

# GASTROÖZOFAGIAL REFLÜ HASTALIĞI

## TEŞHİS VE TEDAVİDE KARŞILAŞILAN SORUNLAR

### Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı

Bu yazıda gastroözofagial reflü hastalığı ile ilgili olarak aşağıda sıralanan soruların yanıtları verilmeye çalışılacaktır;

- Gastroözofagial reflü hastalığı nedir, toplumda hangi sıklıkta görülür?
- Hastalığın oluşmasına yol açan sebepler nelerdir?
- Gastroözofagial reflü hastalığının tipik ve atipik belirtileri nelerdir?
- Teşhiste hangi yöntemler kullanılmalıdır?
- Gastroözofagial reflü hastalığının komplikasyonları nelerdir? Bu hastalıkta özofagus kanseri görülme sıklığı artarmı?
- Gastroözofagial reflü hastalığı nasıl tedavi edilir? Reflü tedavisinde kullanılan ilaçların uzun süre kullanılmasının sakıncaları varmıdır?
- Gebelerde gastroözofagial reflü hastalığının tedavisi nasıl olmalıdır?
- Gastroözofagial reflü hastalığının tedavisinde endoskopik yöntemlerin yeri nedir?
- Gastroözofagial reflü hastalığında cerrahi tedavi ne zaman uygulanmalıdır?

### Gastroözofagial reflü hastalığı nedir, toplumda hangi sıklıkta görülür?

Gastroözofagial reflü (GÖR) mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasıdır ve normalde yemek sonrasındaki dönemlerde ve uykunun REM fazında olmak üzere gün içinde 10-50 kez kadar olabilen fizyolojik bir olaydır. Fizyolojik GÖR genellikle birkaç saniye sürdüğünden farkına varılmaz veya çok hafif semptomlar oluşturabilir. GÖR gün içinde sık aralıklarla tekrarladığında, uzun sürdüğünde ve özellikle uyku sırasında oluştuğunda artık patolojik reflü sözkonusudur ve bu durum genellikle özofagus mukozasında değişik derecelerde olabilen hasarlanma ve çeşitli semptomlarla birliktedir. Bu durumda gastroözofagial reflü hastalığından (GÖRH) bahsedilir. Özofagusda endoskopik ve/veya histopatolojik yöntemlerle saptanabilen bir hasarlanmanın varlığı ise reflü özofajiti olarak adlandırılır.

GÖRH oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen (Toplumun yaklaşık %20 si) hastaların çoğu basit diyet değişiklikleriyle veya antasitlerle sağladıkları geçici semptomatik düzelme nedeniyle hekime başvurmazlar. Hekime müracaat eden vakaların tüm hastaların ancak %10-15 ini oluşturduğu düşünülmektedir. GÖRH'nin en tipik bulgusu olan retrosternal yanma hissinin (Heartburn) toplumdaki sıklığı oldukça yüksektir. Batı ülkelerinde insanların %50 sinin yılda en az bir kez, %25 inin ayda en az bir kez %10 unun haftada en az bir kez ve % 5 ninde her gün heartburn tanımladıkları saptanmıştır. Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen bulgular da bu sonuçlardan pek farklı değildir. Heartburn sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir, Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha sık rastlanırken Afrika'da seyrek görülmektedir. Gebe kadınlarda özellikle 2 ve 3. trimesterde sık görülür. GÖRH kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmesine rağmen GÖRH'nin bir komplikasyonu olan Barrett metaplazisi erkeklerde daha sık görülmektedir. GÖRH'nin sıklığı ve komplikasyonlarının görülme oranı ve şiddeti yaşlanma ile artmaktadır. Herhangi bir sebepten dolayı üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan insanlarda rastlantısal olarak özofajit görülme oranı %5 civarındadır. GÖRH semptomları ile endoskopik bulgular arasında her zaman güçlü bir korelasyon olmayabilir. Semptomatik GÖR hastalarının ancak 1/3 inde endoskopide özofajit bulgularına rastlanmaktadır (1,2,3,4).

## **Gastroözofajial reflü hastalığının oluşmasına yol açan sebepler nelerdir?**

Patolojik gastroözofajial reflünün meydana gelmesinden reflüye karşı koruyucu ve reflüyü kolaylaştırıcı mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sorumlu tutulur. Mideden özofagusu kaçan mide içeriğindeki en zararlı madde mide asididir. Ancak asitle birlikte safra ve pankreas enzimlerinin de bulunması özofagustaki hasarlanmanın şiddetini artırmaktadır. Bunların aksine tükürük bezlerinden salgılanan tükürük, içerdiği bikarbonat ve büyüme faktörleri nedeniyle özofagus mukozasını reflünün zararlı etkisinden koruyucu özelliğe sahiptir. Özofagus mukozasının aside duyarlılığı her insanda farklı olduğundan aynı şiddette aside maruz kalma sonrasında özofagusta oluşan hasarlanmanın derecesi ve semptomların şiddeti de değişik olmaktadır (1,5,6).

### **Alt özofagus sfinkteri (AÖS)**

AÖS normal insanlarda 15-40mmHg arasında değişebilen bir istirahat basıncına sahiptir. Yutkunma ile birlikte gıdaların özofagusdan mideye geçişini sağlamak amacıyla AÖS basıncı düşer ve 3-6 sn. kadar düşük kaldıktan sonra tekrar istirahat basıncına ulaşır. AÖS basıncı nörojenik, miyojenik ve humoral mekanizmaların kontrolü altındadır. Yağlı yiyecekler, sigara, bazı ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, beta adrenerjik blokerler, nitratlar ve antikolinergikler) sfinkter basıncını düşürürler. AÖS nin istirahat basıncının düşüklüğü ile özofajitin şiddeti arasında doğru bir orantı olduğu gösterilmiştir. AÖS basıncı 10mmHg nin altında olması halinde reflü sıklığı artarken basıncın 5mmHg altına düşmesi hemen her zaman reflü ile birlikte dir. AÖS basıncının genelde çok düşük olduğu sklerodermada özofajit görülme sıklığı artmıştır. Normalde AÖS basıncı diurnal bir ritim gösterir, geceleri uyku sırasında basınç daha yüksek, yemek sonrasında daha düşüktür. Fizyolojik şartlarda reflü gün içinde ve özellikle postprandial peryotta olurken nokturnal reflü görülmez. GÖRH hastalarının 2/3 sinde nokturnal reflü bulunur. AÖS yutkunma olmadan da, özellikle yemek sonrası dönemde ve uykunun REM fazında olmak üzere kısa süreli olarak (genellikle <5dk) gevşeyebilir. Normal insanlarda gün içinde saatte 1-4 kez kadar olabilen bu olay (ortalama 50-60 / 24 saat) AÖS nin geçici gevşemeleri olarak adlandırılır ve normal insanlardaki fizyolojik reflünün hemen tamamından sorumludur (Transient lower esophageal sphincter relaxation- TLESR). AÖS postprandial peryod dışında günün diğer vakitlerinde ve uykunun REM fazı dışındaki diğer dönemlerinde de gevşeyebilir ki bu durum AÖS nin uygun olmayan geçici gevşemeleri olarak adlandırılır ve GÖRH daki patolojik reflüden daha çok bu mekanizmanın sorumlu olduğu kabul edilir (Inappropriate transient lower esophageal sphincter relaxation- ITLESR). TLESR oluşumunu tetikleyen mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte kardianın gerilmesi ile uyarılan mekanoreseptörlerin ve nonadrenerjik ve nonkolinerjik mediatörlerin (kolesistokinin, nitrikoksit, VIP) rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda GABA-β (Gamma-aminobütirik asit-beta) reseptörlerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bir GABA agonisti olan Baclofen 'nin postprandial TLESR ve reflü epizodu sayısını ve özofagusun aside maruz kalma süresini belirgin ölçüde (%40) azaltabildiği gösterilmiştir. Normal insanlarda ve GÖRH da gastroözofajial reflü aşağıda belirtilen üç değişik mekanizmadan biri ile oluşur (5,6);

1-AÖS nin geçici gevşemeleri ile birlikte olan spontan reflü (Bkz. TLESR ve ITLESR)

2-Karın içi veya mide içi basıncın artmasına bağlı reflü (Karın duvarı kaslarının kasılması, gebelik, ascites, pilor stenozu vb.)

3-Devamlı düşük sfinkter basıncı nedeniyle oluşan serbest reflü (hipotonik sfinkter veya sklerodermada olduğu gibi). AÖS basıncı düşük olan hastalarda karın içi basıncın arttığı anlarda, postür değişikliklerinde veya spontan olarak gastroözofajial reflü oluşabilir.

### **Hiatal herni**

Sağ diafram krusu AÖS nin üst yarısını bir halka şeklinde çevreleyerek adeta bir eksternal sfinkter rolü oynar. Kayan tipte (sliding) hiatal herni varlığında diaframın bu fonksiyonu kaybolur. Bunun dışında özofagusun mide ile oblik bir eksen de birleşmesi (His açısı), özofagus ve midenin birleşme bölgesindeki mukozal kıvrımlar, alt özofagus sfinkterinin uzunluğu ve özofagusun karın içi basınca maruz kalan intraabdominal segmentinin uzunluğu alt özofagus sfinkterine katkıda bulunan diğer mekanik faktörlerdir.

Yapılan çalışmalarda hiatus hernisi olanlarda distal özofagusta peristaltik aktivitenin zayıfladığı, asit klirensinin azaldığı ve TLESR sıklığının arttığı gösterilmiştir. Hiatal herni varlığı her zaman GÖRH ile birlikte değildir ancak hiatal herni ile birlikte olan GÖRH genelde daha şiddetli seyredir. GÖRH hastalarının

yaklaşık yarısında kayan tipte hiatus hernisi bulunurken hiatus hernisi olanların ancak 1/3 inde semptomatik GÖR saptanmaktadır. Uzun segment Barrett metaplazisi (>3cm) olan hastaların %95 inde ve kısa segment Barrett metaplazisi (<3cm) bulunan hastalarında %70 inde hiatal herni bulurken non-eroziv reflü hastalarının ancak %30 unda hiatal herniye rastlanmaktadır (6).

### **Özofagial klirens**

GÖRH da mukozal hasarlanmanın şiddeti reflü materyalinin içeriğine ve özofagus mukozası ile temas süresine bağlıdır. Özofagial klirens mekanizmaları özofagus mukozasının reflü materyaline maruz kalma süresinin kısılmasını sağlar. Sağlıklı bir insanda bir reflü atağından sonra özofagusa kaçan reflü materyalinin klirensi 3-5 dk. lık bir sürede tamamlanır. Özofagusun primer ve sekonder peristaltizmi, yutulan tükürük, özofagusdaki submukozal glandların bikarbonattan zengin sekresyonları ve yer çekimi özofagial klirensi sağlayan başlıca mekanizmalardır. Sekonder peristaltizm özellikle gece uykusu sırasındaki klirensi sağlaması bakımından önemlidir. Özofajitin şiddeti ile özofagusdaki peristaltik aktivitenin zayıflığı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Gastroözofagial reflü hastalarında 'inefektif özofagus' olarak adlandırılan ve özofagusdaki peristaltik dalga amplitüdünün 30mmHg nın altında olduğu bir çeşit özofagus motor fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır. Bu bozukluğun alta yatan sebep mi olduğu yoksa özofajite sekonder mi geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Tükürük, hem yüksek miktarda bikarbonat ihtiva etmesi sayesinde özofagusa kaçan asidi nötralize etmekte hem de içerdiği epidermal büyüme faktörü (EGF) nedeniyle epitel rejenerasyonunu hızlandırmaktadır (1,2,6,7).

### **Mukoza direnci**

Özofagus mukozası hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleriyle gastroözofagial reflünün oluşturacağı hasarlanmaya karşı direnç gösterir ve bu direnç mekanizmaları preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal olmak üzere üç ana grupta incelenebilir. Yapısal bir engel oluşturan epitel yüzeyindeki mukus-bikarbonat-su tabakası, hücre mebranı ve hücreler arasındaki sıkı bileşkeler preepitelyal savunma mekanizmaları olup H<sup>+</sup> iyonlarının intersellüler aralığa difüzyonuna engel olmak suretiyle etki gösterirler. Özofagusdaki preepitelyal defans mide ve duodenumdaki benzer yapıdan daha zayıftır ve preepitelyal defansın özofagusta zayıf oluşu luminal asiditenin direkt olarak yüzey epiteline ulaşması anlamına gelir. Hücre içi ve hücreler arası boşluktaki tampon sistemleri (proteinler, HCO<sub>3</sub>, PO<sub>4</sub><sup>-3</sup>, karbonik anhidraz enzimi), H<sup>+</sup> iyonunun hücre dışına atılmasını sağlayan iyon değiştirici sistemler (bazolateral membran Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ve Na<sup>+</sup> bağımlı Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub> pompası) ve epitel regenerasyonu gibi özellikler epitelyal savunma sistemleri dir. Mukoza için gerekli olan oksijen, HCO<sub>3</sub> ve diğer maddelerin mukozaya ulaşmasını ve H<sup>+</sup>, CO<sub>2</sub> ve diğer metabolik artıkların mukozadan uzaklaştırılmasını sağlayan mukoza kan akımı ise postepitelyal defans sistemini oluşturur. Sigara, alkol, çok sıcak içecekler, yüksek oranda tuz ve baharat içeren gıdalar, tetrasiklin, doksisisiklin, C vitamini, bifosfonatlar ve KCl gibi ilaçlar özofagus mukozasının aside direncini azaltabilirler (1,2,5).

### **Mide boşalım hızı**

Gecikmiş mide boşalımı sonrasında artan gastrik volüm TLESR sıklığını ve gastroözofagial basınç farkını artırarak gastroözofagial reflüyü artırabilir. Bazı çalışmalarda GÖR hastalarının yaklaşık 1/3 inde katı maddelerin mideden boşalımında gecikme olduğu saptanmışsa da bu konu halen tam olarak açığa kavuşmamıştır. Mide boşalımı belirgin olarak gecikmiş olan reflü hastalarında tıbbi ve/veya cerrahi tedaviye cevap yetersiz olabilir. Mide ve duodenum tümörleri, duodenuma dışardan bası yapabilecek tümörler, peptik striktüre yol açmış duodenum ülserleri ve şiddetli gastroparezide tedaviye dirençli gastroözofagial reflünün bulunabileceği unutulmamalıdır (1,5).

### **Reflü materyalinin toksisitesi**

Özofagusa kaçan mide içeriğindeki zararlı maddeler arasında HCL, pepsin, safra tuzları ve tripsin gibi pankreatik enzimler sayılabilir. Bunlar içinde özofagus mukozası için en zararlı olanı HCL dir. GÖRH da özofajitin şiddeti özofagusun aside maruz kalma süresi ile doğrudan ilişkilidir. Bu ilişkiye rağmen hastaların ancak bir bölümünde mide asit sekresyonu artmıştır. Mide asit sekresyonunun çok fazla olduğu Zollinger Ellison sendromunda reflü özofajiti sık görülür. Pepsin, GÖRH da asitle oluşan hasarlanmayı artırıcı rol oynamaktadır ancak bunun ne derece etkin olduğu tam olarak belirlenmiş değildir. Asit salgılanmasını baskılayan ilaçlar indirekt olarak pepsin aktivitesini de azaltmaktadır.

Normalde safra tuzlarının mide suyundaki konsantrasyonu 0.05-0.5mM/L civarında ve toksik olmayan seviyelerdedir. Özofagus mukozası için sitotoksik olan seviyeler 5mM/L ve üzeridir. Bununla birlikte

toksik olmayan dozlardaki safra tuzları asidik pH da özofagus epiteli içinde birikerek sitotoksik konsantrasyona ulaşabilirler. Mide ve özofagusda safra asidi ve bilirubin varlığının kalitatif ve kantitatif olarak ölçümüne olanak sağlayan ambulator tekniklerin (Bilitec) kullanılmasıyla bu konudaki bilgiler giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda reflü materyali içindeki safra asidi miktarı ile özofajitin şiddeti arasında doğru bir ilişki bulunduğu, safra reflüsü belirgin olanlarda striktür ve Barrett metaplazisi gelişiminin daha sık olduğu anlaşılmıştır (Double reflux - double trouble)(1,5,7,8).

### **Helicobacter pylori (Hp)**

Duodenum ülserli hastalarda Hp eradikasyonu yapılmasından sonra GÖRH sıklığının arttığını, Barrett metaplazisi gelişen GÖR hastalarında Hp enfeksiyonu sıklığının daha az olduğunu ve özellikle batı toplumunda Hp enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının arttığını bildiren yayınlardan sonra midedeki Hp enfeksiyonunun GÖRH na karşı koruyucu bir rolü olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Bugün için bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur. Hp enfeksiyonu varlığında mide asidinin uzun süreli olarak baskılanması enfeksiyonun şiddetlenmesine, antrumdan korpusa doğru yayılmasına ve sonuçta atrofik gastrit gelişimine yol açabileceğinden uzun süreli tedavi planlanan GÖR hastalarında tedavi öncesinde Hp eradikasyonu yapılması uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Hp enfeksiyonu ile GÖRH arasındaki olası ilişkiler kısaca aşağıdaki şekilde sıralanabilir (6,7);

1- Hp enfeksiyonunun GÖRH gelişimine karşı koruyucu etkileri:

-Mide asit sekresyonunun azalması; Bakterinin mide korpusunda oluşturduğu kronik gastrit sonucunda gelişebilen atrofik gastrit, midedeki M<sub>3</sub> reseptör sayısında azalma, IL-1 sekresyonunda artış vb. nedenlerle mide asit sekresyonu azalabilir.

-Mide asidinin nötralizasyonu; Bakteri tarafından sentezlenen amonyak mide içi pH'yı yükseltir.

2-Hp enfeksiyonunu GÖRH oluşumunu kolaylaştırıcı etkileri:

-AÖS istirahat basıncında ve TLESR sıklığında artış; Kardiadaki Hp enfeksiyonu nedeniyle açığa çıkan sitokinler ve prostoglandinlerin etkisiyle AÖS basıncı azalabileceği ve TLESR sıklığında artış olabileceği ileri sürülmüştür.

-Hipergastrinemi ve asit sekresyonunun artması; Antrum ağırlıklı Hp enfeksiyonu sırasında antrumdaki gastrin salgılayan G hücrelerinin uyarılması ve somatostatin salgılayan D hücrelerinin sayı ve fonksiyonunun azalması mide asit sekresyonunu artırabilir.

-Mide boşalımında gecikme(?); Hp enfeksiyonu sırasında mide boşalımında gecikme olduğu bazı çalışmalarda gösterilmişse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulgular desteklenmemiştir.

-Özofagus mukozasında hasarlanma ve mukozanın aside duyarlı hale gelmesi; Kardia ve distal özofagusta kolonize olabilen bakteri tarafından oluşturulan sitotoksinler, fosfolipaz ve amonyağın özofagus mukozasını asit etkisine duyarlı hale getirebileceği düşünülmüştür.

### **GÖRH'nin erken histopatolojik bulguları nelerdir?**

Reflü özofajitinin en erken histolojik bulgusu özofagus epitelinde intersellüler aralıkların genişlemesidir ve ancak elektron mikroskopu ile tesbit edilebilir. Bu durum GÖRH da özofagus epitelinde H<sup>+</sup> iyonuna karşı parasellüler geçirgenliğin arttığını gösteren bir bulgudur. Işık mikroskopu ile saptanabilen erken bulgular ise özofagus epitelinde bazal tabakada hiperplazi, papillalarda uzama ve hafif eozinofil infiltrasyonudur. Özofajitin şiddeti arttıkça inflamasyonun diğer bulguları olan ödem, polimorf nükleer ve eozinofil hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ekstrasvazasyon, epitel nekrozu, epitel kaybı ve ülserasyonlar görülmeye başlar. Eozinofilik hücre infiltrasyonunun belirgin olması (>20 eozinofil/bir büyük büyütme alanı) GÖRH ile aynı semptomları verebilen bir hastalık olan eozinofilik özofajiti düşündürmelidir. Kronik vakalarda ise mononükleer hücre infiltrasyonu (makrofajlar) ve fibroblast proliferasyonu dikkat çeken histolojik bulgulardır (8,9).

### **Gastroözofajial reflü hastalığının tipik ve atipik belirtileri nelerdir?**

Tipik GÖRH da hastalığa ait semptomlar uzun süreden beri var olup genellikle aralıklı bir seyir izler. GÖRH'nin klasik semptomları 'heartburn' veya pirozis (pyrosis) olarak adlandırılan ve sternum arkasında duyulan yanma hissi ve regürjitasyondur. Pirozis genellikle yemek sonrası dönemlerde ve öne

eğilmekle veya sırtüstü yatma ile artar ve antasit alımı ile şiddetini kaybeder. Yemek sonrasında alınan gıdaların mide asidini nötralize etmesi nedeniyle mide içi pH yükseldiği halde heartburn sıklığının artması düşündürücüdür. Yapılan çalışmalarda yemek sonrasında korpus ve antrumda pH yükseldiği halde kardiada bir müddet daha pH'nın düşük kaldığı görülmüş (kardiadaki asit cebi) ve erken postprandial dönemde oluşan reflü semptomlarından bu bölgedeki asidin özofagusu kaçması sorumlu tutulmuştur. Bazı bayan hastalar cinsel birleşme sırasında pirozis oluştuğundan yakınabilirler (reflux dyspareunia). Diğer bir semptom olan regürjitasyon da postüral karakter gösterebilir. Akalazyaya veya mekanik obstrüksiyonda görülenin aksine GÖRH da regürjite olan materyal sindirilmiş gıdalar ve mide asidinden oluşan acı-ekşi tattaki mide muhtevasıdır. Bazı hastalar pyrozisle birlikte ağızlarının tuzlu ve berrak bir sekresyonla dolduğundan şikayetçi olabilirler. '**Waterbrash**' olarak adlandırılan bu durumun özofagusu asit reflüsü sırasında refleks olarak tükürük sekresyonunun artmasından kaynaklandığı kabul edilmektedir.

**Ağrılı yutma** (odinofaji) şiddetli özofajiti olan hastalarda görülebilirse de infeksiyöz özofajitlerde ve ilaçlara bağlı özofajitte daha sık rastlanan bir bulgudur. Yutma zorluğu (Disfaji) GÖRH da seyrek görülen bir belirtidir. Özofagusun motor fonksiyon bozuklukları GÖRH na eşlik edebilir veya gastroözofajial reflü özofagusda motor fonksiyon bozuklukları oluşturabilir. Bu tür hastalarda disfaji hastalığın ilk dönemlerinden itibaren reflüye eşlik eden bir semptom olabilir. Ancak, uzun süreden beri reflü şikayetleri olan bir hastanın disfajiden şikayetçi olmaya başlaması peptik striktür veya özofagus kanserini akla getirmelidir.

**Kanama** seyrek olarak GÖRH'nin ilk bulgusu olabilir de daha çok kronik gizli kan kaybı şeklindedir ve özellikle yaşlılarda demir eksikliği anemisine yol açabilir (9,10).

Bu klasik semptomlar dışında GÖRH da bazı **atipik semptomlar** da bulunabilir (Tablo-1). Atipik semptomlar arasında üst solunum yollarına ait olanlar ve özellikle astım ve kronik öksürük en sık görülenlerdir. Pediatrik yaş gurubunda solunum yollarına ait semptomlar daha belirgin olabilir. Astımlı bir hastada reflü semptomları olduğunda, astım allerjik bir nedene bağlanamıyorsa, gece gelen astım krizleri belirginse ve hastada klasik astım tedavisine yeterli yanıt alınmıyorsa GÖRH düşünülmelidir. GÖRH'nin astıma sebep olmasında başlıca iki mekanizma suçlanmaktadır; Bunlardan mikro aspirasyon teorisine göre özofagusu kaçan reflü materyalinin aspirasyonu sonucunda oluşan irritasyon astım krizlerine sebep olmaktadır. Diğer teoriye göre ise reflü oluştuğunda özofagusdaki irritasyonun embriyolojik olarak özofagus gibi ön barsaktan oluşmuş olan bronşlarda refleks yolla spazm ve sekresyon artışına sebep olması ve bu şekilde astım krizini başlatmasıdır.

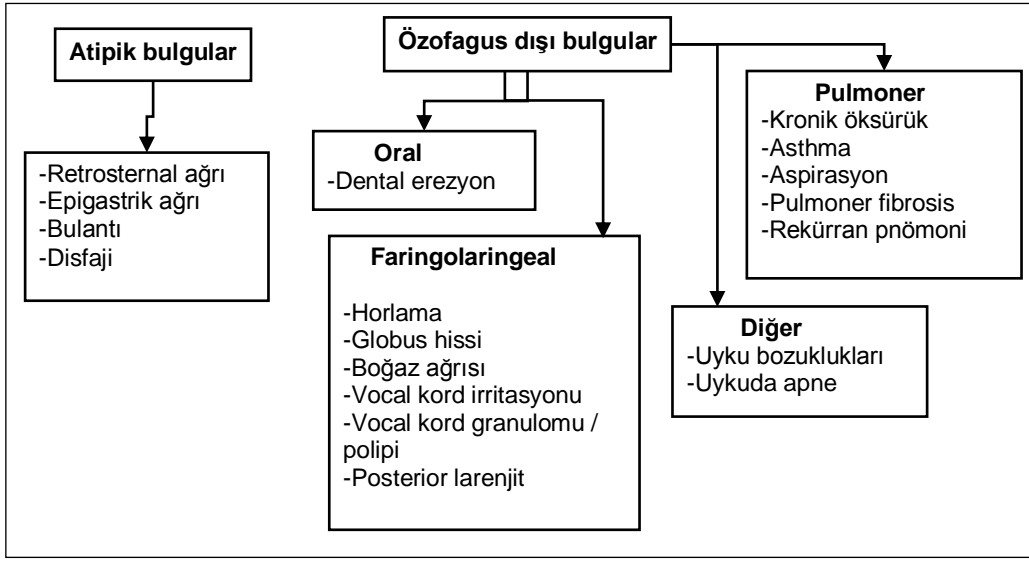
GÖRH da rastlanabilecek diğer bir atipik semptom da kalp dışı göğüs ağrısıdır (Non-cardiac chest pain). Anjina pektoris tipinde ağrı tanımlayan hastaların %25-30 kadarında göğüs ağrısını açıklayacak bir sebep bulunamaz ve bu hastaların yarısına yakın bir kısmında ağrıdan GÖR veya özofagusun motor fonksiyon bozukluğu sorumludur (11,12,13)

Bugünkü bilgilerimize göre GÖRH'nı üç ana guruba ayırmak mümkündür;

1-GÖR hastalarının yarısından fazlasında (%60-70) reflü semptomları olduğu halde endoskopide reflü bulguları saptanmaz. Bu durum endoskopi negatif GÖRH (non-erosive reflux disease, NERD) veya semptomatik GÖRH (symptomatic gastroesophageal reflux disease, S-GERD) olarak adlandırılır. Bu hastalarda pH monitorizasyonu bulguları patolojik sınırlarda bulunduğu mikroskopik eroziv reflü hastalığından bahsedilir. Noneroziv reflü hastalığında 24 saatlik pH monitorizasyonu bulguları fizyolojik sınırlarda olduğunda semptom-reflü birlikteliği değerlendirilir. Semptomlar reflü atakları ile uyum gösterdiğinde hasta GÖR hastası olarak kabul edilirken semptom-reflü uyumu olmaması halinde fonksiyonel heartburn dan bahsedilir.

2-Endoskopik bulguları olan GÖRH (erosive gastroesophageal reflux disease, E-GERD).

3-Distal özofagus mukozasında metaplazik değişikliklerle (Barrett) birlikte olan GÖRH (M-GERD), (14,15,16,17).



**Tablo-1:** Gastroözofagiak reflü hastalığında atipik semptomlar

### Gastroözofajial reflü hastalığının teşhisinde kullanılan yöntemler nelerdir?

Dikkatle alınan bir anamnezle tipik semptomları olan hastalarda GÖRH tanısı kolaylıkla konulabilir. Hastanın semptomlarının reflüye yönelik bir tedavi ile kısa sürede düzelmesi de teşhisde kullanılacak diğer bir yöntemdir (Test terapötik). Bu tür hastalarda genellikle ilave incelemelerin yapılmasına gerek yoktur. Atipik semptomlar tanımlayan hastalarda, disfaji, odinofaji, belirgin kilokaybı, kanama, anemi gibi alarm semptomlarının varlığında veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bazı ilave testlerin seçilerek uygulanması gerekir (18,19).

**Endoskopi** özofagus mukozasının direkt olarak görülmesine ve gerektiğinde histopatolojik inceleme için doku örneği alınmasına imkan vermesi nedeniyle GÖRH teşhisinde en sık kullanılan yöntemdir. Semptomatik GÖR hastalarında endoskopide özofajit bulguları olmayabilir (%60-70), bu taktirde kardioözofajial bileşkenin 3-5 cm proksimalinden biyopsiler alınarak özofagus mukozasının reflünün erken mikroskopik bulguları yönünden incelenmesi tanıda yardımcı olur. GÖR şikayeti ile başvuran bir hastada anamnez yeterli olduğunda genellikle tanı amacıyla endoskopi yapılmasına gerek yoktur. Ancak semptomları en az 5 yıldan beri var olanlarda, 40 yaşın üzerindeki hastalarda, ailesinde özofagus veya mide kanseri bulunanlarda ve alarm semptomlarının varlığında bir kez endoskopi yapılmalıdır. Endoskopide saptanan özofajit şiddetinin derecelendirilmesinde kullanılmak üzere çeşitli evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Günümüzde en çok kullanılan Los Angeles (LA) sınıflamasına göre; distal özofagusta 5mm den kısa ve mukozal kıvrım üzerinde sınırlanan bir veya daha fazla sayıda lineer erezyon varlığı LA-A, 5mm den uzun ve mukozal kıvrım üzerinde sınırlanan bir veya daha fazla sayıda lineer erezyon varlığı LA-B, mukozal kıvrımlar arasında uzanan veya özofagus lümeninin %75 inden azını kaplayan erezyonların varlığı LA-C ve özofagus lümeninin %75 inden fazlasını kaplayan veya tamamen çevreleyen erezyonların varlığı da LA-D olarak değerlendirilir (20,21).

**Baryumlu özofagus pasaj grafisinde** gastroözofajial reflü, hiatal herni ve peptik darlık gibi bulgular görülebilir ancak bu yöntem özofajiti ve hastalığın ciddi bir komplikasyonu olan Barrett özofagusunu gösteremez. Baryumlu özofagus pasaj grafisi çekimi sırasında reflü görülmesi GÖRH için spesifik bir bulgu değildir ve GÖR hastalarının çoğunda işlem sırasında reflüyü göstermek mümkün olmamaktadır. GÖRH da baryumlu grafide görülebilecek nadir bir bulgu da 'felinizasyon' olarak adlandırılan, özofagus lümeninde ince testere dişi görünümündeki halkalanmalardır ve kedi özofagusuna benzediği için bu ad verilmiştir. Reflü sonucunda ortaya çıkan sirküler adale tabakasındaki aktivasyona ve hipertrofiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı görünüm eozinofilik özofajitte de bulunabilir.

GÖRH düşündürülen semptomları olduğu halde endoskopide patolojik bulgu saptanmayan hastalarda teşhiste kullanılacak bir sonraki yöntem uzun süreli (24 veya 48 saat) '*ambulator intraözofagial pH monitorizasyonu*' dur. Bu yöntemle alt özofagus sfinkterinin 5cm ve 15-20 cm proksimaline yerleştirilen asit ölçer sensörlerle özofagusun değişik seviyelerindeki pH ölçülerek kaydedilmekte ve daha sonra kompitür programları vasıtasıyla değerlendirilmektedir. Bu amaçla genellikle Johnson ve DeMeester tarafından oluşturulan kriterler kullanılır. Bu kriterlere göre özofagusun aside maruz kaldığı toplam süre (pH<4), reflü epizodu sayısı, 5dk dan uzun süren reflü epizodu sayısı, reflü ataklarının gıda alımı ve pozisyonla olan ilişkisi, uyku sırasında oluşan reflü miktarı, reflü-semptom ilişkisi (semptom indeksi) gibi parametrelere bakılarak hastada GÖRH olup olmadığına karar verilir. Normalde özofagus içindeki pH nın 4 ün üzerinde (pH 6-7) olması gerekir ve pH nın 4 ün altına düşmesi reflü epizodu olarak kabul edilir. Normal bir insanda 24 saatlik sürede özofagus içinde pH 4 ün altında geçen toplam sürenin 60dk nın altında olması (24 saatlik toplam sürenin %4 den azı) ve 5dk dan uzun süren reflü epizodunun bulunmaması gerekir. pH monitorizasyonu patolojik reflünün belirlenmesi yanında hastanın semptomlarının reflü ile ilgili olup olmadığını göstermesi bakımından da ayrı bir öneme sahiptir. Bu yöntem tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavinin etkinliğinin araştırılmasında da kullanılabilir. Asit reflüsü yanında safra tuzlarına veya bilirübine duyarlı sensörler kullanılarak (Bilitec®) alkalen reflü varlığı da araştırılabilir. Gastroözofagial reflü hastalarının genellikle özofagusun mekanik ve kimyasal (asit ve safra) uyarımına karşı duyarlılıkları azalmış olmakla birlikte bazı hastalar pH monitorizasyonları normal sınırlarda olduğu halde belirgin ölçüde semptomatik olabilirler. Bu hastalarda uyarı algılama eşiği düşük olup bu durum aşırı duyarlı özofagus (Hipersensitif özofagus, irritabl özofagus, fonksiyonel heartburn ?) olarak adlandırılır. Aksine Barrett özofagusu ve striktür gelişen vakalarda uyarı algılama eşiği genelde yüksektir (20,21).

**Özofagial impedans** GÖRH tanısında kullanılabilecek bir diğer testtir. Impedans monitorizasyonu sırasına özofagusda proksimalden distale veya distalden proksimale doğru olan bütün hareketler, özofagus içindeki muhtevanın çeşidi (katı veya sıvı gıda veya hava ) ve pH sı ölçülebildiğinden reflünün cinsi (asit veya alkalen) ve reflü-semptom ilişkisi hakkında daha doğru ve ayrıntılı bilgi edinmek mümkün olmaktadır. Bu testin kullanılmaya başlamasıyla asit supresiv tedaviye dirençli reflü hastalarının ancak %20 sinde semptomların asit reflüsü atakları ile birlikte olduğu, %40 ında asit olmayan reflü saptanırken %40 ında da reflü veya semptom-reflü ilişkisi bulunmadığı görülmüştür (22,23,24).

**Bernstein testinde** (Asit perfüzyon testi) nazal yoldan orta özofagusa dakikada 1ml hızla 0.1 N HCl verilir ve semptomların ortaya çıkıp çıkmadığı değerlendirilir. Asit perfüzyonu ile ağrı oluşması ve daha sonra bu ağrıyı serum fizyolojik perfüzyonu ile kaybolması testin pozitif olduğunu gösterir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü %80 civarında olup negatif bulunması GÖRH olmadığını göstermez (7,25).

**Özofageal manometri** GÖRH tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Manometride alt özofagus sfinkter basıncının 10mmHg altında seyretmesi ve peristaltik dalga şiddetinin 30mmHg ve altında olması reflü potansiyelini göstermesi bakımından anlamlıdır (inefektif özofagus). Anti reflü cerrahi uygulanacak olan hastalarda cerrahi öncesinde özofagus fonksiyonlarının belirlenmesi bakımından mutlaka yapılması gerekir. Son yıllarda pH ve manometrik ölçümleri aynı anda yapabilen ambulator sistemler kullanılmaya başlanmıştır (1,6,25).

## **Ayırıcı tanıda hangi hastalıklar akla gelmelidir?**

GÖRH nın semptomları, infeksiyöz ajanlar, ilaçlar ve kimyasal maddelerle veya radyoterapi sonrasında oluşan özofajitler, Crohn, Behçet veya greft versus host hastalığı gibi diğer başka hastalıklarda oluşabilecek özofajitler, eozinofilik özofajit, peptik ülser, fonksiyonel dispepsi, özofagusun motor fonksiyon bozuklukları, safra kesesi hastalıkları ve angina pektorisle karışabilir. Ayrıntılı ve dikkatli bir anamnez genelde yeterli olmakla birlikte bazı hastalarda endoskopi, pH monitorizasyonu, impedans monitorizasyonu, özofagus manometrisi, eforlu EKG ve koroner anjiyografi gibi teşhis yöntemlerin kullanılması gerekebilir.

## **GÖRH nın komplikasyonları nelerdir? Bu hastalıkta özofagus kanseri görülme sıklığı artarmı?**

**Peptik striktür** hastaların %4-20 sinde (Ortalama %10) görülür. Genellikle kardiyözofagial bileşkede veya özofagusun 1/3 alt kısmında oluşur. Peptik striktürün başlıca belirtisi progresiv karakterde olan disfajidir.

Özofagus pasaj grafisi ve endoskopi ile tanı koyulur. Ayırıcı tanıda distal özofagus veya kardialar tümörleri düşünülmalıdır. Medikal tedaviyle ödem ve inflamasyonun düzeltilmesinden sonra endoskopik balon dilatasyonu denir. Bu tedaviye cevap vermeyen vakalarda dar bölgeye stent yerleştirilebilir veya cerrahi tedavi uygulanır. GÖRH hastalarının %5 den az bir kısmında distal özofagusdaki özofajite ilave olarak bazen şiddetli kanamalara yol açabilen derin ülserler oluşabilir (Wolf ülserleri). Bu ülserler genellikle tıbbi tedavi ile düzelirler ve perforasyon nadirdir (<%1). GÖRH daki **kanama** daha çok gizli kan kaybı şeklindedir ve özellikle yaşlı hastalarda kronik demir eksikliği anemisi şeklinde ortaya çıkar.

GÖRH kronik larenjit, astım, aspirasyon pnömonisi, ateletazi ve bronşiektazi gibi özofagus dışı komplikasyonlara yol açabilir ve bu durum tıbbi tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi tedavi için bir endikasyon oluşturur.

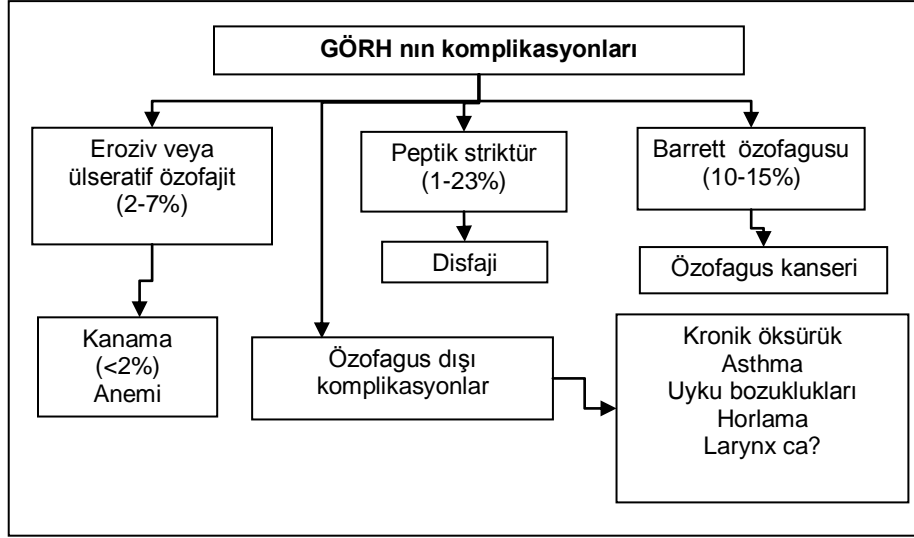
Toplumda **özofagus kanseri** görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte 1-6/100.000 civarındadır. Yapılan çalışmalar gastroözofajial reflü hastalığı varlığında yemek borusu kanseri görülme sıklığının bir miktar arttığını göstermekteyse de bu artış orta ve hafif şiddetteki reflü vakalarında fazla belirgin değildir. (Reflü şikayeti olmayanlarda %0,002, hafif ve orta şiddette reflüsü olanlarda %0,003-0,018, şiddetli reflüsü olanlarda %0,035). Bugünkü bilgilerimiz, gastroözofajial reflü hastalığında yemek borusu kanseri gelişme sıklığında hafif ancak ihmal edilebilir düzeyde bir artış olduğunu göstermektedir ve bu risk cerrahi tedavide görülebilecek ciddi komplikasyonların gelişme olasılığından (%0,5-1,5) belirgin ölçüde daha düşüktür (8,26).

GÖRH nin şüphesiz ciddi ve sessiz bir komplikasyonu prekanseröz bir hastalık olan **Barrett metaplazisinin** gelişmesidir. Bilindiği gibi distal özofagusdaki straftiye skuamöz epitelin yerini goblet hücreleri içeren intestinal tipte kolumnar epitelin alması (metaplazi) Barrett özofagusu olarak adlandırılır ve genellikle GÖRH ile bilirmektedir. Uzun süreli aside maruz kalma sonucunda kolumnar epitel metaplazisinin gelişmesi aslında özofagus epitelin zararlı etkenden korunmasına yönelik bir adaptasyon mekanizması gibi görünmektedir. Bu metaplazik hücrelerin nereden geldiği sorusu halen cevaplanmış olmamakla birlikte mukozada bulunabilecek kök hücrelerden (pluripotent stem cell) kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Genel olarak endoskopi yapılanlarda Barrett metaplazisine rastlanma sıklığı %1-5, GÖRH nedeniyle endoskopi yapılanlarda rastlanma sıklığı ise %5-15 (ortalama %10) dir. Özofagusda peptik striktür varlığında bu oran %50 ye kadar çıkabilir. Özofagusda safra reflüsü varlığında Barrett metaplazisi daha sık görülmektedir. Özofagusdaki metaplazik epitel 3 cm den kısa bir segmenti tuttuğunda kısa segment Barrett, 3cm den uzun bir segmenti tuttuğunda ise uzun segment Barrett metaplazisinden bahsedilir. 1cm e kadar kısa segment Barrett metaplazisi genel olarak endoskopi yapılan insanların %10 kadarında görülebildiğinden GÖRH ile ilişkisi tartışmalıdır. Bazı hastalarda metaplazik segmentin uzunluğu yıllar içinde birmiktar uzama gösterebilir.

Barrett özofagusu her yaşta görülebilmeye rağmen 40 yaş sonrasında görülme sıklığı artar. Barrett özofagusundaki metaplazik kolumnar epitelin üç tipi tanımlanmıştır;

**1-** Kavşak tipi (junctional) olarak adlandırılan ve kardialar benzeri hücreler (Kardia tipi), **2-** Mide fundusu epiteli benzeri hücreler (Fundik tipi), **3-** Paneth ve goblet hücreleri varlığı gösteren barsak tipi epitel (İntestinal tipi). Goblet hücresi içeren intestinal tip dışındakilerin kansere dönüşüm yönünden önemi ve izlenme gereksinimi yoktur. Endoskopide Barrett özofagusu olan hastalarda adenokarsinom prevalansı %10, yıllık adenokarsinom gelişme sıklığı %0,5 civarındadır ki bu oran adenokarsinom gelişme riskinin Barrett özofaguslu hastalarda genel popülasyona göre anlamlı ölçüde daha fazla olduğunu (x50-100) göstermektedir. Uzun segment Barrett tutulumu olan, alkol ve sigara kullanan, yaşlı ve erkek hastalarda adenokarsinom gelişme riski artmıştır. Barrett epitelinden adenokanser, intestinal metaplazi-displazi ve insitu kanser evrelerini takiben gelişir. Displazi, şiddetine göre düşük veya yüksek dereceli (low grade dysplasia-LGD- ve high grade dysplasia-HGD-) ve kesinlik kazanmayan displazi (indefinite dysplasia) olmak üzere üç guruba ayrılır. Barrett metaplazisi olan hastaların 1/3 inde LGD, %2-5'inde de HGD ye rastlanır. 2 ve 5 yıl süre ile izlenen LGD li hastaların sırasıyla %10 ve %30 unde HGD ye dönüşüm görülür. HGD de kansere dönüşüm sıklığı yıllık ortalama %5 civarındadır. 5 ve 7 yıl süre ile izlenen HGD li hastaların sırasıyla %15 ve %30'unda kanser geliştiği bildirilmiştir. HGD nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastaların %70'inde rezeke edilen özofagus segmentinde kanser bulunduğu saptanmıştır. Bu nedenle displazi saptanan hastaların takibi önemlidir. Barrett epitelinde kansere dönüşümün erken dönemde tesbit edilmesine yönelik çeşitli yöntemler kullanılır. 17. kromozomun kısa kolunda bulunan (17p) p53 geni mutasyonu ve sitometrik yöntemlerle saptanan anöplöidi bu amaçla kullanılan yöntemlerdir. Bu değişiklikler displazinin histolojik bulgularından önce ortaya çıkarlar ve kanser gelişiminin erken dönemde saptanmasında yardımcı olurlar. Dokuda ornitin dekarboksilaz aktivitesi, CEA, mukus yapısındaki anormallikler, c-Ha-ras, c-erb-B gibi onkogenlerin aktivasyonu, hücre büyümesini, bölünmesini ve

apoptozu düzenleyen proteinlerdeki değişiklikler (EGF, TGF-alfa, COX-2 vb.) kansere dönüşümün erken dönemde gösterilmesinde kullanılabilen diğer yöntemlerdir (27,28,29,30).



**Tablo:2-** Gastroözofajial reflü hastalığının komplikasyonları

## GÖRH nasıl tedavi edilmelidir?

GÖRH da tedavinin amacı semptomların kontrol altına alınması, özofajitin iyileştirilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve sağlanan remisyona idamesidir. Hastalığın seyri değişik olabileceğinden her hastada farklı bir yaklaşım gerekir. Şikayetleri seyrek ve hafif olan vakalarda sadece antasit tedavisi yeterli olurken daha şiddetli vakalarda mide asit sekresyonunu baskılamaya yönelik tedavilere gerek duyulur. GÖRH kronik seyirli ve nükslerle giden bir hastalık olduğundan ilaç tedavisi ile birlikte hastaların **yaşam tarzlarında yapabilecekleri bazı basit değişiklikler** yönünden aydınlatılmaları gerekir (Yatak başının 15-17cm kadar yükseltilmesi, semptomları şiddetlendirebilecek gıdalardan sakınılması, yatmadan önce yemek yenmemesi, aşırı kiloların verilmesi, sigara ve alkol tüketilmemesi vb.) (Tablo-3).

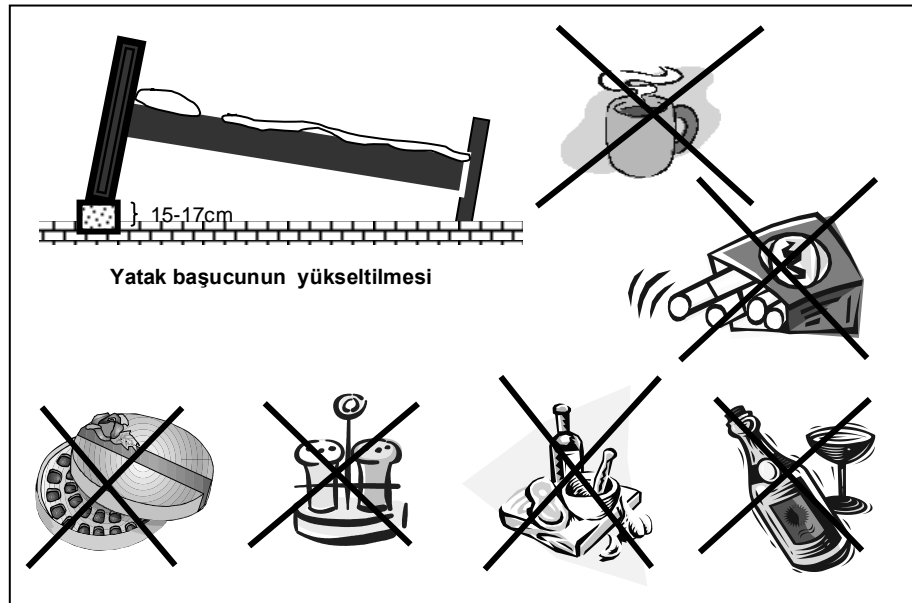
**Antasitler** hızlı bir semptomatik düzelme sağlamakla birlikte genellikle bol miktarda ve sık aralıklarla kullanılmalıyken gerekir. Antasitlerin hafif GÖRH vakalarında tek başlarına veya diğer tedavilere yardımcı olarak kullanılması tavsiye edilebilir. Hafif vakalarda ve gastrointestinal sistemden absorbe edilmediği için özellikle gebelerde kullanılabilecek diğer bir ilaç **aljinik asit** (Na-alginate-Gaviscon®). Aljinik asit tükürükteki bikarbonat ile reaksiyona girip viskoz bir yapıya dönüşerek mide içeriği üzerinde bir tabaka oluşturur ve böylece reflü anında mide içeriğinin özofagusla temasına engel olur. Özellikle gebelerdeki reflünün semptomatik tedavisinde sık olarak kullanılır.

**Mide asit sekresyonunun baskılanması** GÖRH tedavisinde en önemli basamaklardan biridir. Bu amaçla hafif şiddetteki GÖRH tedavisinde tercih edilebilecek ilaç gurubu H<sub>2</sub> reseptör blokerleri olabilir (Ranitidin, famotidin, nizatidin, roxatidin vb.). Duodenum ülseri tedavisinde H<sub>2</sub> reseptör blokerleri gece yatmadan alınan tek dozda yeterli olurken GÖRH tedavisinde günde iki doz halinde ve daha yüksek miktarlarda kullanılması tavsiye edilmelidir (Ranitidin 2-3x150mg, Famotidin 2x40mg, Roxatidin 2x75mg. gibi). Uzun süreli kullanımda (>14 gün) tolerans gelişebileceğinden ilacın etkisi azalabilir. H<sub>2</sub> reseptör blokerleri midede gece açlık salgısını daha iyi baskıladıklarından gece reflü semptomları ile uyanan hastalarda (nocturnal acid breakthrough) yatmadan önce alınmaları faydalı olabilir (2,6,7,31).

Orta şiddette ve şiddetli GÖRH da kullanılması gereken ilaç gurubu proton pompası inhibitörleridir (PPI). (Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol vb.). Plazma yarılanma ömürleri 1-2 saat kadardır ve maksimum etkileri tedaviye başlandıktan 2-3 gün sonra ortaya çıkar. İlacın kesilmesinden sonra etkisinin tamamiyle ortadan kalkması için 4-7 gün gerekmektedir. Etki etmeleri için parietal hücrede

aktive olmuş  $H^+,K^+$ -ATP ase gerektiğinden yemek sonrasında uyarılmış asit sekresyonunu baskırlar ve bu nedenle yemekten 30-45 dk. önce alınmaları tavsiye edilir. Bu ilaçlar mide asit sekresyonunu güçlü bir şekilde (>%85) baskırlar ve 8-10 haftalık bir tedavi sonrasında hastaların %80-90'ında iyileşme elde edilir. Aynı süre içinde  $H_2$  reseptör blokerleri kullanılması durumunda hastaların ancak %45-60'ında iyileşme sağlanabilmektedir. Gelecekte kullanılması düşünülen Tenetaprazol gibi yeni PPI leri daha güçlü ve uzun süreli etkileri nedeniyle (plazma yarılanma ömrü 7-11 saat ) asit baskılayıcı tedavide daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlayacaktır. Yeni kullanılmaya başlanan diğer bir PPI türü 'hızlı salımlı PPI' leridir (IR-Omeprazol, immediate release omeprazol) (Zegerid susp.). Bu ilaç hızlı salınan PPI dışında terkinde bulunan bikarbonat sayesinde alındıktan sonra kısa sürede mide pH sını yükselterek hızlı bir semptomatik düzelme sağlayabilmektedir. Asit supresiv tedavide gelecekte kullanılması düşünülen diğer bir ilaç gurubu da 'kompetitif potasyum kanal blokerleri'dir (Revaprazan ve Soraprazan). Bu ilaçlar  $H^+,K^+$ -ATP ase' in potasyum taşıyıcı bölgesine kompetitif olarak bağlanarak etki gösterirler ve PPI lerinin aksine maksimum etkileri alınan ilk dozdan sonra ortaya çıkar. PPI den farklı olarak etki süreleri plazma yarılanma ömürleriyle orantılıdır ve ilacın kesilmesi ile antisekretuar etki saatler içinde sona ermektedir (32).

**Prokinetiklerin** teorik olarak alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncını artırarak, özofagusda peristaltik aktiviyeyi kuvvetlendirerek ve mide boşalmasını hızlandırarak GÖR nün azalmasına katkıda bulunabilecekleri düşünülürse de pratikte GÖRH tedavisindeki faydaları sınırlıdır. Prokinetik ilaçlardan hiçbiri yalnız başlarına kullanıldıklarında distal özofagusdaki patolojik asit miktarını (pH 4 ün altında geçen süre) etkileyemediklerinden GÖRH nın tedavisinde tek başlarına kullanımları fayda sağlayamamaktadır. Reflü semptomları ile birlikte bulantı şikayeti olan ve mide boşalımı gecikmiş olan hastalarda asit supresiv tedaviye ilave edilebilirler. Metoklopramid, domperidon ve sisaprid bu amaçla kullanılacak ilaçlardır. Metoklopramid merkezi sinir sistemine (MSS) geçebildiğinden halsizlik,baş dönmesi, konfüzyon ve Parkinson hastalığına benzer bir tablo oluşturabilir ve uzun süreli kullanım için uygun değildir. Domperidon MSS ne çok daha az miktarlarda geçtiğinden bu tür yan etkiler görülmez ancak hiperprolaktinemi yapabileceği unutulmamalıdır. Prokinetik ajanlar arasında AÖS basıncı ve özofagus peristaltizmi üzerinde en etkili olanı sisaprittir ancak QT mesafesini uzatarak ventriküler aritmilere yol açabildiğinden kullanımdan kaldırılmıştır. Özellikle makrolid gurubu antibiyotikler ve ketokonazole birlikte kullanıldığında toksisitesi artmaktadır. Son yıllarda kullanılmaya başlayan bir prokinetik ajan itoprid'dir (Ganaton). Bu ilaç hem dopamin reseptör antagonisti hem de asetilkolin esteraz inhibitörü olarak etki göstermektedir (dual action) ve diğer prokinetik ajanların kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkilere sahip değildir.

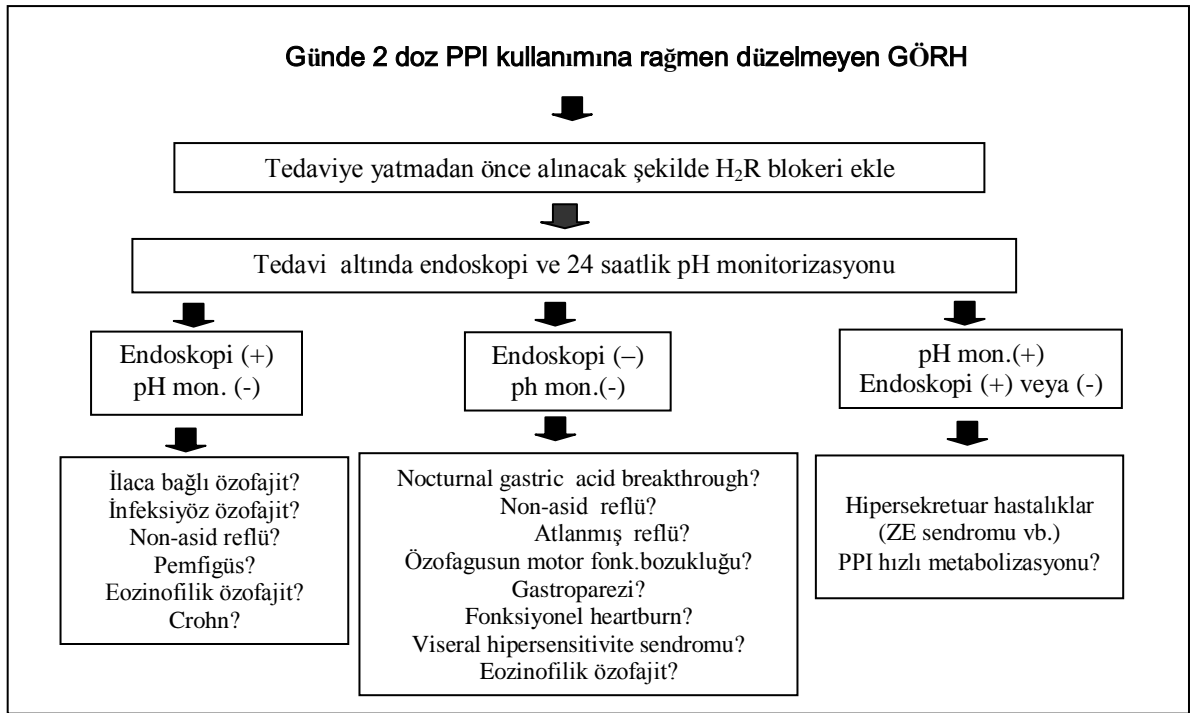


**Tablo-3:** GÖRH tedavisinde yaşam tarzında yapılması tavsiye edilebilecek değişiklikler

GÖRH tedavisinde önemli bir nokta tedavi kesildikten sonra hastaların büyük bir çoğunluğunda semptomların tekrarlamasıdır. 8-12 haftalık PPI tedavisinin kesilmesinden sonra hastaların yarısında 3 ay içinde, %80'inde de 6 ay içinde semptomlar tekrarlamaktadır. Bu nedenle hastaların çoğunda değişik yoğunlukta idame tedavisi gerekmektedir. İdame tedavisinde H<sub>2</sub> reseptör blokerleri kullanılabilirse de birçok hastada PPI lerinin kullanılmasına gerek duyulur. GÖRH da tedavinin birden bire değil ilaç dozunun giderek azaltılarak ve gerekirse PPI den H<sub>2</sub> reseptör blokerlerine geçilerek en az 6-8 haftalık bir sürede kesilmesi tavsiye edilmelidir. Tedavinin doz azaltılmadan aniden kesilmesi aşırı asit sekresyonuna yol açabilir (rebound). Son yıllarda GÖRH nın idame tedavisinde hastaların belirli aralıklarla veya ihtiyaç duydukları zamanlarda (on demand) PPI kullanması şeklinde bir yaklaşımla iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmektedir.

#### PPI tedavisine yeterli yanıt vermeyen GÖRH da nasıl bir yol izlenmelidir?

Yeterli dozda asit supresiv tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda tedavi devam ederken 24 saatlik pH monitorizasyonu yapılmalıdır. İlaç kullandığı halde pH monitorizasyonunda asit reflüsü bulguları olan hastalar Zollinger Ellison gibi aşırı asit sekresyonu ile giden hastalıklar yönünden araştırılmalı ve gerekirse cerrahi tedavi uygulanmalıdır. pH monitorizasyonu normal bulunduğu ilaçlara veya enfeksiyöz ajanlara bağlı özofajit, eozinofilik özofajit, özofagusun motilite bozuklukları, viseral hipersensitivite sendromu ve fonksiyonel heartburn gibi diğer hastalıklar akla gelmelidir (Tablo-4),(2).



**Tablo-4:** Tedaviye yeterli yanıt vermeyen GÖRH da algoritma

#### Barrett özofagusu nasıl tedavi edilmeli ve izlenmelidir?

Aralıklı olarak asit pH (pH<4) ya meruz kalma Barrett epitelinde hücre proliferasyonunu belirgin ölçüde uyardığından kuvvetli asit supresyonu Barrett özofagusunda tedavinin temelini oluşturur. Barrett özofagusu olan hastalarda metaplazik epitelden alınan biyopsilerin sonucuna göre bir takip ve tedavi şekli uygulanır. Metaplazik epitelden 2 cm ara ile ve her dört kadrandan olmak üzere çok sayıda biyopsi alınmalıdır. 2

aylık PPI tedavisi sonrasında alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde displazi yoksa hastanın PPI tedavisi ile 3 yılda bir endoskopik kontrolü yeterlidir. Hafif derecede displazi saptanan hastalarda PPI tedavisi altındayken ikinci endoskopi ilk yıl 6 ay ara ile tekrarlanmalı ve yine hafif displazi saptanması halinde hasta 1 yıl ara ile endoskopik kontrollere çağırılmalıdır. Ağır derece displazi saptanan hastalarda yoğun medikal tedavi sonrasındaki 3. ayda endoskopi tekrarlanmalı ve patolojik tanı başka bir patolog tarafından da doğrulandıktan sonra cerrahi rezeksiyonu uygulanmalıdır. Bazı merkezler bu hastaların yüksek doz PPI tedavisi altına alınarak 3 aylık aralıklarla endoskopik kontrolünü tavsiye etmekteyse de ağır displazinin PPI tedavisi sonrasında gerilemesi çok nadirdir. Ağır displazi saptanan hastaların yaklaşık %50-70'inde tanı anında özofagusta zaten invaziv kanser bulunduğu gösterilmiştir.. Rezeksiyonun mortalitesi %4-15 arasındadır. Cerrahiye kontrendikasyon teşkil eden durumların varlığında endoskopik mukozektomi, termal enerji (Lazer, multipolar elektrokoagülasyon, argon plazma koagülasyonu, endoskopik mukoza rezeksiyonu) ve fotodinamik tedavi yöntemleri denenebilir. Bunlar arasında en sık kullanılanlar fotodinamik tedavi yöntemleridir. Bu amaçla hastaya 'hem' biyosentezinde rol oynayan bir madde olan 5-aminolevulinic acid (5-ALA) veya bir hematoporfirin karışımı olan porfimer sodyum verildikten 4-6 saat sonra metaplazik epitelde endoskopik olarak uygulanan laser epitelde biriken 5-ALA veya porfirini toksik forma dönüştürerek hücre ölümüne yol açar. Bu yöntemlerde başarı oranları %40 ile %90 arasında değişebilen oranlarda bildirilmekle birlikte mortalite %5-8, morbidite ise %25 civarında olup striktür (%50), mediastinit, atrial fibrilasyon, perforasyon, plörezi, ciltte fotosensitivite gibi ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Son yıllarda uygulanmaya başlanan etkili bir yöntem de endoskopik mukoza rezeksiyonudur. HGD saptanan Barrett metaplazisi endoskopik mukoza rezeksiyonu ile çıkarılabilir veya uygun vakalarda argon plazma koagülasyonu yapılarak ablasyon sağlanabilir.

## **Reflü tedavisinde kullanılan ilaçların uzun süre kullanılmasının sakıncaları nelerdir?**

Uzun süreli PPI kullanımının oluşturduğu hipoklorhidri midede aşırı bakteri çoğalmasına, B12 vitamini ve demir emiliminin bozulmasına, H.pylori ile oluşan gastritin şiddetlenmesine sebep olabileceği gibi hipoklorhidrinin uyardığı hipergastrinemi mide fundusunda polip oluşumuna, parietal hücre hiperplazisine ve ECL (Enterocromaffin like cells) hücre hiperplazisi ve/veya gastrik karsinoid oluşumuna yol açabilir. İnsanlarda en az 15 yıl süre ile PPI kullanımına bağlı karsinoid tümör veya kolorektal kanser gelişimi bildirilmemiştir. Kolon kanseri insidensinde artma olabileceği ileri sürülmüşse de yapılan çalışmalarda böyle bir risk artışı olmadığı görülmüştür. 8-10 yıl süreyle PPI kullananlarda B12 vitamini eksikliği ve daha nadir olarak demir eksikliği oluşabilir. Yağ, diğer vitaminler ve minerallerin eksikliğine rastlanmamakla birlikte osteoporoz gelişebilir. Uzun süre PPI kullanan hastalarda pnömoni ve barsak enfeksiyonu ( özellikle hastanede yatan hastalarda C.difficili enfeksiyonu ) sıklığında hafif bir artış olabileceği bildirilmektedir. Cuomadin, benzodiazepin ve fenitoinle birlikte kullanımda ilaç etkileşimi olabilir ve bu ilaçların etkilerinde azalma görülebilir (26).

## **GÖRH tedavisinde endoskopik yöntemlerin yeri nedir?**

Son yıllarda GÖRH'nin tedavisinde bazı endoskopik tedavi yöntemleri denenmeye başlanmıştır. Kullanılan yöntemlerin etkinliklerinin kesin olarak kanıtlanmış olmaması yanında tamamlanmış ve sürmekte olan çalışmalardan alınan sonuçlar da yüz güldürücü değildir (4,6,7,21). İşlem sırasında hastanın kaybedilmesine kadar varabilecek ciddi yan etkiler oluşabileceğinden ancak seçilmiş vakalarda, iyi bir değerlendirme sonrasında ve tecrübeli endoskopistler tarafından uygulanmalarına müsaade edilmektedir.

1- Radyofrekans enerji (Stretta yöntemi): Endoskopi sırasında gastroözofajial bileşke seviyesine yerleştirilen bir cihazla radyofrekans enerji verilmesi suretiyle dokuda kollajen birikimi ve kollajen kontraksiyonuna yol açarak zamanla AÖS basıncının artırılmasına yönelik bir tedavi şeklidir. Stretta yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda bu tedaviden sonra hastaların yaklaşık % 60 mın ilaç kullanımına gerek duymadıkları veya sadece ihtiyaç hissettiklerinde ilaç kullandıkları tesbit edilirken son yıllarda yöntemin sanıldığı kadar etkin olmadığı ve uzun dönemde elde edilen faydanın plasebodan anlamlı olarak farklılık göstermediği anlaşılmıştır. Perforasyon ve işlem sırasında pulmoner aspirasyona bağlı ölüm bildirilmiştir.

2- EndoCinch (Endoskopik gastroplasti): Endoskopik yöntemle özofagogastrik bileşkeye bir çeşit dikiş koyularak bu bölgenin kese ağzı şeklinde büzülmesi ve mukozada ilave kıvrımlar oluşturulmasına yönelik bir tedavi şeklidir. Tedavi sonrasındaki 2.yılda hastaların %25 inin ilaç kullanımını tamamiyle bıraktıkları, %30 unun kullandıkları ilaç dozunu yarıdan fazla bir oranda azalttıkları, hastaların %45 inde tam dozda medikal tedaviye ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. Pratikte sık tercih edilen bir yöntem değildir.

3- Alt özofagus sfinkterinin güçlendirilmesine yönelik yöntemler: AÖS bölgesine pleksiglas mikrosfer veya etilen vinilalkol polimer (Enteryx) partikülleri gibi bazı maddelerin enjekte edilmesiyle sfinkter mekanizmasının güçlendirilmesine yönelik bir tedavi yöntemidir. Enteryx tedavisinden sonraki 2.yılda hastaların %75 inin tedaviyi bıraktıkları veya ilaç dozunu azalttıkları bildirilmiştir. Aort peforasyonu ve mediastinit gibi ölümcül komplikasyonları nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

Endoskopik yöntemlerin etkinlikleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmadığından ve .

## **Gebelerde GÖRH tedavisi nasıl olmalıdır?**

Gebelik GÖRH nın en sık görüldüğü predispozan sebeplerden biridir. Gebelik sırasında oluşan hormonal değişiklikler nedeniyle AÖS basıncı azalmakta ve bu azalma gebelik süresi ilerledikçe daha belirgin hale gelmektedir. Ayrıca büyüyen uterus nedeniyle karın içi basıncının artışı da reflü oluşumuna katkıda bulunan bir faktördür. Gebe kadınların %25 inde hergün en az bir kez heartburn olmaktadır. Gebelikte reflü tanımlayan hastaların ancak %20-25 inin gebelik öncesinde reflü şikayeti olduğu anlaşılmıştır. Reflünün sıklığı ve şiddeti gestasyonel peryodla artar (1.trimestrde %25, 2.trimestrde %40, 3.trimestrde %70) ve gebelik sonrasındaki günler içinde normale döner. Hastaların %50 si 1. trimestrde, %40 ı da 2.trimestrde semptomatik hale gelirler. Anemnez çoğu kez tanı için yeterlidir. Endoskopi ve pH monitorizasyonu gebelerde güvenle kullanılabilir yöntemlerdir. Endoskopi sırasında sistemik premedikasyonda kullanılan opioidler fütusa zararlı olabileceğinden lokal anestezi ile yetinilmelidir. Radyolojik yöntemlerin kullanılması kontrendikedir.

Gebelikte GÖRH tedavisi genel popülasyondan farklıdır. Hastaların bir kısmında (%25-50) yaşam tarzında ve diyetle yapılan değişikliklerle yeterli sonuç alınabilir. Bu tür önlemlerle yeterli fayda elde edilemeyenlerde bazı antasitler, aljinik asit (Gaviscon) ve gerektiğinde sucralfate tedavide kullanılabilir ilaçlardır. Sodyum içeren antasitler sıvı yüklenmesine, alüminyumlu antasitler fetal toksisiteye yol açabilirler. Gebeliğin son döneminde kullanılacak magnezyumlu antasitler doğumu yavaşlatabilirler. Hastaların %50-80 ninde yatak başının yükseltilmesiyle birlikte aljinik asit, sucralfat veya antasitlerle uygulanacak bir tedavi ile iyi sonuç alınmaktadır. Gebelerde H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinin güvenli olduğuna dair kesin veriler olmadığından bu ilaçların gebelik süresince kullanılması tavsiye edilmez. Nizatidin'in hayvan deneylerinde fütusa toksik etkisi olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar PPI lerinin gebelik sırasında kullanımının güvenli olduğunu ve bu ilaçların kullanıldığı gebeliklerdeki major fetal anomali gelişme riskinin diğer gebelerden farklı olmadığını göstermiştir. Prokinetik ajanlar uterus kontraksiyonlarına yol açabilirler ve fetusa toksik etki gösterebilirler(1,7,6,26).

## **GÖRH da cerrahi tedavi ne zaman uygulanmalıdır?**

Medikal tedaviye rağmen GÖR hastalarının yaklaşık %10-15 kadarında cerrahi tedaviye gerek duyulur. Gastroözofajial reflü olduğu gösterilmesine rağmen tıbbi tedaviye yanıt vermeyen özofajit, hemorajik özofajit veya solunum sistemine ait semptomların varlığı cerrahi tedavi gerektirir. GÖRH ile birlikte hitaus hernisi olan genç ve orta yaşlı hastalarda devamlı ilaç kullanım gereksinimi göz önünde bulundurularak cerrahi tedavi önerilebilir. Barrett özofagusu displazi gelişmedikçe tek başına cerrahi tedavi için bir endikasyon oluşturmaz ve cerrahi tedavi bu hastalarda kanser gelişme riskini azaltmaz. Özofagusun endoskopik dilatasyona yanıt vermeyen peptik darlıkları cerrahi olarak tedavi edilmelidir. GÖRH nın cerrahi tedavisinde uygulanan yöntem değişik formlarda olabilen fundoplikasyondur (Nissen fundoplikasyonu vb.). Son yıllarda, kısa sürmesi, hastanede kalma süresini kısaltması ve hastaya daha az zarar vermesi nedeniyle laparoskopik yöntemler klasik açık ameliyatlara tercih edilmeye ve tecrübeli ellerde oldukça iyi neticeler alınmaya başlanmıştır (Laparoskopik Nissen Fundoplikasyonu – LNF). LNF sonrasında 1-3 ay kadar sürebilen geçici disfaji olabilir. Doğru endikasyonla yapıldığında cerrahi tedavi sonrasında genellikle reflü semptomları ve ilaç kullanma gereksinimi ortadan kalkar. Ancak uzun dönemde değerlendirildiğinde fundoplikasyondan 5 yıl sonra hastaların %25 inde, 10 yıl sonra ise yarıdan

fazlasında tekrar değişik dozlarda ilaç tedavisine ihtiyaç duyulduğu anlaşılmıştır. Özellikle GÖR yanında fonksiyonel dispepsi yakınmaları belirgin olan hastalarda cerrahi tedavi sonrasında midede aşırı şişkinlik, bulantı vb. yakınmalar belirgin olabilir ve bu durum hastayı ve hekimi zor durumda bırakabilir. LNF sırasında dalak rüptürü, özofagus perforasyonu vb. komplikasyon görölme oranı %1,5, mortalite ise %0,5-0,8 civarındadır. Bu risk herhangi bir reflü hastasının hayatı boyunca yemek borusu kanserine yakalanma riskinden (%0,002-0,035) belirgin olarak daha yüksektir (2,6,26,33). Bu nedenlerle, gastroözofagial reflü hastalığında cerrahi tedavi için acele edilmemeli, cerrahi tedaviye karar vermeden önce hastanın yaşı, klinik bulguları, hiatal herni varlığı, ilaç tedavisine alınan yanıt, özofagus ve midenin motor fonksiyonları ve var olan diğer tıbbi problemler gibi değişik faktörler birlikte değerlendirilerek ve hasta yeterince aydınlatılarak bir karara varılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Long JD, Orlando RC: Esophagus. Sleisenger M, Friedman LS (Eds): Gastrointestinal and liver disease. Saunders, New York, 2002, s:551-671.
- 2- Orlando RC, Dobrucali A: Gastroesophageal reflux disease. Feldman M, Orlando RC (Eds): Atlas of esophageal disease. Current Medicine, Philadelphia, 2002, S: 91-116.
- 3- Kulig M, Leodolter A, Vieth M, et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease – an analysis based on the proGERD initiative. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:767-776.
- 4- Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 2004;22:108-114.
- 5- Orlando RC. Current understanding of the mechanism of gastroesophageal reflux disease. Drugs 2006;66 Suppl.1:1-5.
- 6- Dobrucali A. Özofagus hastalıkları. İç Hastalıkları-Cerrahpaşa. Ed: Hamuryudan V, Sonsuz A. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005, S:742-782
- 7- Fass R, Wong WM. Gastroesophageal reflux disease. In: Clinical Gastroenterology and Hepatology. Eds: Weinstein W, Hawkey CJ, Bosch J. Elsevier-Mosby, Spain, 2005, pp:157-178.
- 8- Richter JE: Esophagus. Brandt LJ (Ed): Clinical Practice of Gastroenterology. Churchill Livingstone, 1999, S:2-150.
- 9- Heading RC, Castell DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: The Esophagus. Eds: Castell DO, Richter JE. LW&W company, Philadelphia, 4<sup>th</sup> edition, 2004, pp: 381-388.
- 10- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the proGERD study. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1515-1520.
- 11- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1990;141:640-647.
- 12- Field SK, Suherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature Chest 1998;114:275-283.
- 13- Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2003;2: CD001496.
- 14- Kirk AJ. Reflux dyspareunia. Thorax 1986;41:215.
- Pace F, Bollani S, Molteni R, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease without esophagitis (NERD) – a reappraisal 10 years on. Dig Liver Dis 2004;36:111-115
- 15- Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease – current concepts and dilemmas. Am J Gastroenterol 2001;96:303-314.
- 16- Dean BB, Gano AD, Knight K, et al. Effectiveness of PPI in nonerosive reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:656-664.
- 17- Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non-acid gastroesophageal reflux: Documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (MII). Transactions of American clinical and climatological association, 2005;116:321-333.
- 18- Galmiche JP. Non-erosive reflux disease and atypical gastroesophageal reflux disease manifestations: Treatment results. Drugs 2006;66 suppl 1:7-13.

- 19-Wang WH, Huang JO, Zheng GF, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain? A meta analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:1122-1128
- 20- Breumelhof R, Nadorp JH, Akkermans LM, Smout AJ. Analysis of 24 hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1990;99:1257-1264.
- 21-DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
- 22-Shay S, Sifrim D, Tutuian R, et al. Multichannel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of patients with persistent GERD symptoms despite PPI: a multicenter study *Gastroenterology* 2003; 124 suppl.1 A-537.
- 23- Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998;115:42-49.
- 24- Ruigomez A, Rodriguez LA, Wallander Ma, et al. Natural history of gastroesophageal disease diagnosis in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:761-760.
- 25- Nasi AJ, Moraes FB, Zilberstein B, Ceconella I, Rodrigues JG, Pinotti HW. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Diseases of the Esophagus*, Volume 14, Issue 1: 41-49.
- 26- Acid Peptic Disease of the Esophagus. In: DDSEP IV Syllabus. Ed: Chang EB. Kendall publishing company, USA, 2004, pp:1-23.
- 27-Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1569-1591.
- 28- Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003;125:1670-1677.
- 29-Amano Y, Ishimura N, Furuta K, et al. Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;64:2:206-211.
- 30- Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C&M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.
- 31- Dent J, Burn J, Fendrick AM, et al. An evidence based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44 suppl 2:1-
- 32-Carmelo S, Pelonisini I, Mario F. Acid suppression therapy: Where do we go from here? In: Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics Eds: Scarpignato C, Mario F. Karger, NY, 2006, S:11-73.
- 33-Richter JE. Let the patients beware: the evolving truth about laparoscopic antireflux surgery. *Am J Med* 2003;114-71-73.