. Ancak tanısal araçların ilerlemesiyle, normal endoskopiye rağmen reflü semptomları gösteren ve fonksiyonel özofagus hastalıkları başlığı altında sınıflanan bir hasta grubu tanımlanmıştır (69).

Fonksiyonel hastalıklar, PPI tedavisine düşük yanıt, karmaşık tanı süreci ve sınırlı cerrahi etkinlik nedeniyle klinik açıdan önemlidir. Bu hastalarda psikiyatrik komorbiditeler yaygındır. Bu durum, fonksiyonel bozuklukların nöroimmün ve psikosomatik süreçlere bağlı kompleks bir yapısı olduğunu düşündürmektedir.

Fonksiyonel hastalıklar, normal endoskopi, fizyolojik asit maruziyeti ve reflü epizodlarıyla semptom korelasyonu olmamasıyla tanımlanır (70). Motor fonksiyon korunmuştur, mukozal hasar gözlenmez. Bu spektrumun en sık alt grubu fonksiyonel pirozis (FP) olup, bu hastalarda PPI yanıtı düşüktür. Tanı, organik nedenlerin dışlanmasıyla dayanır; tedavi ise nöromodülatörler ve psikososyal destek ile semptom kontrolünü hedefler.

Reflü hipersensitivitesi (HS), endoskopi ve asit maruziyeti normalken semptomlarla reflü olayları arasında anlamlı korelasyon gösterilmesiyle tanımlanır. Viseral duyarlılık, yüzeyleşmiş sinir uçları ve santral sensitizasyon ön plandadır. PPI'lar kısmen etkili olabilir; tedavide trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar önerilir.

Fonksiyonel özofagus bozuklukları, yapısal, inflamatuvar veya majör motor bozukluklarla açıklanamayan semptomlarla karakterizedir. Endoskopi ve biyopsi normaldir; EoE, mekanik obstrüksiyon ve motor bozukluklar dışlanır. Patofizyoloji; periferik uyarılar ve merkezi sinirsel algı mekanizmaları arasındaki bozulmuş iletilerle ilişkilidir. Tanı için semptomların en az 3 aydır sürmesi ve başlangıcının 6 ay öncesine dayanması gereklidir.

EoE ve motor bozukluklar konusundaki farkındalığın artması, fonksiyonel bozuklukların tanısında dışlayıcı kriterlerin yeniden tanımlanmasını sağlamıştır. Güncel sınıflamada beş alt grup yer alır:

- 1. Fonksiyonel göğüs ağrısı**
- 2. Fonksiyonel yanma (FP)**
- 3. Reflü hipersensitivitesi (HS)**
- 4. Globus**
- 5. Fonksiyonel disfaji**

Rome IV sınıflaması, GERD tanımını daha kısıtlayıcı hale getirmiştir. Artık fizyolojik reflüye karşı artmış duyarlılık, fonksiyonel bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir. Ancak GERD ile fonksiyonel hastalıklar arasında örtüşen alanlar olabilir (71).

2.8.1 Fonksiyonel Göğüs Ağrısı (Functional Chest Pain)

Fonksiyonel göğüs ağrısı, GERD, EoE veya özofagus motor bozuklukları gibi organik nedenlerle açıklanamayan, yineleyici retrosternal ağrı ataklarıyla karakterizedir. Tipik pirozis hissinden farklıdır ve özofagus kaynaklı kabul edilir. Bu durum, Non-Cardiac Chest Pain (NCCP) spektrumunun bir alt grubudur.

Tanıda ilk basamak, kardiyak nedenlerin dışlanmasıdır. Öykü ve fizik muayene yetersiz kalabileceğinden, önce kardiyovasküler değerlendirme yapılmalı, ardından özofagusa yönelik testlere geçilmelidir.

Fonksiyonel göğüs ağrısının gerçek prevalansı bilinmemektedir. Mevcut veriler çoğunlukla NCCP'ye dayalıdır; NCCP prevalansı toplumda %19–33 arasında bildirilmiş olsa da bu oranlar diğer özofageal nedenleri de içermektedir.

PPI tedavisine rağmen semptomlar sürüyorsa ve GERD dışlanmamışsa, tedavi kesilerek ambulator reflü testleri (pH monitörizasyonu, pH-impedans) yapılmalıdır.

Tanı kriterleri:

1. Son 3 ayda aktif semptom varlığı
2. Başlangıcının ≥ 6 ay öncesine dayanması
3. Haftada ≥ 1 kez tekrarlayan retrosternal ağrı

Ayrıca, kardiyak nedenler dışlanmalı, tipik özofageal semptomlar (pirozis, disfaji) olmamalı ve GERD, EoE veya majör motor bozukluklara ait endoskopik, histolojik ya da manometrik bulgu bulunmamalıdır.

2.8.2 Fonksiyonel Yanma (Functional Heartburn=FP)

Fonksiyonel yanma, optimal asit baskılayıcı tedaviye rağmen süren, retrosternal yerleşimli yanma hissi veya ağrı ile karakterizedir ve bu tablo GERD, histopatolojik mukozal anormallikler, yapısal patolojiler veya majör motor bozukluklarla açıklanamaz.

Tanı, ayrıntılı bir klinik öyküde retrosternal yanmanın baskın semptom olarak saptanması ve sistematik değerlendirme sonucunda GERD, EoE ve majör özofagus motor bozukluklarının dışlanmasıyla konur. Bu hastalar genellikle PPI tedavisine yanıtızlık ile tanımlanırlar ve bu özellik güncel tanı kriterlerinin temelini oluşturur.

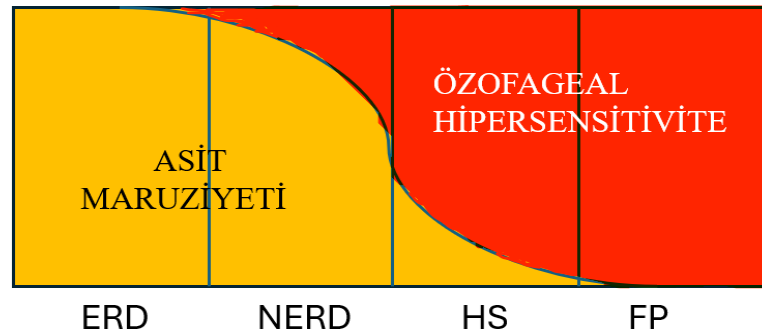
İlk basamakta endoskopi uygulanarak reflüye bağlı makroskopik değişiklikler, özofajit, Barrett özofagusu, EoE ve diğer inflamatuvar süreçler dışlanır. Endoskopi sonrası, patolojik gastroözofageal reflü varlığını değerlendirmek amacıyla ambulator reflü testi yapılır. Bu testin ideal yöntemi net olarak belirlenmemekle birlikte, PPI tedavisi kesilerek yapılan ölçümler daha değerli kabul edilir. Özellikle pH-impedans monitörizasyonu semptom–reflü ilişkisini değerlendirme açısından avantaj sağlar. 24 saatten uzun süreli pH takibi ise günlük reflü yükündeki dalgalanmaların belirlenmesine katkı sunar.

Yapılan testler sonucunda:

- Özofagus asit maruziyeti artmışsa **NERD**,
- Asit maruziyeti normal, ancak semptom–reflü ilişkisi pozitifse **reflü hipersensitivitesi**,
- Asit maruziyeti normal ve semptom–reflü ilişkisi negatifse **fonksiyonel yanma** tanısı konur (72).

Fonksiyonel Yanmanın Tanı Kriterleri:

1. Son 3 ayda aktif semptom varlığı
2. Semptomların başlangıcının en az 6 ay öncesine dayanması
3. Haftada en az iki kez ortaya çıkması



Şekil 15. Reflü semptom spektrumunda özofageal hipersensitivite ve asit maruziyeti arasındaki etkileşim. Eroziv özofajitte semptomlar esas olarak anormal asit maruziyeti tarafından domine edilirken, fonksiyonel yanmada semptomlar ağırlıklı olarak özofageal hipersensitiviteye bağlıdır. NERD (Non-Erosive Reflux Disease) ve reflü hipersensitivitesi olgularında ise semptomlar hem asit maruziyeti hem de hipersensitivitenin kombinasyonuna bağlıdır [((70) nolu kaynaktan modifiye edilmiştir.)]

2.8.3 Reflü Hipersensitivitesi (Reflux Hypersensitivity=HS)

Reflü hipersensitivitesi, endoskopik reflü bulgusu veya pH monitörizasyonunda anormal asit maruziyeti olmamasına rağmen, fizyolojik reflü olaylarının semptomları tetiklediği hastaları tanımlar (73). Retrosternal yanma veya göğüs ağrısı bu klinik tabloda siktir. Bazı hastalar antireflü tedaviye yanıt verse de altta yatan mekanizmalar fonksiyonel özofagus hipersensitivitesi ile daha iyi açıklanır.

Prevalans verileri sınırlı olmakla birlikte, NERD hastalarından yapılan çıkarımlarda; %36 oranında semptom-reflü ilişkisi pozitif ancak reflü parametreleri normal (reflü hipersensitivitesi), %40 oranında anormal asit maruziyeti (NERD), %24 oranında ise tamamen normal bulgularla fonksiyonel yanma saptanmıştır.

Reflü hipersensitivitesi, fonksiyonel yanmadan; zayıf asidik reflü ve proksimal reflü oranlarının daha yüksek olması ile ayrılır. Klinik olarak bu hastalar NERD veya fonksiyonel yanma hastalarından ayırt edilemez. İlk yaklaşım PPI tedavisidir; yanıtızlık durumunda endoskopi ile özofajit, Barrett özofagusu ve EoE dışlanmalı, ardından pH veya pH-impedans monitörizasyonu ile tanı doğrulanmalıdır. Bu hastalarda asit maruziyeti fizyolojik sınırlar içinde olmalıdır (%3,9–4,2; kablosuz ölçümde %5,3). Ayırıcı tanıda belirleyici olan, semptom-reflü ilişkisinin gösterilmesidir.

Patofizyoloji; periferik ve santral duyarlılık artışı, viseral uyarıların anormal merkezi işlenmesi, TRPV1 upregülasyonu, Substans P ve Nörokinin-1 reseptör ekspresyon artışı gibi mekanizmaları içerir. Psikolojik stres, otonom sinir sistemi yoluyla mukozal geçirgenliği ve ağrı iletim yollarını etkileyebilir. Bu durum, fizyolojik uyarılara karşı abartılı algıya neden olur ve psikolojik faktörlerin klinikteki rolünü destekler.

Reflü Hipersensitivitesi Tanı Kriterleri:

1. Semptomlar son 3 ay boyunca aktif olmalı ve başlangıcı en az 6 ay öncesine dayanmalıdır.
2. Haftada en az iki kez görülmelidir.
3. Retrosternal yanma veya göğüs ağrısı mevcut olmalıdır.

2.8.4 Globus

Globus, boğazda ağrısız, sürekli ya da aralıklı yumru/yabancı cisim hissi ile tanımlanır. Genellikle epizodik, ağrısız olup, tiroid kıkırdağı ile sternum çentiği arasında orta hatta hissedilir. Disfaji ya da odinofaji eşlik etmez; yutma genellikle rahatlama sağlar.

Tanı, yapısal lezyonlar, mukozal anormallikler, GERD ve majör motor bozuklukların dışlanmasına dayanır. Sağlıklı bireylerin %46'sında görülebilir. Genellikle orta yaşta başlar, kadın-erkek oranı eşit olsa da kadınlar daha sık başvurur. Semptomlar yıllarca sürebilir.

Globus Tanı Kriterleri:

1. Son 3 ayda semptomların aktif olması
2. Başlangıcının ≥ 6 ay öncesine dayanması
3. Haftada ≥ 1 kez ortaya çıkması

2.8.5 Fonksiyonel Disfaji

Fonksiyonel disfaji, yapısal anormallikler, mukozal lezyonlar veya majör motor bozukluklar olmadan, katı ya da sıvı gıdaların geçişinde takılma veya sıkışma hissi ile tanımlanır.

Tanı için önce orofaringeal disfaji dışlanmalı, ardından kısa süreli PPI tedavisi, endoskopi ve biyopsi ile GERD ve EoE değerlendirilmelidir. Yapısal anormallikler için baryumlu grafiler, motor bozukluklar için manometri kullanılır. Minör motor bozukluklar tanıyı dışlamaz. EndoFLIP ve yüksek frekanslı USG gibi yeni yöntemler yardımcı olabilir ancak klinik kullanımı sınırlıdır.

Fonksiyonel Disfaji Tanı Kriterleri:

1. Semptomlar son 3 ayda aktif olmalı
2. Başlangıcı ≥ 6 ay öncesine dayanmalı
3. Haftada ≥ 1 kez, gıda geçişinde takılma/sıkışma hissi olmalı

Rome IV sınıflaması, fonksiyonel özofagus hastalıklarına bütüncül bir yaklaşım sunarak Multidimensional Clinical Profile (MDCP) modelini önermiştir. Bu model; semptomların yanı sıra fizyolojik bulgular, psikososyal durum ve yaşam kalitesi gibi faktörleri de dikkate alarak bireyselleştirilmiş tanı ve tedaviye odaklanır.

2.9 Özofagus Hastalıklarında Yardımcı Tanısal Testler

Özofagus hastalıklarının tanı ve tedavisinde çeşitli yardımcı testler kullanılmaktadır. Uygun test, hastalığın özelliklerine göre seçilmelidir.

2.9.1. Yapısal Bozuklukları Gösteren Testler

Bu testler; striktür, divertikül, tümör gibi yapısal anomalilerin tanısında kullanılır (74).

Direkt Akciğer Grafisi: Tanıda ilk tercih değildir; ancak başka nedenlerle çekilen grafilerde hava-sıvı seviyesi, yabancı cisim, mediastinal genişleme gibi dolaylı bulgular saptanabilir.

Baryumlu Özofagus Grafisi: En sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Striktür, tümör, divertikül, hiatal herni ve motilite bozuklukları hakkında bilgi verir. Genellikle mide ve duodenum grafisi ile yapılır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Özellikle özofagus kanserlerinde lokal invazyon, lenf nodu ve uzak metastazların değerlendirilmesinde kritiktir. Cerrahi planlamaya katkı sağlar. Ayrıca inflamasyon, mediastinit ve perforasyon gibi durumlarda da kullanılır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): BT'ye belirgin üstünlük sağlamaz. Radyasyon içermemesi ve yumuşak doku kontrastı nedeniyle sınırlı durumlarda tercih edilebilir. Pratikte sık kullanılmaz.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT): Özofagus tümörlerinde metabolik aktiviteyi saptamak için kullanılır. Özellikle uzak metastaz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde etkilidir. Cerrahiye uygunluk ve prognoz belirlemede yardımcıdır.

2.9.2 Fonksiyonel Bozuklukları Gösteren Testler

Özofagusun motor fonksiyonlarını ve içeriğin geçişini değerlendirmek amacıyla kullanılan bu testler, özellikle motilite bozukluklarının ve reflü hastalığının tanısında önemli rol oynar. Yapısal bütünlük korunsa bile fonksiyonel patolojilerin varlığını ortaya koyabilirler.

Özofageal Manometri

Özofageal manometri, yemek borusunun motor fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılan temel tanısal testtir. Üst ve alt özofagus sfinkterlerinin basınçlarını, gevşeme özelliklerini ve özofagus gövdesindeki peristaltik aktiviteyi ölçer. Akalazya, diffüz özofagus spazmı, hipermotilite ve hipomotilite sendromlarının tanısında kullanılan altın standart yöntemdir. Test genellikle ayaktan uygulanır ve kateter yardımıyla özofagus boyunca basınç ölçümleri alınır.

Yüksek Rezolüsyonlu Manometri Testi (YRM)

YRM, özofagusun motor fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan ileri bir tanı yöntemidir. Bu testte, yutma sırasında özofagus ve alt özofagus sfinkterinin basınç değişimleri, çok sayıda sensör içeren ince bir kateter aracılığıyla yüksek uzamsal çözünürlükle kaydedilir. Özofagus motilite bozukluklarının (örneğin akalazya, hipermotilite sendromları) tanısında hassasiyet ve doğruluk sağlar. Chicago Sınıflaması kullanılarak sonuçlar standart şekilde yorumlanır.

Özofagus Transit Sintigrafisi

Radyoaktif bir işaretleyici madde yutturularak bolusun özofagustan mideye geçiş süresinin ve geçişin bütünlüğünün değerlendirildiği bir nükleer tıp testidir. Özellikle dismotilite hastalıklarının saptanmasında kullanılır. Hızlı, noninvaziv bir yöntemdir ve düşük radyasyon dozu nedeniyle güvenlidir. Uygulama protokolü tam standardize olmadığı için sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

Video Özofagografi

Baryum yutma esnasında yapılan dinamik floroskopik görüntülemedir. Baryumlu bolusun ağızdan mideye doğru ilerleyişi gerçek zamanlı olarak kaydedilir. Özofagus peristaltizmi, bolus geçişindeki gecikmeler, aspirasyon riski gibi motor fonksiyonlara ilişkin detaylı bilgi verir. Özellikle yutma bozukluklarında (disfaji) ve nöromusküler hastalıklarda tanıya yardımcı olur.

2.9.3 Gastroözofageal Reflü Hastalığında Kullanılan Testler

Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD), mide içeriğinin patolojik şekilde özofagusa geri kaçması sonucu gelişen bir klinik durumdur. Reflü tanısında kullanılan testler, mide asidinin veya safranin özofagusa kaçışını objektif olarak ortaya koymaya ve hastalığın şiddetini değerlendirmeye yöneliktir.

24 Saatlik pH Monitörizasyonu

24 saatlik pH monitörizasyonu, gastroözofageal reflü hastalığı tanısında altın standart kabul edilen yöntemdir. Burundan yerleştirilen ince bir prob aracılığıyla özofagus lümenindeki asit maruziyeti sürekli olarak kaydedilir. Test süresince pH değerlerinin <4 olduğu süreler ölçülerek asidik reflünün sıklığı ve şiddeti belirlenir. Bununla birlikte; hasta semptomlarının pH düşüşleriyle korelasyonu da değerlendirilebilir.

Bernstein Testi (Asit Perfüzyon Testi)

Bernstein testi, özofagus semptomlarının (özellikle göğüs ağrısının) asidik reflüye bağlı olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan provokatif bir testtir. Nazogastrik tüp aracılığıyla özofagusa seyreltik hidroklorik asit solüsyonu (genellikle 0.1 N HCl) infüze edilir. Eğer hasta asit perfüzyonu sırasında tipik semptomlarını yeniden deneyimliyorsa test pozitif kabul edilir. Bu test günümüzde daha az kullanılmakla birlikte, özellikle pH monitörizasyonunun bulunmadığı yerlerde tanıya yardımcı olabilir.

Endoskopik Yöntemler

Endoskopik yöntemler, özofagusun doğrudan incelenmesine olanak sağlar. Görsel değerlendirme, biyopsi alınması ve gerektiğinde terapötik müdahaleler bu yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Özellikle yapısal değişikliklerin, inflamatuvar hastalıkların ve malignitelerin tanısında büyük öneme sahiptir.

Özofagoskopi (Üst GİS Endoskopisi)

Özofagoskopi, genellikle üst gastrointestinal sistemin (GİS) bir bütün olarak değerlendirildiği bir işlemdir ve özofagusun yanı sıra mide ve duodenumun da incelenmesini kapsar. Fleksibl endoskoplara aracılığıyla ağızdan girilerek yapılan bu işlemde, mukozal anormallikler (ülserasyonlar, erozyonlar, striktürler, tümörler) doğrudan gözlemlenebilir. Ayrıca biyopsi alınarak histopatolojik inceleme yapılabilir. Özofagoskopi; disfaji, odinofaji, gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) şüphesi, anormal radyolojik bulgular ve

gastrointestinal kanama gibi durumların tanısında kullanılır. Ayrıca striktür dilatasyonu, kanama kontrolü ve stent yerleştirilmesi gibi terapötik işlemler için de önemli bir yöntemdir.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Endoskopik ultrasonografi (EUS), endoskop ucuna entegre edilmiş bir ultrason probu aracılığıyla özofagus duvarı ve çevresindeki yapıların yüksek çözünürlüklü görüntülenmesini sağlar. Özellikle özofagus tümörlerinin duvar katmanları içerisindeki derinliğinin (T evresi) ve çevresel lenf nodu metastazlarının (N evresi) değerlendirilmesinde üstün bir yöntemdir. EUS, küçük lezyonların daha doğru evrelemesini mümkün kılar ve gerektiğinde ince iğne aspirasyonu yoluyla patolojik örnekleme yapılabilir. Özellikle erken evre kanserlerin saptanması ve lokal ileri hastalığın ayırt edilmesi açısından yüksek duyarlılığa sahiptir.

2.10 Tanıda Endoskopik Değerlendirme

Özofagus hastalıklarının tanısında endoskopik değerlendirme hem makroskopik hem de mikroskopik düzeyde bilgi sağlayarak temel bir rol oynar. Endoskopi hem lezyonların direkt gözlenmesi hem de hedefli biyopsiler alınması açısından vazgeçilmezdir. Bazı hastalıklarda endoskopik bulgular oldukça belirginken, EoE gibi durumlarda normal görünüme rağmen histopatolojik inceleme tanı için zorunludur. Bu nedenle, endoskopik değerlendirme yalnızca görsel tanı ile sınırlı kalmamalı, uygun anatomik bölgelerden sistematik biyopsilerle desteklenmelidir.

- Herpetik özofajit... Ülserin kenarlarından
- CMV özofajit... Ülserin tabanından
- Eozinofilik özofajit... Proksimal, orta ve distal özofagustan
- Barrett özofagus... Z çizgisinin 2 cm üstünden
- İnlet patch...Lezyon-özofagus geçişinden
- Skuamöz hücreli karsinom kuşkusunu...Çoklu örnek + lezyon normal mukoza geçişinden biyopsi örnekleri alınması bu hastalıkların doğru tanı almasında önem arz eder.

2.11 GERD Tanısında Los Angeles (LA) Klasifikasyonu

Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) olan bireylerde özofagusun endoskopik değerlendirilmesi ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi, hasta yönetimi ve prognozunu doğru

şekilde tespit edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu süreçte farklı endoskopistler arasında uyumu sağlamak için güvenilir bir sınıflama sistemine ihtiyaç duyulmuştur.

Los Angeles (LA) Klasifikasyonu, reflü özofajitinin endoskopik görünümünü tarif etmek ve şiddetini derecelendirmek amacıyla geliştirilmiş ve günümüzde en yaygın kullanılan sistem haline gelmiştir.

Özellikle geçmişte, asit reflüsüne bağlı gelişen mukozal değişikliklerin endoskopik tanımlanmasında önemli değişkenlikler gözlenmiş ve bu durum ilgili sağlık ekibi arasındaki iletişimde zorluklar yaratmıştır. Ayrıca bu farklılıklar, klinik çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasını güçleştirmiştir.

Dünya Gastroenteroloji Örgütü'nün desteğiyle, 1994 yılında başlatılan çalışmalar sonucunda Los Angeles (LA) Klasifikasyonu, 1999 yılında nihai formuna ulaşmıştır. Bu sınıflama sistemi; tedavi yanıtını öngörme, 24 saatlik pH monitörizasyonu gibi asit reflüsünü ölçen diğer testlerle uyum sağlama ve diğer sınıflama sistemlerine kıyasla daha yüksek tekrarlanabilirlik ve pratiklik sunma açısından üstünlük göstermektedir (75).

LA Klasifikasyonu, mukozal hasarın şiddetine göre dört evre tanımlar:

- **Grade A:** 5 mm'den kısa ve iki mukoza kıvrımı arasında uzanmayan bir veya daha fazla mukozal erozyon.
- **Grade B:** 5 mm'den uzun ancak iki mukoza kıvrımı arasında uzanmayan bir veya daha fazla mukozal erozyon.
- **Grade C:** İki veya daha fazla mukoza kıvrımı arasında sürekli uzanan, ancak özofagus çevresinin %75'inden azını kapsayan mukozal erozyonlar.
- **Grade D:** Özofagus çevresinin en az %75'ini kapsayan mukozal erozyonlar.

Bununla birlikte LA Klasifikasyonu, minimal mukozal değişiklikleri (örneğin endoskopik olarak zor fark edilen eritem gibi bulguları) kapsamamaktadır. Yeni endoskopik görüntüleme teknikleri ile bu tür değişiklikler daha iyi saptanabilse de bunların klinik önemi henüz yeterli şekilde doğrulanmamıştır.

Sonuç olarak, Los Angeles Klasifikasyonu, günümüzde GERD'in endoskopik değerlendirmesinde en güvenilir, doğrulanmış ve yaygın kabul gören sistemdir. Bu sistemin

kullanımı, klinik kararların doğruluğunu artırmakta ve hastalar arasında tutarlı değerlendirmeler yapılmasını sağlamaktadır.

Tablo 5. Tanı gruplarında endoskopik bulgular ve hastalık şiddeti karşılaştırması.

Tanı	Endoskopik Bulgular	Şiddet	Patolojik Özellik
FP	Normal mukozal görünüm	Hafif	Reflü ile ilişkili spesifik histolojik özellik yok
HS	Normal mukozal görünüm	Hafif	Reflü olaylarına ilişkin histolojik uyum yok
NERD	Normal mukozal görünüm	Hafif	Reflüye özgü minimal değişiklikler
ERDA	≤ 5 mm'den kısa, iki kıvrım arasında uzanmayan mukozal kırık	Hafif	Reflü hasarı
ERDB	> 5 mm'den uzun, iki kıvrım arasında uzanan mukozal kırık	Orta	Reflü hasarı
ERDC	Bir veya daha fazla kıvrım arasında uzanan mukozal kırıklar, %75'ten az	Orta-Ağır	Ağır reflü epitelyal hasarı
ERDD	Kırık, çevrenin %75'inden fazlasını kapsıyor	Ağır	Yaygın reflü epitelyal hasarı
Barrett	Uzamış reflü sonrası gelişen kolumnar metaplazi	Değişken	Histolojik metaplazi varlığı

Kısaltmalar: FP: Fonksiyonel pirozis, HS: Hipersensitif özofagus, NERD: Non-eroziv reflü hastalığı, ERD: Eroziv reflü LA Grade A, B, C, D

2.12 GERD Tanısında Lyon Konsensusu

Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) tanısı, Lyon Konsensusu 2.0'a göre çok katmanlı bir yaklaşımla konulur. Tanıda hem endoskopik hem de pH izleme yöntemleri değerlendirilir ve kişiselleştirilmiş tanı stratejileri uygulanır.

Tanının temel basamaklarından biri, endoskopik bulgulardır. Özofagusta Los Angeles (LA) sınıflamasına göre derece C veya D özofajit varlığı, GERD için kesin tanı kriteri olarak kabul edilir. Ayrıca, LA derece B özofajit, önceden olduğu gibi "kuvvetli tanısal bulgu" değil, artık GERD için "kesin tanı" olarak değerlendirilmektedir. Endoskopide LA A derecesi veya normal bulgular ise GERD'i dışlamaz, tanının objektif testlerle desteklenmesi gerekir.

PH izleme testleri, özofagusun asidik maruziyet süresini ölçerek reflü varlığını ortaya koyar. 24 saatlik ambulator pH-metre ölçümünde, distal özofagusta pH<4 süresi:

- 6'nın üzerinde ise GERD tanısı **kesinleşir**.
- 4-6 arasında ise GERD olasılığı **kuvvetlidir**.
- 4'ün altında ise GERD olasılığı **düşüktür**.

Reflü semptomları PPI tedavisine rağmen devam eden hastalarda, pH-impedans izleme önerilir. PH-impedans izlemesi hem asit hem de non-asidik (zayıf asit veya alkali) reflü epizodlarını tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu testte:

- Özofagus içine yerleştirilen bir kateter, pH sensörleri (asit reflü ölçümü) ve impedans sensörleri (içerik akışını ölçer) içerir.
- İmpedans sensörleri, sıvı, gaz veya karışık içeriklerin yukarı hareketini algılar.
- PH sensörleri ise asidik (pH<4) veya non-asidik (pH>4) epizodları belirler.

Semptom-Reflü Korelasyonu

Hastalar izleme sırasında semptom (ör. göğüste yanma, regürjitasyon) hissettiklerinde bir düğmeye basarak işaret bırakır. Bu işaretler ile o anda kaydedilen reflü olayları eşleştirilir.

Semptom İndeks (SI)

$$SI = \frac{\text{Semptomlar ile eşleşen reflü epizodu sayısı}}{\text{Toplam semptom sayısı}} \times 100$$

- $SI \geq 50$ → Pozitif korelasyon (semptomların reflüyle ilişkili olma olasılığı yüksek)
- $SI < 50$ → Korelasyon zayıf veya yok.

Semptom Assosiyasyon Olasılığı (SAP)

İstatistiksel analiz (Fisher's exact test) ile semptomlar ve reflü olayları arasındaki ilişki hesaplanır.

- $SAP \geq 95$ → Güçlü semptom-reflü ilişkisi.
- $SAP < 95$ → Anlamlı ilişki yok.

Bu yöntem, asidik ve non-asidik reflü epizodlarını belirleyerek semptomlar ile reflü olayları arasındaki ilişkiyi inceler. Semptom indeksi (SI) %50 veya üzerinde, semptom assosiyasyon olasılığı (SAP) %95 veya üzerinde ise semptomlar ile reflü arasında anlamlı bir ilişki olduğu kabul edilir. Bu durum, reflü hipersensitivitesi veya GERD tanısını destekler. PH izleme negatif olsa bile, SI/SAP pozitifliği reflü kaynaklı semptomları düşündürür (ör. NERD, reflü hipersensitivitesi).

Tanıda dikkat çeken bir diğer nokta ise, PPI tedavisi öncesi ve sonrası pH-impedans izleme sonuçlarının değerlendirilmesidir. PPI tedavisi öncesinde, atipik semptomları olan

veya endoskopik bulgusu olmayan hastalarda pH izleme yapılması önerilir. PPI tedavisine rağmen semptomları sürenlerde ise tedavi altında pH-impedans izleme yapılmalıdır.

Tanı sürecinde hastanın semptom profili, endoskopik bulguları ve pH-impedans sonuçları birlikte değerlendirilerek, kişiye özel bir tanı ve tedavi yaklaşımı önerilmektedir (76).

2.13 Özofagus Patolojilerinde Nöroimmünite Kavramı

Özofagus patolojilerinde nöroimmünite kavramı GERD ve EoE’de semptomları açıklamaya çalışan çalışmalarla başlamıştır (7-11). Doku düzeyinde başlıca araştırılan değişiklikler asit reflüsünün şiddeti ile ilişkilendirilen DİS, skuamöz hiperplazi gibi değişiklikler ve özellikle EoE’de hücrel kompozisyonudur. Nöroimmünite kavramının gelişmesi ile bu çalışmalara nöral belirleyiciler, immünolojik savunma mekanizmasının elemanları ve yangısal mediyatörlerin araştırılması eklenmiştir (11). Kullanılan teknikler arasında basit histopatolojik incelemelerden translasyonel çalışmalara kadar çok geniş bir spektrum; araştırılan belirleyiciler arasında lenfosit, mast belirleyicilerinden interlökin, sitokin alt tiplerine kadar geniş bir panel bulunmaktadır. Ancak araştırılan antiteler daha çok GERD/NERD ve EoE’dir.

2.14 Özofagus Mukozasında Sinir Liflerini Göstermede Kullanılan İmmünohistokimyasal İncelemeler

Özofagus mukozasındaki sinir liflerinin değerlendirilmesi, özellikle fonksiyonel özofagus hastalıklarında, nörosensoriyel değişikliklerin gösterilmesi açısından büyük önem taşır. Bu amaçla, çeşitli immünohistokimyasal (İHK) belirteçler kullanılarak sinir lifleri, Schwann hücreleri ve belirli nöronal alt tipler seçici olarak gösterilebilmektedir.

S-100 proteini, periferik sinir sisteminde Schwann hücreleri tarafından eksprese edilen bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. S-100 pozitifliği, sinir liflerinin çevresini saran glial yapıların gösterilmesini sağlar ve epitel altı sinir liflerinin varlığı ve dağılımını değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. Ancak, doğrudan nöronal yapılardan ziyade schwann hücrelerini boyadığı için, sinir yoğunluğunu dolaylı yoldan gösteren ancak yaygın kullanılan bir immün belirteçtir.

PGP9.5 (Protein Gene Product 9.5), hem miyelinli hem miyelinsiz sinir liflerini yüksek duyarlılıkla boyayan pan-nöronal bir markerdir. Daha önceki çalışmalarda bu amaçla kullanıldığı bilinmektedir (77). Bu özellikleri nedeniyle sinir yoğunluğunun kantitatif olarak değerlendirilmesinde S-100'e göre daha üstün kabul edilebilir. Ayrıca, küçük çaplı afferent liflerin gösteriminde tercih edilir.

Neurofilament (NF) proteinleri ise aksoplazmik yapılarla ilişkili iskelet proteinleridir ve daha çok miyelinli, büyük kalibreli sinir liflerinin gösterilmesinde kullanılır (78). Sinir liflerinin kalınlık, yönelim ve mimarisi hakkında bilgi sağlayabilir.

CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), özellikle duyuşal afferent sinir uçlarında bulunan bir nöropeptittir. Ağrı iletiminde rol oynayan bu peptitin varlığı, nöronal duyarlılığın değerlendirilmesinde kullanılır (79). Reflü ilişkili ağrı ve hipersensitivite çalışmalarında önemlidir.

TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), kapsaisin ve asit duyarlılığı ile bilinen bir iyon kanalıdır. Nöreseptif sinir uçlarında bulunur ve ağrıya duyarlı afferentlerin gösterilmesinde kullanılır (80). GERD ve fonksiyonel yanma gibi durumlarda, duyuşal nöronların aktivasyonunu değerlendirmeye olanak tanır (7).

Bunların dışında, **Substans P** ve **VIP (Vazoaktif İntestinal Peptit)** gibi nöropeptitler, otonom sinir sistemine ait sinir liflerinin gösterimi için de kullanılabilir. Bu boyalar özellikle motilite ve sekresyon fonksiyonlarıyla ilişkili nöronal ağların gösterilmesinde tercih edilir.

Sonuç olarak, özofagus mukozasında sinir liflerinin değerlendirilmesinde kullanılacak İHK belirteç seçimi; gösterilmek istenen hücre tipi (nöron, Schwann hücresi, afferent uç vs.), araştırmanın amacı (yoğunluk ölçümü, duyuşal değerlendirme, nöropeptit dağılımı) ve doku içi dağılıma göre farklılık gösterebilir.

2.15 Özofagus Mukozasında Dendritik Hücre Ağını Göstermede Kullanılan Yöntemler

Dendritik hücrelerin epitel içindeki morfolojisi ve dağılımı, immünohistokimya (İHK), immunfloresan yöntemler başta olmak üzere çeşitli yöntemlerle gösterilebilmektedir. Parafine gömülü dokularda da çalışan İHK antikorlarında CD1a, Langerin (CD207), S100 ve

HLA-DR gibi belirteçler dendritik hücrelerin tanımlanmasına olanak sağlayabilmektedir. İmmüno Floresan mikroskopi ise fluoro for konjugatlı antikorlarla daha hassas ve çoklu belirteçli analiz yapılmasına olanak sağlayan bir yöntemdir ve literatürdeki son yayınlarda bu tekniğe de yer verilmektedir (8). Hücre sel ağın üç boyutlu incelenebilmesi için ayrıca konfokal mikroskopi de kullanılabilmektedir. Özellikle dendritik hücrelerin sinir lifleriyle olan ilişkisini incelemek için kullanışlıdır (81). RT-PCR ve Western blot gibi moleküler teknikler, CD1a veya Langerin gibi gen/protein düzeyinde ekspresyonun kantitatif olarak değerlendirilmesine katkıda bulunur, ancak hücre sel mimari hakkında doğrudan bilgi vermez. Tüm bu yöntemler, dendritik hücrelerin hem fonksiyonel hem de yapısal olarak değerlendirilmesinde tamamlayıcı bilgiler sunar.



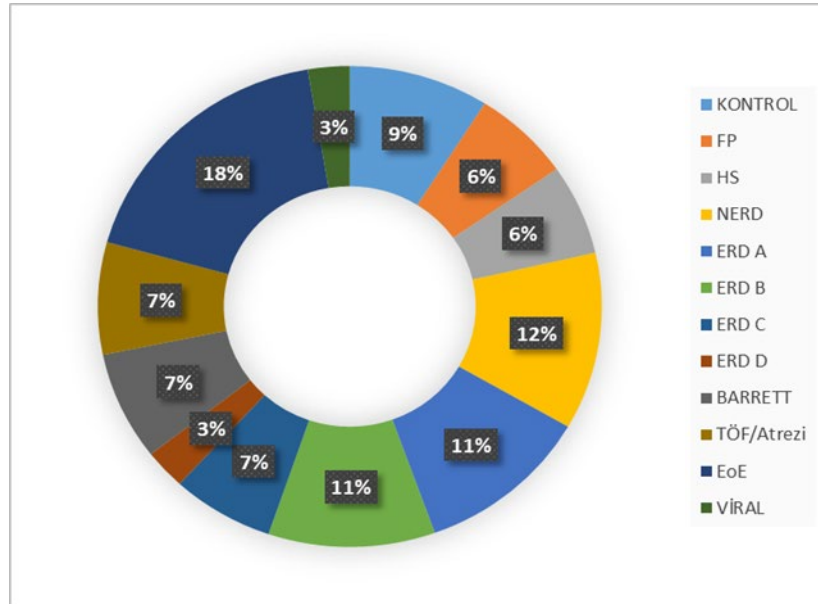
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Çalışmamızda özofagus mukozasındaki nöroimmün etkileşimlerin anlaşılmasına ışık tutabilmesi amacıyla mukozal dendritik hücre ve sinir ağının dağılımının ve yoğunluğunun belirlenmesi ve GERD başta olmak üzere histopatolojik olarak değerlendirilen çeşitli özofagus patolojilerinde dağılım açısından bir fark olup olmadığının ortaya konması hedeflenmiş bu nedenle geniş bir hastalık spektrumu ele alınmıştır.

Çalışma grubu 2015-2024 tarihleri arasında endoskopik biyopsileri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen olgular arasından oluşturulmuştur.

Çalışma grubunda; 37 sağlıklı kontrol, 26 fonksiyonel pirozis (FP), 25 reflü hipersensitivitesi (HS), 49 non-eroziv reflü (NERD), 46 eroziv reflü A (ERD A), 44 eroziv reflü B (ERD B), 27 eroziv reflü C (ERDC), 11 eroziv reflü D (ERD D), 74 Eozinofilik Özofajit (EoE), 30 Barrett özofagusu, 31 Atrezi/TÖF olgusu ve 11 HSV özofajiti olgusu olmak üzere toplam 411 olgu bulunmaktadır. Şekil 16'da olguların tanı gruplarına göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 16. Tüm olguların tanı gruplarına göre dağılımları.

3.1.1 Araştırmada Yer Alan Olguların Genel Dahil Edilme Kriterleri

- Dokuların EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı, EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı veya EÜTF Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından alınmış olması
- EÜTF Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivinde olguya ait parafin blokları bulunması
- Bloкта immünohistokimyasal incelemelere yetecek ve inceleme sonrası ileri çalışmalar için de yeterli olacak doku bulunması

Genel dahil etme kriterleri dışında ayrıca her tanı grubu için dahil etme ve dışlama kriterleri belirlenmiş olup birbirinden farklılık göstermektedir. Aşağıda bu kriterler detaylıca verilmiştir.

3.1.2 GERD Alt Gruplarının Belirlenmesi

GERD alt gruplarında semptomları GERD ile uyumlu olan (haftada bir veya daha sık pirozis veya regürjitasyon) hastalara özofagus motor fonksiyon bozukluklarını dışlamak ve LES yerini belirlemek amacıyla yüksek rezolüsyonlu manometri (YRM) testi yapılmıştır. YRM'yi takiben hastalara 24 saatlik impedans-pH testi uygulanmış, test ve endoskopi sonucu doğrultusunda hastanın GERD alt grubu belirlenmiştir. Uygulanan testler ve yapılma süreci aşağıda detaylandırılmıştır.

Yüksek Rezolüsyonlu Manometri (YRM) Testi

YRM testi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Motilite Laboratuvarında uygulanmıştır. Hastalardan işlem öncesinde 7 saat aç kalmaları istenmiştir.

- Hastanın nazal yoluna Xylocaine %2 sprey ile lokal anestezi uygulanmıştır.
- Hasta oturur pozisyonda iken 36 kanallı Solid State YRM (MMS-Laborie) kateteri nazal yolla yerleştirilmiş ve hastanın boyuna göre 45-50 cm ilerletilmiştir.
- Kateterin bağlantıda olduğu bilgisayar ekranından doğru yerleşip yerleşmediği kontrol edilmiş ve hasta yarı yatar pozisyona getirilmiştir.
- Yaklaşık beş dakika hastanın işleme uyum sağlaması ve rahatlaması için beklenmiştir.
- Adaptasyon sonrasında dinlenim basıncı için ölçüm aldıktan sonra hastalara on defa 5 ml'lik sulu yutma, bir defa ardışık sulu yutma ve beş defa katı yutmalar yaptırılmıştır.
- Ardından kateter çıkartılıp ve işlem sonlandırılmıştır.

Laboratuvarın sorumlu hekimi tarafından MMS- Laborie (versiyon: 9.4) bilgisayar yazılımı aracılığı ile test analiz edilip ve sonuçlar raporlandırılmıştır.

Yirmi Dört Saatlik İmpedans- pH Ölçüm Testi

LES lokalizasyonlarının YRM testi ile belirlenmesinin ardından reflü alt gruplarını belirlemek üzere 24 saatlik impedans- pH ölçüm testi gerçekleştirilmiştir.

- Hastanın nazal yoluna gerektiği takdirde Xylocaine %2 sprey ile lokal anestezi uygulanmıştır.
- Hasta oturur pozisyonda iken pH-impedans (MMS-Laborie) kateteri nazal yolla yerleştirilmiştir.
- Hastanın LES'inin 5 cm üzerine gelecek şekilde kateter yerleştirilmiş ve sabitlenmiştir.
- Ambulatuvar ölçüm cihazı katetere bağlanıp cihaz kaydı başlatılmış ve hastaya cihazın kullanım talimatları anlatılmıştır. Ardından hastadan normal hayatına devam etmesi istenmiştir.
- Yirmi dört saatin sonunda hasta tekrar kliniğe gelmiş ve kateter çıkartılıp cihaz kaydı durdurulmuştur.

Cihazdan veriler MMS-Laborie bilgisayar yazılımına aktarılıp cihazın ölçümleri kontrol edilmiştir. Laboratuvarın sorumlu hekimi tarafından test analiz edilip raporlanmıştır.

Kontrol grubu (37 olgu): Yukarıda anlatılmış olan protokoller izlenerek çeşitli testlerle GERD olmadığı kanıtlanan ve genel dahil etme kriterlerine uygun olan olgulardır.

GERD grubu (128 olgu): Gastroözofageal bileşkenin 2 cm üzerinden alınan biyopsileri olan olgular seçilmiştir. Tüm olgulara YRM ve 24 saatlik impedans-pH testi uygulanmıştır.

3.1.3 Diğer Tanı Gruplarının Belirlenmesi

Barrett Özofagusu (30 olgu): ACG rehberlerine uygun olarak değerlendirilen olgular arasından parafin bloklardan elde edilen kesitlerde skuamöz epitel bulunduran, skuamöz epitelle devamlı veya atlamalı şekilde devamlılık gösteren, tanı ile uyumlu şekilde goblet hücre metaplazi içeren kolumnar epitel bulunduran ve endoskopik olarak histolojik tanıyla uyumlu olan olgular seçilmiştir.

Viral Özofajit (HSV Özofajiti): Dokuda HSV varlığı kanıtlanmış toplam **11 adet HSV özofajiti** olgusu çalışmaya alınmıştır. Enfeksiyöz özofajit grubunda özofagusta epitel

tutulmasının gözlenmemesi nedeniyle CMV özofajiti olguları, ülseroeroziv özofajit dışında görülmemesi nedeniyle Kandida özofajiti olguları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Atrezi/TÖF grubu (31 Olgusu): EÜTF Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda **özefageal atrezi ve/veya TÖF** nedeni ile opere edilmiş, EÜTF Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivinde biyopsi/eksizyon/rezeksiyon materyali bulunan 31 adet olgu arşivimizdeki ilk eksizyon/rezeksiyon örneği ile çalışmaya alınmıştır. Tedavi sonrası biyopsiler çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Olgusu sayısının az olması nedeniyle TÖF varlığı veya yokluğuna göre bir alt tip ayırımına gidilememiştir.

EoE grubu (74 olgusu): EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı, EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji BD arşiv kayıtlarında ACG rehberlerine uygun olarak tanı almış, doku incelemesi Ana Bilim Dalımızda yapılan 74 adet EoE olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. "EoE bulguları içeren/EoE olarak tanı almış"; ancak Atrezi/TÖF sebebiyle opere edildiği bildirilen olgular, bu gruptan çıkartılmıştır.

3.1.4 Araştırmada Yer Alan Olguların Genel Dışlanma Kriterleri

- Özofagus maligniteleri/displazileri izlenen olgular
- EÜTF Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'na konsültasyon amacıyla gelen olgular
- Klinik tarafından sağlıklı kontrol grubu olarak tanımlanmış; ancak histopatolojik uyumsuzluk saptanan olgular
- Barrett özofagusu grubunda skuamöz epitel içermeyen olgular
- Barrett özofagusu grubunda displazi içeren veya displazi kuşkusu duyulan olgular
- EoE grubunda tedavi sonrası biyopsi alınan olgular
- HSV olarak takip edilen grupta immünohistokimyasal olarak HSV1 ve/veya HSV2 antikoru ile boyanmayan olgular
- Yapılacak ölçümler için 0,5 mm²'lik skuamöz epitel alanı içermeyen olgular çalışma grubunda çıkartılmıştır.

3.2 Histopatolojik Değerlendirme

Olgular Ege Üniversitesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'na ait arşivimizde bulunan Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatları ile incelenmiş çalışma kapsamında histolojik inceleme için yeni kesit yapılmamıştır. Tüm olgular gastrointestinal patoloji alanında deneyimli bir uzman patolog ve bir son yıl asistan hekimi tarafından konsensus ile değerlendirilmiştir. İncelenen parametreler aşağıda detaylandırılmıştır.

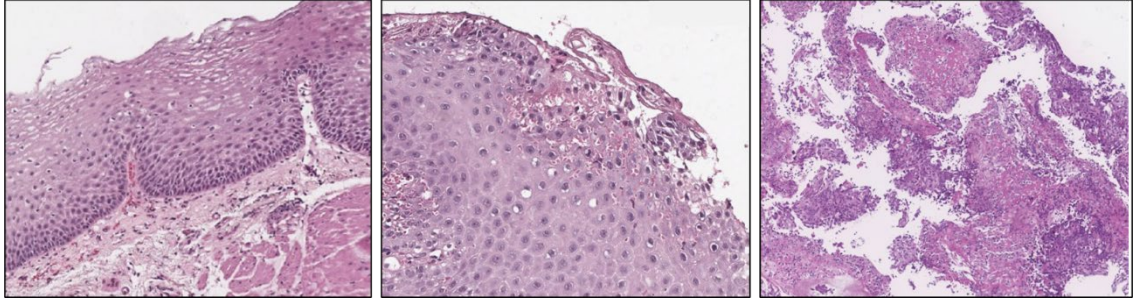
1-Erozyon/ülserasyon Varlığı:

Erozyon, muskularis mukozayı geçmeyen- mukozanın yüzeysel tabakalarının kaybı; ülser, mukozadaki doku kaybının daha derin tabakaları-yani muskularis mukozayı aştığı kayıp olarak tanımlandı. Histolojik olarak ise fibrinöz eksuda, granülasyon dokusu, inflamasyon ve submukozal fibrozis ülseroeroziv lezyon lehine değerlendirildi.

- Erozyon ve/veya ülser yoksa 0;
- Erozyon ve/veya ülser varsa 1 olarak kategorize edildi.

2-Erozyon/ülser Derecesi: Erozyon ve ülser ayrı ayrı ele alındı.

- Erozyon/ülserasyon yok: 0
- Erozyon varlığı: 1
- Ülser varlığı: 2 olarak kategorize edildi.



Resim 20. Erozyon-ülser. Soldan sağa sırasıyla H&E kesitlerde normal mukoza, özofagusta erozyon ve ülser varlığı izlenmektedir.

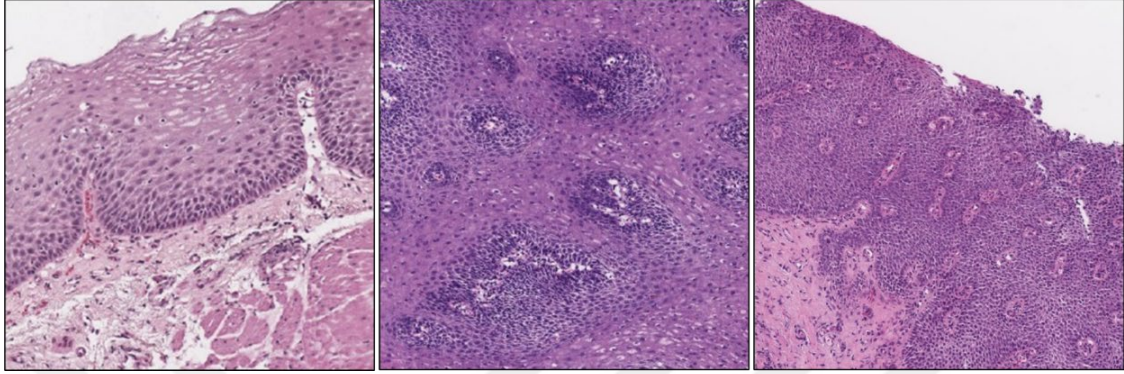
3-Bazal Hücre Hiperplazisi (BHH): Literatüre uyacak şekilde bazal hücre tabakasının, mukozanın alt üçte birlik kısmının yarısını aşması (%15'in üzerine çıkması) olarak tanımlandı (49). GERD veya kronik irritasyonun sonucu olarak kabul edilmiştir.

Öncelikle sadece BHH varlığı veya yokluğu şeklinde sınıflandı.

- BHH yok: 0
- BHH var:1

4-BHH derecesi: BHH derecelendirmesi yapıldı.

- Bazal hücre hiperplazisi yok (<%15): 0
- BHH hafif ($\geq$ %15-49): 1
- BHH belirgin ($\geq$ %50): 2



Resim 21. BHH derecelendirme. H&E kesitlerde soldan sağa BHH derece 0-1-2 skorlaması gösterilmektedir.

5-Papiller Elongasyon (Pap. EL): Papiller elongasyon, özofagus mukozasında lamina propria içerisinde yer alan bağ dokusu papillalarının uzunluğunun artması, papillaların epitel kalınlığının üst üçte birini aşması olarak tanımlandı. Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) gibi kronik irritasyon durumlarında, mukozanın artmış rejeneratif yanıtını ve epitelyal hasarın iyileşmeye çalıştığını gösteren bir histolojik bulgu olarak kabul edildi.

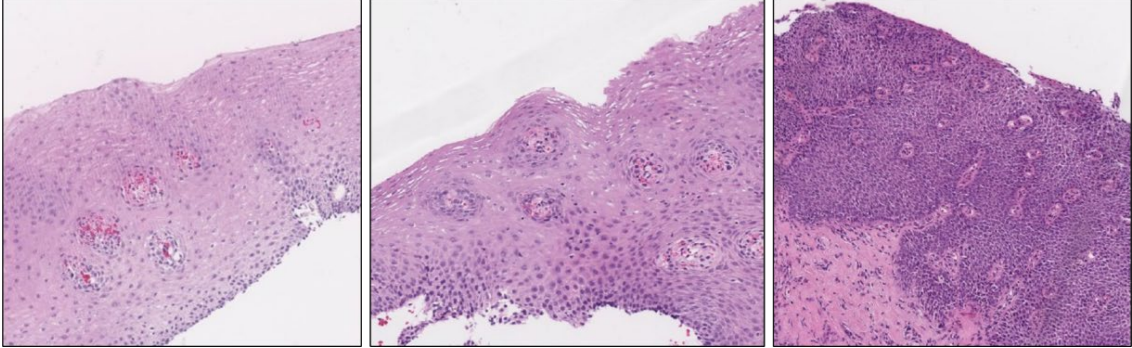
- Papiller elongasyon yok: 0
- Papiller elongasyon var: 1

6-Papiller Elongasyon Derecelendirmesi: Papiller elongasyonun derecelendirmesi şu şekilde yapıldı.

- ❖ **Hafif- orta elongasyon:** Papillalar epitelin üst üçte birine kadar uzanır; yüzeye tam olarak yaklaşmaz.
- ❖ **Belirgin (Ağır) Elongasyon:** Papillalar epitelin yüzeyine çok yakın veya yüzeye kadar ulaşır.

Çalışmamızda papiller elongasyon için cut-off değer %60 olarak belirlendi.

- Papiller elongasyon yok: 0
- Papiller elongasyon derecesi hafif-orta: 1
- Papiller elongasyon derecesi belirgin (yüzeye kadar): 2 olarak sınıflandı.



Resim 22. Papiller elongasyon derecelendirme. H&E kesitlerde sırasıyla derece 0-1-2 gösterilmektedir.

7- Dilate İntersellüler Boşluklar (DİS): Özofagus mukozasında skuamöz epitel hücreleri arasındaki intersellüler mesafelerin belirgin şekilde genişlemesi olarak tanımlandı ve hücreler arası bağlantının zayıflaması, mukozanın geçirgenliğinin artması, mukozal bariyerin özellikle reflüye bağlı bozulmasının bir bulgusu olarak kabul edildi.

Çalışmamızda dilate intersellüler boşluk varlığı öncelikle kategorize edildi. Ardından derecelendirme yapıldı.

- DİS yok : 0
- DİS var : 1

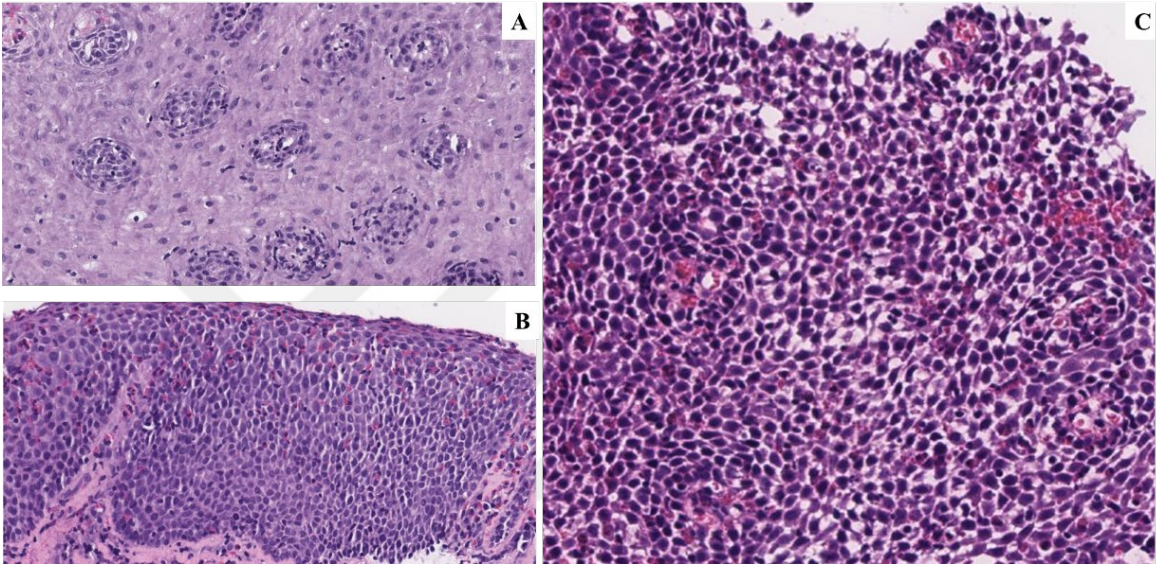
8-DİS Derecelendirme: DİS'in histolojik derecelendirmesi şu şekilde yapıldı:

- ❖ **Hafif DİS:** Yüzeyel epitelyumda sınırlı, inhomojen veya fokal intersellüler genişlemeler, bir lenfositin ezilerek “*squiggle cell*” sığacağı boşluk olarak tanımlandı.
- ❖ **Orta DİS:** Yüzeyel ve orta epitel tabakasını etkileyen yaygın intersellüler genişlemeler ve 7-8 mikron çapında bir lenfositin ezilmeden sığabileceği genişleme olarak kabul edildi.
- ❖ **Belirgin (Ağır) DİS:** Tüm epitel boyunca intersellüler boşlukların belirgin genişlemesi, hücreler arası bağlantılarda ciddi zayıflama, iki veya daha fazla lenfositin ezilmeden sığabileceği boşluk olarak değerlendirildi.

- DİS **yok**: 0
- DİS derece **hafif** (bir yuvarlak lenfosit sığar): 1
- DİS derece **belirgin** (iki veya daha fazla yuvarlak lenfosit sığar): 2

9-DİS Yaygınlığı: DİS, bir kordan fazla veya birçok alanda mı yoksa fokal/lokalize mi sorusu sorularak kategorize edildi.

- DİS yok: 0
- DİS Yaygınlık Fokal: 1
- DİS Yaygınlık Yaygın: 2



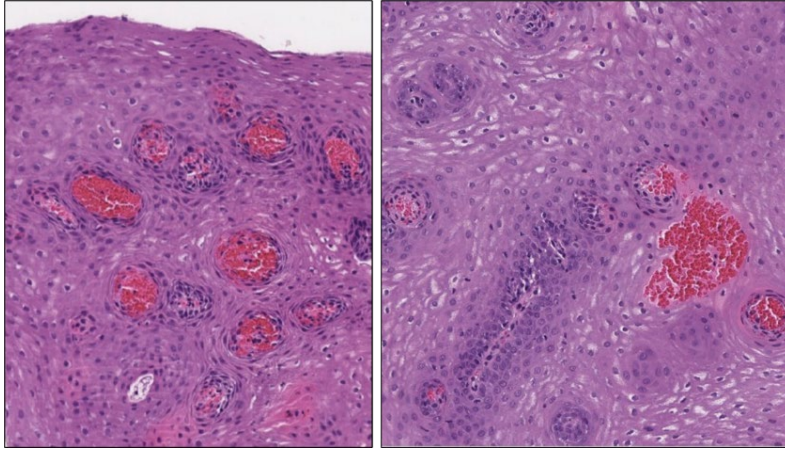
Resim 23. DİS derecelendirme. H&E kesitlerde A,B,C’de sırasıyla DİS 0, 1, 2 olarak sınıflandırılmış üç ayrı vaka izlenmektedir.

10-Konjesyon: Lamina propria ve submukozada genişlemiş, kanla dolu kapiller ve venüller olarak tanımlandı.

Mukozanın irritasyonun, inflamasyonun eşlik ettiği veya mukozanın artmış vasküler permeabilitesinin bir göstergesi olarak kabul edildi.

Çalışmamızda konjesyon varlığı ve yokluğu kategorize edilmiştir.

- Konjesyon yok: 0
- Konjesyon var: 1



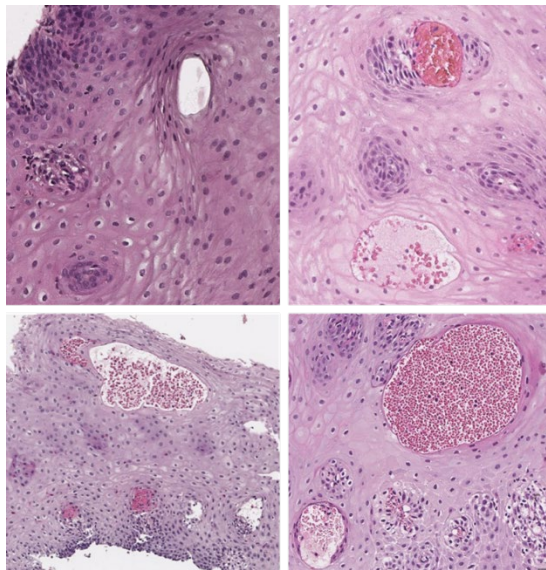
Resim 24: Konjesyon. H&E kesitlerde konjesyon izlenmektedir.

11-Vazodilatasyon: Mukozal ve submukozal damarların genişlemesi (dilate olması) ile karakterize bir histolojik bulgudur. Bu genişleme, damar düz kaslarının gevşemesi sonucu kan akışının artmasına ve damar çapının büyümesine bağlı olarak ortaya çıkar.

Histolojik olarak vazodilatasyon, lamina propria ve submukozadaki kapiller, venül ve arteriyollerin çapının belirgin şekilde artması ile tanımlanır. Bu durum inflamasyon, irritasyon, basınç artışı ya da lokal vazodilatatör etkiler nedeniyle gelişebilir.

Vazodilatasyonun derecesi histolojik olarak çalışmamızda şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- Vazodilatasyon yok: 0
- Vazodilatasyon bir papilla çapına eşit veya küçük: 1
- Vazodilatasyon bir papilla çapından geniş: 2



Resim 25. Vazodilatasyon. H&E kesitlerde sol üstte vazodilatasyon derecesi 1 ve diğerlerinde vazodilatasyon derecesi 2 olarak sınıflanmış dört vaka gösterilmektedir.

12-Lenfosit Sayısının Değerlendirilmesi: Mukozanın sağlıklı halinde, lenfositler homojen bir dağılım gösterir ve epitel içinde nadiren intraepitelyal lenfositlere rastlanır.

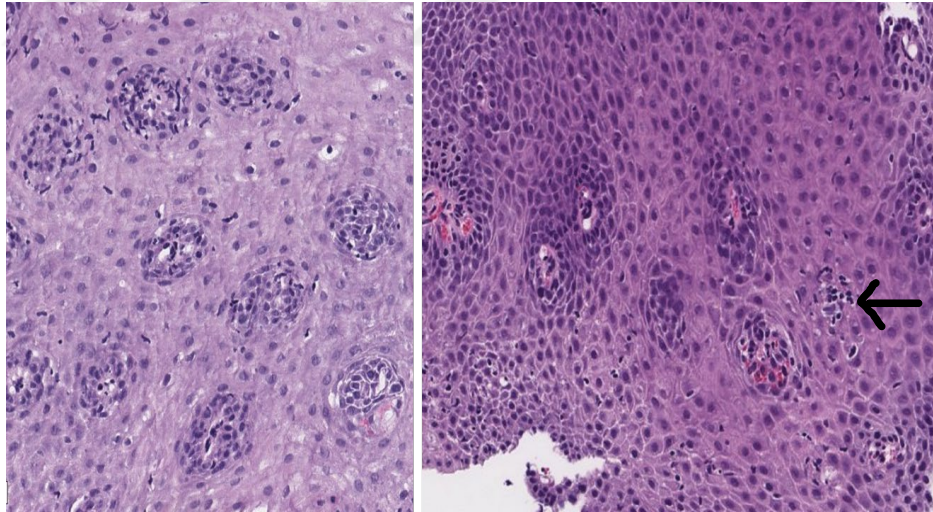
- **Hafif Artış:** Lamina propria'da minimal lenfosit infiltrasyonu, intraepitelyal lenfosit seyrek.
- **Orta Artış:** Lamina propria'da belirgin lenfosit artışı, intraepitelyal lenfosit sayısı 5–20/100 epitel hücresi civarında.
- **Belirgin Artış:** Lamina propria'da yoğun lenfosit infiltrasyonu, intraepitelyal lenfosit sayısı 20/100 epitel hücresi üzerinde.

Çalışmamızda lenfosit sayısı aşağıdaki cut-off'lara göre kategorize edildi.

- Lenfosit sayısı/BBA: ≤ 19 olanlar: **1**
- Lenfosit sayısı/BBA: ≥ 20 olanlar: **2** olarak sınıflandı.

13-Lenfosit Lokalizasyonu: Olağan histolojide genellikle seyrek ve papilla çevresinde lenfosit dağılımı izlenmektedir. Çalışmamızda;

- Yalnızca peripapiller lenfosit izlenen olgular: **1**
- Yaygın olarak lenfosit dağılımı gösteren olgular: **2** olarak kategorize edildi.



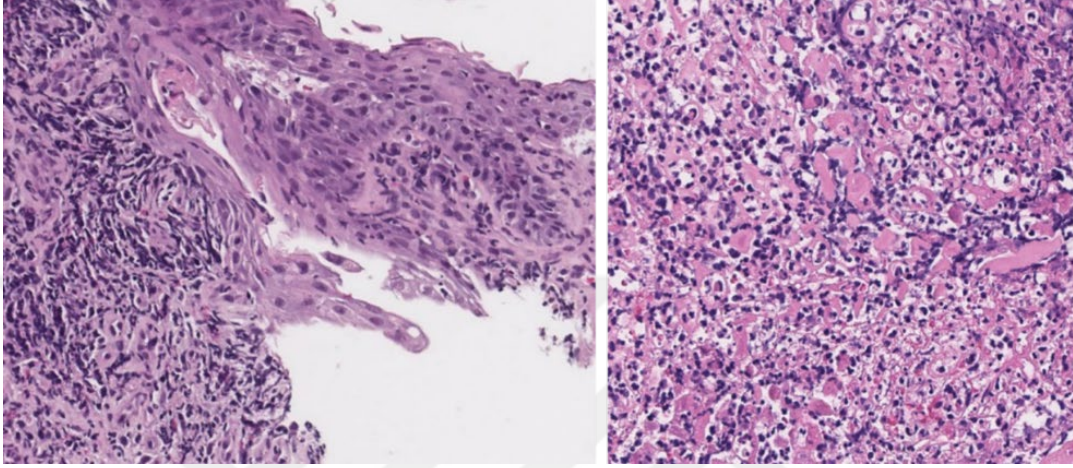
Resim 26. Lenfosit sayımı. Solda papilla çevresinde ve dağınık yerleşimde lenfositler izlenmektedir. Bir BBA'da sayısı 20'nin altında değerlendirilmiş ve 1 olarak kategorize edilmiştir. Sağda intraepitelyal lenfosit kümesi ve çevresinde lenfositler izlenmektedir, bu alanda BBA'da lenfosit sayısı 20'nin üzerinde olup 2 olarak kategorize edilmiştir.

14-Polimorf Nüveli Lökositler (PNL): Özofagus mukozasında esas olarak nötrofil türünde bulunan ve akut inflamasyon yanıtının önemli hücreleridir. Normal koşullarda özofagus

mukozasında PNL sayısı yok denecek kadar azdır. Ancak mukozanın irritasyonu, erozyonu, enfeksiyonu veya inflamasyonu gibi durumlarda PNL infiltrasyonu belirgin hale gelir.

Çalışmamızda PNL'nin intraepitelyal varlığı değerlendirilmiştir. PNL sayımı yapılmamıştır.

- PNL yok: 0
- PNL var:1 olarak kategorize edilmiştir.



Resim 27. PNL. Solda eroziv özofajit olgusunda intraepitelyal ve lamina propia'da PNL izlenmektedir. Sağda viral özofajitte ülser zemini içinde yoğun PNL popülasyonu dikkati çekmektedir.

15-Eozinofil (Eos): Eozinofiller, özofagus mukozasında nadiren bulunur ve sağlıklı bireylerde lamina propriada veya intraepitelyal bölgede eozinofil sayısı sıfıra yakın ya da çok azdır. Özofagus mukozasında belirgin eozinofil varlığı, genellikle patolojik bir durumu, özellikle inflamasyonu (reflü özofajit, eozinofilik özofajit veya enfeksiyöz bir özofajiti düşündürür.

Çalışmamızda öncelikle eozinofil varlığı veya yokluğu kategorize edilmiş, ardından derecelendirme yapılmıştır.

- Eozinofil yok: 0
- Eozinofil var: 1

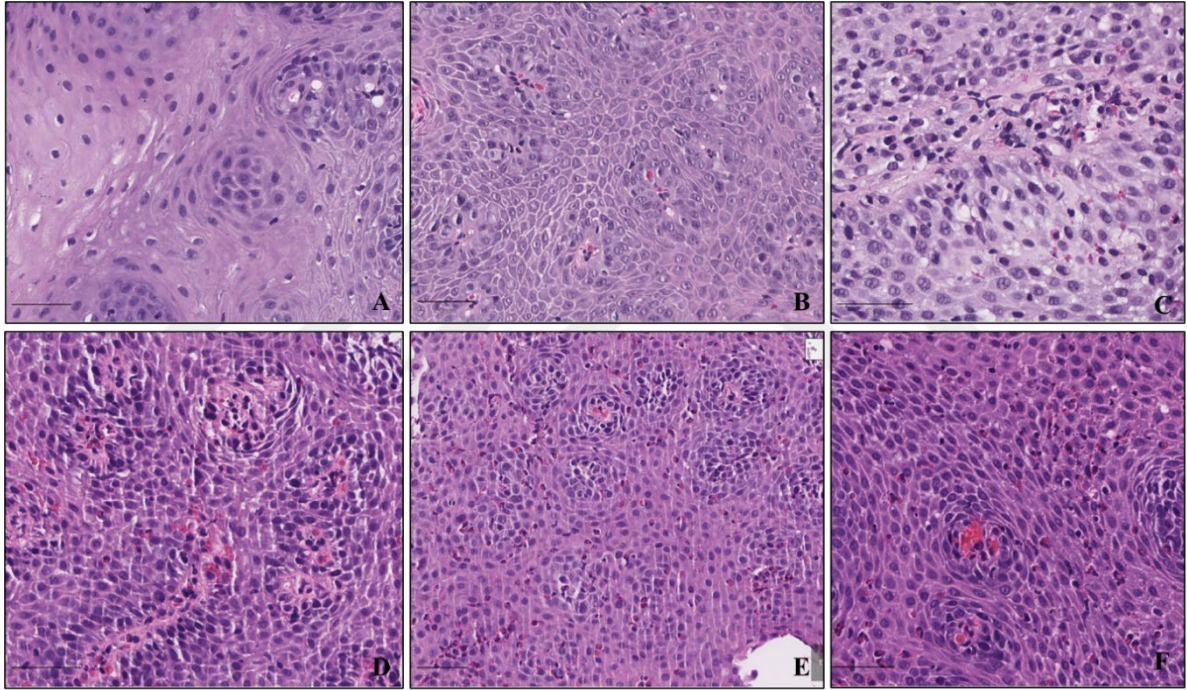
16-Eos Yoğunluk: Literatürde eozinofil sayısının derecelendirmesi önerilmektedir ve aşağıdaki yaklaşım temelinde yapılır.

- **Normal:** Lamina propria veya intraepitelyumda eozinofil yok veya çok nadir.
- **Hafif Artış:** 1–5 eozinofil/BBA, reflü özofajiti veya irritan hasar ile uyumlu.

- **Orta Artış:** 6–14 eozinofil/BBA, reflü veya hafif EoE olasılığı.
- **Belirgin Artış:** ≥ 15 eozinofil/BBA, eozinofilik özofajit için tanı kriteri.

Çalışmamızda bir BBA'daki eozinofil sayısı literatüre uyumlu biçimde ele alınmış ve geliştirilmiştir. Eozinofil sayımı ışık mikroskopunda göz ile yapılmıştır.

- Eos yok: 0
- 1-5 eozinofil /BBA: 1
- 6-15 eozinofil /BBA: 2
- 16-30 eozinofil /BBA: 3
- 31-59 eozinofil /BBA: 4
- 60 üzeri eozinofil /BBA: 5 olarak kategorize edilmiştir.



Resim 28. Eozinofil yoğunluk. A'dan F'ye eozinofil sayısının artışına dikkat ediniz. A'dan F'ye eozinofil sayısı yukarıda bahsi geçen kategori sistemine göre 0'dan 5'e doğru artış göstermektedir.

17-Eozinofilik Mikroabse: Mikroabse, özofagus mukozasında polimorfonükleer lökositler (PNL) veya eozinofillerin oluşturduğu odaklar olarak tanımlanmıştır. Varlığı, mukozal inflamasyonun şiddetini ve tipini anlamada önemli ipuçları sağlar. Özellikle eozinofilik mikroabseler, EoE tanısında kritik bir histolojik bulgu olarak kabul edilir.

Çalışmamızda;

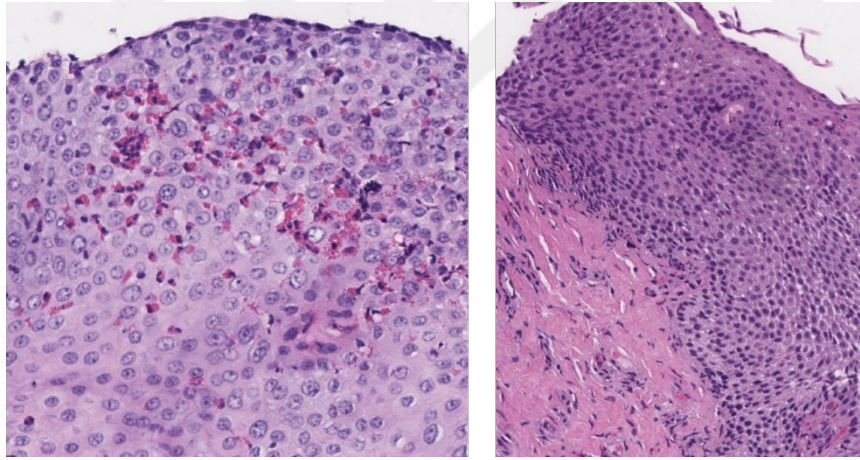
- Eozinofilik mikroabse yokluğu: 0
- Eozinofilik mikroabse varlığı: 1 olarak değerlendirilmiştir.

18-Lamina Propia'da Fibrozis: Lamina propriadaki bağ dokusunun kalınlaşması ve yoğunlaşmasıyla karakterize bir histopatolojik değişikliktir. Kronik inflamasyon, doku hasarı veya uzun süreli irritasyonun göstergesi kabul edilmiştir..

Histolojik olarak, lamina propria'daki kollajen liflerinde artış ve yoğunlaşma, fibroblast sayısında artış ve bağ dokusunun düzeninin bozulmasıyla tanımlanır. Fibrozis, kronik inflamasyonun veya iyileşme sürecinin bir sonucu olarak gelişebilir.

Çalışmamızda LP'de fibrozis varlığı değerlendirilmiş ve herhangi bir derecelendirme yapılmamıştır.

- Lamina propia'da fibrozis yok: 0
- Lamina propia'da fibrozis var: 1
- Lamina propia'da fibrozis değerlendirilemedi: N/A



Resim 29. Eozinofilik mikroabse ve LP'de fibrozis. H&E kesitlerde solda eozinofilik mikroabse odağı ve sağda lamina propia'da fibrozis izlenmektedir.

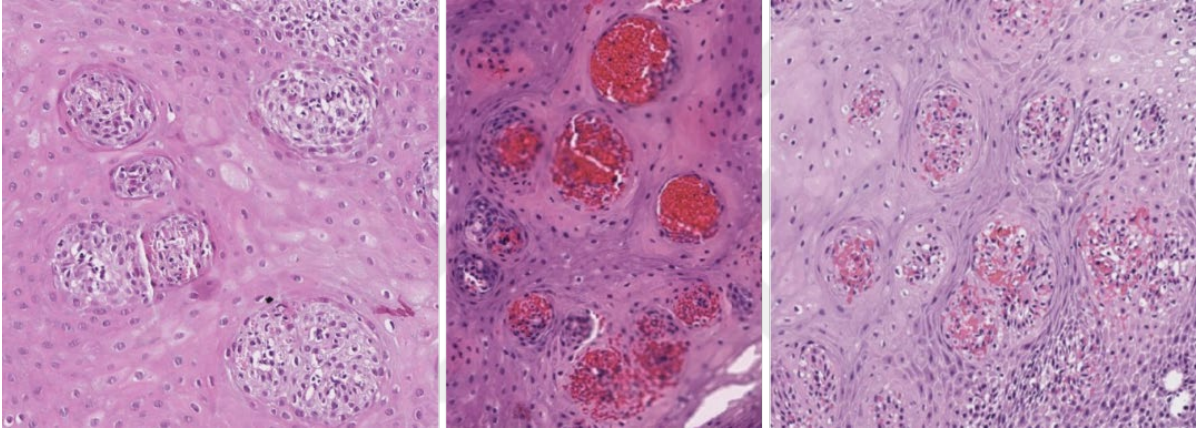
19-LP'da Eozinofil: Normal özofagus mukozasında lamina propriada eozinofiller nadiren bulunur ve sayıları genellikle yok denecek kadar azdır. İnflamasyon veya irritasyon gibi patolojik durumlarda lamina propriada eozinofil sayısı artar.

Histolojik olarak lamina propria'da eozinofil varlığı çalışmamızda var veya yok şeklinde kategorize edilmiştir, derecelendirme yapılmamıştır.

- Lamina propia'da eozinofil yok: 0
- Lamina propia'da eozinofil var: 1
- Lamina propia'da eozinofil değerlendirilemedi: N/A

20-Papilla Çevresi Değişiklik: Çalışmamızda papilla çevresi bazı değişiklikler dikkati çekmiş ve kayda alınmıştır. Histolojik değişiklikler aşağıda detaylandırılmıştır.

- Papilla çevresinde değişiklik yok: 0
- Papilla çevresinde ödeme bağlı vakuoler değişiklikler: 1
- Papilla çevresinde konjesyona bağlı pembe renkli epitel değişiklikleri: 2
- Papilla çevresinde mikst değişiklikler: 3 olarak sınıflandırılmıştır.



Resim 30. Papilla çevresi değişiklikler. H&E kesitlerde solda, papilla çevresinde vakuol benzeri değişiklikler, ortada papilla çevresinde konjesyona bağlı açık soluk pembe renkli epitel değişikliği, solda her iki değişikliğin birlikte izlendiği mikst form görülmektedir.

3.3 Kombine Skorların Oluşturulması

3.3.1 Mukoza Kombine Skorunun Hesaplanması

Yukarıda detaylandırılan parametrelerin istatistiksel analizlerini yapmak ve genel bir mukozal değerlendirme verisine ulaşmak amacıyla çalışma kapsamında parametrelerin kategorik değerleri toplanarak bazı kombine skorlar oluşturuldu.

Mukoza kombine skoru, mukozada izlenen histopatolojik değişikliklerin aritmetik olarak toplanmasıyla elde edildi.

Tablo 6. Mukoza kombine skorunun hesaplanması.

MUKOZA KOMBİNE SKOR HESAPLANMASI	
HİSTOLOJİK PARAMETRE	SKORLAMA
EROZ/ÜLSER	0-1
EROZ/ÜLSER DERECE	0-1-2
BHH	0-1
BHH DERECE	0-1-2
PAPİLLER ELONGASYON	0-1
PAP.EL DERECE	0-1-2
DİS	0-1
DİS DERECE	0-1-2
DİS YAYGINLIK	0-1-2
KONJESYON	0-1
VAZODİLATASYON	0-1-2
LENFOSİT SAYI/BBA	0-1-2
LENFOSİT LOKALİZASYON	0-1-2
PNL	0-1
EOS	0-1
TOPLAM	0-23

Kısaltmalar: Eroz: Erozyon, BHH: Bazal hücre hiperplazisi, Pap. El: papiller elongasyon, DİS: Dilate intersellüler boşluk, BBA: Büyük büyütme alanı, PNL: Polimorf nüveli lökosit, EOS: eozinofil

3.3.2 Eozinofil Kombine Skorun (EKS) Hesaplanması

Eozinofil ile ilgili oluşturulan parametrelerin kategorik değerleri toplanarak elde edildi.

Tablo 7. Eozinofil kombine skor hesaplanması.

EOZİNOFİL KOMBİNE SKOR HESAPLANMASI	
HİSTOLOJİK PARAMETRE	SKORLAMA
EOS	0-1
EOS YOĞUNLUK	0-1-2-3-4-5
EOS MİKROABSE	0-1
LP EOS	0-1
TOPLAM	0-8

Kısaltmalar: EOS: Eozinofil, LP: Lamina propria

3.4 Araştırma İçin Uygun Yöntemin Belirlenmesi

Çalışmada çeşitli özofagus patolojilerindeki nöroimmün etkileşimlerin ve dendritik ağın araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmanın farklı patolojileri içerecek bir alan taraması olarak kurgulanması, histopatolojik tanıya ve hasta yönetimine olan potansiyel katkıları nedeniyle de rutin bir patoloji laboratuvarında kullanılabilecek bir inceleme yöntemi olan “immünohistokimyasal inceleme” ve rutin laboratuvarlarda sık kullanılan nöral ve dendritik hücre belirleyicileri tercih edilmiştir, yine rutin mikroskopide daha kolay değerlendirilebilecek semikantitatif bir İmmün skorlama sistemi ve tüm bu değerlendirmeleri daha ölçülebilir ve karşılaştırılabilir kılmak için de imaj analizi/morfometrik bir değerlendirme yöntemi kullanılmasına karar verilmiştir.

3.5 İmmünohistokimyasal İnceleme

3.5.1 Antikor Seçimi Amacıyla Yapılan Pilot Çalışma

Çalışmamızda nöral ve dendritik ağın değerlendirilmesi amaçlanmış olup hem sinir liflerini boyayacak hem de çalışmanın ikinci aşamasında yapılacak olan imaj analizi ve morfometrik değerlendirmeye imkan sağlayacak antikorun seçimi için farklı tanı gruplarına ait 47 vaka ve toplamda 12 boyayı içeren bir pilot çalışma yapıldı.

Sinir liflerinin dağılımını görmek için öncelikle ülkemizde distribüsyonu yapılan ve merkezimizde hâlihazırda kullanılmakta olan immün belirleyicilerden S-100, Nörofilament protein (NFP), NSE, Sinaptofizin, Calretinin gibi antikorların uygunluğu araştırıldı. Calretinin dışında denenen tüm antikorlar ile boyanma sağlanmakla birlikte, en kuvvetli boyanma S100 ile elde edildi. NFP ile lamina propriadaki ince sinir liflerinde ve atrezi/TÖF grubunda submukozadaki daha kalın sinir liflerinde boyanma izlenmekle birlikte epitel içerisinde iyi görüntülenebilir bir boyanma saptanmadı.

Dendritik hücreler için Langerin, CD1a, CD23, CD123 antikorları denendi. CD23 ve CD123 ile lamina propriada da epitelde de boyanma izlenmedi. CD1a ile hem lamina propria hem de epitelde boyanma saptandı. Langerinin silik/seyrekle boyandığı CD1a ile elde edilen boyanmanın daha kuvvetli olduğu ve S100 ile boyanan hücreler ile aynı dağılım ve morfolojiye sahip olduğu görüldü.

S100 antikoru ile pozitif boyanabilecek diğer hücrelerin dışlanması için doku uygunluğu olan vakalarda; melanositlerin dağılımını görmek üzere Melan A ve monosit-makrofaj lineajın dışlanması için, CD68 KP1, CD68 PGM antikorları ile ikinci basamak denemeler yapıldı.

3.5.1.1 Nöral/Dendritik Ağın Değerlendirilmesi

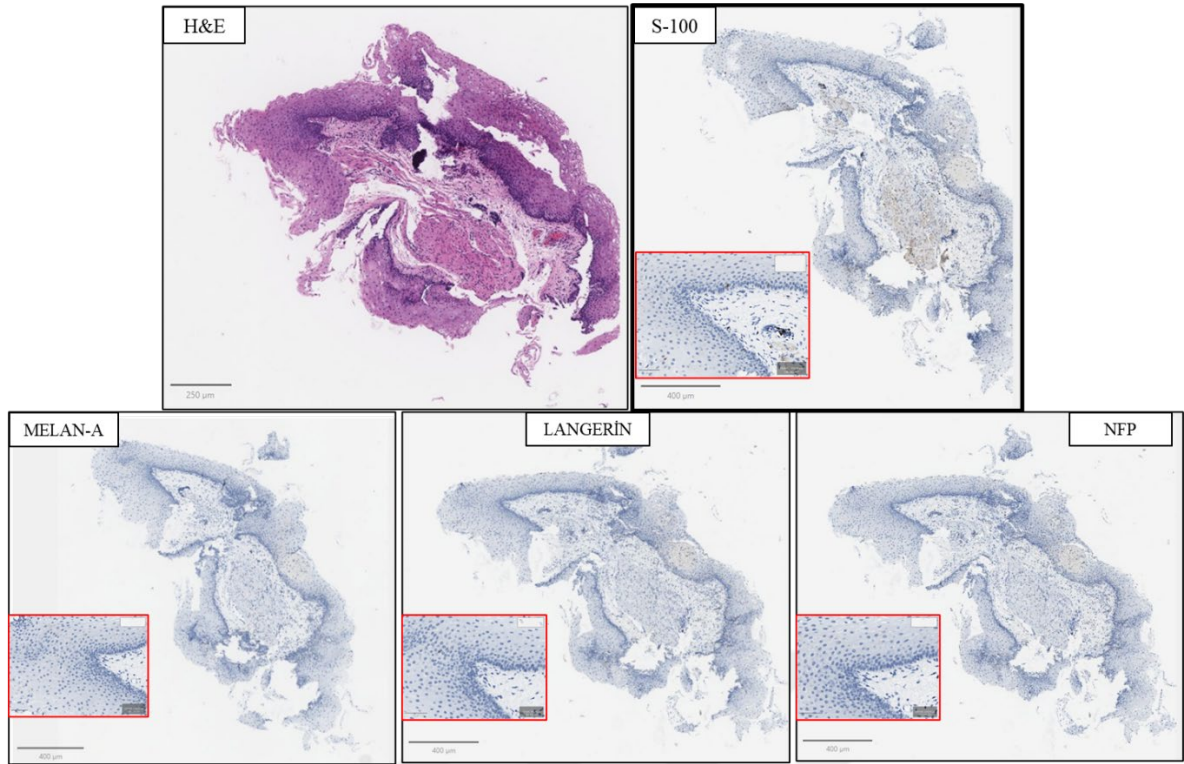
S-100, Schwann hücrelerini boyayan bir antikor olmakla birlikte Schwann hücrelerinin aksonlara eşlik ediyor olması nedeniyle (çok ince çıplak aksonsuz liflerin gösterilememesi olasılığı ihmal edilerek ve miyelin kılıf bulundurmeyen sinir lif oranının azlığı öngörülerek) sinir lif dağılımının dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilebilecek bir antikordur.

Ön çalışmamızda epitelde yoğunluğu değişken olmakla birlikte net bir S100 boyanması izlenmiş, NFP'nin lamina propriada ince lifleri boyaması ve epitelde S100'e göre aynı şiddette boyanmaması ve S100 dağılımı ile CD1a dağılımının idantik olması nedeniyle sinir lifinden çok **“DENDRİTİK HÜCRE”** dağılımının bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

3.5.1.2 Dendritik Ağın Değerlendirilmesi

Değerlendirilen hücrelerin CD1a+ ve S100+ boyanması, “dendritik hücre” boyanması yönünde değerlendirilmiş ancak ön çalışmada Langerinin boyanma farklılıkları göstermesi ve Langerinin tüm olgulara uygulanamaması nedeniyle bu hücrelerin “Langerhans hücreleri” olduğu net bir şekilde söylenememiştir.

Dendritik hücrelerin alt tiplendirmesi Tablo-2'de verilmiştir. Dendritik hücre alt tiplendirmesi çalışma kapsamımız dışında bırakılmıştır. İleri çalışmalar ile ortaya koyulması planlanmaktadır.

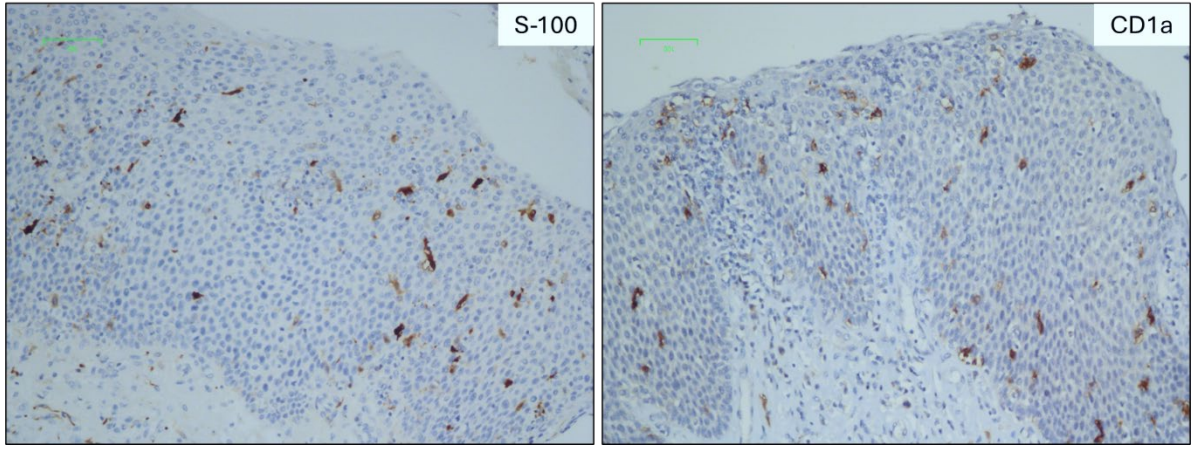


Resim 31. Antikor seçimi. Pilot çalışmamızda özofagus mukozası tanısı almış olgunun sol üst köşede H&E kesitine ait görüntü izlenmektedir. Olguda Melan-A, NFP, Langerin İHK'sal incelemeleri verilmiş olup ve yine S-100 ile boyanma izlenmiştir. (İç resimler aynı antikorla büyük büyütme ile alınmış alanı yansıtmaktadır.)

3.5.2 Kullanılan Antikorlar

S-100 antikorü, Cell Marque™ (MilliporeSigma) firmasına ait (4C4.9) klonu mouse monoklonal antikordur. İmmünohistokimyasal boyamada tipik olarak hem sitoplazmik hem de nükleer pozitiflik göstermektedir. S-100 proteini, düşük moleküler ağırlıklı ve kalsiyum bağlayıcı bir protein ailesine ait olup, özellikle sinir sistemi hücreleri, melanositler ve bazı epitelial yapılar dahil olmak üzere geniş bir hücre yelpazesinde yaygın şekilde eksprese edilmektedir (82).

CD1a antikorü Cell Marque™ firmasına ait CD1a (EP3622) klonu rabbit monoklonal antikordur. CD1a antikorü, öncelikli olarak Langerhans hücreleri, kortikal timositler, bazı intraepitelial dendritik hücreler ve nadiren histiyositik komponent üzerinde ekspresyon gösterir. Boyanma paterni, yüzeyel membranöz ve sitoplazmik lokalizasyonludur; nükleer boyanma izlenmez. Değerlendirme sırasında, membranöz ve/veya sitoplazmik yoğun kahverengi immünreaktivite pozitif kabul edilmiştir.



Resim 32. S100 ve CD1a. Aynı olguda S-100 ve CD1a ile idantik boyanma özellikleri izlenmektedir.

3.5.3 İmmünohistokimyasal İncelemenin Uygulanması

Olgulara ait arşival parafin bloklardan 5 µm kalınlıkta kesit hazırlandı ve elektrostatik yüklü lamlara (ISOTHERM, ca.75x25mm/3x1 inch, positive charged) alındıktan sonra 60°C’da bir gece kurutulmaya bırakıldı. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm İHK’sal boyama süreci BenchMark XT tam otomatik İHK boyama cihazı ile gerçekleştirildi. İHK boyama sistemi olarak biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3, 3’ – diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) ile tam otomatik İHK boyama cihazı (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. Primer antikorlar otomatik olarak damlatılarak S-100 37 dakika ve CD1a 32 dakika inkübe edildi. Zıt boyaması hematoksilin ve mavileştirici solüsyon ile cihazda tamamlanan kesitler dehidratasyon ve ksilen ile şeffaflandırma sonrası lamel ile kapatılarak işlem sonlandırıldı.

3.5.3.1 İmmünohistokimyasal Bulguların Semikantitatif Değerlendirmesi

Tüm H&E boyalı ve immun boyalı preparatlar EÜTF Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde bulunan Leica Aperio AT2 dijital tarama cihazı ile yüksek çözünürlükte (x40) tarandı ve aşağıdaki veriler kaydedildi.

1. Dendritik hücrelerin lokalizasyonu: Dendritik uzantıların ağırlıklı olarak nerede yerleştiği ve kesitsel düzlemde ulaştığı en son nokta kaydedildi. Daha önceki literatür

verilerinde dendritik hücrelerin yerleşimi bildirilmiştir (83). Bu noktada bizim çalışmamızda İHK'sal incelemede dendritik ağının ulaştığı son nokta “lokalizasyon” olarak kaydedildi. (Resim 33).

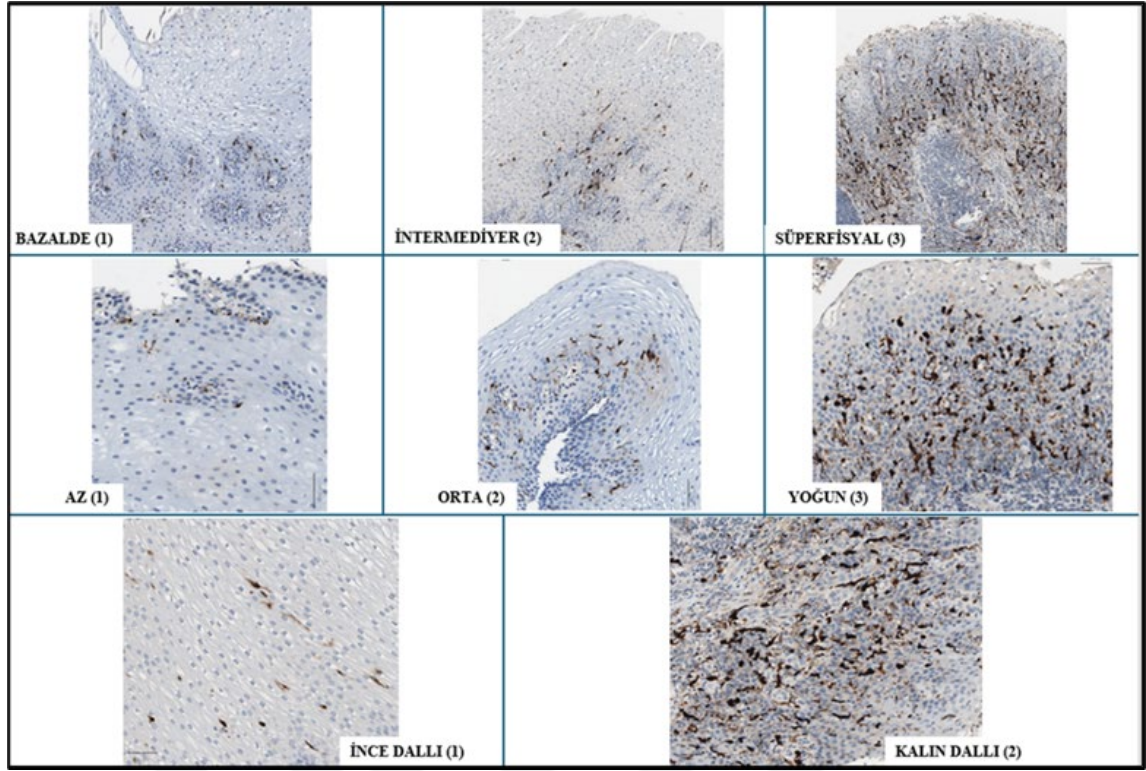
- ☐ 0: Boyanma yok
- ☐ 1: Yalnızca bazalde/papilla çevresinde (Bazal tabakada)
- ☐ 2: İntermediyer tabakaya ulaşmış
- ☐ 3: Süperfisyal tabakaya ulaşmış olarak sınıflandırıldı.

2. Dendritik uzanımların yoğunluğu: Bu aşamada iki gözlemci birlikte biyopsi materyalinin genel görüntüsündeki İHK'sal boyanma yoğunluğunu semikantitatif olarak değerlendirdi. (Resim 33).

- ☐ 0: Boyanma yok
- ☐ 1: Az boyanma
- ☐ 2: Orta yoğunlukta boyanma
- ☐ 3: Yoğun boyanma olarak kategorize edildi.

3. Dendritik uzanımların dallanma paterni: İHK'sal incelemede hücrel uzanımların ince ve kalın dallı olarak ayrıldığı bir sınıflama geliştirildi (Resim 33).

- ☐ 0: Boyanma yok
- ☐ 1: İnce dallanma
- ☐ 2: Kalın dallanma şeklinde kategorize edildi.



Resim 33. Dendritik uzanımların morfolojik özellikleri. Üst sıra; dendritik hücrelerin lokalizasyonunu, orta sıra; yoğunluğunu, alt sıra dallanma paternlerini göstermektedir.

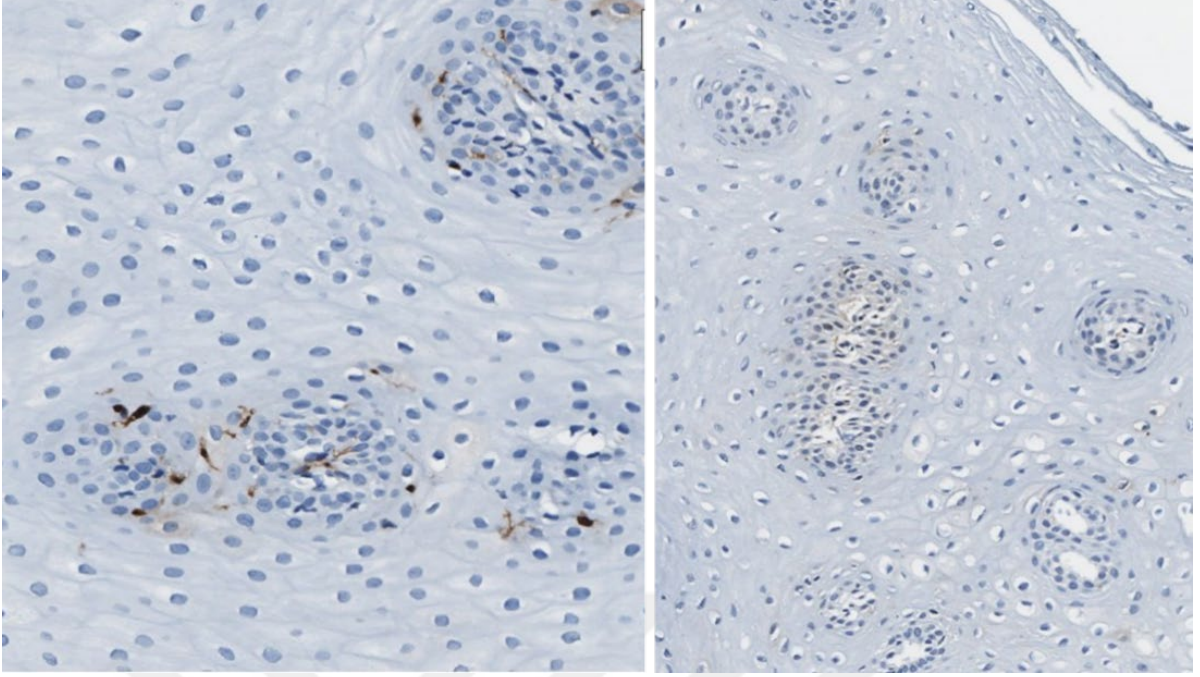
3.5.3.2 Semikantitatif Değerlendirmelerin Kombine Skorunun Hesaplanması

Lokalizasyon, yoğunluk ve dallanma paterni skorları aritmetik olarak toplanarak her olgu için dendritik ağ kombine skoru hesaplandı.

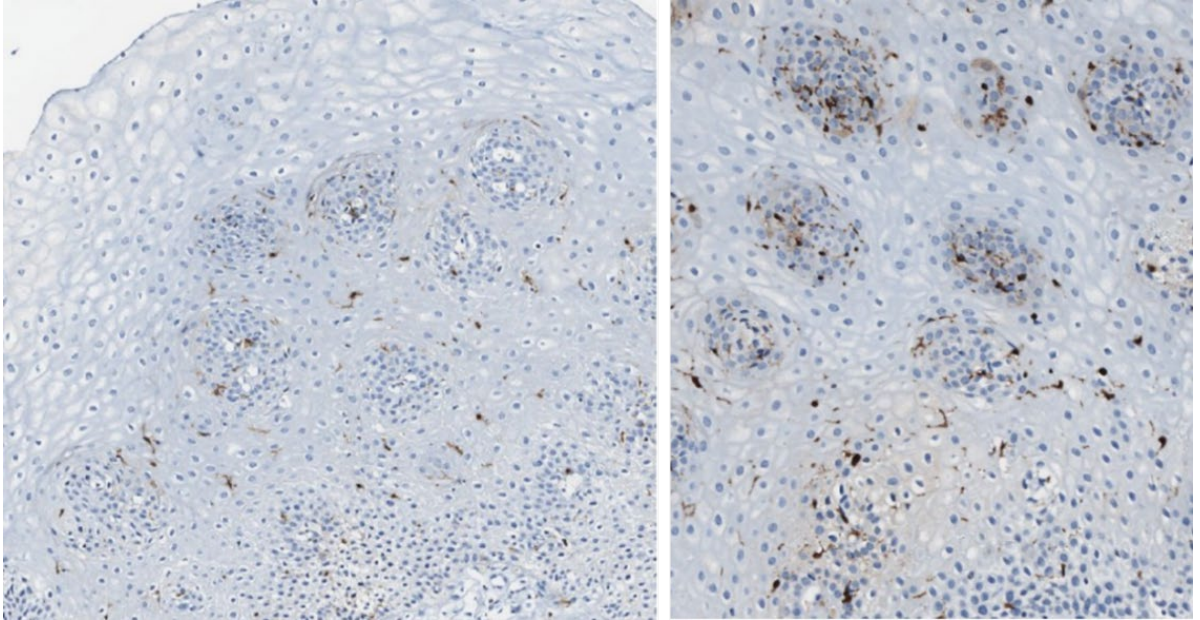
Tablo 8. Dendritik ağ kombine skorun hesaplanması.

DENDRİTİK AĞ KOMBİNE SKORUN HESAPLANMASI	
PARAMETRE	SKORLAMA
LOKALİZASYON	0-1-2-3
YOĞUNLUK	0-1-2-3
DALLANMA PATERNİ	0-1-2
TOPLAM	0-8

Semikantitatif değerlendirme bulguları aşağıda verilmiştir.

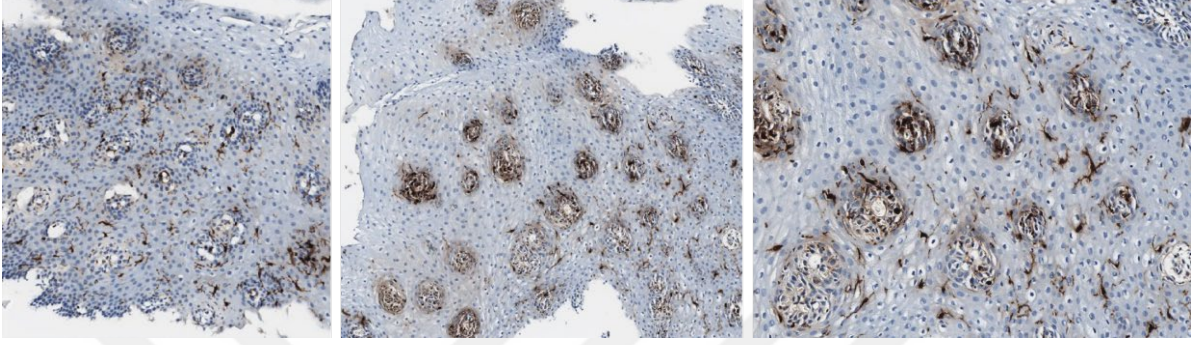


Resim 34. Sağlıklı kontrol olgusunda değerlendirme-1. Kontrol 1 ve 4 no'lu vakalara ait İHK'sal CD1a ve S-100 boyanması. Bu boyanma sırasıyla lokalizasyon-yoğunluk-dallanma paterni 1-1-1 olarak sınıflandırılmıştır. Lokalizasyon için sadece papilla çevresi bazal hücrelerde pozitiflik izlenmiş, yoğunluk için az boyanma olarak kabul edilmiş ve sadece ince dallardan oluştuğu kabul edilmiştir.

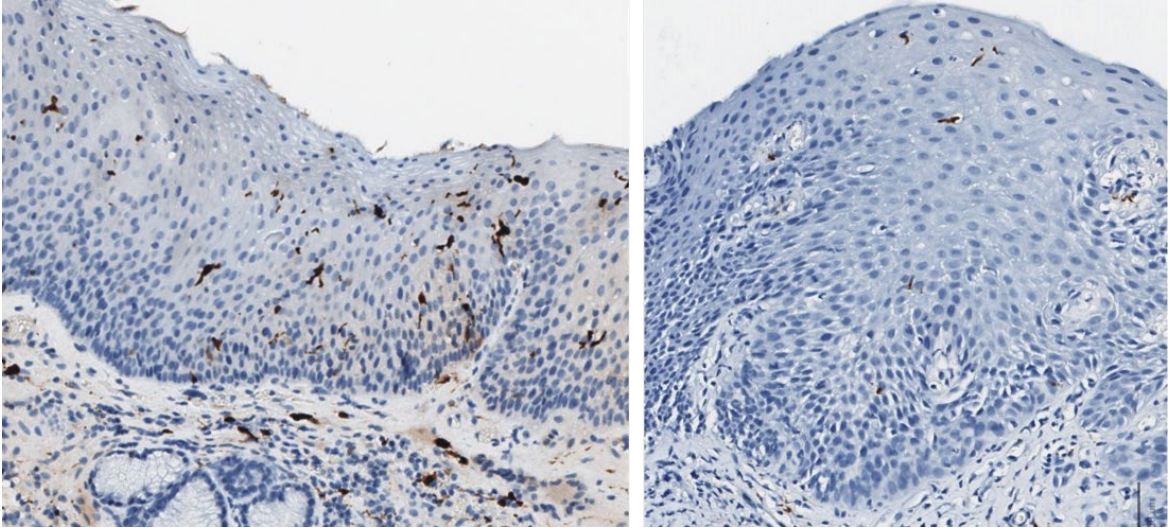


Resim 35. Sağlıklı kontrol olgularında değerlendirme-2. Kontrol 2 ve 3 no'lu olgulara ait İHK'sal CD1a ve S100 boyanması. Kontrol 2 (solda) boyanmanın papilla çevresinden uzaklaşıp intermediyer hücrelerde de izlendiğine dikkat ediniz. Boyanma yoğunluğu az olarak

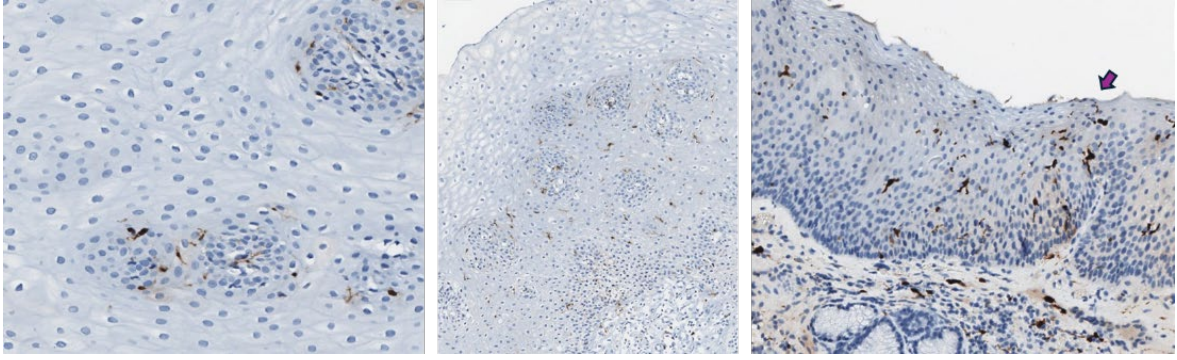
sınıflandırılmış ve kalın dallanma izlenmiyor. Kontrol 2 olgusu için lokalizasyon-yoğunluk-dallanma paterni sırasıyla 2-1-1 olarak sınıflandırılmıştır. Sağda Kontrol 3 olgusunda benzer şekilde lokalizasyon 2 iken yoğunluk orta olarak kategorize edilmiş, kalın dallanma görülüyor. Kontrol 3 olgusu için lokalizasyon-yoğunluk-dallanma paterni sırasıyla 2-2-1 olarak sınıflandırılmıştır.



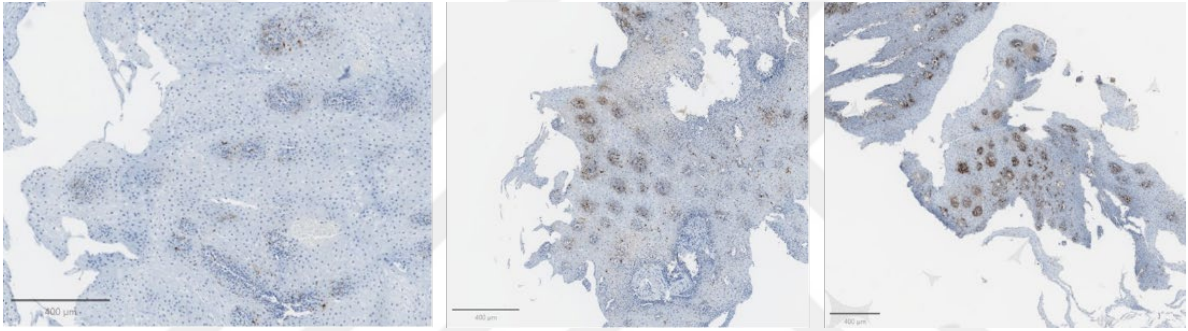
Resim 36. Yoğun boyanma. CD1a ile FP serisine ait olgularda lokalizasyon-yoğunluk-dallanma paterni için sırasıyla 2-2-2 olarak sınıflandırılmış, olgularda kalın dallanma paternine dikkat ediniz.



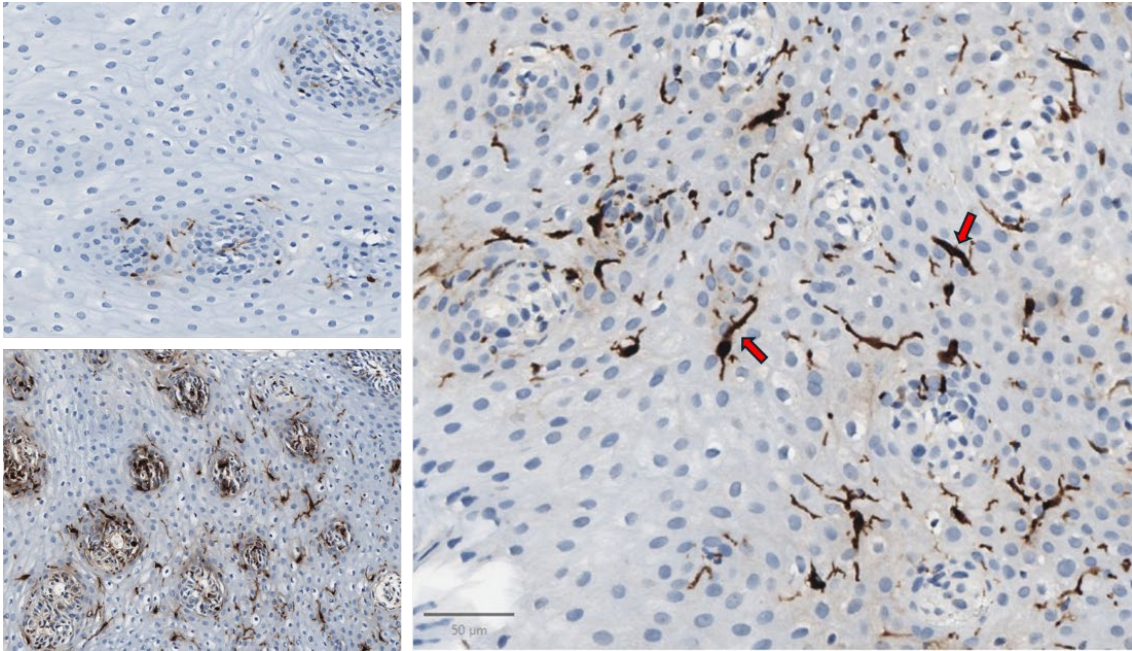
Resim 37. Süperfisyonel lokalizasyon. HS 22 no'lu olguda (solda) ve ERD D4 no'lu olguda (sağda) dendritik liflerin yüzeye kadar ulaştığına dikkat ediniz. Bu iki olguda lokalizasyon 3 olarak kategorize edildi.



Resim 38. Lokalizasyon. İHK'sal incelemede lokalizasyon soldan sağa 1 (papilla çevresi/bazal)- 2 (İntermediyer)- 3 (Süperfisyel) olarak kategorize edilmiş. Sağdaki fotoğrafta dendritik hücre uzantılarının en üste çıktığı nokta okla işaretlenmiştir.

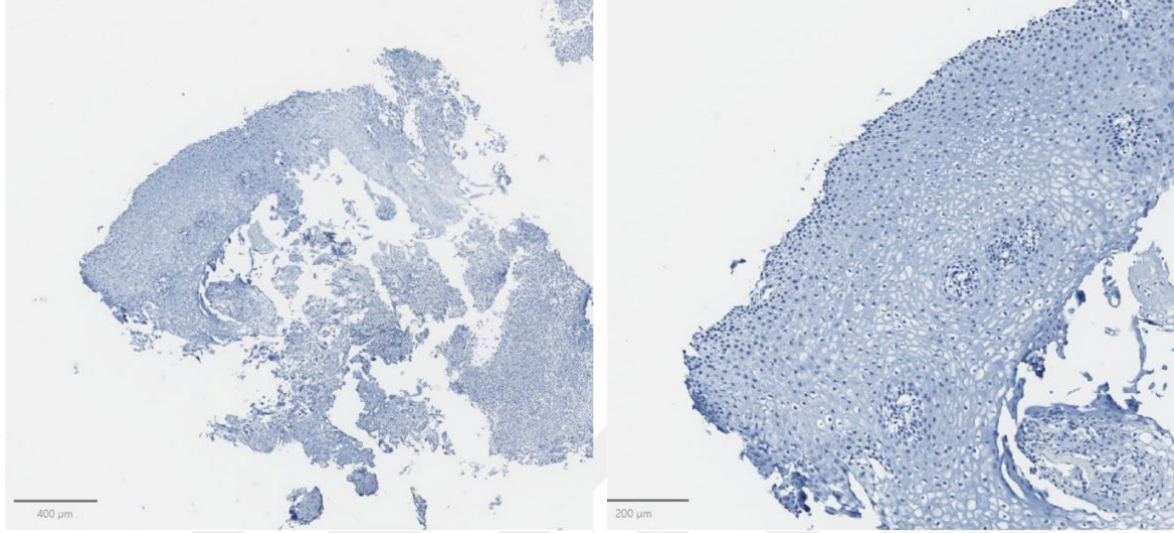


Resim 39. Yoğunluk. Soldan sağa 1-2-3 olarak sınıflandırılmıştır.



Resim 40. Dallanma paterni. İHK'sal incelemesinde dendritik dallanma paterni sol üstte 1 (ince) ve sol altta 2 (kalın) olarak kategorize edilmiştir. Sağda daha yakın planda izlenen kalın dallı lifler (2) ok ile gösterilmiştir.

411 adet olgunun üç tanesinde kontrollü boyanma yapılmış olmasına rağmen İHK'sal incelemesinde boyanma saptanmamıştır. Bu üç olgu S-100 negatif kabul edilmiştir. Bu olgulardan biri eroziv reflü C (ERD-C), biri eroziv reflü D (ERD-D) ve biri viral özofajit (HSV) olmak üzere **toplam üç olgumuz negatif saptanmıştır.**



Resim 41. Boyanma göstermeyen olgular. Üç olguda (ERDC, ERDD, HSV) kontrollü boyanma yapılmış olmasına rağmen boyanma izlenmemiştir.

3.6 İmmünohistokimyasal Boyanmanın Kantitatif /Morfometrik Analizi

Semikantitatif değerlendirmenin bitirilmesinin ardından çalışmamızda tekrarlanabilir, valide edilebilir bir ölçüm sistemi oluşturarak dendritik ağ yoğunluğunun kantitatif olarak ölçülmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Bu amaçla olgulara ait tüm H&E ve İHK'sal boyanma yapılmış lamalar üniversitemizde kullanılmakta olan Leica Aperio AT2 dijital tarama cihazı ile taranmıştır.

3.6.1 QuPath ve Fiji/ImageJ Yazılımlarının Kullanımı

Tüm olgulara ait immünohistokimyasal kesitler, yüksek çözünürlüklü dijital tarama sonrasında .svs formatında elde edilerek **QuPath v0.5.1** yazılımına yüklenmiş ve burada analize başlanmıştır.

Her olgu için, immünohistokimyasal boyanmanın en yoğun olduğu (hot spot) intraepitelyal bölgeler belirlenmiş; bu alanlardan her biri yaklaşık **0,167 mm²** olacak şekilde **toplam 0,5 mm²** yüzey alanı kapsayan **üç eşit kare** yapay zekâ destekli yönlendirme ile

oluşturulmuştur. Seçilen bu bölgelere ait **her olgu için toplam üç adet** yüksek çözünürlüklü görüntü alınarak **.jpeg** formatında kaydedilmiştir.

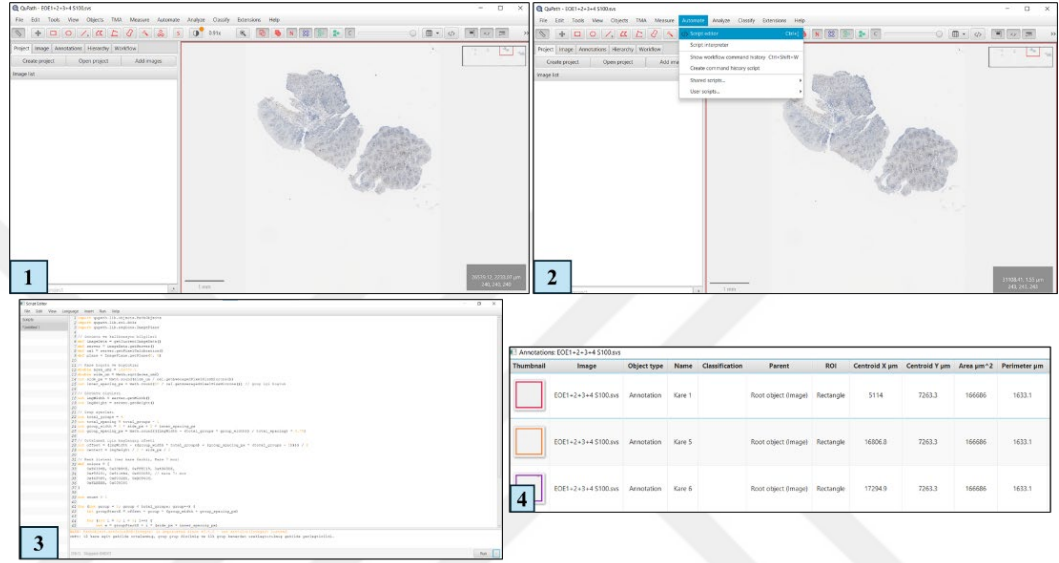
Çalışmamız için seçilen 411 adet olgunun **13** tanesinde 0,5 mm² büyüklüğünde yüzey alanı **izlenmemiştir**. Bu 13 vaka **Fiji/ImageJ** yazılımı ile yapılacak ölçümler için yetersiz kalmış ve ileri incelemeleri yapılamamıştır. Bu vakaların sadece klinik, histopatolojik ve semikantitatif ölçüm sonuçları çalışmamızda kullanılmıştır.

Görsel analizler, açık kaynaklı ve Java tabanlı bir görüntü analiz programı olan **Fiji/ImageJ** yazılımı (*fiji-windows-x64*, <https://fiji.sc>) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (84). Her olgudan çekilen üç adet jpeg formatındaki görüntüler bu platforma aktarılmıştır.

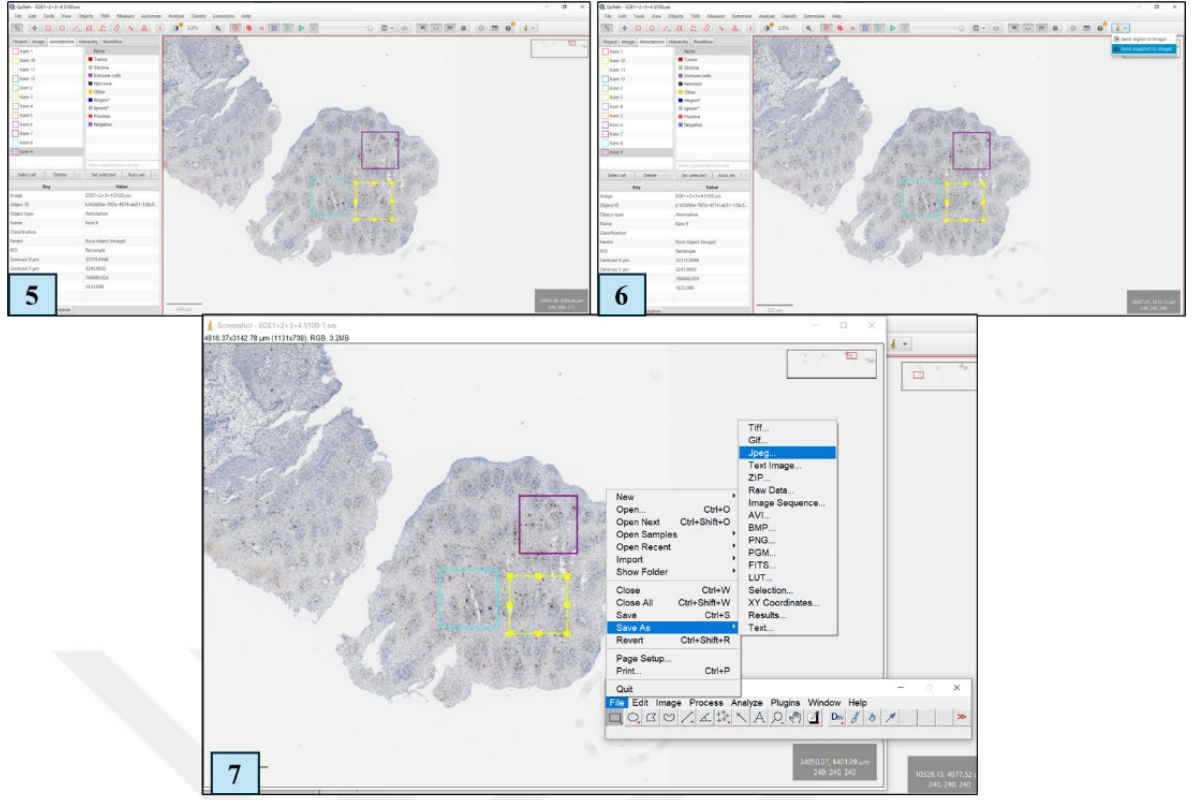
Kantitatif analizler için kullanılan yazılımlar ve yapılan işlemler adım adım aşağıda verilmiştir:

- 1) QuPath v0.5.1 yazılımında daha önce taranmış İHK kesitinde Automate ve scrip editor kullanılarak yapay zekâ yardımıyla oluşturulmuş kod yüklendi.
- 2) Yapay zekâ yardımıyla oluşturulmuş kod aracılığıyla QuPath v0.5.1 yazılımında run komutu ile her biri yaklaşık 0,167 mm² olacak şekilde toplam 0,5 mm² yüzey alanı kapsayan üç eşit karenin oluşturuldu.
- 3) Oluşturulan kareler taranmış İHK kesitinde en yoğun boyanma izlenen alanlara manuel yerleştirildi.
- 4) Bahsedilen bu karelerin içerisindeki alanın fotoğrafı çekildi.
- 5) Çekilen fotoğraflar .jpeg formatında kaydedildi.
- 6) Elde edilen imaj Fiji/ImageJ yazılımına yüklendi.
- 7) Bu aşamaya gelinmesinin ardından Color Deconvolution işlemiyle yalnızca DAB (Colour_2) kanalı izole edildi.
- 8) Threshold aralığının belirlenmesi için semikantitatif olarak yoğunluğun az-orta-yoğun olarak belirlendiği gruplardan dörder adet vaka seçildi.
- 9) Toplam 12 adet vakaya 0-175 ile 0-100 aralığında denemeler yapılarak ideal bir threshold aralığı bulundu.
- 10) Threshold aralığının 0-118 olarak belirlenmesinin ardından tüm olgulara aynı threshold aralığı girilerek ölçümler yapıldı.
- 11) Pozitif sinyaller siyah pikseller olarak maskeleme yöntemiyle belirlendi ve bu alanlara ilişkin %Area (yüzey alanı oranı) ölçümleri yapıldı.
- 12) Yapılan ölçüm sonuçlarının kaydedildi.

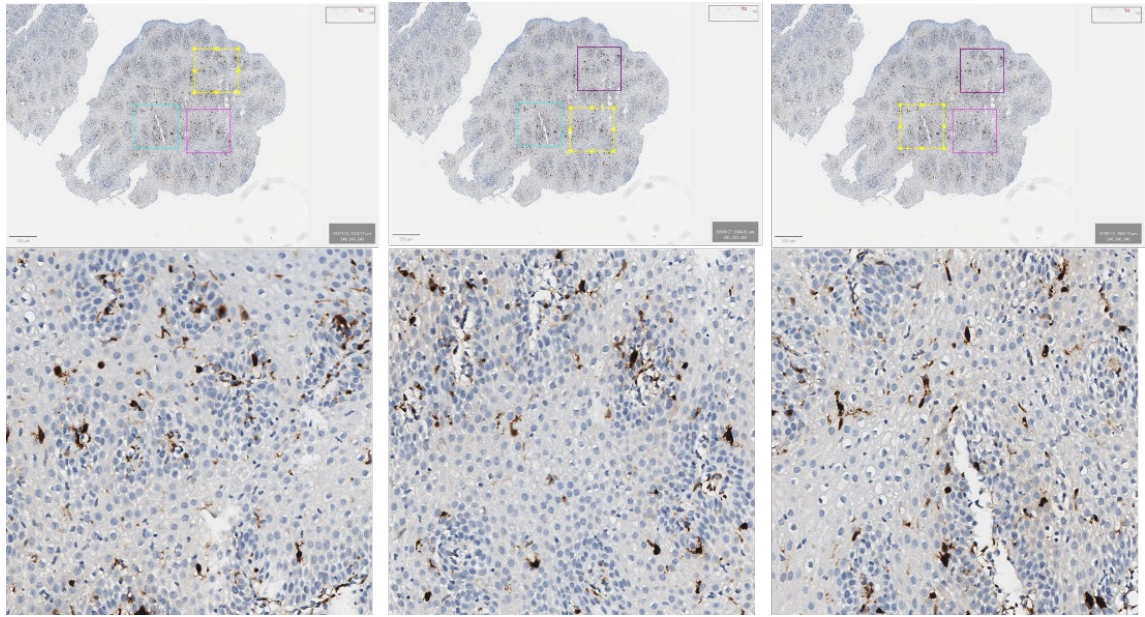
- 13) Her ölçüm sonucu kaydedilip daha sonra istatistiksel incelemeler amacıyla üç fotoğraftaki %area değerleri toplanıp üçe bölünerek aritmetik ortalamaları **%area ortalama** (YUZDEAreaORT) olarak belirlendi.
- 14) Üç fotoğraf içindeki en yüksek boyanmanın olduğu fotoğraf (% area hot spot) **YuzdeareaHS1** olarak tanımlandı ve istatistiksel incelemeler amacıyla kullanıldı.
- 15) Sonuç olarak; 411 adet olgunun 13'ünde toplam yüzeyi alanı 0,5 mm²'den küçük olduğu için ölçüm yapılamadı.



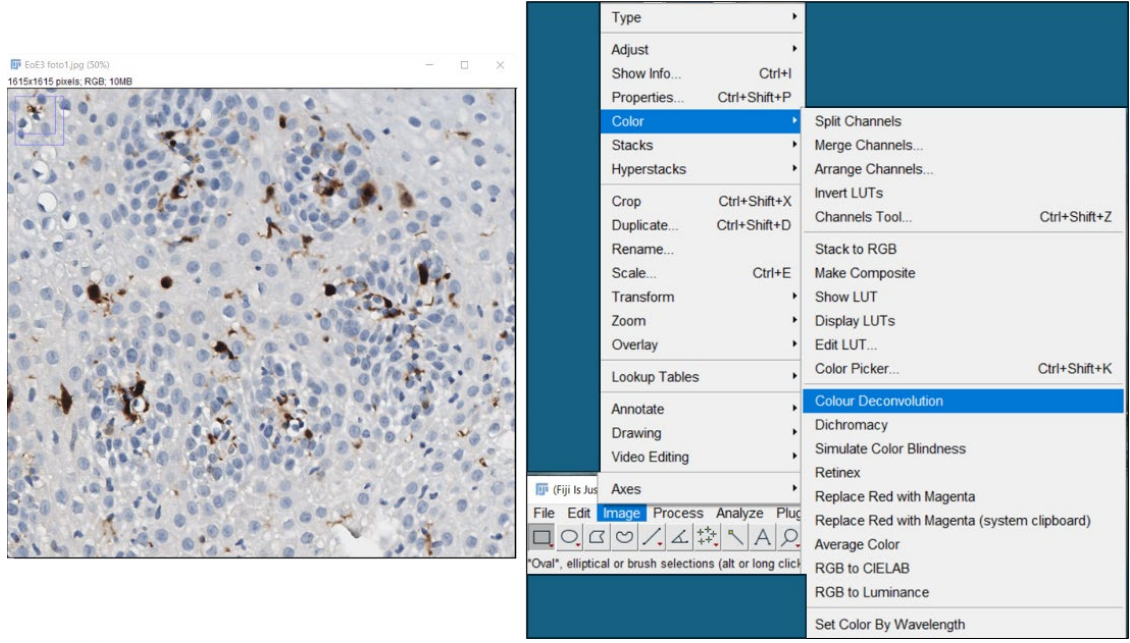
Şekil 17. QuPath yazılımında kod yardımı ile alan belirlenmesi. 1- QuPath v0.5.1 yazılımında daha önce taranmış İHK kesitinin görünümü. 2- Automate ve script editor kullanılarak yapay zekâ yardımıyla oluşturulmuş komutun yüklenmesi. 3- Yapay zekâ yardımıyla oluşturulmuş scriptin (kodun) QuPath v0.5.1 yazılımında kullanımı ve run komutu ardından her biri yaklaşık 0,167 mm² olacak şekilde toplam 0,5 mm² yüzey alanı kapsayan üç eşit karenin oluşturulması. 4- Oluşturulan karelerin alan ölçümleri detaylı şekilde verilmiştir.



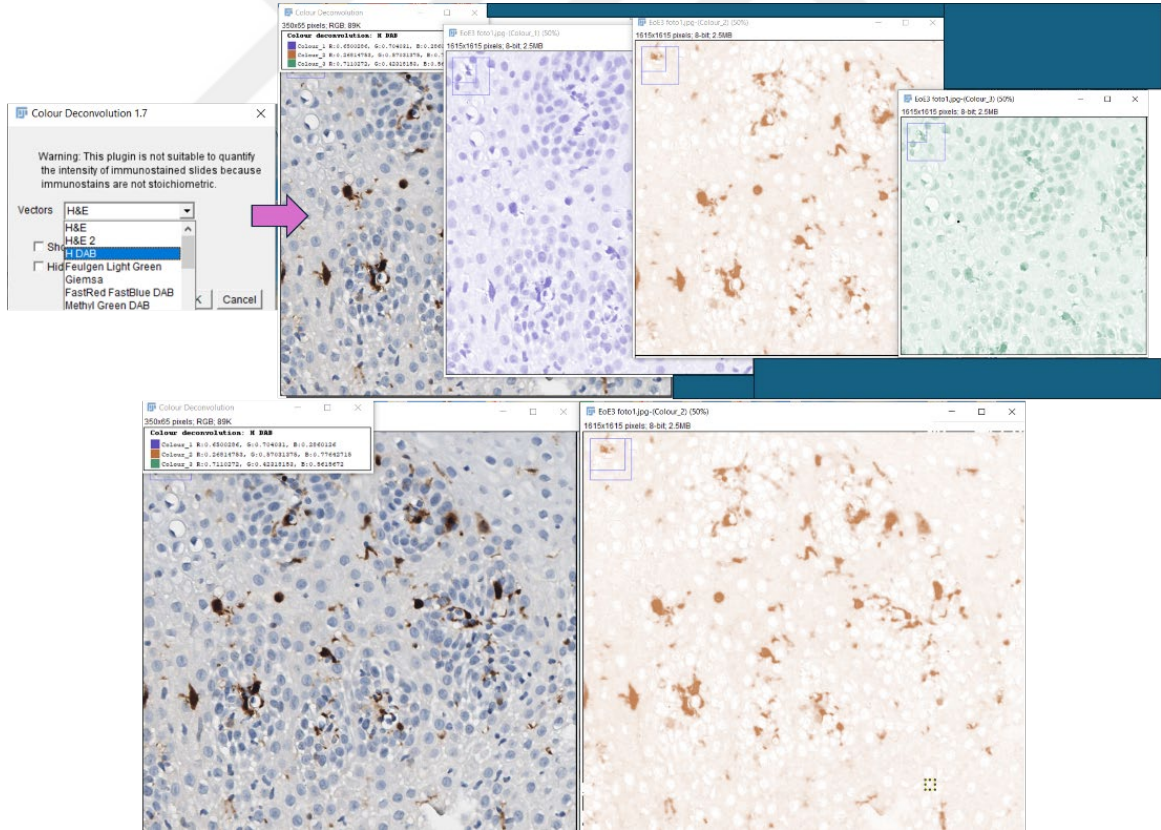
Şekil 18. QuPath yazılımında boyanmanın en yoğun olduğu alanların seçilerek kaydedilmesi. 5- Oluşturulan karelerin taranmış İHK kesitinde en yoğun boyanma izlenen alanlara manuel yerleştirilmesi. 6- Sağ üstte gösterilen komutlar yardımıyla kare içerisindeki alanın fotoğrafının çekilmesi. 7- Çekilen fotoğrafın gösterilen komutlar yardımıyla .jpeg formatında kaydedilmesi.



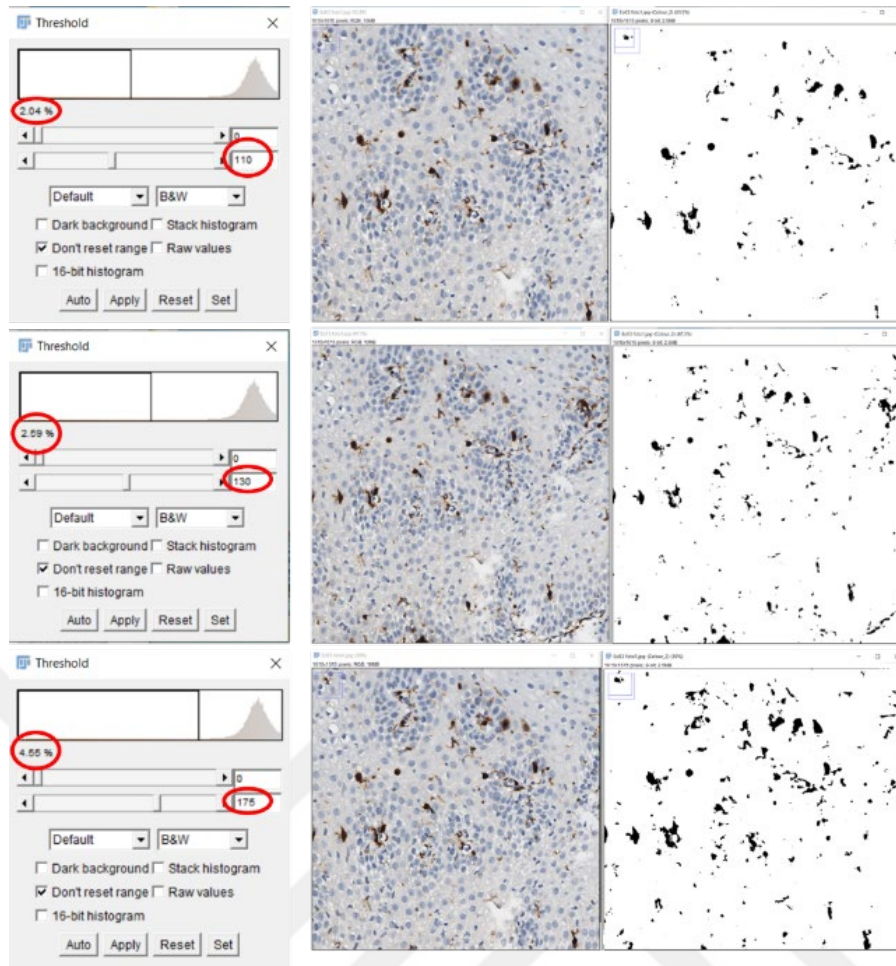
Şekil 19. QuPath yazılımında alınan görüntünün gösterilmesi. Üstteki satırda seçilmiş ve kare içine alınmış alanları alttaki satırda ise her kare içine karşılık gelen alanın .jpeg formatında alınıp kaydedilmiş hali izlenmektedir.



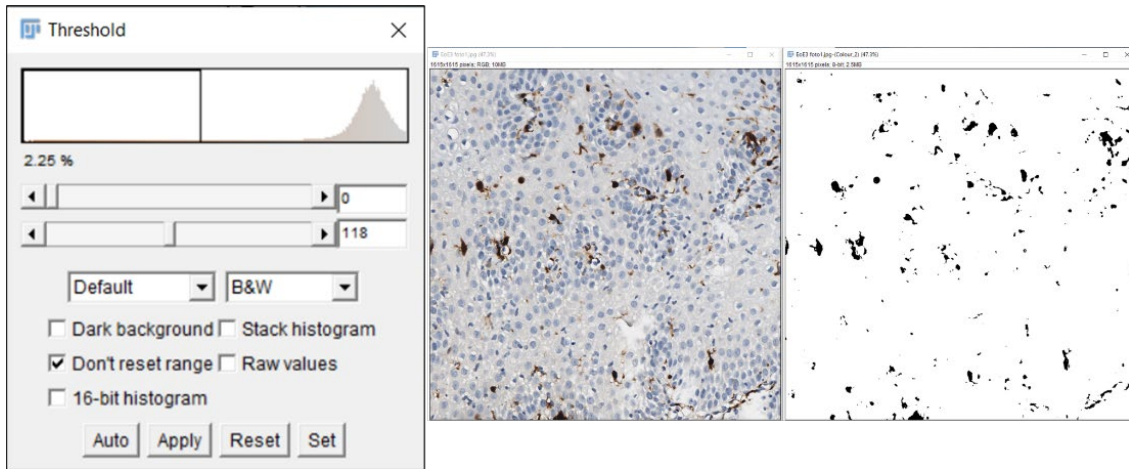
Şekil 20. Elde edilen imajın Fiji/ImageJ yazılımına aktarılması.



Şekil 21. Görüntünün DAB kanallarına ayrılması. Bu aşamaya gelinmesinin ardından Color Deconvolution işlemiyle yalnızca DAB (Colour_2) kanalı izole edilmiştir.

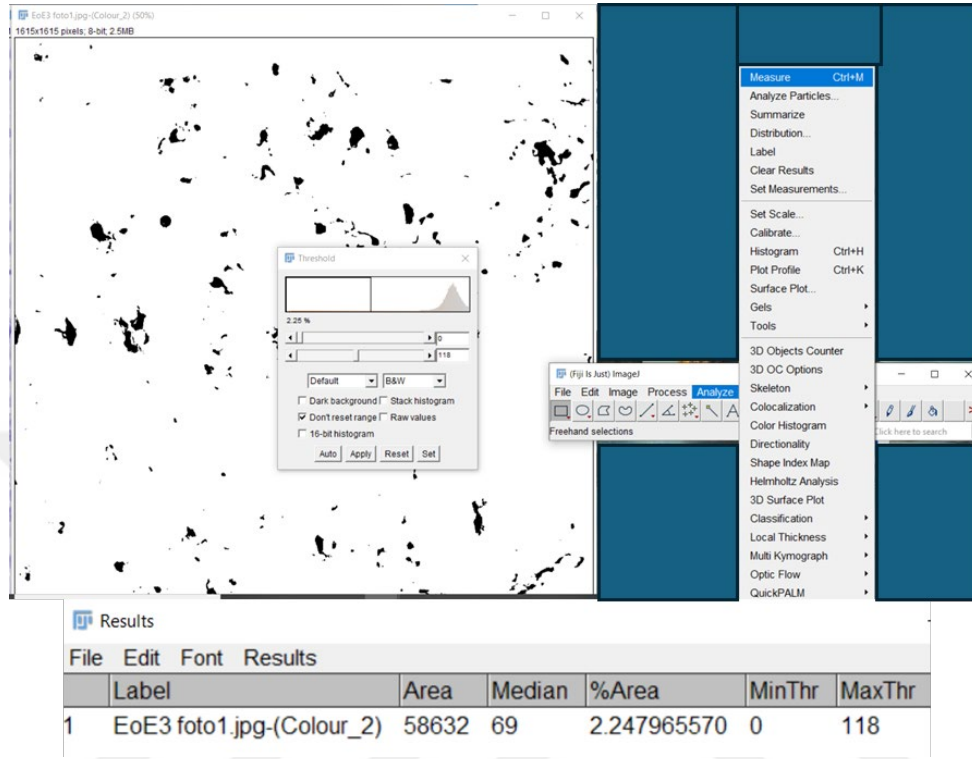


Şekil 23. Threshold aralığının (eşik değerin) belirlenmesi. Farklı threshold aralıkları belirlenerek yapılan ölçümler gösterilmektedir. Kırmızı halkalar ile girilen treshold aralıkları ve bu aralıklarda yüzde değerleri gösterilmiştir. Threshold aralığı 0-110'dan 0-175'e değiştiğinde boyanma yoğunluğu %2,04'ten %4,55'e yükselmiş ve İHK kesitine göre boyanma yoğunluğunun fazla pozitiflik gösterdiğine dikkat ediniz.



Şekil 24. İdeal eşik değerinin saptanması. Yapılan ölçümler sonrası belirlenen ideal threshold aralığı 0-118 olarak saptanmıştır.

İzole edilen DAB sinyali üzerinde, pozitif boyanma alanlarını tanımlamak amacıyla sabit bir eşik değeri (**threshold: 0–118**) uygulanmıştır. Pozitif sinyaller siyah pikseller olarak maskeleme yöntemiyle belirlenmiş ve bu alanlara ilişkin **%Area** (yüzey alanı oranı) ölçümleri yapılmıştır.



Şekil 25. Kantitatif analizin bileşenleri ve kaydedilmesi. Yapılan ölçüm sonuçlarının kaydedilmesi gösterilmektedir. %Area ile gösterilen değerin hesaplanması için pozitif sinyaller siyah pikseller olarak maskeleme yöntemiyle belirlenmiş ve bu alanlara ilişkin **%Area** (yüzey alanı oranı) ölçümleri yapılmıştır.

ImageJ programı ile ölçülen değerler ve önemli hatırlatmalar aşağıda özetlenmiştir:

-ROI (Region of Interest): Her olgudan seçilen üç adet toplamı 0,5 mm²'lik karedir. Analiz sadece bu alanlarda yapıldı.

-Area (Alan): Bu değer %Area hesaplamasında payda olarak kullanıldı. "Area" ölçüm parametresi, seçilen ROI (region of interest) içerisindeki toplam alanı ifade eder (pozitif+negatif tüm pikseller). ImageJ/Fiji programında yapılan ölçümlerde, bu değer varsayılan olarak piksel cinsinden hesaplanır. Ancak çalışmamızda kullanılan görüntüler, mikroskop kamerası ile belirli bir büyütme düzeyinde kaydedildiği ve önceden kalibre edilmiş ölçek çubuğu (scale) tanımlandığı için, alan ölçümleri otomatik olarak milimetrekare (mm²) cinsine dönüştürülmüştür. Her bir ROI alanı yaklaşık 0,5 mm² büyüklüğünde olacak şekilde seçilmiş ve bu doğrultuda yapılan tüm "Area" ve "%Area" ölçümleri mm² birimiyle değerlendirilmiştir.

-%Area: DAB kanalında, eşik (threshold) uygulanarak elde edilen siyah piksellerin (pozitif sinyal) ROI içindeki oranını verir. Pozitiflik analizi için bu oran temel alındı. Diğer bir deyişle belirlenen ROI (region of interest) içindeki pozitif boyalı alanların (siyah pikseller) toplam alana oranıdır.

-Medyan: ROI içinde threshold uygulanmış (pozitif) alanların piksel yoğunluklarının ortanca (medyan) değeri. DAB sinyalinin şiddeti yani boyanma şiddetinin genel düzeyi hakkında bilgi verir.

Sonuç olarak; 411 adet olgunun 13'ünde ölçüm yapılamamıştır. Her olgu için toplam yüzeyi alanı 0,5 mm² olan üç adet fotoğraf çekilmiş ve her fotoğraf için 0-118 threshold aralığı ile ayrı ayrı ölçümler yapılmıştır. Her ölçüm sonucu kaydedilmiş daha sonra istatistiksel incelemeler amacıyla üç fotoğraftaki %area değerleri toplanıp üçe bölünerek aritmetik ortalamaları **%area ortalama (YUZDEAreaORT)** olarak belirlenmiştir. Üç fotoğraf için en yüksek boyanmanın olduğu fotoğraf (% area hot spot) **YuzdeareaHS1** olarak tanımlanmış ve istatistiksel incelemeler amacıyla kullanılmıştır.

3.7 Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Analizler

Çalışmaya ait tüm istatistiksel analizler, *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0* (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler ile; kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak özetlenmiştir.

Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımları **Ki-kare testi** veya uygun koşullarda **Fisher'ın kesin (exact) testi** ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin analizinden önce normal dağılıma uygunluk, **Kolmogorov-Smirnov** ve/veya **Shapiro-Wilk** testleri ile kontrol edilmiştir.

İki bağımsız grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, dağılım özelliklerine bağlı olarak **Bağımsız Örneklem t Testi** veya **Mann-Whitney U Testi** uygulanmıştır. Üç veya daha fazla bağımsız grup karşılaştırmalarında ise dağılım durumuna göre **Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)** ya da **Kruskal-Wallis H Testi** kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık saptanan çoklu grup karşılaştırmalarında, ikili karşılaştırmalar **Bonferroni**, **Tukey**, **Games-Howell** veya **Dunn** testleri ile gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler, dağılıma bağlı olarak **Pearson** veya **Spearman korelasyon katsayısı** ile analiz edilmiştir.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi **p<0,05** olarak kabul edilmiştir. Çoklu grup analizlerinde yapılan ikili karşılaştırmalarda ise **düzeltilmiş p-değerleri** raporlanmıştır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Başvuru No: 2025-4665; Karar No: 25-3.1T/39; Karar Tarihi: 20.03.2025). Çalışma bütçesi proje ekibi tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

2015- 2024 yılları arasında bölümümüzde özofagus biyopsileri ile değerlendirilen 12 farklı tanı grubuna ait toplam 411 olgunun tanınal grupları Şekil 16’da verilmiştir.

Çalışma grubunun ana omurgasını, endoskopi, yüksek rezolüsyonlu manometri, 24 saatlik impedans-pH ölçüm testleri ile alt kategorizasyonu yapılmış; 37 sağlıklı kontrol, 26 Fonksiyonel Pirozis (FP), 25 Reflü Hipersensitivitesi (HS), 49 Non-Eroziv Reflü Hastalığı (NERD) ve toplam 128 Eroziv Reflü Hastalığı (ERD) (46 ERD-A, 44 ERD-B, 27 ERD-C, 11 ERD-D) olgusu oluşturmakta olup, daha geniş bir spektrumda değerlendirmeyi sağlamak üzere bu gruplara belirlenen tarih aralığında tanı almış, dışlama ve dahil etme kriterlerini de sağlayacak şekilde randomize edilmiş 30 Barrett Özofagus, 74 Eozinofilik Özofajit (EoE), 31 Atrezi/Trakeaözofageal Fistül ve 11 viral özofajit (HSV özofajiti) eklenmiştir.

4.1 Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Çalışmaya alınan toplam 411 olgunun 245’i erkek (%59,6) ve 166’sı (%40,4) kadın; yaş ortancası $40 \pm 20,39$ (dağılım: 0,5- 86) idi. Tanı gruplarına göre cinsiyet dağılımı **Tablo 9**’da, tanı gruplarına göre yaş dağılımı **Tablo 10**’da, tanı gruplarına göre 18 yaş altı ve üstü dağılımlar **Tablo 11**’de verilmiştir.

Tüm olguların yaklaşık %60’ı erkek olmasına rağmen sağlıklı kontrollerin %76’sının (n=28) kadın olması dikkat çekicidir ($p<0,001$) ve birkaç alt grup dışında serimizde yer alan özofagus patolojilerinde literatürle uyumlu olacak şekilde erkek predominansı görülmektedir.

FP ve HS gruplarında ise cinsiyet dağılımı kadınlar lehinedir. (FP grubundaki 26 olgunun 18’i (%69,2), HS grubundaki 25 olgunun ise 18’i (%72) kadındır ($p <0,001$, Pearson Ki-kare). ERDD ve HSV özofajit gruplarında olgu sayıları ve cinsiyet dağılımı eşit olup erkek olguların gruptaki toplam olgulara oranı 5/11 (%45,5)’dir.

Çalışma kapsamında literatür bulguları eşliğinde etiyolojik farklılıklar üzerinden değerlendirildiğinde de etiyolojisinde asit reflüsü olan grupta (NERD, ERD’ler ve Barrett özofagusu) ve EoE grubu veya Atrezi/TÖF grubu arasında bir fark izlenmemiştir ve erkek baskınlığı devam etmektedir (Sırasıyla %69,6, %74,3 ve %54,8).

Tablo 9. Tanı gruplarına göre cinsiyet dağılımı.

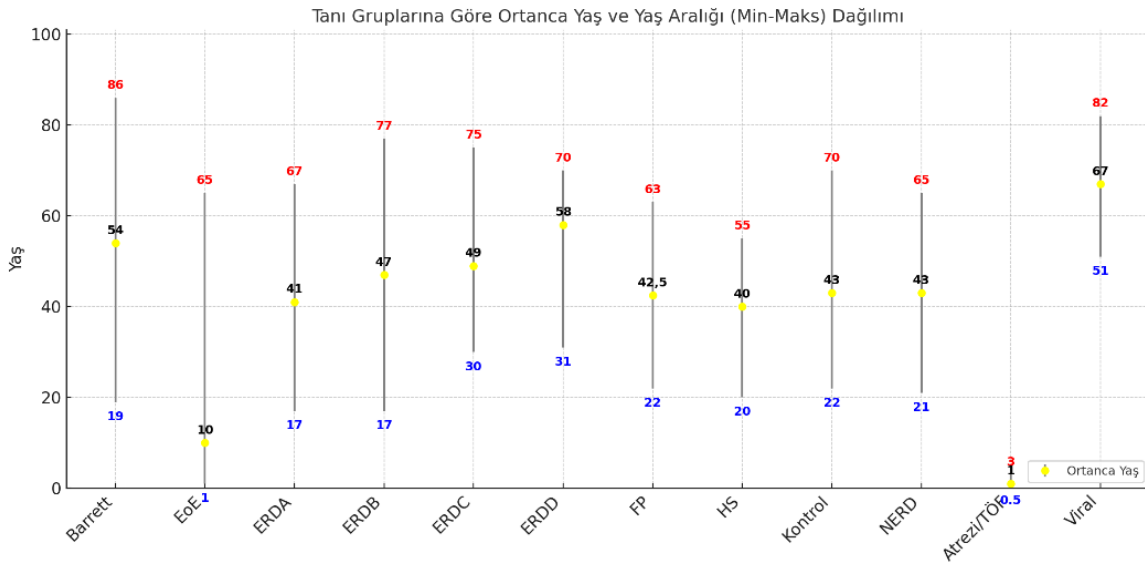
TANI GRUBU		Sayı-Oran (n, %)	ERKEK	KADIN	TOPLAM	P değeri
BARRETT		n	24	6	30	p<0,001
		%	80	20	100	
EOE		n	55	19	74	p<0,001
		%	74,3	25,7	100	
ERDA	REFLÜ GRUBU	n	30	16	46	p<0,001
		%	65,2	34,8	100	
ERDB		n	34	10	44	
		%	77,3	22,7	100	
ERDC		n	20	7	27	
		%	74,1	25,9	100	
ERDD		n	5	6	11	
		%	45,5	54,5	100	
FP		n	8	18	26	p<0,001
		%	30,8	69,2	100	
HS		n	7	18	25	p<0,001
		%	28	72	100	
KONTROL		n	9	28	37	p<0,001
		%	24,3	75,7	100	
NERD		n	31	18	49	p<0,001
		%	63,3	36,7	100	
Atrezi/TÖF		n	17	14	31	p<0,001
		%	54,8	45,2	100	
VİRAL		n	5	6	11	p<0,001
		%	45,5	54,5	100	
TOPLAM		n	245	166	411	

Kısaltmalar: Ort:ortalama, SS: standart sapma, min: minimum, maks:maksimum, EoE: Eozinofilik Özofajit, ERD: Eroziv Reflü hastalığı FP: Fonksiyonel Pirozis, HS: Reflü hipersensitivitesi NERD: Noneroziv Reflü hastalığı

Tablo 10. Tanı gruplarına göre yaş dağılımı.

TANI GRUBU	Olgu Sayısı	Ort±SS	Ortanca [min-maks]	p-değeri	Post hoc grup karşılaştırmalar	
BARRETT	30	53,3±15,8292	54 [19-86]	p<0,001	t-h: p<0,001	e-erda: p<0,001
EOE	74	14,8514±13,3372	10 [1-65]	p<0,001	t-f: p<0,001	e-k: p<0,001
ERDA	REFLÜ GRUBU	46	43,0652±13,5538	p<0,001	t-e: p<0,001	e-n: p<0,001
ERDB		44	46,5227±12,1454		t-k: p<0,001	e-erdb: p<0,001
ERDC		27	48,8148±11,8193		t-n: p<0,001	e-erdc: p<0,001
ERDD		11	53,9091±11,4233		t-erdb: p<0,001	e-b: p<0,001
FP	26	42,3077±11,9089	42,5 [22-63]	p<0,001	t-erdc: p<0,001	e-erdd: p<0,001
HS	25	38,92±9,6217	40 [20-55]	p<0,001	t-b: p<0,001	e-v: p<0,001
KONTROL	37	44,027±11,6177	43 [22-70]	p<0,001	t-erdd: p<0,001	h-v: p=0,005
NERD	49	44,449±12,8291	43 [21-65]	p<0,001	t-v: p<0,001	f-v: p=0,045
Atrezi/TÖF	31	1,3387±0,768	1 [0,5-3]	p<0,001	e-h: p<0,001	erda-v: p=0,031
VİRAL	11	66,3636±10,2399	67 [51-82]	p<0,001	e-f: p<0,001	

Kısaltmalar: Ort: ortalama, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, b: Barrett, e: EoE, f: FP h: HS, k: Kontrol, n: NERD, t: Atrezi/TÖF v: Viral (HSV)



Şekil 26. Tanı gruplarına göre ortalanca yaş ve yaş aralığı dağılımı.

Olguların yaş dağılımları arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur. (Tablo 10, Şekil 26) ($p < 0,001$). Yaş dağılımının parametrik özellik göstermemesi nedeniyle grup karşılaştırmaları **Kruskal–Wallis H testi** ile yapılmış, anlamlı bulunan farklılıklar için **Dunn-Bonferroni** testiyle post hoc analiz uygulanmıştır. Ortalama yaşın en yüksek olduğu grup HSV özofajit grubu ($66,36 \pm 10,24$ yıl) olup, bu grubu sırasıyla ERDD ($53,9 \pm 11,42$), Barrett ($53,3 \pm 15,82$), ERDC ($48,81 \pm 11,81$), ERDB ($46,52 \pm 12,14$), NERD ($44,44 \pm 12,82$), Kontrol ($44,027 \pm 11,61$), FP ($42,30 \pm 11,90$), ERDA ($43,06 \pm 13,55$), HS ($38,92 \pm 9,62$), EoE ($14,85 \pm 13,33$) ve en düşük yaş grubu olan Atrezi/TÖF grubu ($1,338 \pm 0,76$) takip etmektedir. HSV grubunun özellikle TÖF ($p < 0,001$), EoE ($p < 0,001$) ve ERDA ($p = 0,031$) grubundan farklılık gösterdiği görülmektedir. Atrezi/TÖF grubunda yaş ortalaması doğumsal bir patoloji olması nedeniyle düşüktür ($1,33 \pm 0,77$ yıl) ancak post hoc analizlerde yaş ortalaması yine çocuklarda da görülebilen EoE'den de anlamlı olarak düşüktür (dağılım: 1-65 yıl) dikkat çekicidir (TÖF– EoE, ort ($1,33 \pm 0,77$ yıl)'e karşılık $14,85 \pm 13,34$ yıl, $p < 0,001$).

Fonksiyonel pirozis (FP) ve reflü hipersensitivitesi (HS) gruplarında yaş ortalamaları diğer gruplara kıyasla daha düşük olup, birçok grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (örneğin, FP – Viral: $p = 0,045$, HS – Viral: $p = 0,005$).

Kontrol ve **NERD** gruplarının yaş ortalamaları ise benzerdir (sırasıyla 44,02 ve 44,44 yıl, $p > 0,001$).

EoE grubunun, yaş aralığı oldukça geniş olmakla birlikte (dağılım: 1-65 yaş) yaş ortalaması $14,85 \pm 13,34$ yıl olup literatürle uyumludur. Etiyopatogenetik olarak farklı bir grup olan bu grup post hoc karşılaştırmalarda, **Barrett** ($p < 0,001$), **ERDC** ($p < 0,001$), **ERDD** ($p < 0,001$), **Kontrol** ($p < 0,001$), **NERD** ($p < 0,001$), **HSV özofajit** ($p < 0,001$) ve **TÖF** ($p < 0,001$) gruplarından farklı bulunmuştur.

Tüm bu bulgular, yaşın bazı tanı gruplarında dağılım açısından belirgin şekilde değiştiğini göstermekte ve tanı gruplarının klinik doğalarındaki farkı yansıtmaktadır.

Tablo 11. Tanı gruplarına göre 18 yaş altı ve üstü dağılım.

TANI GRUPLARI		18 yaş altı		18 ve üstü		Olgu Sayısı	p değeri
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)		
BARRETT		0	0	30	100	30	p<0,001
EoE		53	71,6	21	28,4	74	p<0,001
ERDA	REFLÜ GRUBU	1	2,2	45	97,8	46	p<0,001
ERDB		1	2,3	43	97,7	44	p<0,001
ERDC		0	0	27	100	27	p<0,001
ERDD		0	0	11	100	11	p<0,001
FP		0	0	26	100	26	p<0,001
HS		0	0	25	100	25	p<0,001
KONTROL		0	0	37	100	37	p<0,001
NERD		0	0	49	100	49	p<0,001
Atrezi/TÖF		31	100	0	0	31	p<0,001
VİRAL		0	0	11	100	11	p<0,001
TOPLAM		86	20,9	325	79,1	411	

Kısaltmalar: EoE: Eozinofilik Özofajit, ERD: Eroziv reflü hastalığı FP: Fonksiyonel Pirozis, HS: Reflü hipersensitivitesi
NERD: Noneroziv reflü hastalığı

Çalışmaya dahil edilen toplam 411 olgunun %20,9'unun (n=86) 18 yaş altı, %79,1'inin (n=325) ise 18 yaş ve üzerinde olduğu görülmektedir. Atrezi/TÖF grubundaki 31 olgunun tamamı (%100) 18 yaş altındadır.

Tablo 12. Histopatolojik parametrelerin tanı gruplarına göre dağılımları.

HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER		Sayı (n), Oran (%)	BARRETT	EOE	REFLÜ GRUBU				FP	HS	KONTROL	NERD	Atrezi/TÖF	VİRAL	TOPLAM	p değeri
					ERDA	ERDB	ERDC	ERDD								
EROZYON/ÜLSER	yok	n	30	67	41	40	25	8	26	25	37	49	27	0	375	p<0,001
		%	100	90,5	89,1	90,9	92,6	72,7	100	100	100	100	87,1	0	91,2	
	var	n	0	7	5	4	2	3	0	0	0	0	4	11	36	p<0,001
		%	0	9,5	10,9	9,1	7,4	27,3	0	0	0	0	12,9	100	8,8	
EROZYON/ÜLSER DERECE	yok	n	30	67	41	40	25	8	26	25	37	49	27	0	375	p<0,001
		%	100	90,5	89,1	90,9	92,6	72,7	100	100	100	100	87,1	0	91,2	
	erozyon	n	0	6	5	3	1	0	0	0	0	0	3	8	26	p<0,001
		%	0	8,1	10,9	6,8	3,7	0	0	0	0	0	9,7	72,7	6,3	
	ülser	n	0	1	0	1	1	3	0	0	0	0	1	3	10	p<0,001
		%	0	1,4	0	2,3	3,7	27,3	0	0	0	0	3,2	27,3	2,4	
BHH	yok	n	14	0	16	9	3	2	24	22	36	30	17	6	179	p<0,001
		%	46,7	0	34,8	20,5	11,1	18,2	92,3	88	97,3	61,2	54,8	54,5	43,6	
	var	n	16	74	30	35	24	9	2	3	1	19	14	5	232	p<0,001
		%	53,3	100	65,2	79,5	88,9	81,8	7,7	12	2,7	38,8	45,2	45,5	56,4	
BHH DERECE	yok	n	14	0	16	9	3	2	24	22	36	30	17	6	179	p<0,001
		%	46,7	0	34,8	20,5	11,1	18,2	92,3	88	97,3	61,2	54,8	54,5	43,6	
	hafif	n	15	4	28	33	20	3	2	3	1	18	6	3	136	p<0,001
		%	50	5,4	60,9	75	74,1	27,3	7,7	12	2,7	36,7	19,4	27,3	33,1	
	belirgin	n	1	70	2	2	4	6	0	0	0	1	8	2	96	p<0,001
		%	3,3	94,6	4,3	4,5	14,8	54,5	0	0	0	2	25,8	18,2	23,4	
TOPLAM		n	30	74	46	44	27	11	26	25	37	49	31	11	411	

Kısaltmalar: BHH: Bazal hücre hiperplazisi.

Tablo 12. Histopatolojik parametrelerin tanı gruplarına göre dağılımları-devam.

HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER		Sayı- Oran (n, %)	BARRETT	EOE	REFLÜ GRUBU				FP	HS	KONTROL	NERD	Atrezi/TÖF	VİRAL	TOPLAM	p değeri
					ERDA	ERDB	ERDC	ERDD								
PAPİLLER ELONGASYON	yok	n	18	1	19	10	4	2	26	23	37	35	13	7	195	p<0,001
		%	60	1,4	41,3	22,7	14,8	18,2	100	92	100	71,4	41,9	63,6	47,4	
	var	n	12	73	27	34	23	9	0	2	0	14	18	4	216	
		%	40	98,6	58,7	77,3	85,2	81,8	0	8	0	28,6	58,1	36,4	52,6	
PAPİLLER ELONGASYON DERECE	yok	n	18	1	19	10	4	2	26	23	37	35	13	7	195	p<0,001
		%	60	1,4	41,3	22,7	14,8	18,2	100	92	100	71,4	41,9	63,6	47,4	
	hafif	n	11	3	21	32	21	2	0	2	0	13	7	2	114	
		%	36,7	4,1	45,7	72,7	77,8	18,2	0	8	0	26,5	22,6	18,2	27,7	
	belirgin	n	1	70	6	2	2	7	0	0	0	1	11	2	102	
		%	3,3	94,6	13	4,5	7,4	63,6	0	0	0	2	35,5	18,2	24,8	
DİS	yok	n	15	5	35	26	7	2	18	21	29	39	28	2	227	p<0,001
		%	50	6,8	76,1	59,1	25,9	18,2	69,2	84	78,4	79,6	90,3	18,2	55,2	
	var	n	15	69	11	18	20	9	8	4	8	10	3	9	184	
		%	50	93,2	23,9	40,9	74,1	81,8	30,8	16	21,6	20,4	9,7	81,8	44,8	
DİS DERECE	yok	n	15	5	35	26	7	2	18	21	29	39	28	2	227	p<0,001
		%	50	6,8	76,1	59,1	25,9	18,2	69,2	84	78,4	79,6	90,3	18,2	55,2	
	hafif	n	13	43	11	17	20	8	8	4	8	10	3	6	151	
		%	43,3	58,1	23,9	38,6	74,1	72,7	30,8	16	21,6	20,4	9,7	54,5	36,7	
	belirgin	n	2	26	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3	33	p<0,001
		%	6,7	35	0	2,3	0	9,1	0	0	0	0	0	27,3	8	
DİS YAYGINLIK	yok	n	15	5	35	26	7	2	18	21	29	39	28	2	227	p<0,001
		%	50	6,8	76,1	59,1	25,9	18,2	69,2	84	78,4	79,6	90,3	18,2	55,2	
	fokal	n	12	27	8	14	17	2	8	2	8	7	2	3	110	
		%	40	36,5	17,4	31,8	63	18,2	30,8	8	21,6	14,3	6,5	27,3	26,8	
	yaygın	n	3	42	3	4	3	7	0	2	0	3	1	6	74	
		%	10	56,8	6,5	9,1	11,1	63,6	0	8	0	6,1	3,2	54,5	18	
TOPLAM		n	30	74	46	44	27	11	26	25	37	49	31	11	411	

Kısaltmalar: DİS: intersellüler aralık dilatasyonu

Tablo 12. Histopatolojik parametrelerin tanı gruplarına göre dağılımları-devam.

HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER		Sayı (n), Oran (%)	BARRETT	EOE	REFLÜ GRUBU				FP	HS	KONTROL	NERD	Atrezi/ TÖF	VİRAL	TOPLAM	P değeri
					ERDA	ERDB	ERDC	ERDD								
KONJESYON	yok	n	14	46	8	12	8	6	15	7	21	16	26	8	187	p<0,001
		%	46,7	62,2	17,4	27,3	29,6	54,5	57,7	28	56,8	32,7	83,9	72,7	45,5	
	var	n	16	28	38	32	19	5	11	18	16	33	5	3	224	
		%	53,3	37,8	82,6	72,7	70,4	45,5	42,3	72	43,2	67,3	16,1	27,3	54,5	
VAZODİLATASYON	yok	n	30	72	33	37	27	11	15	8	21	30	30	8	322	p<0,001
		%	100	97,3	71,7	84,1	100	100	57,7	32	56,8	61,2	96,8	72,7	78,3	
	≤bir papilla çapından küçük	n	0	0	13	5	0	0	8	15	13	13	0	1	68	
		%	0	0	28,3	11,4	0	0	30,8	60	35,1	26,5	0	9,1	16,5	
	>bir papilla çapından büyük	n	0	2	0	2	0	0	3	2	3	6	1	2	21	
		%	0	2,7	0	4,5	0	0	11,5	8	8,1	12,2	3,2	18,2	5,1	
LENFOSİT SAYISI	≤19/BBA	n	26	43	43	43	21	10	22	22	36	41	27	9	343	p<0,001
		%	86,7	58,1	93,5	97,7	77,8	90,9	84,6	88	97,3	83,7	87,1	81,8	83,5	
	20-50/BBA	n	4	31	3	1	6	1	4	3	1	8	4	2	68	
		%	13,3	41,9	6,5	2,3	22,2	9,1	15,4	12	2,7	16,3	12,9	18,2	16,5	
LENFOSİT LOKALİZASYONU	peripapiller	n	30	55	46	44	27	11	26	25	37	49	31	11	392	p<0,001
		%	100	74,3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	95,4	
	yaygın	n	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	
		%	0	25,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4,6	
PNL	yok	n	29	65	38	37	24	7	25	25	37	49	26	0	362	p<0,001
		%	96,7	87,8	82,6	84,1	88,9	63,6	96,2	100	100	100	83,9	0	88,1	
	var	n	1	9	8	7	3	4	1	0	0	0	5	11	49	
		%	3,3	12,2	17,4	15,9	11,1	36,4	3,8	0	0	0	16,1	100	11,9	
TOPLAM		n	30	74	46	44	27	11	26	25	37	49	31	11	411	

Kısaltmalar: PNL: polimorf nüveli lökosit, BBA: Büyük büyütme alanı

Tablo 12. Histopatolojik parametrelerin tanı gruplarına göre dağılımları-devam.

HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER		Sayı (n), Oran (%)	BARRETT	EOE	REFLÜ GRUBU				FP	HS	KONTROL	NERD	Atrezi/TÖF	VİRAL	TOPLAM	p değeri
					ERDA	ERDB	ERDC	ERDD								
EOZİNOFİL	yok	n	22	0	38	39	19	6	26	23	37	45	13	11	279	p<0,001
		%	73,3	0	82,6	88,6	70,4	54,5	100	92	100	91,8	41,9	100	67,9	
	var	n	8	74	8	5	8	5	0	2	0	4	18	0	132	
		%	26,7	100	17,4	11,4	29,6	45,5	0	8	0	8,2	58,1	0	32,1	
EOZİNOFİL SAYISI/BBA	yok	n	22	0	38	39	19	6	26	23	37	45	13	11	279	p<0,001
		%	73,3	0	82,6	88,6	70,4	54,5	100	92	100	91,8	41,9	100	67,9	
	1-5/BBA	n	7	0	8	4	8	5	0	2	0	4	2	0	40	
		%	23,3	0	17,4	9,1	29,6	45,5	0	8	0	8,2	6,5	0	9,7	
	6-15/BBA	n	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	6	0	8	
		%	0	1,4	0	2,3	0	0	0	0	0	0	19,4	0	1,9	
	16-30/BBA	n	0	27	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	28	
		%	0	36,5	0	0	0	0	0	0	0	0	3,2	0	6,8	
	31-60/BBA	n	1	27	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	31	
		%	3,3	36,5	0	0	0	0	0	0	0	0	9,7	0	7,5	
	>60/BBA	n	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	25	
		%	0	25,7	0	0	0	0	0	0	0	0	19,4	0	6,1	
EOZİNOFİLİK MİKROABSE	yok	n	30	56	46	44	27	11	26	25	37	49	31	11	393	p<0,001
		%	100	75,7	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	95,6	
	var	n	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	
		%	0	24,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4,4	
TOPLAM		n	30	74	46	44	27	11	26	25	37	49	31	11	411	

Kısaltmalar: BBA: büyük büyütme alanı

Tablo 12. Histopatolojik parametrelerin tanı gruplarına göre dağılımı-devam.

HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER		Sayı (n), Oran (%)	BARRETT	EOE	REFLÜ GRUBU				FP	HS	KONTROL	NERD	Atrezi/ TÖF	VİRAL	TOPLAM	p değeri
					ERDA	ERDB	ERDC	ERDD								
LP'de FİBROZİS	yok	n	30	10	46	44	27	11	26	25	37	49	31	11	347	p<0,001
		%	100	15,4	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	86,3	
	var	n	0	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	55	
		%	0	84,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13,7	
LP'de EOZİNOFİL	yok	n	23	5	46	44	27	11	26	25	37	49	5	11	309	p<0,001
		%	76,7	7,7	100	100	100	100	100	100	100	100	16,1	100	76,9	
	var	n	7	60	0	0	0	0	0	0	0	0	26	0	93	
		%	23,3	92,3	0	0	0	0	0	0	0	0	83,9	0	23,1	
TOPLAM		n	30	65	46	44	27	11	26	25	37	49	31	11	402	
		%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

Kısaltmalar: LP: Lamina propria.

Tablo 12. Histopatolojik parametrelerin tanı gruplarına göre dağılımları-devam.

HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER		Sayı (n), Oran (%)	BARRETT	EOE	REFLÜ GRUBU				FP	HS	KONTROL	NERD	Atrezi/ TÖF	VİRAL	TOPLAM	p değeri
					ERDA	ERDB	ERDC	ERDD								
Papilla çevresi değişiklik	değişiklik yok	n	17	62	10	16	12	7	11	7	25	15	31	10	223	p<0,001
		%	56,7	83,8	21,7	36,4	44,4	63,6	42,3	28	67,6	30,6	100	90,9	54,3	
	ödem- vakuoler dejenerasyon	n	1	0	0	3	1	0	1	2	0	6	0	0	14	
		%	3,3	0	0	6,8	3,7	0	3,8	8	0	12,2	0	0	3,4	
	pembe epitel	n	12	12	36	24	14	4	9	16	9	27	0	1	164	
		%	40	16,2	78,3	54,5	51,9	36,4	34,6	64	24,3	55,1	0	9,1	39,9	
	Mikst	n	0	0	0	1	0	0	5	0	3	1	0	0	10	
		%	0	0	0	2,3	0	0	19,2	0	8,1	2	0	0	2,4	
Toplam Olgu Sayısı		n	30	74	46	44	27	11	26	25	37	49	31	11	411	

4.2 Histopatolojik Parametrelerin Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

Histopatolojik olarak değerlendirilen parametrelerin tanı gruplarına göre dağılımı Tablo 12’de verilmiştir. Tüm parametreler açısından birbirinden anlamlı farklılıklar gösteren gruplar mevcuttur. Aşağıda karşılaştırılmalı sonuçlar verilmiştir.

Erozyon ve ülserasyon: 411 olgunun yalnızca 36’sında (%8,8) saptanmıştır. Bu bulgu, büyük oranda epitel bütünlüğünün korunduğunu göstermektedir ancak tanı grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p < 0,001$)

Erozyon ve ülserasyon bulguları, en sık Viral (%100) ve ERDD (%27,3) gruplarında saptanmıştır. Bunları daha düşük oranlarla Atrezi/TÖF (%12,9) ve ERDA (%10,9) grupları takip etmiştir. Buna karşılık FP, HS, Kontrol, NERD ve Barrett gruplarında hiçbir olguda erozyon veya ülserasyon izlenmemiştir. Bu durum, söz konusu gruplarda mukozal hasarın sınırlı olduğunu göstermektedir. İstatistiksel analizler, erozyon/ülserasyonun hem varlığı hem de şiddeti açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğunu göstermiştir (Pearson ki-kare testi, $p < 0,001$).

Pozitif olguların büyük çoğunluğu hafif düzeyde erozyon ($n=26$; %6,3) gösterirken, ülserasyon yalnızca 10 olguda (%2,4) saptanmıştır. Erozyon en sık Viral (%72,7) ve ERDA (%10,9) gruplarında görülmüş; ülseratif lezyonlar ise Viral (%27,3) ve ERDD (%27,3) gruplarında öne çıkmıştır.

Bazal hücre hiperplazisi: Skuamöz epitelyal yanıtının önemli bir göstergesi olup çalışmamızda hem literatürde belirtilen eşik değeri aşp aşmamasına göre hem de dereceleme yöntemiyle incelenmiştir. Toplam 411 olgunun %56,4’ünde bazal hücre hiperplazisi saptanmıştır. Bu bulgu tanı grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir.

Bazal hücre hiperplazisi en sık: EoE (%100), ERDC (%88,9), ERDD (%81,8), ERDB (%79,5), ERDA (%65,2) gruplarında izlenmiştir. Buna karşılık; FP (%7,7), HS (%12) ve Kontrol (%2,7) gruplarında hiperplazi oranı oldukça düşüktür ($p < 0,001$).

Bu dağılım, reflü ve eozinofilik inflamasyonla ilişkili gruplarda mukozal bazal tabaka kalınlaşmasının daha sık olduğunu göstermektedir ($p < 0,001$). Birçok açıdan benzer

özellikler gösteren Atrezi/TÖF ve EoE arasında BHH oranı açısından bir fark olduğu görülmektedir ($p < 0,001$).

Bazal hücre hiperplazisinin derece açısından sınıflandırılması da anlamlı farklılıklar göstermektedir ($p < 0,001$). Toplamda %33,1 olguda hafif hiperplazi, %23,4 olguda ise belirgin hiperplazi saptanmıştır.

Belirgin bazal hiperplazi en sık EoE (%94,6), ERDD (%54,5), Atrezi/TÖF (%25,8), Viral (%18,2) ve ERDC (%14,8) gruplarında izlenmiştir. Hafif hiperplazi ise özellikle ERDB (%75), ERDC (%74,1), ERDA (%60,9), Barrett (%50) ve NERD (%36,7) gruplarında belirgindir.

FP, HS ve Kontrol gruplarında ise belirgin bazal hiperplazi saptanmamıştır. EoE grubundaki 74 olgunun 70'inde (%94,6) belirgin hiperplazi izlenmesi dikkati çekmiştir. Bu bulgular, reflü ve eozinofilik inflamasyonla ilişkili gruplarda bazal hiperplazinin hem daha sık hem de daha şiddetli olduğunu göstermektedir. İstatistiksel değerlendirme sonucu Pearson ki-kare testi ile $p < 0,001$ olarak saptanmıştır.

Papiller elongasyon: Toplam 411 olgunun 216'sindea (%52,6) papiller elongasyon mevcut olup dağılım gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p < 0,001$).

Papiller elongasyonun en sık görüldüğü tanı grupları sırasıyla; EoE (%98,6), ERDC (%85,2), ERDD (%81,8), ERDB (%77,3), ERDA (%58,7) ve Atrezi/TÖF (%58,1) olarak kaydedildi. Buna karşılık papiller elongasyon, FP ve Kontrol gruplarında hiç saptanmamış; HS grubunda %8 oranında bulunmuştur. Bu dağılım, papiller elongasyonun eozinofilik ve eroziv gruplarda belirgin, non-eroziv ve fonksiyonel gruplarda ise sınırlı olduğunu göstermektedir.

Elongasyon şiddetine göre yapılan değerlendirmede, olguların %27,7'sinde hafif, %24,8'inde belirgin düzeyde elongasyon saptanmıştır. Belirgin elongasyon en sık EoE (%94,6), ERDD (%63,6), Atrezi/TÖF (%35,5) ve Viral (%18,2) gruplarında görülmüştür. Hafif elongasyon ise daha çok ERDC (%77,8), ERDB (%72,7), ERDA (%45,7) ve NERD (%26,5) gruplarında izlenmiştir. Kontrol, FP ve HS gruplarında elongasyon ya hiç izlenmemiş ya da yalnızca hafif düzeyde kalmıştır. Bu sonuçlar elongasyon derecesinin tanı gruplarına

göre anlamlı şekilde farklılaştığını ve reflü/inflamasyon düzeyiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir ($p<0,001$).

İntersellüler aralık dilatasyonu (DİS): Mukozal permeabilite artışının histolojik göstergesi olarak çalışmamızda hem varlığına hem şiddetine ve hem de yaygınlığına göre analiz edilmiştir. Toplam 411 olgunun 184'ünde (%44,8) DİS mevcuttu. Bu bulgu gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0,001$).

DİS en sık EoE (%93,2), ERDD (%81,8), Viral (%81,8), ve ERDC (%74,1) gruplarında görülmüştür. Barrett (%50), ERDB (%40,9) grupları daha orta düzeyde sıklık gösterirken; Atrezi/TÖF (%9,7), HS (%16), NERD (%20,4), Kontrol (%21,6), ve FP (%30,8) gruplarında DİS oldukça nadirdir. ERDA grubunun %23,9'unda saptanan DİS, bu grubu daha çok NERD ile benzer konumlandırmaktadır.

DİS şiddetine göre yapılan göre sınıflamada olguların %36,7'sinde hafif, %8'inde belirgin düzeyde dilatasyon saptanmıştır. Belirgin DİS, en çok EoE (%35,1), Viral (%27,3) ve ERDD (%9,1) gruplarında; hafif DİS ise ERDC (%74,1), EoE (%58,1), Viral (%54,5), ERDB (%38,6), FP (%30,8) ve Barrett (%43,3) gruplarında izlenmiştir. Kontrol, FP, HS ve NERD gruplarında sadece hafif düzeyde DİS gözlenmiş, belirgin DİS saptanmamıştır. Atrezi/TÖF grubunda ise yalnızca 3 olguda (%9,7) hafif düzeyde DİS izlenmiş, belirgin DİS görülmemiştir.

DİS'in yaygınlık analizinde, ise 74 olguda (%18) yaygın, 110 olguda (%26,8) fokal, 227 olguda (%55,2) ise DİS negatif bulunmuştur. Yaygın DİS, en sık ERDD (%63,6), EoE (%56,8), Viral (%54,5) gruplarında; fokal DİS ise özellikle ERDC (%63), EoE (%36,5), Barrett (%40) ve ERDB (%31,8) gruplarında öne çıkmıştır. Kontrol ve FP gruplarında ise yaygın DİS saptanmamıştır. Bu sonuçlar, sadece DİS varlığının değil, şiddet ile yayılımının da tanı gruplarına göre anlamlı biçimde değiştiğini göstermektedir ($p<0,001$).

Konjesyon: Olguların %54,5'inde konjesyon saptanmış olup konjesyonun en sık izlendiği gruplar sırasıyla ERDA (%82,6), ERDB (%72,7), ERDC (%70,4) şeklindedir. Özellikle eroziv reflü gruplarında vasküler konjesyon belirgin olup, mukozal vasküler aktivasyonun bu grupta daha fazla olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde NERD (%67,3) ve Barrett (%53,3) gruplarında da orta düzeyde konjesyon izlenmiştir. İlgi çekici olarak HS grubunda (%72)

konjesyon sık izlenmektedir. Konjesyonun en az saptandığı gruplar ise Atrezi/TÖF (%16,1), Viral (%27,3), EoE (%37,8), Kontrol (%43,2) gruplarıdır. FP grubunda ise konjesyon oranı %42,3'tür. İstatistiksel analiz sonucunda, Pearson ki-kare testi ile $p<0,001$ anlamlı bulunmuştur.

Vazodilatasyon: Çalışmada papilla çapına göre karşılaştırmalı olarak değerlendirilen, lamina propria damarlarındaki genişlemeyi ifade etmektedir. Olgular, damar çapına göre vazodilatasyon yok, papilla çapına eşit veya daha küçük, papilla çapından büyük olarak üç grupta sınıflandırılmıştır.

Toplam 411 olgunun 322'sinde (%78,3) vazodilatasyon saptanmazken, %16,5'inde damarlar papilla çapına eşit veya daha küçük, %5,1'inde ise daha geniştir.

Papilla çapını aşan genişlikte vazodilatasyon en sık Viral (%18,2), NERD (%12,2) FP (%11,5), HS (%8) gruplarında gözlemlendi. Buna karşın, eşit ya da daha küçük çapta damar genişlemesi HS (%60), FP (%30,8), Kontrol (%35,1), NERD (%26,5) ve ERDA (%28,3) gruplarında öne çıktı.

Barrett, ERDC ve ERDD gruplarında ise hiç vazodilatasyon izlenmedi. Bu dağılım, vasküler genişlemenin bazı tanı gruplarında belirgin olduğunu, bazılarında ise tamamen yok sayılabileceğini göstermektedir. (Pearson Ki-kare, $p < 0,001$).

Lenfosit sayısı: Lenfositik infiltrasyon, Kontrol (%97,3), ERDA (%93,5), NERD (%83,7), FP (%84,6), Barrett (%86,7) ve Atrezi/TÖF (%87,1) gruplarında çoğu olgudaki gibi düşük düzeydeydi (toplam $n=343$, %83,5; ≤ 19 lenfosit/BBA).

Buna karşılık, artan lenfosit varlığı (20–50 lenfosit/BBA), özellikle EoE (%41,9) ve ERDC (%22,2) gruplarında izlendi. EoE'deki bu artış, karakteristik eozinofilik ve lenfositik infiltrasyonla uyumludur. ERDC grubunda da şiddetli reflüye bağlı mukozal hasarın lenfosit artışıyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Lenfosit lokalizasyonu: Olguların tamamına yakınında peripapiller dağılım göstermiştir. Yaygın lenfosit infiltrasyonu sadece EoE grubunda gözlenmiş olup, %25,7 oranıyla bu grup diğerlerinden ayrılmaktadır. Bu bulgu, EoE'nin hem hücre sayısı hem de dağılım paterni açısından özgün bir profil sunduğunu göstermektedir.

PNL infiltrasyonu: Olguların büyük çoğunluğunda izlenmemiştir (%88,1). Bu durum, “özofajit” olarak tanımlanan örneklerin çoğunda akut inflamasyon bulgusunun olmadığını göstermektedir. Özellikle Kontrol, NERD, HS gruplarında hiç PNL saptanmıştır.

Buna karşın, PNL varlığı en sık Viral (%100), ERDD (%36,4) gruplarında görülmüştür. Özellikle Viral gruptaki %100 PNL pozitifliği, akut viral enfeksiyonların ilginç bir şekilde epitelde belirgin nötrofilik reaksiyona neden olduğunu göstermektedir. EoE (%12,2) ve ERD alt gruplarında (%11,1- %36,4) ise inflamasyonun komponentlerinden biri olarak PNL varlığı zaman zaman eşlik etmektedir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Eozinofil değerlendirme: Eozinofiller hem var/yok düzeyinde hem de sayısal kategorilerle incelenmiştir.

Olguların %67,9'unda eozinofil saptanmamış olup, bu durum özellikle Kontrol (%100), FP (%100), HS (%92) ve NERD (%91,8) gruplarında belirgindir. Bu gruplar, noneroziv ya da inflamatuvar olmayan özellikleriyle öne çıkmaktadır ($p < 0,001$). Buna karşılık, **eozinofil pozitifliği en sık** EoE grubunda (%100) görülmüştür. Ayrıca ERDD (%45,5), ERDC (%29,6), Barrett (%26,7) ve Atrezi/TÖF (%58,1) gruplarında da anlamlı oranda eozinofil saptanmıştır. Özellikle Atrezi/TÖF grubunda, reflü ya da alerji dışı bir durumda yüksek eozinofil düzeylerinin gözlenmesi, mukozal bariyer bozukluğu veya sekonder inflamasyonla ilişkilendirilebilir.

Eozinofil sayısal dağılımı:

- **1–5/BBA düzeyindeki düşük eozinofili:** ERDD, ERDC, Barrett, NERD ve Atrezi/TÖF gruplarında yaygındır; bu bulgu, reflüye bağlı subklinik inflamasyonu düşündürmektedir.

- **Orta–yüksek düzey eozinofili (16–60/BBA):** Özellikle EoE ve Atrezi/TÖF gruplarında izlenmiştir.

- **>60/BBA yoğun eozinofili:** Sadece EoE (%25,7) ve Atrezi/TÖF (%19,4) gruplarında görülmüştür. Atrezi/TÖF grubundaki bu yükseklik, ayırıcı tanı açısından dikkat çekicidir.

Eozinofilik mikroabse: Yalnızca EoE grubunda (%24,3) saptanmıştır ve bu bulgu, EoE'ye özgü immün yanıtın ayırt edici bir göstergesidir. Atrezi/TÖF grubunda yüksek eozinofil sayısına rağmen mikroabse izlenmemesi, patofizyolojik farklılığı desteklemektedir ($p<0,001$).

LP'de fibrozis: Tanı grupları arasında LP'de fibrozis varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,001$). Dokuz biyopside ise lamina propria net olarak izlenmediği için fibrozis değerlendirilememiştir. Fibrozis, yalnızca **EoE** grubunda saptanmış (%84,6) olup, diğer tanı gruplarının hiçbirinde izlenmemiştir (%0). Bu durum, EoE'nin tanısallık ve ayırt edici histopatolojik özelliklerinden biri olan lamina propriadaki subepitelyal fibrozisin tanısallıkta ayrım gücünü doğrulamaktadır.

LP'de eozinofil: LP'de eozinofil varlığı 9 olguda LP yeterince izlenemediğinden değerlendirilememiş ancak değerlendirilebildiği vakalarda gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). EoE grubunda olguların %92,3'ünde LP'de eozinofil infiltrasyonu mevcuttur; bu bulgu, EoE'ye özgü derin mukozal inflamasyona işaret etmektedir. Benzer şekilde, Atrezi/TÖF grubunda da LP'de eozinofil birikimi yüksek oranda (%83,9) saptanmış; bu durum Atrezi/TÖF'te sekonder immün yanıt, mukozal hasar veya staza bağlı inflamasyon olasılıklarını düşündürmektedir.

Buna karşılık, Kontrol, tüm reflü alt grupları (ERDA, ERDB, ERDC, ERDD), FP, HS ve Viral gruplarda LP'de eozinofil saptanmamıştır. Bu durum, EoE ve Atrezi/TÖF gruplarını diğerlerinden histolojik olarak ayıran önemli bir özelliktir.

LP'de eozinofil varlığı EoE ve Atrezi/TÖF gruplarında izlenmekle birlikte LP'da fibrozis yalnızca EoE grubunda saptanmıştır.

Papilla çevresi epitel değişiklikleri: Olguların %54,3'ünde bu değişiklik gözlenmezken %3,4'ünde papilla çevresinde vakuoler dejenerasyon, %39,9'unda pembe epitel değişikliği ve %2,4'ünde mikst değişiklikler saptanmıştır.

Kontrol (%67,6), Viral (%90,9), EoE (%83,8) ve Atrezi/TÖF (%100) gruplarında papilla çevresi genellikle korunmuştur.

Buna karşın, reflü gruplarında ve Barrett olgularında, “pembe epitel” olarak tanımlanan, papilla çevresi genişlemiş ve renk tonu değişmiş epitel değişiklikleri sık izlenmiştir: ERDA (%78,3), ERDB (%54,5), ERDC (%51,9), ERDD (%36,4) ve Barrett (%40). Bu görünüm, reflüye bağlı kronik irritasyonu yansıtmaktadır.

EoE grubunda bu tür değişiklikler nadirdir (%16,2), bu da hastalığın daha çok intraepitelyal ve lamina propria düzeyinde inflamasyonla karakterize olduğunu göstermektedir. HS grubunda ise “pembe epitel” yüksek oranda (%64) izlenmiş olup, inflamasyonsuz yapısal değişikliklerin belirgin olduğu bir histolojik yanıtı düşündürmektedir.

Dejeneratif değişiklikler (ödem, vakuoler dejenerasyon) yalnızca %3,4 oranında (n=14), en sık NERD, HS ve ERDB gruplarında izlenmiştir. Mikst patern (birden fazla değişiklik) nadirdir (%2,4) ve en çok FP (%19,2) ve kontrol (%8,1) gruplarında gözlenmiştir.

Sonuç olarak, papilla çevresi değişiklikleri özellikle reflü spektrumundaki gruplarda sık olup, ERDA grubundaki yüksek oran (%78,3) dikkat çekicidir. HS grubundaki “pembe epitel”, inflamasyon olmaksızın gelişen yapısal değişikliklerin varlığını ortaya koyarken; EoE, Atrezi/TÖF ve Viral gruplarda bu bölge nispeten korunmuştur. Bu veriler, papilla çevresi morfolojisinin reflü varyantlarının ayırıcı tanısında yararlı olabileceğini göstermektedir.

4.3 Kombine Skorların Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

Tablo 13'te oluşturulan kombine skorların tanı grupları arasında ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile farklılıkları ortaya konmuş, Tablo 14'te ise post hoc karşılaştırmalar sonrası istatistiksel anlamlı sonuçlar verilmiştir.

Tablo 13. Oluşturulan kombine skorların tanı grupları arasında dağılımları.

KOMBİNE SKOR	Tanı Grubu	Ortanca skor	Minimum	Maksimum
EOS KOMBİNE SKOR	BARRETT	0	0	5
	EOE	5	3	8
	ERDA	0	0	1
	ERDB	0	0	2
	ERDC	0	0	1
	ERDD	0	0	1
	FP	0	0	0
	HS	0	0	1
	KONTROL	0	0	0
	NERD	0	0	1
	Atrezi/TÖF	3	0	6
	VİRAL	0	0	0
DENDRİTİK AĞ KOMBİNE SKOR	BARRETT	4	3	7
	EOE	5	3	8
	ERDA	4	3	8
	ERDB	4	3	7
	ERDC	4	0	6
	ERDD	4	0	7
	FP	5	3	7
	HS	5	3	7
	KONTROL	4	3	6
	NERD	4	3	7
	Atrezi/TÖF	6	3	8
	VİRAL	3	0	5
MUKOZA KOMBİNE SKOR	BARRETT	6,5	2	11
	EOE	14	4	21
	ERDA	7	2	15
	ERDB	7,5	2	18
	ERDC	10	3	15
	ERDD	14	2	18
	FP	2,5	2	11
	HS	4	2	11
	KONTROL	2	2	9
	NERD	4	2	14
	Atrezi/TÖF	7	2	17
	VİRAL	11	5	17

Kısaltmalar: EOS: eozinofil

Tablo 14. Tanı grupları ile kombine skorların karşılaştırmalı değerlendirilmesi.

KOMBİNE SKOR	Tanı Grupları	n	ort±SS	Ortanca [min-maks]	p-değeri	Post hoc karşılaştırmalar	
EOS KOMBİNE SKOR	BARRETT	30	0,6±1,1017	0 [0-5]	p<0,001	v-t: p<0,001	erda-t: p<0,001
	EOE	74	5,0541±1,1808	5 [3-8]		v-e: p<0,001	erda-e: p<0,001
	ERDA	46	0,1739±0,3832	0 [0-1]		f-t: p<0,001	erdc-t: p<0,001
	ERDB	44	0,1364±0,4087	0 [0-2]		f-e: p<0,001	erdc-e: p<0,001
	ERDC	27	0,2963±0,4653	0 [0-1]		k-t: p<0,001	b-t: p=0,001
	ERDD	11	0,4545±0,5222	0 [0-1]		k-e: p<0,001	b-e: p<0,001
	FP	26	0±0	0 [0-0]		h-t: p<0,001	erdd-e: p<0,001
	HS	25	0,08±0,2769	0 [0-1]		h-e: p<0,001	
	KONTROL	37	0±0	0 [0-0]		n-t: p<0,001	
	NERD	49	0,0816±0,2766	0 [0-1]		n-e: p<0,001	
	Atrezi/TÖF	31	2,7419±2,1904	3 [0-6]		erdb-t: p<0,001	
	VİRAL	11	0±0	0 [0-0]		erdb-e: p<0,001	
DENDRİTİK AĞ KOMBİNE SKOR	BARRETT	30	4,3333±0,9589	4 [3-7]	p<0,001	v-h: p=0,023	
	EOE	74	5,473±1,3161	5 [3-8]		v-f: p=0,008	
	ERDA	46	4,5±1,5166	4 [3-9]		v-t: p<0,001	
	ERDB	44	4,4773±0,8757	4 [3-7]		v-e: p<0,001	
	ERDC	27	4,3333±1,3301	4 [0-6]		k-h: p=0,026	
	ERDD	11	4±1,7889	4 [0-7]		k-f: p=0,005	
	FP	26	5,0385±1,0763	5 [3-7]		k-t: p<0,001	
	HS	25	4,92±1,0376	5 [3-7]		k-e: p<0,001	
	KONTROL	37	3,8378±0,9284	4 [3-6]		b-e: p=0,006	
	NERD	49	4,4898±1,2097	4 [3-7]		erda-e: p=0,002	
	Atrezi/TÖF	31	5,5484±1,6091	6 [3-8]		erdc-e: p=0,047	
	VİayıRAL	11	3,1818±1,2505	3 [0-5]		nerd-e: p=0,017	

Kısaltmalar: n: sayı, Ort±SS: Ortalama±standart sapma. Min: minimum. Maks: maksimum. Eos: Eozinofil b: Barrett, e: EoE, f: FP h: HS, k: Kontrol, n: NERD, t: Atrezi/TÖF v: Viral (HSV)

Tablo 14. Tanı grupları ile kombine skorların karşılaştırmalı değerlendirilmesi.

KOMBİNE SKOR	Tanı Grupları	n	ort±SS	Ortanca [min-maks]	Post hoc karşılaştırmalar (p değeri)	
MUKOZA KOMBİNE SKOR	BARRETT	30	6,4±2,6987	6,5 [2-11]	k-erda: p=0,006	h-v: p=0,004
	EOE	74	13,8919±2,3147	14 [4-21]	k-erdb: p<0,001	h-erdd: p=0,003
	ERDA	46	7,1739±3,6957	7 [2-15]	k-erdc: p<0,001	h-e: p<0,001
	ERDB	44	8,0682±3,3922	7,5 [2-18]	k-v: p<0,001	n-erdc: p=0,012
	ERDC	27	9,2222±3,0043	10 [3-15]	k-erdd: p<0,001	n-v: p=0,007
	ERDD	11	12,0909±5,4121	14 [2-18]	k-e: p<0,001	n-erdd: p=0,005
	FP	26	4,1538±2,7084	2,5 [2-11]	f-erdb: p=0,007	n-e: p<0,001
	HS	25	4,6±2,0616	4 [2-11]	f-erdc: p<0,001	b-e: p<0,001
	KONTROL	37	3,6757±2,0824	2 [2-9]	f-v: p<0,001	t-e: p<0,001
	NERD	49	5,4286±3,3665	4 [2-14]	f-erdd: p<0,001	erda-e: p<0,001
	Atrezi/TÖF	31	6,7742±4,177	7 [2-17]	f-e: p<0,001	erdb-e: p<0,001
	VİRAL	11	11,3636±3,8281	11 [5-17]	h-erdc: p=0,010	erdc-e: p=0,008

Kısaltmalar: n: sayı Ort±SS: Ortalama±standart sapma. Min: minimum. Maks: maksimum. Eos: Eozinofil. b: Barrett, e: EoE, f: FP h: HS, k: Kontrol, n: NERD, t: Atrezi/TÖF v: Viral (HSV)

4.3.1 Mukoza Kombine Skoru

Bu skor; mukozal değişikliklerin (DİS, papiller elongasyon, bazal hücre hiperplazisi, konjesyon, vazodilatasyon vb.) bütüncül değerlendirmesiyle oluşturulmuş olup histopatolojik aktivitenin mukozal düzeydeki yansımasını temsil eder.

En yüksek ortanca değerlere sahip gruplar:

- ☐ EoE: 14 (min-maks: 4-21)
- ☐ ERDD: 14 (min-maks: 2-18)
- ☐ ERDC: 10 (min-maks: 3-15)

Bu iki grup, reflü hastalığının ileri evresinde ve EoE’de inflamasyon, konjesyon, vazodilatasyon ve epitel değişiklikleri açısından belirgin mukozal hasarın göstergesidir.

Diğer yüksek ortanca değerlere sahip gruplar:

- ☐ Viral: 11 (minimum-maksimum: 5-17) → Viral enfeksiyonlarda mukozal değişiklikler dikkat çekici düzeydedir. Skorun geniş dağılım göstermesi, bazı olgularda ciddi mukozal bozulmalar olduğunu göstermektedir.
- ☐ Atrezi/TÖF: 7 (min-maks: 2- 17) → Atrezi/TÖF olgularında kronik iritasyon, reflüye sekonder değişiklikler ve cerrahi sonrası yeniden yapılanma nedeniyle heterojen fakat ortalamanın üzerinde bir mukozal skor profili izlenmiştir.
- ☐ ERDB: 7,5 ve ERDA: 7 → Reflü hastalığının erken ve orta evrelerinde de mukozal hasar belirgindir.

Düşük skorlu gruplar:

- ☐ Kontrol: 2 (min-maks: 2-9) ve HS: 4 (min-maksimum: 2-11) → Bu gruplarda mukozal yapılar genellikle korunmuştur.
- ☐ FP: 2,5 (min-maks: 2-11) → Fonksiyonel pirozis grubunda yapısal değişiklikler düşük düzeyde izlenmiştir.
- ☐ NERD: 4 (min-maks: 2-14) → Endoskopi negatif reflü hastalarında mukozal değişiklikler hafif düzeydedir.

“Mukoza kombine skoru” incelendiğinde, en yüksek ortanca değerler EoE ve ERDD gruplarında (ortanca:14) saptanmıştır. Bu durum, reflü hastalığının ileri evrelerinde mukozal

hasarın daha belirgin olduğunu ve epitelin yapısal bütünlüğünün ciddi şekilde bozulduğunu göstermektedir. Viral grubunda mukozal aktivite yüksek olup, bu grupta konjesyon, bazal hiperplazi ve DİS gibi bulgular baskındır. Kontrol, FP ve HS gruplarında ise mukozal skorlar düşük olup, yapısal bütünlük büyük ölçüde korunmuştur.

4.3.2 Eozinofil Kombine Skor

Bu skor, lamina propria ve epitel düzeyinde eozinofil varlığı, sayısı, yoğunluğu ve eozinofilik mikroabseleri kapsayan bileşik bir parametreyi temsil etmektedir. Tanı gruplarına göre dağılımda çarpıcı farklar izlenmiştir.

EoE grubunda ortalama 5 olup, minimum 3-maksimum 8 arasında değişmektedir. Bu bulgu, EoE tanısında eozinofilik infiltrasyonun hem şiddetli hem yaygın olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Atrezi/TÖF grubunda ortalama 3 olup, 0-6 arasında değişim göstermektedir. Bu durum, bazı Atrezi/TÖF olgularında EoE'ye benzer düzeyde eozinofilik inflamasyon bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, EoE'nin tanı kriterlerini desteklerken, Atrezi/TÖF grubunun da zaman zaman eozinofilik patern gösterebileceğini düşündürmektedir.

Diğer tüm gruplarda ortalama değer 0 olup, maksimum skorların da genellikle 1-2 arasında sınırlı kaldığı gözlenmiştir.

Kontrol, Viral ve FP gruplarında eozinofilik aktivite hiç saptanmamıştır.

4.3.3 Semikantitatif Değerlendirme-Dendritik Ağ Kombine Skor

Bu skor; dendritik hücre ve uzantılarının yoğunluğu (az/orta/yoğun), lokalizasyonu (yüzeyel/intermediyer/bazal), dallanma paterni (kalın/ince) gibi alt parametrelerin bileşkesi olarak oluşturulmuştur.

En yüksek ortalama değer Atrezi/TÖF grubunda 6 olup bu grupta maksimum skor 8'e ulaşmıştır. Bu, Atrezi/TÖF olgularında yoğun, kalın dallı ve yüzeyel yerleşimli dentritik uzanımların görüldüğünü düşündürmektedir.

EoE, FP ve HS gruplarında ortalama 5'tir.

Barrett, reflü alt grupları (ERDA–ERDD), NERD ve Kontrol gruplarında ortalama skor 4 ile sınırlıdır. Bu gruplarda da dendritik hücreler mevcut olmakla birlikte yoğunluk ve yüzeyellik derecesi daha düşüktür.

Viral grup, tüm gruplar içindeki en düşük ortalama değere 3 sahiptir ve bazı olgularda skor sıfırdır.

Bu sonuçlar, Atrezi/TÖF ve EoE olgularında dentritik ağın morfolojik olarak belirginleştiğini göstermektedir.

4.4 Tanı Gruplarına Göre Dendritik Hücre Dağılımı: Semikantitatif Değerlendirme Sonuçları

Dendritik hücrelere ilişkin semikantitatif değerlendirme hücre ve dendritik uzantıların lokalizasyonu, yoğunluğu ve dallanma paterni olmak üzere üç ayrı kategoride ele alınmıştır. Analiz sonuçları **Tablo 15 ve 16’da** verilmiştir.

Tablo 15. İmmünohistokimyasal inceleme ile semikantitatif değerlendirmede kullanılan parametrelerin tanı grupları içindeki yüzde dağılımları.

Parametre	Yerleşim	Sayı-Oran (n, %)	BARRETT	EOE	ERDA	ERDB	ERDC	ERDD	FP	HS	KONTROL	NERD	Atrezi/TÖF	VİRAL	Toplam	p
DENDRİTİK AĞIN UZANIMI-LOKALİZASYONU	yalnızca bazalde	n	3	5	17	3	3	2	2	2	18	13	2	6	76	p<0,001
		% parametre içinde	3,9	6,6	22,4	3,9	3,9	2,6	2,6	2,6	23,7	17,1	2,6	7,9	100	
		% alt grup içinde	10	6,7	37	6,8	11,5	20	7,7	8	48,6	26,5	6,5	60	18,6	
	intermediyer	n	26	46	27	38	23	7	23	21	19	36	22	4	292	p<0,001
		% parametre içinde	8,9	15,8	9,2	13	7,9	2,4	7,9	7,2	6,5	12,3	7,5	1,4	100	
		% alt grup içinde	86,7	62,2	58,7	86,4	88,5	70	88,5	84	51,4	73,5	71	40	71,6	
	süperfisyel	n	1	23	2	3	0	1	1	2	0	0	7	0	40	p<0,001
		% parametre içinde	2,5	57,5	5	7,5	0	2,5	2,5	5	0	0	17,5	0	100	
		% alt grup içinde	3,3	31,1	4,3	6,8	0	10	3,8	8	0	0	22,6	0	9,8	
Toplam		n	30	74	46	44	26	10	26	25	37	49	31	10	408	
		% parametre içinde	7,4	18,1	11,3	10,8	6,4	2,5	6,4	6,1	9,1	12	7,6	2,5	100	
		% alt grup içinde	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

Kısaltmalar: % parametre içinde: CD1a-S100 ile dendritik hücre uzanımına göre yüzde dağılım.

Tablo 15. İmmünohistokimyasal inceleme ile semikantitatif değerlendirmede kullanılan parametrelerin tanı grupları içindeki yüzde dağılımları-devam

Parametre	Yoğunluk	Sayı-Oran (n, %)	BARRETT	EOE	ERDA	ERDB	ERDC	ERDD	FP	HS	KONTROL	NERD	Atrezi/TÖF	VİRAL	Toplam	p
DENDRİTİK HÜCRELER-YOĞUNLUK	AZ	n	22	32	25	28	17	8	14	10	35	26	12	9	238	p<0,001
		% parametre içinde	9,2	13,4	10,5	11,8	7,1	3,4	5,9	4,2	14,7	10,9	5	3,8	100	
		% alt grup içinde	73,3	43,2	54,3	63,6	65,4	80	53,8	40	94,6	53,1	38,7	90	58,3	
	ORTA	n	7	33	18	16	9	1	10	14	2	20	9	1	140	p<0,001
		% parametre içinde	5	23,6	12,9	11,4	6,4	0,7	7,1	10	1,4	14,3	6,4	0,7	100	
		% alt grup içinde	23,3	44,6	39,1	36,4	34,6	10	38,5	56	5,4	40,8	29	10	34,3	
	YOĞUN	n	1	9	3	0	0	1	2	1	0	3	10	0	30	p<0,001
		% parametre içinde	3,3	30	10	0	0	3,3	6,7	3,3	0	10	33,3	0	100	
		% alt grup içinde	3,3	12,2	6,5	0	0	10	7,7	4	0	6,1	32,3	0	7,4	
Toplam		n	30	74	46	44	26	10	26	25	37	49	31	10	408	
		% parametre içinde	7,4	18,1	11,3	10,8	6,4	2,5	6,4	6,1	9,1	12	7,6	2,5	100	
		% alt grup içinde	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

Kısaltmalar: % parametre içinde: CD1a-S100 ile belirlenen yoğunluğa göre yüzde dağılım.

Tablo 15. İmmünohistokimyasal inceleme ile semikantitatif değerlendirmede kullanılan parametrelerin tanı grupları içindeki yüzde dağılımları-devam

Parametre	Dallanma paterni	Sayı-Oran (n, %)	BARRETT	EOE	ERDA	ERDB	ERDC	ERDD	FP	HS	KONTROL	NERD	Atrezi/TÖF	VİRAL	Toplam	p
DENDRİTİK DALLANMA PATERNİ	İNCE DALLI	n	27	34	33	39	19	9	12	18	27	38	17	10	283	p<0,001
		% parametre içinde	9,5	12	11,7	13,8	6,7	3,2	4,2	6,4	9,5	13,4	6	3,5	100	
		% alt grup içinde	90	45,9	71,7	88,6	73,1	90	46,2	72	73	77,6	54,8	100	69,4	
	KALIN DALLI	n	3	40	13	5	7	1	14	7	10	11	14	0	125	p<0,001
		% parametre içinde	2,4	32	10,4	4	5,6	0,8	11,2	5,6	8	8,8	11,2	0	100	
		% alt grup içinde	10	54,1	28,3	11,4	26,9	10	53,8	28	27	22,4	45,2	0	30,6	
Toplam		n	30	74	46	44	26	10	26	25	37	49	31	10	408	
		% parametre içinde	7,4	18,1	11,3	10,8	6,4	2,5	6,4	6,1	9,1	12	7,6	2,5	100	
		% alt grup içinde	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

Kısaltmalar: % parametre içinde: CD1a-S100 ile dallanma paternine göre yüzde dağılım.

Tablo 16. Tanı gruplarına göre immünohistokimyasal inceleme ile semikantitatif olarak değerlendirilen dendritik ağ parametrelerinin dağılımı.

Tanı Grubu	Sayı (n), Oran (%)	DALLANMA PATERNİ			p değeri	LOKALİZASYON				p değeri	YOĞUNLUK				p değeri	Toplam
		boyanma yok	ince dallı	kalın dallı		boyanma yok	bazalde	intermediyer	süperfisyal		boyanma yok	az	orta	yoğun		
BARRETT	n	0	27	3	p<0,001	0	3	26	1	p<0,001	0	22	7	1	p<0,001	30
	% alt grup içinde	0	90	10		0	10	86,7	3,3		0	73,3	23,3	3,3		100
	% parametre içinde*	0	9,5	2,4		0	3,9	8,9	2,5		0	9,2	5	3,3		7,3
EoE	n	0	34	40	p<0,001	0	5	46	23	p<0,001	0	32	33	9	p<0,001	74
	% alt grup içinde	0	45,9	54,1		0	6,8	62,2	31,1		0	43,2	44,6	12,2		100
	% parametre içinde*	0	12	32		0	6,6	15,8	57,5		0	13,4	23,6	30		18
ERDA	n	0	33	13	p<0,001	0	17	27	2	p<0,001	0	25	18	3	p<0,001	46
	% alt grup içinde	0	71,7	28,3		0	37	58,7	4,3		0	54,3	39,1	6,5		100
	% parametre içinde*	0	11,7	10,4		0	22,4	9,2	5		0	10,5	12,9	10		11,2
ERDB	n	0	39	5	p<0,001	0	3	38	3	p<0,001	0	28	16	0	p<0,001	44
	% alt grup içinde	0	88,6	11,4		0	6,8	86,4	6,8		0	63,6	36,4	0		100
	% parametre içinde*	0	13,8	4		0	3,9	13	7,5		0	11,8	11,4	0		10,7
TOPLAM	n	3	283	125		3	76	292	40		3	238	140	30		411
	% alt grup içinde	0,7	68,9	30,4		0,7	18,5	71	9,7		0,7	57,9	34,1	7,3		100
	% parametre içinde*	100	100	100		100	100	100	100		100	100	100	100		100

Kısaltmalar: % parametre içinde:CD1a-S100 ile semikantitatif değerlendirilmiş dallanma paterni,yoğunluk, lokalizasyon parametresi içinde.

Tablo 16. Tanı gruplarına göre immünohistokimyasal inceleme ile semikantitatif olarak değerlendirilen dendritik ağ parametrelerinin dağılımı-devam

		DALLANMA PATERNİ			p değeri	LOKALİZASYON				p değeri	YOĞUNLUK				p değeri	Toplam
Tanı Grubu	Sayı (n), Oran (%)	boyanma yok	ince dallı	kalın dallı		boyanma yok	bazalde	intermediyer	süperfisyal		boyanma yok	az	orta	yoğun		
ERDC	n	1	19	7	p<0,001	1	3	23	0	p<0,001	1	17	9	0	p<0,001	27
	% alt grup içinde	3,7	70,4	25,9		3,7	11,1	85,2	0		3,7	63	33,3	0		100
	% parametre içinde*	33,3	6,7	5,6		33,3	3,9	7,9	0		33,3	7,1	6,4	0		6,6
ERDD	n	1	9	1	p<0,001	1	2	7	1	p<0,001	1	8	1	1	p<0,001	11
	% alt grup içinde	9,1	81,8	9,1		9,1	18,2	63,6	9,1		9,1	72,7	9,1	9,1		100
	% parametre içinde*	33,3	3,2	0,8		33,3	2,6	2,4	2,5		33,3	3,4	0,7	3,3		2,7
FP	n	0	12	14	p<0,001	0	2	23	1	p<0,001	0	14	10	2	p<0,001	26
	% alt grup içinde	0	46,2	53,8		0	7,7	88,5	3,8		0	53,8	38,5	7,7		100
	% parametre içinde*	0	4,2	11,2		0	2,6	7,9	2,5		0	5,9	7,1	6,7		6,3
HS	n	0	18	7	p<0,001	0	2	21	2	p<0,001	0	10	14	1	p<0,001	25
	% alt grup içinde	0	72	28		0	8	84	8		0	40	56	4		100
	% parametre içinde*	0	6,4	5,6		0	2,6	7,2	5		0	4,2	10	3,3		6,1
TOPLAM	n	3	283	125		3	76	292	40		3	238	140	30		411
	% alt grup içinde	0,7	68,9	30,4		0,7	18,5	71	9,7		0,7	57,9	34,1	7,3		100
	% parametre içinde*	100	100	100		100	100	100	100		100	100	100	100		100

Kısaltmalar: % parametre içinde:CD1a-S100 ile semikantitatif değerlendirilmiş dallanma paterni,yoğunluk, lokalizasyon parametresi içinde.

Tablo 16. Tanı gruplarına göre immünohistokimyasal inceleme ile semikantitatif olarak değerlendirilen dendritik ağ parametrelerinin dağılımı-devam.

Tanı Grubu	Sayı (n), Oran (%)	DALLANMA PATERNİ			p değeri	LOKALİZASYON				p değeri	YOĞUNLUK				p değeri	Toplam
		boyanma yok	ince dallı	kalın dallı		boyanma yok	bazalde	intermediyer	süperfisyal		boyanma yok	az	orta	yoğun		
KONTROL	n	0	27	10	p<0,001	0	18	19	0	p<0,001	0	35	2	0	p<0,001	37
	% alt grup içinde	0	73	27		0	48,6	51,4	0		0	94,6	5,4	0		100
	% parametre içinde*	0	9,5	8		0	23,7	6,5	0		0	14,7	1,4	0		9
NERD	n	0	38	11	p<0,001	0	13	36	0	p<0,001	0	26	20	3	p<0,001	49
	% alt grup içinde	0	77,6	22,4		0	26,5	73,5	0		0	53,1	40,8	6,1		100
	% parametre içinde*	0	13,4	8,8		0	17,1	12,3	0		0	10,9	14,3	10		11,9
Atrezi/ TÖF	n	0	17	14	p<0,001	0	2	22	7	p<0,001	0	12	9	10	p<0,001	31
	% alt grup içinde	0	54,8	45,2		0	6,5	71	22,6		0	38,7	29	32,3		100
	% parametre içinde*	0	6	11,2		0	2,6	7,5	17,5		0	5	6,4	33,3		7,5
VİRAL	n	1	10	0	p<0,001	1	6	4	0	p<0,001	1	9	1	0	p<0,001	11
	% alt grup içinde	9,1	90,9	0		9,1	54,5	36,4	0		9,1	81,8	9,1	0		100
	% parametre içinde*	33,3	3,5	0		33,3	7,9	1,4	0		33,3	3,8	0,7	0		2,7
TOPLAM	n	3	283	125		3	76	292	40		3	238	140	30		411
	% alt grup içinde	0,7	68,9	30,4		0,7	18,5	71	9,7		0,7	57,9	34,1	7,3		100
	% parametre içinde*	100	100	100		100	100	100	100		100	100	100	100		100

Kısaltmalar: % parametre içinde:CD1a-S100 ile semikantitatif değerlendirilmiş dallanma paterni,yoğunluk, lokalizasyon parametresi içinde.

4.4.1 Dendritik Uzanımların Lokalizasyonu- Semikantitatif Bulgular

Epiteldeki uzanımları (lokalizasyonu) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

En sık görülen lokalizasyon **intermediyer** düzey olup, tüm olguların %71,6'sında gözlenmiştir. Reflü alt grupları (ERDA %58,7; ERDB %86,4; ERDC %88,5; ERDD %70), NERD (%73,5), Barrett (%86,7) olgularında bu paterne sıklıkla rastlanmıştır. FP (%88,5), HS (%84) ve Atrezi/TÖF (%71) gruplarında da intermediyer uzanım öne çıkmaktadır. Kontrol grubunda ise intermediyer lokalizasyon %51,4 ile daha az sıklıkla izlenmiştir.

Bazal yerleşimi, toplamda %18,6 oranında saptanmış olup, bu patern en çok Kontrol grubunda (%48,6) ve Viral grupta (%60) izlenmiştir.

Superfisyel tabakaya uzanım en dikkat çekici şekilde EoE grubunda (%31,1) izlenmiş olup Atrezi/TÖF grubunda bu patern %22,6 oranında gözlenmiştir. Kontrol grubunda hiçbir olguda izlenmemiştir.

4.4.2 Dendritik Hücre Ağının Yoğunluğu- Semikantitatif Bulgular

Yoğunluk açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Az olarak kategorize edilen en düşük dendritik ağ yoğunluğu, toplam olguların %58,3'ünde saptanmış olup en yüksek oran kontrol grubunda (%94,6) ve Viral gruplarında (%90) izlenmiştir. Ayrıca Barrett (%73,3), ERDA (%54,3), ERDC (%65,4), ERDD (%80) gibi reflü gruplarında da bu düzeyde yoğunluk baskındır.

Orta yoğunlukta dendritik hücre ağı %34,3 oranla özellikle HS (%56), EoE (%44,6), NERD (%40,8) ve FP (%38,5) gruplarında saptanmıştır. Bu durum, özellikle HS grubunda aktivite artışının varlığına işaret edebilir.

Yüksek yoğunlukta dendritik hücre ağı, en sık Atrezi/TÖF (%32,3) ve EoE (%12,2) gruplarında görülmüştür. Atrezi/TÖF grubunda grup içi dağılım daha heterojendir (az-orta-yoğun dendritik ağ dağılımı sırasıyla (%38, %29,4 ve %32,3'tür). Bu grubun sayıca az olması ve hem TÖF içeren atrezi hem de TÖF'süz atrezili olguları içeriyor oluşu değerlendirmeyi

kısıtlamaktadır; ancak yoğunluğun arttığı olguların kontrol ve reflü gruplarına göre hem EoE hem de Atrezi/TÖF gruplarında daha fazla görülmesi etiyolojide asit maruziyetinin rolünün kısıtlı olduğunu düşündürmektedir.

4.4.3 Dendritik Uzanımların Dallanma Paterni- Semikantitatif Bulgular

Dallanma paterni de gruplar arası anlamlı farklılıklar göstermektedir ($p<0,001$).

İnce dallı patern, toplam olguların %69,4'ünde gözlenmiş olup en sık Viral (%100), Barrett ve ERDD (%90), ERDB (%88,6), ERDC (%73,1), NERD (%77,6), HS (%72) gruplarında saptanmıştır.

Kalın dallı patern ise; EoE grubunda (%54,1) en sık izlenmiş olup ardından Atrezi/TÖF (%45,2), FP (%53,8) grupları gelmektedir. Fonksiyonel pirozis (FP) grubunda kalın dallanma paterninin yüksek oranda saptanmış olması (%53,8), bu hastalarda nöroimmün yeniden şekillenmeye işaret eden bir bulgu olabilir.

4.5 Tanı Gruplarına Göre Dendritik Ağın Özelliklerinin Gözden Geçirilmesi

Olguların %57,9'unda “az” düzeyde, %34,1'ünde “orta” düzeyde, %7,3 'ünde ise “yoğun” bir boyanma gözlenmiştir. Hiç boyanma gözlenmeyen olgu sayısı yalnızca 3'tür (%0,7),

İHK ile yarı kantitatif olarak değerlendirilen tüm parametreler ve tanı grupları arasındaki dağılımlar detaylı şekilde Tablo 15 ve 16'da verilmiştir.

Kontrol grubunda (n=37), dendritik ağ yoğunluğu az, dallanma ince yapıda ve lokalizasyonu bazal-intermediyer tabaka olarak izlendi.

Fonksiyonel pirozis (FP) grubunda (n=26), dendritik ağ yoğunluğu az, dallanma ağırlıkla kalın daha az oranda ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda intermediyer alanda yoğunlaşmıştı.

Dendritik ağ olguların %46,2'sinde (12 olgu) ince dallıydı; geri kalan 14 olguda (%53,8) kalın dallanma görüldü. Lokalizasyon dağılımı intermediyer tabakada %88,5 (23 olgu), bazalde %7,7 (2 olgu) ve yüzeysel olarak da %3,8 (1 olgu) şeklindeydi. Yoğunluk açısından %38,5 (10 olgu) orta, %53,8 (14 olgu) az; yoğun sınıfta %7,7 (2 olgu) olgu yer aldı.

FP grubunda yoğunluk az olmakla birlikte kalın dallanma paterninin belirgin olması dikkat çekici idi.

Reflü hipersensitivitesi (HS) grubunda (n=25), dendritik ağ yoğunluğu orta-az, dallanma - ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda intermediyer alanda yoğunlaşmıştı.

Dendritik ağ olguların %72'sinde (18 olgu) ince dallı, %28'i (7 olgu) kalın dallıydı. Lokalizasyon olguların %84'ünde (21 olgu) intermediyer, %8'inde (2 olgu) yüzeyel dağılım varken, %8'inde (2 olgu) bazal yerleşim olarak saptandı. Yoğunluk ise %56 (14 olgu) orta, %40 (10 olgu) az ve %4 (1 olgu) yoğun olacak şekilde dağılmıştır.

HS grubunda kontrol grubuna göre artmış dendritik hücre ağının varlığı semptomların artmış nöroimmün aktivite ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Dallanma paterni açısından fonksiyonel özofagus hastalıkları grubunda sınıflanan FP ile farklılık göstermiş olması dikkati çekmiştir.

Non-eroziv reflü hastalığı (NERD) grubunda (n=49), dendritik ağ yoğunluğu az-orta, dallanma ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda intermediyer alanda yoğunlaşmıştı.

Dendritik ağ olguların %77,6'sında (38 olgu) ince dallı ve %22,4'ünde (11 olgu) kalın dallı idi. Lokalizasyon %73,5 (36 olgu) intermediyer, %26,5 (13 olgu) bazal şeklindeydi. Süperfisyel tabakaya ulaşmış uzanım hiç görülmedi. Yoğunluk açısından olguların %40,8'i (20 olgu) orta, %53,1'i (26 olgu) az ve %6,1'i (3 olgu) yoğundu.

Bu grup, yüzeyel yerleşimin izlenmediği ancak intermediyer ve bazal yerleşimin birlikte görülebildiği bir profil sergilemektedir. Ayrıca yoğunluk açısından az-orta yoğunlukta bulunmuş ve ince dallanma paterninin daha ön planda olduğu dikkati çekmiştir. Bulgular HS olgularına benzemektedir.

ERDA grubunda (n=46) dendritik ağ yoğunluğu az-orta, dallanma ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda bazal-intermediyer alanda yoğunlaşmıştı.

Dendritik ağ olguların %71,7'sinde (33 olgu) ince dallı ve %28,3 oranında (13 olgu) kalın dallıydı. Lokalizasyon %58,7 (27 olgu) intermediyer, %4,3 (2 olgu) yüzeyel ve %37 (17

olgu) bazal şeklindeydi. Yoğunluk dağılımı ise %39,1 (18 olgu) orta, %54,3 (25 olgu) az ve %6,5 (3 olgu) yoğun olarak kaydedildi.

ERDB grubunda (n=44) dendritik ağ yoğunluğu az-orta, dallanma ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda intermediyer alanda yoğunlaşmıştı.

Dendritik ağ olguların %88,6'sında (39 olgu) ince dallı ve %11,4'ünde (5 olgu) kalın dallıydı. Lokalizasyon açısından %86,4 (38 olgu) intermediyer ve %6,8 (3 olguda) yüzeyel yerleşimli izlendi; bazal yerleşim benzer şekilde %6,8 (3 olgu) idi. Ayrıca yoğunluk değerlendirmesinde hiç yoğun olgu bulunmazken, %36,4 (16 olgu) orta ve %63,6 (28 olgu) az olarak saptandı. Bu oranlarla birlikte, ERDB grubu yoğun dentritik ağın izlenmediği gruplardan biri olmuştur.

ERDC grubunda (n=27) dendritik ağ yoğunluğu az-orta, dallanma ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda intermediyer alanda yoğunlaşmıştı.

Dendritik ağ olguların %70,4'ünde (19 olgu) ince dallı ve %25,9'u (7 olgu) kalın dallıydı. Lokalizasyon açısından %85,2 (23 olgu) intermediyer ve %11,1 (3 olgu) bazalde yerleşim izlendi; bu grupta da süperfisyele uzanım görülmedi. Ayrıca yoğunluk değerlendirmesinde hiç yoğun olgu bulunmazken, %33,3 (9 olgu) orta ve %63 (17 olgu) az olarak saptandı. ERDC grubu yüzeyel yerleşimin ve yoğun görünümün izlenmediği gruplardan biri olmuştur. ERDB grubu ile benzerlik göstermesi dikkat çekicidir.

ERDD grubunda (n=11) dendritik ağ yoğunluğu az, dallanma ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda intermediyer alanda yoğunlaşmıştı.

Dendritik ağ olguların %81,8'inde (9 olgu) ince dallı ve %9,1'i (1 olgu) kalın dallıydı. Lokalizasyon açısından %63,6 (7 olgu) intermediyer ve %18,2 (2 olgu) bazalde yerleşim izlendi; bu grupta %9,1 (1 olgu) yüzeyel yerleşim izlendi. Ayrıca yoğunluk değerlendirmesinde, %9,1 (1 olgu) orta %9,1 (1 olgu) yoğun ve %72,7 (8 olgu) az olarak saptandı.

Barrett özofagus grubunda (n=30), dendritik ağ yoğunluğu az, dallanma ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda intermediyer alanda yoğunlaşmıştı.

Dendritik ağ olguların %90'ında (27 olgu) ince dallı yapıdaydı; yalnızca 3 olguda (%10) kalın dallanma görüldü. Olguların %86,7'si (26 olgu) intermediyer tabakada, %10'u (3 olgu) bazalde, %3,3'ü (1 olgu) ise yüzeysel yerleşimliydi. Yoğunluk açısından bakıldığında, %73,3'ü (22 olgu) az, %23,3'ü (7 olgu) az ve yalnızca %3,3'ü (1 olgu) yoğun sınıftaydı. Barrett grubunun dağılım paterni olarak ERDD'ye benzediği dikkati çekti.

Eozinofilik özofajit (EoE) grubunda (n=74), dendritik ağ yoğunluğu az-orta, dallanma hem kalın hem ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda intermediyer alanda yoğunlaşmıştı ancak yoğunluğun arttığı ve süperfisyel tabakaya uzanan olgular da dikkati çekti.

Dendritik ağ olguların %45,9'unda (34 olgu) ince dallı, %54,1'i (40 olgu) kalın dallıydı. Lokalizasyon açısından bakıldığında, olguların %62,2'sinde (46 olgu) intermediyer, %31,1'inde (23 olgu) yüzeysel ve %6,8'inde (5 olgu) bazal yerleşim izlendi. Yoğunluk değerlendirmesinde ise %44,6 (33 olgu) orta, %43,2 (32 olgu) az, %12,2 (9 olgu) yoğun sınıftaydı.

EoE grubu, intermediyer ve yüzeysel yerleşimin ve ek olarak kalın dallanma paterninin sık görüldüğü gruplardan biri idi. Bu durum luminal antijenlerle indüklenen mukozal inflamasyonun etkisini düşündürmektedir.

Atrezi/TÖF grubunda (n=31), dendritik ağ yoğunluğu değişken, dallanma hem kalın hem ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda intermediyer alanda yoğunlaşmıştı

Olguların 17'sinde (%54,8) ince dallanma paterni görüldü. Kalın dallanma bu grupta %45,2 (n=14) ile azımsanmayacak oranlarda izlendi. Lokalizasyon %71 (n=22) intermediyer ve %6,5 (n=2) bazal, yüzeysel yerleşim ise %22,6 (n=7) saptandı. Yoğunluk dağılımı %38,7 (n=12) az, %29 (n=9) orta düzeydeydi; yoğun düzey %32,3 (n=10) ile dikkati çekmekteydi.

Bu grup, yüzeysel uzanımının olması ve orta-yüksek yoğunluk profili ile EoE'ye benzer özellikler göstermektedir.

Viral (HSV özofajiti) grubunda (n=11), dendritik ağ yoğunluğu orta-az, dallanma ince yapıda ve lokalizasyonu büyük oranda bazal alanda yoğunlaşmıştı.

Bir olguda (%9,1) hiç boyanma saptanmamıştır. Bu grupta olguların %90,9'u (10 olgu) ince dallı iken kalın dal paterni izlenmemiştir. Lokalizasyon %36,4 (4 olgu) intermediyer ve %54,5 (6 olgu) bazal düzeydeydi. Yoğunluk açısından yoğun kategorisinde olgu bulunmazken, %9,1 (1 olgu) orta, %81,8 (9 olgu) az olarak izlendi.

HSV özofajiti çalışmamızda en az yoğunluk, en belirgin bazal yerleşim ve sadece ince dallanma paterni ile öne çıkan gruplardan biridir.

Bu çalışma, dendritik ağın morfolojik ve dağılımsal özelliklerinin tanı gruplarına göre anlamlı şekilde farklılaştığını ortaya koymaktadır. Kontrol grubunda düşük yoğunluk, ince dallanma ve intermediyer-bazal yerleşim belirgin olup EoE gibi inflamatuvar gruplarda yüzeyel yerleşim, kalın dallanma ve yüksek yoğunluk öne çıkmaktadır.

Özellikle HS ve FP gibi fonksiyonel bozukluklarla seyreden gruplarda, HS'deki kontrole göre daha belirgin orta yoğunlukta dendritik ağ, ince dallanma ve FP'deki kalın dallanma paterni dikkate değerdir.

Barrett ve ERD alt gruplarında ise daha değişken bir dağılım görülmüştür. Bu bulgular, her bir klinik alt tipte gözlenen semptomların şiddeti ve duyarlılığının, nöroimmün sistemden etkilenebileceğini gösterir niteliktedir.

4.6 Semikantitatif Kategoriler ile Morfometrik (Kantitatif) Verilerin Karşılaştırılması

Semikantitatif değerlendirmenin doğruluğunun teyidi amacıyla çalışmanın ikinci basamağında değerlendirilen dendritik hücre yoğunluklarının morfometrik ölçümlerle karşılaştırması yapılmıştır. Kantitatif analiz için QuPath ve Fiji/ImageJ yazılımları kullanılmıştır.

Tablo16'da Dendritik hücre yoğunluğu ve tanı grupları arasındaki dağılım izlenmektedir.

Bu çalışmada, S100 ve CD1a immünohistokimyasal boyamaları kullanılarak epitel düzeyindeki dendritik ağın yoğunluğu “yok”, “az”, “orta” ve “yoğun” olmak üzere dört kategoride sınıflandırılmış ve 411 olgu üzerinden tanı gruplarına göre dağılımı değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler gruplar içinde ve dendritik hücre yoğunluğu kategorileri içinde ayrı ayrı yüzdeleştirilmiş ve Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

- ☐ Tüm olguların %57,9’unda dendritik hücre yoğunluğu “az” düzeyde saptanmıştır.
- ☐ “Orta” yoğunluk %34,1 oranındadır.
- ☐ “Yoğun” dendritik ağ yoğunluğu ise %7,3 ile daha az gözlenmiştir.
- ☐ Dendritik hücre boyanması hiç olmayan olgu sayısı yalnızca 3’tür (%0,7), bu da dendritik hücrelerin epitel içinde genellikle bir düzeyde var olduğunu göstermektedir.

Barrett grubunda olguların %73,3’ünde “az”, %23,3’ünde “orta”, %3,3’ünde “yoğun” dendritik hücre yoğunluğu saptanmıştır. Bu grup nispeten dengeli, fakat yüksek yoğunluk sınırlı kalmıştır.

EoE grubunda dikkat çekici şekilde dendritik hücre yoğunluğu daha yüksek seviyelerde izlenmiştir:

- ❖ “Orta” düzey %44,6,
- ❖ “Yoğun” düzey %12,2 olup tüm gruplar içinde en yüksek ikinci yoğunluk oranıdır.

Bu durum, eozinofilik özofajitin yalnızca inflamatuvar değil, aynı zamanda nöroimmün bileşenler içerdiğini düşündürmektedir.

Atrezi/TÖF grubunda %32,3 oranında “yoğun” dendritik hücre yoğunluğu izlenmiştir. Bu, tüm tanı grupları içinde en yüksek “yoğun” dendritik hücre varlığına işaret etmektedir. Olguların yalnızca %29’u “orta”, %38,7’si “az” düzeydedir.

FP grubunda olguların %38,5’i “orta”, %7,7’si “yoğun” yoğunluk göstermektedir.

HS grubunda ise %56 oranında “orta”, %4 oranında “yoğun” dendritik hücre yoğunluğu izlenmiştir. Bu grup da nöroimmün aktivite açısından orta düzeyde bir artış göstermektedir. FP grubunda da benzer şekilde reflüye sekonder doku hasarı olmamasına rağmen, belirgin dendritik hücresel dağılım viseral hipersensitivite ile ilişkili olabilir.

NERD grubunda %40,8 “orta”, %6,1 “yoğun” yoğunluk saptanmıştır. Endoskopik olarak normal mukoza yapısına rağmen bu düzeyde dendritik hücre varlığı, mikroskopik düzeyde immün aktivite varlığını düşündürmektedir.

Tanı Gruplarına Göre Dağılım – Kategori İçi Yüzdelere:

“Yoğun” dendritik hücre yoğunluğuna sahip 30 olgunun %33,3’ü Atrezi/TÖF grubundadır.

EoE, HS, FP ve NERD grupları da “yoğun” dendritik hücre yoğunluğu göztermektedir. (toplamın sırasıyla %30, %3,3, %6,7 ve %10’u).

“Az” yoğunluk kategorisinde en fazla temsil edilen grup Kontrol grubudur (%14,7). Bu durum, fizyolojik sınırlarda kalan dendritik hücre varlığının bu grupta en yüksek oranda bulunduğunu gösterir.

Epitel düzeyinde dendritik hücre yoğunluğu ile tanı grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

EoE ve Atrezi/TÖF gruplarında daha yüksek yoğunlukta dendritik hücreler izlenirken, Kontrol, Viral ve bazı reflü alt gruplarında daha düşük yoğunluklar gözlenmiştir. Bu bulgu, dendritik hücreler hiperplazi ya da nöroplastik değişimlerin bazı hastalık gruplarında belirginleştiğini ve bu yapıların hastalık fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 17. Semikantitatif kategorilerin morfometrik-kantitatif ölçüm verileri ile karşılaştırılması.

Tanı Grubu	Semikantitatif D.	Kantitatif Ölçüm	Ortalama	Ortanca	Min.	Maks.
BARRETT	AZ	YUZDEAreaORT	0,68103	0,517	0,08784	2,61653
	ORTA		2,42442	2,23171	1,40306	3,54565
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,96941	0,75607	0,12338	3,1199
	ORTA		2,84362	2,65829	1,70051	4,51215
EoE	AZ	YUZDEAreaORT	0,55689	0,44657	0,00353	1,60308
	ORTA		1,67365	1,53107	0,47436	4,81922
	YOĞUN		2,53088	1,88258	0,25193	6,20386
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,78808	0,55937	0,00625	2,43415
	ORTA		2,06404	1,82473	0,5261	5,15285
	YOĞUN		3,60223	2,96832	0,42243	10,70954
ERDA	AZ	YUZDEAreaORT	0,36952	0,36535	0,07019	0,88979
	ORTA		0,97353	0,83948	0,4683	1,67582
	YOĞUN		1,56038	1,51511	1,00268	2,16334
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,54086	0,45718	0,11384	1,33955
	ORTA		1,29954	1,25202	0,63123	1,98552
	YOĞUN		2,01555	1,79053	1,21322	3,0429
ERDB	AZ	YUZDEAreaORT	0,38221	0,33541	0,04633	0,94675
	ORTA		1,12303	1,15842	0,54385	1,68773
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,52653	0,47498	0,07285	1,63447
	ORTA		1,49741	1,53865	0,62839	2,32702
ERDC	AZ	YUZDEAreaORT	0,4785	0,44129	0,05764	0,94556
	ORTA		1,6944	1,47849	0,80859	2,77817
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,61729	0,57699	0,09457	1,47339
	ORTA		1,9875	1,85042	0,92075	3,16694
ERDD	AZ	YUZDEAreaORT	0,56583	0,46742	0,13935	1,81217
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,74951	0,57218	0,20441	2,37151
FP	AZ	YUZDEAreaORT	0,62115	0,55259	0,20581	2,01804
	ORTA		1,74228	1,56556	0,35623	3,13095
	YOĞUN		3,17775	3,17775	1,66123	4,69427
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,849	0,74445	0,29718	2,53399
	ORTA		2,36088	1,87237	0,49536	4,21853
	YOĞUN		3,99728	3,99728	1,86881	6,12574
HS	AZ	YUZDEAreaORT	0,6695	0,46825	0,21757	1,98509
	ORTA		1,56662	1,27593	0,19767	5,67832
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,94324	0,59521	0,39129	2,6771
	ORTA		2,0249	1,79251	0,24166	6,25054

Kısaltmalar: Min: minimum, max: maksimum, D: değerlendirme, YUZDEAreaORT: Üç alandaki boyanma alanlarının yüzde oranının ortalaması YUZDEAreaHS: Hotspot boyanma alanındaki boyanma oranı

Tablo 17. Semikantitatif kategorilerin morfometrik-kantitatif ölçüm verileri ile karşılaştırılması-devam.

Tanı Grubu	Semikantitatif D.	Kantitatif Ölçüm.	Ortalama	Ortanca	Min.	Maks.
KONTROL	AZ	YUZDEAreaORT	0,74209	0,52851	0,00826	2,68479
	ORTA		3,10264	3,10264	2,7484	3,45688
	AZ	YUZDEAreaHS1	1,0076	0,81242	0,01701	3,47125
	ORTA		4,49272	4,49272	3,59198	5,39347
NERD	AZ	YUZDEAreaORT	0,48533	0,39757	0,0648	1,91879
	ORTA		1,52299	1,4623	0,73002	3,0612
	YOĞUN		3,20217	3,089	2,13817	4,37934
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,68827	0,5731	0,11882	2,87084
	ORTA		1,95885	1,96535	0,96213	3,37802
	YOĞUN		3,49877	3,65068	2,2245	4,62113
Atrezi/TÖF	AZ	YUZDEAreaORT	0,80862	0,69665	0,0651	1,45326
	ORTA		1,82601	1,50851	0,61341	4,48322
	YOĞUN		4,31449	4,2058	2,36209	6,87678
	AZ	YUZDEAreaHS1	1,05218	0,88285	0,12165	1,98717
	ORTA		2,5878	2,38109	0,64075	7,43474
	YOĞUN		5,54103	5,75499	2,90348	9,46066
VİRAL	AZ	YUZDEAreaORT	0,15904	0,10456	0,0046	0,54112
	AZ	YUZDEAreaHS1	0,23974	0,24446	0,0077	0,67166

Kısaltmalar: Min: minimum, max: maksimum, D: değerlendirme, YUZDEAreaORT: Üç alandaki boyanma alanlarının yüzde oranının ortalaması YUZDEAreaHS: Hotspot boyanma alanındaki boyanma oranı

Tablo 17'de semikantitatif kategorilerin morfometrik-kantitatif ölçüm verileri ile karşılaştırılması verilmiştir. Bu tablo yaptığımız semikantitatif yoğunluk skorlarının ölçümsel analizlerle tutarlı olduğunu (validasyonunu) ortaya koymaktadır.

Tablo 18 ile %Area ortalamaları ve Hotspot1 %area değerlerinin tanı grupları arasındaki dağılımları ve **Tablo 19** ile tanı grupları ile ortanca, ortalama, yüzde area ortalama, yüzde area HS1 ölçümlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi verilmiştir.

YÜZDEAreaORT: Tüm gruplarda skuamöz epitelde CD1a/S100 ile pozitif boyanan alan yüzdesinin aritmetik ortalamasını ifade etmektedir.

En yüksek ortanca değer Atrezi/TÖF (1,48), EoE (1,08) ve HS (0,99) gruplarında saptanmıştır. Bu gruplarda pozitif dendritik hücrelerinin epitelde daha yoğun ve yaygın bulunduğu anlaşılmaktadır. Barrett (0,97) ve FP (0,87) gruplarında da ortanca değer yüksektir; bu da bu hastalıklarda da artmış dendritik hücre ağı bileşenin olabileceğine işaret eder.

En düşük ortanca değer ise Viral (0,10) ve ERDA (0,53), ERDB (0,52), ERDD (0,47), Kontrol (0,54) gruplarına aittir; bu da bu gruplarda immünolojik yanıtın sınırlı

olduğunu gösterir. Minimum değerler çok düşük seviyelere inmiş, maksimum değerler ise EoE (6,203), Atrezi/TÖF (6,87), HS (5,67), NERD (4,37), FP (4,69) gibi gruplarda yüksektir.

“YÜZDEAreaORT” ortalanca değerleri, Atrezi/TÖF, EoE ve HS gruplarında belirgin şekilde yüksektir. Bu durum, bu gruplarda intraepitelyal dendritik hücrelerin yoğunlaştığını göstermektedir. Kontrol, eroziv reflü ve viral gruplarda düşük medyan ve dar dağılım aralığı izlenmiş olup, bu gruplarda fizyolojik sınırlara yakın dendritik hücre dağılımı hakimdir.

YÜZDEAreaHS1: En yoğun boyanma izlenen (Hotspot) alandaki dendritik hücre yoğunluğunu (boyalı alanın tüm alana %oranını) ifade etmektedir. Tanı gruplarına göre sıralandığında **YÜZDEAreaORT değerleri ile anlamlı bir fark görülmemiştir** (Tablo 18).

En yüksek ortalanca değer Atrezi/TÖF (2,18) ve EoE (1,53) gruplarındadır. Özellikle Atrezi/TÖF grubunda hem ortalanca hem maksimum değer yüksek olması, bu grupta yoğun dendritik hücrelerin varlığını desteklemektedir. Atrezi/TÖF grubunda her iki ölçümde de en yüksek değerlere ulaşılması, bu hastalığın İmmün aktivasyon ile yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

HS (1,47) ve FP (1,21) gruplarında da yüksek ortalanca değer izlenmiştir. Bu bulgu, fonksiyonel bozukluk temelli hastalıklarda epitel düzeyindeki dendritik hücre varlığının belirginleştiğini düşündürmektedir.

En düşük ortalanca değer ise Viral (0,24), ERDB (0,62), ERDD (0,66) ve Kontrol (0,82) gruplarına aittir. Viral özofajitler, reflü özofajit grubu ve Kontrol grupları düşük yoğunlukta dendritik hücre ağı varlığıyla ayırt edici konumdadır.

EoE grubundaki maksimum değer 10,70 olup diğer gruplardan oldukça yüksektir. Bu, bazı EoE olgularında ekstrem dendritik hücre ağı yoğunluğu olduğunu gösterir.

“YÜZDEAreaHS1” değişkenine ait ortalanca ve maksimum değerler, özellikle Atrezi/TÖF, EoE ve HS gruplarında yüksektir. Bu bulgular, bu gruplarda intraepitelyal dendritik hücrelerin belirgin düzeyde arttığını göstermektedir.

Tablo 18. %Area ortalamaları ve Hotspot1 %area değerlerinin tanı grupları arasındaki dağılımları.

Kantitatif ölçümler	Tanı Grubu	Ortanca	Minimum	Maksimum
YUZDEAreaORT	BARRETT	0,97479	0,08784	3,57008
	EoE	1,08423	0,00353	6,20386
	ERDA	0,53362	0,07019	2,16334
	ERDB	0,52229	0,04633	1,68773
	ERDC	0,6692	0,05764	2,77817
	ERDD	0,47643	0,13935	1,81217
	FP	0,87778	0,20581	4,69427
	HS	0,99887	0,19767	5,67832
	KONTROL	0,54775	0,00826	3,45688
	NERD	0,81483	0,0648	4,37934
	Atrezi/TÖF	1,48088	0,0651	6,87678
	VİRAL	0,10456	0,00015	0,60269
YUZDEAreaHS1	BARRETT	1,33717	0,12338	4,90674
	EoE	1,53484	0,00625	10,70954
	ERDA	0,91055	0,11384	3,0429
	ERDB	0,62783	0,07285	2,32702
	ERDC	0,92046	0,09457	3,16694
	ERDD	0,66012	0,20441	2,37151
	FP	1,21162	0,29718	6,12574
	HS	1,4745	0,24166	6,25054
	KONTROL	0,82538	0,01701	5,39347
	NERD	0,98866	0,11882	4,62113
	Atrezi/TÖF	2,18413	0,12165	9,46066
	VİRAL	0,24446	0,00031	1,10705

Kısaltmalar: YUZDEAreaORT: Üç alandaki boyanma alanlarının yüzde oranının ortalaması YUZDEAreaHS: Hotspot boyanma alanındaki boyanma oranı

Tablo 19. Tanı grupları ile ortalama, yüzde area ortalama, yüzde area HS1 ölçümlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi.

Kantitatif Ölçüm	Tanı Grupları	Olgu sayısı	Ort±SS	Ortanca[min-maks]	p	Post hoc karşılaştırmalar
YUZDEArea ORT	BARRETT	30	1,1841±1,0665	0,9748 [0,0878-3,5701]		v-erdc: p=0,039
	EoE	72	1,3155±1,1776	1,0842 [0,0035-6,2039]		v-n: p=0,002
	ERDA	41	0,6776±0,4998	0,5336 [0,0702-2,1633]		v-b: p=0,006
	ERDB	44	0,6516±0,4524	0,5223 [0,0463-1,6877]		v-f: p=0,002
	ERDC	26	0,9044±0,7095	0,6692 [0,0576-2,7782]		v-e: p<0,001
	ERDD	9	0,5727±0,4977	0,4764 [0,1393-1,8122]		v-h: p=0,001
	FP	26	1,249±1,086	0,8778 [0,2058-4,6943]		v-t: p<0,001
	HS	25	1,285±1,2046	0,9989 [0,1977-5,6783]		erb-t: p<0,001
	KONTROL	36	0,8732±0,8373	0,5478 [0,0083-3,4569]		erda-t: p=0,001
	NERD	48	1,0875±0,9153	0,8148 [0,0648-4,3793]		k-t: p=0,013
	Atrezi/TÖF	30	2,2825±1,9125	1,4809 [0,0651-,8768]		
	VİRAL	11	0,1849±0,2094	0,1046 [0,0002-0,6027]		

Kısaltmalar: Ort±SS: Ortalama±standart sapma. Min: minimum. Maks: maksimum. YUZDEAreaORT: Üç alandaki boyanma alanlarının yüzde oranının ortalaması YUZDEAreaHS: Hotspot boyanma alanındaki boyanma oranı. v: viral, n: NERD, b: barrett, f: fonksiyonel pirozis, e: EOE, h: HS, t: Atrezi/TÖF, k: kontrol

Tablo 19. Tanı grupları ile ortalanca, ortalama, yüzde area ortalama, yüzde area HS1 ölçümlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi.

Kantitatif Ölçüm	Tanı Grupları	Olgu sayısı	Ort±SS	Ortanca[min-maks]	p	Post hoc karşılaştırmalar
YUZDEArea HS1	BARRETT	30	1,538±1,2946	1,3372 [0,1234-4,9067]		v-n: p=0,004
	EoE	72	1,7247±1,6375	1,5348 [0,0062-10,7095]		v-b: p=0,007
	ERDA	41	0,9263±0,6208	0,9106 [0,1138-3,0429]		v-e: p<0,001
	ERDB	44	0,8796±0,6177	0,6278 [0,0728-2,327]		v-f: p=0,003
	ERDC	26	1,118±0,8046	0,9205 [0,0946-3,1669]		v-h: p=0,002
	ERDD	9	0,7585±0,6541	0,6601 [0,2044-2,3715]		v-t: p<0,001
	FP	26	1,6727±1,4448	1,2116 [0,2972-6,1257]		erdb-t: p<0,001
	HS	25	1,6756±1,3798	1,4745 [0,2417-6,2505]		erda-t: p=0,002
	KONTROL	36	1,2012±1,1315	0,8254 [0,017-5,3935]		k-t: p=0,028
	NERD	48	1,3933±1,0627	0,9887 [0,1188-4,6211]		
	Atrezi/TÖF	30	3,0091±2,483	2,1841 [0,1217-9,4607]		
	VİRAL	11	0,2968±0,3359	0,2445 [0,0003-1,107]		

Kısaltmalar: Ort±SS: Ortalama±standart sapma. Min: minimum. Maks: maksimum. YUZDEAreaORT: Üç alandaki boyanma alanlarının yüzde oranının ortalaması YUZDEAreaHS: Hotspot boyanma alanındaki boyanma oranı. v: viral, n: NERD, b: barrett, f: fonksiyonel pirozis, e: EOE, h: HS, t: Atrezi/TÖF, k: kontrol.

Bu bulgular, yarı kantitatif dendritik hücre yoğunluğu sınıflandırmasının geçerliliğini desteklemekte ve kantitatif analizlerle paralellik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Tanı gruplarında izlenen dendritik ağ yoğunluklarının kontrol grubuna göre karşılaştırması Tablo 16 ‘da verilmiştir. **Tablo 20** Kontrol grubunun ortalanca yoğunluk değeri “1” kabul edilerek yapılan sıralamayı ve değişim oranlarını vermektedir. Buna Atrezi/TÖF, EoE, HS, Barrett Özofagusu, FP, NERD ve ERDC gruplarında dendritik ağ yoğunluğu kontrole göre artmış; ERDA, ERDB, ERDD ve Viral (HSV) özofajiti olgularında yoğunluk azalmıştır. Spektrumun artan ucunda Atrezi/TÖF ve EoE, azalan ucunda HSV özofajiti yer almaktadır.

Tablo 21’de dendritik hücre yoğunluğunun histolojik bulgularla karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 20: Tanı gruplarına göre dendritik ağ yoğunluğunun kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Kantitatif ölçümler	Tanı Grubu	Ortanca (% Area Ort)	Değişim katsayısı
YUZDEAreaORT	Atrezi/TÖF	1.48088	2.70
	EoE	1.08423	1.98
	HS	0.99887	1.82
	BARRETT	0.97479	1.78
	FP	0.87778	1.60
	NERD	0.81483	1.49
	ERDC	0.66920	1.22
	KONTROL	0.54775	1.00
	ERDA	0.53362	0.97
	ERDB	0.52229	0.95
	ERDD	0.47643	0.87
	VİRAL	0.10456	0.19
YUZDEAreaHS1	Atrezi/TÖF	2.18413	2.64
	EoE	1.53484	1.86
	HS	1.47450	1.79
	BARRETT	1.33717	1.62
	FP	1.21162	1.47
	NERD	0.98866	1.20
	ERDC	0.92046	1.11
	ERDA	0.91055	1.10
	KONTROL	0.82538	1.00
	ERDD	0.66012	0.80
	ERDB	0.62783	0.76
	VİRAL	0.24446	0.30

Tablo 21: Histolojik değişkenlerin dendritik ağ yoğunluğu ile ilişkisi *

	Gözlenen	Yoğunluk	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	p değeri
Erozyon-Ülserasyon	yok	YUZDEAreaORT	1.11167	0.78394	1.04542	0.00353	6.20386	0,001
	var		0.85887	0.26829	1.55537	0.00015	6.87678	Mann-Whitney U
	yok	YUZDEAreaHS1	1.46434	1.00221	1.36046	0.00625	10.70954	0,001
	var		1.13479	0.40457	1.93573	0.00031	9.46066	Mann-Whitney U
Bazal Hücre Hiperplazisi	yok	YUZDEAreaORT	0.99018	0.59242	1.03181	0.00015	6.04704	0,038
	var > %20		1.16881	0.85344	1.14010	0.00353	6.87678	Kruskal-Wallis H
	yok	YUZDEAreaHS1	1.31157	0.83023	1.29385	0.00031	6.39907	0,058
	var > %20		1.53446	1.18663	1.50101	0.00625	10.70954	Kruskal-Wallis H
Papiller Elongasyon	yok	YUZDEAreaORT	0.99818	0.60334	1.03456	0.00015	6.04704	0,035
	var (>%60)		1.17221	0.86628	1.14768	0.00353	6.87678	Mann-Whitney U
	yok	YUZDEAreaHS1	1.32338	0.83907	1.29348	0.00031	6.39907	0,065
	var (>%60)		1.53766	1.19111	1.51982	0.00625	10.70954	Mann-Whitney U
DİS	yok	YUZDEAreaORT	1.04882	0.74137	1.00926	0.00826	6.20322	0,854
	var		1.14410	0.77249	1.19901	0.00015	6.87678	Mann-Whitney U
	yok	YUZDEAreaHS1	1.38244	1.00144	1.26468	0.01701	7.43474	0,847
	var		1.50657	0.94255	1.59079	0.00031	10.70954	
Konjesyon	yok	YUZDEAreaORT	1.04735	0.57230	1.20149	0.00353	6.87678	0,008
	var		1.12652	0.84260	1.00264	0.00015	6.20386	Mann-Whitney U
	yok	YUZDEAreaHS1	1.38726	0.75861	1.55227	0.00625	9.46066	0,007
	var		1.47810	1.11223	1.29655	0.00031	10.70954	Mann-Whitney U

*Kantitatif ölçümlerde (%AreaORT) olarak ifade edilen birim alan ile ilişkisi verilmiştir. Std: standart, DİS: dilate intersellüler boşluk.

Tablo 21. Histolojik değişkenlerin dendritik ağ yoğunluğu (%AreaORT) ile ilişkisi-devam*

	Gözlenen	Yoğunluk	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	p değeri
Vazodilatasyon	yok	YUZDEAreaORT	1.05324	0.65888	1.09746	0.00353	6.87678	0,099
	papilla çapına eşit		1.26612	0.87097	1.12427	0.00015	5.67832	Kruskal-Wallis H
	papilladan geniş		1.08420	0.88459	0.97677	0.00460	3.45688	
	yok	YUZDEAreaHS1	1.39266	0.93408	1.43923	0.00625	10.70954	0,103
	papilla çapına eşit		1.61502	1.27276	1.31778	0.00031	6.25054	
	papilladan geniş		1.52381	1.05068	1.40258	0.00770	5.39347	
Lenfosit sayısı	n/BBA <19	YUZDEAreaORT	1.05094	0.74615	1.03684	0.00015	6.20386	0,315
	n/BBA: 20-50		1.29078	0.80289	1.34828	0.00353	6.87678	Kruskal-Wallis H
	n/BBA <19	YUZDEAreaHS1	1.39577	0.98866	1.34774	0.00031	10.70954	0,479
	n/BBA: 20-50		1.64448	0.96538	1.71989	0.00625	9.46066	
PNL	yok	YUZDEAreaORT	1.12565	0.80808	1.06028	0.00353	6.20386	0,001
	var		0.82340	0.47887	1.32383	0.00015	6.87678	Mann-Whitney U
	yok	YUZDEAreaHS1	1.48575	1.01255	1.38141	0.00625	10.70954	0,001
	var		1.06409	0.60235	1.63202	0.00031	9.46066	
Eozinofil	yok	YUZDEAreaORT	0.93809	0.60076	0.90811	0.00015	5.67832	0,001
	var		1.42019	1.07443	1.36724	0.00353	6.87678	Mann-Whitney U
	yok	YUZDEAreaHS1	1.23862	0.84621	1.14613	0.00031	6.39907	0,001
	var		1.86530	1.50408	1.80466	0.00625	10.70954	
Eozinofilik Mikroabse	yok	YUZDEAreaORT	1.09426	0.74137	1.10909	0.00015	6.87678	0,942
	var		1.01131	0.97506	0.77554	0.08895	2.53995	Mann-Whitney U
	yok	YUZDEAreaHS1	1.44270	0.96863	1.43338	0.00031	10.70954	0,972
	var		1.30970	1.27205	0.99604	0.12487	3.55337	
Lamina Propria Fibrozis	yok	YUZDEAreaORT	1.05666	0.68418	1.09910	0.00015	6.87678	0,445
	var		1.08982	0.91655	0.95064	0.03892	4.81922	Mann-Whitney U
	yok	YUZDEAreaHS1	1.40174	0.93568	1.43797	0.00031	10.70954	0,549
	var		1.40133	1.27205	1.13252	0.06775	5.15285	
Lamina Propria Eozinofil	yok	YUZDEAreaORT	0.91691	0.61155	0.85893	0.00015	5.67832	0,001
	var		1.53362	1.14940	1.51328	0.00353	6.87678	Mann-Whitney U
	yok	YUZDEAreaHS1	1.21127	0.87369	1.07074	0.00031	6.25054	0,001
	var		2.02525	1.53882	2.03496	0.00625	10.70954	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada GERD, NERD, FP, HS, Barrett özofagusu, EoE, Atrezi/TÖF, viral (HSV) özofajit ve sağlıklı kontrol gruplarında epiteldeki mikro-nöro-inflamasyonu yansıtacağı düşünülen dendritik hücre yoğunluğu araştırılmış, CD1a ve S100 boyalı kesitler hem semikantitatif hem de dijital morfolometrik yöntemle incelenmiştir.

En yüksek dendritik hücre yoğunluğu Atrezi/TÖF, EoE ve HS olgularında; en düşük yoğunluk ise HSV özofajiti grubunda gözlenmiştir. HSV özofajitindeki azalma viral etkiye bağlı immün kaçış ve sitopatik etkinin dendritik hücre ağını zayıflatmasına bağlanmış, Atrezi/TÖF ve EoE'deki artışın kronik antijenik uyarı, epitel bariyer bozukluğu ve lokal immün aktivasyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. HS grubundaki belirgin artış, subklinik inflamasyon ve nöroimmün disfonksiyonun varlığına işaret edebilirken FP olgularında da kontrol grubuna kıyasla artmış dendritik hücre yoğunluğu, sebebi açıklanamayan ağrı ile başvuran bu olgularda mukozal immün aktivasyonun semptomlara katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. GERD alt tiplerinde (ERDA, ERDB, ERDD) dendritik hücre yoğunluğu sağlıklı kontrollere göre azalmıştır. Bu durum daha önce Ustaoglu ve ark'ı tarafından da gözlenmiş olup kronik asit maruziyetine bağlı immün inhibisyonla ilişkilendirilmiştir (7). NERD ve Barrett özofagusu gruplarında ise artmış dendritik hücre varlığı, sırasıyla subklinik inflamasyon ve metaplazi komşuluğundaki mukozada antijenik stimülasyonla açıklanabilir.

Çalışmamızın sonuçları FP, HS ve NERD gruplarının immünolojik olarak da GERD'den ayrıldığını ve dendritik hücre ağıının bu farklılıkları ayırt etmede duyarlı bir gösterge olabileceğini ortaya koymaktadır. Farklı tanı gruplarını tek platformda karşılaştıran bu “haritalama” yaklaşımı, mukozal immünitenin düzenlenmesi, ağrının nörobiyolojik temelleri ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilecek bir perspektif sunmaktadır.

5.1 Özofagus Patolojilerinde Ağrı-Pirozis

Çalışmanın çıkış amaçlarından biri özofagus patolojilerinde sık rastlanan ancak subjektif bir yakınma olan ağrı duyusu-pirozin hâkim olduğu ancak endoskopik hatta histopatolojik olarak çarpıcı bir değişikliğin görülmediği olgularda semptomlarla ilişkilendirilebilecek histolojik ipuçlarını araştırmaktır.

Ağrı birçok patolojik durumda hastaların sağlık kuruluşlarına başvurmasına en çok yol açan semptomlardan biri ve tam da bu nedenle organizmanın korunma mekanizmalarının başlıca yollarındandır. Özofagus patolojileri özelinde ise ağrı, genellikle retrosternal yanma ve pirozis şeklinde ortaya çıkar ve GERD başta olmak üzere pek çok özofagus hastalığında tanımlanmıştır.

Özofagusta çalışmaların büyük bir bölümü, GERD patofizyolojisi ve viseral duyarlılıkla ilişkili mekanizmalar üzerinedir. Özellikle NERD, HS ve FP gibi antitelerde, semptomlar ile histolojik ya da endoskopik bulgular arasındaki uyumsuzluk altta yatan patofizyolojik mekanizmaların sadece asit reflüsü ile açıklanamayacağına ve diğer biyolojik süreçlerin –bireysel ağrı eşiği, sinir uçlarının duyarlılığı ve merkezi sinyal işleme farklılıkları yanı sıra immün ve nöroimmün bileşenlerin– de göz önünde bulundurulması gerektiğine işaret etmektedir (11) (70).

5.2 Gastrointestinal Kanalda Nöroimmün Etkileşim ve Viseral Hipersensitivite

Giderek artan sayıda çalışma, özellikle akciğer, deri ve gastrointestinal sistemde bağışıklık hücrelerinin ve nöronal hücrelerin vücudun homeostatik ve savunma işlevlerinin düzenlenmesinde birlikte çalıştığını göstermektedir. Substans P, CGRP, VIP ve somatostatin gibi nöropeptitler sadece sinir son uçlarından değil aynı zamanda inflamatuvar immün hücreler olan monositler, dendritik hücreler, eozinofiller ve mast hücrelerinden de salınmakta ve T-hücre aktivasyonunun regülasyonunda görev almaktadırlar (85).

Ayrıca, Gİ sistemi innerve eden dışsal sinirler de bağışıklık sistemiyle iletişim kurabilmekte ve bu bilgiyi beyne geri ileterek sistemik bir yanıtın oluşmasını sağlamaktadır. Nöroimmün etkileşimlerin, yalnızca inflamasyon değil özellikle ağrı algısı ve viseral hipersensitivitenin gelişiminde de önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Bu süreçlerde spinal ve vagal afferent nöronlar, epitelyal hücreler, bakteriler ve immün hücreler gibi çeşitli hücre tipleri rol alır. Viseral ağrı ve mikroi inflamasyon ile karakterize irritabl bağırsak sendromunda histamin, yoluyla nosiseptif nöronların duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (15). Benzer şekilde inflamatuvar bağırsak hastalığında da nöropeptitler ile bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşimler yoluyla hem viseral ağrıyı hem de inflamasyonu teşvik eden nöroimmün ağlar tanımlanmıştır (86).

Yeni bulgular, GERD hastalarının özofagus mukozasında da makro ve mikroinflamasyon varlığında duysal değişiklikler meydana geldiğini göstermektedir. Ağrının oluşumunda TRPV1, P2X3 ve 5-HT3 reseptörleri rol oynamaktadır. CGRP pozitif sinir lifleri, özofagusun tüm katmanlarında—lamina propria ve epitel dahil olmak üzere—ve özofagusun tüm uzunluğu boyunca gözlenmiştir. Ayrıca yüzeysel duyu sinirlerinde TRPV1 ekspresyonunun bulunduğu hem ERD hem de NERD’de epitel hücrelerinde asit duyarlı iyon kanalı-3 (ASIC3) ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (7).

Pulmoner sistemde astım üzerine yapılan bir deneysel çalışmada konfokal mikroskopi ile mekansal analiz yapılmış ve PGP9.5+ ve CGRP+ duysal sinir uçlarının CD11c+ dendritik hücrelerle yakın ilişkide olduğu görülmüştür (87).

“Nörojenik inflamasyon” olarak tanımlanan bu süreçlerde dendritik hücreler, alerjik inflamasyona yol açan immünolojik mekanizmaların hem başlatıcıları olup, zararsız çevresel antijenlere karşı duyarlanma sürecinde merkezi rol oynamakta hem de hava yolu mukozasında T hücrelerini aktive edebilme yetenekleri sayesinde uzun süreli bir inflamasyonu da sürdürebilmektedirler (88).

5.3 Dendritik Hücrelerin Özofagus Patolojilerindeki Rolü

Dendritik hücreler, bağışıklık sisteminin doğuştan gelen (innate) ve kazanılmış (adaptif) bağışıklık kolları arasında bağlantı kurmada önemli rol oynayan antijen sunan hücrelerdir. Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı düzenlemek için olgunlaşmamış (immatür) ve olgun (matür) olmak üzere iki evreden geçerler. Bu fenotipik değişim, dendritik hücrelerin morfolojik ve işlevsel özellikleriyle yakından ilişkilidir.

Özofagusun bağışıklık sistemi nasıldır, özofagusta ne kadar çevresel antijen vardır sorusu daha yeni yeni açıklığa kavuşmaktadır. Daha önce yalnızca ağız boşluğundan yutulan bakterilerle geçici olarak kolonize olduğu düşünülen bir organ iken artık esas olarak gram-pozitif bakterilerden oluşan özgün bir mikrobiyotaya sahip olduğu ve potansiyel olarak zararlı mikroorganizmalar ve metabolitler yassı epitelden geçtiğinde tıpkı diğer organlardaki gibi epitel altındaki bağışıklık sisteminin de aktiflendiği gösterilmiştir (41).

İnce ve kalın bağırsakların aksine, özofagus, antijenlerin örneklendiği ve T hücrelerine sunulduğu folikül ilişkili epitel içeren organize ikincil lenfoid dokulardan yoksundur.

Özofagusta dendritik hücreler, antijenleri doğrudan lümeninden fagosit ederler. Dendritik hücrelerin antijenleri; epitelde, lamina propriada veya bölgesel lenf düğümlerine göç ettikten sonra T hücrelerine sunarak tolerojenik bir durum oluşturdıkları öne sürülmektedir. Sağlıklı bireylerin özofagusunda yalnızca az sayıda bağışıklık hücresi bulunur, ancak enfeksiyon veya inflamasyon sırasında bu sayı artar. İnflamasyon sırasında rezidüel Langerhans hücrelerine ek olarak dolaşımdan gelen dendritik hücreler de özofagus epiteline infiltre olur, antijenleri alır ve bağışıklık yanıtını başlatmak üzere mediastinal lenf düğümlerine göç ederler. Antijen sunumunun bölgesel lenf düğümlerinde T hücrelerinde gerçekleştirilmesinin ardından, efektör T hücreleri dolaşım yoluyla yeniden özofagusa geri döner.

İnflamasyonun olmadığı koşullarda, özofagus epitelinde yalnızca az sayıda T hücresi bulunur ve bunlar çoğunlukla, ince bağırsaktaki intraepitelyal lenfosit popülasyonuna benzer şekilde, CD8⁺ T hücrelerinden oluşur (41). İnflamasyon sırasında ise T hücresi sayısı artar ve özofagusun suprabazal bölgelerinde, izole lenfoid folikülleri andıran yoğun CD4⁺ ve CD8⁺ T hücre kümeleri oluşabilir.

Şu ana kadar yapılan çalışmaların çoğunun bağışıklık hücrelerinin özofagustaki dağılımını incelediği, ancak bağışıklık hücrelerinin özofagus hastalıklarındaki işlevlerini tanımlayan fonksiyonel çalışmaların oldukça az olduğu belirtilmelidir.

GERD, EoE ve viral enfeksiyonlar gibi durumlarda sayıları ve morfolojileri değişebilir; artmış hücre yoğunluğu ve belirginleşmiş uzantılar genellikle lokal immün aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtı yansıtır (89).

5.4 Çalışma Grubu ve Çalışmanın Teknik Yönleri

5.4.1 Çalışma Grubunun Değerlendirmesi

Çalışmaya yukarıda belirtilen nedenlerle asit reflü grubu GERD, Barrett özofagusu ve FP; HS grubu, GERD ile ortak bulguları olabilen ancak farklı etiyopatogeneze sahip EoE olguları, EoE ile benzerlik taşıyabilen Atrezi/ TÖF olguları ile, ağrının özgül bir formu olan odinofaji ile prezente olan viral HSV özofajiti vakaları da dahil edilmiştir (2). Böylece, özofageal semptomların dağılımı ile mukoza düzeyindeki olası “gizli inflamasyon” bulgularının daha bütüncül biçimde değerlendirilmesi umulmuştur.

Tüm bu hastalık gruplarının karşılaştırılabilmesi için iyi bir “sağlıklı kontrol” kohortuna ihtiyaç vardır. Kontrol grubu, EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı Reflü polikliniği arşivlerinde endoskopi, pH-manometri ve 24 saat empedans-pH monitörizasyonu ile daha önce değerlendirilmiş ve “sağlıklı kontrol” olarak tanımlanmış olgular arasından, biyopsi materyaline erişilebilen, blokta yeterli dokusu olan ve doku oryantasyonu planlanan değerlendirmeyi yapmaya uygun 37 bireyden oluşturulmuştur. Bu sayı hem istatistiksel güç açısından yeterli bulunmuştur hem de literatürdeki benzer çalışmalarda kontrol grup büyüklüklerinden daha fazla olguyu taramaktadır.

Ele alınan antitelerden bazıları (örn. Atrezi/TÖF (%100), EoE (%71,4)) çocukluk çağında tanı aldığı için çalışma grubu hem erişkin hem de pediatrik olguları içermektedir. Erişkinlerde kullanılan bazı tanısal testlerin pediatrik olgulara uygulanamaması nedeniyle ayrı bir pediatrik kontrol grubu oluşturulamamıştır. Olgu sayıları gruplar arasında eşit olmamakla birlikte, dağılımın günlük klinik pratikteki görülme sıklıklarını yansıttığı düşünülmektedir.

Toplamda 12 olgu grubu 411 vaka, 20 histolojik parametre değerlendirilmiş, 3 kombine skorlama yapılmış, immünohistokimyasal incelemede semikantitatif olarak 3 özellik değerlendirilmiş ve morfometrik olarak 2 grup ölçüm yapılmış ve bir oransal veri hesaplanmıştır.

Temel Demografik Özellikler ve Farklılıklar

Tüm olguların yaklaşık %60’ı erkek olmasına rağmen sağlıklı kontrollerin %76’sının kadın olması dikkat çekicidir ($p<0,001$) ve birkaç alt grup dışında serimizde yer alan özofagus patolojilerinde literatürle uyumlu olacak şekilde erkek predominansı görülmüştür (90).

FP ve HS gruplarında ise cinsiyet dağılımı FP grubunda %69,2; HS grubunda %72 olacak şekilde kadınlar lehinedir ($p<0,001$). NERD ise literatürün aksine serimizde erkeklerde daha fazladır. Genel olarak kadınların, erkeklere göre daha sık ve daha şiddetli GERD semptomları bildirdiği, balonla özofagus distansiyon testi gibi objektif ölçümlerde de kadınların daha düşük ağrı eşikleri gösterdiği bulunmuştur (91). Ancak kadınlarda özellikle östrojenin etkisiyle mukozal savunma mekanizmaları güçlenebildiği, bu da ERD ve Barrett özofagus gelişimini erkeklere göre daha geç ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Sonuç olarak kadınlarda reflü semptomları daha sık olmakla birlikte yapısal lezyonlar daha az rastlanıyor gibi görünmektedir (92).

5.4.2 Dendritik Hücrelerin Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında dendritik hücrelerin gösterilmesi için immünohistokimyasal incelemede CD1a ve S100 antikorları kullanılmıştır. Gözlenen hücrelerin Langerhans hücresi olduğunu söylemek için yeni belirteçlerle çalışılması gerekmektedir. Langerhans hücreleri, göç yeteneğine sahip dendritik hücreler olup, fetal karaciğer progenitöründen köken alan makrofaj soylu hücreler olarak kabul edilmektedir (89).

Dokuya yerleşik antijen sunan hücreler iki gruptur: dendritik hücreler ve makrofajlar. Duluc ve ark.'nın transkriptomik analizleri, Langerhans hücrelerinin hem farklı dokularda değişken özellikler gösterebildiğini hem de dendritik hücre ve makrofajlardan ayırt edilebilecek özgün yanlara sahip olduğunu ortaya koymuştur (93).

Ön çalışmamızda bazı hücrelerin CD68 KP1 ile de boyandığı görülmüş, bu da epitel içinde monosit/makrofaj kökenli hücrelerin de bulunduğunu düşündürmüştür.

Deride, epidermiste yer alan üç antijen sunan hücre tipi tanımlanmıştır: Langerhans hücreleri, monosit kökenli Langerhans hücresi-benzeri hücreler ve inflamatuvar dendritik epidermal hücreler (IDEC'ler). Bu tanım, epidermal makrofaj kavramını yeniden değerlendirmeye açmış ve Langerhans hücrelerinin bazı durumlarda yanlış sınıflandırılmış olabileceği fikrini doğurmuştur (89). IDEC'ler hem homeostatik hem de inflamatuvar koşullarda bulunabilen atopik dermatit ve epidermal inflamasyonda antijen sunumu ve Th2 yanıtını yönlendirme kapasiteleri iyi belgelenen hücrelerdir. CD1a+, FcεRI+, CD206+ olup Langerin- olabilen bu hücrelerin özofagustaki doğrudan karşılığı henüz net değildir. Serimizde Langerin ve diğer dendritik belirteçlerin tüm olgulara uygulanmamış olması nedeniyle, gözlenen hücreler terminolojik olarak “dendritik hücre” olarak adlandırılmıştır. Özellikle EoE'de ileride yapılacak immünofenotipleme çalışmaları ile bu hücrelerin karakterizasyonu netleştirilebilir; bu da tolerojenik dendritik hücre (tolDCs)-bazlı tedaviler için umut vadeden bir araştırma alanı oluşturabilir (94).

5.4.2.1 Dendritik Hücre Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Dendritik hücrelerin epidermisteki hücre nüfusunun %3'ünü oluşturduğu raporlamıştır; ancak özofagustaki normal dağılım oranı bilinmemektedir (95). Serimizde dendritik hücre yoğunluğu hem semikantitatif hem de kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Morfometrik analiz bize gözlemciler arası farktan etkilenmeyen ve farklı antiteleri boyanma yoğunluklarına göre sıralama şansı veren “metrik” bir veri sağlamıştır.

Kontrol grubun boyanma yüzdesini “1” kabul edilerek yapılan sıralamada (**Tablo 20**) kontrole göre Atrezi/TÖF grubunda (x2,7), EoE’de (x1,98), HS’de (x1.82), Barrett’te (x1.78), FP’de (x1.60), NERD’de (x1.49), ERDC’de (x1,22) kat dendritik hücre artışı, ERDA, ERDB, ERDD gruplarında ise sırasıyla x0.97, x0,95, x0.87 ve x0.19 kat azalma izlenmiştir. HSV özofajitinde ise belirgin kayıp mevcuttur. İlgili bölümlerde tekrar tartışılacaktır.

İmaj analizinde iki ayrı değerlendirme yapılmış en yoğun boyanma saptanan “Hotspot” alan oranı (%AreaHS1) ile yine en çok boyanan üç alanın ortalaması (%AreaORT) ERDC dışındaki antitelerde benzer bir sıralama sonucunu vermiştir (Tablo 19 ve 20). Bu nedenle dendritik hücre dağılımlarında odaksal olarak ortalamayı çok düşüren bir kayıp veya çok yükselten bir artış olmadığı dendritik hücre yoğunluğunun epitelin geneline yönelik fikir verdiği düşünülmüştür. Bu incelemede karşılaştırılabilir, sıralanabilir metrik bir veriye ulaşılabilmekle birlikte morfometrik değerlendirmenin, tarama cihazı ve özel bir ara yazılım gerektirmesi, o yazılım içerisinde de birtakım kod yazılımlarına, renk kanalı ve “eşik değer” ayarlamalarına ihtiyaç göstermesi açısından tekrarlanabilirliği veya merkezler arasında uyumu düşük olacak bir inceleme yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.

Semikantitatif değerlendirmede “az-orta-yoğun” şeklinde belirtilen yoğunluk oranları her olgu grubunda belli oranda dağılım farkı göstermekle birlikte kantitatif ölçümler ile genellikle korele görünümündedir. Bu da yapılan değerlendirmenin genel bir fikir vermek açısından kullanılabilir olduğu ve mikroskop başında da uygulanabilirliği konusunda umut vericidir.

5.4.2.2 Dendritik Hücrelerin Dallanma Paternlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda dendritik hücrelerin “dendritlerinin” farklı kalınlıkta uzantılar yaptıkları görülmüş ve dominant paterne göre ince veya kalın dallı olarak sınıflanmıştır. Kontrol grubunun %73’ü, HSV olgularının tamamı ince dallıdır. Diğer olgularda ise çoğunlukla ince bir dallanma paterni görülmekle birlikte birçoğunda karma bir görünüm izlenmektedir. Kalın dallanma gösterme oranı EoE (%54,1), FP (%53,8) ve Atrezi/TÖF (%45,2) olgularında belirgindir.

Kim ve ark.’nın optik ve floresan mikroskopi kullanarak yaptıkları bir çalışmada dendritik hücrelerin immatür ve matür formlarında farklı morfolojik şekillere sahip oldukları gösterilmiştir. Dendritik hücrelerin uzantılarının ve kalınlıklarının hücrenin maturasyon evresi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (96).

Özetle;

İnce, uzun ve zarıf uzantılar (immature state): Daha dairesel şekilli ve düşük düzeyde CD86 eksprese eden olgunlaşmamış hücreler, genellikle yüksek fagositik yeteneğe sahip, antijen toplama kapasitesi yüksek hücrelerdir. Sürekli çevresel antijenik tarama yaparlar. Dendritik uzantılarını hareket ettirebilme yetenekleri vardır. Hücre dışı ortamdaki molekülleri “sampling” (örnekleme) yoluyla içeri alarak analiz edebilirler ve immün yanıtı gerektirecek bir tehdit algılanmazsa, bağışıklık toleransı geliştirerek dokunun homeostazını korurlar; ancak tehlike sinyalleri veya patojen varlığı algıladıklarında, adaptif bağışıklık sistemini aktive eden bir immün yanıtı başlatırlar. Bu özellikleriyle, dendritik hücreler hem savunma hem de toleransın dengeleyici aktörleridir.

Kalın ve dallanmış uzantılı dendritik hücreler (mature state): Yoğun CD86 eksprese eden olgun dendritik hücreler aktive olmuş, T hücresi ile daha güçlü iletişime hazır matür dendritik hücrelerdir. İmmatür dendritik hücrelere kıyasla fagositik yetenekleri daha az belirgindir. Olgunlaşma aşamasında yüzeylerindeki dendritlerini genişletir, kalınlaştırır ve dallandırır. Bu değişim, yüksek MHC-II ve kostimülatör molekül (CD80/CD86) ekspresyonuyla birleşir ve antijen sunum kapasitesinin geliştiğini gösterir. Olgunlaştıktan sonra dendritik hücreler dendritlerini oluşturur ve bağışıklık yanıtını ilerletmek üzere hızla lenf düğümlerine göç ederler.

EoE, FP ve Atrezi/TÖF olgularında belirginleşen kalın dallanmaların EoE ve Atrezi/TÖF grubunda mukozanın maruz kaldığı kronik inflamasyonla ilişkilendirilmesi mümkündür. FP ise endoskopik olarak sakin görünümde mukoza ile karakterli bir antitedir ve nörolojik hiperaktivitesinin immünolojik reaksiyonlarla iç içe geçmiş olabileceği ve aktivasyonu dendritik hücrelerle kendini gösteren bu nöral-immünolojik sürecin olgularda görülen pirozisin etkenlerinden biri olabileceği düşünülmüştür.

5.4.2.3 Dendritik hücrelerin lokalizasyonunun değerlendirilmesi

Serimizdeki olgularda dendritik hücrelerin çoğunlukla interpapiller alanda intermediyer katmanda olduğu görülmüştür. Kontrol grupta da benzer şekilde ağırlıkla intermediyer yerleşimlidir ve dendritik uzantıların yüzeye ulaştığı vaka hiç görülmemiştir. Yalnızca viral özofajitte ağırlıkla bazal daha az oranda intermediyer yerleşim gösterdiği görülmüş; bu da olguların fizyolojik statusa dönmelerinden çok dendritik hücre hasarına ve bu grup olguda çok görülen erozyonla yüzeyel tabakaların ortadan kalkmasına bağlanmıştır. Yüzeye doğru uzanım EoE (%31,1) ve Atrezi/TÖF grubunda (%22,6) en belirgindir.

Sağlıklı mukozada dendritik hücreler genellikle bazal veya bazal-intermediyer tabakada bulunur. Bu yerleşim, epitelin sürekli yenilendiği bölgede antijen taraması ve immün denge açısından uygundur. Dendritik hücrelerin epitelin yüzeyel (süperfisyel) tabakalarına kadar uzanması, genellikle bir uyarı (örn. antijen, inflamasyon, hasar) sonrası aktivasyon göstergesidir. Bu uzanım, çevredeki antijenleri daha etkili şekilde örnekleme çabasını yansıtır. Ayrıca epitelin üst bölgelerinde T hücrelerle temas kurma veya doku hasarına karşı daha aktif bir immün yanıt geliştirme sürecini de gösterebilir. Atrezi/TÖF ve EoE olgularındaki uzanım olasılıkla süregiden inflamasyonla ilişkili dendritik hücre göçü ve remodelasyonla ilişkili olabilir. Benzer değişiklikler deride de tanımlanmaktadır.

5.4.3 Dendritik Hücre Yoğunluğunun Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi

Dendritik hücre yoğunluğu ile özofagus mukozasında izlenen değişikliklerin ilişkisi **Tablo 21**'de verilmiştir. Morfometrik olarak ölçülen dendritik hücre yoğunluğu (%AreaORT) BHH olanlarda (%0,85'e karşılık %0,59, $p=0,038$), papiller elongasyon (%0,87'e karşılık %0,66, $p=0,035$), konjesyon (%0,84'e karşılık %0,579, $p=0,008$), eozinofil infiltrasyonu (%1,07'e karşılık %0,60, $p<0,001$) ve lamina propriada eozinofil gösterenlerde (%1,51'e karşılık %0,85, $p<0,001$) daha yüksektir.

Lenfosit yoğunluğunun daha yüksek olduğu olgularda ve DİS varlığında da daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak mevcut seride bu fark istatistiksel anlamlılık seviyesinde bulunmamıştır. Bununla birlikte DİS'te genişlemiş hücreler arası boşlukların sadece proton geçişini kolaylaştırmakla kalmayacağı, aynı zamanda antijenlerin mukozaya daha derin nüfuz etmesine olanak tanıyacağı ve bu durumun dendritik hücrelerin antijenlere erişimini artırarak aktivasyonlarını tetikleyeceği öngörülebilir (14). DİS'in şiddetiyle de korele edilmesi daha net bir bilgi sağlayacaktır.

Lenfosit yoğunluğu açısından bakıldığında da özellikle eozinofilik özofajit gibi Th2 dominant hastalıklarda, dendritik hücrelerin CD4+ T hücreleri aktive ederek eozinofilik inflamasyonu güçlendirdiği gösterilmiştir (97). Dolayısıyla, dendritik hücre yoğunluğundaki değişikliklerin, lokal lenfosit profili ve yoğunluğu üzerinde doğrudan etkisinin olacağını düşünmek yanlış olmayacaktır. Çalışmamızda lenfositlerin de sayısal oranla değil de yirmiden az ve yirmiden fazla lenfosit içeren olgular olarak kategorize edilmiş olmasının arada görülen farkın istatistiksel gücünün düşmesinde etken olabileceği düşünülmüştür.

Artışla ilişkili olan parametrelerin hepsi kronikleşen özofajitlerde görülen değişiklikler olup “özofajit” kavramının doğrudan görünür bir yangısal hücreye bağlanmamasını da destekler niteliktedir.

Erozyonu olanlarda (%0,27'e karşılık %0,78, $p<0,001$) ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu gösterenlerde (%0,48'e karşılık %0,80, $p=0,001$) ise daha az yoğunluktadır. Erozyonu olanlarda doku kaybının etken olacağı, polimorfonükleer infiltrasyonu olanların da genellikle erozyonu olanlara eşlik ettiği düşünüldüğünde daha düşük yoğunlukta dendritik hücre oranı anlaşılabilir görünmektedir.

5.4.4 Özofagus Mukozasındaki Histolojik Değişikliklerin Etkisi

Mukozal aktivite skoru olarak değerlendirilebileceğimiz mukozal kombine skorlar karşılaştırıldığında en yüksek skorların EoE ve ERDD gruplarında (ortanca 14) olduğu, bunları Viral (HSV özofajiti) ve ERDC gruplarının takip ettiği (ortanca skorlar 11 ve 10), en düşük skorların ise sırasıyla ERDB, ERDA, Atrezi/TÖF, Barrett, NERD, HS, FP ve kontrol gruplarında (ortanca skor:2) olduğu görülmektedir. HSV özofajitinde mukozada ağır değişiklikler olmasına rağmen dendritik hücre yoğunluğunun azlığı dikkat çekicidir.

Tüm antiteler bir arada değerlendirildiğinde en sık görülen bulgular BHH (%56,4), papiller elongasyon (%52,6) ve DİS (%44,8)'tir ve hepsinin en sık EoE olgularında görülüyor oluşu dikkat çekicidir.

DİS, EoE olgularında GERD'e (ERDD-ERDC) göre daha yaygındır (%93) ve daha şiddetlidir (%35). HSV özofajiti ERDD ile benzer DİS oranına (%81,8) sahiptir. FP, HS, NERD'de ise kontrol grubuna benzer orandadır. DİS, özellikle asidik reflüde mukozal bariyer bozulmasının klasik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve elektron mikroskopi çalışmalarında asite maruz kalan özofageal epitelde erken bir değişiklik olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (50). Ancak EoE'deki sebebinin farklı olabileceği, aktif EoE'li hastaların neredeyse tamamında DİS izlenmesine rağmen transeptilyal elektrik direnci ve küçük molekül geçişine ilişkin biyofiziksel çalışmaların DİS ile bariyer bozukluğu arasında bir korelasyona işaret etmediği öne sürülmektedir. EoE ile ilgili artan görüş birliği eozinofillerin de DİS'in de EoE'nin sebebi değil sonuçlarından biri olduğu yönündedir (98).

5.5 Benzerliklerin ve Farklılıkların Entegrasyonu

Çalışmamızda dendritik hücre yoğunluklarına göre birbirine benzer ancak etiopatogenetik olarak farklı olabilecek gruplar oluşmuştur. Bu gruplar kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda dendritik ağın dağılımı; az yoğunlukta (%94,6), ince dallı (%73) ve intermediyer-bazal tabaka yerleşimlidir.

5.5.1 NERD, HS, FP Grubu

Bu grup endoskopik ve histolojik olarak mukozanın büyük oranda normal görüldüğü ancak hastaların hepsinin pirozis yakınmasına sahip olduğu bir grup olup FP'de reflü atağının varlığı da gösterilememektedir. Çalışmanın çıkış noktalarından biri olan bu gruplar, gözlenen semptomların yalnızca kimyasal irritasyonla değil, belki de mikroiinflatuar bir süreçle ilişkili olabileceğini düşündürmesi nedeniyle araştırmaya değer bulunmuştur.

Yaptığımız semikantitatif ve kantitatif değerlendirmelerde her üç grupta da dendritik hücre yoğunluğu kontrol grubuna kıyasla artmış bulunmuştur (kontrole göre NERD, HS ve FP'de sırasıyla x1,49; x1,82 ve x1,60 kat artmıştır, $p<0,001$). Tüm gruplarda dendritik hücrelerin en çok yoğunlaştığı bölge intermediyer alan olup bu durum ortak bir yönelim paternine işaret etmektedir. Ortak olarak gözlenen bir diğer bulgu da kontrol gruba göre, FP,

HS ve NERD gruplarında kombine mukozal skorlarının, çok artmamış olmasına rağmen dendritik hücre yoğunluğunun artmış görülmesidir. Ortanca skorlar sırasıyla kontrol grubunda 2, FP için 2,5, HS ve NERD için 4 'tür ve post-hoc testlerde kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (Tablo 14). Bu durum, artan dendritik aktivitenin klasik inflamatuvar süreçlerden bağımsız, mikroi inflamatuvar veya belki de daha çok nöroimmün etkileşimlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Üç grup arasındaki temel fark, dendritik ağın dallanma yapısındadır. FP grubunda hücreler daha kalın ve kısa dallanırken, HS ve NERD gruplarında dallar daha incedir. Dendritik yoğunluk HS'de daha fazladır. Ancak FP grubundaki kalın dallanma şekli, bu grubu diğer fonksiyonel özofagus bozukluklarından ayıran belirgin bir özelliktir ve nöroimmün yanıtta farklı mekanizmalar olabileceğini düşündürmektedir.

Güncel literatür bulguları eşliğinde FP grubunda gözlenen bu kalın ve dallanmış dendritik uzantıların, dendritik hücrelerin olgun (mature) ve aktif bir fenotipe sahip olduğunu gösterdiği yorumu yapılabilir. Bu morfolojik özellik, daha önce deride yapılan çalışmalardan hareketle bu hücrelerin yüksek düzeyde MHC-II ve kostimülatör moleküller (CD80/86) eksprese ettiklerine, antijen sunma kapasitelerinin arttığına ve T hücre aktivasyonuna hazır hale geldiklerine işaret etmektedir. Bu durum, FP grubunda dendritik hücrelerin daha fazla olgunlaşarak, **proinflamatuvar bir fenotipe** kaydığını, hatta klasik immün aktivasyondan bağımsız bir şekilde nöroimmün etkileşimleri başlatabilecek potansiyelde olduğunu düşündürmüştür.

HS grubunda dendritik hücre yoğunluğu ise FP'ye göre daha fazladır (Yüzde Area Ort. 0,99887'e karşılık 0,87778) ve HS'de ince dallı uzantıların da FP'ye göre daha fazla olduğu görülmektedir (%72'e karşılık %53,8). Bu durumun FP'deki dendritik ağ kalın dallı-matür ve proinflamatuvar bir fenotipe kayarken HS'de daha yoğun ancak daha immatür veya tolerojenik dendritik hücrelerin daha fazla olduğunu gösterebileceği yorumu yapılmıştır.

Bu farklılaşma, FP-HS gruplarında izlenen visceral aşırı duyarlılığın da sebebi olabilir. Yeni bulgular, özofagus mukozasında da makroi inflamasyon ve mikroi inflamasyon varlığında duyuusal değişiklikler meydana geldiğini göstermektedir. Alt gastrointestinal sistem ve diğer organlarda olduğu gibi, bu duyuusal değişikliklerin kısmen inflamatuvar süreçler tarafından

tetiklendiği, bunun da viseral ağrıyı artırdığı düşünülmektedir. Ağrının oluşumunda TRPV1, P2X3 ve 5-HT3 reseptörleri rolü olduğu, olgunlaşmış dendritik hücreler aracılığıyla afferent sinir uçlarıyla daha güçlü bir etkileşim kurularak nöropeptit salınımı, reseptör duyarlılığı gibi mekanizmalar üzerinden şekillenebileceğini düşündürmektedir (99). Bu bağlamda, FP grubundaki dendritik hücre profili, klasik inflamasyon bulguları olmaksızın gelişen semptomların temelinde immün-nöral etkileşime dayalı farklı bir patofizyolojik yolak olabileceğini desteklemektedir.

Ağrı evrimsel olarak vücudun en önemli savunma mekanizmalarından biridir. Bu nedenle vücudun savunma sistemi olan bağışıklık sistemi ile alarm ve aksiyon sistemi olan nöronal ağın birbirleriyle yakın “konuşma” içerisinde olması hatta “fiziksel” yakınlık içerisinde olması beklenen bir özellik olmalıdır. Her ne kadar kronik ağrıda bu evrimsel koruyucu ilişki ortadan kalkıp sistem için zararlı ve uyumsuz hale gelse de bu mekanizmaların ortaya çıkarılması nedensiz ağrı duygusunun (FP) veya uyararla orantısız ağrı duygusunun (HS) temellerinin anlaşılmasına ve tedavi seçeneklerinin şekillenmesine yardımcı olacaktır (100).

Çalışmamızın bulguları ve hatta güncel literatür birikimi FP’deki ağrı duygusu ve dendritik hücrelerin kalın dallanma yapıyor oluşu arasındaki ilişkiyi henüz doğrudan birbirine bağlayamıyor olsa da FP’yi asit reflüsü mekanizması üzerinde açıklamaya çalışmak yerine FP’de kendini “pirozis”le ifade eden bu immün aktivasyonun etkenlerine yoğunlaşmayı gerekli kılmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarının böyle bir yeni araştırma hedefi koyması umulmaktadır.

5.5.2 GERD Alt Grupları

Çalışmamızda GERD’in ERDA, ERDB, ERDD alt gruplarında kontrol grubuna göre daha az yoğunlukta dendritik hücre izlenmesi dikkat çekicidir. İlerlemiş ERD alt tiplerinde mukozal erozyon ve ülserasyonlar nedeniyle epitel bütünlüğünün bozulması, dendritik hücrelerin lokalizasyonunu ve görev yapabilmesini kısıtlayabilmektedir. Bu durum, özellikle epitelin yüzeyel katmanlarındaki dendritik hücrelerin kaybıyla ilişkilidir. Souza ve ark.’ı GERD patogenezinde asit hasardan ziyade inflamasyon ve hücresel bağışıklığın rolüne dikkat çekmiştir (47). Bu bağlamda, belirgin doku hasarı olan ileri evre reflü ve viral özofajit olgularında azalmış dendritik hücre yoğunluğunun, immün sistemin yerel baskılanması veya yapısal mikroçevrenin bozulmasına bağlı olabileceği yorumu yapılabilir. Bu farklılaşma,

immün hücrelerin yalnızca artış yönünde değil, patolojiye bağlı kayıp ve baskılanma yönünde de önemli biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir.

GERD'deki bu gözlemimiz Ustaoglu ve ark.'ının yine CD1a antikoru kullanarak ancak immunfloresan yöntemle yaptıkları çalışmadaki gözlemleri ile örtüşmektedir ve protein düzeyinde doğrulayan ikinci gözlemdir (8).

Aynı ekiple ortak gözlemlerimizden biri de dendritik hücrelerin interpapiller alanda daha çok yerleştiğinin gözlenmesidir. Bu lamina propria-submukozadan gelen diğer immün hücrelerin aksine dendritik hücrelerin epitelin kendi elemanlarından olduğunu düşündürmektedir. Dendritik hücreler, antijen sunumu yaparak bağışıklık sisteminin doğal toleransını geliştirmesine ve sürdürmesine katkıda bulunurlar. Sayılarının azalması, oral toleransın bozulmasına yol açabilir. Bu durumun immün sistemin “zararsız” uyaranları tehdit olarak algılamasına, epitel geçirgenliğinde artışa ve sinirsel duyarlılıkta yükselmeye neden olarak GERD semptomlarının oluşumunu tetikleyebileceği yorumu yapılabilir (8).

Bizim serimizde dikkat çeken bir nokta da GERD alt tipleri arasında ERDA'dan ERDD'ye hiyerarşik bir sıralama olmadığı ve ERDC'deki dendritik yoğunluğun normal kontrolden fazla olduğudur (Tablo 20) ancak Hotspot alan yoğunluğuna bakıldığında bu yükselmenin daha belirgin olduğu ve ERDA'yı da kapsadığı görülmektedir. Bu değişiklik, Hotspot alanların sıralamasının genel olarak ortalama ile korele olmakla birlikte birkaç olgudan da etkilenebildiğini göstermektedir. GERD ile ilgili sorunlardan biri histolojik bulguların nonspesifik olması diğeri de endoskopi ve histoloji uyumsuzluğudur ve rutin gastrointestinal patolojide sık rastlanan bir bulgudur (101). Endoskopistler biyopsiyi konservatif; ancak rasyonel bir yaklaşımla erozyonu tam gördüğü alandan değil komşuluğundan almayı tercih etmektedirler. Bu da klinik ERDC-ERDD olarak sınıflanan bir olgunun çok hafif “özofajit” histolojisine sahip olabildiğini açıklamaktadır.

5.5.3 Barrett Özofagusu

Serimizdeki olgularda Barrett özofagusunda dendritik hücre yoğunluğu kontrol grubuna göre 1,78 kat artmış görünümündedir. Mukozal değişiklikler açısından değerlendirildiğinde ise mukozal aktivite skoru ve diğer histolojik özellikler NERD'e benzer nitelikte bulunmuştur. Bu da Barrett özofagusunda da histolojiye yansımayan farklı bir antijenik uyarımın devam ettiğini ve belki de onkogenetik sürecinde bu etkileşimin rolü

olduğunu düşündürmektedir. Barrett özofagusunda dendritik hücreler üzerine yapılan çalışmaların çoğu karsinogenez sürecine yöneliktir ve metaplazi-displazi-karsinom sekansına ait önemli bilgiler vermektedir. Barrett özofagusunda, özellikle intestinal metaplazi alanlarında CD1a+ ve S100+ dendritik hücrelerin arttığı bildirilmiştir. Bu artış, mukozada gelişen epitelyal stres, asit reflüsüne maruz kalma ve mikrobiyal dengenin bozulmasıyla ilişkilendirilir. Barrett mukozasında, hem immatür Langerhans tipi (CD1a+) hem de matür miyeloid tipi (CD11c+, CD83+) dendritik hücrelerin bulunduğu rapor edilmiştir.

Somja ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, özofagustaki metaplazi-displazi-karsinom sürecinde miyeloid ve plazmasitoid dendritik hücrelerin lezyon bölgesine yöneldiği gösterilmiştir. Ancak bu hücrelerin bağışıklık sistemini uyarıcı değil, aksine regülatör T hücrelerini (Treg) aktive ederek baskılayıcı yani tolerojenik bir rol üstlendikleri gözlenmiştir. Bu durumun, tümör hücrelerinin bağışıklıktan kaçmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışmada, metaplastik ve (pre)malign özofagus bölgelerinde artmış Treg hücre infiltrasyonu da rapor edilmiştir (102). Bu dendritik hücrelerin sıklıkla lenfoid hücrelerle temas halinde oldukları hatta T-lenfositlere dendritlerinin uzandığı da gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda metaplastik epitele komşu skuamöz epitel değerlendirilmiş olup skuamöz epiteldeki değişikliklerin daha çok hastalık aktivasyonu ile korele olduğu vurgusu yapılmaktadır.

5.5.4 EoE ve Atrezi/TÖF Grubu

Etiyopatogenezi birbirinden çok farklı olan bu iki antite; ilginç bir şekilde artmış eozinofil yoğunluğunda, çocuklar-gençlerde sık görülür bir patoloji olmalarında ve artmış dendritik hücre yoğunluğunda kesişmektedir. Atrezi/TÖF grubunun eozinofil yoğunluklarının bazı vakalarda şiddetli EoE eşiği olan 60/1 BBA düzeyine çıkıyor oluşu dikkat çekicidir; ancak Atrezi/TÖF grubunda EoE’de gözlenen oranda belirgin DİS, eozinofilik mikroabse ve lamina propria fibrozisi görülmemektedir ve genel olarak mukozal aktivite skorları da EoE’ye göre daha düşüktür.

Eozinofilik özofajitte (EoE); dendritik ağın yoğunluğu hem artmıştır hem kalın dallıdır hem de dendritik uzanımlar yüzeye kadar çıkabilmektedir. Kalınlaşmış ve belirgin uzantıların genelde daha proinflamatuvar, antijen sunumu ve T hücre aktivasyonu ile daha fazla ilişkili, matür dendritik hücreler olacağı ve özellikle Th2-yanıtlı hastalıklarda bu fenotipin

baskın olacağı öngörülebilir. EoE tipik olarak Th2 aracılı bir immün yanıtı sahip, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Önceki çalışmalar, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin dendritik hücrelerin epitele göçünü ve aktivasyonunu arttırabileceğini, dendritik hücrelerin de Th2 yönelimli hale getirilebileceğini, bunun da **TSLP (Thymic stromal lymphopoietin)** aracılığı ile yapıldığını, bu şekilde dendritik hücrelerin bu süreçte antijen sunumu, eozinofil göçü ve Th2 polarizasyonu gibi görevleri üstlenebileceğini göstermektedir. Görünüşe göre dendritik hücreler, EoE’de yalnızca inflamasyonun başlatıcısı değil, aynı zamanda **hastalık progresyonu** ve **fibrozis** gibi komplikasyonların da düzenleyicisidir. Normalde özofagusta bulunan dendritik hücreler tolerojenik olabilirken, EoE hastalarında bu hücrelerin **proinflamatuvar fenotipe kaydı** görülmektedir. Bu nedenle EoE’de dendritik hücre sayısının artması ve fonksiyonlarının yeniden düzenlenmesi beklenebilecek bir bulgudur; ancak bu gözlem ve yorumların çoğu EoE’deki başka bir patogenezin araştırıldığı çalışmalara ve dendritik hücreler üzerine deride yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Bu açıdan serimizdeki gözlemlerinin literatürdeki bir boşluğu doldurması ve ileri çalışmalara ışık tutması umulmaktadır (103), (104), (105).

Atrezi/TÖF grubunda; yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır ancak özofagusun yapısal olarak bozulmuş olması, epitel bariyerin gelişimsel olarak tam olgunlaşmamış olması, reflü veya TÖF nedeniyle kronik irritasyona bağlı olarak mukozanın sürekli uyarılıyor olmasının epitelin bağışıklık gözetim ihtiyacını artırabileceği ve Langerhans/dendritik hücreleri bölgeye çekeceği öngörülebilir. Atrezide eozinofil artışı son yıllarda dikkati çeken ve üzerine yayınlar yapılan bir konudur ve atrezili olguların EoE tedavisine de yanıt veriyor olması umut verici bir gelişmedir (106). Çalışmamızın sonuçlarının, atrezi ile EoE arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı sağlayabileceği ve belki de EoE’de olduğu gibi atrezide de eozinofillerin sebep değil, sonuç olduğunu ortaya koyan bir yolu aydınlayabileceği düşünülmektedir.

5.5.5 HSV Özofajiti

Yaş ortalaması diğer özofajitlere göre daha ileri olan, immünsupresyon öyküsü, odinofaji ile giden gürültülü klinik tablosu, histolojik olarak ülseroeroziv alanları ve tipik inklüzyon cisimleri ile nadir olmasına rağmen tanı güçlüğü çekilmeyen HSV özofajiti vakalarında kombine mukozal aktivite skorları yüksek, inflamatuvar aktivite yüksek olmasına rağmen dendritik hücre yoğunluğu çarpıcı olarak az izlenmiştir. Dendritik uzantılar kontrol gruba göre bile daha cılız ve ağırlıkla bazal yerleşimlidir ($p<0,001$). HSV’nin konak bağışıklık yanıtını modüle etmek amacıyla enfekte ettiği epitel hücrelerinden dendritik hücrelere geçerek

dendritik hücrelerle etkileşime girdiği ve hatta orada çoğaldığı gösterilmiştir. HSV'nin bağışıklık sisteminden kaçmak için geliştirdiği mekanizmalar arasında, dendritik hücre migrasyonunun inhibisyonu, MHC ekspresyonunun baskılanması-antijen sunma kapasitesini ve sitokin üretimini bozması, Toll-like reseptör (TLR) sinyal yollarını baskılayarak interferon üretimini azaltması yer almaktadır. HSV ayrıca dendritik hücrelerin olgunlaşmasını engelleyerek adaptif bağışıklık yanıtının da zayıflamasına neden olur. Bu etkileşimler, HSV'nin kalıcı enfeksiyon oluşturmaya ve nüks etmesine olanak tanır (107). HSV ile enfekte olmuş dendritik hücreler apoptoza gitmektedir. Bu hücrelerin de enfekte olmayan komşu dendritik hücreler tarafından kolayca fagosite edildiği ve bu komşu dendritik hücrelerin de yine virüse özgü CD8⁺ T hücre klonlarını uyardığı gösterilmiştir (108).

HSV-1, özofagus mukozasına duyuşal sinir liflerinden retrograd olarak taşınabilir. Virüs, sinir uçlarında latent olarak kalabilir ve epitelde reaktivasyonla lokal lezyonlara yol açar. HSV replikasyonu sırasında çevre dokuda; TRPV1⁺ sinir uçlarının aktivasyonu, CGRP ve Substans P gibi nöropeptitlerin salınımı ile perinöral inflamasyon gelişebildiği bildirilmiştir.

5.6 Nöroimmün Etkileşimler

Bu çalışmada yer almamakla birlikte, konunun kapsamının anlaşılmasına ve bulguların yorumlanmasına katkı sağlayabilecek temel temalardan biri, özofagustaki sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasındaki çift yönlü etkileşimdir. İster asit ister alerjen kaynaklı olsun, kronik özofajitin bağışıklık araçlarından zengin bir mikroçevre oluşturarak duyuşal sinir liflerini etkileyebildiği gösterilmiştir.

Mast hücrelerinin saldığı sinir büyüme faktörünün (NGF), TrkA reseptörleri üzerinden sinir filizlenmesini ve duyarlılaşmayı tetiklediği ve ayrıca histamin, triptaz ve TNF- α gibi mediatörlerin doğrudan nosiseptif sinirleri uyarabildiği veya ağrı eşğini düşürebildiği bildirilmiştir (8). Bazı çalışmalar, mast hücreleri ile sinir uçları arasındaki bu karşılıklı iletişimi doğrudan ortaya koymuştur (109). Duyuşal sinirlerin salgıladığı Substans P veya CGRP, mast hücrelerini aktive edebilirken; mast hücrelerinden salınan NGF de sinirlere etki edebilmektedir (8).

Ustaoglu ve arkadaşlarının çalışmasında, ERD hastalarında derin afferent sinir uçları ile mast hücreleri arasında yakın bir ilişki saptanmış; ayrıca, GERD'ye bağılı özofagus

mukozasında bulunan mast hücrelerinde artmış NGF (sinir büyüme faktörü) ekspresyonu gösterilmiştir. Bu bulgular, ERD hastalarında gözlenen özofageal hipersensitivitenin olası patofizyolojik mekanizmalarından biri olarak değerlendirilmiştir. İmmü floresan yöntemle yapılan incelemede, mast hücrelerinin çoğunlukla papillaları çevreleyen bölgelerde ve bazal tabaka altında yoğunlaştığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, zaman zaman triptaz granüllerinin epitelin daha yüzeysel katmanlarında da izlendiği; bu dağılımın, mast hücrelerinin yalnızca derin dokularda değil, epitelin üst kısımlarında da fonksiyonel olabileceğini düşündürdüğü ifade edilmiştir.

GERD'li hastalarda mast hücresi infiltrasyonunun NGF salınımı aracılığıyla nöroplastik değişikliklere katkısı araştırılmış ve GERD hastalarında NGF gen ekspresyonunun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğu ortaya koymuştur. **Bu karşılıklı sinir-immün etkileşimi, "nörojenik inflamasyon" olarak tanımlanan bir kısır döngü oluşturur.**

NERD olgularında belirgin bir dendritik hücre ağı ya da yaygın immün infiltrasyon olmasa da mast hücresi ve eozinofil artışı ile bunların saldırdığı trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi mediyatörler sinirlerin uyarılabilirliğini artırabilir. Literatürdeki bir çalışmada, FP hastalarında bağışıklık hücresi sayılarının sağlıklı bireylerle benzer olduğu; buna karşılık NERD hastalarında hafif immün aktivasyonun saptandığı ve bunun ağrıya katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (8).

EoE'de, mast hücresi ve eozinofil birikimi belirgindir ve bu hücrelerin salgıladığı mediyatörler sinirleri aktive ederek göğüs ağrısı veya dirençli semptomlara yol açabilir. Nitekim, bir çalışmada duyu nöronlarındaki IL-4 sinyal yolunun blokajı sadece sinir yoğunluğunu değil, aynı zamanda eozinofilik inflamasyonu da azaltmıştır. Bu bulgu, duysal sinirlerin inflamasyonu tetikleyen aktif bir "nöroimmün devre" oluşturabileceğini göstermektedir.

GERD'de, asidik reflü TRPV1 ve asit duyarlı iyon kanalları aracılığıyla sinirleri doğrudan uyarabilir. Ancak kronik tabloda, bağışıklık aracılı sinir duyarlılaşması da önem kazanır. Örneğin; NERD hastalarında IL-8 gibi sitokinlerin artışı hem bağışıklık hücrelerini çekerek hem de sinir duyarlılığını artırarak bu sürece katkı sağlar.

Ayrıca, dilate intersellüler boşluklar (DİS) yoluyla asit ve pepsin gibi reflü içerikleri mukozayı geçerek sinir uçlarına ulaşabilir ve doğrudan uyarım yaratabilir.

Son olarak, stresin de bu sürece katkısı vardır. Stresin, epitelyal geçirgenliği artırarak DİS oluşumunu kolaylaştırdığı, merkezi sinir sistemi üzerinden lokal mast hücre aktivasyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında, stresin özofagus mast hücre aktivitesini ve CRH reseptör ifadesini artırdığı saptanmıştır. Bu da psikolojik etkenlerin periferik sinir uyarımına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

5.7 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın en büyük kısıtlılığı dendritik belirleyici olarak sadece iki antikor kullanılmış olması ve eşlik eden sinir lifleri ve diğer yangısal hücrelere yönelik bir inceleme yapılamamış olmasıdır.

Sinir liflerinin gösterilmesi için yapılan pilot çalışmada NFP, Calretinin, NSE denenmiş ancak yalnızca S-100 ile epitelyal boyanma elde edilmiştir. S-100 ile hem lamina propria hem de epitel içerisinde yaygın pozitif boyanan liflere rağmen NFP ile lamina propriadan epitele uzanım saptanmamış olması nedeniyle S-100 ile elde edilen boyanma dendritik hücre boyanması olarak kabul edilmiştir. Literatürde epitel içine uzanan sinir ağları tanımlanmakla birlikte bulgular daha çok immunfloresan inceleme sonuçlarına dayanmaktadır. İmmünohistokimyanın düşük hassasiyet göstermesi olasılığı da bulunmakla birlikte CGRP ve TRPV1, antikorları ile yapılacak ikinci bir serinin daha fazla fikir vereceği umulmaktadır.

Çalışmanın diğer minör kısıtlılıkları bazı olgu gruplarında az olgu olması nedeniyle (HSV gibi) sayı dağılımının dengeli olmaması, sayının az olması nedeniyle TÖF'lü ve TÖFsüz atrezi olgularının birleştirilmiş olması ve pediatrik vakalarda kontrol grubunun olmaması sayılabilir. Alınan örneklerin Atrezi/TÖF grubu hariç daha çok distal özofagusu yansıtır oluşu da olası bir sinir boyanması açısından handikap yaratabilmektedir. Zira sinir liflerinin proksimal özofagusta mukozada daha yoğun olduğu bilinmektedir.

Bu çalışma kapsamında eşlik eden inflamatuvar hücreler (örneğin lenfositler, mast hücreleri) için ek bir boya yapılmamıştır. Lenfosit, polimorfonükleer lökosit ve eozinofil yoğunlukları H&E ile değerlendirilmiştir. Literatürde mast hücrelerinin sayımı için lamina

propria-epitel içi ayrımının yapılmamış olması, lenfositik özofajit tanı kriterlerinin ve lenfositik özofajitin ayrı bir antite olup olmadığının tartışmalı oluşu ve var olan eşik değerlerinin immünboyama ile mi “squiggle” hücrelerin H&E’de sayılması ile mi belirlenmesi gerektiği konusunun tartışmalı oluşu bu hücresel komponentin de yorumunu zorlaştırmaktadır. Ancak ileride lenfosit ve mast hücrelerine yönelik bir panel ile çalışılması immün mikroçevreye ilişkin bilgimizi artıracaktır.

5.8 Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Bu çalışma, dendritik hücrelerin özofagus mukozasında hem bağışıklık cevabını yöneten hem de potansiyel olarak duyuşal sinirlerle etkileşime giren aktif hücreler olduğunu konusundaki görüşleri desteklemektedir.

Araştırılan özofagus patolojileri arasında belirgin farklar bulunması hem etiopatogenezin aydınlatılması hem de gelecekte hedefe yönelik tedavilerin geliştirilebilmesine olanak sağlayabilir.

Dendritik hücreleri uyarmak veya baskılamak amacıyla farklı hedeflere etki eden çeşitli immünmodölatör ilaçlar kullanılmaktadır. Aktivasyonu artırmak için başlıca Toll-like reseptör (TLR) agonistleri (örneğin CpG oligonükleotidleri, imiquimod), CD40 agonistleri, sitokinler (GM-CSF, IL-4) ve STING agonistleri kullanılır; bu ajanlar dendritik hücrelerin olgunlaşmasını sağlayarak antijen sunumunu ve T hücresi aktivasyonunu güçlendirir. Tersine, dendritik hücreleri baskılamak veya tolerojenik fenotipe yönlendirmek amacıyla IL-10, TGF- β , deksametazon, vitamin D3 ve rapamisin gibi ajanlar kullanılır; bu bileşikler inflamatuvar sinyalleri azaltarak otoimmüniteyi veya transplant rejeksiyonunu önlemeye katkı sağlar. Ayrıca, nanopartikül tabanlı taşıyıcı sistemlerle antijen veya immünmodölatörlerin doğrudan dendritik hücrelere hedeflenmesi hem bağışıklık yanıtını güçlendirmek hem de tolerans oluşturmak için stratejik olarak değerlendirilmektedir (110).

Günümüzde EoE hariç özofagus patolojilerinde immünmodölatör ilaçlar kullanılmamaktadır. Klasik GERD’de, Barrett özofagusunda temel sorun mide asidi ve alt özofagus sfinkterinin yetmezliğidir. Bu nedenle immünmodölatörler standart tedaviye dahil değildir; ancak özellikle PPI-refrakter olgularda, klasik inflamasyon bulgularının ötesinde dendritik ağ yoğunluğundaki artış, yeni tanısal biyobelirteçlerin geliştirilmesi açısından umut verici kabul edilebilir. Bunlara ek olarak bu hücresel etkileşimlerin belirlenmesi yalnızca inflamasyonu değil, özofagus hastalıklarında semptom şiddetini ve tedaviye yanıtı da

etkileyebilir. Bu nedenle, gelecekte ağrı ve inflamasyonun eşzamanlı hedeflenmesi, tolerojenik dendritik hücre temelli tedavilerin reflüye bağlı olmayan özofageal ağrılarda kullanımı ve mast hücresi–dendritik hücre–sinir ağı etkileşimine yönelik çok hedefli tedavi yaklaşımları gibi yeni stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlayabilir.

Her durumda mukozal immün sistemin farklı özofagus patolojilerini içerecek şekilde bu şekilde haritalanması, gelecekte dendritik hücreleri hedefleyen immünmodülatör tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

Bizim olgu serimiz açısından da bu “haritalama” ileride TRPV, CGRP ile sinir dağılımını ve mast hücre oranlarının araştırılacağı çalışmalara zemin hazırlayıcı olacak niteliktedir.

Bir zamanlar yalnızca “basit bir tüp” olarak görülen özofagusun, hastalık deneyimini şekillendiren karmaşık bir nöroimmün ağa sahip olduğu artık netleşmiştir. Bu alanda yapılacak her çalışma bizi özellikle NERD, HS ve FP gibi semptom bulgu uyumsuzluğu fazla olan olguların semptomlarının gerçek doğasını kavramaya ve daha etkili tedavi yaklaşımlarını belirlemeye bir adım daha yaklaştıracaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ✓ Çalışma grubu 2015-2024 tarihleri arasında biyopsi materyalleri ile değerlendirilmiş 128 GERD (46 ERD-A, 44 ERD-B, 27 ERD-C, 11 ERD-D), 49 NERD, 26 FP, 25 HS, 30 Barrett özofagusu, 74 EoE, 31 Atrezi/TÖF grubu, 11 Viral (HSV) özofajit ile 37 “sağlıklı kontrol” olmak üzere toplam 411 olgudan oluşmaktadır.
- ✓ Çalışmada dendritik hücre ağı immünohistokimyasal olarak S100 ve CD1a ile araştırılmış, bulgular semikantitatif ve kantitatif/morfometrik olarak histolojik bulgular ve tanı grupları ile karşılaştırılmıştır.
- ✓ On iki olgu grubunda 20 histolojik parametre değerlendirilmiş, üç kombine skora yapılmış, immünohistokimyasal incelemede semikantitatif olarak üç özellik değerlendirilmiş ve morfometrik olarak iki grup ölçüm yapılmış ve bir oransal veri hesaplanmıştır.
- ✓ Olguların 245’i erkek (%59,6), 166’sı (%40,4) kadın; yaş ortancası $40 \pm 20,39$ (dağılım: 0,5- 86)’dur. Kontrol grubu, FP ve HS gruplarında kadın cinsiyet baskın iken diğer tüm antiteler erkeklerde daha fazla görülmektedir ($p<0,001$). Olguların %20,9’u 18 yaş altındadır ve iki ERD olgusu hariç tamamını EoE ($n=53$) ve Atrezi/TÖF olguları ($n=31$) oluşturmaktadır.
- ✓ En sık görülen histolojik bulgular BHH, papiller elongasyon ve DİS olup EoE’de GERD olgularına göre daha fazla görülmektedir ($p<0,001$). Bir BBA’da 15’i geçen eozinofil yoğunluğu hem EoE hem Atrezi/TÖF grubunda görülmüş ancak Atrezi/TÖF grubunda EoE’de görülen mikroabse, belirgin DİS ve lamina propria fibrozisine rastlanmamıştır ($p<0,001$). EoE’ye eşlik eden artmış intraepitelyal lenfositoz dikkat çekicidir.
- ✓ Semikantitatif olarak dendritik hücre yoğunluğu (az-orta-hafif), lokalizasyonu (bazal-intermediyer-süperfisyel) ve dallanma paternleri (ince-kalın dallanma) değerlendirildiğinde genel olarak epitel içindeki dendritik hücre yoğunluğunun çok belirgin olmadığı, olguların yalnızca %7,3’ünde “yoğun bir boyanma” bulunduğu görülmüş ancak hem semikantitatif değerlendirmelerde hem morfometrik incelemelerde EoE ve Atrezi/TÖF gruplarında diğer gruplara göre daha yüksek yoğunlukta dendritik

hücre -izlenirken, kontrol grubu ve viral özofajit (HSV) gruplarında daha düşük yoğunluklar gözlenmiştir ($p<0,001$).

- ✓ Kantitatif-morfometrik değerlendirme için .svs formatında elde edilen dijital görüntüler kullanılmış; QuPath v0.5.1 ve açık lisanslı ImageJ yazılımlarıyla 0,5 mm²'lik toplam ve 'hotspot' alanlarda dendritik hücre yoğunluğu ölçümleri (%Area) yapılmıştır. Alan yüzdelerinin, semikantitatif gruplamalarla korelasyon göstermesi, imaj analiz programı olmadan da genel değerlendirmelerin yapılabileceğine işaret eden umut verici bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Morfometrik inceleme karşılaştırmaya uygun, objektif ve metrik veri sağlasa da dijital tarayıcı altyapısı, özel yazılımlar, kodlama, renk kanalı ve eşik değeri ayarları gerektirmesi nedeniyle, tekrarlanabilirliği ve merkezler arası uyumu sınırlı bir yöntem olarak görülmüştür.
- ✓ Kontrol grubun boyanma yüzdesini “1” kabul edilerek yapılan sıralamada kontrole göre Atrezi/TÖF grubunda (x2,7), EoE’de (x1,98), HS’de (x1.82), Barrett Özofagus’ta (x1.78), FP’de (x1.60), NERD’de (x1.49), ERDC’de (x1,22) kat dendritik hücre artışı, ERDA, ERDB, ERDD ve HSV gruplarında ise sırasıyla x0.97, x0,95, x0.87 ve x0.19 kat azalma izlenmiştir. Hotspot alanlardaki yoğunluklar da aynı sıralamayı takip etmektedir.
- ✓ Dendritik hücrelerin en çok epitelin intermediyer-bazal tabakasında bulunduğu (%71,6), yüzeyel uzanımın EoE (%31,1) ve Atrezi/TÖF grubunda (%22,6) görüldüğü, HSV özofajitte ise yalnızca bazal tabakaya sınırlı olduğu dikkati çekmiştir ($p<0,001$). Viral özofajitte hem yoğunluğun az olması hem de bazal tabakaya sınırlı olması dendritik ağın yıkımının bir göstergesi olarak yorumlanmıştır.
- ✓ Kalın dendritik uzanımlar en sık EoE (%54,1), Atrezi/TÖF (%45,2) ve çarpıcı olarak FP (%53,8) vakalarında görülmüştür. Atrezi/TÖF ve EoE’deki artış kronik antijenik uyarı, epitel bariyer bozukluğu ve Th2 aracılıklı lokal immün aktivasyona bağlanmıştır.
- ✓ HS’de genel dendritik hücre yoğunluğu FP’ye göre daha fazla bulunmuştur (Yüzde Area Ort. 0,99887’e karşılık 0,87778, $p<0,001$) ve ince dalı uzantıların FP’ye göre daha fazla olduğu görülmektedir (%72’e karşılık %53,8, $p<0,001$) ancak kalın dendritik uzanımların oranı FP’de %53,8 iken HS’de %28’de kalmaktadır ($p<0,001$). Bu durum

FP'deki dendritik ağın kalın dallı-matür ve proinflamatuvar bir fenotipe kayarken HS'dekinin daha yoğun olmakla birlikte daha immatür veya tolerojenik dendritik hücrelerden oluştuğunu göstermektedir. Pirozisle başvuran ve normal endoskopi ve pH-metrik profile sahip bu iki antitedeki immünolojik farkları vurgulamak açısından anlamlı bulunmuştur.

- ✓ GERD alt tiplerinde (ERDA, ERDB, ERDD) dendritik hücre yoğunluğu sağlıklı kontrollere göre azalmış bulunmuştur. Bu durum daha önce Ustaoglu ve ark'ı tarafından da gözlenmiş olup kronik asit maruziyetine bağlı immün inhibisyonla ilişkilendirilmiştir.
- ✓ NERD ve Barrett özofagusunda kontrol grubuna kıyasla artmış dendritik hücre yoğunluğu gözlenmiştir. Bu artışın, NERD'de subklinik inflamasyon, Barrett'te metaplaziye komşu mukozada gerçekleşen antijenik uyarımla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Barrett özofagusunda, histolojik olarak belirgin olmayan ancak NERD'den fazla, ERDA ve ERDB'den ise daha az düzeyde bir mukozal reaksiyonun varlığı, mukozada görünenden farklı bir antijenik uyarımın sürdüğünü ve bu immün etkileşimin olası bir onkogenetik süreçte katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.
- ✓ Tüm bulgular bir arada değerlendirildiğinde özofagus patolojilerinde mukozada “görünen” mukozal aktivite ve inflamasyon ile her zaman doğru orantılı olmayan bir “immünolojik” aktivite sürdüğü, bu farklılıkların özofagus patolojilerinde tanımlanan ağrı başta olmak üzere birçok semptomla ilişkili olabileceği öne sürülebilir.
- ✓ Çalışmamız, özofagusta daha önce az incelenmiş veya nadir görülen antiteleri de kapsayan bir alan taraması olarak tasarlanmış olup, mukozal dendritik hücre dağılımına yönelik öncü bir çalışma niteliğindedir. Her grubun ayrıntılı değerlendirildiği, farklı özofagus patolojilerinin dahil edildiği, immün belirteçler ve nöroimmün etkileşimlerin ele alındığı ileri araştırmalar için önemli bir basamak oluşturacağı düşünülmektedir. Bulgular, deri, akciğer ve alt gastrointestinal sistemde tanımlanan 'nörojenik inflamasyon' ve 'nöroimmün etkileşimlerin' özofagus için de geçerli olabileceğini göstermekte; bu ilişkilerin ortaya konacağı çalışmaların özellikle fonksiyonel özofagus hastalıklarında nöromodülatör tedavilere katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Demir, Derya; Doğanavşargil, Başak; Sarsık, Banu; Sezak, Murat; Tunçyürek M. Is it possible to diagnose infectious oesophagitis without seeing the causative organism? A histopathological study. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(5):481–7.
2. Lee, Bee; Caddy G. A rare cause of dysphagia: herpes simplex esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(19):2756–2757.
3. Yeh PJ, Wu RC, Chen CM, Chiu CT, Lai MW, Chen CC, Kuo CJ, Hsu JT, Su MY LP. Risk factors, clinical and endoscopic features, and clinical outcomes in patients with cytomegalovirus esophagitis. *J Clin Med.* 2022;11(6):1583.
4. Yamasaki, Takahisa; O’Neil, Jessica; Fass R. Update on functional heartburn. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13(12):725–34.
5. Yadlapati, Rena; Gyawali, C Prakash; Pandolfino JE. AGA Clinical Practice Update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):984–94.
6. Katzka, David A; Pandolfino, John E; Kahrilas PJ. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: Where Rome, Lyon, and Montreal meet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):767–776.
7. Ustaoglu A, Sawada A, Lee C, Lei WY, Chen CL, Hackett R, Sifrim D, Peiris M WP. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease: pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(5):G804–G815.
8. Ustaoglu A, Daudali FA, D’afflitto M, Murtough S, Lee C, Moreno E, Woodland P SD. Identification of novel immune cell signature in gastroesophageal reflux disease: altered mucosal mast cells and dendritic cell profile. *Front Immunol.* 2023;14:1282577.
9. Kellerman K, Nakajima K, Neill C, Muir AB, Noti M RM. Identification of a neuroimmune circuit that regulates allergic inflammation in the esophagus. *Kaynak: bioRxiv [preprint].* 2024;
10. Ustaoglu A WP. Sensory Phenotype of the Oesophageal Mucosa in Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2502.
11. Leech T PM. Mucosal neuroimmune mechanisms in gastro-oesophageal reflux disease (GORD) pathogenesis. *J Gastroenterol.* 2024;59(3):165–178.
12. Fass R, Zerbib F GC. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2286–2293.
13. Nikaki K, Woodland P, Lee C, Ghisa M, Marinelli C, Savarino E SD. Esophageal

- mucosal innervation in functional heartburn: Closer to healthy asymptomatic subjects than to non-erosive reflux disease patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(9):e13667.
14. Ustaoglu A WP. Esophageal afferent innervation and its role in gastro-esophageal reflux disease symptoms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(4):372–377.
 15. Vanuytsel T, Bercik P BG. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut–brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut.* 2023;72(4):787–798.
 16. Perin, Silvia; McCann, Conor J.; Borrelli, Osvaldo; De Coppi, Paolo; Thapar N. Update on Foregut Molecular Embryology and Role of Regenerative Medicine Therapies. *Front Pediatr* [Internet]. 2017;5:91. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00091/full>
 17. Katz JM, Malik A BH. Embryology, Esophagus. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024.
 18. Moore KL, Persaud TVN. Development of Esophagus. In: The developing human clinically oriented embryology. 9th ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2013. p. 539–74.
 19. Oezcelik, Arzu; DeMeester SR. General anatomy of the esophagus. *Thorac Surg Clin.* 2011;21(3):289–97.
 20. Kenhub. Arteries of the Esophagus – Anatomical Illustration [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 25]. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/esophagus>
 21. Kenhub. Veins of the Esophagus – Anatomical Illustration. 2025.
 22. Rice TW BM. The esophageal wall. *Thorac Surg Clin.* 2011;21(3):299–305.
 23. DeNardi FG RR. The Normal Esophagus. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(3):296–309.
 24. Wattchow DA, Furness JB CM. Distribution and coexistence of peptides in nerve fibers of the external muscle of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1988;95(1):32–41.
 25. Mantyh CR, Pappas TN VS. Localization of cholecystokinin A and cholecystokinin B/gastrin receptors in the canine upper gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1994;107(4):1019–30.
 26. Kenhub. Nerves of the Esophagus – Anatomical Illustration. 2025.
 27. Costa, M., Brookes, S. J. H., & Hennig GW. The Enteric Nervous System: 30 Years Later. Cham: Springer; 2016.

28. Zagorodnyuk VP, Chen BN BS. Intraganglionic laminar endings are mechanotransduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach. *J Physiol*. 2001;534(Pt 1):255–68.
29. Christianson, Julie A.; Traub, Richard J.; Davis BM. Differences in spinal distribution and neurochemical phenotype of colonic afferents in mouse and rat. *J Comp Neurol*. 2006;494(2):246–59.
30. Brierley, Stuart M.; Linden DR. Neuroplasticity and neurotransmission in the enteric nervous system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):451–64.
31. Miwa, Hiroto; Kondo, Takashi; Oshima, Tomoko; Tomita, Tetsuo; Fukui, Hiroshi; Watari J et al. Increased TRPV1 expression induced by nerve growth factor in the esophagus of nonerosive reflux disease patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(8):569–79.
32. Raj K. Goyal AC. Physiology of Normal Esophageal Motility. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):610–619.
33. Guyton A c., Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 11. basım. Prof. Dr. Hayrunnisa Çavuşoğlu PDBÇY, editor. 2007. 771–784 p.
34. Botta MC, Ambu R, Liguori C, Van Eyken P, Pisanu A, Cabras A, Hofler H, Werner M FG. CK20 expression in the gastrointestinal tract of the embryo and fetus. *Pathologica*. 2001;93(6):640–644.
35. Tateishi R, Taniguchi K, Horai T, Iwanaga T TH. Argyrophil cell carcinoma (apudoma) of the esophagus. A histopathologic entity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1976;371(4):283–94.
36. Harmse JL, Carey FA, Baird AR, Craig SR, Christie N, Hopwood D LJ. Merkel cells in the human oesophagus. *J Pathol*. 1999;189(2):176–9.
37. Saint Martin MC CG. Barrett esophagus–associated small cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123(11):1123.
38. Conner JR, El-Zimaity H RR. Esophagus. In: Mills SE, editor. *Histology for Pathologists*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 1286–347.
39. Weinstein WM, Bogoch ER BK. The normal human esophageal mucosa: a histological reappraisal. *Gastroenterology*. 1975;68(1):40–4.
40. Vieth M, Peitz U, Labenz J, Kulig M, Naucler E, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Willich S, Lind T, Malfertheiner P SM. What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett’s mucosa? *Dig Dis*. 2004;22(1):93–7.

41. Kaymak T, Hruz P NJ. Immune system and microbiome in the esophagus: implications for understanding inflammatory diseases. *FEBS J.* 2022;289(16):4758–72.
42. Blevins CH, Iyer PG, Vela MF K DA. The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(5):608–17.
43. Zhang S, Shoda T, Aceves SS, Arva NC, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Hirano I, Khoury P, Leung J, Rudman Spergel AK, Spergel JM, Wechsler JB, Yang GY, Furuta GT RM. Mast cell-pain connection in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2022;77(6):1895–1899.
44. Dellon ES, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA, Spergel JM, Zevit N, Bonis PA, Rothenberg ME CM. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022–33.
45. Ayazi S, Hagen JA, Chandrasoma P, Gholami P, Zehetner J, Oezcelik A, Lipham JC, Demeester SR, Demeester TR KM. Esophageal intraepithelial eosinophils in dysphagic patients with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(4):967–972.
46. SC. E. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(2):89–103.
47. Souza RF, Bayeh L, Spechler SJ, Tambar UK BR. A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2 α : a potential role for targeting HIF-2 α to prevent and treat reflux esophagitis. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;37:93–99.
48. Gyawali CP, Sonu I, Becker L SJ. The esophageal mucosal barrier in health and disease: mucosal pathophysiology and protective mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):49–60.
49. Ismail-Beigi F, Horton PF PC 2nd. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology.* 1970;58(2):163–74.
50. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS OR. Dilated Intercellular Spaces and Shunt Permeability in Nonerosive Acid-Damaged Esophageal Epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(10):2076–84.
51. Gorgulu V., Ergun P., Kipcak S., Doganavsargil B., Sifrim D. BS. Revisiting the Role of Esophageal Mucosal Dilated Intercellular Spaces in the Diagnosis and Pathophysiology of Heartburn. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023;29(4):436–45.
52. Bellizzi, Andrew M; Hafezi-Bakhtiari, Sara; Westerhoff, Maria; Marginean, E Celia; Riddell RH. Gastrointestinal pathologists' perspective on managing risk in the distal

- esophagus: convergence on a pragmatic approach. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1434(1):35–45.
53. Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1392–1399.
 54. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG GL. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2022;117(4):559–87. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2022/04000/acg_clinical_guideline__diagnosis_and.10.aspx
 55. Pınarbaşı Şimşek B. Eozinofilik özofajit; güncel tanı ve tedavi. *Güncel Gastroenteroloji Derg.* 2024;26(1):1–12.
 56. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA K DA. ACG Clinical Guideline: Evidence Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):679–92.
 57. Dellon ES, Muir AB, Katzka DA, Shah SC, Sauer BG, Aceves SS, Furuta GT, Gonsalves N HI. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2025;120(1):31–59.
 58. Bakırtaş A. Eozinofilik gastrointestinal hastalıklarda biyolojik ajanlar. In: Yükselen ÜA, editor. *Alerjik hastalıklarda biyolojik ajanlar. Türkiye Klinikleri*; 2025. p. 51–6.
 59. Rouphael, Carol; Gordon, Ilyssa O; Thota PN. Lymphocytic esophagitis: Still an enigma a decade later. *World J Gastroenterol.* 2017;23(6):949–956.
 60. Rubio, Carlos A; Dick, Edward J; Orrego, Abiel; Hubbard GB. The frequency of lymphocytic and reflux esophagitis in non-human primates. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008;1(6):531–535.
 61. Wojas O, Krzych-Falta E, Żybul P, Samoliński B PA. Lymphocytic Esophagitis—A Novel Clinicopathologic Variant of Chronic Esophagitis. *Gastrointest Disord.* 2024;6(4):62.
 62. ME P. Lymphocytic-Predominant Esophagitis: A Distinctive Histologic Pattern Linked to Immune-Mediated Disorders. *Am J Surg Pathol.* 2022;46(5):685–92.
 63. Purdy JK, Appelman HD MB. Sloughing Esophagitis: A Clinicopathologic Study of 27 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(3):432–8.
 64. Rubrecht RM, Weinstein R, Lee WS ZX. Sloughing Esophagitis in the Pediatric Age Group: Clinicopathologic Characteristics of 12 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2025;

65. Kim, Na Young; Lee J. Infective Esophagitis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res.* 2025;25(2):108–16.
66. Tara Narasimhalu KAO. Educational Case: Infectious Esophagitis. *Acad Pathol.* 2020;7.
67. Avşar Canan YF. Herpes esophagitis: A comprehensive review. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:97–102.
68. Ali, Adya A; Anasseri, Sheela; Abou-Ghaida, Jaafar; Walker, Leslie; Barber T. Cytomegalovirus esophagitis in an immunocompromised patient. *Cureus.* 2023;15(9):e45634.
69. Bor S. Reflux esophagitis, functional and non-functional. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019;40–41:101649.
70. Aziz, Qasim; Fass, Ronnie; Gyawali, C. Prakash; Miwa, Hiroto; Pandolfino, John E.; Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1368–1379.
71. Schmulson M. How to use Rome IV criteria in the evaluation of esophageal disorders. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34.
72. Savarino, Edoardo; Zentilin, Patrizia; Tutuian, Radu; Pohl, Daniel; Gemignani, Lorenzo; Malesci, Alberto; Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol.* 2012;47(2):159–68.
73. Yamasaki, Takahisa; Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;2023(4):495–503.
74. Derneği TT. Özofagus Hastalıklarında Tanısal Teknikler [Internet]. 2024. Available from: <https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/1240>
75. Sami, S. S.; Ragunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):505–518.
76. Gyawali, C. Prakash; Yadlapati, Rena; Fass, Ronnie; Katzka, David; Pandolfino, John; Savarino, Edoardo; Sifrim, Daniel; Spechler, Stuart; Zerbib, Frank; Fox, Mark R.; Bhatia, Shobna; de Bortoli, Nicola; Cho, Yu Kyung; Cisternas, Daniel; Chen, Chien-Lin; C S. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut.* 2024;73(2):361–371.
77. Woodland P, Aktar R, Mthunzi E, Lee C, Peiris M, Preston SL, Blackshaw LA SD. Distinct afferent innervation patterns within the human proximal and distal esophageal mucosa. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308(6):G525–G531.

78. Yuan A, Rao MV, Veeranna NR. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a018309.
79. Woodland P, Ooi JLS, Grassi F, Nikaki K, Lee C, Evans JA, Koukias N, Triantos C, McDonald SA, Peiris M, Aktar R, Blackshaw LA SD. Superficial Esophageal Mucosal Afferent Nerves May Contribute to Reflux Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1230–1239.
80. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JRF, Anand P GS. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut.* 2008;57(7):923–929.
81. Guiducci, Laura; Kaleci, Shaniko; Chester, Johanna; Longo, Caterina; Ciardo, Silvana; Farnetani, Francesca; Pellacani G. Dendritic cells in reflectance confocal microscopy are a clue for early melanoma diagnosis in extrafacial flat pigmented melanocytic lesions. *Exp Dermatol.* 2022;31(7):1048–1055.
82. Nakajima, T.; Watanabe, S.; Sato, Y.; Kameya, T.; Hirota, T.; Shimosato Y. An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. *Am J Surg Pathol.* 1982;6(8):715–27.
83. El Demellawy D, Young JL, de Nanassy J, Chernetsova E NA. Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive review. *Pathology.* 2015;47(4):294–301.
84. Schneider CA, Rasband WS EK. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):671–675.
85. BN L. Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation. *Respir Res.* 2001;2(3):133–138.
86. Wang H, Foong JPP, Harris NL BJ. Enteric neuroimmune interactions coordinate intestinal responses in health and disease. *Mucosal Immunol.* 2022;15(1):27–39.
87. Veres TZ, Rochlitzer S, Shevchenko M, Fuchs B, Prenzler F, Nassenstein C, Fischer A, Welker L, Holz O, Müller M, Krug N BA. Spatial interactions between dendritic cells and sensory nerves in allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37(5):553–561.
88. Holt PG SP. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(3):421–429.
89. Otsuka M, Egawa G KK. Uncovering the Mysteries of Langerhans Cells, Inflammatory Dendritic Epidermal Cells, and Monocyte-Derived Langerhans Cell-Like Cells in the Epidermis. *Front Immunol.* 2018;9:1768.

90. Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT MP. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol*. 2005;162(5):454–460.
91. Kim YS, Kim N KG. Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):575–588.
92. Asanuma K, Iijima K ST. Gender difference in gastro-esophageal reflux diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(5):1800–1810.
93. Duluc D, Banchereau R, Gannevat J, Thompson-Snipes L, Blanck J-P, Zurawski S, Zurawski G, Hong S, Rossello-Urgell J, Pascual V, Baldwin N, Stecher J, Carley M, Boreham M OS. Transcriptional fingerprints of antigen-presenting cell subsets in the human vaginal mucosa and skin reflect tissue-specific immune microenvironments. *Genome Med*. 2014;6(11):98.
94. Obregon C, Kumar R, Pascual MA, Vassalli G GD. Update on Dendritic Cell-Induced Immunological and Clinical Tolerance. *Front Immunol*. 2017;8:1514.
95. Jaitley S ST. Pathophysiology of Langerhans cells. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(2):239–44.
96. Kim MK KJ. Properties of immature and mature dendritic cells: phenotype, morphology, phagocytosis, and migration. *RSC Adv*. 2019;9(20):11230–8.
97. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, Collins MH, Putnam PE, Wells SI RM. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1292–300.
98. Laky K FGP. Development and dysfunction of structural cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(6):1485–1499.
99. Cohen JA, Edwards TN, Liu AW, Hirai T, Jones MR, Wu J, Li Y, Zhang S, Ho J, Davis BM, Albers KM KD. Cutaneous TRPV1⁺ Neurons Trigger Protective Innate Type 17 Anticipatory Immunity. *Cell*. 2019;178(4):919–932.e14.
100. Lozo KW, Aktipis A AJ. Neuroimmune Pain and Its Manipulation by Pathogens. *Evol Appl*. 2025;18(4):e70098.
101. Takubo K, Honma N, Aryal G, Sawabe M, Arai T, Tanaka Y, Mafune K-i IK. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(2):159–63.
102. Somja J, Demoulin S, Roncarati P, Herfs M, Bletard N, Delvenne P HP. Dendritic cells in Barrett's esophagus carcinogenesis: an inadequate microenvironment for antitumor

- immunity? *Am J Pathol*. 2013;182(6):2168–2179.
103. Rabinowitz SS, Yu L GP. EoE behaves as a unique Th2 disease: a narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:11.
 104. Ziegler SF AD. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol*. 2010;11(4):289–93.
 105. Sherrill JD, Kiran KC, Blanchard C, Stucke EM, Kemme KA, Collins MH, Abonia JP, Putnam PE, Mukkada VA, Kaul A, Kocoshis SA, Kushner JP, Plassard AJ, Karns RA, Dexheimer PJ, Aronow BJ RM. Analysis and expansion of the eosinophilic esophagitis transcriptome by RNA sequencing. *Genes Immun*. 2014;15(6):361–9.
 106. Pagliara C, Zambaiti E, Antoniello LM GP. Eosinophilic Esophagitis in Esophageal Atresia: Is It Really a New Disease? *Child*. 2022;9(7):1032.
 107. Bertram KM, Truong NR, Smith JB, Kim M, Sandgren KJ, Feng KL, Herbert JJ, Rana H, Danastas K, Miranda-Saksena M, Rhodes JW, Patrick E, Cohen RC, Lim J, Merten SL, Harman AN C AL. Herpes Simplex Virus type 1 infects Langerhans cells and the novel epidermal dendritic cell, Epi-cDC2s, via different entry pathways. *PLoS Pathog*. 2021;17(4):e1009536.
 108. Bosnjak L, Miranda-Saksena M, Koelle DM, Boadle RA, Jones CA C AL. Herpes simplex virus infection of human dendritic cells induces apoptosis and allows cross-presentation via uninfected dendritic cells. *J Immunol*. 2005;174(4):2220–7.
 109. Xu H, Shi X, Li X, Zou J, Zhou C, Liu W, Shao H, Chen H SL. Neurotransmitter and neuropeptide regulation of mast cell function: a systematic review. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):356.
 110. Morante-Palacios O, Fondelli F, Ballestar E MCE. Tolerogenic Dendritic Cells in Autoimmunity and Inflammatory Diseases. *Trends Immunol*. 2021;42(1):59–75.

8. EKLER

8.1 Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Özofagus Patolojilerinde Mukozal Sinir Ağının Değerlendirilmesi
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doc. Dr. Murat Sezak
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Başak Doğanavşargil Yakut Dr. Huri Kübra Utku Prof. Dr. Serhat Bor Dr. Sezgi Kıpçak Doc. Dr. Ülküm Zafer Dökümcü Doc. Dr. Miray Karakoyun
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı
DESTEKLEYİCİ	
ARAŞTIRMA TİPİ	Niceliksel Analitik Kesitsel

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 25-3.17/39	Tarih: 20.03.2025
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince Oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doc. Dr. Fatma Sert					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doc. Dr. Fatma Sert Başkan	Radyasyon Onkolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Yasemin Yıldırım Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Aliye Mandıracıoğlu Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Prof. Dr. Mehmet Çağdaş Eker Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Oya Türkoğlu Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı

Etik Kurul Başkanı Doc. Dr. Fatma Sert		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
---	--	----------------------------------	------------------	---------------------------------------

8.1.1 Etik Kurul Revizyon Onay Belgesi



**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: egetaek@gmail.com

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ÖZOFAGUS PATOLOJİLERİNDE MUKOZAL SINIR/DENDRİTİK HÜCRE DAĞILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doc. Dr. Murat Sezak
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Sezgi Kıpçak Prof. Dr. Serhat Bor Doc. Dr. Miray Karakoyun Dr. Huri Kübra Utku Prof. Dr. Başak Doğanavşargil Yakut Doc. Dr. Ülküm Zafer Dökümcü
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı
DESTEKLEYİCİ	
ARAŞTIRMA TİPİ	Niceliksel

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 25-77/89	Tarih: 10.07.2025
	27.03.2025 tarihinde 25-3.1T/39 numaralı karar ile onayı alınan araştırmanızla ilgili bilgilendirmeniz uygun bulunmuştur.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doc. Dr. Fatma Sert				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doc. Dr. Fatma Sert Başkan	Radyasyon Onkolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Yasemin Yıldırım Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Aysun Ekşioğlu Raportör	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Aliye Mandıracıoğlu Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Mehmet Çağdaş Eker Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Hayır	Toplantıya Katılmadı

Etik Kurul Başkanı Doc. Dr. Fatma Sert		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 26.09.2011/05
---	--	----------------------------------	------------------	---------------------------------------

8.2 Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne?
ÖZOFAGUS PATOLOJİLERİNDE MUKOZAL SİNİR/DENDRİTİK HÜCRE DAĞILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ
Bu çalışmanın amacı ne?
Çalışmamızın mukozal immünitinin ve özofageal semptomların nöroimmünolojik temellerini anlamaya katkı sağlaması yanı sıra tanı alt gruplamaları ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarını da zenginleştirebilecek yeni bir bakış açısı sunması umulmaktadır.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?
Çalışma için size ek bir işlem yapılmayacaktır. Tüm incelemeler sizden daha önce alınmış olan doku örneğinin parafin bloğunda gerçekleştirilecektir.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?
Bu çalışmada sadece araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmaya alınmanıza neden olan hastalığınızla ilgili bu çalışma kapsamında başka bir tedavi yapılmayacaktır.
Ne kadar zamanınızı alacaktır?
Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 4 aydır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?
500
Sizden alınacak biyolojik materyallere (kan, idrar ve doku örnekleriniz) ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceği açıklanmalı),
Sizden daha önce alınmış olan doku örneğinin parafin bloğundan yapılacak tüm çalışma ve analizleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?
Gönüllü olmanız ve araştırma ile ilgili olarak rutin kontrollerinizi hastanemizde yaptırmanızdır.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır?
Bu araştırmanın size herhangi bir zararı olmayıp, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlarla size ve sizin hastalığınıza sahip kişilere nasıl yaklaşacağımıza, hangi tedaviyi izleyeceğimize ve hastalığının seyri konusunda bir öngörude bulunmamıza yardımcı olabileceksiniz. Ancak siz doğrudan yarar görmeyebilirsiniz ya da tedavinizin seyrini değiştiremeyebilirsiniz.

Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?
Araştırılacak doku örneğinin teknik olarak çalışmaya uygun olmaması durumunda sizin izniniz olmadan da sizi çalışmadan çıkarabiliriz.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?
Çalışmamızda arşivde yer alan materyaliniz kullanılacağı için sizler açısından beklenen olası bir risk bulunmamaktadır.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur?
Çalışmaya katılmak istemezseniz veya çalışmaya katılmanız halinde, çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılmak isterseniz, ceza almayacaksınız, hiçbir hukuki yaptırımla karşılaşmayacaksınız veya çalışmaya başlamadan önce sahip olduğunuz haklarınızı kaybetmeyeceksiniz. Verileriniz kullanılmayacaktır.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?
Araştırmamız tedaviniz ya da takip sürecinizi etkilemeyecektir.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?
Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?
Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bu çalışmada size ait hangi kişisel veriler ve kişisel sağlık verileri kullanılacaktır?
Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Parafin bloklar ve ondan elde edilmiş kesitler kullanılacaktır. Yaş, cinsiyet, hastalık alt tipiniz, immünohistokimyasal inceleme sonuçlarınız kullanılacaktır; ancak bu bilgilerin size ait olduğunu gösteren herhangi bir bulgu içermeyecektir.
Bilgilerin gizliliği:
Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Araştırma kapsamında toplanacak kişisel verilerin, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na uygun toplanıp işlenecek, toplama/işleme amacından başka bir amaç için kullanılmayacak ve paylaşılmayacak, gönüllünün olurluğunu geri çekmesi, araştırmanın sonlanması veya kişisel verilerin işlenmesinin son bulmasıyla veriler imha edilecek ve toplanan kişisel verilerin destekleyici, sözleşmeli araştırma kuruluşları ve iştirakleri ile paylaşılmayacak, söz konusu hizmet, Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve yürürlükteki mevzuata uygun yürütülecektir.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri
1- Adı, soyadı: Murat Sezak
2- Ulaşılabilir telefon numarası: 05052700013
3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Klinik araştırma kapsamında elde edilen tüm kişisel verilerim ile tüm kişisel sağlık verilerimin, bilimsel çalışmalarda kullanılmasını kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. "Bilgilerin gizliliği" başlığı altında belirtilen koşulları kabul ediyorum.

Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

8.3 Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU ÖRNEĞİ

Tarih:

Çalışma Adı/Kodu: Özofagus Patolojilerinde Mukozal Sinir/Dendritik Hücre Dağılımının Değerlendirilmesi

- Olgu numarası:
- Biyopsi tarihi:
- Doğum tarihi:
- Yaş:
- Cinsiyet:
- Tanı:
- Anatomik lokalizasyon:
- Morfolojik özellikler:
- Tanı tipi:
- Tanı tarihi:
- İmmunhistokimyasal inceleme sonuçları:
- Sağkalım:
- Çalışmadan çekilmek isteme nedeni (varsa belirtiniz):

8.4 Tez Çalışması Orijinallik Raporu

