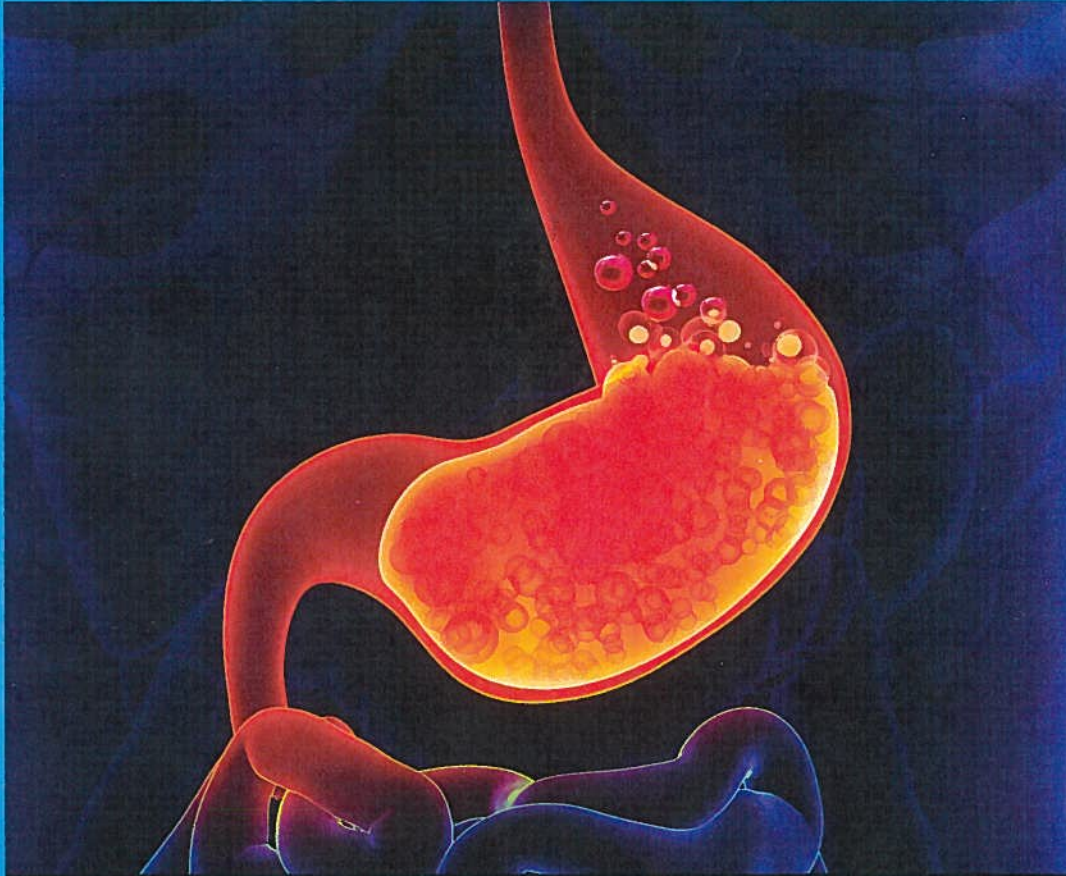




THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

OFFICIAL JOURNAL OF THE TURKISH SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY



Türkiye’de Gastroözofageal Reflü Hastalığı Hakkında Uzlaşı Raporu

KONUK EDİTÖR

Serhat Bor

HAZIRLAYANLAR

Altay Çelebi, Binnur Pınarbaşı Şimşek, Elif Sarıtaş Yüksel, Filiz Akyüz, Gülen Hatemi, Hakan Akın, Hasan Yılmaz, İbrahim Hatemi, İsmail Hakkı Kalkan, Muharrem Keskin, Özlem Mutluay Soyer, Rukiye Vardar, Serhat Bor, Sinem Nihal Esatoğlu, Taylan Kav, Ülkü Dağlı, Yücel Aydın, Zeynel Mungan

★ Indexed in Science Citation Index Expanded, and PubMed/MEDLINE





THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

■ Editor in Chief

Osman Cavit Özdoğan

Department of Gastroenterology, Marmara University School of Medicine, İstanbul, Turkey

■ Guest Editor

Serhat Bor

Department of Gastroenterology, Ege University School of Medicine, İzmir, Turkey

■ Section Editors

Ramazan İdilman

Department of Gastroenterology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

Tarkan Karakan

Department of Gastroenterology, Gazi University School of Medicine, Ankara, Turkey

Yeşim Öztürk

Department of Pediatric Gastroenterology, Dokuz Eylül University School of Medicine, İzmir, Turkey

Murat Saruç

Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Acibadem University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Berrak Yeğen

Department of Physiology, Marmara University School of Medicine, İstanbul, Turkey

■ Associate Editors

Mesut Akarsu

Department of Gastroenterology, Dokuz Eylül University School of Medicine, İzmir, Turkey

Filiz Akyüz

Department of Gastroenterology, İstanbul University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Canan Alkım

Clinic of Gastroenterology, Şişli Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Fatih Aslan

Department of Gastroenterology, Koç University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ayhan Bozkurt

Department of Physiology, Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Samsun, Turkey

Mehmet Bülbül

Department of Physiology, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey

Altay Çelebi

Department of Gastroenterology, Kocaeli University School of Medicine, Kocaeli, Turkey

Ülkü Dağlı

Department of Gastroenterology, Başkent University School of Medicine, Ankara, İstanbul, Turkey

Selçuk Dişibeyaz

Department of Gastroenterology, Eskişehir Ösmangazi University School of Medicine, Eskişehir Turkey

Deniz Duman

Department of Gastroenterology, Marmara University School of Medicine, İstanbul, Turkey



THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

Fulya Günşar

Department of Gastroenterology, Ege University School of Medicine, İzmir, Turkey

Aydın Şeref Köksal

Department of Gastroenterology, Sakarya University School of Medicine, Sakarya, Turkey

Zarife Kuloğlu

Department of Pediatric Gastroenterology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

Dilek Oğuz

Department of Gastroenterology, Kırıkkale University School of Medicine, Kırıkkale, Turkey

Sedef Özdal Kuran

Department of Gastroenterology, Çukurova University School of Medicine, Balçalı Hospital, Adana, Turkey

Müjde Soytürk

Department of Gastroenterology, Dokuz Eylül University School of Medicine, İzmir, Turkey

Fatih Tekin

Department of Gastroenterology, Ege University School of Medicine, İzmir, Turkey

Müjdat Zeybel

Department of Gastroenterology, Koç University Hospital, İstanbul, Turkey

Sinan Sarı

Department of Pediatric Gastroenterology, Gazi University School of Medicine, Ankara, Turkey

■ International Associate Editor

Ahmet Gürakar

Department of Gastroenterology and Hepatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

■ Production Coordinator

Ayhan Hilmi Çekin

University of Health Sciences; Clinic of Gastroenterology Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey

■ Biostatistical Editor

Gülşah Seydaoğlu

Department of Biostatistics, Çukurova University School of Medicine, Adana, Turkey

Türk Gastroenteroloji Demeği adına sahiptir / Owned by on behalf of the Turkish Society of Gastroenterology: Serhat Bor • Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Executive Editor: Osman Cavit Özdoğan • Yayın türü / Publication Type: Yıllık süreli / Bimonthly periodical • Basım yeri / Printed at: Matsis Matbaa Hizmetleri San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul, Turkey (+90-212-6242111) • Basım tarihi / Printing Date: Aralık 2017 / December 2017 • Türk Gastroenteroloji Demeği tarafından yayımlanmaktadır / Published by Turkish Society of Gastroenterology, Mustafa Kemal Mahallesi, 2126 Sokak, Kolbay İş Merkezi, C blok, No.: 6-9, Çankaya, Ankara, Turkey



Publisher
İbrahim KARA

Publication Director
Ali ŞAHİN

Deputy Publication Director
Gökhan ÇİMEN

Publication Coordinators
Betül ÇİMEN
Zeynep YAKIŞIRER
Gizem KAYAN

Melike Buse ŞENAY
Özlem ÇAKMAK
Ceren ALĞIN
Okan AYDOĞAN

Project Coordinator
Hakan ERTEN

Project Assistants
Aylin ATALAY
Cansu ERDOĞAN

Graphics Department
Ünal ÖZER
Neslihan YAMAN
Deniz DURAN

Contact
Address: Büyükdere Cad. No: 105/9
34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul-
Turkey
Phone: +90 212 217 17 00
Fax: +90 212 217 22 92
E-mail: info@avesyayincilik.com



THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

Aims and Scope

The Turkish Journal of Gastroenterology (Turk J Gastroenterol) is the double-blind peer-reviewed, open access, international publication organ of the Turkish Society of Gastroenterology. The journal is a bimonthly publication, published on January, March, May, July, September, November and its publication language is English.

The Turkish Journal of Gastroenterology aims to publish international at the highest clinical and scientific level on original issues of gastroenterology and hepatology. The journal publishes original papers, review articles, case reports and letters to the editor on clinical and experimental gastroenterology and hepatology.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

The Turkish Journal of Gastroenterology is indexed in Science Citation Index Expanded, PubMed/MEDLINE and TUBI TAK ULAKBIM TR Index.

Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process. All manuscripts must be submitted via the online submission system, which is available at www.turkjgastroenterol.org. The journal guidelines, technical information, and the required forms are available on the journal's web page.

All expenses of the journal are covered by the Turkish Society of Gastroenterology. Potential advertisers should contact the Editorial Office. Advertisement images are published only upon the Editor-in-Chief's approval.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the journal reflect the views of the author(s) and not the opinions of the Turkish Society of Gastroenterology, editors, editorial board, and/or publisher; the editors, editorial board, and publisher disclaim any responsibility or liability for such materials.

All published content is available online, free of charge at www.turkjgastroenterol.org. Printed copies of the journal are distributed to the members of the Turkish Society of Gastroenterology, free of charge.

Turkish Society of Gastroenterology holds the international copyright of all the content published in the journal.



Editor in Chief: Prof. Osman Cavit Özdoğan

Address: Mustafa Kemal Mahallesi, 2126 Sokak, Kolbay İş Merkezi, C blok, No.: 6-9, Çankaya, Ankara, TURKEY

Phone: +90 312 284 15 11

Fax: +90 312 284 80 75

E-mail: tgd@tgd.org.tr

Publisher: AVES

Address: Büyükdere Cad., 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, TURKEY

Phone: +90 212 217 17 00

Fax: +90 212 217 22 92

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web page: www.avesyayincilik.com



THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

Instructions to Authors

The Turkish Journal of Gastroenterology (Turk J Gastroenterol) is the double-blind peer-reviewed, open access, international publication organ of the Turkish Society of Gastroenterology. The journal is a bimonthly publication, published on January, March, May, July, September, November and its publication language is English.

The Turkish Journal of Gastroenterology aims to publish international at the highest clinical and scientific level on original issues of gastroenterology and hepatology. The journal publishes original papers, review articles, case reports and letters to the editor on clinical and experimental gastroenterology and hepatology.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to the Turkish Journal of Gastroenterology will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee ap-

proval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

The Turkish Journal of Gastroenterology requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through www.turkjgastroenterol.org) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

The Turkish Journal of Gastroenterology requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts



THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to The Turkish Journal of Gastroenterology, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the Turkish Society of Gastroenterology. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. The Turkish Journal of Gastroenterology requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at www.turkjgastroenterol.org). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in The Turkish Journal of Gastroenterology reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2016 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at www.turkjgastroenterol.org. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure

that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Author Contributions Form, and
- ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors) during the initial submission. These forms are available for download at www.turkjgastroenterol.org.

Preparation of the Manuscript

Title page: A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
- Name(s), affiliations, and highest academic degree(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfill the authorship criteria.

Abstract: An English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Background/Aims, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Please check Table 1 below for word count specifications.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

Manuscript Types

Original Articles: This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical



THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

Editorial Comments: Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

Case Reports: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, and Discussion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

Letters to the Editor: This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

Diagnostic Challenge: Turkish Journal of Gastroenterology encourages authors to submit their striking clinical images that may challenge and inform readers and contribute to their education. This type of submissions should present the image as an "unknown" and should encourage the readers to interpret and diagnose the image. The answer will be presented on a separate page of the issue so the main text or the title should not reveal the answer. The case should be described in the first part; the answer should discuss the image findings and the diagnosis. The article should not be longer than 1200 words.

Quick look to guidelines: These manuscripts are summaries of published guidelines. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should

be unstructured. The guideline that is being summarized must be properly cited within the manuscript.

Table 1. Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media
Diagnostic Challenge	1200	No abstract	5	No tables	7 or total of 15 images

Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks used on the images to support figure legends. Like the resubmission, the figures too should be blind. Any information on the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name



THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first three authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Rankovic A, Rancic N, Jovanovic M, et al. Impact of imaging diagnostics on the budget - Are we spending too much? *Vojnosanit Pregl* 2013; 70: 709-11.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 2004 Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 2004. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf BJ, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Kidney Int*. 2004. Report number 26.

Manuscript
cal eval

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesi'ndeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktiviteleri ve Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet: Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. *Scand J Dent Res*. 1974.

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. *Diagn Interv Radiol*. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar [cited 1996 June 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

Editor in Chief: Prof. Osman Cavit Özdoğan

Address: Mustafa Kemal Mahallesi, 2126 Sokak, Kolbay İş Merkezi, C blok, No.: 6-9, Çankaya, Ankara, TURKEY

Phone: +90 312 284 15 11

Fax: +90 312 284 80 75

E-mail: tgd@tgd.org.tr

Publisher: AVES

Address: Büyükdere Cad., 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, TURKEY

Phone: +90 212 217 17 00

Fax: +90 212 217 22 92

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web page: www.avesyayincilik.com



THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

- **S1 Türkiye’de gastroözofageal reflü hastalığı hakkında uzlaşî raporu**
Serhat Bor
- **S3 Yöntem**
Gülen Hatemi
- **S4 Gastroözofageal reflü hastalığı prevalansı, insidansı ve komplikasyonlarının (striktür/özofajit/Barrett/karsinom) sıklığı dünyanın değişik coğrafi bölgeleriyle karşılaştırıldığında nasıldır?**
Serhat Bor, Elif Sarıtaş Yüksel
- **S10 Gastroözofageal reflü hastalığı nasıl sınıflandırılır?**
Filiz Akyüz, Özlem Mutluay Soyer
- **S12 Gastroözofageal reflü hastalığının tanısında ampirik proton pompa inhibitörü testinin yeri nedir? (Tanımı, süresi ve dozu)**
Rukiye Vardar, Muharrem Keskin
- **S16 Gastroözofageal reflü hastalığında; 24 saatlik intraözofageal pHmetri, kapsül pHmetri, kombine pHmetri multikanal impedans, özofageal manometri, radyoloji ve sintigrafi hangi durumlarda uygulanmalıdır?**
Rukiye Vardar, Muharrem Keskin
- **S22 Gastroözofageal reflü hastalığında kime, ne zaman üst gis endoskopisi yapılır? Rutin özofagus biyopsisinin yeri nedir? Hangi endoskopik özofajit sınıflaması kullanılmalıdır?**
Taylan Kav
- **S26 Barrett özofagusunu nasıl tanımlamalı, teşhis etmeli ve izlemeliyiz?**
Hakan Akın, Yücel Aydın
- **S31 Barrett özofagusunda proton pompa inhibitörleri tedavisi displazi veya adenokanser gelişimini azaltır mı?**
Hakan Akın, Yücel Aydın
- **S33 Reflü tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinin yeri**
Ülkü Dağlı, İsmail Hakkı Kalkan
- **S38 Gastroözofageal reflü hastalığı gelişmesi açısından risk faktörü olan ilaçlar nelerdir?**
Zeynel Mungan, Binnur Pınarbaşı Şimşek
- **S44 Gastroözofageal reflü hastalığının gelişmesi açısından risk faktörü oluşturan hastalıklar nelerdir?**
Filiz Akyüz, Özlem Mutluay Soyer
- **S48 Gastroözofageal reflü hastalığında ilaç tedavisi**
Serhat Bor, İsmail Hakkı Kalkan
- **S53 Gebelikte ve laktasyonda reflü hastalığının tedavisi**
Ülkü Dağlı, İsmail Hakkı Kalkan



THE TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

- **S57** Gaströzofageal reflü hastalığında uzun süreli asit inhibitör tedavi nedir? Gaströzofageal reflü hastalığında uzun süreli asit inhibitör tedavi ile ilgili olası sorunlar nelerdir? Bu olgular nasıl izlenmelidir?
İbrahim Hatemi, Sinem Nihal Esatoğlu
- **S61** Gastroözofageal reflü hastalığı ve *Helicobacter pylori* ilişkisi
Zeynel Mungan, Binnur Pınarbaşı Şimşek
- **S68** Proton pompa inhibitörleri (PPI) karşılaştırıldığında belli bir proton pompa inhibitörünün özellikle tercih edilmesi geren özel durumlar var mıdır?
Altay Çelebi, Hasan Yılmaz
- **S71** Gastroözofageal reflü hastalığında proton pompa inhibitörü yanıtıslığı nedir? Bu olgulara nasıl yaklaşılmalıdır?
Altay Çelebi, Hasan Yılmaz

*Türkiye’de Gastroözofageal Reflü Hastalığı Hakkında Uzlaşı Raporu,
Nobel İlaç firmasının koşulsuz eğitim desteğiyle yayınlanmıştır.*



Türkiye’de gastroözofageal reflü hastalığı hakkında uzlaşısı raporu

Serhat Bor

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf yapmak için: Bor S. Consensus Report on Gastroesophageal Reflux Disease in Turkey. Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1); S1-S2.

Ülkemizde gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) toplum tabanlı sıklığı %19-25 arasında bulunmuştur. Neredeyse her 4-5 erişkinden birisinin sorunu olması ve ciddi kaynak tüketilmesine neden olan bu hastalığın ülkemiz için özellik taşıyan noktaları vardır. Aşağıda sıralanan nedenlerle bir uzlaşısı raporu planlanırken bu rapor ikiye bölünmüştür. Bu aşamada ilk kısım tamamlanmıştır.

- I) Klasik GÖRH
- II) GÖRH’nın ekstraözofageal bulguları ve cerrahi-endoskopik tedavi endikasyonları

Ülkemiz için neden bir uzlaşısı raporu gerekmektedir?

- 1) Günlük pratikte endikasyon dışı üst gastrointestinal sistem endoskopilerinin sayılarının gittikçe arttığı görülmektedir. Kimlere endoskopi yapılması gerektiği ve daha önemlisi kontrol endoskopisi endikasyonları açığa kavuşturulmalıdır. Barrett, özofajit gibi endoskopi sınıflamalarında ortak dil konuşulmalıdır.
- 2) Ülkemizde toplum tabanlı çalışmalarda Helicobacter pilori sıklığı %75-82 ve reflü olgularında %50-60 arasında bulunmaktadır. Uluslararası kılavuzlar ile ülkemiz gerçekleri eradikasyon endikasyonlarında dahi tartışmalıyken reflü ve Helikobakter varlığında ne yapılması gerektiği ayrı ve çok önemli bir başlıktır. GÖRH hastalarında helicobacter pilori eradikasyon endikasyonunun netleştirilmesi kesinlikle gerekmektedir.
- 3) Ülkemizde Barrett ve eroziv özofajit sıklığının Batı ülkelerinden az olduğu bilinmektedir. Batı literatürü bu konuyu genelde göz ardı etmekte ve kendi gerçeklerine göre bir yaklaşım sergilemektedir. Barrett ve eroziv özofajit bulunan olgulara yaklaşım gözden geçirilmelidir.
- 4) Reflüye özel tanı yöntemlerinin uygulandığı merkezlerin sayısı az ve buralara hekim ve hastaların

erişimi zordur. Bu nedenle kimlere ileri tanı yöntemlerinin uygulanması gerektiği açıklıkla ortaya koyulmalıdır.

- 5) 2014 yılında Türkiye’de 81.000.000 kutu tüm mide ilaçları ve 51.000.000 kutu proton pompası inhibitörü reçete edilmiş ve bunlara 750.000.000 TL fazla para ödenmiştir. Proton pompası inhibitörü reflü tedavisinde en önemli ilaçlardır fakat her tedavi gibi gereken doz ve sürede kullanılmalıdır. Çoğu non-eroziv reflü formunda bulunan ülkemiz GÖRH hastalarının 1., 2. ve 3. basamak tedavi yaklaşımları için kılavuzlara gereksinim vardır.
- 6) Uzlaşısı raporu II konusu olmakla birlikte reflünün atipik sorunlarında da aynı sorunlar belki daha ciddi olarak bulunmaktadır. KBB ve Göğüs Hastalıkları ile ortak bir yaklaşım planı oluşturulmalıdır.
- 7) Son yıllarda cerrahi girişim sayılarında ciddi bir artış söz konusudur. Cerrahi endikasyonlarda uzlaşısı şarttır.
- 8) Gebelik ve emzirmede hangi ilaçların nasıl kullanılacağı iyi bilinmelidir.
- 9) Proton pompası inhibitörü yan etkileri ile ilgili bilimsel zemini olmayan dogmalar yaygındır. Gazete haberlerine kadar yayılmış olan bu konuda çok sağlam bilimsel kanıtlara gereksinim vardır.

Yukarıda sıralanan ve daha da artırılacak nedenlerle konunun uzmanlarından ve yardımcı araştırmacılarından oluşan iki kişilik 9 çalışma grubu kurulmuştur.

Çalışma Grupları ve Sorular

Soru 1: Prof. Dr. Serhat Bor, Doç. Dr. Elif Sarıtaş Yüksel

- Gastroözofageal reflü hastalığı prevalansı, insidansı ve komplikasyonlarının (striktür/özofajit/Barrett/karsinom) sıklığı dünyanın değişik coğrafi bölgeleriyle karşılaştırıldığında nasıldır?

Soru 2: Prof. Dr. Filiz Akyüz, Uzm. Dr. Özlem Mutluay Soyer

- Gastroözofageal reflü hastalığı nasıl sınıflandırılır?

Soru 3: Doç. Dr. Rukiye Vardar, Yard. Doç. Dr. Muharrem Keskin

- Gastroözofageal reflü hastalığının tanısında ampirik proton pompa inhibitörü testinin yeri nedir? (Tanımı, süresi ve dozu)

Soru 4: Doç. Dr. Rukiye Vardar, Yard. Doç. Dr. Muharrem Keskin

- Gastroözofageal reflü hastalığında; 24 saatlik intraözofageal pHmetri, kapsül pHmetri, kombine pHmetri multikanal impedans, özofageal manometri, radyoloji ve sintigrafi hangi durumlarda uygulanmalıdır?

Soru 5: Doç. Dr. Taylan Kav

- Gastroözofageal reflü hastalığında kime, ne zaman üst gis endoskopisi yapılır? Rutin özofagus biyopsisinin yeri nedir? Hangi endoskopik özofajit sınıflaması kullanılmalıdır?
- Rutin özofagus biyopsisinin yeri nedir?
- Hangi endoskopik özofajit sınıflaması kullanılmalıdır?

Soru 6: Doç. Dr. Hakan Akın, Uzm. Dr. Yücel Aydın

- Barrett özofagusunu nasıl tanımlamalı, teşhis etmeli ve izlemeliyiz?
- Barrett özofagusu tedavi edilir mi?

Soru 7: Doç. Dr. Hakan Akın, Uzm. Dr. Yücel Aydın

- Barrett özofagusunda proton pompa inhibitörleri tedavisi displazi veya adenokanser gelişimini azaltır mı?

Soru 8: Prof. Dr. Ülkü Dağlı, Doç. Dr. İsmail Hakkı Kalkan

- Reflü tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinin yeri

Soru 9A: Prof. Dr. Zeynel Mungan, Doç. Dr. Binnur Pınarbaşı Şimşek

- Gastroözofageal reflü hastalığı gelişmesi açısından risk faktörü olan ilaçlar nelerdir?

Soru 9B: Prof. Dr. Filiz Akyüz, Uzm. Dr. Özlem Mutluay Soyer

- Gastroözofageal reflü hastalığının gelişmesi açısından risk faktörü oluşturan hastalıklar nelerdir?

Soru 10: Prof. Dr. Serhat Bor, Doç. Dr. İsmail Hakkı Kalkan

- Gastroözofageal reflü hastalığında ilaç tedavisi
- Mevcut ilaç tedavisi rejimi grupları nelerdir?
- Başlangıç tedavisi nasıl olmalıdır?
- İdame tedavi nasıl olmalıdır?
- İlaç ne zaman ve nasıl kesilmelidir?

Soru 11: Prof. Dr. Ülkü Dağlı, Doç. Dr. İsmail Hakkı Kalkan

- Gebelikte ve laktasyonda reflü hastalığının tedavisi

Soru 12: Prof. Dr. İbrahim Hatemi, Uzm. Dr. Sinem Esatoğlu

- Gastroözofageal reflü hastalığında uzun süreli asit inhibitör tedavisi nedir?
- Gastroözofageal reflü hastalığında uzun süreli asit inhibitör tedavisi ile ilgili olası sorunlar nelerdir?
- Bu olgular nasıl izlenmelidir?

Soru 13: Prof. Dr. Zeynel Mungan, Doç. Dr. Binnur Pınarbaşı Şimşek

- Gastroözofageal reflü hastalığı ve *Helicobacter pylori* ilişkisi

Soru 14: Prof. Dr. Altay Çelebi, Uz. Dr. Hasan Yılmaz

- Proton pompa inhibitörleri karşılaştırıldığında belli bir proton pompa inhibitörlerinin özellikle tercih edilmesi gereken özel durumlar var mıdır?

Soru 15: Prof. Dr. Altay Çelebi, Uz. Dr. Hasan Yılmaz

- Gastroözofageal reflü hastalığında proton pompa inhibitörü yanıtıslığı nedir?
- Bu olgulara nasıl yaklaşılmalıdır?

Uluslararası perspektiften bakıldığında bu uzlaşma raporunun *Helicobacter pylori* sıklığı yüksek, Barrett özofagus prevalansı düşük belki de beyaz ırk hakim fakat non-Western ülkelere örnek olacağını umuyoruz.



Yöntem

Gülen Hatemi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Atıf yapmak için: Hatemi G. Method. Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1): S3.

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) uzlaşısı raporu, kanıta ve konunun uzmanlarının görüşlerine dayalı önerilerden oluşmaktadır. Önerilerin oluşturulması için sistematik literatür taraması sonuçları ile birlikte konunun uzmanlarının görüşlerinin bir araya getirildiği kanıta dayalı bir yöntem izlenmiştir.

Uzlaşısı raporu hazırlanırken ilk aşamada Türkiye'nin çeşitli üniversitelerinden GÖRH konusunda uzman hekimlerden oluşan bir çalışma grubu oluşturuldu. Bu grup tarafından GÖRH konusunda önemli olan ve üzerinde uzlaşılmamış konuların neler olduğuna karar verildi, sistematik literatür taraması için aday sorular belirlendi ve Delfi yöntemi ile bu sorular sınıflanıp birleştirilerek son haline getirildi.

Çalışma grubu ve sistematik literatür taramasından sorumlu uzmanların bir araya geldiği ilk toplantıda bu sorular yeniden şekillendirilerek literatür taramasına hazır hale getirildi. GÖRH epidemiyolojisi, tanısı, tedavisi ve izlemi ile ilgili toplam 14 soru üzerinde anlaşıldı. Her bir soru için literatür taramasında kullanılacak anahtar kelimeler belirlendi, literatür taramasının sonucunda hangi özelliklere sahip makalelerin analize alınacağı, analiz sırasında hangi değerlendirme ölçütlerinin kullanılacağı ve hangi yöntemle analiz edileceği belirlendi.

Yardımcı araştırmacılar, sistematik literatür taramasının ne olduğu ve nasıl yapıldığı, makalelerin seçimi, makalelerden veri ekstraksiyonu, elde edilen verilerin hangi yöntemlerle bir araya getirilip analiz edileceği konusunda yarım günlük bir eğitim aldı.

Birinci toplantı ile ikinci toplantı arasında yardımcı araştırmacılar yukarıda belirtildiği şekilde, kendi soruları ile ilgili PubMed veritabanını kullanarak sistematik literatür taraması yaptı ve sonuçları ikinci toplantıda gruba sundu. İkinci toplantıda bu zamana kadar yapılan analizlerin sonuçları değerlendirildi, eksik kalan analizler ve uzmanların gerekli gördüğü ek analizler belirlendi. Üçüncü toplantıda bu analizler de sunularak, önerilerin taslağı oluşturulmaya başlandı. Dördüncü toplantıda öneri taslağı son halini aldı ve konu ile ilgili gastroenteroloji uzmanlarından oluşan geniş katılımlı bir grup tarafından oylanmaya hazır hale getirildi.

Son toplantı Türkiye'nin çeşitli illerinde üniversite hastanelerinde, devlet hastanelerinde veya özel sektörde çalışan, GÖRH konusu ile ilgilenen 46 gastroenterologun katılımı ile gerçekleşti.

Bu toplantıda, her bir soru için yapılan sistematik literatür taramasının sonuçları ve bu sonuçlara dayanarak oluşturulan öneri taslağı sunuldu. Grup tarafından her bir öneri taslağı tartışıldı ve gerekli görüldüğünde modifiye edilerek oylandı. Grup tarafından %70 ve üzerinde oy oranı ile onaylanan öneriler kabul edildi. Bu orana ulaşamayan öneriler tekrar tartışıldı ve yeniden modifiye edilerek tekrar oylandı. Tüm önerilerin son hali grup tarafından en az %70 oy oranıyla onaylanarak kabul edilmiş oldu. "Kanıt düzeyleri" ve "öneri dereceleri", Oxford Üniversitesi Kanıta Dayalı Tıp Merkezi Kanıt Düzeyleri sınıflandırmasına göre belirlendi (March 2009) (<http://www.cebm.net/?o=1116>).

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.



Gastroözofageal reflü hastalığı prevalansı, insidansı ve komplikasyonlarının (striktür/özofajit/Barrett/karsinom) sıklığı dünyanın değişik coğrafi bölgeleriyle karşılaştırıldığında nasıldır?

Serhat Bor¹, Elif Sarıtaş Yüksel²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf yapmak için: Bor S, Sarıtaş Yüksel E. How is the gastroesophageal reflux disease prevalence, incidence, and frequency of complications (stricture/esophagitis/Barrett's esophagus/carcinoma) in Turkey compared to other geographical regions globally? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1): S4-S9.

TÜRKİYE'DE VE DÜNYADA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI'NIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve komplikasyonları ile ilgili yapılmış çok sayıda epidemiyolojik çalışma var gibi görünse de çalışmalarda kullanılan soru formları ve reflü tanımları farklıdır. Çalışmalarda Mayo, GERD-Q, DIGEST-Q, RDQ ve ülkelere göre yerel olarak farklı şekillerde düzenlenmiş çeşitli soru formları kullanılmıştır. Dünyada en çok kabul gören GÖRH tanımı haftada en az bir kez pirozis ve/veya regürjitasyon şikayetlerinin olmasıdır. Ancak çalışmalarda haftada en az 2 kez pirozis ve/veya regürjitasyon, yılda en az 1 kez pirozis ve/veya regürjitasyon (haftada 1 kez ise "sık", yılda 1 kez ise "nadir"), sıklığa ve ciddiyetine bakılmaksızın pirozis ve/veya regürjitasyon semptomu olması gibi birçok farklı tanımlamalar kullanılmıştır. Bu nedenle bu çalışmaları toplayarak tek bir veri çıkarmak oldukça güçtür. Ancak veriler toplanırken tüm soru formlarını ve reflü tanımlarını içeren çalışmalar ele alınmıştır.

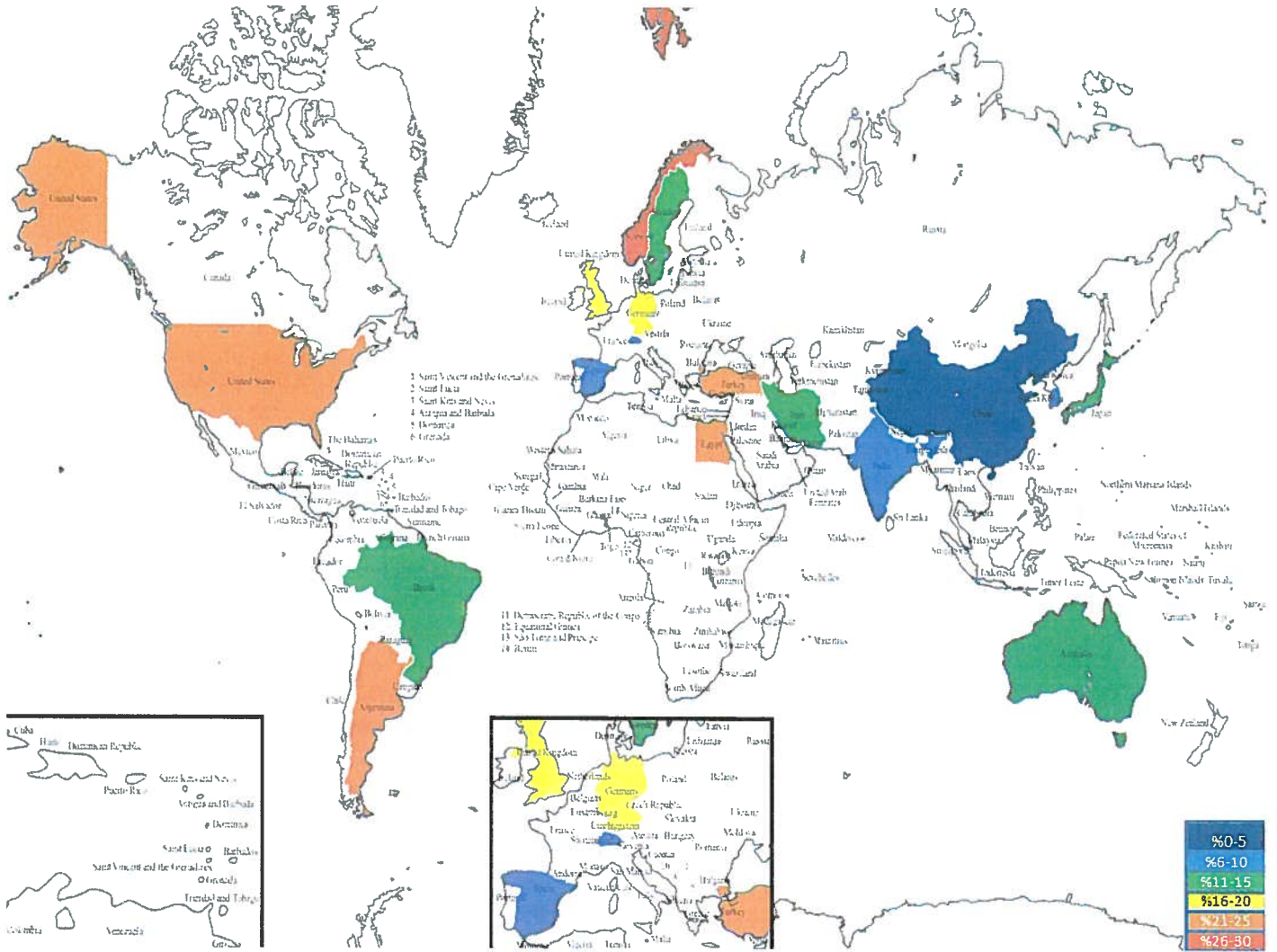
Gastroözofageal reflü hastalığı epidemiyolojik taraması yapılırken karşılaşılan diğer bir sorun ise dünya doğu ve batı olarak ikiye ayrıldığında aslında birbiri ile benzemeyen bazı ülkelerin de aynı gruba girmiş olmasıdır (İran-Çin, Almanya-Brezilya gibi). Kıta olarak ayırım yapılsa da İran-Çin gibi birbirine hiçbir açıdan benzemeyen ülkeler de aynı grupta kalmaktadır. Bu nedenle daha fazla sayıda etnik dağılım ile gruplar oluşturulmalıdır. Aynı ülke içinde dahi bölgesel epidemiyolojik farklılıklar mevcuttur. Ayrıca bazı doğu dillerinde pirozis ve regürjitasyonun kelime karşılığı yoktur.

Türkiye coğrafi olarak batılı ve doğulu ülkeler ortasında yerleşmiş bir konuma sahiptir (Resim 1) ve GÖRH ve komplikasyonlarının epidemiyolojisi her iki tarafa

da benzerlik göstermektedir. Doğulu ülkelerde GÖRH prevalansı daha düşük ve regürjitasyon ağırlıklıdır. Batılı ülkelere ise GÖRH prevalansı daha yüksek ve pirozis ağırlıklıdır. Komplikasyonlar ayrıca incelendiğinde eroziv özofajit, Barrett özofagus ve buna bağlı özofageal adenokarsinom batılı ülkelere daha sıklıkla görülmektedir.

Türkiye'de yapılan GÖRH epidemiyolojik çalışmalarında genellikle Mayo soru formu kullanılmıştır, bir çalışmada GERD-Q formu kullanılmıştır (1-3). Mayo soru formu kullanılan çalışmalarda GÖRH prevalansı sırasıyla %20 (1); %19,3 (2); %12,5 (4); %22,8 (5,6) olarak saptanmıştır. Diğer soru formunun kullanıldığı çalışmada ise GÖRH prevalansı %24,7'dir (3). Beş çalışma kümülatif olarak değerlendirildiğinde ise prevalans %23 olarak hesaplanmıştır. Tüm çalışmalarda regürjitasyonun ön planda olduğu gözlemlenmektedir. Kümülatif olarak yapılan değerlendirmede prevalans oranları regürjitasyon için %23 ve pirozis için %19 olarak bulunmuştur.

Türkiye'nin doğusunda yer alan ülkelere GÖRH epidemiyolojisi ile ilgili çıkan makaleler 2000'li yıllardan itibaren başlarken, batısında yer alan ülkelere çıkan makaleler 1990'lı yıllardan başlamaktadır. Doğulu ülkelere yapılan ilk geniş çaplı, randomize toplum tabanlı çalışma Çin'de telefonla sorgulama şeklinde ve Mayo soru formu ile yapılmıştır, GÖRH prevalansı %2,5 bulunmuştur (7). Ancak ilerleyen yıllarda Çin'den gelen değerlerde %6,2'ye varan bir artış görülmektedir (8,9). Japonya'da GÖRH prevalansı QUEST soru formu ile %16,5 olarak saptanmıştır, bu da uzakdoğudan gelen en yüksek değerlerden biridir (10). Diğer taraftan güney İran'da Kaşkay göçebelerinde yapılan araştırmada son bir yılda haftada bir kez reflü atağı geçirenlerin oranı %33 olarak bulunmuş ve hatta bu değer yaş ilerledikçe artış gös-



Resim 1. Dünyadaki GÖRH prevalans dağılımı

terdiği belirtilmiştir (11). Yazarlar bu değerin yerleşik yaşayanlardan daha yüksek saptanmasını göçebelerin farklı sosyoekonomik yapısı, eğitim seviyesi ve yaşam stilleri ile açıklamışlardır. Ortadoğudan gelen diğer hiçbir çalışma bu kadar yüksek GÖRH prevalansı bildirmemektedir (12,13). Hint yarımadasından gelen iki çalışma ise birbirine yakındır (%5,3, %7,1-ancak bu çalışma sadece herhangi bir nedenle hastaneye başvuranları kapsamaktadır) (14,15).

Güney ve Doğu Akdeniz bölgesinden gelen iki çalışma ele alınacak olursa Tunus çalışmasında GÖRH yılda bir kez pirozis ve/veya regürjitasyon olarak tanımlandığı için prevalans %24,8 kadar yüksek bulunurken İsrail çalışmasında Mayo soru formu kullanılmış ve prevalans %12,5 olarak saptanmıştır (16,17).

Yukarıdaki doğu ülkelerinden gelen verilerin kümülatif olarak değerlendirilmesi sonucunda prevalans değerleri GÖRH için %8, pirozis için %4,2, regürjitasyon için %5,3 olarak saptanmıştır.

Avrupa ve Amerika kıtasındaki ülkelere göre en yüksek GÖRH oranları kuzeydeki ülkelere aittir. Bu yüksek değerler Amerika Birleşik Devletleri (18), Norveç (19) ve İsveç'te

(20) yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanmıştır ve sırasıyla %26,2; %26 ve %25,9'dur. ABD'de yapılan çalışmada GÖRH prevalans değerleri ırklara göre de subgruplara ayrılmış ve farklar bulunmuştur (18) (Hispaniklerde %38; Asyalılarda %14,7; beyaz ırkta %29,9; Afrika kökenlilerde %22,1). ABD'de %90'ını beyaz ırkın oluşturduğu Olmsted şehrinde yapılan bir başka araştırma ise GÖRH prevalansını %18,1 olarak bulmuştur (21). Diğer batı ülkelerinden gelen veriler de %8,5-18 aralığında yer almaktadır (22-26). Batı verileri kümülatif olarak değerlendirildiğinde prevalanslar GÖRH için %16,1; pirozis için %23 ve regürjitasyon için %23'tür.

Sonuç olarak Türkiye %23 gibi yüksek bir GÖRH oranı ile batısındaki ülkelere benzemektedirken, doğusundaki ülkeler gibi regürjitasyon ağırlıklı bir GÖRH profiline sahiptir. Kita olarak ayırım yapılsa da İran-Çin aynı grupta kalmaktadır. Bu nedenle daha fazla sayıda çalışma yapılarak etnik dağılım ile gruplar oluşturulmalıdır. Aynı ülke içinde dahi bölgesel epidemiyolojik farklar mevcuttur. Bazı dillerde pirozis ve regürjitasyonun kelime karşılığı yoktur. Çalışmalarda kullanılan soru formları ve reflü tanımları farklıdır. Bu nedenle literatürde çok sayıda epidemiyolojik çalışma var gibi görünse de hepsini toplayarak tek bir veri

çıkarmak oldukça güçtür. Dünyadan ve özellikle batıdan gelen GÖRH insidans verileri var olmakla birlikte henüz ülkemizde bu konuda bir çalışma yapılmamıştır.

TÜRKİYE’DE VE DÜNYADA GÖRH KOMPLİKASYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Eroziv Özofajit ve Barrett Özofagus

Eroziv özofajit (EÖ), Barrett özofagus (BÖ) ve zemininde gelişen adenokarsinom en önemli GÖRH komplikasyonlarını oluşturmaktadır. EÖ için Los Angeles ve daha nadir olarak Savary Miller sınıflaması kullanılmıştır. BÖ tanısı çoğu çalışmada histopatolojik olarak, doğu ülkelerinden gelen bazı çalışmalarda ise sadece endoskopik görünüm ile konmuştur. Histopatolojik tanı özofagus uzanım gösteren koyu pembe renkli mukozadan alınan doku örneklerinde özofagusta özelleşmiş kolumnar epitel hücrelerinin ve intestinal metaplazinin görülmesi ile yapılmıştır.

Son 30 yıl içinde proton pompa inhibitörlerinin kullanılmaya başlanması ile GÖRH’e bağlı striktür ve kanama komplikasyonları belirgin oranda azalmıştır.

Dünya literatürüne bakıldığında EÖ, BÖ ve zemininde gelişen adenokarsinom epidemiyolojisi iki grupta incelenmiştir; GÖRH şikayeti olanlarda ve olmayan sağlıklı bireylerde. Ancak Türkiye’deki çalışmalar ya GÖRH şikayetleri olan ya da herhangi bir nedenle (dispepsi gibi) özofagogastroduodenoskopi yapılan hasta gruplarında yapılmıştır.

Türkiye’de yapılan tüm çalışmalarda BÖ tanısı histopatolojik sonuca göre konulmuş ve makalelerde hem endoskopik hem de patolojik BÖ tanıların prevalansları verilmiştir. 2004 yılında yapılan bir çalışmada dispeptik şikayetler nedeniyle yapılan 395 endoskopi raporu taranmış ve %7,4 gibi yüksek bir BÖ oranı saptanmıştır, bunun nedeni tüm hastalardan normal görünse dahi Z çizgisinden biyopsi alınmış olmasıdır (27). Bu nedenle kardiyak intestinal metaplazi de BÖ grubuna girmiştir. Aynı çalışmada EÖ %17 oranında bulunmuştur. 2006 yılındaki bir çalışmada ise herhangi bir nedenle yapılmış olan endoskopi raporlarının retrospektif olarak taranması ve ayrıca patoloji raporları ile BÖ tanısının verifiye edilmesi sonucunda BÖ prevalansı %0,4; EÖ oranı ise %8 olarak saptanmıştır (28). Sadece GÖRH semptomları olan hastalarda yapılan bir taramada ise EÖ %17 ve BÖ histopatolojik olarak %2 olarak saptanmıştır (29). GÖRH semptomları olan hastalarda yapılan GÖRHEN çalışmasında ise BÖ %1,05 ve EÖ %34 olarak saptanmıştır (5). Odemis ve ark. (30) ise EÖ de Savary Miller sınıflaması kullanmışlar, EÖ %11,9 ve BÖ %1,2 olarak bulmuşlardır. Tüm çalışmalarda hafif dereceli EÖ daha fazladır (Los Angeles A-B, Savary Miller 1-2).

GÖRH ya da herhangi başka bir gastrointestinal şikayeti olmayan kişilerde yapılan doğu (Çin ve Güney Kore) taramalarında sırasıyla EÖ %15,7; %7,9 ve BÖ histopatolojik olarak %0,06; %0,84 olarak saptanmıştır (31,32). Bu tip 4 çalışmada ABD, İsveç ve İtalya’da yapılmıştır (33-36). ABD çalışmalarında BÖ ve EÖ

araştırmaları kolorektal karsinom (KRK) için tarama kolonoskopisine gelen hastalarda yapılmıştır. Dikkat çekici olarak ABD’den Gerson ve ark. (33) yayınlamış olduğu çalışmada histopatolojik olarak BÖ oranı %25 gibi çok yüksek bir değer bulunmuş ve yazarlar bu yüksekliği KRK taramalarının yapıldığı grubun BÖ için de riske neden olan ortak özelliklere sahip olmaları (beyaz ırktan, kilolu, yaşlı erkek) ile açıklamışlardır. Ronkainen ve ark. (35) ise daha homojen bir çalışma grubu ele alarak GÖRH semptomları olmayan kişilerde EÖ %15,5 ve BÖ %1,2 bulmuşlardır.

Türkiye’nin doğusundaki ülkelerden gelen ve GÖRH ya da herhangi bir gastrointestinal sistem şikayeti olan hastalarda yapılan çalışmalar ele alınacak olursa EÖ prevalansı %3,4-66,5, histopatolojik olarak BÖ prevalansı %0,3-7,3 değerleri arasındadır (37-43). Japonya’da yapılan bir çalışmada ise endoskopik olarak tanı konmuş BÖ hasta oranı %37,6 olarak açıklanmıştır ancak buradaki sorun yazarların özofagogastrik bileşkeyi özofagus palizad venlerinin bittiği yer olarak tarif etmesinden kaynaklanmaktadır (44).

Türkiye’nin batısındaki ülkelerden gelen ve GÖRH ya da herhangi bir gastrointestinal sistem şikayeti olan hastalarda yapılan çalışmalar ele alınacak olursa EÖ prevalansı %10,2-50 değerleri arasındadır (45,46). Ayrıca Brezilya’da sadece dispepsi şikayeti olan hastalarda yapılan taramada EÖ oranı %8,6 kadar düşük değerlerde bulunmuştur (47). Histopatolojik BÖ tanısı oranını en düşük olarak bildiren çalışma İspanya’dan gelmektedir (%0,08) (48). BÖ prevalansı ise en yüksek ABD’de saptanmıştır (%14,1) (49).

Özet olarak, EÖ ve BÖ prevalansı batı ülkelerinde daha yüksektir. Tüm dünyada ve Türkiye’de EÖ tanıların büyük kısmı (Türkiye’de %93, doğuda %91,2 ve batıda %85) hafif gruptadır.

BARRETT ZEMİNİNDE GELİŞEN ÖZOFAGEAL ADENOKARSİNOM

Barrett özofagus zemininde gelişen displazi ve özofageal adenokarsinom ile ilgili epidemiyolojik veriler genellikle longitudinal insidans çalışmalarından gelmektedir. Barrett zemininde gelişmiş olan displazi oranları Türkiye’deki GÖRH ya da herhangi bir üst gastrointestinal şikayeti olan hastaların endoskopilerinin taraması ile yapılan kesitsel çalışmalardan saptanmıştır ancak Barrett özofagus zemininde gelişen adenokarsinom ile ilgili veri yoktur. Bir çalışmada distal ve proksimal mide kanserlerinin oranları araştırılmış ve özofageal adenokarsinom da proksimal grubuna alınmıştır. Bu çalışmada 1990-2000 yılları arasında proksimal mide ve dolaylı olarak özofageal adenokarsinom oranlarında distal mide kanserlerine göre göreceli bir artış görülmektedir (50).

Türkiye’nin doğusundaki ülkeler ele alınacak olursa Çin’de herhangi bir nedenle yapılan endoskopi raporları taranarak elde edilen verilerde %0,25 oranında kardiya adenokarsinomu saptanmıştır, kesitsel çalışma olduğu için bunların Barrett zemininde gelişip gelişmediği belirsizdir (42). Batıda yapılan iki kesitsel çalışmada da özofageal adenokarsinom prevalansı %0,01’dir.

(51,52). İlk çalışmadaki bireylerin sadece yaklaşık 1/10’unda GÖRH semptomları mevcuttur.

Özofageal adenokarsinom insidans çalışmalarına bakılacak olursa riskler; Çin’de (metaanaliz) herhangi bir nedenle endoskopi yapılanlarda 61/100.000 hasta yılı, Danimarka’da EÖ’lü hastalarda 26/100.000 hasta yılı; EÖ olmayanlarda 6/100.000 hasta yılı, Hollanda’da hasta veri tabanı verilerine göre 3,9/100.000 hasta yılı, ABD’de (metaanaliz) reflü cerrahisi uygulananlarda 3,8/1000; medikal GÖRH tedavisi uygulananlarda 5,4/1000 hasta yılı olarak özetlenebilir. En riskli grubu ABD oluşturuyor gibi gözükmemektedir (53-56).

DÜNYADA GÖRH VE BARRETT ÖZOFAGUS SIKLIĞINDA ARTIŞ

GÖRH’ü haftada en az bir kez pirozis ve/veya regürjitasyon olarak tanımlayan batı çalışmaları ele alındığında ve 1995 yılı öncesi ve sonrası olarak değerlendirildiğinde GÖRH prevalansında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülmektedir. Ancak veriler 1995-1999, 2000-2004 ve 2005-2009 aralıkları ile değerlendirildiğinde bu istatistiksel fark ortadan kalkmaktadır. Ayrıca 1995 öncesine ait sadece 3 epidemiyolojik çalışma mevcuttur (57). Barrett özofagus insidansı İngiltere’de hasta veri tabanları incelendiğinde erkeklerde 0,11’den 0,24/1000’a ve kadınlarda 0,06’dan 0,11/1000’a artış göstermiştir (58). Barret özofagus insidansının artış gösterdiği ile ilgili başka çalışmalar da mevcuttur (48,55,59-62).

ÖNERİLER

- Epidemiyolojik olarak yapılan tanımlamalarda (gastroözofageal reflü hastalığı, pirozis, regürjitasyon) standardizasyon yapılmalı ve araştırmalarda valide edilmiş soru formları kullanılmalıdır.
- Türkiye’de GÖRH prevalansı doğu toplumlarından yüksek olup batı toplumlarına yakındır.
- Dünyada GÖRH sıklığında artış yönünde bir eğilim vardır ve ülkemizde de bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Doğu ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de regürjitasyon pirozisten daha siktir.
- Ülkemizde GÖRH insidansı hakkında veri yoktur.
- Eroziv özofajit sıklığı batı ile yakındır. Ülkemizde hafif özofajit belirgin olarak daha fazladır.
- Barrett prevalansı batı toplumlarında daha yüksektir ve artmaktadır, doğu toplumlarında belirgin derecede daha az görülmektedir.
- Ülkemizde Barrett sıklığı batıdan düşüktür, doğu ile benzerdir.
- Ülkemizde Barrett zemininde displazi ve adenokanser sıklığı bilinmemektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 759-65.

2. Yonem O, Sivri B, Ozdemir L, Nadir I, Yuksel S, Uygun Y. Gastroesophageal reflux disease prevalence in the city of Sivas. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 303-10.
3. Mungan Z. Prevalence and demographic determinants of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general population: a population-based cross-sectional study. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 323-32.
4. Ülkü D. Bolu ili merkezinde GÖRH prevalansı. UGH, Antalya. 2012.
5. Bor S, Vardar R, Vardar E, Takmaz S, Mungan ZA. Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (Gorhen). *Gastroenterology* 2008; 134: 4(Suppl 1); A-600.
6. Bor S, Kitapcioglu G, Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 525-32.
7. Wong WM, Lai KC, Lam KF, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 595-604.
8. He J, Ma X, Zhao Y, et al. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 94.
9. Chen M, Xiong L, Chen H, Xu A, He L, Hu P. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: a population-based study in South China. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 759-67.
10. Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M, Nagano M, Okamoto T, Tanaka M. High incidence of newly-developed gastroesophageal reflux disease in the Japanese community: a 6-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 393-7.
11. Mostaghni A, Mehrabani D, Khademolhosseini F, et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Qashqai migrating nomads, southern Iran. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 961-5.
12. Nouraie M, Radmard AR, Zaer-Rezaei H, Razjouyan H, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R. Hygiene could affect GERD prevalence independently: a population-based study in Tehran. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1353-60.
13. Khoshbaten M. Gastro-esophageal reflux disease in northwestern Tabriz, Iran. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 138-9.
14. Shaha M, Perveen I, Alamgir MJ, Masud MH, Rahman MH. Prevalence and risk factors for gastro-esophageal reflux disease in the North-Eastern part of Bangladesh. *Bangladesh Medical Research Council bulletin* 2012; 38: 108-13.
15. Bhatia SJ, Reddy DN, Ghoshal UC, et al. Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 118-27.
16. Ben Chaabane N, El Jeridi N, Ben Salem K, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in a Tunisian primary care population determined by patient interview. *Dis Esophagus* 2012; 25: 4-9.
17. Moshkowitz M, Horowitz N, Halpern Z, Santo E. Gastroesophageal reflux disease symptoms: prevalence, sociodemographics and treatment patterns in the adult Israeli population. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1332-5.
18. Yuen E, Romney M, Toner RW, et al. Prevalence, knowledge and care patterns for gastro-oesophageal reflux disease in United States minority populations. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 645-54.

19. Breckan RK, Paulssen EJ, Asfeldt AM, Mortensen L, Straume B, Florholmen J. The impact of body mass index and *Helicobacter pylori* infection on gastro-oesophageal reflux symptoms: a population-based study in Northern Norway. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1060-6.
20. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 275-85.
21. Jung HK, Halder S, McNally M, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 453-61.
22. Rey E, Alvarez-Sanchez A, Rodriguez-Artalejo F, Moreno Elola-Olaso C, Almansa C, Diaz-Rubio M. Onset and disappearance rates of gastroesophageal reflux symptoms in the Spanish population, and their impact on quality of life. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 477-82.
23. Djarv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3710-4.
24. Lofdahl HE, Lane A, Lu Y, et al. Increased population prevalence of reflux and obesity in the United Kingdom compared with Sweden: a potential explanation for the difference in incidence of esophageal adenocarcinoma. *European J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 128-32.
25. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 95-105.
26. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux -- a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 169-74.
27. Toruner M, Soykan I, Ensari A, Kuzu I, Yurdaydin C, Ozden A. Barrett's esophagus: prevalence and its relationship with dyspeptic symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 535-40.
28. Yilmaz N, Tuncer K, Tuncyurek M, Ozutemiz O, Bor S. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in a tertiary referral center in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 79-83.
29. Bayrakci B, Kasap E, Kitapcioglu G, Bor S. Low prevalence of erosive esophagitis and Barrett esophagus in a tertiary referral center in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 145-51.
30. Odemis B, Cicek B, Zengin NI, et al. Barrett's esophagus and endoscopically assessed esophagogastric junction integrity in 1000 consecutive Turkish patients undergoing endoscopy: a prospective study. *Dis Esophagus* 2009; 22: 649-55.
31. Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, et al. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1074-9.
32. Park JJ, Kim JW, Kim HJ, et al. The prevalence of and risk factors for Barrett's esophagus in a Korean population: A nationwide multi-center prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 907-14.
33. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123: 461-7.
34. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125: 1670-7.
35. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1825-31.
36. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57: 1354-9.
37. Xiong LS, Cui Y, Wang JP, et al. Prevalence and risk factors of Barrett's esophagus in patients undergoing endoscopy for upper gastrointestinal symptoms. *J Dig Dis* 2010; 11: 83-7.
38. Bafandeh Y, Esmaili H, Aharizad S. Endoscopic and histologic findings in Iranian patients with heartburn. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24: 236-8.
39. Lee JI, Park H, Jung HY, Rhee PL, Song CW, Choi MG. Prevalence of Barrett's esophagus in an urban Korean population: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2003; 38: 23-7.
40. Fouad YM, Makhoul MM, Tawfik HM, el-Amin H, Ghany WA, el-Khayat HR. Barrett's esophagus: prevalence and risk factors in patients with chronic GERD in Upper Egypt. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3511-5.
41. Zhang RG, Wang CS, Gao CF. Prevalence and pathogenesis of Barrett's esophagus in Luoyang, China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2185-91.
42. Zhang J, Chen XL, Wang KM, Guo XD, Zuo AL, Gong J. Barrett's esophagus and its correlation with gastroesophageal reflux in Chinese. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1065-8.
43. Gadour MO, Ayoola EA. Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in Saudi Arabia. *Tropical gastroenterology*. 1999; 20: 111-5.
44. Okita K, Amano Y, Takahashi Y, et al. Barrett's esophagus in Japanese patients: its prevalence, form, and elongation. *J Gastroenterol* 2008; 43: 928-34.
45. Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1231-8.
46. Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2457-62.
47. Freitas MC, Moretzsohn LD, Coelho LG. Prevalence of Barrett's esophagus in individuals without typical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 46-9.
48. Alcedo J, Ferrandez A, Arenas J, et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. *Dis Esophagus* 2009; 22: 239-48.
49. Balasubramanian G, Singh M, Gupta N, et al. Prevalence and predictors of columnar lined esophagus in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients undergoing upper endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1655-61.
50. Bor S, Vardar R, Ormeci N, et al. Prevalence patterns of gastric cancers in Turkey: model of a developing country with high occurrence of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2242-5.
51. Fan X, Snyder N. Prevalence of Barrett's esophagus in patients with or without GERD symptoms: role of race, age, and gender. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 572-7.
52. Lam KD, Phan JT, Garcia RT, et al. Low proportion of Barrett's esophagus in Asian Americans. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1625-30.
53. Chen X, Zhu LR, Hou XH. The characteristics of Barrett's esophagus: an analysis of 4120 cases in China 2009; 22: 348-53.

54. Lassen A, Hallas J, de Muckadell OB. Esophagitis: incidence and risk of esophageal adenocarcinoma--a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1193-9.
55. van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 2005; 54: 1062-6.
56. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2390-4.
57. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-80.
58. Alexandropoulou K, van Vlymen J, Reid F, Poullis A, Kang JY. Temporal trends of Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux and related oesophageal cancer over a 10-year period in England and Wales and associated proton pump inhibitor and H2RA prescriptions: a GPRD study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 15-21.
59. Post PN, Siersema PD, Van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barrett's oesophagus in The Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 17-22.
60. Hirschler D, Borovicka J, Neuweiler J, et al. Increased detection rates of Barrett's oesophagus without rise in incidence of oesophageal adenocarcinoma. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 507-14.
61. Kendall BJ, Whiteman DC. Temporal changes in the endoscopic frequency of new cases of Barrett's esophagus in an Australian health region. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1178-82.
62. Irani S, Parkman HP, Thomas R, Krevsky B, Fisher RS, Axelrod P. Increased Barrett's esophagus for the decade between 1991 and 2000 at a single university medical center. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2141-6.



Gastroözofageal reflü hastalığı nasıl sınıflandırılır?

Filiz Akyüz¹, Özlem Mutluay Soyer²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Tekirdağ Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Tekirdağ, İstanbul

Atıf yapmak için: Akyüz F, Mutluay Soyer Ö. How is gastroesophageal reflux disease classified? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1): S10-S11.

ÖZ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gastroenteroloji uzmanlarının günlük uygulamalarında en sık tanı konulan rahatsızlıklardan birisidir. Semptomlardaki ve klinik bulgulardaki varyasyonlardan dolayı, hastalık şiddetinin her hastada farklılık göstermesi ve tanı koymak için farklı yöntemlerin kullanılması bu hastalık için tek ve standart bir sınıflandırmayı imkansız kılmaktadır. Bu yazıda GÖRH sınıflandırması için uygun kademeli yaklaşım özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, eroziv olmayan reflü hastalığı, eroziv reflü hastalığı

Sınıflandırma ilk muayenede varolan semptomlara göre yapılmalıdır. Pirozis ve regürjitasyon tipik semptomlar olarak kabul edilirken, atipik semptomlar ilişki saptanmış ve ilişkisi olduğu düşünülen semptomlar olarak iki gruba ayrılır (Şekil 1). Başlangıç muayenesinde atipik veya alarm semptomları (kilo kaybı, anemi, disfaji, kusma, vb.) olan bir hastada ileri değerlendirmeler yapılmalıdır.

GÖRH: SEMPTOMLARIN ŞİDDETİNE GÖRE SINIFLANDIRMA

GÖRH şiddeti, mevcut semptomların günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisine göre değerlendirilmelidir. GÖRH semptom şiddeti, semptom sıklığı, yoğunluğu ve süresine bağlı olarak hafif veya orta dereceli hastalık olarak sınıflandırılabilir:

- Hafif dereceli hastalık: Bir haftada üçten az, günlük aktivitelerde minimal etki, kısa süreli.
- Orta dereceli hastalık: Bir haftada üçten fazla, günlük aktivitelerde aşırı etki, uzun süreli.

GÖRH: Endoskopik Sınıflandırma

Endoskopik muayenede reflü semptomlarının varlığında, mukozal hasarı olmayan hastalar eroziv olmayan reflü hastalığı, mukozal hasarı olanlar eroziv reflü hastalığı olarak tanımlanırlar. GÖRH komplikasyonları arasında Barrett özofagusu, striktür, hemoraji ve adenokarsinoma vardır (Şekil 2).

GÖRH'de Tanımlar

Pirozis ve/veya regürjitasyonu olan, üst gastrointestinal

sistem endoskopi ve özofagus manometrisi normal olan hastalarda 24 saat pH (+/- impedans) monitorizasyonunda artmış asit maruziyeti saptanırsa eroziv olmayan reflü hastalığı olarak tanımlanır. Normal asit maruziyeti ve reflü semptomları arasında bir ilişki varlığında hipersensitif özofagus tanısı konulur. Diğer yandan, patolojik asit reflüsü ve reflü semptomları arasında herhangi bir ilişkinin olmaması durumunda fonksiyonel pirozis olarak tanımlanır (Şekil 3).

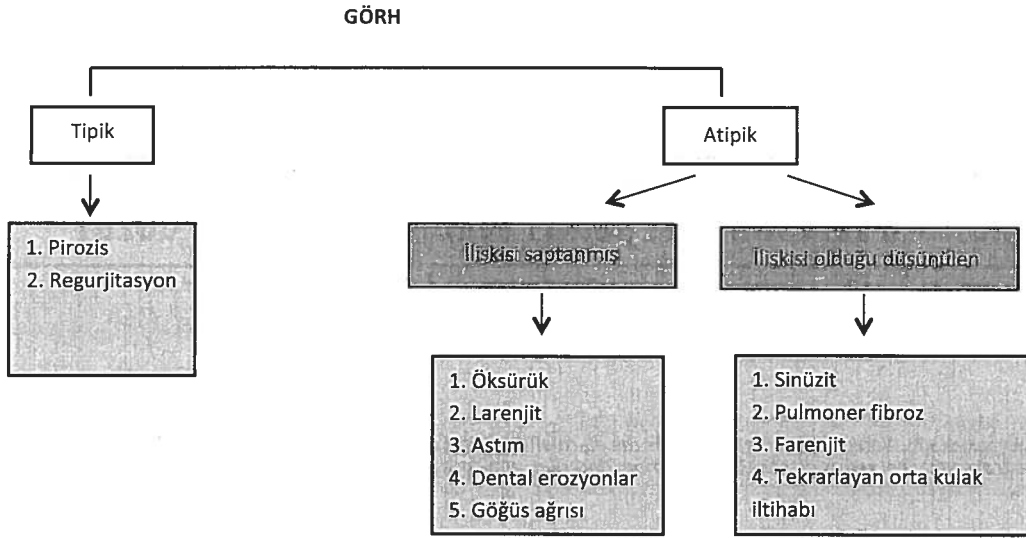
ÖNERİLER

- Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) için semptomlara dayalı sınıflandırma yapılmalıdır. Tipik-atipik semptomlar ve alarm semptomları (kilo kaybı, anemi, vb.) değerlendirilmelidir (Kanıt düzeyi: 5).
- GÖRH semptomların şiddetine göre hafif ya da orta dereceli hastalık olarak sınıflandırılabilir (Kanıt düzeyi:5).
- Endoskopik sınıflandırmada eroziv ve eroziv olmayan reflü (NERD) hastalığı ve komplikasyonları olarak kategorize edilmelidir (Kanıt düzeyi: 5).
- Genel GÖRH komplikasyonları striktür, kanama, Barrett özofagusu ve adenokarsinomadır (Kanıt düzeyi: 5).

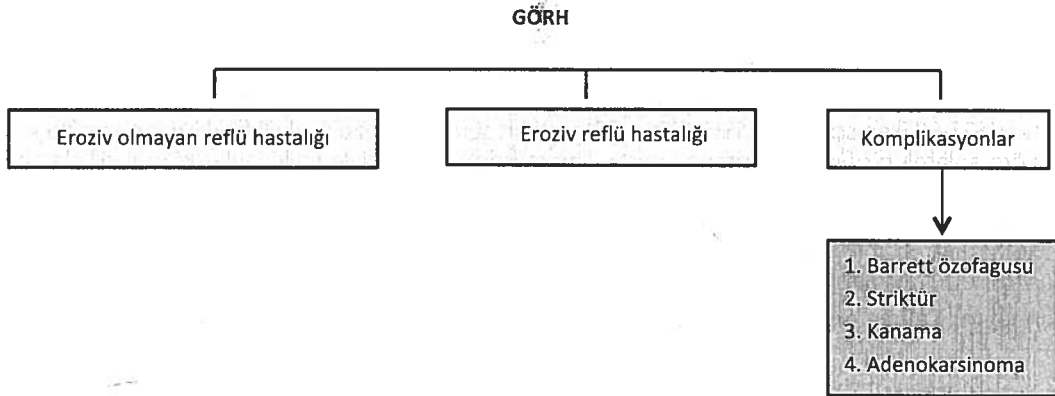
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazışma Adresi: Filiz Akyüz E-posta: filizakyuz@hotmail.com

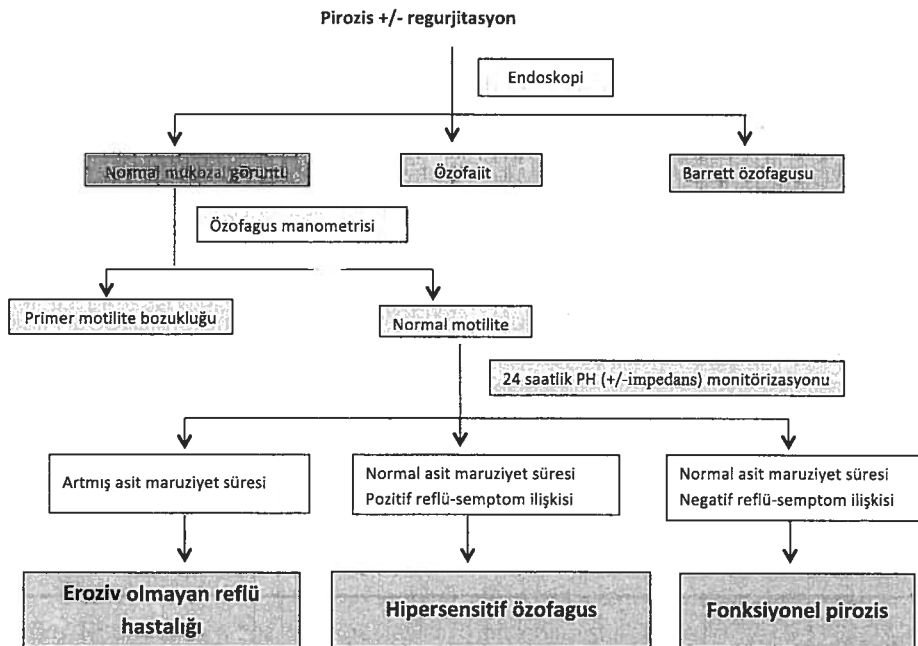
© Copyright 2017 by The Turkish Society of Gastroenterology • Available online at www.turkjgastroenterol.org • DOI: 10.5152/tjg.2017.04



Şekil 1. GÖRH: Semptomatik sınıflandırma



Şekil 2. GÖRH: Endoskopik sınıflandırma



Şekil 3. NERD'de tanımlar



Gastroözofageal reflü hastalığının tanısında ampirik proton pompa inhibitörü testinin yeri nedir? (Tanımı, süresi ve dozu)

Rukiye Vardar¹, Muharrem Keskin²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Atıf yapmak için: Vardar R, Keskin M. What is the place of empirical proton pump inhibitor testing in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease? (Description, duration, and dosage). Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1): S12-S15.

ÖZ

Proton pompa inhibitörleriyle (PPI) yapılan ampirik asit supresyon testleri hem asit ilişkili gastrointestinal semptomların hem de gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) varlığını saptamak için kullanılırlar. Testin GÖRH tanısında, diğer tanısal yöntemlere göre non- vaziv olması, kolay uygulanabilirliği ve maliyet etkin olması en önemli avantajlarıdır. Tipik reflü semptomlarının yanı sıra kalp dışı göğüs ağrısı (noncardiac chest pain; NCCP) olgularında da tanısal olarak kullanılabilir. NCCP olgularında PPI testiyle semptom yanıtı %50 ve üzerinde ise test pozitif kabul edilebilir ve tedaviye devam edilmelidir. Tipik GÖRH semptomlu olgularda PPI testinin sensitivitesi %27-89 iken spesifitesi %35-83'tür. PPI testinin süresi ve dozu ile ilgili farklılıklar olmasına karşın, PPI türüne göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki PPI testiyle ilgili veriler kümülatif olarak değerlendirilip kümülatif PPI testi sensitivitesi ve spesifitesi hesaplandığında %82,3 sensitivite ve %51,5 spesifte elde edilmiştir. Çalışmalarda çoğunlukla yüksek doz PPI kullanıldığı ve median test süresinin de 14 gün olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak tipik reflü semptomları olan hastalarda GÖRH tanısında PPI deneme testinin duyarlılığı iyi ancak özgüllüğü düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Ampirik PPI testi, GÖRH, PPI deneme testi

Rutin klinik pratikte, proton pompa inhibitörleri (PPI) ile yapılan ampirik asit supresyon testleri, asit ilişkili üst gastrointestinal (GI) semptomların ve gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) varlığını saptamak için kullanılmaktadır (1). Ampirik PPI testi çoğunlukla "PPI testi" olarak anılır. GÖRH hastalarında tanısal kullanımı ilk kez 1995 yılındadır (2). GÖRH tanısı için kullanımda, diğer tanısal yöntemlere göre noninvaziv olması, kolay uygulanabilmesi, maliyet etkinliği PPI testinin avantajlarıdır (3). Tipik reflü semptomlarının yanı sıra kalp dışı göğüs ağrısı (noncardiac chest pain; NCCP) olgularında da tanısal olarak kullanılabilir. PPI testi olarak omeprazol, esomeprazol, lansoprazol ve rabeprazol ile yapılmış çalışmalarda çoğunlukla yüksek doz kullanılmıştır (2-12). Çalışmaların çoğunda PPI yanıtı değerlendirmede anketler ve semptom kayıtları kullanılmıştır; semptom yanıt eşiği olarak çalışmaya göre değişkenlik göstermekle birlikte test başlangıcına göre semptomlarda %50 ila %75 düzelme kabul görmüştür. Proton pompa inhibitörleri arasında etkinlik bakımından belirgin farklılık saptanmamıştır (10-12).

Tipik GÖRH semptomlu olgularda PPI testinin sensitivitesi %27-89 iken spesifitesi %35-83'tür (2,4-8,13,14). Çalışmalarda farklı yöntemlerin kullanılması ve farklı popülasyonlarda çalışılması nedeniyle karşılaştırma yapmak oldukça zordur. Benzer şekilde PPI testi çalışmalarında farklı PPI'ler kullanıldığından ve süreler de farklı olduğundan ne meta-analizlerle ne de sistemik derlemelerle optimum bir süre ya da doz belirlenememiştir; ancak çoğu çalışmada süre 7-14 gün olarak belirtilmiştir (3). Bazı PPI testi çalışmaları sadece üst gastrointestinal sistem endoskopiyle veya 24 saatlik pH monitorizasyonu ile karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. NCCP olgularının %60'ında semptomlar GÖRH ilişkilidir ve tedaviye yanıt oldukça iyidir (15-17). Farklı çalışmalarda GÖRH ilişkili NCCP olgularında PPI testinin sensitivitesi %69-95 iken spesifitesi %67-86'dır (3,9,10,18,19).

Bytzer ve ark. (20) prospektif, 308 olgudan oluşan, hem üst gastrointestinal endoskopik hem de pHmetrik karşılaştırmalı, 40 mg/gün ve 2 hafta süre esomeprazolle

Yazışma Adresi: Muharrem Keskin E-posta: muharrem.keskin@gmail.com

© Copyright 2017 by The Turkish Society of Gastroenterology • Available online at www.turkjgastroenterol.org • DOI: 10.5152/tjg.2017.05

Tablo 1. Çalışmaların kümülatif sensitivite ve spesifite değerleri

	Olgu sayısı	A	B	C	D
Fass ve ark. (3)	37	18	2	5	12
Pandak ve ark. (9)	38	11	16	5	6
Xia ve ark. (10)	36	11	8	1	16
Bautista ve ark. (11)	40	14	4	4	18
Pace ve ark. (23)	544	414	70	20	40
Dent ve ark. (27)	296	106	35	91	64
Cho ve ark. (28)	73	49	4	15	5
Kim ve ark. (25)	42	13	7	3	19
Aanen ve ark. (29)	67	41	17	5	4
Dekel ve ark. (30)	14	8	2	1	3
Bate ve ark. (7)	58	22	11	10	15
Fass ve ark. (31)	35	21	8	0	6
Juul-Hansen ve ark. (8)	56	29	11	5	11
Schenk ve ark. (2)	41	15	7	7	12
Juul-Hansen ve ark. (21)	52	34	17	0	1
Fass ve ark. (6)	42	28	3	7	4
Kümülatif	1471	834	222	179	236
Prevalans	%68,9				GÖRH + GÖRH -
Duyarlık	%82,3	PPV	%79,0	LR+ 1,7	Risk oranı %4,95
Özgüllük	%51,5	NPV	%56,9	LR- 0,34	Olasılık %83,2
					PPI yanıtı + A B
					PPI yanıtı - C D

PPV: pozitif prediktif değer; NPV: negatif prediktif değer; LR: likelihood ratio-olabilirlik oranı; PPI: proton pompası inhibitörü; GÖRH: gastroözofageal reflü hastalığı

yapılan çalışmalarında GÖRH olgularının %69'unda ve GÖRH olmayanların ise %51'inde PPI testi pozitif saptanmıştır. Benzer şekilde Juul-Hansen ve ark. (21) prospektif, 52 olgudan oluşan, hem üst gastrointestinal endoskopik hem de pHmetrik karşılaştırmalı, 30 mg/gün ve 1 hafta süre lansoprazol verilerek yapılan çalışmalarında ise patolojik reflüsü olan olguların tümünde PPI testi pozitif pHmetrisi normal saptanan 18 olgunun 17'sinde PPI testi pozitif saptanmıştır; bu nedenle spesifite %6 olarak bulunmuştur. Johnsson ve ark. (22) prospektif, 440 olgudan oluşan, hem üst gastrointestinal endoskopik hem de pHmetrik karşılaştırmalı, 40 mg/gün ve 2 hafta süre esomeprazolle yapılan çalışmalarında spesifite %36 saptanmasına karşın GÖRH tanısında PPI testinin kullanılabileceği belirtilmiştir. Endoskopik olarak GÖRH negatif saptanan ve pHmetrik kontrollü olgularda 5 gün süreyle 60 mg/gün lansoprazol verilerek yapılan PPI testinin sensitivitesi %85 ve spesifitesi %73 saptanmıştır (8). Schindlbeck ve ark. (4) da endoskopi negatif olgularda 1 haftalık iki farklı omeprazol (40 mg/gün ve 40 mg 2x1) dozunda yaptıkları PPI testinde omeprazol 40 mg/gün alanlarda sensitiviteyi %27 omeprazol 40 mg 2x1 alanlarda ise %83 saptamışlardır.

Proton pompası inhibitörü testinde eşik doz ve süre tayini bakımından Pace ve ark. (23) omeprazolle yaptıkları toplam 14 haftalık çalışmada, optimum sürenin 1 hafta ve yanıtın da

semptom skorunda en az %75 azalma olması gerektiği vurgulanmıştır. Alarm semptomları veya GÖRH komplikasyonu bulguları olmayan ancak NCCP ve tipik reflü semptomlu olgularda da PPI testi denenebilir olduğu literatürde yaygın kabul görmektedir (1). Tedaviye yetersiz yanıt veren veya PPI testi negatif saptanan olgularda üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve 24 saatlik pH monitorizasyonu yapılmalıdır (24). Kim ve ark. (25) 2 hafta süreyle, yüksek doz (20 mg 2x1) rabeprazolle yaptıkları çalışmada PPI testi, GÖRH ilişkili NCCP olguları için etkin bir yöntem olarak belirtilmiştir. NCCP olgularında PPI testiyle semptom yanıtı %50 ve üzerinde ise test pozitif kabul edilebilir ve tedaviye devam edilmelidir (26).

Literatürdeki PPI testi sensitivite ve spesifitesine yönelik veriler detaylı incelenip 2x2 tablo verilerinden faydalanarak tüm çalışmaların verileriyle tekrar 2x2 tabloyla kümülatif PPI testi sensitivitesi ve spesifitesi hesaplandığında %82,3 sensitivite ve %51,5 spesifite elde edilmiştir (Tablo 1) (2,3,6-11,21,23,25,27-31). Kümülatif pozitif prediktif değer (PPV) %79 ve negatif prediktif değer (NPV) ise %56,9'dur. Çalışmalarda çoğunlukla yüksek doz PPI kullanıldığı ve median test süresinin de 14 gün olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2) (2,3,6-11,21,23,25,27-31). Sonuç olarak tipik reflü semptomları olan hastalarda GÖRH tanısında PPI de-neme testinin duyarlılığı iyi ancak özgüllüğü düşüktür.

Tablo 2. Çalışmaların PPI doz ve süreleri

	Duyarlık (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)	Etken madde	Kullanım	Süre	Olgu sayısı
Xia ve ark. (10)	91,7	47,1	37,9	94,1	Lansoprazol	30 mg AM	28 gün	36
Pace ve ark. (23)	95,4	36,4	85,5	66,7	Omeprazol	20 mg AM and 20 mg PM	15 gün	544
Pandak ve ark. (9)	68,8	27,3	40,7	54,5	Omeprazol	20 mg AM and 20 mg PM	14 gün	38
Bate ve ark. (7)	68,8	57,7	66,7	60,0	Omeprazol	40 mg AM	14 gün	58
Fass ve ark. (31)	100,0	42,9	72,4	100,0	Omeprazol	40 mg AM and 20 mg PM	14 gün	35
Schenk ve ark. (2)	68,2	63,2	68,2	63,2	Omeprazol	40 mg AM	14 gün	41
Cho ve ark. (28)	76,6	55,6	92,5	25,0	Lansoprazol	30 mg AM and 30 mg PM	14 gün	73
Dent ve ark. (27)	53,8	64,6	75,2	41,3	Esomeprazol	40 mg AM	14 gün	296
Kim ve ark. (25)	81,3	73,1	65,0	86,4	Rabeprazol	20 mg AM and 20 mg PM	14 gün	42
Dekel ve ark. (30)	88,9	60,0	80,0	75,0	Rabeprazol	20 mg AM and 20 mg PM	14 gün	14
Aanen ve ark. (29)	89,1	19,0	70,7	44,4	Esomeprazol	40 mg AM	13 gün	67
Fass ve ark. (3)	78,3	85,7	90,0	70,6	Omeprazol	40 mg AM and 20 mg PM	7 gün	37
Fass ve ark. (6)	80,0	57,1	90,3	36,4	Omeprazol	40 mg AM and 20 mg PM	7 gün	42
Bautista ve ark. (11)	77,8	81,8	77,8	81,8	Lansoprazol	60 mg AM and 30 mg PM	7 gün	40
Juul-Hansen ve ark. (21)	100,0	5,6	66,7	100,0	Lansoprazol	60 mg AM	7 gün	52
Juul-Hansen ve ark. (8)	85,3	50,0	72,5	68,8	Lansoprazol	60 mg AM	5 gün	56
Kümülatif	82,3	51,5	79,0	56,9	7 Omeprazol 5 Lansoprazol 2 Esomeprazol 2 Rabeprazol	Tümünde yüksek doz: 2x1 Median 14 gün süreyle		

PPI: proton pompası inhibitörü; PPV: pozitif prediktif değer; NPV: negatif prediktif değer; AM: ante meridiem; PM: post meridiem

ÖNERİLER

- Kalp dışı göğüs ağrısı olan veya tanıdan emin olunamayan hastalarda PPI deneme testi yapılabilir. PPI deneme testi 2 hafta, 2x1 dozunda PPI kullanımı şeklinde uygulanır (Kanıt düzeyi: 1A; Öneri gücü: %100).
- Tipik reflü semptomları olan hastalarda GÖRH tanısında PPI deneme tedavisinin duyarlılığı iyi ancak özgüllüğü düşüktür. GÖRH olgularının büyük bir kısmı PPI testine yanıt verir ancak yanıt olmaması GÖRH tanısını dışlamaz. Diğer yandan PPI testine yanıt vermiş olan olguların yaklaşık yarısında GÖRH dışı nedenler mevcuttur (Kümülatif sensitivite: %82,3; spesifite: %51,5; PPV: %79; NPV: %56,9) (Kanıt düzeyi: 1A; Öneri gücü: %100).
- Kalp dışı göğüs ağrısı olan olgularda, PPI deneme tedavisinin duyarlılığı ve özgüllüğü kabul edilebilir düzeydedir (Kanıt düzeyi: 1A; Öneri gücü: %100).
- Eroziv özofajit ve anormal asit reflüsü olan olgularda PPI yanıtı daha yüksektir (Kanıt düzeyi: 1A; Öneri gücü: %100).
- PPI yanıtı tipik reflü semptomlarında >%50 iyileşme olarak alınmalıdır (Kanıt düzeyi: 5; Öneri gücü: %100)

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-27.
2. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1997-2000.
3. 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: 42-9.
4. Schindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner SA. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1808-12.
5. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 15-20.
6. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2161-8.
7. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 59-66.

8. Juul-Hansen P, Rydning A, Jacobsen CD, Hansen T. High-dose proton-pump inhibitors as a diagnostic test of gastro-oesophageal reflux disease in endoscopic-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 806-10.
9. Pandak WM, Arezo S, Everett S, et al. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-hour esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 307-14.
10. Xia HH, Lai KC, Lam SK, et al. Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 369-77.
11. Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain--a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1123-30.
12. Dickman R, Emmons S, Cui H, et al. The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 547-55.
13. des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Vavasseur F, et al. Rabeprazole test for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: results of a study in a primary care setting. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2569-73.
14. Ho KY, Gwee KA, Khor CJ, Selamat DS, Wai CT, Yeoh KG. Empirical treatment for the management of patients presenting with uninvestigated reflux symptoms: a prospective study in an Asian primary care population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1313-20.
15. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 979-83.
16. Ofman JJ, Gralnek IM, Udani J, Fennerty MB, Fass R. The cost-effectiveness of the omeprazole test in patients with noncardiac chest pain. *Am J Med* 1999; 107: 219-27.
17. Ofman JJ, Dorn GH, Fennerty MB, Fass R. The clinical and economic impact of competing management strategies for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 261-73.
18. Squillace SJ, Young MF, Sanowski RA. Single Dose Omeprazole as a Test for Noncardiac Chest Pain. *Gastroenterology* 1993; 104: A197-A.
19. Maev IV, Iurenev GL, Burkov SG, V'luchnova ES. Rabeprazole test and comparison of the effectiveness of course treatment with rabeprazole in patients with gastroesophageal reflux disease and non-coronary chest pain. *Klin Med (Mosk)* 2007; 85: 45-51.
20. Bytzer P, Jones R, Vakil N, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1360-6.
21. Juul-Hansen P, Rydning A. Endoscopy-negative reflux disease: what is the value of a proton-pump inhibitor test in everyday clinical practice? *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1200-3.
22. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintenberg AC, et al. One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 354-9.
23. Pace F, Pace M. The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 423-7.
24. Kahrilas PJ, Hughes N, Howden CW. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2011; 60: 1473-8.
25. Kim JH, Sinn DH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC, Rhee PL. Comparison of one-week and two-week empirical trial with a high-dose rabeprazole in non-cardiac chest pain patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1504-9.
26. Wang WH, Huang JQ, 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: 1222-8.
27. Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010; 59: 714-21.
28. Cho YK, Choi MG, Lim CH, et al. Diagnostic value of the PPI test for detection of GERD in Korean patients and factors associated with PPI responsiveness. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 533-9.
29. Aanen MC, Weusten BL, Numans ME, de Wit NJ, Baron A, Smout AJ. Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1377-84.
30. Dekel R, Martinez-Hawthorne SD, Guillen RJ, Fass R. Evaluation of symptom index in identifying gastroesophageal reflux disease-related noncardiac chest pain. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 24-9.
31. Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 389-96.



Gastroözofageal reflü hastalığında; 24 saatlik intraözofageal pHmetri, kapsül pHmetri, kombine pHmetri multikanal impedans, özofageal manometri, radyoloji ve sintigrafi hangi durumlarda uygulanmalıdır?

Rukiye Vardar¹, Muharrem Keskin²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Atf yapmak için: Vardar R, Keskin M. Indications of 24-h esophageal pH monitoring, capsule pH monitoring, combined pH monitoring with multichannel impedance, esophageal manometry, radiology and scintigraphy in gastroesophageal reflux disease? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1); S16-S21.

Öz

Noneroziv reflü hastalığı (NERH) düşünülen olgularda objektif tanı konulması amacıyla intraözofageal pHmetrik tetkiklere gereksinim duyulmaktadır. İntraözofageal pHmetrik incelemelerin yapılması özellikle operasyon öncesi NERH'de, ilaca yanıtız olgularda ve ekstraözofageal semptomları olanlarda önemlidir. Kapsül pHmetrik testler sayesinde hem daha fizyolojik koşullarda ölçüm yapılabilen hem de inceleme olgular tarafından daha iyi tolere edilebildiğinden daha uzun süre kayıt alınabilmektedir. Endoskopik özofajitli olguların %17-31,4'ünde özofageal pHmetri normal saptanabilir; dolayısıyla normal pHmetri gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) tanısını dışlayamaz. Özofageal lümenindeki içeriğin proksimalden distale mi (yutma) yoksa distalden proksimale mi (reflü) ilerlediğini anlamak için çok kanallı impedans pHmetri (MII-pH) kateterleri geliştirilmiştir. Hem tipik hem de atipik reflü semptomlu olgularda GÖRH bakımından değerlendirmede MII-pH en sensitif araçtır. Kateterli pHmetri testi asit reflü saptamada MII-pH ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %58'dir; zayıf asit reflüyü saptamada ise yine MII-pH ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %28'dir. Reflü olgularında pHmetriye impedans eklenmesiyle özellikle PPI almakta olanlarda, tek başına pHmetriye oranla daha yüksek tanı oranı ve semptom analizi elde edilebildiği gösterilmiştir. Özofageal manometri fonksiyonel disfaji, açıklanamayan kalp dışı göğüs ağrısı ve antireflü cerrahi öncesinde olguların değerlendirilmesinde kullanılır. Özofageal motor paternlerin ve ekstrem motor anormalliklerin (örn. akalazy ve ekstrem hipomotilite) saptanmasında özofageal manometri kullanılması uygundur. Laparoskopik antireflü cerrahisi öncesi değerlendirmede ve medikal tedaviye refrakter reflü semptomlu olgularda özofageal manometri ve ambulator pH monitörizasyon sıklıkla kullanılmaktadır. Manometrik incelemelerde GÖRH olanlarda hipomotilite ve normal paternler daha sıktır. Nonasit reflüsü olan olgularda predominant olarak özofageal motilite normalken, asit reflü olgularında sıklıkla ineffektif özofageal motilite izlenir. Literatür taramasında, GÖRH tanısına yönelik radyolojik yöntemlerle ilgili yetersiz sayıda ve çelişkili çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda uygulanmış tanısall yöntemlerin klinik pratikte uygulanması pek olası görünmemektedir. Baryum çalışmalarının sensitivite ve spesifite değerleri arasında uyumsuz farklılıklar mevcuttur. Literatürde GÖRH tanısında sintigrafik incelemelerle ilgili yeterli çalışma olmadığı gibi mevcut çalışmaların çoğunluğu pediatrik grupta yapılmıştır. Az sayıdaki çalışmaların sonuçları klinik pratikte uygulamaya yetecek katkıyı sağlamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: GÖRH tanısı, özofageal pHmetri, özofageal impedans, özofageal manometri, özofageal sintigrafi

YİRMİ DÖRT SAATLİK İNTRAÖZOFAGEAL PHMETRİ, KAPSÜL PHMETRİ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olgularının 2/3'ünde semptom olmasına karşın GÖRH tanısı için objektif endoskopik bulgu yoktur. Bu gruba giren olgular noneroziv reflü hastalığı (NERH) olarak isimlendirilmektedir. NERH tanısında objektif veri elde edilmek

amacıyla intraözofageal ambulator pHmetrik tetkiklere gereksinim duyulmaktadır. Bu incelemelerin yapılması özellikle operasyon öncesi NERH'de, ilaca yanıtız olgularda ve ekstraözofageal semptomları olanlarda önemlidir. Özofagus pH monitörizasyonu 1960'lı yıllarda geliştirilmiş ve klinik kullanıma 1970'li yıllarda girmiştir. Önemli bir özellik olan reflü semptom ilişkisinin

bu yöntemle eklenmesi ise 1980'lerde gerçekleşmiştir (1). Ambulatuvar 24 saatlik özofageal pHmetri sayesinde GÖRH daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Gastroözofageal ve laringofarengial reflünün detaylarına, reflü ataklarıyla ilişkili klinik yakınmalara pratik yaklaşım sağlanabilmektedir. Kateterli pHmetrik inceleme sırasında karşılaşılan rahatsızlıklardan sakınmak için katetersiz radyo telemetrik sistem, Bravo pH kapsül (Medtronic Inc.; Minneapolis, MN) kullanılması gündeme gelmiştir. Erişkin olgularda 2004, pediatrik olgularda da 2006 yılından beri kullanılmaktadır (2,3). Bu sistem sayesinde hem daha fizyolojik koşullarda ölçüm yapılabilen hem de inceleme olgular tarafından daha iyi tolere edilebilmektedir (4). Bravo kapsül düşene kadar (bazen 5 gün) ölçüm yapılabilirdiğinden 24 saatten daha uzun süre intraözofageal pH monitörizasyonuna olanak sağlamaktadır. Standart olarak Bravo kapsül monitörizasyonu 48 saat süre ile yapılmaktadır. Bravo kapsülün özofagus duvarına tutturulması işleminin başarısız olma olasılığı %2-12 olarak bildirilmiştir (5,6). Günümüz pratik uygulamasında endoskopik inceleme ile skuamokolumnar bileşke saptanarak, 6 cm proksimaline Bravo kapsül tutturulması kabul görmektedir (7). Kateterli pHmetrik incelemede, manometri ile saptanan alt özofagus sfinkterinin (AÖS) 5 cm proksimaline kateter yerleştirilmektedir. Kolumnar epitele kapsül tutturulmasının güç olduğu pilot çalışmalarda gösterildiğinden Barrett özofagusu olan olgularda kateterli sistem kullanılması önerilmektedir (8). Tanısal sensitiviteyi artırmak için geliştirilen kapsül pHmetri daha iyi tolere edilmektedir ve daha uzun monitörizasyon yapılabilen bir yöntemdir. Kateterli ve kapsül pHmetri incelemelerinde ölçüm farklılıkları olabilir; pH kayıt aralıkları farklı olduğundan (kateterli yöntemde 4 saniyede bir iken kapsül yönteminde 6 saniyede bir kayıt alınır); kapsül pHmetride kapsül AÖS seviyesinde fiks iken kateter ucu yutma sırasında mideye doğru yer değiştirebilir; kapsül pHmetri daha kısa kayıtlar aldığından konvansiyonele göre daha az reflü atağı yakalar (9-11). Kapsül pHmetrinin teknik başarısızlık oranı %4,1-5'tir (12-14). Kateterli pHmetri, hastalarda rahatsızlığa sebep olabileceğinden monitörizasyon sürecinde hastaların daha az yemelerine ve gündelik yaşantıdan farklı davranmalarına neden olabilir (15,16). Endoskopik özofajitli olguların %17-31,4'ünde özofageal pHmetri normal saptanabilir (10,17-21). Dolayısıyla normal pHmetri GÖRH tanısını dışlanamaz.

Kateterli pHmetride normal kabul edilen toplam $pH < 4$ %4,2 iken (22) kapsül pHmetride (48 h) %4,4-5,3'tür (4,11). Kateterli ve kapsül pHmetrinin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada GÖRH tanısında kapsül pHmetri ve kateterli pHmetri arasında anlamlı fark yoktur; kapsül pHmetriyle kateterli pHmetriye göre daha uzun reflü süreleri saptanmıştır (23). Hakanson ve ark. (24) eş zamanlı hem kateter hem de kapsül pHmetri testi uygulayarak yaptıkları çalışmada ise kapsül pHmetri tekniğiyle kateterli tekniğe oranla özofageal asit maruziyeti yaklaşık yarı yarıya düşük saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu çalışmaya göre her iki teknikte elde edilen pH verileri koreledir. 48 saatlik kapsül pHmetri uygulanabilir ancak özofageal asit maruziyetini kateterli tekniğe oranla sürekli daha az saptamaktadır. Bu iki yöntem klinik uygulamada birbirlerinin yerlerine kullanılamazlar şeklinde ifade

edilmiştir. Kateterli pHmetrik incelemede olduğu gibi uzamış kapsül pHmetride de reflü semptom ilişkisi (SAP) ≥ 95 ve/veya semptom indeksi (SI) ≥ 50 ise reflü semptom ilişkisinin pozitif olduğu kabul edilir (1,25). Kateterli pHmetri GÖRH tanısında, %79-96 sensitivitesi, %85-100 spesifitesi ve %98 etkinliği nedeniyle en iyi yöntemdir (13,15,26-30). Uzamış kapsül pHmetri testiyle patolojik asit maruziyetine ve pozitif SAP değerlerine dayanarak GÖRH tanısı kümülatif ortalamaya göre %61 iken en kötü gün analiziyle %76'dır. Kateterli pHmetri testi negatif olan ve özofageal semptomları devam eden olgularda, uzamış kapsül pHmetri test sensitivite ve tanı oranını arttırmaktadır (31). Pandolfino ve ark. (5) bu yöntem için %78,3-100 sensitivite ve %84,5-94,8 spesifite bildirmişlerdir. Kapsül pHmetrik incelemelerde gerçek GÖRH tanısı %39,4 ve kateterli pHmetrik incelemede gerçek GÖRH tanısı %36,4'tür (32). Nasi ve ark. (33) kateterli pHmetri testi için başvuran olgularda tipik yakınmaların prevalansını %49,7 ve atipik ve/veya ekstraözofageal yakınmaların prevalansını da %50,3 saptamışlardır. Kateterli pHmetri çift prob ile yapıldığında (distal ve proksimal özofagus), ana semptomu ekstraözofageal veya globus olan olgularda tek sensörlü kapsül pHmetriden daha üstündür (23). Hirano ve ark. (34) göre ise GÖRH monitörizasyonunda kapsül pHmetri konvansiyonel yöntemlere (safra, pHmetri ve Multichannel Intraluminal Impedance pHmetri (MII-pH)) oranla en yüksek sensitiviteye sahiptir ve en iyi tolere edilen yöntemdir.

KOMBİNE PHMETRİ MULTİKANAL İMPEDANS

İmpedans alterne akım devresinde elektrik akımına karşı dirençin ölçümüdür. İntraözofageal impedans incelemesinde elde edilen veriler luminal içerik, mukoza ve duvar kalınlığına göre değişir. Elektriksel impedans iletkenliğin zıttıdır. Ortamda iletken olmayan içerik varsa (örneğin hava) iki metal ring arasında akım olmaz ve yüksek impedans değerleri elde edilir. Luminal içerik sıvı ise iletkenlik olacağından impedans düşer (35). Mukozadaki değişikliğe bağlı olarak özofajit veya Barrett özofagusu olan hastalarda bazal impedans anormal olarak düşük olur. Tek kanal ile saptadığımız özofageal lümenindeki içeriğin proksimalden distale mi (yutma) yoksa distalden proksimale mi (reflü) ilerlediğini anlamak için çok kanallı impedans kateterleri geliştirilmiştir (36,37). İki metal ring arası ölçüm alındığından 3-5-7-9. cm'lerdeki kanallar ile distal ve 15-17. cm'lerdeki kanallar ile de proksimal reflü atakları değerlendirilmektedir. İmpedans kateterine alt özofagus sfinkterinin 5 cm proksimaline gelecek şekilde yerleştirilmiş olan pH sensörü de bize lümenindeki içeriğin asiditesi hakkında bilgi vermektedir. Çok kanallı impedans pHmetri incelemesi ile özofagustaki içeriğin natürünün (hava-sı), yönünün (yutma-reflü) ve pH'nın (asit, zayıf asit, zayıf alkalen) anlaşılması sonrasında farkına varılan "zayıf asit reflü" terimi de GÖRH'de kullanılmaya başlanmıştır (38-40). Hem tipik hem de atipik reflü semptomlu olgularda GÖRH bakımından değerlendirmede MII-pH en sensitif araçtır (41-46). Yöntemin semptom ilişkisine etkisi çeşitli çalışmalarda açıkça gösterilmiştir (47-49). MII-pH ile sıvı ve gaz reflü atakları ayırt edilebildiği gibi esasen diğer tekniklerle tespit edilemeyen nonasit reflü atakları da saptanabilmektedir (37,50). GÖRH'de MII-pH tekniğinde

sensitivite %74'tür. MII-pH testi hem GÖRH tanısında hem de hastalığın şiddetinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir incelemedir (51). Bu tekniğin çok kanallı olması sayesinde aynı zamanda AÖS'ün 15 cm yukarısında da proksimal reflü atakları saptanabilmektedir. MII-pH incelemesiyle zayıf asit reflünün rolü etkin olarak değerlendirilebilmektedir (47,52-56). MII-pH testi ve sadece pHmetri testi karşılaştırılırken buna PPI tedavisine yanıtın da eklenmesiyle olgularda reflü saptanmasında beklenene göre azalma ve fonksiyonel heartburn olgularında da artma saptanmıştır (57). Kateterli pHmetri testi asit reflü saptamada MII-pH ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %58'dir; zayıf asit reflüyü saptamada ise yine MII-pH ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %28'dir. MII-pH ile saptanan zayıf asit reflü ataklarının %83'ü kateterli pHmetriyle saptanamamaktadır. Tek başına pHmetri asit reflü saptamada çok sensitiftir ancak kombine MII-pH'ye oranla düşük spesifiteye sahiptir. Anormal asit reflü bakımından %22 olguda yanlış tanıya sebep olabilir (58). Tedavi altında anormal zayıf asit veya nonasit reflü olgularında, MII-pH'nin bazal asit reflü bakımından pozitif prediktif değeri (%93) güçlüdür. Tedavi almakta olan olgularda anormal şiddetli impedans bulguları saptanması, tedavi kesildiğinde ortaya çıkan asit reflünün prediktörü olabilir. Refrakter reflü hastalarında MII-pH monitörizasyon reflü semptomlarını değerlendirmede tek başına en iyi stratejiyi sağlayabilir (59). Mainie ve ark. (60) en az çift doz PPI kullanmasına rağmen persistan semptomatik olgularda yaptıkları MII-pH incelemesinde olguların en az %37'si nonasit reflü saptamışlardır. Reflü olgularında pHmetriye impedans eklenmesiyle özellikle PPI almakta olanlarda, tek başına pHmetriye oranla daha yüksek tanı oranı ve semptom analizi elde edilebildiği gösterilmiştir (49).

ÖZOFAGEAL MANOMETRİ

Özofagusun nöromuskuler aktivitesinin ve kontraksiyon özelliklerinin anlaşılmasına olanak veren özofageal manometri fonksiyonel disfaji, açıklanamayan kalp dışı göğüs ağrısı ve antireflü cerrahi öncesinde olguların değerlendirilmesinde kullanılır. 1956'da keşfedilen "station pull-through" tekniği klasik özofagus manometrik incelemesinde halen yaygın olarak kullanılmaktadır (49). Bu teknikle AÖS, mideye indirilmiş olan kateterin geriye çekilmesi sırasında gözlenen yüksek basınç zonunun saptanması ile örneklenmektedir. Hem tolere edilmesinde zorluk yaşanması ve işlemin uzun sürmesi hem de AÖS hareketlerinin veya relaksasyonunun değerlendirmesinde kısıtlılık göstermesi bu tekniğin olumsuz yönlerini oluşturmaktadır. Dent (61) 1976'da bu teknik ile ortaya çıkan sorunu "sleeve sensor" ile çözmüştür. Dent sleeve yöntemi AÖS basıncını ve relaksasyonunu tek bir noktadan ölçmek yerine daha uzun örneğin 6 cm boyunca ölçme olanağı sağlamaktadır. Böylece diyafram hareketleri nedeniyle ortaya çıkan artefaktlar minime indirilmektedir. Yüksek çözünürlüklü manometri (High Resolution Manometry; HRM) 1980'lerden bu yana özofageal motiliteyi anlamada ve incelemede kullanılmaktadır (62-64). Özofageal motor paternlerin ve ekstrem motor anormalliklerin (örn. akalazy ve ekstrem hipomotilite) saptanmasında özofageal manometri kullanılması uygundur (65,66). Laparoskopik antireflü cerrahisi öncesi de-

ğerlendirmede ve medikal tedaviye refrakter reflü semptomlu olgularda özofageal manometri ve ambulatuvar pH monitörizasyonu sıklıkla kullanılır (67,68). Chan ve ark. (69) laparoskopik antireflü cerrahisi öncesi HRM ve pHmetri değerlendirmelerinin yapıldığı retrospektif çalışmalarına göre olguların %23,9'unda GÖRH kanıtı yoktur ve GÖRH olmayanlarda spastik bozukluklar daha sıklıkla (GÖRH olmayanlarda %43,9 iken GÖRH olanlarda %23,1; $p<0,001$) GÖRH olanlarda hipomotilite ve normal paternler daha sıklıkla. Standard 360° fundoplikasyon (Nissen) öncesi yapılan preoperatif incelemelerinde 14 hastanın birinde mutlak veya rölatif kontraendikasyon saptanmıştır. Nonasit reflü olgularının %86'sında, asit reflü olgularının %71'inde ve reflüsü olmayanların %60'da normal motilite saptanmıştır. Asit reflüsü olanların %24'ünde ve nonasit reflüsü olanların %5'de yetersiz özofageal motilite vardır ($p=0,11$). Nonasit reflüsü olan olgularda özofageal motilite predominant olarak normalken, asit reflü olgularında sıklıkla ineffectif özofageal motilite izlenir (70).

RADYOLOJİ

Literatürde GÖRH tanısında radyolojik yöntemlerle ilgili yetersiz sayıda ve çelişkili çalışma bulunmaktadır. Mevcut çalışmalarda tanılal yöntemlerin klinik pratikte uygulanması pek olası görünmemektedir. Neumann ve ark. (71) 51 hastalık prospektif çalışmalarında baryumla floroskopik inceleme yapmışlar ve özofageal manometrik incelemeyle karşılaştırarak testin sensitivitesini %43, spesifitesini ise %51 saptamışlardır; sonuç olarak gastroözofageal bileşkenin morfolojik değerlendirilmesinde floroskopinin rolü sınırlıdır şeklinde yorumlanmıştır. GÖRH tanısında baryumlu çalışmaların pHmetrik testle karşılaştırıldığı su sifon testi (Water Syphon Test; WST) adlı yöntemin sensitivitesi %74, spesifitesi %71 saptanmıştır ve GÖRH klinik bulguları varlığında hastaları taramada baryum çalışmaları kullanışlıdır ayrıca baryum çalışmalarının sensitivitesi reflüyü ortaya çıkarmak için manevra kullanıldığında en yüksektir şeklinde ifade edilmiştir (72). Benzer bir başka WST çalışmasında ise yöntemin sensitivitesi %71, spesifitesi ise %31 bildirilmiştir (73). Aksglaede ve ark. (74) baryumlu grafilerle pHmetrik karşılaştırmalı prospektif çalışmalarında yöntemin sensitivitesini %52 ve spesifitesini %100 saptamışlardır.

SİNTİGRAFI

Literatürde GÖRH tanısında sintigrafik incelemelerle ilgili yeterli çalışma olmadığı gibi mevcut çalışmaların çoğunluğu pediatrik grupta yapılmıştır. Az sayıdaki çalışmaların sonuçları klinik pratikte uygulamaya yetecek katkıyı sağlamamaktadır. Prospektif olarak, 30 olguda yapılan çalışmada gastroözofageal reflünün 30 hastanın 27'sinde (%90) sintigrafik olarak gösterildiği belirtilmiştir (75). Sintigrafik yöntemin 12 olguda endoskopiyle karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise sensitivite %100 ve spesifite %51 saptanmış; düşük spesifite (%33-57) nedeniyle tarama testi olarak kabul edilemeyecek düzeyde doğruluğa sahip bir test şeklinde yorumlanmıştır (76). Hsu ve ark. (77) 60 olguda özofajit tanısı için SPECT ve endoskopi karşılaştırmalı çalışmışlar ve yöntemin sensitivitesini %95,2, spesifitesini %72,2 saptamışlardır; GÖRH olanlarda özofajiti saptamada SPECT yüksek sensitivite ve doğruluğa sahiptir şeklinde ifade etmişlerdir.

ÖNERİLER**pHMetri/İmpedans**

- 24 saatlik çok kanallı intraözofageal impedans-pH (24 h MII-pH) veya pHmetrik incelemenin, tedaviye refrakter ve endoskopik inceleme sonrasında GÖRH kanıtı saptanmayan olgularda kullanılması uygundur (Kanıt düzeyi: 1B; Öneri gücü: %97).
- 24h MII-pH, özellikle PPI altında test yapılan olgularda 24 saatlik intraözofageal pHmetrik incelemeden daha üstündür (Kanıt düzeyi: 1C; Öneri gücü: %97).
- 24 saatlik intraözofageal pHmetri monitörizasyonu negatif saptanan ancak reflü semptomları devam eden ya da pHmetriyle tanıya gidilemeyen olgularda uzun süreli kapsül pHmetri monitörizasyonu, sensitiviteyi ve tanı oranını arttırmaktadır (Kanıt düzeyi: 3B; Öneri gücü: %97).

Manometri

- PPI refrakter hastalarda ayırıcı tanı yapılması için özofageal manometrik inceleme yapılmalıdır (Kanıt düzeyi: 3B; Öneri gücü: %100).
- Reflü cerrahisi öncesinde özofageal motilite kusuru varlığının araştırılması için mutlaka özofageal manometrik inceleme yapılmalıdır (Kanıt düzeyi: 3B; Öneri gücü: %100).
- MII-pH ve pHmetri kateterinin yerini belirlemek için gerekli olan AÖSİ saptamada özofageal manometrik inceleme kullanılmalıdır (Kanıt düzeyi: 5; Öneri gücü: %100).

Radyoloji

- Reflü tanısında radyolojik inceleme güvenilir bir tanı yöntemi değildir (Kanıt düzeyi: 5; Öneri gücü: %98).

Sintigrafi

- Literatürde gastroözofageal reflü tanısında, erişkinde sintigrafinin uygun olup olmadığına dair yeterli veri yoktur ve kullanılması önerilmemektedir (Kanıt düzeyi: 5; Öneri gücü: %100).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 358-61.
- Cabrera J, Davis M, Horn D, Pfefferkorn M, Croffie JM. Esophageal pH monitoring with the BRAVO capsule: experience in a single tertiary medical center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 404-8.
- Croffie JM, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Accuracy and tolerability of the Bravo catheter-free pH capsule in patients between the ages of 4 and 18 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 559-63.
- Wenner J, Johnsson F, Johansson J, Oberg S. Wireless oesophageal pH monitoring: feasibility, safety and normal values in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 768-74.
- Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 740-9.
- Ward EM, Devault KR, Bouras EP, et al. Successful oesophageal pH monitoring with a catheter-free system. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 449-54.
- Ayazi S, Lipham JC, Portale G, et al. Bravo catheter-free pH monitoring: normal values, concordance, optimal diagnostic thresholds, and accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 60-7.
- Pandolfino JE. Bravo capsule pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 8-10.
- des Varannes SB, Mion F, Ducrotte P, et al. Simultaneous recordings of oesophageal acid exposure with conventional pH monitoring and a wireless system (Bravo). *Gut* 2005; 54: 1682-6.
- Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-96.
- Pandolfino JE, Zhang Q, Schreiner MA, Ghosh S, Roth MP, Kahrilas PJ. Acid reflux event detection using the Bravo wireless versus the Slimline catheter pH systems: why are the numbers so different? *Gut* 2005; 54: 1687-92.
- Bhat YM, McGrath KM, Bielefeldt K. Wireless esophageal pH monitoring: new technique means new questions. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 116-21.
- Gillies RS, Stratford JM, Booth MI, Dehn TC. Oesophageal pH monitoring using the Bravo catheter-free radio capsule. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 57-63.
- Remes-Troche JM, Ibarra-Palomino J, Carmona-Sanchez RI, Valdivinos MA. Performance, tolerability, and symptoms related to prolonged pH monitoring using the Bravo system in Mexico. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2382-6.
- Fass R, Hell R, Sampliner RE, et al. Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2263-9.
- Mearin F, Balboa A, Dot J, Maldonado O, Malagelada JR. How standard is a standard day during a standard ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring? *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 583-5.
- DeVault KR, Castell DO. Current diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 867-76.
- Klauser AG, Heinrich C, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Is long-term esophageal pH monitoring of clinical value? *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 362-6.
- Masclee AA, de Best AC, de Graaf R, Cluysenaer OJ, Jansen JB. Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Determination of criteria and relation to endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 225-30.
- Nasi A, Filho JP, Zilberstein B, Cecconello I, Gama-Rodrigues JJ, Pinotti HW. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Dis Esophagus* 2001; 14: 41-9.
- Schlesinger PK, Donahue PE, Schmid B, Layden TJ. Limitations of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting. *Gastroenterology* 1985; 89: 797-804.
- Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325-32.

23. Azzam RS, Sallum RA, Brandao JF, Navarro-Rodriguez T, Nasi A. Comparative study of two modes of gastroesophageal reflux measuring: conventional esophageal pH monitoring and wireless pH monitoring. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 107-12.
24. Hakanson BS, Berggren P, Granqvist S, Ljungqvist O, Thorell A. Comparison of wireless 48-h (Bravo) versus traditional ambulatory 24-h esophageal pH monitoring. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 276-83.
25. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994; 107: 1741-5.
26. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1102-11.
27. Johnsson F, Joelsson B, Isberg PE. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1987; 28: 1145-50.
28. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M, et al. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 71-8.
29. Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, Dendorfer A, Pace F, Müller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 85-90.
30. Vitale GC, Sadek S, Tulley FM, et al. Computerized 24-hour esophageal pH monitoring: a new ambulatory technique using radio-telemetry. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 686-93.
31. Sweis R, Fox M, Anggiansah A, Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 419-26.
32. Ang D, Teo EK, Ang TL, et al. To Bravo or not? A comparison of wireless esophageal pH monitoring and conventional pH catheter to evaluate non-erosive gastroesophageal reflux disease in a multiracial Asian cohort. *J Dig Dis* 2010; 11: 19-27.
33. Nasi A, Frare Rde C, Brandao JF, Falcao AM, Muchelsohn NH, Sifrim D. Comparative prospective study of two positioning modes of 24-hour esophageal pH monitoring: by esophageal manometry and by the pH step-up technique. *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 261-7.
34. Hirano I. Review article: modern technology in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease--Bilitec, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(Suppl 1): 12-24.
35. Tutuian R. Update in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 243-7.
36. Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non-acid gastroesophageal reflux: documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (MII). *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2005; 116: 321-34.
37. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-31.
38. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1037-43.
39. Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux: differences, prevalence and clinical relevance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 823-30.
40. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-98.
41. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 917-31.
42. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 565-9.
43. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006; 55: 313-8.
44. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408-13.
45. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006; 130: 386-91.
46. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54: 449-54.
47. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2685-93.
48. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 453-9.
49. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1956-63.
50. Pohl D, Tutuian R. Reflux monitoring: pH-metry, Bilitec and oesophageal impedance measurements. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 299-311.
51. Masiak W, Wallner G, Wallner J, Pedowski T, Solecki M. Combined esophageal multichannel intraluminal impedance and pH monitoring (MII -pH) in the diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Pol Przegl Chir* 2011; 83: 488-96.
52. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1053-61.
53. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2470-5.
54. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut* 2008; 57: 443-7.
55. Tutuian R, Vela MF, Hill EG, Mainie I, Agrawal A, Castell DO. Characteristics of symptomatic reflux episodes on Acid suppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1090-6.
56. Frazzoni M, Savarino E, Manno M, et al. Reflux patterns in patients with short-segment Barrett's oesophagus: a study using impedance-pH monitoring off and on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 508-15.

57. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 542-7.
58. Hila A, Agrawal A, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 172-7.
59. Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, Ness RM, Garrett CG, Vaezi MF. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 743-8.
60. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-402.
61. Dent J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 1976; 71: 263-7.
62. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2720-30.
63. Clouse RE, Staiano A. Topography of normal and high-amplitude esophageal peristalsis. *Am J Physiol* 1993; 265: G1098-107.
64. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A. Development of a topographic analysis system for manometric studies in the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 395-401.
65. Staiano A, Clouse RE. Detection of incomplete lower esophageal sphincter relaxation with conventional point-pressure sensors. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3258-67.
66. Aymerich R, Prakash C, Clouse RE. Topographic esophageal manometric methods help clarify the diagnosis of aperistaltic disorders. *Gastroenterology* 2002; 122: A340-A1.
67. Sarani B, Gleiber M, Evans SR. Esophageal pH monitoring, indications, and methods. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 200-6.
68. Younes Z, Johnson DA. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 809-30.
69. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011; 25: 2943-9.
70. Wang VS, Feldman N, Maurer R, Burakoff R. Esophageal motility in non-acid reflux compared with acid reflux. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1926-32.
71. Neumann CH, Forster CF. Gastroesophageal reflux—reassessment of the value of fluoroscopy based on manometric evaluation of the lower esophageal segment. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 776-9.
72. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 621-6.
73. Fiorentino E, Barbiera F, Cabibi D, et al. Barium study associated with water siphon test in gastroesophageal reflux disease and its complications. *Radiol Med* 2007; 112: 777-86.
74. Akglaede K, Funch-Jensen P, Thommesen P. Radiological demonstration of gastroesophageal reflux. Diagnostic value of barium and bread studies compared with 24-hour pH monitoring. *Acta Radiol* 1999; 40: 652-5.
75. Fisher RS, Malmud LS, Roberts GS, Lobis IF. Gastroesophageal (GE) scintiscanning to detect and quantitate GE reflux. *Gastroenterology* 1976; 70: 301-8.
76. De Gregorio BT, Fennerty MB, Wilson RA. Noninvasive diagnosis of gastroesophageal inflammation using dipyridamole thallium-201 tomography. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1255-9.
77. Hsu CH, Shiun SC, Hsu NY, et al. Using non-invasive radionuclide imaging to detect esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease. *Hepato-Gastroenterol* 2003; 50: 107-9.



Gastroözofageal reflü hastalığında kime, ne zaman üst giş endoskopisi yapılır? Rutin özofagus biyopsisinin yeri nedir? Hangi endoskopik özofajit sınıflaması kullanılmalıdır?

Taylan Kav

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atf yapmak için: Kav T. *To whom and when the upper gastrointestinal endoscopy is indicated in gastroesophageal reflux disease? What is the role of routine esophageal biopsy? Which endoscopic esophagitis classification should be used?* Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1): S22-S25.

Öz

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) pirozis ve regürjitasyon semptomları ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bu semptomların görülme sıklığı Türkiye’de %20’lere kadar çıkabilmektedir. GÖRH, yaşam kalitesini etkilemesinin yanında bir takım komplikasyonlara yol açabilmektedir. GÖRH tanı ve komplikasyonların taranmasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi sık olarak başvurulmuş bir yöntemdir. Ancak; hangi GÖRH hastasına, ne zaman endoskopi yapılması gerektiği, takip endoskopisi yapılması gerekliliği, hangi sınıflama yöntemlerinin kullanılacağı ve biyopsi alınması konusunda tam anlamıyla bir görüş birliği yoktur. Bu soruları cevaplayabilmek için sistematik literatür taraması yaptık. GÖRH uzlaş grubunda tartışılan sorularla ilgili bulgu ve önerilerimizi paylaşmak istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, endoskopi, sınıflama, biyopsi, tarama, Barrett özofagusu, özofagus kanseri

GİRİŞ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) toplumda çok yaygın görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Yaşam kalitesinde bozulmayla birlikte, kronik GÖRH nedeniyle bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir ki özofageal darlık, Barrett özofagusu (BÖ) veya özofagus adenokanseri (AK) gibi belli başlı komplikasyonların tanısında üst gastrointestinal sistem endoskopisi sık olarak başvurulmuş bir yöntemdir (1-3). Endoskopi GÖRH tanısında altın standart olmamasına rağmen en sık endoskopi endikasyonu olmaya devam etmektedir; GÖRH hastalarında endikasyonların belirsiz olması gereksiz endoskopi sayısını ve dolaylı olarak hastalığın topluma maliyetini arttırmaktadır.

Gastroözofageal reflü hastalığı tanısına, sadece belli başlı semptomları (pirozis ve regürjitasyon) sorgulayarak ulaşabiliriz. Ancak her reflü semptomu doku hasarı ile ilişkili değildir, tam tersine non eroziv reflü hastalığı daha sık görülmektedir. Kronik pirozis semptomu olan hastaların hepsinde organik bir hastalık varlığı şüphesi ortaya çıkmaktadır, bu nedenle endoskopik girişimlerin sıklığı artmaktadır (4,5). Ancak hangi hastada endosko-

pi yapılması gerektiği önemli sorunların başında yer almaktadır. Literatüre dayalı olarak, komplike seyirli GÖRH hastalığını belirleyebilmek ve daha erken tanı ve tedavi edebilmek için birtakım risk faktörleri belirlemeye çalıştık. Sıralanan anahtar kelimeleri kullanarak PubMed’de sistematik araştırma yaptık; Gastroözofageal reflü hastalığı, endoskopi, endikasyonlar, Barrett özofagusu, intestinal metaplazi, özofagus kanseri, heredite, biyopsi ve tarama. Bütün makaleler gözden geçirilerek risk faktörlerini belirleyebilmek için kanıt derecesine göre sınıflandı.

ÖZOFAGUS HASARI İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Ülkemizde 2008 yılında yapılmış olan GÖRHEN (Gastroözofageal Reflü Hastalığında Endoskopik Bulgular) çalışmasında GÖRH hastalarının hepsine endoskopi yapılmış ve sonuçta hastaların sadece %34’ünde eroziv reflü hastalığı saptanabilmiştir (6,7). Literatürdeki geniş çaplı diğer çalışmalar aynı veriyi desteklemektedir, ortalama olarak hastaların 1/3’ünde eroziv özofajit saptanması nedeniyle; tipik semptomların varlığında endoskopinin tanıya katkısı sınırlıdır (8-11). Tipik semptomları olan hastalarda öncelikli proton pompa inhibitörü ile

tedavi uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir (4). Komplike seyirli olabilecek hastaların seçimi daha da önem kazanmakta ve endoskopi endikasyonlarının açık bir şekilde irdelenmesinde fayda vardır. Hasta seçiminde en çok güvendiğimiz ise alarm semptomlarının varlığıdır. Vakı ve ark. (12) tarafından 2006 yılında yapılan bir meta-analizde özellikle alarm semptomlarının genel olarak gastrointestinal malignansileri belirlemede tanısai katkısı araştırılmıştır. Toplam 50.000 hasta içeren 17 çalışma değerlendirilmiştir. Sık sorguladığımız kilo kaybı, disfaji ve anemi gibi semptomların duyarlılıkları %50'nin altında bulunmuştur. Ancak, birden fazla alarm semptomu olan bireylerde duyarlılık %67'ye çıkmaktadır. Bu çalışma farklı bir gözle değerlendirildiğinde daha değerli bir bilgi vermektedir. Belirtilen alarm semptomlarının negatif prediktif değerleri %90'ın üzerindedir. Bowrey (13) ise daha spesifik olarak özofagogastrik kanser ve alarm semptomları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Kanser insidansının 55 yaşından itibaren artmaya başladığını ($p < 0,0001$) ve kanserli vakaların %85'inde alarm semptomları olduğunu belirtmektedir. Belirlenen semptomlar ise; epigastrik kitle, anemi, inatçı kusma, disfaji, kilo kaybıdır. Benzer diğer çalışmalarda da alarm semptomların negatif prediktif değeri yüksek olduğu belirtilmiştir (14). Alarm semptomların varlığı ileri evre kanserli hastaları saptamada faydalıdır ve endoskopi düşünülen her hastada sorgulanmalıdır.

Komplike seyirli hastaları saptayabilmek için yapılan çalışmalarda yaş önemli bir kriter olarak ortaya çıkmaktadır. Risk faktörlerinin belirlendiği bir vaka kontrol çalışmasında yaşın 50 üzerinde olması (OR: 1,8 %95 CI 1,1-2,4) ve erkek cinsiyet (OR: 2,7 %95 CI 1,6-4,5) BÖ gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur (15,16). Erkeklerin BÖ açısından risk altında olduğu diğer araştırmalarla da desteklenmiştir (16). Hastanın yaşı arttıkça bu risk daha da artmaktadır (OR: 1,53 %95 CI 1,05-2,25) (17,18). Hastanın şikayetin/pirozisin sıklığı ve süresi BÖ gelişim riskini arttırmaktadır, 1058 hastalık bir kohort çalışmasında pirozisin 5 yıldan uzun süredir devam ediyor olması (OR: 1,5 %95 CI 1,07-2,09) ve günlük GÖRH ile uyumlu şikayetlerin varlığı (OR: 2,33 %95 CI 1,34-4,05) risk faktörleri olarak bulunmuştur (19,20). Uzun süreli GÖRH ile BÖ - yüksek derece displazi saptanma riskinde artış belirgindir, 109 hastalık bir kohort çalışmasında 20 yıldan uzun süreli şikayeti olanlarda OR: 5,66 olarak saptanmıştır (21). GÖRH ile BÖ veya özofagus AK ilişkisinin araştırıldığı toplum temelli bir vaka kontrol çalışmasında (FINBAR) ise; GÖRH varlığı BÖ (OR: 12,0) ve özofagus AK ile (OR: 3,48) kuvvetli, ilişkili bulunmuştur. Özellikle özofagus AK için sigara içme (OR: 4,84) ve obezite (OR: 2,69) önemli risk faktörleri olarak ortaya çıkmaktadır (22). Daha sonra yapılan çalışmalar obezite ve vücut kitle indeksinin (VKİ) komplike seyirli GÖRH ile ilişkisini gözler önüne sermiştir. Kadınlarda VKİ ile BÖ gelişiminin araştırıldığı başka bir çalışmada VKİ > 30 olması anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur (OR: 1,5 %95 CI 1,07-2,09) (23). Obezite ile ilişkili antropometrik ölçümler araştırıldığında Kalça/Bel oranı kadınlarda 0,8, erkeklerde 0,9'un üzerinde olması BÖ gelişimi ile ilişkili bulunmuştur, dahası bu oranda her 0,1 artışla risk daha da artmaktadır (15,17). BE için geliştirilen risk öngörü modellerinde VKİ > 30 (OR: 1,41 %95 CI

1,06-2,22) ve sigara (OR: 1,93 %95 CI 1,15-3,24) risk faktörleri olarak ortaya çıkmıştır. Sigara, BÖ ve AK gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (18,24). Belirlenen diğer risk faktörleri ise; 6 cm'den uzun hiatus herni varlığı (OR: 2,07-8,37) ve düzenli yüksek oranlı alkol kullanımıdır (OR: 2,38 %95 CI 0,99-5,72) (25,26). BÖ ve ÖAK'den koruyucu faktörler olarak ise *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve düzenli şarap kullanımı (OR: 0,7 %95 CI 0,20-2,20) ortaya çıkmaktadır (25).

AİLESELLİK

Hastaların soy geçmişleri endoskopi kararımızı her zaman etkilemektedir. BÖ ve özofagus AK özelinde bakacak olursak; BÖ ve AK saptanan hastaların birinci derece yakınlarında daha fazla kanser öyküsü mevcut (%24 ve %5, $p < 0,005$), ayrıca multivariante analizde aile öyküsü bağımsız risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (OR: 12,23). BÖ - AK ve sadece özofajit saptanan hastaların yakınlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada birinci gruptaki hastaların kardeşlerinde reflü daha sık bulunmuştur (27-30).

ÖZOFAJİT SINIFLAMASI

Yukarıda endoskopinin tanıya katkısının sınırlı olduğundan bahsetmiştik. Üst GI endoskopisi sırasında reflü özofajitinin tipik bulguları olan eritem, erozyon, ülserasyon, peptik darlık ve BÖ bulunmasının GÖRH için %95 duyarlılıkta tanısai olduğunu belirtmeliyiz (31). Ancak, belirttiğimiz üzere hastaların çoğunda endoskopik bir bulguya rastlanmaz (31,32). Ayrıca GÖRH semptomları ile özofagus hasarı arasında doğru orantılı bir ilişki yoktur. Dolayısıyla yukarıda sayılan risk faktörleri olan GÖRH hastalarında endoskopik inceleme yapılmalıdır. Eroziv özofajitin endoskopik sınıflaması için çok farklı sistemler kullanılmıştır, bunlar arasında; Savary Miller, MUSE ve Los Angeles (LA) sınıflamaları en sık kullanılanlardır. LA sınıflamasının güvenli olduğu, intra ve inter-observer uyumluluğunun deneyimden bağımsız olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (33-35). Ayrıca, pH metri çalışmalarıyla da LA özofajit şiddetinin 24 saatlik asid maruziyetiyle uyumlu olduğu bulunmuştur (36). LA özofajit derecesi C ve D olanlarda gece asid maruziyetinin arttığı gösterilmiştir (36). Bu nedenlerle özofajit sınıflamasında LA sisteminin kullanılması önerilmelidir.

ÖZOFAGUS BİYOPSİSİ VE TARAMA ENDOSKOPİSİ

Endoskopi sırasında tipik özofajit bulguları izlenen vakalarda biyopsinin tanıya ek katkısı düşüktür, 178 hastalık bir seride biyopsinin GÖRH için duyarlılığı %30 bulunmuş, pozitif prediktif değeri ise %67 olarak hesaplanmıştır (37). Özofajit için histopatolojik kriterlerin tam olarak tanımlanmamış olması ve çok farklı parametrelerin kullanımı rutin biyopsi kullanımını kısıtlamaktadır (38). Non eroziv reflü hastalığında biyopsinin katkısının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada eroziv özofajitli hastaların neredeyse tamamında histolojik değişiklikler saptanırken non eroziv reflü hastalığı olanların %76'sında endoskopik bir bulgu olmamasına rağmen uyumlu histolojik bulgular saptanabilmiştir. Bu nedenle non eroziv reflü hastalığı tanısında faydalı olabileceği akıld tutulmalıdır (39). Ancak endoskopide uyumlu bulgusu olmayan pirozisli hastalarda

rutin özofagus biyopsisini destekleyecek veri olmaması nedeniyle önerilmemektedir. Peki kimlerde özofagus biyopsisinin faydası vardır? Genel endoskopi uygulamamızda, GÖRH şikayeti olsun veya olmasın, özofageal kitle, derin ülserler, nodüllerite veya maligniteyi telkin eden görünümünün varlığında, alternatif tanıların araştırıldığı durumlarda biyopsi yapılmasını önermekteyiz. GÖRH'de takip endoskopisi önerilmemektedir, ancak yeterli medikal tedaviye rağmen yanıtız hastalarda endoskopik inceleme önerilmelidir (40). Şiddetli özofajit varlığında histopatolojik olarak BE veya displaziye değerlendirmek zor olabilir, uygun tedavi sonrasında ikinci bir endoskopik incelemede BE saptanma oranları %12'ye kadar çıkabilmektedir (41-43). Bu nedenle izlem endoskopisi şiddetli eroziv özofajit saptanan hastalarda tedavi sonrasında BE saptamak veya BE olduğu bilinen hastaların izleminde önerilmelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tipik GÖRH semptomları olan hastalarda şu durumlarda endoskopi yapılmalıdır:

- Özofagogastroduodenoskopinin (ÖGD) semptomatik hastalarda reflü tanısına katkısı sınırlıdır. Tipik reflü şikayeti olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde reflü tanısına katkıda bulunur (Kanıt düzeyi: 2b).
- Elli yaşın üstünde olan ve/veya semptomları 5 yıldan uzun sürmüş hastalarda endoskopi yapılmalıdır. Ayrıca; erkek, sigara içen, vücut kitle indeksi >30, bel kalça oranının erkekler için 0.9, kadınlar için 0.8'in üzerinde ve her gün semptomu olması komplikasyon riskini arttıran faktörler olup endoskopi endikasyonu hastaya göre değerlendirilmelidir (Kanıt düzeyi: 2b).
- Alarm bulguları olanlarda: disfaji, odinofaji, istemsiz kilo kaybı ve başka nedenle açıklanamayan anemi veya inatçı kusma* (Kanıt düzeyi: 2b, 3a, *5).
- Alarm semptomları olmayan GÖRH olgularında PPI yanıtızlığı varlığında endoskopi yapılmalıdır (Kanıt düzeyi: 5).
- Birinci derece akrabalarından birinde Barrett özofagusu veya üst gastrointestinal sistem kanseri olan hastalarda (Kanıt düzeyi: 2b).
- Tipik semptomların varlığında özofagus biyopsisine gerek yoktur ancak Barrett özofagusu veya alternatif tanıların araştırıldığı durumlarda biyopsiler alınabilir (Kanıt düzeyi: 2b).
- Özofajitin şiddetini değerlendirmede Los Angeles sınıflaması kullanılmalıdır (Kanıt düzeyi: 1b).

Reflü hastalarında sadece aşağıdaki durumlarda izlem endoskopisi önerilir:

- Barrett özofagusu olduğu bilinen hastaların izlemi. Şiddetli eroziv özofajit saptanan hastalarda tedavi sonrasında Barrett özofagusu araştırmak (Kanıt düzeyi: 2b).

KAYNAKLAR

1. Krugmann J, Neumann H, Vieth M, Armstrong D. What is the role of endoscopy and oesophageal biopsies in the management of GERD? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; 27: 373-85.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidencebased consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900-20.
3. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 190-200.
4. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014; 5: 105-12.
5. Vela MF. Diagnostic work-up of GERD. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2014; 24: 655-66.
6. Unal NG, Bor S. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2011; 4: 9-25.
7. Bor S, Vardar R, Vardar E, Takmaz S, Mungan ZA. Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (Gorhen). Gastroenterology 2008; 134: 4(Suppl 1): A-600
8. Mäntynen T, Färkkilä M, Kunnamo I, Mecklin JP, Juhola M, Voutilainen M. The impact of upper GI endoscopy referral volume on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease and its complications: a 1-year cross-sectional study in a referral area with 260,000 inhabitants. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2524-9.
9. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Färkkilä M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. Digestion 2000; 61: 6-13.
10. Tsiouris P, Moussia M, Kalantzis C, et al. Endoscopic esophagitis is more severe in gastroesophageal reflux patients with a positive family history. J Clin Gastroenterol 2012; 46: 201-8.
11. Kaul B, Halvorsen T, Petersen H, Grette K, Myrvold HE. Gastroesophageal reflux disease. Scintigraphic, endoscopic, and histologic considerations. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 134-8.
12. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2006; 131: 390-401.
13. Bowrey DJ, Griffin SM, Wayman J, Karat D, Hayes N, Raimes SA. Use of alarm symptoms to select dyspeptics for endoscopy causes patients with curable esophagogastric cancer to be overlooked. Surg Endosc 2006; 20: 1725-8.
14. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 1045-52.
15. Edelstein ZR, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. Am J Gastroenterol 2009; 104: 834-42.
16. Westhoff B, Brotze S, Weston A, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. Gastrointest Endosc 2005; 61: 226-31.
17. Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, et al. Prediction of Barrett's esophagus among men. Am J Gastroenterol 2013; 108: 353-62.
18. Thrift AP, Kendall BJ, Pandeya N, Vaughan TL, Whiteman DC. Study of Digestive Health. A clinical risk prediction model for Barrett esophagus. Cancer Prev Res 2012; 5: 1115-23.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

19. Balasubramanian G, Singh M, Gupta N, et al. Prevalence and predictors of columnar lined esophagus in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients undergoing upper endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1655-61.
20. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of esophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1222-7.
21. Anandasabapathy S, Jhamb J, Davila M, Wei C, Morris J, Bresalier R. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. *Cancer* 2007; 109: 668-74.
22. Anderson LA, Watson RG, Murphy SJ, et al. Risk factors for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1585-94.
23. Jacobson BC, Chan AT, Giovannucci EL, Fuchs CS. Body mass index and Barrett's esophagus in women. *Gut* 2009; 58: 1460-6.
24. Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterology* 2012; 142: 744-53.
25. Veugeliers PJ, Porter GA, Guernsey DL, Casson AG. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006; 19: 321-8.
26. Weston AP, Sharma P, Mathur S, et al. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1657-66.
27. Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, and esophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002; 51: 323-8.
28. Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1172-8.
29. Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G, et al. Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1668-73.
30. Romero Y, Cameron AJ, Locke GR, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997; 113: 1449-56.
31. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, et al. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157: 808-16.
32. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 275-85.
33. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326: 300-308.
34. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-80.
35. Rath HC, Timmer A, Kunkel C, et al. Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for reflux esophagitis: impact of level of experience. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 44-9.
36. Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1191-6.
37. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Ng T, Adams S. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 217-24.
38. Takubo K, Honma N, Aryal G, et al. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch Pathol Lab Med* 2009; 129: 159-63.
39. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2299-306.
40. Ates F, Francis DO, Vaezi MF. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 657-67.
41. Hanna S, Rastogi A, Weston AP, et al. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1416-20.
42. Rodriguez S, Mattek N, Lieberman D, et al. Barrett's esophagus on repeat endoscopy: should we look more than once? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1892-7.
43. Modiano N, Gerson LB. Risk factors for the detection of Barrett's esophagus in patients with erosive esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1014-20.



Barrett özofagusunu nasıl tanımlamalı, teşhis etmeli ve izlemeliyiz?

Hakan Akın, Yücel Aydın

Atf yapmak için: Akın H, Aydın Y. How should we describe, diagnose and observe the Barrett's esophagus? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1); S26-S30.

Öz

Barrett özofagusu (BÖ) gastroenteroloji kliniğinde sık karşılaşılan önemli gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) komplikasyonlarından biridir. BÖ tanımı konusunda daha önce yayınlanmış rehberlerde fikir birliği sağlanamamıştır. Barrett özofagusunun endoskopik standardizasyonu için Prag sınıflaması kullanılması ve kısa segment ve uzun segment tanımlamalarının kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Beyaz ışık endoskopisi ve iki cm aralıklar ile her dört kadrandan biyopsi alınması BÖ tanısı için standart yöntemdir. Eldeki veriler, ileri endoskopik yöntemlerin hedefli biyopsiler alınabilmesi sayesinde tanı için gereken biyopsi sayısını azaltabileceğini göstermektedir. BÖ ile birlikte ciddi özofajit varlığında sekiz hafta proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisi sonrası biyopsiler alınmalıdır. İzlem gerekliliği ve izlem sıklığı konusunda ise önerilerin eldeki verilerin çoğunlukla retrospektif çalışmalara dayanması nedeni ile kanıt değerleri düşüktür. Türkiye'de Barrett özofagusu tanılı tüm hastaların izlem için uzman merkezlere yönlendirilmesini önermekteyiz. Displazisi olmayan Barrett özofagusu hastalarının endoskopi izlem aralığı hastanın ek risk faktörleri göz önünde bulundurularak üç ile beş yılda bir, düşük dereceli displazili Barrett özofagusunda ise yıllık takipler yapılmalıdır. Yüksek dereceli displazili Barrett özofagusu varlığında en geç üç ay içinde tedavi için özelleşmiş merkezlere yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Barrett özofagusu, gastroözofageal reflü hastalığı, proton pompa inhibitörü, displazi

Barrett özofagusu (BÖ) tanımı konusunda henüz evrensel fikir birliği oluşmamıştır. Son olarak İngiliz Gastroenteroloji Topluluğu (BSG) 2013 ve Amerika Gastroenteroloji Derneği (AGA) 2011 klavuzlarında birbirinden farklı tanımlamalar yapılmıştır (1,2). BSG 2013'e göre gastroözofageal bileşke ile skuamokolumnar bileşke arasında herhangi bir kolumnar epitel varlığı (fundik, kardiya tipi veya özelleşmiş intestinal metaplazi [SİM]) BÖ tanısı için yeterli iken AGA 2011'e göre SİM varlığı tanı için gereklidir.

Kardiya veya fundik tip kolumnar epitelin SİM ile aynı oranda prekanseröz olduğunu gösteren bazı retrospektif çalışmalar vardır (3,4). Buna ek olarak, yayınlanmış histokimyasal ve genetik çalışmalarda SİM ve

diğer iki kolumnar epitelin benzer DNA anormallikleri göstermekte olduğu, diğer kolumnar epitellerin de SİM gibi intestinal farklılaşma gösterdiği ortaya konulmuş ve diğer kolumnar epitellerin SİM için öncü lezyon olduğu kanısı oluşmuştur (5,6). Buna karşılık, popülasyon tabanlı çok geniş hasta sayılı kohort çalışmaları SİM pozitif hastaların SİM negatif hastalara göre düşük dereceli displazi (LGD), yüksek dereceli displazi (HGD) ve özofagus adenokanseri (EAC) gelişimi açısından çok daha büyük risk taşıdığını ortaya koymuşlardır (7-9). Bu çalışmalarda yapılan analizlerde SİM pozitif hastaların EAC'ye yıllık progresyon oranı %0,24 iken, SİM negatif hastalarda bu oran %0,04 bulunmuştur. Bu sonuçlar SİM varlığının BÖ tanısında gerekli olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan BÖ tanımı, düzensiz Z çizgisi kavramından ayrılmalıdır. Düzensiz Z çizgisinin gastroözofageal reflü hastalarında daha sıklıkla görüldüğü bilinmektedir (10). Düzensiz Z çizgisi hastalarından alınan biyopsilerde SİM gösterilmişse de bunun klinik önemi çok açık değildir (11). SİM pozitif 1 cm üstünde segment uzunluğu olan hastalar ile gastroözofageal bileşkede SİM saptanan hastaların EAC gelişme riski açısından takip edildiği bir çalışmada uzun dönem takip sonrasında gastroözofageal bileşkede SİM bulunan hastaların hiçbirinde EAC gelişmediği görülmüştür (12). Ciddi klinik önemi ve endoskopistler arası uyum olmaması nedeni ile 1 cm altı lezyonları BÖ kabul etmemenin daha doğru olduğu düşünülmektedir.

Sharma ve ark. (13) 2006'da geliştirdikleri Prag sınıflamasından sonra BÖ'nün geleneksel sınıflaması olan kısa (<3 cm) ve uzun segment (>3 cm) terimleri artık kullanılmamaktadır. Prag sınıflama sistemine göre üç endoskopik noktayı tespit etmek büyük önem arz etmektedir. Bunlar sırası ile skuamokolumnar bileşke, gastroözofageal bileşke (gastrik pililerin proksimalde bittiği hat) ve diyafragmatik hiatusdur. Bu üç alan endoskopi sırasında tespit edildikten sonra skuamokolumnar bileşkeyle gastroözofageal bileşke arasındaki çepeçevre (circumferential-CM) uzanım ve kolumnar epitelin en proksimal noktasıyla gastroözofageal bileşke arasındaki maksimum uzunluk (M) ölçülür. Yapılan validasyon çalışmalarında endoskopistler arasında Prag sınıflamasında özellikle 1 cm üzerindeki lezyonlarda ve 3 önemli endoskopik noktanın tespitinde mükemmel bir uyum saptanmıştır ($k=0,21 < 1$ cm, $k0,72 \geq 1$ cm). Ayrıca bu mükemmel-uyum endoskopistin deneyimine bağımlı değildir.

Endoskopik olarak değerlendirilen hastalarda BÖ şüphesi yanı sıra ciddi özofajit de mevcutsa inflamasyonun çokluğu nedeni ile alınan biyopsilerde BÖ maskelenebilir. Bu nedenle bu grup hastalarda öncelikle inflamasyonun azaltılması hedeflenmeli ve biyopsi ertelenmelidir. Eroziv özofajitli hastalardan ilk endoskopi sırasında ve ortalama 8 hafta çift doz proton pompa inhibitörleri (PPI) ile tedavi edildikten sonra ikinci endoskopi sırasında alınan biyopsiler değerlendirilmiş ve ortalama 8 haftalık standart dozda çift doz PPI (örn: pantoprazol 40 mg 2x1, lansoprazol 30 mg 2x1, omeprazol 20 mg 2x1) tedavisi sonrası ileri özofajitli (LA-grade C, D) %75 hastanın eroziv özofajitinin gerilediği ve bazal %12,5 olan BÖ prevalansının %24,6'ya çıktığı görülmüştür (14,15).

Günümüze kadar yapılan büyük ve küçük ölçekli çalışmalarda endoskopik olarak BÖ şüphesi taşıyan olguların en fazla yarısından alınan biyopsilerin tanımı doğruladığı gösterilmiştir (16-21). Kadın cinsiyet, hiatal herni, 3 cm'den kısa segment uzunluğu, özofajit varlığında ve ileri yaş durumunda bu oran daha da düşmektedir (16-19). Önceden bahsedildiği gibi BÖ tanısı için biyopsilerde SİM varlığı gösterilmelidir. SİM varlığını ortaya koy-

mak için her dört kadrandan iki santimetre aralıklar ile biyopsi alınması standart yöntemdir (20,21).

Endoskopinin tanı değerini arttırmak ve alınması gereken biyopsi sayısını azaltmak amacıyla ileri endoskopik yöntemler ile hedefli biyopsi alınması ve standart beyaz ışık endoskopisi ile random biyopsi alınmasını kıyaslayan çalışmalar yapılmaktadır. Metilen mavisi ile yapılan çalışmaların toplandığı meta-analizde metilen mavisi ile yapılan kromoendoskopi ve hedefli biyopsilerin standart beyaz ışık endoskopi ve random biyopsiye göre ek bir getiri sağlamadığı gösterilmiştir (22). İndigokarmin- magnifiye endoskopi ve hedefli biyopsi displazi saptamada standart endoskopi ve random biyopsiye üstün bulunmamıştır (23). Asetik asit kullanılarak yapılan ve aynı yıl yayınlanan iki çalışmadan 31 hastanın katıldığı çalışmada SİM saptamada standart endoskopi ve random biyopsiye göre üstün bulunmuşken, 137 hastanın değerlendirildiği daha geniş randomize çalışmada iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (24,25). Sonuçta, BÖ'de ileri endoskopik yöntemler ve hedefli biyopsiler standart beyaz ışık endoskopi ve random biyopsiye belirgin üstünlük sağlamamıştır. İleri endoskopik yöntemler ile hedefli biyopsiler alınarak alınması gereken biyopsi sayısı azaltılabilir.

Barrett özofagusu izlemi konusundaki bilgilerimiz retrospektif cerrahi serilerine dayanmaktadır. Cerrahi retrospektif analizler, izlem kolundan gelen hastaların, semptom olduğunda başvuran hastalara göre kanser evresi ve sağ kalım açısından anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermektedir (26-35).

Barrett özofagusunda izlem sıklığı displazi varlığına ve derecesine göre belirlenmektedir. Displazisiz BÖ'de takipler BSG 2013 kılavuzuna göre 2 yılda bir, AGA 2011 kılavuzuna göre ise 3-5 yılda bir yapılmalıdır (1,2). BÖ'lü hastalarda maliyet-etkinlik çalışmasında 5 yıl altında bir sıklıkla endoskopik izlem yapılması için hastalığın progresyon hızının %0,5'in üzerinde olması gerektiği belirtilmiştir (36). Displazisiz BÖ'nün HGD/EAC'ye yıllık progresyon oranı değişik çalışmalarda farklı oranlarda gösterilse de %0,5'in üzerinde olduğunu söyleyen bir çalışma yoktur (7,18,37-48). Düşük progresyon hızı nedeni ile displazisi olmayan BÖ hastalarının endoskopi izlem aralığı, Prag M>3, erkek, beyaz ırk, ileri yaş, sigara içme hikayesi, santral obezite gibi ek risk faktörleri göz önünde bulundurularak hastaya özel karar ile 3 ila 5 yılda bir yapılması gerektiğini düşünülmektedir.

Düşük dereceli displazili BÖ'de hem AGA 2011 hem de BSG 2013 kılavuzu yıllık takip önermektedir (1,2). Çalışmalarda LGD'den HGD/EAC'ye yıllık progresyon oranı %1,1 ile %12,8 arasında geniş bir aralıkta olmuştur (7,8,37-50). Yıllık progresyon hızı dikkate alındığında LGD'li BÖ'de yıllık takipler yapılması önerilmektedir.

Yüksek dereceli displazinin EAC'ye yıllık progresyon hızını gösteren meta-analizde yıllık progresyon oranı %5,57 bulunmuştur (51).

Özofajektomi yapılmış HGD'li hastaların olduğu meta-analizde HGD nedeni ile özofajektomi yapılan hastaların patoloji preparatlarında gizli EAC eşlik etme oranı %39,9 (%0-%73) bulunmuştur (52). Yüksek progresyon hızı ve okkult invaziv kanser riski nedeni ile HGD'li BÖ tanılı hastalar vakit geçirilmeden tedavi için özelleşmiş merkezlere yönlendirilmelidir.

ÖNERİLER

- Barrett özofagusu; Özofagusta, skuamokolumnar bileşkenin (endoskopik Z çizgisi), gastroözofageal bileşke (gastrik pililerin proksimalde bittiği hat) proksimaline doğru en az 1 cm yer değiştirmesi ve bu alanda çok katlı skuamoz epitel yerine özelleşmiş intestinal epitel bulunmasıdır (Kanıt düzeyi: 5).
- Barrett özofagusunun endoskopik standardizasyonu için Prag sınıflaması kullanılmalıdır. Aşağıdaki üç anatomik bölge, endoskopi raporunda belirtilmelidir (Kanıt düzeyi: 5).
 - o Skuamokolumnar bileşke (Z çizgisi)
 - o Gastrik foldların proksimalde bittiği hat (Gastroözofageal bileşke)
 - o Diyafragmatik kıvrık
- Kısa segment ve uzun segment tanımlamaları artık kullanılmamaktadır (Kanıt düzeyi: 5).
- Barrett özofagusu ile birlikte ciddi özofajit varsa (Los Angeles sınıflaması C, D) bu hastalara proton pompa inhibitörü standart dozda günde 2 kez verilmeli ve 8 hafta sonra yeniden endoskopi yapılarak biyopsiler alınmalıdır (Kanıt düzeyi: 2b).
- Barrett özofagusu tanısında beyaz ışık endoskopi ve biyopsi alınması standart yöntemdir (Kanıt düzeyi: 2b). Biyopsiler iki cm aralıklar ile her 4 kadrandan alınmalıdır (Kanıt düzeyi: 5).
- İleri endoskopik yöntemler (Konvansiyonel Kromoendoskopi, Sanal Kromoendoskopi NBI, Magnefiye Endoskopi) hedefli biyopsiler alınabilmesi ile tanı için gereken biyopsi sayısını azaltabilir (Kanıt düzeyi: 1a, 1b).
- Barrett özofagusu tanısı konulduktan sonra izlem önerilir (Kanıt düzeyi: 3b).
- Displazisi olmayan Barrett özofagusu hastalarının endoskopi izlem aralığı, Prag M>3, erkek, beyaz ırk, ileri yaş, sigara içme hikayesi, santral obezite gibi ek risk faktörleri göz önünde bulundurularak hastaya özel karar ile 3 ila 5 yılda bir olmalıdır (Kanıt düzeyi: 5).
- Düşük dereceli displazili Barrett özofagusunda yıllık takipler yapılmalıdır (Kanıt düzeyi: 5).
- Türkiye'de Barrett özofagusu tanılı tüm hastaların izlem için uzman merkezlere yönlendirilmesi önerilir (Kanıt düzeyi: 5).
- Yüksek dereceli displazili Barrett özofagusu varlığında en geç 3 ay içinde tedavi için özelleşmiş merkezlere yönlendirilmelidir (Kanıt düzeyi: 5).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut 2014; 63: 7-42.
2. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011; 140: e18-52.
3. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 1271-4.
4. Takubo K, Aida J, Naomoto Y, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. Hum Pathol 2009; 40: 65-74.
5. Liu W, Hahn H, Odze RD, Goyal RK. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. Am J Gastroenterol 2009; 104: 816-24.
6. Hahn HP, Blount PL, Ayub K, et al. Intestinal differentiation in metaplastic, nongoblet columnar epithelium in the esophagus. Am J Surg Pathol 2009; 33: 1006-15.
7. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1049-57.
8. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. N Engl J Med 2011; 365: 1375-83.
9. Bansal A, McGregor DH, Anand O, et al. Presence or absence of intestinal metaplasia but not its urden is associated with prevalent high-grade dysplasia and cancer in Barrett's esophagus. Dis Esophagus 2014; 27: 751-6.
10. Kim JB, Shin SR, Shin WG, et al. Prevalence of minimal change lesions in patients with non-erosive reflux disease: a case-control study. Digestion 2012; 85: 288-94.
11. Dickman R, Levi Z, Vilkin A, Zvidi I, Niv Y. Predictors of specialized intestinal metaplasia in patients with an incidental irregular Z line. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22: 135-8.
12. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1447-55.
13. 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: 1392-9.
14. Hanna S, Rastogi A, Weston AP, et al. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1416-20.
15. Morris JA, Rosen JP, Golightly L. Prevalence of Barrett's Oesophagus at Diagnosis and after Therapy of LA Grade C and D Reflux Oesophagitis. Gastrointest Endosc 2005; 61: AB137.
16. Wang A, Mattek NC, Corless CL, Lieberman DA, Eisen GM. The value of traditional upper endoscopy as a diagnostic test for Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2008; 68: 859-66.

17. Eloubeidi MA, Provenzale D. Does this patient have Barrett's esophagus? The utility of predicting Barrett's esophagus at the index endoscopy *Am J Gastroenterol* 1999; 94: pp. 937-9-43.
18. Padda S, Ramirez FC. Accuracy in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus: the role of endoscopic experience *Gastrointest Endosc* 2001; 54: pp. 605-8.
19. Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT, Moayyedi P. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus *Am J Epidemiol* 2005; 162: pp. 454-60.
20. Harrison R, Perry I, Haddadin W, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1154-61.
21. Levine DS, Blount PL, Rudolph RE, Reid BJ. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1152-7.
22. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1021-8.
23. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005; 37: 929-36.
24. Hoffman A, Kiesslich R, Bender A, et al. Acetic acid-guided biopsies after magnifying endoscopy compared with random biopsies in the detection of Barrett's esophagus: a prospective randomized trial with crossover design. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 1-8.
25. Ferguson DD, DeVault KR, Krishna M, Loeb DS, Wolfsen HC, Wallace MB. Enhanced magnification-directed biopsies do not increase the detection of intestinal metaplasia in patients with GERD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1611-6.
26. Streitz JM Jr, Andrews CW Jr, Ellis FH Jr. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 383-7.
27. Peters JH, Clark GW, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 813-21.
28. van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken BW, Tytgat GN, Offerhaus GJ, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998; 43: 216-22.
29. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 122: 633-40.
30. Cooper GS, Yuan Z, Chak A, Rimm AA. Association of prediagnosis endoscopy with stage and survival in adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer* 2002; 95: 32-8.
31. Incarbone R, Bonavina L, Bassi F, Peracchia A. Impact of endoscopic surveillance of Barrett's esophagus on survival of patients with esophageal adenocarcinoma. *Chir Ital* 2002; 54: 591-6.
32. Fountoulakis A, Zafirellis KD, Dolan K, Dexter SP, Martin IG, Sue-Ling HM. Effect of surveillance of Barrett's esophagus on the clinical outcome of esophageal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 997-1003.
33. Rubenstein JH, Sonnenberg A, Davis J, McMahon L, Inadomi JM. Effect of a prior endoscopy on outcomes of esophageal adenocarcinoma among United States veterans. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 849-55.
34. Cooper SC, El-agib A, Dar S, et al. Endoscopic surveillance for Barrett's esophagus: the patients' perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 850-4.
35. Wong T, Tian J, Nagar AB. Barrett's surveillance identifies patients with early esophageal adenocarcinoma. *Am J Med* 2010; 123: 462-7.
36. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 176-86.
37. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96: 1249-56.
38. Miros M, Kerlin P, Walker N. Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut* 1991; 32: 1441-6.
39. Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D. Development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 536-41.
40. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. Incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 203-42.
41. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression of cancer in Barrett's esophagus: Baseline histology and flow cytometry identify low and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1669-76.
42. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol* 2001; 32: 379-88.
43. Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am Gastroenterol* 2003; 98: 1931-9.
44. Dulai GS, Shekelle PG, Jensen DM, et al. Dysplasia and risk of further neoplastic progression in a regional Veterans Administration Barrett's cohort. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 775-83.
45. Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 566-72.
46. Vieth M. Low grade dysplasia in Barrett's esophagus — an innocent bystander? *Contra Endosc* 2007; 39: 647-9.
47. Lim CH, Treanor D, Dixon MF, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus has a high risk of progression. *Endoscopy* 2007; 39: 581-7.
48. Schouten LJ, Steevens J, Huysentruyt CJ, et al. Total cancer incidence and overall mortality are not increased among patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 754-61.

49. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1523-30.
50. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3383-7.
51. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 394-8.
52. Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 159-64.



Barrett özofagusunda proton pompa inhibitörleri tedavisi displazi veya adenokanser gelişimini azaltır mı?

Hakan Akın, Yücel Aydın

Atıf yapmak için: Akın H, Aydın H. Does the treatment of proton pump inhibitors reduce dysplasia or adenocarcinoma development in Barrett's esophagus? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1); S31-S32.

Öz

Proton pompası inhibitörlerinin reflü semptomlarını geriletmenin yanında Barrett özofagusu tedavisindeki faydası tam olarak bilinmemektedir. Literatürdeki veriler proton pompa inhibitörleri tedavisinin Barrett segment uzunluğunda gerileme yapmadığını göstermesine karşılık displazi veya erken evre adenokanser gelişimini azaltabileceğini göstermektedir (OR: 0,46). Bu nedenle Barrett özofagusu tanılı, adenokanser riski yüksek hastalara semptomatik olmasalar dahi proton pompa inhibitör tedavisi verilmesi düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Barrett özofagusu, proton pompası inhibitörleri, adenokanser

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda proton pompa inhibitörleri (PPI) tedavisi ile Barrett segmentinde gerileme saptanmamıştır (1-3). PPI, histamin 2 reseptör antagonisti ve tedavisiz kolun karşılaştırıldığı çalışmaların derlendiği bir meta-analizde her üç kolda da Barrett segmentinde gerileme saptanmazken, PPI kolunda 2-3 yıldan daha uzun kullanımda displazi gelişimi açısından belirgin azalma görülmüştür (4). Ancak yakın dönemde yayınlanan PPI kullanan ve kullanmayanları kıyaslayan 1437 hastanın olduğu bir kohortta uzun dönem PPI kullanımı, BÖ hastalarında HGD/EAC gelişim riskini 4,5 kat kadar arttırabildiği iddia edilmiştir (5). Singh ve ark. (4) yapmış oldukları meta-analiz verilerine son yayınlanan bu kohort çalışmasını da eklediğimizde PPI tedavisinin BÖ'de displazi gelişimi üzerindeki olumlu etkisinin devam ettiği görülmektedir (OR: 0,46) (6).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ÖNERİLER

- Proton pompa inhibitör tedavisi Barrett segment uzunluğunda gerileme yapmaz (Kanıt düzeyi: 1b).
- Proton pompa inhibitörlerinin displazi veya erken evre adenokanser gelişimini azaltabileceğine dair veriler mevcuttur (OR: 0,46).
- Barrett özofagusu tanılı, adenokanser gelişimi için yüksek riskli hastalara (Prag M>3 cm, düşük dereceli displazi, obezite, sigara içme, ileri yaş) semptomatik olmasalar dahi proton pompa inhibitör tedavisi verilmesi düşünülebilir (Kanıt düzeyi: 2b).

KAYNAKLAR

1. Weinstein WM, Lieberman DA, Lewin KJ, et al. Omeprazole-induced regression of Barrett's esophagus: a 2 year, randomized, controlled double blind trial. Gastroenterology 110: A294.
2. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, et al. Endoscopic regression of Barrett's esophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. Gut 1999; 45: 489-94.

3. Caldwell MTP, Byrne PJ, Walsh TN, et al. A randomised trial on the effect of acid suppression on regression of Barrett's oesophagus. *Gastroenterology* 1996; 110: A74.
4. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014; 63: 1229-37.
5. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes AM. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 984-91.
6. Aydın Y, Akin H. Letter: proton pump inhibitor usage still seems to reduce the risk of high-grade dysplasia and/or oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 859-60.



Reflü tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinin yeri

Ülkü Dağlı¹, İsmail Hakkı Kalkan²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Atf yapmak için: Dağlı Ü, Kalkan İH. The role of lifestyle changes in gastroesophageal reflux diseases treatment. Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1); S33-S37.

ÖZ

Gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde yaşam tarzı modifikasyonu önemli yer tutmaktadır. Çeşitli gıdalarla GÖRH semptomlarının gelişimi bireysel farklılıklar göstermektedir. Diyetteki bazı maddelerin GÖRH semptomlarına neden olabileceğine dair yeterli kanıt bulunmamakla birlikte, literatürde tuz ve tuzlanmış gıdalar, çikolata ve yağlı yiyecekler, gazlı içecekler ile reflü gelişimi arasında ilişki olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Sol yan pozisyonunda yatış ve supin pozisyonunda yatak başını yükseltme, nokturnal reflü semptomlarının gelişmesini azalttığından gece reflü semptomu olanlarda yatak başı yükseltilmeli ve hasta sol yanına yatmalıdır. Sigara içilmesi, obezite (özellikle abdominal) GÖRH semptomlarını tetiklemektedir. Aşırı fiziksel aktivite, GÖRH gelişimi için önemli bir risk faktörü iken, düzenli hafif-orta düzeyde fiziksel aktivitenin reflü semptomlarını azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yaşam tarzı, modifikasyon, reflü

DİYET DEĞİŞİKLİĞİ İLE GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ SEMPTOM GELİŞİMİ, ŞİDDETİ VEYA KOMPLİKASYON GELİŞİMİNDE AZALMA GÖRÜLÜR MÜ?

Çeşitli gıda maddelerinin GÖRH semptomlarına neden olduğu veya bu semptomları arttırdığına dair genel bir görüş mevcuttur. Günlük klinik pratikte şüpheli gıdalar sıklıkla kısıtlanmaktadır. GÖRH semptomlarının sıklıkla postprandiyal dönemde ortaya çıkması da diyetin semptomların indüklenmesinde önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (1). Ancak reflüyü arttıran gıda maddelerinin hangileri olduğu konusunda literatürde gelişikili sonuçlar mevcuttur.

Nebel ve ark. (2), kızartılmış gıdaların, baharatlı gıdaların ve alkolün pirozisi en çok presipite eden gıdalar olduğunu göstermişlerse de bu çalışmada kontrol grubunun olmaması ve bu gıda ürünlerinin tüketilme miktarlarının belirtilmemiş olması soru işaretleri oluşturmaktadır. Ruhl ve ark.'ın (3) yapmış oldukları geniş popülasyonlu epidemiyolojik çalışmada eroziv özofajit ile yağdan zengin diyet ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bununla birlikte Shapiro ve ark.'ın (4) yapmış olduğu çalışmada ise yağdan zengin

gıdalarla beslenen olgularda reflü atakları daha sık gözlenmiştir. Benzer şekilde, El-Serag ve ark.'ın (5) yapmış olduğu geniş ölçekli vaka kontrol çalışmasında günlük tüketilen total yağ miktarı ile hem non-eroziv reflü hastalığı hem de eroziv özofajit ile ilişkisi dokümanite edilmiştir. Shapiro ve ark. (4) ise kolesterolden, doymuş yağ asidinden zengin beslenme ve günlük kalori tüketiminin yağ oranının yüksek olmasının reflü epizod riskini arttırdığını göstermiştir.

Zheng ve ark.'ın (6) yapmış olduğu geniş popülasyonlu epidemiyolojik çalışmada ise sebze, meyve, balık, et, pirinç, unlu gıdalar, süt, sandviç, patates, kızartılmış veya ızgara gıdalarla reflü arasında ilişki tespit edilememiştir.

Alkol kullanımı ile ilgili olarak Nilsson ve ark.'ın (7) 40.000'in üzerinde kişi ile yapmış oldukları vaka kontrol çalışmasında alkol alımı ile reflü semptomları arasında ilişki tespit edilememiştir. Bir diğer geniş popülasyonlu vaka çalışmasında ise, El-Serag ve ark. (5) günlük tüketilen total alkol miktarı ile ne eroziv ne de non-eroziv GÖRH gelişimi arasında ilişki tespit edilememişlerdir. Shapiro ve ark. (4) da çeşitli gıda maddelerinin reflü yapıcı etkisini araştırdıkları

çalışmalarında alkol kullanımının reflü epizodu riskini arttırmadığını göstermiştir (OR: 0,26, CI: 0,05-1,3).

Zheng ve ark. (6) alkol tüketiminde olduğu gibi kahve tüketimi ile reflü semptomlarının gelişimi arasında ilişki olmadığını göstermiştir. Nilsson ve ark. (7) ise günlük 7 fincandan fazla kahve içiminin dahi GÖRH semptomu gelişimi riskinde artışa neden olmadığını tespit etmişlerdir. Boekema ve ark.'ın (8) vaka-kontrol çalışmasında ise kahvenin post-prandiyal asit reflüsü zamanı veya reflü epizod sayısını arttırmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, kahvenin post-prandiyal alt özofagus sfinkteri basıncı üzerine de etki etmediği gösterilmiştir.

Tuz tüketimi ve reflü semptomları gelişimi arasında ilişki de çeşitli yayınlarda dokümanite edilmiştir. Geniş ölçekli bir popülasyon bazlı çalışmada, haftada 2 kez tuzlanmış balık veya et tüketiminin reflü semptomlarının gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (OR: 1,3, CI: 1,1-1,5). Aynı çalışmada, ayrıca yemeklere ekstra tuz eklenmesinin de reflü semptom gelişim riskini arttırdığı dokümanite edilmiştir (7).

Diyette lif tüketiminin arttırılmasının reflü ilişkili özofagus adenokanser riskini azalttığı öne sürülmektedir (9). Ayrıca liften zengin diyetin reflü gelişimi için önemli bir koruyucu faktör olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Nilsson ve ark.'ın (7) popülasyon bazlı çalışmasında diyetinde %4'ten fazla lif tüketen olgularda reflü gelişim riskinde azalma gözlenmiştir ve bu riskin tüketilen lif miktarı arttıkça daha da azaldığı gözlenmiştir.

Çikolatanın alt özofagus sfinkteri bazal basıncını azalttığına dair eski tarihli bir çalışma bulunmaktadır. Murphy ve ark.'ın (10) 1988 tarihli çalışmasında çikolata tüketimi sonrası intraözofageal pH monitörizasyonu ile artmış özofageal asit reflüsü konfirme edilmiştir. Sistematik literatür taramamız sonucu bu çalışma sonrası çikolata ve reflü ilişkisini araştıran herhangi bir klinik çalışmaya rastlanmamıştır. Çikolata dışında gazlı içeceklerin de reflü semptomlarına yol açabileceğine dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Fass ve ark. (11) çalışmalarında multivariate analiz sonucunda gazlı içecek tüketiminin noktörsal reflü semptomlarını arttırdığını gözlemlemişlerdir.

Gastroözofageal semptom gelişimi için gıdaların tüketilme hızı da ayrı bir risk faktörüdür (12). Wildi ve ark.'ın (13) çalışmasında, belli miktardaki bir öğünü 5 dakikada tüketen olgularla 30 dakikada tüketen olgularda, post-prandial 2 saatin üzerinde bir periyotta gözlenen ortanca reflü sayısı hızlı yemek yiyen grupta daha yüksek tespit edilmiştir (14 vs. 10, p=0,02).

ÖNERİLER

- Çalışmalarda çeşitli gıdaların reflüyü tetikleyebileceğini doğrulayacak yeterli kanıt yoktur (EL2b).
- Tuz ve tuzlanmış gıdalar, çikolata ve yağlı yiyecekler, gazlı içecekler ile reflü gelişimi arasında ilişki olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (Kanıt düzeyi: 2b).
- Düşük volümlü, sık ve yavaş yemek yeme önerilmelidir (*Kanıt düzeyi: 3b, Kanıt düzeyi: 5).

- Lifli gıda tüketimi önerilmelidir (Kanıt düzeyi: 2b).
- Çeşitli gıdalarla GÖRH semptomlarının gelişimi bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle bir bireyde reflü için risk faktörü olabilecek gıdaların diyetten çıkarılması durumunda reflü semptomlarında düzelme olup olmadığını gösteren geniş ölçekli randomize çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır (Kanıt düzeyi: 5).

GEREKLİ POSTÜR DEĞİŞİKLİKLERİ YAPILDIĞINDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ SEMPTOM GELİŞİMİ, ŞİDDETİ VEYA KOMPLİKASYON GELİŞİMİNDE AZALMA GÖRÜLÜR MÜ?

Yatış pozisyonlarının GÖRH semptomlarının gelişimini etkileyebileceğine dair çeşitli veriler bulunmaktadır. Asit reflüsünün geceleri daha hasarlandırıcı olmasıyla ilgili olarak; yerçekiminin reflü olan asidik ve non-asidik mide içeriklerinin klirensi üzerine olan etkisi ve geceleri sırt üstü pozisyonda uzanmanın reflü olan sıvıların özofagusta daha proksimale ilerlemesi ve daha uzun burada durmaları sorumlu tutulmaktadır (14). Ayrıca sağ yan tarafa yatışın reflüyü arttırıcı etkisi çeşitli yayınlarda gösterilmiştir. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, sağ yan pozisyonda artmış geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonlarının bu durumdan sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Yine sol lateral pozisyonda uzanmanın gastroözofageal bileşkenin mide asidi seviyesinin üzerine çıkmasını sağladığı bilinmektedir (15).

Khoury ve ark.'ın (16) spontan uyku pozisyonu ile noktörsal reflü epizodu arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, reflü sıklığı yüz üstü ve sol lateral pozisyonda uyuyanlarda, sağ lateral ve sırt üstü uyuyanlarda daha az tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca asit klirensinin de yüz üstü ve sol lateral pozisyonda daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Yirmi dört saatlik pHmetri ölçümü ile semptomatik GÖRH'ü olduğu bilinen 15 olgunun incelendiği bir çalışmada, reflü epizod sayısının ve total asit maruziyet süresinin sağ lateral pozisyonda yatanlarda sol lateral pozisyonda yatanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17). Katz ve ark.'ın (18) çalışmasında da total reflü zamanı (231 dakika vs. 117 dakika, p<0,05) ve asit klirens süresi (0,77 dakika vs. 0,29 dakika, p<0,001) sağ lateral pozisyonda uyuyanlarda sol lateral pozisyonda uyuyanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Yatak başını yükseltmenin, noktörsal reflü semptomları olan olgularda etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 6 gün boyunca yatak başının 20 cm'lik bir blokla 20 cm yükseltildiği 24 olguda, 6 gün sonunda, supin pozisyonda saptanan reflü zamanı, asit klirens süresi ve 5 dakikadan uzun süren reflü miktarlarında anlamlı azalma tespit edilmiştir (19). Johnston ve DeMeester (20) çalışmasında ise yatak başı yükseltilecek uyuyan olgularda asit klirens zamanında %67'lik bir düzelme gözlenmiştir (p<0,025).

ÖNERİLER

- Sırtüstü pozisyon ve sağ yan pozisyonunda yatış durumunda, noktörsal reflü semptomlarında artış gözlenmektedir (Kanıt düzeyi: 3b).
- Sol yan pozisyonunda yatış ve supin pozisyonunda yatak başını yükseltme, noktörsal reflü semptomlarının gelişmesini azaltmaktadır (Kanıt düzeyi: 3b).
- Gece reflü semptomu olanlarda yatak başı yükseltilmeli ve hasta sol yanına yatmalıdır (Kanıt düzeyi: 3b).

SİĞARANIN BIRAKILMASI DURUMUNDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ SEMPTOM GELİŞİMİ, ŞİDDETİ VEYA KOMPLİKASYON GELİŞİMİNDE AZALMA GÖRÜLÜR MÜ?

Sigara içiminin GÖRH patogeneğinde agreve edici rolü olduğunu düşündüren yayınlar bulunmakla birlikte bu etkinin mekanizması henüz net aydınlatılamamıştır. Farklı çalışmalarda sigara içimi sırasında alt özofageal sfinkter basıncında ani azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda sigara kesildikten 5-8 dakika sonra alt özofagus sfinkter basıncının tamamen normale döndüğü tespit edilmiştir (21,22).

Sigara içimi ile GÖRH arasında ilişki olduğu birçok geniş ölçekli klinik çalışma ile ortaya konmuştur. Nilsson ve ark. (7), geniş ölçekli popülasyon bazlı çalışmalarında, günde 6 veya daha fazla sigara içilmesinin GÖRH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca günlük içilen sigara miktarındaki artışın risk artışı ile doğru orantılı olduğu da ortaya konmuştur. Zheng ve ark. (6) da monozygot ikizlerle ilgili yaptıkları yaşam tarzı faktörleri ve GÖRH ilişkisini araştırdıkları 25.000'in üzerinde katılımcılı çalışmada, GÖRH gelişimi için aktif sigara içicisi kadınlarda %37, erkeklerde ise %53 risk artışı tespit edilmiştir ve bu risk artışının doz bağımlı olduğu da dokümanite edilmiştir. Popülasyon bazlı başka bir çalışmada ise, sigara içimi hem GÖRH gelişimi için risk faktörü olarak tespit edilmiş, hem de GÖRH'ü olanlarda daha ciddi semptom gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (23). Watanabe ve ark. (24) da 4000'in üzerinde katılımcı ile yaptıkları popülasyon bazlı çalışmada, aktif sigara içiciliğinin GÖRH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (OR: 1,35, CI: 1,01-1,82). Schindlbeck ve ark. (25) sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha fazla reflü epizodu tespit etmişler ancak ne sigara içme öyküsü olmanın ne de aktif sigara içicisi olmanın özofageal asit maruziyet süresi üzerine etkisi olmadığını saptamışlardır.

ÖNERİLER

- Sigara içilmesi miktara bağımlı olarak GÖRH semptomlarının gelişimi için bir risk faktörüdür (Kanıt düzeyi: 2b).

KİLO VERİLMESİ DURUMUNDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ SEMPTOM GELİŞİMİ, ŞİDDETİ VEYA KOMPLİKASYON GELİŞİMİNDE AZALMA GÖRÜLÜR MÜ?

Obezite ile GÖRH gelişimi arasındaki birçok deneysel ve klinik

çalışmada dokümanite edilmiştir. Obezitenin GÖRH'ü tetiklemesinde, obez olgulardaki artmış intraabdominal basınç, bozulmuş gastrik boşalma, azalmış alt özofageal sfinkter basıncı, artmış geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonu sorumlu tutulmaktadır (26,27).

Hampel ve ark.'ın (28) GÖRH ve komplikasyonları için risk faktörlerini inceledikleri meta-analizde, obezite ile ilgili 8 çalışmanın analizi sonucunda fazla kilolu (Vücut kitle indeksi (VKİ): 25-30 kg/m²) olgularda GÖRH gelişimi için OR değeri 1,43 (1,158-1,734), obez (VKİ>30 kg/m²) olgularda ise 1,94 (1,468-2,566) şeklinde hesaplanmıştır. Obezite ve eroziv özofajit ilişkisinin araştırıldığı başka bir meta analizde ise fazla kiloluluk (OR: 1,60, CI: 1,35-1,88) ve obezitenin (OR: 2,05, CI: 1,65-2,55) eroziv özofajit gelişimi için anlamlı risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (29).

Obezite dışında abdominal viseral adipoz doku hacminin de GÖRH gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koyan yayınlar bulunmaktadır. Nam ve ark. (30), toplam 5329 olgunun incelendiği çalışmada çok değişkenli analizler sonucunda viseral adipoz doku hacmi 500-999 cm³ olan olgularda eroziv özofajit gelişimi için 1,97 kat (CI: 1,34-2,90) risk artışı tespit etmişlerdir. Viseral adipoz dokusu ≥1500 cm³ olan olgularda ise bu risk 2,94 kata (CI: 1,87-4,62) çıkmıştır. Lee ve ark. (31) da yapmış oldukları çoklu değişken analizleri sonucunda, eroziv özofajit için obezitenin 2,12 (p=0,04), bel/kalça oranının 0,9'un üzerinde olmasının 2,11 (p=0,04) ve viseral yağ doku alanının 137,35 m²'den fazla olmasının ise 3,23 kat (p=0,003) risk artışına neden olduğunu göstermişlerdir.

Kilo vermenin GÖRH semptomlarında düzelmeye neden olduğu 2 ayrı çalışmada gösterilmiştir. Sakaguchi ve ark.'ın (32) çalışmasında kilo alımı son 2 ayda 2 kilo almak, kilo verilmesi ise son 2 ayda 2 kilo vermek şeklinde tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre, 2 ayın sonunda kilo alımı olanlarda kilo değişikliği olmayan veya kilo verenlere göre daha yüksek GÖRH prevalansı saptanmıştır (p<0,005). Yakın zamanlı başka bir çalışmada ise, 332 olgu kilo verme programına alınmış ve 6. ayın sonunda %97 olguda kilo kaybı (ortalama 13 kilo) tespit edilmiştir. Bu olgularda, başlangıca göre GÖRH prevalansında azalma ((%15 vs. %37; p<0,01), ortalama GÖRH semptom skorunda anlamlı düzelmeye (1,8 vs. 5,5; p<0,01), %65 olguda GÖRH semptomlarında tam rezölüsyon, %16 olguda ise parsiyel rezölüsyon gözlenmiştir (33).

ÖNERİLER

- Obezite, abdominal obezite ve artmış vücut yağ doku sunun GÖRH gelişimi için önemli risk faktörleri olduğuna dair veriler mevcuttur (Kanıt düzeyi: 2a).
- Obezite GÖRH için önemli bir risk faktörüdür ve GÖRH'ü olgularda kilo verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi: 2a).

DÜZENLİ FİZİKSEL AKTİVİTE GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ SEMPTOM GELİŞİMİ, ŞİDDETİ VEYA KOMPLİKASYON GELİŞİMİNDE AZALMA SAĞLAR MI?

Fiziksel aktivitenin GÖRH ile ilişkisine dair, fiziksel aktivitenin yoğunluğu ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Aşırı egzersiz-

zin reflüyü indükleyebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmişken, orta veya hafif şiddetli egzersizle GÖRH semptomlarında artış olmadığı hatta hafif rutin fiziksel aktivitenin reflü semptomlarını önlediğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (7,22,34,35).

Clark ve ark. (34) koşma, bisiklet sürme, ağırlık kaldırma gibi egzersizlerle GÖRH arasında ilişki tespit etmiştir. Bu çalışmadan sonra yayınlanmış farklı vaka-kontrol, popülasyon bazlı veya randomize kontrollü çalışmalarda da yoğun egzersiz ile GÖRH semptom gelişiminin ilişkili olabileceği belirtilmiştir (6,36,37). Aşırı fiziksel aktivitenin geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonlarında artışa neden olarak reflü semptomlarında artışa neden olduğu öne sürülmüştür (37). Zheng ve ark.'ın (6) monozygot ikiz çalışmasında ise iş sırasında yapılan yoğun fiziksel aktivite daha sık GÖRH semptomlarına neden olmuşken, istirahat zamanı yapılan daha az yoğun fiziksel aktivite ile reflü semptomlarında azalma gözlenmiştir. Bu farklılığın sebebinin işte yapılan fiziksel aktivitenin postprandiyal bir egzersiz olması ile ilişkili olabileceği otörler tarafından vurgulanmıştır. Aynı çalışmada ayrıca, hafif düzeyde, iş dışı zamanda yapılan fiziksel aktivitenin, fiziksel aktivite yapılmamasına göre GÖRH semptomlarında belirgin azalma yaptığı da gösterilmiştir. Nilsson ve ark.'ın (7) geniş popülasyonlu çalışmasında da haftada 1 veya daha fazla 30 dakikadan uzun süren fiziksel aktivitenin GÖRH riskinde anlamlı risk azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Nilsson ve ark. (7) haftada en az 1 kez yapılan 30 dakikalık egzersizin anti-reflü bariyerin bir komponenti olan crural diyafragmanın güçlenmesine neden olarak GÖRH semptomlarını azalttığını öne sürmüşlerdir. Nocon ve ark. (23) ise haftada 2'den fazla fiziksel aktivite yapılmasının orta veya ciddi GÖRH semptom prevalansında belirgin azalmaya (OR: 0,75, CI: 0,60-0,93) sağladığını göstermişlerdir.

ÖNERİLER

- Aşırı fiziksel aktivite, GÖRH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (Kanıt düzeyi: 2a)
- Düzenli hafif-orta düzeyde fiziksel aktivitesi olan bireylerde reflü semptomları daha az görülmektedir. (Kanıt düzeyi: 2b)

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
- Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 953-6.
- Ruhl CE, Everhart JE. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I Epidemiologic Followup Study. *First National Health and Nutrition Examination Survey. Ann Epidemiol* 1999; 9: 424-35.
- Shapiro M, Green C, Bautista JM, et al. Assessment of dietary nutrients that influence perception of intra-oesophageal acid reflux events in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 93-101.
- El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut* 2005; 54: 11-7.
- Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. Life-style factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology* 2007; 132: 87-95.
- Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53: 1730-5.
- Boekema PJ, Samsom M, Smout AJ. Effect of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease and healthy controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1271-6.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
- Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 633-6.
- Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* 2005; 127: 1658-66.
- Bor S, Bayrakci B, Erdogan A, Yildirim E, Vardar R. The influence of the speed of food intake on multichannel impedance in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 346-50.
- Wildi SM, Tutuian R, Castell DO. The influence of rapid food intake on postprandial reflux: studies in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1645-51.
- Kjellén G, Tibbling L. Influence of body position, dry and water swallows, smoking, and alcohol on esophageal acid clearing. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 283-8.
- Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2692-7.
- Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, Mohiuddin MA, Castell DO. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2069-73.
- Kapur KC, Trudgill NJ, Riley SA. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in the lateral decubitus positions. *Neurogastroenterol Motil* 1998; 10: 517-22.
- Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 280-3.
- Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1078-82.
- Johnson LF, DeMeester TR. Evaluation of elevation of the head of the bed, bethanechol, and antacid form tablets on gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 673-80.
- Dennish GW, Castell DO. Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter. *N Engl J Med* 1971; 284: 1136-7.
- Stanciu C, Bennett JR. Smoking and gastro-oesophageal reflux. *Br Med J* 1972; 3: 793-5.
- Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux -- a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 169-74.
- Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal re-

- flux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 807-11.
25. Schindlbeck NE, Heinrich C, Dendorfer A, Pace F, Müller-Lissner SA. Influence of smoking and esophageal intubation on esophageal pH-metry. *Gastroenterology* 1987; 92: 1994-7.
26. Barak N, Ehrenpreis ED, Harrison JR, Sitrin MD. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. *Obes Rev* 2002; 3: 9-15.
27. Maddox A, Horowitz M, Wishart J, Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 593-8.
28. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199-211.
29. Cai N, Ji GZ, Fan ZN, et al. Association between body mass index and erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2545-53.
30. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Park BJ, Kim HB, Nam BH. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology* 2010; 139: 1902-1911.e2.
31. Lee HL, Eun CS, Lee OY, et al. Association between erosive esophagitis and visceral fat accumulation quantified by abdominal CT scan. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 240-3.
32. Sakaguchi M, Oka H, Hashimoto T, et al. Obesity as a risk factor for GERD in Japan. *J Gastroenterol* 2008; 43: 57-62.
33. Singh M, Lee J, Gupta N, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 284-90.
34. Clark CS, Kraus BB, Sinclair J, Castell DO. Gastroesophageal reflux induced by exercise in healthy volunteers. *JAMA* 1989; 261: 3599-601.
35. Jóźków P, Waśko-Czopnik D, Dunajska K, Medraś M, Paradowski L. The relationship between gastroesophageal reflux disease and the level of physical activity. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 465-70.
36. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K, et al. Gastric fullness, physical activity, and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1251-6.
37. Revicki DA, Wood M, Wiklund I, Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res* 1998; 7: 75-83.



Gastroözofageal reflü hastalığı gelişmesi açısından risk faktörü olan ilaçlar nelerdir?

Zeynel Mungan¹, Binnur Pınarbaşı Şimşek²

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atf yapmak için: Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1): S38-S43.

Öz

Birçok toplumda sık görülen gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)'nin yapısal faktörler, beslenme alışkanlıkları ve kullanılan ilaçlar ile de ilişkili olması söz konusu olabilir. Kullanılan ilaçlar GÖRH'nin ortaya çıkmasına yol açabileceği gibi, mevcut reflü semptomlarını da arttırabilirler. Doğrudan mukozal hasar yaparak, alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncını düşürerek ya da özofagogastrik motiliteyi etkileyerek GÖRH'e katkıda bulunabilirler. Bu yazıda "Türkiye GÖRH Uzlaşısı Grubu" çalışmaları kapsamında araştırılan GÖRH ile ilaçlar arasındaki ilişki sonuçları bildirilmektedir. Resim 1'de özetlenen ilaç gruplarından yeterli veri elde edilenler için "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] AND "anti-inflammatory agents, non-steroidal"[MeSH Terms], "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] AND "acetylsalicylic acid"[MeSH Terms], "gastroesophageal reflux"[All Fields] AND "estrogenic agents"[All Fields], "gastroesophageal reflux"[All Fields] AND "progesterons"[All Fields], "gastroesophageal reflux"[All Fields] AND "hormone replacement therapy"[All Fields], "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] AND "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields], "calcium channel blockers"[MeSH Terms] AND "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms], "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] AND "nitrates"[MeSH Terms], "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] AND "antidepressive agents"[MeSH Terms], "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] AND "benzodiazepines"[MeSH Terms] AND "hipnotics"[MeSH Terms], "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] AND "cholinergic antagonists"[MeSH Terms], "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] AND "theophylline"[MeSH Terms], "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] AND "anti-asthmatic agents"[MeSH Terms] anahtar kelimeleri kullanılarak İngilizce sistematik literatür taraması yapılmış, çalışmalar analiz edilmiş ve sonuçları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, asetilsalisilik asit, oral kontraseptif ilaçlar, hormon replasman tedavisi, difosfanatlar, kalsiyum kanal blokerleri nitratlar, antidepresan ilaçlar, kolinerjik antagonistler, anti-astmatik ilaçlar

Bazı ilaç grupları değişik nedenlerle kullanımları sırasında gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)'na sebep olabildiği gibi, mevcut GÖRH semptom ve bulgularında artışa da sebep olabilmektedir. İlaçların reflüye yol açma mekanizmaları; alt özofagus sfinkter basıncında azalma, mide boşalımında yavaşlama ya da direkt olarak özofageal mukozada hasar veya inflamasyon gelişimi yoluyla açıklanabilir (Resim 1). Bu çalışmada GÖRH gelişiminde risk faktörü olduğu düşünülen ilaç grupları araştırılmış ve sonuçlar Tablo 1'de özet olarak sunulmuştur.

NONSTEROİDAL ANTİ-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

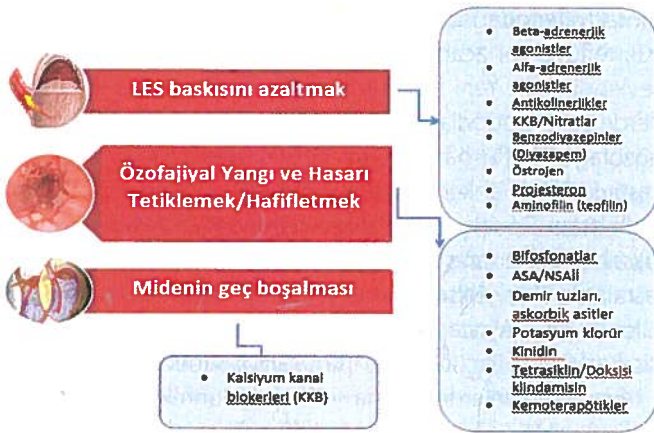
Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) siklooksijenaz enzim (COX) inhibisyonu yaparak ve gastrik asit

sekresyonunu arttırarak, direkt ve indirekt yolla sindirim sisteminde mukozal hasar oluşumuna yol açmaktadırlar (1). Alt özofagus sfinkter basıncını düşürmekte ve mide boşalımını geciktirmektedirler (2). Benzer biçimde reflü semptomlarını kötüleştirmekte olup, NSAİİ kullanan reflü hastalarına proton pompası inhibitörü (PPI) verildiğinde gastrointestinal tolerans daha iyi olmaktadır (3). Gastroözofageal semptom sıklık prevalansı düzenli olarak NSAİİ ve ASA kullananlarda, hiç kullanmayanlardan 1.7 kat daha fazla saptanmıştır (4). Geçmiş yıllarda yapılan vaka kontrollü iki çalışmada GÖRH olgularında NSAİİ kullanımı ile semptom şiddetinde herhangi bir değişiklik saptanmadığı bildirilmiş iken, ardışık endoskopi taraması olarak dizayn edilen daha çok sayıda olguyu

Tablo 1. İlaçlar ve GÖRH

İlaç	GÖRH'e etkisi	Kanıt değeri
NSAİD (+ASA)*	Arttırıyor	2b, 3b
Östrojen	Arttırıyor	2b
Oral kontraseptif	Arttırmıyor	2b
Bifosfonat	Veri yok	
Kalsiyum kanal blokerleri	Arttırıyor	2b
Nitrat	Arttırıyor	1b,3b
TCA	Arttırıyor	3b
SSRI	Arttırmıyor	2b
Benzodiyazepinler	Arttırıyor	2b
Antikolinergikler	Arttırıyor	1b
Teofilin	Arttırıyor	1b
Albuterol	Arttırıyor	1b

*Naproxen hariç. GÖRH: gastroözofageal reflü hastalığı; NSAİ: nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç; ASA: asetilsalisilik asit; TCA: trisiklik antidepresan; SSRI: selektif serotonin geri alım inhibitörü



Resim 1. İlaçlar ve GÖRH

kapsayan bir başka çalışmada NSAİ kullanımının GÖRH için risk faktörü olduğu (OR: 2,0, %95 CI 1,3-3,0) ve toplum tabanlı başka bir anket çalışmasında GÖRH gelişimini yaklaşık 4 kat (OR: 4,23, %95 CI 1,66-10,74) arttırdığı gösterilmiştir (5-8). Kotzan ve ark. (9) NSAİ reçetelenen hastalarda GÖRH sıklığını araştırmak amacıyla yaptıkları retrospektif longitudinal çalışmada NSAİ reçetelenen 63902 hasta ile kullanmayan 99183 kontrol karşılaştırılmış; NSAİ kullanımının artan yaşla birlikte GÖRH insidansını arttırdığı, bu artış trendinin 55 yaşına kadar belirgin olduğu, mutlak GÖRH gelişimi için relatif riskin 2,11 olduğu saptanmıştır. Sağlıklı erişkinlerden oluşan az sayıda olguyu içeren randomize kontrollü çift kör bir özofageal manometri çalışmasında Naproksen kullanımı ile plasebo karşılaştırılmış ve Naproksen kullanımının sağlıklı bireylerde reflüyü indüklediği, motilite parametrelerinde değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (10). Fransa'da yapılan ve 6823 katılımcıdan geri bildirim alınabilen bir gözlem çalışmasında reflü semptomları NSAİ kullananlarda istatistiksel olarak daha fazla (%27'ye karşı %19, p<0,001) olup;

NSAİ kullanan ve kullanmayan gruplar GÖRH semptomu gelişimi açısından karşılaştırıldığında, kullanan grupta daha fazla olduğu (OR: 1,61, %95 CI 1,42-1,80) belirlenmiştir. Çalışmada son 3 ay içinde NSAİ kullanmış olmanın GÖRH semptomu gelişme riskini 1,6 kat (OR: 1,6, %95 CI 1,36-1,98) arttırdığı saptanmıştır (11). Ruigomez ve ark. (12) 7159 GÖRH olgusu ve 10000 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında ise, NSAİ kullanımının GÖRH gelişme riskini halen kullanımda 1,5 (OR: 1,5, 1,3-1,7) kat ve geçmişte kullanmış olmanın 1,6 (OR: 1,6, %95 CI 1,5-1,7) kat arttırdığı belirlenmiştir (13). Bir başka çok merkezli retrospektif 2251 GÖRH olgusunu içeren, kontrol grubu olmayan çalışmada 15-30 günlük NSAİ kullanımının (tek başına ve ASA ile birlikte) GÖRH semptomları üzerindeki etkisi araştırılmış; çalışmaya alınan olguların %68'inde pirozis gelişmiş ve NSAİ kullanımının akut dönemde de istatistiksel olarak anlamlı biçimde reflü semptomlarının arttığı (p<0,0001) gözlenmiştir.

Asetilsalisilik Asit

Asetilsalisilik asit (ASA) kullanımı, gastroduodenal mukozada hem sistemik hem de topikal hasara yol açabilir (14). İki vaka-kontrol çalışmasında, ASA kullanımı ile reflü semptom gelişimi arasında bir ilişki gözlenmez iken, düşük doz aspirin kullanan hastaları içeren randomize kontrollü bir çalışmada, 12 haftalık ASA tedavisi sonrası kontrolde eroziv özofajit gelişiminin arttığı ve ek olarak famotidin kullananlarda daha az oranda özofajit geliştiği (%4,4 vs. %19, p<0,0001) gözlemlenmiştir (5,6,15). Ruigomez ve ark. (12) yukarıda da bahsedilen vaka kontrol çalışmasında ASA kullanımının GÖRH riskini arttırmadığı (OR: 1,1, %95 CI 0,9-1,3) belirlenmiştir. Öte yandan Ruszniewski ve ark. (11) gözlemsel çalışmasında 3 aylık süre boyunca günlük ASA kullananlarda reflü semptom prevalansı %25 iken, günlük ASA almayanlarda %18 (p<0,05, OR: 1,5, %95 CI 1,05-2,15) bulunmuştur. İspanya'da 2500 kişinin aranarak valide edilmiş bir reflü anketinin kullanılmasıyla yapılan, GÖRH semptom prevalans, şiddet ve seyrine ilişkin faktörlerin araştırıldığı çalışmada; ASA'nın haftada 1-5 tablet alımının reflü semptomlarını hafif arttırdığı (p<0,05), haftada 6-9 tablet alımda ise reflü semptom şiddetinin arttığı gösterilmiştir (16). Retrospektif çok merkezli diğer bir çalışmada ASA kullanımına bağlı pirozis gelişmesi, diğer NSAİ ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az (OR: 1,44, %95 CI 1,01-2,04) iken, ASA + NSAİ kombine kullanımda riskin arttığı belirlenmiştir (13).

Hormon Replasman Tedavisi ve Oral Kontraseptif İlaçlar

Hormon replasman tedavisi (HRT) ve oral kontraseptif (OKS) ilaçlar; alt özofagus sfinkterinde gevşeme sağlayan majör transmitter olan nitrik oksit sentezini arttırmaktadırlar (17). Toplam 40 merkezin katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada postmenopozal histerektomili 10739 kadından 5310'una konjuge östrojen vs. 5429'una plasebo ve histerektomisiz 16608 kadından 8506'sına konjuge östrojen + medroksiprogesteron vs. 8102'sine plasebo verilerek bir yıl sonra GÖRH semptom sıklık ve progresyonu açısından değerlendirilmişlerdir (18). Konjuge östrojen kolunda plaseboyla karşılaştırıldığında, 1. yılda yeni, orta ve şiddetli semptomatik GÖRH gelişme insidansı, hafif yüksek;

%4,2 vs. %3,1 (OR: 1,35, %95 CI 0,99-1,85) bulunmuştur. Başlangıçta GÖR semptomu olan kadınlar konjuge östrojen tedavisi ve plasebo alımı bakımından karşılaştırıldığında; östrojen tedavisinin var olan semptomların şiddetini etkilemediği gösterilmiştir. Konjuge östrojen + medroksiprogesteron vs. plasebo karşılaştırıldığında; semptomatik GÖR insidansında (her ikisi için de %2,4) ve var olan GÖR semptomlarının şiddet ve sıklığında artış olmadığı gözlenmiştir (18). Bir başka retrospektif kohort çalışmasında HRT alan (n=22101) ve almayan (n=29081) kadınlarda GÖRH veya PPI kullanımı için relatif risk araştırılmış; multipl regresyon analizi yapıldığında, östrojen monoterapisi ile GÖRH riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR: 1,49, %95 CI 1,18-1,89, p<0,001). Buna karşın kombine HRT veya progesteron monoterapilerinde herhangi bir risk artışı görülmemiştir. Benzer şekilde PPI kullanımı da östrojen monoterapisi alanlarda anlamlı olarak daha fazla (OR: 1,46, p=0,001) bulunmuştur (19). İkiz kadınlarda yapılan popülasyon tabanlı, çok uluslu bir vaka kontrol çalışmasında; 4365 reflü semptomu olan ikiz vaka grubu ile 17321 reflü semptomu olmayan ikiz grup reflü semptom riski bakımından karşılaştırılmıştır (17). Östrojenli postmenopozal HRT alan kadınlarda kullanmayanlara göre reflü semptom riski daha yüksek (OR: 1,32, %95 CI 1,18-1,47), sadece progesteronlu HRT alan kadınlarda, HRT almayanlara göre reflü semptom riski %48 artmış (OR: 1,48, %95 CI 1,06-2,06) iken, kombine HRT kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre reflü semptom riskinde artış saptanmamıştır (OR: 0,99, %95 CI 0,87-1,13). HRT alan tüm gruplarda ikizler arasında fark saptanmamıştır. Oral kontraseptif ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar karşılaştırıldığında ise, reflü semptom riskinde artışın olmadığı (OR: 1,07, %95 CI 0,93-1,23) görülmüştür. Bu grupta monozygotik ikizlerde OKS kullananlarda reflü semptom riski kullanmayanlardan hafif yüksek (OR: 1,33, %95 CI 0,91-1,96) bulunmuştur (17). Prospektif bir kohort çalışmasında 51637 postmenopozal kadın değerlendirilmiş, HRT uygulanmasının reflü semptom riski ve semptom sıklığı üzerine etkisi (HRT alan ve almayanlar karşılaştırılarak) araştırılmıştır (20). Östrojen monoterapisi içeren HRT alanlarda OR: 1,66 (%95 CI 1,54-1,79), kombine HRT alanlarda OR: 1,41 (%95 CI 1,29-1,54) saptanmıştır. Reflü semptom sıklığının da HRT alanlarda almayan gruba göre arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca östrojen dozu ve kullanım süresi arttıkça reflü semptom riskinin arttığı ve östrojenli HRT kesildikten sonraki ilk 2 yıldan başlayarak zamanla riskin istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı belirlenmiştir (20).

Bisfosfanat

Bisfosfanat klinik çalışmalarında gastrointestinal yan etkiler plaseboya benzer saptanmakla birlikte, gerçek hayatta yaklaşık 3 hastadan birinde yan etkiler meydana gelmektedir (21). Olguların %60'ından fazlasında regürjitasyon ve pirozis gelişmektedir. Özofagus motilite bozukluğu olan hastalarda oral bisfosfanatların kullanımı kontrendikedir. Haftalık preparatlardan ayda bir kullanılan forma geçince, gastrointestinal yan etkiler 6 ayda gerileyebilmektedir. Alendronat kullanan 812 kadın hastayı içeren retrospektif veri tabanı analizinde; hiperasiditeyle ilişkili hastalık saptanma oranı her 100 kişi yılı için alendronat kullananlarda

28,5 iken, kullanmayanlarda 17,6 olarak bildirilmiştir. Başka bir deyişle, alendronat tedavisine başlamadan önce asitle ilişkili hastalık öyküsü bulunan kadınlar dışlanarak; alendronat alan ve almayanlar asitle ilişkili hastalık gelişme riski bakımından karşılaştırılmış ve OR: 1,6 (%95 CI 1,2-2,7) bulunmuştur. Hasta yaşının 70 ve üzerinde olması ve beraberinde NSAİ kullanımı riski arttırmaktadır (21). Ancak sınırlı sayıdaki bu klinik gözlemler ve retrospektif çalışmalar, bifosfanatların tek başına kullanımının GÖRH gelişimine yol açacağı ya da mevcut GÖRH semptomlarını kötüleştireceğine dair sonuç çıkarmak için yeterli değildir. Perkins ve ark. (22) 15 GÖRH olgusu ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 15 kontrol olgusunu karşılaştırdıkları çalışmada film kaplı risedronatın özofageal transit süresini plaseboya göre değiştirmedikleri gösterilmiştir.

Nitratlar ve Kalsiyum Kanal Blokerleri

Nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri (KKB); doza bağımlı olarak AÖS basıncını düşürürler; özofageal klirensi bozarlar. Özofageal kontraksiyonların amplitüdünü azaltırlar. Kalsiyum kanal blokeri kullanımı yeni GÖRH gelişimi için de risk faktörüdür; GÖRH olmayan Japon popülasyonunda 6 yıllık takip sonrasında yeni GÖRH gelişme oranı %16,5 bulunmuş ve KKB kullanımının da risk faktörlerinden biri olduğu saptanmıştır (23). Genel olarak KKB, reflüye yol açabilir ve/veya mevcut reflü semptomlarını alevlendirebilir. Yeni bir KKB olan Felodipin'in GÖRH olan kişilerde reflü epizodlarını arttırmadığı gösterilmiştir (24). Gastroözofageal reflü hastalığı üzerine kardiyak ilaçların etkisinin araştırıldığı bir anket çalışmasında, ardışık başvuran 201 kardiyak hasta F-Scale GERD anketi ile değerlendirilmiş ve skoru yükselten ilaçlar araştırılmıştır. Kalsiyum kanal blokeri kullanan hastalarda skor yüksek (OR: 3,19, %95 CI 1,01-10,11, p<0,049) bulunmuştur. Ayrıca F-Scale skoru KKB tedavisi alan ve mide asit baskılayıcı ilaç kullanan hastalarda, sadece asit baskılayıcı tedavi verilenlerden daha yüksek bulunmuştur (25). Non-kardiyak göğüs ağrısı nedeniyle KKB kullanan ve 130'unda KKB tedavisi öncesi gastrointestinal semptom (pirozis) bulunan toplam 371 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada hastaların %45,4'ünde semptom alevlenmesi ve 241'inde (%35,3) yeni reflü semptomu gelişimi saptanmıştır. Semptom alevlenmesi en sık amlodipin ve en az oranda diltiazemle meydana gelirken, yeni semptom gelişmesi en sık verapamille ve en az diltiazem ile meydana gelmiştir. Regresyon analizi yapıldığında; KKB tedavisinden sonra reflü semptom artışı; dihidropidin grubu KKB alanlarda non-DHP grubuna göre 2.7 kat daha yüksek OR: 2,7 (%95 CI 1,24-5,73, p=0,012) saptanmıştır (26). Ruigomez ve ark. (12) vaka-kontrol çalışmasında nitrat kullanımının GÖRH gelişme riskini arttırdığı (OR: 1,5, %95 CI 1,1-2,0) gösterilmiştir. Isosorbid dinitratın 12 sağlıklı erişkin erkekte 2x20 ve 2x40 mg/gün dozlarında verildiği çift kör plasebo kontrollü çalışmada, AÖS basıncında plaseboya göre daha fazla düşüş sağladığı (p<0,025) gösterilmiştir (27).

Antidepresan İlaçlar

Antidepresan ilaçlar ve özellikle trisiklik antidepresan (TCA) kullanımının GÖRH gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Trisiklik

antidepresanlar antikolinergik etkili olup, AÖS basıncını düşürürler. Martin-Merino ve ark. (28) yaptığı vaka-kontrol çalışmasında TCA ile tedavi edilenlerde GÖRH riski, TCA almayanlardan daha fazla (tüm faktörler düzeltilindiğinde de istatistiksel anlamlı olarak fazla) olup, TCA kullanım süresi arttıkça GÖR riski arttı; (3 ay ve daha kısa süreli kullanımda OR: 1,48 (%95 CI 1,07-2,06) iken, >3 aylık kullanımda OR: 2,06 (%95 CI 1,43-2,97)) gösterilmiştir. Ayrıca TCA ilaçlardan özellikle Amitriptilin kullanımında bu etki belirgindir. Amitriptilin kullananlar ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında, kullanan grupta GÖRH riski %71 daha fazla (OR: 1,71, %95 CI 1,22-2,40) olup, risk artışı 3 aydan uzun süre ile amitriptilin kullananlarda daha belirgin bulunmuştur (OR: 2,19, %95 CI 1,32-3,64). Buna karşın Dothiepin (OR: 1,4) ve Lofepramin (OR: 1,39) kullanımında bu risk daha azdır. Trisiklik antidepresan kullanımı ile reflü özofajit riskini araştırılan bir toplum tabanlı vaka-kontrol çalışmasında Klomipramin kullanımının GÖRH riskini 4,8 kat arttırdığı (OR: 4,82, %95 CI 2,08-11,14), diğer TCA'ların kullanımında herhangi bir risk artışı olmadığı gösterilmiştir (29). SSRI ve SNRI (seçici serotonin ve noradrenalin geri alım blokerleri) grubu antidepresan kullanımında GÖRH için risk artışı saptanmamıştır (28). Sitalopram ve plasebonun karşılaştırıldığı 10 sağlıklı erişkinde yapılan manometri çalışmasında, sitalopramın bazal özofageal parametreler üzerinde bir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (30).

Benzodiazepinler ve Hipnotik İlaçlar

Bu ilaçların AÖS basıncını düşürerek reflü gelişimine yol açabilecekleri düşünülmektedir. Rushnak ve ark. (31) AÖS basıncı monitörize edilerek İV saline karşılık Diazepam'ın 5 ve 10 mg'lık dozlarının etkisini araştırdıkları 25 hastalık çift kör kontrollü çalışmada, 5 mg'lık dozun AÖS basıncında %18,9 ve 10 mg'lık dozun da %37,8'lik oranda doza bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bir başka randomize kontrollü çalışmada 10 sağlıklı gönüllüye bir yeni kuşak benzodiazepin olan Alprazolam 3x0.25 mg/gün dozunda plasebo ile karşılaştırmalı olarak uygulanmış; 24 saatlik pHmetri ve manometride alt ve üst özofagus sfinkter basıncı ve motiliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Alprazolam, olguların 1/3'ünde nokturnal asit reflüsüne yol açmış, bu durum da ilacın merkezi sinir sistemi üzerindeki depressif etkisine bağlanmıştır (32).

Antikolinergik İlaçlar

Antikolinergik ilaçlar bazal AÖS basıncını azaltmaktadırlar. Ayrıca gastrik asit sekresyonunu azaltmakla birlikte, mide boşalım zamanını uzatmaktadırlar. Tükürük üretimini azalttıkları için, özofageal asit rezidüsünün kimyasal nötralizasyonu gecikmekte ve asit klirens zamanı uzamaktadır. Bu gerekçelerle GÖRH'e yol açabilecekleri düşünülmektedir. Literatürde bu konunun araştırıldığı 3 adet randomize kontrollü çalışma saptanmıştır. Ciccaglione ve ark. (33) 10 sağlıklı erişkin ve 10 GÖRH olgusunda bir antikolinergik ajan olan hyosin N-butil bromid (HNB) (3x10 mg/gün, oral) ile plaseboyu 48 saatlik pHmetrik analiz yaparak karşılaştırmışlardır. HNB'nin asidik özofageal reflü sayısını hem sağlıklı kişiler hem de GÖRH'de arttırdığı (reflü epizod sayısı ve pH<4 olan zaman yüzdesinde artış) gösterilmiştir. Koerselman

ve ark. (34) 15 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları randomize kontrollü 16 saatlik pHmetri ve manometri çalışmasında, oral antikolinergik ajan olan disiklominin (Dicyclomine 4x20 mg/gün vs. plasebo) supin pozisyonunda ve ilk 2 saatte pH<4 zaman yüzdesini arttırdığı (2,6 vs. 0,5, p<0,04), klirens zamanını uzattığı (0,9 vs. 0,3, p<0,05) saptanmıştır. Atropin ile yapılan bir başka randomize kontrollü çalışmada 11'i eroziv özofajitli olan toplam 15 GÖRH değerlendirilmiştir. Olgulara 15 ug/kg İV bolusu ve ardından 4 ug/kg/saat Atropin vs. plasebo infüzyonu uygulanarak 60 dakikalık özofageal pHmetri ve manometri kaydı yapılmıştır. Atropin ortalama bazal AÖS basıncını 7,1 mmHg'dan 2,9 mmHg'ya düşürmüştü (p<0,01), AÖS basıncının 2 mmHg ve daha düşük olma süresini %40'dan %69'a yükseltmiştir (p<0,05). Atropin infüzyonu sırasında meydana gelen toplam 42 reflü atağının %95'inde temel mekanizmanın bazal AÖB basınç yokluğu olduğu ve intravenöz atropinin geçici alt özofagus sfinkter gevşemesini inhibe ettiği gösterilmiştir (35).

Antiastringent ilaçlar ve özellikle de metilksantinlerin astımlı hastalarda ve normal sağlıklı gönüllülerde reflü gelişmesine yol açtığı bilinmektedir (36,37). Aminofilinler, gastrik asit sekresyonunu arttırmakta ve AÖS basıncını düşürmektedirler. Teofilinin normal erişkinlerde GÖR üzerine etkisini araştıran randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada tek doz oral tedavi dozunda teofilin ile plasebo (bazal, 1,5, 4 ve 8. saatlerde pHmetri ve manometri yapılarak) karşılaştırılmıştır. Teofilinin plaseboya göre tüm olgularda AÖS basıncını düşürerek (%100 vs. %22) GÖR indüklediği, plaseboya göre reflü sıklığını arttırdığı (%73 vs. %11) ve olguların %61,5'inde yeni reflüye yol açtığı gösterilmiştir (37). Hubert ve ark. (38) randomize çift kör, çapraz karşılaştırmalı çalışmasında ise 16 astımlı hasta (hiç biri oral steroid veya antikolinergik ilaç almıyor ve tümü inhale β_2 agonistle stabilize) ardışık birer hafta teofilin ve plasebo verilerek hastaneye çağırılmıştır. Yapılan pHmetrik analizde total reflü süresi ve >5 dk süren reflü sayısında farklılık olmazken, teofilin kolunda plaseboya göre reflü atak sayısının daha fazla olduğu (16,7 $\pm$ 3,1 vs. 10,7 $\pm$ 1,4, p=0,051) gösterilmiştir (39). Teofilinin mevcut GÖRH'ü alevlendirebileceği bilinmektedir. Orta-ciddi astım bronşialesi ve GÖR semptomları bulunan 25 hastanın teofilinli ve teofilinsiz olarak tedavi edilip karşılaştırıldığı bir çalışmada teofilinin gündüz ve gece reflü süresini (p<0,05) ve total reflü semptom sayısını (p<0,01) arttırdığı gösterilmiştir. İnhalasyon β_2 agonistler ile teofilinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada obstrüktif akciğer hastalığı ve GÖRH olan 9 erkek hasta karşılaştırılmış; total reflü süresi teofilin grubunda albuterole göre daha uzun (%16,1 vs. %9,7, p<0,05) bulunmuştur. Benzer biçimde pH<4 total zaman dilimi (T vs. A için %16,1 vs. %9,7 - albuterol kolunda GÖR %40 azalmış), 5 dk süren reflü atağı sayısı (T vs. A için 9,6 vs 5,1, p<0,03) da teofilin grubunda daha uzun saptanmıştır (40). İnhalasyon albuterolün özofageal motilite üzerine etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü prospektif çift-kör çalışmada, toplam 6 astımlı hastaya bir hafta arayla albuterol ve plasebo verilerek manometri yapılmıştır. Albuterolün doza bağımlı olarak AÖS basıncını düşürdüğü gösterilmiş; bu durumun da reflüye bağlı astım ataklarını indükleyebileceği düşünülmüştür (41).

ÖNERİLER

- Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı GÖRH semptom gelişimini arttırmaktadır. Asetilsalisilik asit (ASA) kullanımı GÖRH gelişiminde hafif risk artışına yol açabilir iken, kombine kullanımda (NSAİİ + ASA) GÖRH riski artmaktadır (Kanıt düzeyi: 2b, 3b).
- Yalnızca östrojen içeren hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı GÖRH gelişimi riskini arttırmaktadır. Kombine (östrojen + progesteron) HRT preparatları ve oral kontraseptif (OKS) tedavi ajanlarının kullanımı ise GÖRH gelişimi açısından belirgin bir risk artışına yol açmamaktadır (Kanıt düzeyi: 2b).
- Sınırlı veriler ışığında, tek başına bisfosfanat kullanımı GÖRH semptomu gelişme riskinde herhangi bir artışa yol açmadığı söylenebilir (Kanıt düzeyi: 3b).
- Kalsiyum kanal blokleri (KKB) kullanımı GÖRH'e yol açabilmekte ve mevcut reflü semptomlarını da arttırmaktadır. İlaç subgrupları açısından bakıldığında; reflü gelişme riski dihidropridin grubu KKB'de non-dihidropiridin grubu KKB'ye göre daha fazladır. Bu nedenle KKB kullanımı gerekli olan GÖRH tanısı almış hastalarda, reflü gelişme riski en düşük olan Diltiazem tercih edilebilir (Kanıt düzeyi: 2b).
- Nitratlar, alt özofagus sfinkter basıncı (AÖSB)'ni düşürerek reflü gelişme riskini arttırabilirler (Kanıt düzeyi: 1b, 3b).
- Trisiklik antidepresan ilaçların (özellikle Amitriptilin ve Klomipramin) kullanımı GÖRH gelişimi için risk oluşturmaktadır. Buna karşın, seçici seratonin ve noradrenalin geri alım blokerleri (SSRI ve SNRI)'nin kullanımı risk artışına yol açmamaktadır (Kanıt düzeyi: 3b, 2b).
- Hipnotik ve benzodiazepin grubu ilaçların GÖRH semptom gelişme riskini arttırdığına ilişkin veriler yetersizdir (Kanıt düzeyi: 2b).
- Antikolinerjik ilaç kullanımı GÖRH'de reflü atak sayısını arttırabilir (Kanıt düzeyi: 1b).
- Antiastmatik ilaçlardan Teofilin; AÖSB'yi azaltarak reflüyü indükleyebilmekte, astımlı hastalarda reflü atak sayısını arttırmakta ve mevcut reflü semptomlarını alevlendirebilmektedir. Albuterol kullanımı ise, Teofiline göre daha az oranda reflü atağına yol açmaktadır (Kanıt düzeyi: 1b).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. McCarthy DM. Prevention and treatment of gastrointestinal symptoms and complications due to NSAIDs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 755-73.
2. Kulkarni SG, Parikh SS, Shankhpal PD, et al. Gastric emptying of solids in long-term NSAID users: correlation with endoscopic findings and *Helicobacter pylori* status. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 382-6.

3. Duh MS, Gosselin A, Luo R, Lohoues H, Lewis BE, Crawley JA. Impact of compliance with proton pump inhibitors on NSAID treatment. *Am J Manag Care* 2009; 15: 681-8.
4. Pandeya N, Green AC, Whiteman DC; Australian Cancer Study. Prevalence and determinants of frequent gastroesophageal reflux symptoms in the Australian community. *Dis Esophagus* 2012; 25: 573-83.
5. Ryan P, Hetzel DJ, Shearman DJ, McMichael AJ. Risk factors for ulcerative reflux oesophagitis: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 306-12.
6. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Budiman-Mak E, Sontag SJ. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1095-9.
7. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Färkkilä M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000; 61: 6-13.
8. Nasser-Moghaddam S, Mofid A, Ghotbi MH, et al. Epidemiological study of gastro-oesophageal reflux disease: reflux in spouse as a risk factor. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 144-53.
9. Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001; 18: 1367-72.
10. Scheiman JM, Patel PM, Henson EK, Nostrant TT. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 754-7.
11. Ruszniewski P, Soufflet C, Barthélémy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1134-9.
12. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751-60.
13. Martín-de-Argila C, Martínez-Jiménez P. Epidemiological study on the incidence of gastroesophageal reflux disease symptoms in patients in acute treatment with NSAIDs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 27-33.
14. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
15. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 119-25.
16. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 95-105.
17. Nordenstedt H, Zheng Z, Cameron AJ, Ye W, Pedersen NL, Lagergren J. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. *Gastroenterology* 2008; 134: 921-8.
18. Zheng Z, Margolis KL, Liu S, Tinker LF, Ye W; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen with and without progestin and obesity on symptomatic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 2008; 135: 72-81.
19. Close H, Mason JM, Wilson D, Hungin AP. Hormone replacement therapy is associated with gastro-oesophageal reflux disease: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 56.

20. Jacobson BC, Moy B, Colditz GA, Fuchs CS. Postmenopausal hormone use and symptoms of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1798-804.
21. Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care* 1998; 4: 1377-82.
22. Perkins AC, Wilson CG, Frier M, et al. Oesophageal transit, disintegration and gastric emptying of a film-coated risedronate placebo tablet in gastro-oesophageal reflux disease and normal control subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 115-21.
23. Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M, Nagano M, Okamoto T, Tanaka M. High incidence of newly-developed gastroesophageal reflux disease in the Japanese community: a 6-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 393-7.
24. Wu JH, Chang CS, Chen GH, Poon SK, Ko CW. Felodipine does not increase the reflux episodes in patients with gastroesophageal reflux disease. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1328-31.
25. Nakaji G, Fujihara M, Fukata M, et al. Influence of common cardiac drugs on gastroesophageal reflux disease: multicenter questionnaire survey. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 555-62.
26. Hughes J, Lockhart J, Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 83-9.
27. Stacher G, Schneider C, Steinringer H, Holzäpfel A, Gaupmann G, Stacher-Janotta G. Effects of 3-days' intake of a sustained-release preparation of the nitric oxide donor, isosorbide dinitrate, on oesophageal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 967-71.
28. Martín-Merino E, Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S. Depression and treatment with antidepressants are associated with the development of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1132-40.
29. van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Schoof L, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Tricyclic antidepressants and the risk of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1870-7.
30. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 365-70.
31. Rushnak MJ, Leevy CM. Effect of diazepam on the lower esophageal sphincter. A double-blind controlled study. *Am J Gastroenterol* 1980; 73: 127-30.
32. Singh S, Bailey RT, Stein HJ, DeMeester TR, Richter JE. Effect of alprazolam (Xanax) on esophageal motility and acid reflux. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 483-8.
33. Ciccaglione AF, Grossi L, Cappello G, et al. Effect of hyoscine N-butylbromide on gastroesophageal reflux in normal subjects and patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2306-11.
34. Koerselman J, Pursnani KG, Peghini P, et al. Different effects of an oral anticholinergic drug on gastroesophageal reflux in upright and supine position in normal, ambulant subjects: a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 925-30.
35. Lidums I, Checklin H, Mittal RK, Holloway RH. Effect of atropine on gastro-oesophageal reflux and transient lower oesophageal sphincter relaxations in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1998; 43: 12-6.
36. Allen CJ, Newhouse MT. Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 645-7.
37. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, et al. Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in normal adults. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 407-11.
38. Hubert D, Gaudric M, Guerre J, Lockhart A, Marsac J. Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1168-74.
39. Ekström T, Tibbling L. Influence of theophylline on gastro-oesophageal reflux and asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 353-6.
40. Ruzkowski CJ, Sanowski RA, Austin J, Rohwedder JJ, Waring JP. The effects of inhaled albuterol and oral theophylline on gastroesophageal reflux in patients with gastroesophageal reflux disease and obstructive lung disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 783-5.
41. Lacy BE, Mathis C, DesBiens J, Liu MC. The effects of nebulized albuterol on esophageal function in asthmatic patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2627-33.



Gastroözofageal reflü hastalığının gelişmesi açısından risk faktörü oluşturan hastalıklar nelerdir?

Filiz Akyüz¹, Özlem Mutluay Soyer²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Tekirdağ Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Tekirdağ, İstanbul

Atf yapmak için: Akyüz F, Mutluay Soyer Ö. Which diseases are risk factors for developing gastroesophageal reflux disease? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1): S44-S47.

Öz

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) patofizyolojisi net olmamakla birlikte, multifaktörel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Normal gastrointestinal kanal anatomisinde değişikliklere yol açabilen bazı müdahalelerin ve alt özofagus sfinkter, özofageal klirens ve mide motilitesini (gastrik boşalma) etkileyen hastalıkların GÖRH gelişimine bir zemin oluşturabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, GÖRH'ün çeşitli ekstra özofageal semptomlara ve komplikasyonlara neden olabileceği yaygın olarak bilinmektedir. Bu çalışmada, GÖRH ile sarkoidoz, amiloidoz, hipotiroidizm, romatoid artrit, mikst bağ dokusu hastalıkları, Sjögren sendromu, sistemik skleroz, diabetes mellitus, kolesistektomi, sleeve gastrektomi (tüp mide), uyku apnesi sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ve astım arasındaki olası ilişkinin saptanması amacıyla yapılan literatür taraması sonuçları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, GÖRH patogenezi, sarkoidoz, amiloidoz, hipotiroidizm, romatoid artrit, mikst bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, sistemik skleroz, diabetes mellitus, kolesistektomi, sleeve gastrektomi, uyku apnesi sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) çeşitli ekstra özofageal semptomlar ve komplikasyonlar ile birlikte ortaya çıktığı bilinmektedir. Tersine, özofagus motilitesini etkileyen bazı hastalıklar ve üst gastrointestinal kanal anatomisini değiştiren bazı yaklaşımlar GÖRH'e neden olabilir. Bu bölümde, GÖRH ile sıklıkla adı geçen belli hastalıklar ve durumlar kısaca tartışılacaktır.

Sistemik Skleroz

Sistemik sklerozlu hastaların %70-90'ında özofagus motilitesi bozulmuştur (1-3). Histolojik muayenede sıklıkla, distal özofagusun üçte ikisinde motor aktivite anormalliklerine yol açan fibrozis ve düz kas atrofi saptanır (4). Motilite çalışmaları bu bölgede peristaltik kontraksiyon amplitüdünün azaldığını veya peristaltik kontraksiyon olmadığını göstermiştir (5-7). Anormal peristaltizm ve azalmış alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncı asit klirensini azaltır ve asidin mukoza ile temasını uzatır (8). Sonuç olarak, sklerodermalı hastalarda GÖRH gelişir. Farklı metodlar kullanılan birçok kesitsel çalışmada, GÖRH prevalansı %70'e varan oranlarda rapor edilmiştir (9-15).

Diabetes Mellitus

Ayrıca, diabetes mellitusta GÖRH eğilimi gösteren bazı faktörler belirlenmiştir. Bunlar arasında,

- Diyabetik nöropati ile ilişkili azalmış tükürük salgısı,
- Gecikmiş gastrik boşalma,
- Özofagus/mide ile ilgili motor/otonomik nöropatinin düşük motor aktivitesinden kaynaklanan düşük asit klirensi,
- Özofagusun duyu sinir hasarı ile ilişkili artmış duysal eşikler,
- Nöropati ile ilgili kısa süreli AÖS gevşemesinin sıklığında artışın yol açtığı asit regürjitasyonu,
- Azalmış AÖS basıncı, ve hiperglisemiden kaynaklanan peristaltik dalga iletim hızı sayılabilir (16). Nishida ve ark. (17) yaptığı kesitsel bir çalışmada, diyabetli hastalarda GÖRH prevalansı %25,3 olarak bulunmuşken, kontrol grubunda bu oran %9,5 olarak bildirilmiştir (p=0,02). Wang ve ark. (18) tarafından kontrol grubu olmadan yapılan bir çalışmada GÖRH prevalansı %40,7 olarak tespit edilmiştir.

Diyabetli çoğu hastada yüksek VKİ de reflüye yol açabilir. Göktürk ve ark. (19) tarafından empedans tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada, asit reflünün diyabetiklerde kontrollerden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Alt-grup analizinde kontrollerle obez olmayan diyabetli hastalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, kontrol ve obez diyabetik hasta grubu arasında bir fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Yazarlar diyabetli hastalarda obezitenin reflüye katkısını vurgulamışlardır. Ayrıca, uzun süredir diyabeti olan hastalarda nöropati varlığı GÖRH gelişimine yol açabilir.

Kolesistektomi

Safra kesesinin rezervuar fonksiyonu kolesistektomi sonrasında yok olmaktadır ve safra akımı sürekli hale gelmektedir (20,21). Gastrointestinal hormonlar seviyesinde kalitatif değişiklikler ortaya çıkabilir (22,23). Sonuç olarak, kalitatif safra içeriğinde değişimler ve daha sık geçici AÖS gevşemesi oluşabilir (24). Ayrıca kolesistektomi sonrası biliyer semptomların düzelmesi ile bu hastaların yüksek yağlı diyet ve kilo alımına bağlı olarak da reflü semptomlarının kötüleşebileceği düşünülmektedir. Üst gastrointestinal kanal motilitesindeki değişimler ve duodenal adezyonlardan dolayı mide boşaltımında gecikme de GÖRH'e katkı sağlayabilir (25). Bu verilere dayanan sınırlı sayıdaki çalışmada, kolesistektomi sonrası reflü gelişiminde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Uyanıkoğlu ve ark. (26) empedans yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmalarında, cerrahi sonrası reflüde artış saptamışlar ve cerrahi öncesine göre pH değerinin <4 olduğu zaman diliminin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu sonuç kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Bir diğer çalışmada, Lin ve ark. (27) herni ameliyatı ve kolesistektomi geçiren hastaları karşılaştırmışlardır. Reflü semptom skorundaki azalma hastalarda %35 oranında bulunurken, kontrollerde %39 oranında gözlenmiştir ($p=0,11$).

Sleeve Gastrektomi

Sleeve gastrektomi olan hastalarda GÖRH artışına neden olabilecek mekanizmalar şunları içermektedir: hipotansif AÖS, His açısında düzleşme, gastrik kompliance azalma, gastrik boşaltmada gecikme, düşük plazma girelin düzeyleri, gastrik sleeve (tüp mide) anatomisi ve hiyatus hernisi (28-33). Himpens ve ark. (34) tarafından yapılan bir kohort çalışmada, cerrahi sonrası altı yılda GÖRH gelişme oranı %23,6 olarak bildirilmiştir. Literatürde, ameliyat sonrası en yüksek reflü oranı %31 olarak Tai ve ark. (35) tarafından bildirilmiştir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Reflü ve solunum sistemi hastalıkları hakkındaki literatürde çeşitli sonuçlar bildirilmektedir. Uyku süresince tekrarlayan havayolu oklüzyonu negatif intratorasik basınca yol açabilir. Mide içeriğinin aspirasyonu hastaların reflüye yatkınlığını artırabilir. Shepherd ve ark. (36) araştırmasında, uyku apnesi sendromunda reflü prevalansı hastalarda %33,8 oranında, kontrollerde %26,6 oranında bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı zamanda, reflünün çeşitli mekanizmalardan dolayı uyku apnesi sendromunu tetiklediğini ortaya koyan bazı veriler de bulunmaktadır. Reflü havayolu reaktivitesini doğrudan geliştirebilir ya da dolaylı olarak

vazovagal refleks ile bronkokonstriksiyona yol açabilir. Emilsson ve ark. (37) tarafından yürütülen, GÖRH'de uyku apnesi sendromu semptomlarının araştırıldığı bir çalışmada, haftada 1 gecedan fazla sayıda tekrarlayan apne prevalansı GÖRH hastalarında %10,2 ve kontrollerde %5,2 olarak bulunmuştur ($p=0,02$). GÖRH'de uyku apnesi sendromu eğilimini araştırılan diğer çalışmalarda, uyku apnesi sendromundaki değişimler bir proton pompa inhibitörü kullanarak incelenmiştir. Ermis ve ark. (38) tarafından gerçekleştirilen kesitsel bir empedans çalışmasında, tedavi öncesi apne-hipopne indeksi (AHI) 32.2 iken, tedavi sonrası AHI 18.4 olarak bulunmuştur ($p=0,01$). Borlotti ve ark. (39) tarafından yapılan çift-kör plasebo kontrollü çalışmada, haftalık apne atakları insidansının başlangıç değerleri ve plasebo grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (altı haftada %73 oranında azalma).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hiperinflasyon esnasındaki fonksiyonel diyafragmatik değişiklikler de, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'lı hastalarda reflü gelişimine neden olabilir. Yaş, obezite, sigara, solunum ilaçlarının kullanılması ve havayolu obstrüksiyonunun derecesi predispozisyona yol açan potansiyel faktörlerdir (40,41). Bronşiyal obstrüksiyonun AÖS üzerindeki etkisi, KOAH'da reflü gelişimi için diğer bir risk faktörüdür (42). García Rodríguez ve ark. (43) prospektif kohort çalışmasında, KOAH'da GÖRH için bir risk artışı bulunmuştur [RR: 1,46 (CI, 1,19-1,78)]. GÖRH'de KOAH açısından herhangi bir risk bulunmamıştır [RR:1,17 (CI, 0,91-1,49)].

Astım

Astım, GÖRH ile ilişkisi en çok araştırılmış ve nispeten daha net bilgiler elde edilmiş olan bir hastalıktır. Reflünün bir sonucu olarak astımın gelişmesinden sorumlu olabilecek iki mekanizma vardır. Bunlar:

- Reflü içeriğine doğrudan maruziyetin bir sonucu olarak ortaya çıkan pulmoner ağaç hasarı (reflü teorisi).
- Vagal stimülasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkan bronkokonstrüksiyon (refleks teorisi) (44).

Buna ek olarak, öksürük ve artmış solunum çabası astımlı hastalarda reflüyü alevlendirebilir (45). Yapılan bir meta-analizde, astım prevalansı GÖRH'li hastalarda %4,6 ve kontrollerde %3,9 oranında bulunurken, GÖRH semptom prevalansı astımlı hastalarda %59,2 ve kontrollerde %38,1 oranında saptanmıştır. Odds ratio astımda GÖRH için 5,45 iken, bu oran GÖRH'de astım için 2,26 olarak bulunmuştur (46).

Sonuç olarak, GÖRH çeşitli hastalıklar ve koşullarla etkileşime girer ve özellikle solunum sistemi hastalıkları olan hastalarda çift taraflı bir ilişki vardır. Bu kompleks durumun açıklanması amacıyla, iyi dizayn edilmiş prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖNERİLER

- Sarkoidoz, amiloidoz, hipotiroidizm, romatoid artrit, mikst bağ dokusu hastalığı ve Sjögren sendromu hakkında yetersiz veri bulunmaktadır.

- Sistemik skleroz gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) için bir risk faktörüdür Kanıt düzeyi: 2b).
- Diabetes mellitus hastalarında reflü insidansı artmaktadır (Kanıt düzeyi: 3b). Bu hastalarda yüksek vücut kitlesi indeksi (VKI) ve nöropati bulunması, GÖRH gelişimi için risk faktörleri olarak düşünülebilir (Kanıt düzeyi: 5).
- Kolesistektomi sonrasında GÖRH gelişimine dair veri literatürde sınırlıdır ve GÖRH sıklığında anlamlı bir artış yoktur (Kanıt düzeyi: 3b).
- Literatürde veriler değişken olabilirler ve sleeve gastrektomi, reflü semptomlarını kötüleştirerek yeni reflü semptomlarına neden olabilir (Kanıt düzeyi: 2a).
- Uyku apnesi sendromu ile reflü hastalığı arasında iki yönlü bir ilişki vardır (Kanıt düzeyi: 2b, 3b). Ayrıca, yüksek VKI değeri de uyku apnesi sendromu olan hastalarda reflü açısından risk faktörüdür (Kanıt düzeyi: 5).
- GÖRH kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) yaygındır (Kanıt düzeyi: 1b). Aynı zamanda obezite ve sigara da KOAH'da reflü artışına neden olabilir (Kanıt düzeyi: 5). Ancak, KOAH'ın GÖRH için primer bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıt sayısı yetersizdir (Kanıt düzeyi: 5). Reflü varlığı KOAH'ı alevlendirebilir (Kanıt düzeyi: 5).
- Astim ile reflü arasında güçlü bir ilişki vardır (Kanıt düzeyi: 1a).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ntoumazioz SK, Voulgari PV, Potsis K, Koutis S, Tsifetakin N, Assimakopoulos DA. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 173-81.
2. Roman S, Hot A, Fabien N, et al. Esophageal dysmotility associated with systemic sclerosis: a high-resolution manometry study. *Dis Esophagus* 2011; 24: 299-304.
3. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 241-9.
4. Marie I, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Levesque H. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1593-601.
5. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 769-75.
6. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V, et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2252-9.
7. Weston S, Thumshirn M, Wiste J, Camilleri M. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1085-9.
8. Calderaro DC, De Carvalho MA, Moretzsohn LD. Esophageal manometry in 28 systemic sclerosis Brazilian patients: findings and correlations. *Dis Esophagus* 2009; 22: 700-4.
9. Liu X, Li M, Xu D, et al. Prevalence and clinical importance of gastroesophageal reflux in Chinese patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 60-6.
10. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal involvement in scleroderma: clinical, endoscopic, and manometric features. *ISRN Rheumatol* 2011; 2011: 325826.
11. Vardar R, Vardar E, Bor S. Is the prevalence of intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction different in patients with progressive systemic sclerosis. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21: 251-6.
12. Weston S, Thumshirn M, Wiste J, Camilleri M. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1085-9.
13. Kaye SA, Siraj QH, Agnew J, Hilson A, Black CM. Detection of early asymptomatic esophageal dysfunction in systemic sclerosis using a new scintigraphic grading method. *J Rheumatol* 1996; 23: 297-301.
14. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 29-39.
15. Stentoft P, Hendel L, Aggestrup S. Esophageal manometry and pH-probe monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in patients with progressive systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 499-504.
16. Horikawa A, Ishii-Nozawa R, Ohguro M, et al. Prevalence of GORD (gastro-oesophageal reflux disease) in Type 2 diabetes and a comparison of clinical profiles between diabetic patients with and without GORD. *Diabet Med* 2009; 26: 228-33.
17. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: Analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 258-65.
18. Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 709-12.
19. Göktürk S, Akyüz F, Arıcı S, et al. Is Diabetes Mellitus a risk factor for Gastroesophageal Reflux? *Gastroenterology* 2014; 146: 1099.
20. van der Linden J Jr, Kempf V, van der Linden W. Bile flow before and after cholecystectomy: study with 99mTc-HIDA. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 461-4.
21. Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J. Bile acid output and the interdigestive migrating motor complex in normals and in cholecystectomy patients. *Gastroenterology* 1980; 79: 678-81.
22. Rayford PL, Konturek SJ, Thompson JC. Effect of duodenal fat on plasma levels of gastrin and secretin and on gastric acid responses to gastric and intestinal meals in dogs. *Gastroenterology* 1978; 75: 773-7.
23. Peters MN, Feldman M, Walsh JH, Richardson CT. Effect of gastric alkalization on serum gastrin concentrations in humans. *Gastroenterology* 1983; 85: 35-9.
24. Walsh TN, Russell RC. Cholecystectomy and gallbladder conservation. *Br J Surg* 1992; 79: 4-5.
25. Perdakis G, Wilson P, Hinder R, et al. Altered antroduodenal motility after cholecystectomy. *Am J Surg* 1994; 168: 609-14.
26. Uyanikoglu A, Akyuz F, Ermis F, et al. Does Cholecystectomy Increase the Esophageal Alkaline Reflux? Evaluation by Impedance-pH Technique. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 187-93.
27. Lin OS, Kozarek RA, Arai A, et al. The Association between Cholecystectomy and Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Prospective Controlled Study. *Ann Surg* 2010; 251: 40-5.
28. Braghetto I, Lanzarini E, Korn O, Valladares H, Molina JC, Henriquez A. Manometric changes of the lower esophageal sphincter after sleeve gastrectomy in obese patients. *Obes Surg* 2010; 20: 357-62.
29. Himpens J, Dapri G, Cadière GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg* 2006; 16: 1450-6.
30. Yehoshua RT, Eidelman LA, Stein M, et al. Laparoscopic Sleeve gastrectomy—volume and pressure assessment. *Obes Surg* 2008; 18: 1083-8.

31. Nahata M, Muto S, Oridate N, et al. Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: 42-53.
32. Lazoura O, Zacharoulis D, Triantafyllidis G, et al. Symptoms of gastroesophageal reflux following laparoscopic sleeve gastrectomy are related to the final shape of the sleeve as depicted by radiology. *Obes Surg* 2011; 21: 295-9.
33. Baumann T, Grueneberger J, Pache G, et al. Three dimensional stomach analysis with computed tomography after laparoscopic sleeve gastrectomy: sleeve dilation and thoracic migration. *Surg Endosc* 2011; 25: 2323-9.
34. Himpe J, Dobbelaire J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg* 2010; 252: 319-24.
35. Tai CM, Huang CK, Lee YC, Chang CY, Lee CT, Lin JT. Increase in gastroesophageal reflux disease symptoms and erosive esophagitis 1 year after laparoscopic sleeve gastrectomy among obese adults. *Surg Endosc* 2013; 27: 1260-6.
36. Shepherd KL, James AL, Musk AW, Hunter ML, Hillman DR, Eastwood PR. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 2011; 20: 241-9.
37. Emilsson OI, Janson C, Benediksdóttir B, Júlíusson S, Gíslason T. Nocturnal gastroesophageal reflux, lung function and symptoms of obstructive sleep apnea: Results from an epidemiological survey. Effect of Proton Pump Inhibitor (PPI) Treatment in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respir Med* 2012; 106: 459-66.
38. Ermis F, Akyuz F, Arici S, et al. Effect of proton pump inhibitor (PPI) treatment in obstructive sleep apnea syndrome: an Esophageal Impedance-pHmetry Study. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1566-73.
39. Borlotti M, Gentilini L, Morselli C, Giovannini M. Obstructive sleep apnea is improved by a prolonged treatment of gastroesophageal reflux with omeprazole. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 78-81.
40. Liang BM, Feng YL. Association of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2012; 190: 277-82.
41. Rogha M, Behraves B, Pourmoghaddas Z. Association of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 253-6.
42. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. Reflux Disease, Gastrointestinal Ulcer or Weight Loss in Patients with COPD. *COPD* 2010; 7: 172-8.
43. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Martín-Merino E, Johansson S, Wallander MA. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest* 2008; 134: 1223-30.
44. Castell DO, Schnatz PF. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Reflux or reflex? *Chest* 1995; 108: 1186-7.
45. Field SK. Asthma and gastroesophageal reflux: another piece in the puzzle? *Chest* 2002; 121: 1024-7.
46. BD Havemann, CA Henderson, HB El-Serag. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic Review. *Gut* 2007; 56: 1654-64.



Gastroözofageal reflü hastalığında ilaç tedavisi

Serhat Bor¹, İsmail Hakkı Kalkan²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Atf yapmak için: Bor S, Kalkan İH. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease. Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1); S48-S52.

Öz

Gastroözofageal reflü hastalığının medikal tedavisinde proton pompa inhibitörleri (PPI) başlangıç ve idame tedavisi için en etkili ilaç grubudur. Özofajit evresi arttıkça PPI'ye endoskopik yanıt düzeyinde de artış gözlenmektedir. Ciddi özofajiti (Los Angeles (LA) Evre C-D) olan olgularda başlangıç tedavisinde günde 2 defa standart dozda PPI verilmesinin tek doz PPI'ye göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Non-eroziv reflü hastalığı veya hafif özofajiti olan olgularda (LA Evre A-B), idame tedavide gereğinde, aralıklı, düşük doz-devamlı tedavilerden herhangi biri seçilebilirken, ciddi özofajiti (LA Evre C-D) olan olgularda idame tedavide standart dozda PPI'nin sürekli olarak kullanılması tercih edilmelidir. Uzun süreli PPI kullanımı olanlarda ilacın doz azaltılarak kesilmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: Tedavi, reflü, remisyon, gereğinde, tedavi kesme

GÖRH İÇİN MEVCUT İLAÇ TEDAVİSİ REJİMİ GRUPLARI NELERDİR?

Literatürde gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)'nin tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu standart dozda proton pompa inhibitörü kullanımı ile ilgilidir (1). Standart doz proton pompa inhibitörü dozları ile kastedilen ise; Esomeprazol için 40 mg/gün, Lansoprazol için 30 mg/gün, Omeprazol için 20 mg/gün, Pantoprazol için 40 mg/gün ve Rabeprazol içinse 20 mg/gün'dür. İdame doz PPI, standart dozda kullanılan PPIlerin yarı dozda kullanılması, yüksek doz PPI kullanımı ise PPI'lerin çift dozda kullanılması şeklinde tanımlanmaktadır. Standart doz PPI dışında literatürde;

- Çift doz PPI
- Gereğinde (On-demand) PPI
- H2 reseptör blokeri
- Aralıklı (Intermittant) PPI
- Antiasit-aljinat
- Prokinetik
- Baklofen
- Sükralfat ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır.

Proton pompası inhibitörü tedavisinin idamede kullanımı ile ilgili çeşitli tanımlamalar bulunmaktadır. Buna göre;

- **Sürekli tedavi:** Tedavinin ara verilmeksizin kullanımıdır.
- **Gereğinde (on-demand) tedavi:** Semptom olduğu anda standart/idame dozda ilaç kullanımıdır.
- **Aralıklı (intermittant) tedavi:** Semptomları nüks eden olgularda standart/idame dozda tedavinin 2-8 haftalık süre ile verilip, semptomlar yenilediği takdirde tedavi rejimlerinin tekrar uygulanmasıdır.

BAŞLANGIÇ İLAÇ TEDAVİSİ NASIL OLMALIDIR? TEDAVİLER ARASINDA FARK VAR MIDIR?

Gastroözofageal reflü hastalığı başlangıç tedavisinde en sık kullanılan 2 ilaç grubu PPI'leri ve Histamin-2 reseptör antagonistleridir (H2RA). Literatürde PPI'lerin GÖRH tedavisinde kullanılan diğer ilaç tedavilerine üstün olduğunu gösteren yeterli düzeyde kanıt bulunmaktadır. Sigterman ve ark'ın (1) 34 çalışmayı analiz ettikleri meta-analizde, PPI'leri non-eroziv reflü hastalığı olanlarda pirozisi düzeltmede hem plasebo (RR: 0,71, CI: 0,65-0,78), hem H2RA (RR: 0,78, CI: 0,62-0,97) hem de prokinetiklere (RR: 0,72, CI: 0,56-0,92) üstün bulunmuştur. Benzeri bir analiz endoskopi yapılmadan ampirik tedavi verilen grupta daha belirgin bir şekilde dokümanite edilmiştir.

Yazışma Adresi: İsmail Hakkı Kalkan E-posta: drismailster@gmail.com

© Copyright 2017 by The Turkish Society of Gastroenterology • Available online at www.turkjgastroenterol.org • DOI: 10.5152/tjg.2017.13

(PPI vs. Plasebo: RR: 0,37 (CI: 0,32-0,44), PPI vs. H2RA: RR: 0,66 (CI: 0,60-0,73), PPI vs. Prokinetik: RR: 0,53 (CI: 0,32-0,87)) (1).

Gastroözofageal reflü hastalığının bir diğer semptomu olan regürjitasyon için PPI'nin oluşturduğu rölatif terapötik kazanç, PPI'lerin pirozis için sağladığı terapötik kazançla göre belirgin düzeyde düşüktür. Kahrilas ve ark'ın (2) yapmış oldukları sistematik literatür taramasında, 7 plasebo kontrollü çalışmanın incelenmesi sonucunda PPI'ler ile elde edilen rölatif terapötik kazanç %17 iken PPI'ler ile bu oran en az >%20 olarak tespit edilmiştir. Benzeri bulgular PPI'lerinin prokinetikler veya H2RA ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda da gözlenmiştir.

Gastroözofageal reflü hastalığı tedavisinde farklı PPI'lerinin etkinliklerinin karşılaştırıldıkları çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. GÖRH tedavisi ile ilgili 16 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, endoskopik iyileşmenin sağlanmasında Esomeprazol 40 mg/gün tedavisinin Omeprazol 20 mg/gün'e üstün olduğu gösterilmiştir (RR: 1,18, CI: 1,14-1,23) (3). Ancak bu meta-analizde Omeprazol 20 mg'da kullanılmış ve bir Omeprazol enantiomeri olan Esomeprazol ise 40 mg dozda kullanılmıştır. Normalde uygun bir karşılaştırma için Omeprazol'un de en az 40 mg/gün dozda kullanılması gerektiği otörlerce de belirtilmiştir (3).

Ciddi eroziv özofajiti olan olgularda Esomeprazol'un diğer PPI'lere üstün olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Edwards ve ark'ın (4) 12 çalışmayı analiz ettikleri sistematik literatür taraması sonucunda, tedavi başlangıcından sonraki 4. haftada (RR: 1,84, CI: 1,5-2,2) ve 8. haftada (RR: 1,91, CI: 1,13-2,88) endoskopik iyileşme açısından Omeprazol 20 mg ile karşılaştırıldığında PPI'ler (Lansoprazol 30 mg/gün, Pantoprazol 40 mg/gün, Rabeprazol 20 mg/gün) içerisinde sadece Esomeprazol 40 mg üstün bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda da Esomeprazol'un 40 mg/gün kullanılırken, Omeprazol'un 20 mg/gün dozda kullanıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. On ayrı çalışmanın analiz edildiği bir meta analizde 8. hafta sonunda, diğer PPI'leri ile karşılaştırıldığında Esomeprazol ile eroziv özofajit iyileşmesi ihtimalinde %5'lik bir rölatif artış mevcuttu (CI: 1,02-1,08). Bu meta-analizin bir diğer önemli sonucu da, Esomeprazolün etkisinin özofajit evresi arttıkça daha belirgin hale gelmesi idi (Los Angeles (LA) Evre A Özofajit için NNT (number needed to treat) 50 iken bu değer LA Evre D için 8 idi) (5).

Eroziv özofajit tedavisinde Esomeprazol'un diğer PPI'lerine üstün olduğunu gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen benzer bir sonuç non-eroziv reflü hastalığı olan olgularda gösterilememiştir. Armstrong ve ark'ın (6) 400'ün üzerinde Esomeprazol 40 mg/gün ve Omeprazol 20 mg/gün kullanan olguyu karşılaştırdıkları çalışmada 4. hafta sonunda pirozis iyileşmesi açısından gruplar arasında fark tespit edilememiştir.

Aynı PPI'nin farklı dozlarının etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmekle birlikte pantoprazol ile ilgili çalışmalarda 40 mg/gün kullanımın 20 mg/gün kullanıma

veya 80 mg/gün dozda kullanımın 40 mg/gün ve 20 mg/gün kullanıma üstün olduğu gösterilmiştir. (7,8). Richter ve ark. (7) 173 Pantoprazol 40 mg/gün kullanan olgu ile 174 Pantoprazol 20 mg/gün kullanan olguyu karşılaştırmış ve 40 mg/gün Pantoprazol alan grupta hem 4. ve 8. hafta sonunda daha yüksek endoskopik ve semptomatik iyileşme oranları elde etmişlerdir. Daha yakın zamanlı bir çalışmada ise 80 mg/gün Pantoprazol alan Eroziv özofajitli olgularda 40 mg/gün Pantoprazol alan olgulara göre 4. ve 8. hafta sonunda daha yüksek semptomatik iyileşme oranları elde edilmiştir (8).

ÖNERİLER

- GÖRH başlangıç tedavisi için en etkin ilaç grubu Proton Pompa inhibitörleridir (1a).
- PPI eroziv özofajitin iyileştirilmesinde, pirozisin giderilmesinden daha etkilidir (1a).
- PPI ile pirozisteki düzelme oranları regürjitasyondakine göre daha yüksektir (1a).
- Özofajit evresi arttıkça PPI'ye endoskopik yanıt düzeyinde de artış olmaktadır (1a).
- Esomeprazol ciddi özofajitte (LA C-D) diğer PPI'lere göre biraz daha etkilidir (1a).
- Ciddi özofajiti (LA Evre C-D) olan olgularda başlangıç tedavisinde günde 2 defa standart dozda PPI verilmelidir (5).
- H2 reseptör blokerleri plasebodan üstün olmakla birlikte, PPI kadar etkin değildir (1a).
- PPI ve H2 reseptör blokerleri dışında kalan tedaviler ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır (5).

GÖRH'DE İDAME TEDAVİSİ NASIL OLMALIDIR?

Gastroözofageal reflü hastalığı, yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya neden olan, kronik ve relapslarla seyredabilen bir hastalıktır (9). GÖRH semptomları, tedavi kesilmesini takiben hızlıca tekrar ortaya çıkmaktadır ve bu nedenle GÖRH için uygun bir idame tedavisinin planlanması büyük önem arz etmektedir (10). Randomize kontrollü çalışmalar GÖRH'ün idame tedavisinde en etkili ilaçların PPI'leri olduğunu göstermiştir. Donnellan ve ark'ın (11) Cochrane veri tabanında yayınlanmış olan 2004 tarihli meta-analizlerinde, GÖRH'ün idame tedavisinde PPI'lerin hem idame hem de standart dozda kullanımının özofajit ve semptom relaps riskini plasebo ve H2RA'lerine göre anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir.

Gastroözofageal reflü hastalığı idame tedavisinde PPI'lerinin etkinliklerinin karşılaştırıldıkları çalışmalarda, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Scholten ve ark'ın (12) idame tedavisinde 20 mg/gün Pantoprazol ve Esomeprazol etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada, 6 ay boyunca hesaplanan ortalama pirozis yoğunluk skoru ve alınan ortalama tablet sayısı açısından fark tespit edilememiştir. Benzer şekilde, toplamda 1200'ün üzerinde olgunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, 6 aylık, 20 mg/gün Esomeprazol ve Pantoprazol idame tedavisi sonucunda kombine endoskopik semptomatik iyileşme oranları açısından tedavi grupları arasında fark tespit edi-

lememiştir (%85 vs %84) (13). Bununla birlikte; Labenz ve ark.'ın (14) geniş popülasyonlu çalışmalarında, 8 haftalık akut tedaviyi takiben, 6 aylık idame dozda Esomeprazol ve Pantoprazol kullanan olgularda endoskopik remisyon oranının Esomeprazol grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%87.0 vs. %74.9, $p<0.0001$). İdame tedavisinde Esomeprazol 20 mg/gün ve Lansoprazol 15 mg/gün'ün karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise hem semptomatik (%78 vs %71, $p=0.001$) hem de endoskopik remisyon oranları (%83 vs %74, $p<0.0001$) Esomeprazol grubunda daha yüksek tespit edilmiştir (15).

Gastroözofageal reflü hastalığı idame tedavisinde aynı PPI'nin farklı dozlarının kullanımı ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar da bulunmaktadır. Pantoprazol'un 12 ay boyunca 40 mg/gün, 20 mg/gün ve 10 mg/gün dozda kullanımının araştırıldığı bir çalışmada, endoskopik nüks oranları 40 mg/gün grubunda hem 20 mg/gün hem de 10 mg/gün grubunda daha düşük tespit edilmiştir. Ayrıca 20 mg/gün grubunda da 10 mg/gün grubuna göre daha düşük endoskopik nüks oranları saptanmıştır (7). Bununla birlikte Scholten ve ark.'ın (16) çalışmasında ise 6. ay sonunda standart dozda Pantoprazol kullanan olgular ile idame dozda Pantoprazol kullanan olgular arasında ortalama semptom yükü açısından fark tespit edilmemiştir (2,7 vs. 2,9, $p>0.05$). Benzer şekilde standart doz Esomeprazol ve idame dozda Esomeprazol kullanan olgularda 6. ay sonunda semptomatik iyileşme oranları açısından fark tespit edilememiştir (17). Bununla birlikte Caos ve ark.'ın (18) Rabeprazol 20 mg/gün ve Rabeprazol 10 mg/gün kullanımını karşılaştırdıkları çalışmada, 5 yıllık ilaç kullanımının sonucunda endoskopik nüks oranları Rabeprazol 10 mg/gün grubunda daha yüksek bulunmuştur (%11 vs. %23, $p<0.05$).

İdame GÖRH tedavisinde hem eroziv özofajitin nüksünün önlenmesinde hem de semptomatik nüksün önlenmesinde sürekli PPI kullanımının, on-demand (gereğinde) PPI kullanımına üstün olduğuna dair veriler mevcuttur (19,20). Sjöstedt ve ark. (19) Esomeprazol 40 mg/gün tedavisi ile remisyona giren eroziv özofajitli 477 olguyu idame dozda sürekli veya on-demand esomeprazol şekilde randomize etmişler ve 6. ayın sonunda sürekli tedavi grubunda %81 remisyon oranı elde edilmiş iken bu oran on-demand grubunda %58 olarak tespit edilmiştir ($p<0.0001$). Morgan ve ark. (20), idame tedavide Rabeprazol 20 mg sürekli ve on-demand alan toplam 268 olguyu karşılaştırdıkları çalışmalarında, sürekli tedavi alan grupta daha fazla pirozis yaşanmayan gün oranı tespit etmişlerdir (%90.3 vs. %64.8, $p<0.0001$). Pace ve ark.'ın (21) geniş popülasyonlu (5256 vaka) çalışmalarında, idame tedavide sürekli Esomeprazol 20 mg/gün kullanan olgularda QoLRAD (Quality of life in reflux and dyspepsia)'ta düzelme oranları on-demand Esomeprazol 20 mg/gün kullananlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$).

ÖNERİLER

- GÖRH idame tedavisi için en etkin ilaç grubu Proton Pompa inhibitörleridir (1a).
- İdame tedavide standart doz düşük doza göre daha üstündür (1a).

- Bununla birlikte idame tedavi hastanın asemptomatik kaldığı en düşük doz ile sürdürülmelidir (5).
- Sürekli tedavinin gereğinde tedaviye göre yaşam kalitesini ve semptomatik iyileşmeyi arttırdığına dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır (1b).
- GÖRH idame tedavisinde H2 reseptör blokerleri plasebodan üstün olmakla birlikte, PPI kadar etkin değildir (1a).
- PPI ve H2 reseptör blokerleri dışındaki tedaviler ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır.

GÖRH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ NE ZAMAN VE NASIL KESİLMELİDİR?

GÖRH Tedavisinde Kullanılan İlaç Ne Zaman Kesilmelidir?

Yapmış olduğumuz sistematik literatür taraması sonucunda GÖRH tedavisinde ilaç kullanım süresinin tedavi başarısı ve endoskopik veya semptomatik nüks üzerine etkisini birebir karşılaştıran bir çalışma saptanmamıştır. Ancak 4 veya 8 haftalık başlangıç tedavisi sonrası tedaviye en az 6 ay daha devam edilen olgularda hem endoskopik hem de semptomatik remisyon oranları tedavi almayan gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir. Lind ve ark.'ın (22) çalışmasında başlangıç tedavisi sonrası 6 aylık idame tedavisi boyunca 20 mg/gün veya 10 mg/gün Omeprazol kullanan olgularda, plasebo grubuna göre 6. ayın sonunda daha yüksek semptomatik remisyon oranları tespit edilmiştir (%83-70 vs. %56). Benzer şekilde Rabeprazol'ü başlangıç tedavisi sonrası tedavi dozunda 6 ay boyunca kullanan olgularda, idamede plasebo alan gruba göre daha yüksek semptomatik remisyon oranları elde edilmiştir (%86,7 vs. %74,9, $p<0.02$) (23). Caos ve ark.'ın (18) çalışmasında ise eroziv özofajiti olan olgulara 8 haftalık rabeprazol 20 mg/gün tedavisi sonrası, 52 haftaya kadar idamede Rabeprazol 20 mg/gün ve 10 mg/gün tedavisi ile eroziv özofajit iyileşmesi (%90-73 vs. %29, sırasıyla $p<0.01$ ve $p=0.04$) plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada pirozis relaps oranları da yine plasebo grubunda hem rabeprazol 20 mg/gün (%62 vs. %8, $p<0.001$) hem de rabeprazol 10 mg/gün (%62 vs. %16) grubuna göre yüksek tespit edilmiştir.

Yaptığımız sistematik literatür taraması sonucunda ilaç kullanım süresinin 6 aydan bir yıla çıkarılmasının, endoskopik veya semptomatik nüks oranını azalttığına dair bir kanıt bulunmamıştır (7,18,24). Richter ve ark.'ın (7) çalışmasında standart dozda pantoprazol ile yapılan 1 yıllık idame tedavi sonrasında endoskopik nüks oranı %22 tespit edilmişken, Festen ve ark.'ın (24) çalışmasında ise idame dozunda omeprazol ile yapılan 1 yıllık tedavide endoskopik nüks oranı %32 olarak bulunmuştur ki bu değerler 6 aylık sürekli idame tedavisinde saptanan endoskopik nüks oranlarına benzer değerlerdir (14,15).

ÖNERİLER

- Literatürde GÖRH tedavisinde ilaç kullanım süresinin tedavi başarısı ve endoskopik veya semptomatik nüks üzerine etkisini birebir karşılaştıran (Bir ilacı farklı idame

sürelerinde verip kestikten sonra nüks oranlarının değerlendirilmesi) bir çalışma saptanmamıştır.

- İlaç kullanım süresinin bir yıla kadar uzatılmasının, tedavi başarısını arttırdığına ve endoskopik veya semptomatik nüks oranını azalttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır.
- Kısa süreli standart doz başlangıç tedavisinden sonra ilaç altında endoskopik ve semptomatik remisyon oranları plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (1b).
- PPI idame tedavide H2 reseptör blokerleri ve plasebo-dan üstündür (1a).
- İdame tedavisi hastanın klinik ve endoskopik bulgularına göre verilmelidir.
- NERH veya hafif özofajiti olan olgularda (LA Evre A-B), idame tedavide gereğinde, aralıklı, düşük doz-devamlı tedavilerden herhangi biri seçilebilir (5).
- Ciddi özofajiti (LA Evre C-D) olan olgularda idame tedavi standart dozda PPI ile ve sürekli verilmelidir (5).

GÖRH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ NASIL KESİLMELİDİR?

Gastroözofageal reflü hastalığı tedavisinde uzun süreli ilaç kullanımı sonrası ribaunt asit salınımı olabilir; bu nedenle ilacın aniden değil kademeli olarak kesilmesi gerekir. Klinik deneyimler sonucu GÖRH tedavisinde kullanılan PPI ve H2RA kesilmesi ile hızlı semptom relapsı ve belli bir hasta grubunda idame tedavi gerekliliği gözlenmiştir (25,26). Ancak bu konuda yapılmış çalışmalarda bu klinik deneyim ile çelişen veriler saptanmıştır. Lodrup ve ark'nın (27) yapmış oldukları sistematik literatür taramasında sağlıklı gönüllülerin incelendiği çalışmalarda PPI kesilmesi ile ribaunt asit salınımı saptanmışken benzeri bir bulgu GÖRH nedeniyle PPI kullanırken aniden PPI kesilen olguların incelendiği 3 ayrı çalışmada tespit edilememiştir. Lodrup'un sistematik literatür derlemesinin aksine, Hunfeld ve ark'ın (28) yapmış olduğu sistematik literatür taramasında sağlıklı gönüllülerde de ani PPI kesilmesi ile anlamlı bir ribaunt asit salgılanması olmadığı rapor edilmiştir.

ÖNERİLER

- Uzun süreli PPI ile tedavinin kesilmesi sonrası ani asit salınımında artma ve buna bağlı semptom artışına ait çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (2a).
- Bununla birlikte, PPI tedavisinin doz azaltımına gidilerek kesilmesi önerilir (5).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like

symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5: CD002095.

2. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1419-25.
3. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1237-45.
4. Edwards SJ, Lind T, Lundell L, DAS R. Systematic review: standard- and double-dose proton pump inhibitors for the healing of severe erosive oesophagitis – a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 547-56.
5. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1452-8.
6. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 413-21.
7. Richter JE, Fraga P, Mack M, Sabesin SM, Bochenek W; Pantoprazole US GERD Study Group. Prevention of erosive oesophagitis relapse with pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 567-75.
8. Chen WY, Chang WL, Tsai YC, Cheng HC, Lu CC, Sheu BS. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1046-52.
9. Scott M, Gelhot AR. Gastroesophageal reflux disease, diagnosis and management. Am Fam Physician 1999; 59: 1161-9.
10. Williams LN. Gastroesophageal reflux disease. Canadian J Gastroenterology 1997; 92(Suppl 4): 22s-7s.
11. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD003245.
12. Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G. Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Clin Drug Investig 2007; 27: 287-96.
13. Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T; EMANCIPATE. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial - the EMANCIPATE study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 205-11.
14. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther. 2005 1;22: 803-11. Erratum in: Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 449.
15. Lauritsen K, Devière J, Bigard MA, et al; Metropole study results. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 333-41.
16. Scholten T, Dekkers CP, Schütze K, Körner T, Bohuschke M, Gatz G. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial. Digestion 2005; 72: 76-85.

17. Talley NJ, Venables TL, Green JR, et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 857-63.
18. Caos A, Bréiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 193-202.
19. Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, Hartho C, Jörgensen L, Carling L, Modin S, Stubberöd A, Toth E, Lind T. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 183-91.
20. Morgan DG, O'Mahony MF, O'Mahony WF, et al. RAB-GRD-3002 Study Group. Maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease: an evaluation of continuous and on-demand therapy with rabeprazole 20 mg. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 820-6.
21. Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 349-56.
22. Lind T, Havelund T, Lundell L, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907-14.
23. Fass R, Delemos B, Nazareno L, Kao R, Xiang J, Lu Y. Clinical trial:maintenance intermittent therapy with rabeprazole 20 mg in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease - a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 950-60.
24. Festen HP, Schenk E, Tan G, Snel P, Nelis F. Omeprazole versus high-dose ranitidine in mild gastroesophageal reflux disease: short- and long-term treatment. The Dutch Reflux Study Group. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 931-6.
25. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95: 903-12.
26. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999; 116: 239-47.
27. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 515-22.
28. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 39-46.



Gebelikte ve laktasyonda reflü hastalığının tedavisi

Ülkü Dağlı¹, İsmail Hakkı Kalkan²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Atf yapmak için: Dağlı Ü, Kalkan İH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1): S53-S56.

ÖZ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gebelik sırasında sık rastlanan bir durumdur. GÖRH'ü olan gebelerin medikal tedavisinde aljinik asit, sükralfat, özellikle preeklampsi olan gebelerde kalsiyum ve magnezyum içeren anti-asitler kullanılabilir. Histamin-2 reseptör blokerlerinden özellikle Ranitidin tercih edilebilir. Bahsedilen tedavilere yanıtızsızlık durumlarında Omeprazol dışındaki proton pompa inhibitörleri ilk trimesterden sonra anne ve fetus için fayda/zarar oranı göz önünde bulundurularak verilebilir. Laktasyon döneminde GÖRH'ü olan olgularda sükralfat ve aljinik asit gibi sistemik emilimi minimum olan ilaçlar tercih edilebilir, ancak bu konuda yeterince veri bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Reflü, gebelik, güvenlik

GEBE GÖRH'LÜ OLGULARDA GÜVENİLİRLİK AÇISINDAN EN OPTİMAL TEDAVİ HANGİSİDİR?

"Pirozis" gebeliklerin %30-50'sinde görülebilen bir semptomdur. Özellikle ilk trimester sonu, 2. trimesterde başlayıp son trimesterde iyice belirgin hale gelmektedir (1-3). İlk trimesterde bazal alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncı değişmeyebilir. Bunun nedeni olarak da gebeliğin ilk trimesterinde pentagastrin, edrofonyum klorid, metakolin ve proteinli yemek gibi fizyolojik uyarılara yanıtın daha az olması gösterilmektedir. Sonraki 2 trimesterde ise AÖS basıncı bazal değerlerin %33-50'sine düşebilir. İkinci ve 3. trimesterde artmış intraabdominal basınç, progesteronda artış, anormal gastrik boşalma veya gecikmiş bağırsak transitisi nedeniyle AÖS basıncında azalma gözlenebilir (4).

Anti-asitler

Gebelikte antiasitlerin kullanımı ile ilgili retrospektif vaka-kontrollü eski bir çalışmada alüminyum hidroksit, sodyum bikarbonat, magnezyum trisilisat, kalsiyum karbonat ile konjenital anomali gelişiminde artış tespit edilmemiştir (5,6). Günümüzde alüminyum, magnezyum ve kalsiyumu terapötik dozda içeren antiasitlerin gebelik esnasında güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir (7).

2003 tarihli bir Avrupa konsensüs toplantısında (Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting), GÖRH'ü olan gebe olgularda kalsiyum bazlı anti-asit kullanımının hipertansiyon ve pre-eklampsi riskini azalttığı için faydalı olabileceği belirtilmiştir (8). Ayrıca geniş kapsamlı, randomize placebo kontrollü bir çalışmada, gebelik esnasında magnezyum sülfat kullanımının eklampsi ve maternal riskini azalttığı ve ayrıca kısa vadede herhangi bir ciddi yan etkiye neden olmadığı gösterilmiştir. Sodyum bikarbonat içeren antiasitler hem annede hem de fetusta metabolik alkaloz ve sıvı yüküne neden olabileceğinden kullanılmamalıdır (5).

Aljinat, midede, özofagusa asit ve gıda reflüsüne karşı sistemik olmayan güçlü bir bariyer oluşturmaktadır. Yüz elli olgu içeren bir açık etiketli çok merkezli çalışmada 4 haftanın üzerinde Aljinat kullanımının hem doktor hem de hasta için tatmin edici sonuçları olmakla birlikte 3 fetusta fetal distres gözlenmiştir (9). Çok merkezli (Güney Afrika ve Birleşik Krallık) prospektif başka bir çalışmada ise toplam 144 kadın gebelikleri boyunca maksimum 80 mL/gün olacak şekilde 4 hafta boyunca Aljinat tedavisi

almışlardır. Aljinat kullanan annelerin sadece 3'ünde direkt ilaç etkili bulantı, diyare gibi yan etkiler gözlenmişken, fetusla ilgili perinatal morbidite ve mortalite oranları her iki ülkenin normal popülasyon insidansları ile benzer bulunmuştur (10).

Sükralfat

Sükralfat, sülfatlanmış disakkarit tuzudur. Gastrointestinal sistemden çok az emilir ve lokal olarak mukozal koruyucu etki gösterir. Sükralfat pepsin aktivitesini inhibe eder ve ülser gelişimini önler (5). Çeşitli hayvan modellerinde insan dozunun 50 katında kullanılmasına rağmen Sükralfatın teratojenik etkisi gösterilememiştir (9). Sükralfatın gebelikte kullanımının güvenilirliği ile ilgili yapılmış olan bir İtalya kökenli çalışmada, 42 kadına 1 ay boyunca 3x1 gr/gün dozda Sükralfat verilmiş ve maternal veya fetal yan etki rapor edilmemiştir (11). 1985-1992 yılları arasındaki 229101 gebeliğin incelendiği bir süveyans çalışmasında ilk trimesterde Sükralfata maruz kalan 185 yenidoğanın sadece 5'inde doğum defekti izlenmiştir ki bu oran beklenen doğum defekti oranının da altındadır (5/185 vs. 8/185) (9).

Metoklopramid

Dopamin-2 reseptör antagonisti olan Metoklopramid alt özofagus sfinkter basıncını artırarak gastroözofageal reflüyü önler. Ayrıca özofageal asit klirensini arttırarak ve gastrik boşalmayı hızlandırarak da gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde etkili olmaktadır.

Metoklopramid plasentayı hızla geçmekte ve fetus plazma konsantrasyonu maternal plazma konsantrasyonlarının %60-70'ine ulaşabilmektedir (7). Bununla birlikte hayvan çalışmalarında insanlarda kullanılan dozun 12-250 katına çıkılmasına rağmen teratojenik bir etki gözlemlenmemiştir (12). İnsanlarda da henüz Metoklopramid kullanımına bağlı konjenital malformasyon veya fetal toksisite bildirilmemiştir. Michigan Medicaid Surveyans çalışmasında ilk trimesterde Metoklopramid maruziyeti olan 992 yenidoğanın sadece 10'unda (%5,2) majör bir doğum defekti gözlenmiştir (Beklenen: 8/992) (9). Sorensen ve ark.'ın (13) konsepsiyon veya gebelik döneminde Metoklopramid maruziyeti olan 309 yenidoğanı 13327 vakalılık kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; konjenital malformasyon (OR: 1,1, %95 CI: 0,60-2,06), düşük doğum ağırlığı (OR: 1,79, %95 CI: 0,83-3,86) veya preterm eylem (OR: 1,02, %95 CI: 0,62-1,67) riskinde bir artış tespit etmemişlerdir. Yine Matok ve ark. (14) 81.703 tekli doğumu inceledikleri (3458 Metoklopramid maruziyeti (+) vs 78.245 Metoklopramid maruziyeti (-)) retrospektif kohort çalışmada, ilk trimesterde Metoklopramid maruziyeti ile; konjenital malformasyon, preterm eylem, perinatal mortalite, düşük doğum ağırlığı ve düşük APGAR skoru risklerinde artış tespit etmemişlerdir.

Histamin-2 Reseptör Blokerleri

Histamin-2 (H2) reseptör blokerleri yaşam tarzı modifikasyonu ve antiasitlere yanıt vermeyen pirozisli gebelerde en sık kullanılan ve en güvenli ilaçlardandır. Her 4 H2 reseptör blokeri de FDA gebelik kategorisi B olan ilaçlardır Simetidin ve Ranitidin yaklaşık 30 yıldır

yüksek güvenlik profilleri ile gebelikte kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte sadece Ranitidin ile ilgili spesifik güvenlik çalışmaları yapılmıştır (5). Hayvan çalışmalarında Simetidin'in anti-androjenik etkisi olduğu ve testis, prostat ve seminal vezikül boyutlarında azalmaya yol açtığı gösterilmişse de insan verilerinde hiçbir yenidoğanda H2 reseptör blokerlerine bağlı anti-androjenik etki gösterilmemiştir (15). Michigan Medicaid Surveyans çalışması verilerine göre, 1985-1992 tarihleri arasında incelenen 229.101 gebelikte 1. trimesterde 460 Simetidin maruziyetli yenidoğanın 20'sinde (%4,3), ilk trimesterde Ranitidin maruziyeti olan 560 yenidoğanın ise 23'ünde (%4,5) majör konjenital malformasyon gözlenmiştir ki, bu veriler H2 reseptör maruziyeti olmayan yenidoğanlarla (%4,3) benzer bulunmuştur (9). Yine Ruigomez ve ark.'ın (16) çok merkezli uluslararası çalışmalarında non-genetik konjenital malformasyon için gebelik esnasında Simetidin (RR: 1,2, %95 CI: 0,6-2,3) veya Ranitidin (RR: 1,4, %95 CI: 0,8-2,4) kullanımının risk artışına neden olmadığı gösterilmiştir.

Famotidin ve Nizatidin ile ilgili güvenlik verileri Ranitidin ve Simetidine göre çok daha azdır. Hayvan çalışmalarında Famotidin ile ilgili fetal toksisite veya teratojenite bildirilmemişken, tavşanlarda insanlar için önerilen dozun 300 katı Nizatidin kullanıldığında abortus, düşük doğum ağırlığı ve fetal kayıp oranlarında artış olduğu gösterilmiştir (17,18).

Tüm H2 reseptör blokerlerinin gebelikte kullanımının güvenilirliği ile ilgili yapılmış olan 4 çalışmanın verilerinin incelendiği bir meta-analizde (2398 H2 reseptör blokeri maruziyeti mevcut vs. 119.892 H2 reseptör blokeri maruziyet mevcut değil:-), spontan abortus (OR: 0,62, %95 CI: 0,36-1,05), preterm eylem (OR: 1,17, %95 CI: 0,94-1,47) veya gestasyonel yaşa göre gelişme geriliği için (OR: 0,28 %95 CI: 0,06-1,22) risk artışı tespit edilmemiştir (19).

Proton Pompa İnhibitörleri

Proton-pompa inhibitörleri, reflü semptomlarının kontrolünde ve özofajit iyileşmesinde kullanılan etkili ilaçlardır. Ancak proton pompa inhibitörlerinin gebelikteki kullanımı H2 reseptörleri kadar yaygın değildir ve bu ilaçların gebelikteki kullanımının güvenilirliği ile ilgili veriler daha kısıtlıdır.

Omeprazol, Rabepirazol ve Esomeprazol FDA kategori C iken, diğerleri FDA kategori B ilaçlardır. Omeprazolün insanlarda kullanılan dozları ile gebe tavşan ve ratların embriyolarında doz ilişkili mortalite gelişmiştir, ancak herhangi bir teratojenite gözlemlenmemiştir (20). Bununla birlikte daha çok Omeprazol maruziyetinin güvenilirliği ile ilgili 5 çalışmanın (toplam 534 doğum) irdelendiği bir meta-analizde konjenital malformasyon riskinde artış tespit edilememiştir (RR: 1,05, %95 CI: 0,59-1,85) (21).

Lansoprazolün insanlarda önerilenin 40 katı dozunda kullanıldığı hayvan çalışmalarında fertilitede bozulma veya fetal toksisite gösterilememiştir (22). Lansoprazol maruziyetli 62 olgunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada konjenital anormal sıklığı Lansoprazol grubunda %3,9 iken kontrol grubunda %3,8 olarak tespit edilmiştir (23).

Daha yeni proton pompa inhibitörleri olan Rabeprazol, Pantoprazol ve Esomeprazolün gebelikte kullanımının güvenli olduğu çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir (9). Gill ve ark.'ın (24) 2009 tarihli 6 prospektif ve retrospektif kohort çalışmayı içeren meta-analizlerine Omeprazol, Pantoprazol ve Lansoprazolün güvenilirliği ile ilgili çalışmalar dahil edilmiştir. Bu meta-analizin sonuçlarına göre bu proton pompa inhibitörlerine in utero maruziyet ile konjenital malformasyon, erken doğum veya spontan abortus riskinde herhangi bir artış tespit edilememiştir. Daha yakın zamanlı başka bir çalışmada da yine Lansoprazol, Omeprazol veya Pantoprazolün ilk trimesterda kullanımı ile dahi konjenital malformasyon riskinde bir artış olmadığı teyit edilmiştir (OR: 1,06, %95 CI: 0,89-1,33). Ayrıca bu çalışmada 3. trimesterda bu proton pompa inhibitörlerine maruziyet ile preterm eylem, perinatal mortalite veya düşük doğum ağırlığı riskinde de artış olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca Pasternak ve ark. (25) Rabeprazol, Pantoprazol ve Esomeprazol da dahil tüm proton pompa inhibitörlerinin güvenliğini araştırdıkları popülasyon bazlı çalışmalarında, bu ilaçların ilk trimesterda kullanımı ile bile doğum defekti riskinde artış olmadığını göstermişlerdir.

ÖNERİLER

- İlk aşamada güvenli olduğu bilinen Aljinik asit, sükralfat kullanılabilir (Kanıt düzeyi: 3b).
- Preeklampsisi olan gebelerde tansiyon düşürücü etkileri nedeniyle kalsiyum ve magnezyum içeren anti-asitler tercih edilebilir (Kanıt düzeyi: 3b).
- Antiasit tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda Ranitidin tercih edilebilecek H2 reseptör blokeridir (Kanıt düzeyi: 2a).
- Özellikle bulantının eşlik ettiği gebe reflü olgularında Metoklopramid tercih edilebilir (Kanıt düzeyi: 2b).
- Yukarıda bahsedilen tedavilere yanıtızlık durumlarında Omeprazol dışındaki PPI'ler ilk trimesterdan sonra anne ve fetus için fayda/zarar oranı göz önünde bulundurularak verilebilir (Kanıt düzeyi: 3a).

LAKTASYON DÖNEMİNDEKİ GÖRH'LÜ OLGULARDA GÜVENİLİRLİK AÇISINDAN EN OPTİMAL TEDAVİ HANGİSİDİR?

Laktasyon döneminde GÖRH ilaçlarının kullanımı ile ilgili veriler çok kısıtlıdır. Genellikle elimizdeki bilgiler anne sütündeki metabolit düzeyi çalışmaları ve anekdotlar ile sınırlıdır.

Ne alüminyum ne de magnezyum hidroksitin anne sütüne geçişi gösterilememiştir. Sükralfatin anne sütüne geçişi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak ilacın minimal absorpsiyonu süte geçişin de minimal olacağını düşündürmektedir (15).

Metoklopramid anne sütüne geçmektedir. Ancak 45 mg/gün'e kadar kullanan annelerde herhangi bir neonatal yan etki gözlenmemiştir (7).

Metabolize edilen Ranitidin anne sütüne plazmadakinden de fazla düzeyde geçmektedir. Ancak bunun infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Simetidin her ne kadar anne sütüne geçse de, Amerikan Pediatri Akademisi tarafından laktasyon döneminde kullanımının güvenli olduğu belirtilmektedir. Famotidin, Ranitidin ve Simetidin'e göre daha az miktarda anne sütüne geçiş göstermektedir. Nizatidin'in anne sütüne geçişi düşük düzeylerde (%0,1) olsa da hayvan modelinde gelişme geriliği yaptığı gösterilmiştir (9,26).

Omeprazolün anne sütüne geçişi bilinmemektedir. Ancak 1 adet vaka sunumunda laktasyon döneminde refrakter GÖRH'ü olan bir olguda başarılı sonuç alınmış ve herhangi bir neonatal yan etki gözlenmemiştir. Lansoprazolün her ne kadar anne sütüne geçip geçmediği bilinmese de kullanımı önerilmemektedir. Pantoprazol içinde var olan tek vaka sunumunda anne için kiloya göre normalize edilmiş dozun %0,14'ü infantta tespit edilmiştir (7,3 mikrogram), bununla birlikte infantta yan etki saptanmamıştır (27,28).

ÖNERİLER

- Laktasyon döneminde GÖRH'ü olan olgularda kullanılacak ilaçların güvenilirliği ile ilgili veri bulunmamaktadır. Sistemik Emilimi minimum olan sükralfat ve aljinik asit gibi ilaçlar kullanılabilir (5).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ho KY, Kang JY, Viegas OA. Symptomatic gastro-oesophageal reflux in pregnancy: a prospective study among Singaporean women. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1020-6.
2. Ramu B, Mohan P, Rajasekaran MS, Jayanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 144-7.
3. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2395-400.
4. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 235-61.
5. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 749-57.
6. Witten FP, King TM, Blake O. The effects of chronic gastrointestinal medications on the fetus and neonate. *Obstet Gynecol* 1981; 58(Suppl 5): 79-84.
7. Broussard CN, Richter JE. Treating gastro-oesophageal reflux disease during pregnancy and lactation: what are the safest therapy options? *Drug Saf* 1998; 19: 325-37.
8. Tytgat GN, Heading RC, Müller-Lissner S, et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 291-301.
9. Briggs GG, Freeman RY, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Baltimore, USA: William and Wilkins, 2002.

10. Strugala V, Bassin J, Swales VS, Lindow SW, Dettmar PW, Thomas EC. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 481870.
11. Ranchet G, Gangemi O, Petrone M. Sucralfate in the treatment of gravid pyrosis. *G Ital Obstet Ginecol* 1990; 12: 1-16.
12. Berkovitch M, Elbirt D, Addis A, Schuler-Faccini L, Ornoy A. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 343: 445-6.
13. Sørensen HT, Nielsen GL, Christensen K, Tage-Jensen U, Ekbom A, Baron J. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. The Euromap study group. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 264-8.
14. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360: 2528-35.
15. Niebyl JR. Teratology and drug use during pregnancy and lactation. In: Scott JR, Isaia PD, Hammond C, et al., editors. *Dansforth's obstetrics and gynecology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders 1994: 225-44.
16. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 476-81.
17. Savarino V, Giusti M, Scalabrini P, et al. Famotidine has no significant effect on gonadal function in man. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 19-22.
18. Morton DM. Pharmacology and toxicology of nizatidine. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 136: 1-8.
19. Gill SK, O'Brien L, Koren G. The safety of histamine 2 (H2) blockers in pregnancy: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1835-8.
20. Prilosec (product information). Wilmington, DE, USA: Astra-Zeneca, 2004.
21. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1526-9.
22. Prevacid (product information). Lake Forest, IL, USA: TAP Pharmaceutical, 2005.
23. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 269-75.
24. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1541-5; quiz 1540, 1546.
25. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010; 363: 2114-23.
26. Physicians desk reference. 51st ed. Montvale (NJ): Medical Economics Company Inc., 1997.
27. Marshall JK, Thompson AB, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 225-7.
28. Plante L, Ferron GM, Unruh M, Mayer PR. Excretion of pantoprazole in human breast. *J Reprod Med* 2004; 49: 825-7.

Gaströzofageal reflü hastalığında uzun süreli asit inhibitör tedavi nedir? Gaströzofageal reflü hastalığında uzun süreli asit inhibitör tedavi ile ilgili olası sorunlar nelerdir? Bu olgular nasıl izlenmelidir?

İbrahim Hatemi¹, Sinem Nihal Esatoğlu²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf yapmak için: Hatemi İ, Esatoğlu SN. What is the long term acid inhibitor treatment in gastroesophageal reflux disease? What are the potential problems related to long term acid inhibitor treatment in gastroesophageal reflux disease? How should these cases be followed? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1); S57-S60.

Öz

Gözlemsel çalışmaların meta-analizleri proton pompa inhibitörü (PPI) ile herhangi bir kırık ve kalça kırığı riskinin dozla ilişkili, süreden bağımsız olarak hafifçe arttığını göstermiş olup bu durum H2 reseptör antagonistleri (H2RA) ile gözlenmemiştir. Bakteriyel aşırı çoğalma ve spontan bakteriyel peritonit riskinin PPI tedavisi ile arttığı bildirilmiş, ancak H2RA ile ilişkisi gösterilememiştir. PPI kullanımı ile erken dönemde (<1 ay) ve özellikle yüksek dozla toplumdan kazanılmış pnömoni (TKP) riskinde hafif bir artış gözlenmiştir. Beş yıllık LOTUS çalışmasında B12 vitamini, folik asit, D vitamini ve kalsiyum değerlerinde inisyal ve takip sonunda fark bulunmamıştır. *Helicobacter pylori* negatif hastalarda PPI tedavisinin verildiği (≥6 ay) RCT meta-analizinde premalign gastrik lezyon riskinde artış görülmemiştir. Diüretik kullanan ve GFR<60 olup 65 yaşın üstündeki hastalarda PPI kullanımı ile hipomagnezemi riskinde artış gözlenmiştir. Yarı deneysel çalışmalarda çinko emiliminin PPI kullanımı ile azalabileceği gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmaların meta-analizinde uzun dönem (>1 yıl) PPI kullanımının fundik polip riskini arttırdığı, ancak daha kısa kullanımında bu riskin olmadığı bulunmuştur. Sistemik literatür taraması ile yapılan meta-analizde, PPI ile cerrahi veya plasebo kolları ve H2RA ve plasebo kolları arasında tüm yan etkiler açısından farklılık görülmedi. PPI ve H2RA kolları arasında tüm yan etkiler ve ciddi yan etkiler açısından fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Gaströzofageal reflü, proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokleri, yan etki, advers olay

Azalmış asit salınımının kalsiyum emilimini olumsuz etkilediği ve kemik yoğunluğunda azalmaya yol açarak kırık riskini arttırdığı düşünülmektedir. Heterojen popülasyonlu gözlemsel çalışmaların meta-analizleri PPI ile herhangi bir kırık (OR: 1,29, %95 GA 1,18-1,41) ve kalça kırığı riskinin (OR: 1,23, %95 GA 1,11-1,36) dozla ilişkili, süreden bağımsız olarak hafifçe arttığını göstermiş; ancak H2RA ile risk artışı saptanmamıştır (1,2).

Asit inhibisyonu sonucu gelişen yüksek mide pH değerlerinin barsak mikrobiyotasını değiştirerek *Clostridium difficile* infeksiyonunu arttırdığını bildiren metodolojilerinin ve hasta popülasyonlarının farklı olduğu gözlemsel çalışmaların meta-analizleri mevcuttur. Bu riskin, proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisinde (OR: 2,15, %95 GA 1,81-2,55) H2RA'lara göre (OR: 1,44, %95 GA 1,22-1,70) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (3,4).

2013'te yapılmış olan meta-analizde PPI kullanımı ile bakteriyel aşırı çoğalmanın arttığı bildirilmiştir (OR: 2,26, %95 GA 1,24-4,2) (5). Enterik patojenlerin translokasyonu sonucu gelişen ve sirotik hastaların önemli bir mortalite sebebi olan spontan bakteriyel peritonit riskinin, azalmış mide asidi ile bakterilerin barsakta daha kolay çoğalmasıyla artabileceği hipotezi, PPI tedavisi ile ilişkisinin araştırıldığı gözlemsel çalışmaların meta-analizinde doğrulanmıştır (OR: 3,15, %95 GA 2,09-4,74). Diğer yandan H2RA ile risk artışı saptanmamıştır (OR: 1,71, %95 GA 0,97-3,01) (6).

Toplumdan kazanılmış pnömoni (TKP) ve hastane kaynaklı pnömoni (HKP) asit inhibisyonu tedavisi ile ilişkilendirilen diğer sorunlardır. Gözlemsel çalışmaların meta-analizinde PPI kullanımı ile erken dönemde (<1 ay) ve özellikle yüksek dozla TKP riskinde hafif bir artış

gözlenmiştir (OR: 1,38, %95 GA 1,1-1,76). PPI tedavisinin uzun dönem kullanımında TKP (OR: 1,1, %95 GA 0,9-1,2) ve HKP (OR: 1,04, %95 GA 0,58-1,88) için risk artışı saptanmamıştır. Rando-mize kontrollü çalışmaların meta-analizinde H2RA ile HKP (RR: 1,22, %95 GA 1,01-1,48) için hafif bir risk söz konusu iken, göz-lemsele çalışmaların meta-analizinde H2RA kullanımının TKP için risk oluşturmadığı görülmüştür (OR: 1,19, %95 GA 0,99-1,42). Yatan hastalarda HKP için her 2 ilaç grubunun farklı olmadığı randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde gösterilmiştir (RR: 1,06, %95 GA 0,73-1,52) (7-9).

Mide asidi inhibisyonunun B12 vitamini, folik asit, D vitamini ve kalsiyum emilimini olumsuz etkilediği bildirilmiş olsa da PPI ve cerrahi kollarının karşılaştırıldığı 5 yıllık LOTUS çalışmasında inisyal ve takip sonu değerleri arasında fark bulunmamıştır (10).

Helicobacter pylori negatif hastalarda 6 aydan uzun PPI tedavisinin verildiği randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde premalign gastrik lezyon riskinde artış görülmemiştir (11).

Hipomagnezemi ve asit inhibitör tedavisi arasındaki ilişkinin idiosinkratik bir durum olduğu düşünülmektedir. Hipomagnezemi ile ilişkili hastalık varlığının ve ilaç kullanımının dışlama kriteri olarak alındığı kesitsel ve vaka-kontrol çalışmalarında, magnezyum eksikliği ve PPI arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (12,13). Ancak yakın zamanlı yapılan 2 kesitsel çalışmada, diüretik kullanan ($p<0,001$) ve GFR<60 olup 65 yaşın üstündeki hastalarda ($p=0,03$) PPI kullanımı ile riskin artmış olduğuna dikkat çekilmiştir (14,15).

Çinko emiliminin ve düzeyinin, omeprazol ve ranitidine ile yapılmış, az sayıda hastanın dahil edildiği yarı deneysel çalışmalarda azalabileceği gösterilmiştir (16,17).

Proton pompası inhibitörü tedavisi ile indüklenen hipergastri-neminin pariyetal hücrelerde proliferasyona yol açarak fundik polip riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Sistematik literatür taramasıyla değerlendirilen 5 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde PPI kullanımının fundik polip riskini arttırdığı saptandı (OR: 2,89, %95 GA 1,62-5,16) (18-22). Süre ile ilişkisine bakıldığında ise uzun dönem (>1 yıl) PPI kullanımının fundik polip riskini 6 kat arttırdığı, ancak daha kısa kullanımda riskin olmadığı görüldü (OR: 1,03, %95 GA 0,64-1,69) (21,22).

Reflü hastalarının alındığı ve PPI ile cerrahi veya plasebo kollarının karşılaştırıldığı 17 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde tüm yan etkiler açısından aralarında fark saptanmadı (RR: 1,04, %95 GA 0,98-1,11) (23-39). H2RA ve plasebonun karşılaştırıldığı 6 randomize çalışmanın meta-analizinde de kollar arasında tüm yan etkiler sıklığı benzerdi (RR: 1,13, %95 GA 0,97-1,31) (39-44). PPI ve H2RA karşılaştırmalı 8 randomize çalışmanın meta-analizinde tüm yan etkiler (RR: 0,94, %95 GA 0,86-1,02) ve ciddi yan etkiler (RR: 0,93, %95 GA 0,85-1,01) açısından her 2 grup ilaç arasında fark olmadığı görüldü (39,45-51).

ÖNERİLER

- PPI kullanan hastalarda kırık riskinde doz ile orantılı, hafif bir artış mevcuttur. H2RA kullanan hastalar için böyle bir risk söz konusu değildir (Kanıt düzeyi: 3a). Ancak, endikasyonu olan olgularda osteoporoz varlığı PPI kullanımına engel olmamalıdır. Osteoporoz, bağımsız olarak tedavi edilmelidir (Kanıt düzeyi: 5).
- PPI kullanımı Clostridium difficile infeksiyon riskini arttırmaktadır (Kanıt düzeyi: 3a). Ancak endikasyonu olan hastada infeksiyondan korunma amacıyla PPI tedavisi kesilmemelidir (Kanıt düzeyi: 5). H2RA kullanımı Clostridium difficile infeksiyon riskini daha az oranda da olsa arttırmaktadır (Kanıt düzeyi: 3a).
- PPI kullanımı spontan bakteriyel peritonit riskini arttırmaktadır (Kanıt düzeyi: 3a). Endikasyonu olan hastalarda PPI kullanımı kesilmemelidir (Kanıt düzeyi: 5).
- PPI kullanımı ile bakteriyel aşırı çoğalma riski vardır (Kanıt düzeyi: 2a). Bakteriyel aşırı çoğalma gelişiminin risk oluşturabileceği hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (Kanıt düzeyi: 5).
- Toplumdan kazanılmış pnömoni riski özellikle yüksek dozla ve PPI kullanımının ilk haftalarında hafifçe artmaktadır (Kanıt düzeyi: 3a). PPI kullanımı ile hastane kökenli pnömoni riskinde gözlemsel çalışmalarda artış görülmemektedir (Kanıt düzeyi: 2a); H2RA kullanımı ile plaseboya göre hafif risk artışı görülmektedir (Kanıt düzeyi: 1a). Ancak PPI ile karşılaştırıldığında risk benzerdir (Kanıt düzeyi: 1a). Bu nedenle iki ajan arasında tedavi seçimi kararında, pnömoni riski göz önüne alınmamalıdır (Kanıt düzeyi: 5). Hastanede yatan hastalarda gereksiz asid inhibisyonu yapılmamalıdır (Kanıt düzeyi: 5).
- PPI kullanımı ile kalsiyum ve D vitamini eksikliği gelişmediği gösterilmiştir (Kanıt düzeyi: 1b). Rutin D vitamini ve kalsiyum taraması önerilmemektedir (Kanıt düzeyi: 5).
- PPI kullanımı ile B12 ve folik asit eksikliği gelişmediği gösterilmiştir (Kanıt düzeyi: 1b). Rutin B12 ve folik asit taraması önerilmemektedir (Kanıt düzeyi: 5).
- Uzun süreli PPI kullanımı ile H. Pylori (-) hastalarda premalign gastrik ezyon riskinde artış görülmemektedir (Kanıt düzeyi: 1a). Bu hastaların malignite açısından rutin endoskopik taramasına gerek yoktur (Kanıt düzeyi: 5).
- Genel popülasyonda PPI kullanımı ile hipomagnezemi riskini gösteren yeterli veri yoktur. Diüretik kullanan veya kronik böbrek yetmezliği olan ileri yaş grubunda PPI kullanan hastalarda hipomagnezemi riski vardır (Kanıt düzeyi: 3b).
- Sadece omeprazol ve ranitidine ile yapılmış, az sayıda hastanın dahil edildiği yarı deneysel çalışmalarda çinko kan düzeyinin ve emiliminin azalabileceği gösterilmiştir (Kanıt düzeyi: 4).
- Uzun dönem (1 yılın üzerinde) PPI kullanımı fundik polip riskini arttırmaktadır (Kanıt düzeyi: 2a). Endoskopi ile rutin tarama ve takip önerilmemektedir. Fundik polip varlığı, endikasyonu olan vakalarda PPI kullanımına engel değildir (Kanıt düzeyi: 5).

- Proton pompa inhibitörleri ya da H2RA kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığında yan etki görülme sıklığı açısından fark bulunmamaktadır (Kanıt düzeyi: 1a). Bununla beraber; kırık riski*, toplu kaynaklı pnömoni*, spontan bakteriyel peritonit*, C. Difficile infeksiyonu* ve bakteriyel aşırı çoğalma** açısından dikkatli olunmalıdır (Kanıt düzeyi: 3a*, 2a**).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011; 9: 257-67.
2. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48: 768-76.
3. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 225-33.
4. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e50836.
5. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 483-90.
6. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 235-42.
7. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 337-44.
8. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 310-9.
9. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 693-705.
10. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al; LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 1969-77.
11. Eslami L, Nasser-Moghaddam S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med* 2013; 16: 449-58.
12. Koulouridis I, Alfayez M, Tighiouart H, et al. Out-of-hospital use of proton pump inhibitors and hypomagnesemia at hospital admission: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 730-7.
13. Faulhaber GA, Ascoli BM, Lubini A, et al. Serum magnesium and proton-pump inhibitors use: a cross-sectional study. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59: 276-9.
14. Sumukadas D, McMurdo ME, Habicht D. Proton pump inhibitors are associated with lower magnesium levels in older people with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 392-3.
15. Danziger J, William JH, Scott DJ, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int* 2013; 83: 692-9.
16. Ozutemiz AO, Aydın HH, Isler M, Celik HA, Batur Y. Effect of omeprazole on plasma zinc levels after oral zinc administration. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21: 216-8.
17. Joshaghani H, Amirani T, Vaghari G, et al. Effects of omeprazole consumption on serum levels of trace elements. *J Trace Elem Med Biol* 2012; 26: 234-7.
18. Zelter A, Fernandez JL, Bilder C, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1743-8.
19. Hsu WH, Wu IC, Kuo CH, et al. Influence of proton pump inhibitor use in gastrointestinal polyps. *Kaohsiung J Med Sci* 2010; 26: 76-83.
20. Vieth M, Stolte M. Fundic gland polyps are not induced by proton pump inhibitor therapy. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 716-20.
21. Ally MR, Veerappan GR, Maydonovitch CL, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2617-22.
22. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, S DEJ, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1341-8.
23. Flook NW, Moayyedi P, Dent J, et al. Acid-suppressive therapy with esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 56-64.
24. Pouchain D, Bigard MA, Liard F, Childs M, Decaudin A, McVey D. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux: a direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 18.
25. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1042-8.
26. Johnson D, Crawley JA, Hwang C, Brown K. Clinical trial: esomeprazole for moderate-to-severe nighttime heartburn and gastroesophageal reflux disease-related sleep disturbances. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 182-90.
27. Uemura N, Inokuchi H, Serizawa H, et al. Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease. *J Gastroenterol* 2008; 43: 670-8.
28. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1091-7.
29. des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Vavasseur F, et al. Rabeprazole test for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: results of a study in a primary care setting. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2569-73.
30. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, et al. Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1914-22.
31. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, 2nd, Huang B, Samra NK; Lansoprazole Asthma Study G. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005; 128: 1128-35.
32. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintenberg AC, Roman J. Symptom-relieving effect of esomeprazole 40 mg daily in patients with heartburn. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 347-53.
33. Miner P Jr, Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1332-9.

34. Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 927-35.
35. Galmiche JP, Zerbib F, Ducrotte P, et al. Decreasing oesophageal acid exposure in patients with GERD: a comparison of rabeprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1343-50.
36. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 27-34.
37. Caos A, Moskovitz M, Dayal Y, Perdomo C, Niecestro R, Barth J. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3081-8.
38. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3071-80.
39. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1803-9.
40. Hongo M, Kinoshita Y, Haruma K. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study of the histamine H₂-receptor antagonist famotidine in Japanese patients with nonerosive reflux disease. *J Gastroenterol* 2008; 43: 448-56.
41. Simon TJ, Roberts WG, Berlin RG, Hayden LJ, Berman RS, Reagan JE. Acid suppression by famotidine 20 mg twice daily or 40 mg twice daily in preventing relapse of endoscopic recurrence of erosive esophagitis. *Clin Ther* 1995; 17: 1147-56.
42. Cloud ML, Offen WW. Nizatidine versus placebo in gastroesophageal reflux disease. A six-week, multicenter, randomized, double-blind comparison. Nizatidine Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 865-74.
43. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, Bradstreet DC, Walton-Bowen KL, Zaidi S. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2394-400.
44. Johansson KE, Boeryd B, Johansson K, Tibbling L. Double-blind crossover study of ranitidine and placebo in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 769-78.
45. van Zyl J, van Rensburg C, Vieweg W, Fischer R. Efficacy and safety of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2004; 70: 61-9.
46. Kaspari S, Biedermann A, Mey J. Comparison of pantoprazole 20 mg to ranitidine 150 mg b.i.d. in the treatment of mild gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2001; 63: 163-70.
47. Kovacs TO, Wilcox CM, DeVault K, Miska D, Bochenek W, Pantoprazole USGSGB. Comparison of the efficacy of pantoprazole vs. nizatidine in the treatment of erosive oesophagitis: a randomized, active-controlled, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2043-52.
48. Armstrong D, Pare P, Pericak D, Pyzyk M; Canadian Pantoprazole GSG. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2849-57.
49. Farley A, Wruble LD, Humphries TJ. Rabeprazole versus ranitidine for the treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a double-blind, randomized clinical trial. Rabeprazole Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1894-9.
50. van Zyl JH, de KGH, van Rensburg CJ, et al. Efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole versus 300 mg ranitidine in patients with mild reflux-oesophagitis: a randomized, double-blind, parallel, and multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 197-202.
51. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 965-73.



Gastroözofageal reflü hastalığı ve *Helicobacter pylori* ilişkisi

Zeynel Mungan¹, Binnur Pınarbaşı Şimşek²

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf yapmak için: Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with *Helicobacter pylori*. Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1); S61-S67.

Öz

Helicobacter pylori'nin tanımlanması ve peptik ülser hastalığı ile ilişkisinin kesin olarak gösterilmesini takiben bu bakterinin gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile ilişkisi gündeme gelmiş ve bu tartışmalar günümüze kadar devam edegelmiştir. Bu makalede *H. pylori* ve GÖRH arasındaki ilişki literatürü gözden geçirildi. Mevcut verilere göre GÖRH ile *H. pylori* varlığı arasında herhangi bir ilişki yoktur. Başarılı eradikasyon tedavisinin GÖRH ortaya çıkışı veya alevlenmesi üzerinde bir etkisi yoktur. Bununla birlikte Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinoması, özellikle CagA pozitif *H. pylori* enfeksiyonlarının varlığında daha az sıklıkta görülmektedir. Proton pompası inhibitörleri (PPI)'nin uzun süreli kullanılması, *H. pylori* pozitif hastalarda atrofi ve/veya intestinal metaplazi gelişimini etkileyebilir ve bu nedenle, bu hastalarda *H. pylori* eradikasyonu önerilir. Sonuç olarak, *H. pylori* taraması ve eradikasyon kararı, uzun vadeli PPI kullanacak hastalar haricinde GÖRH'dan bağımsız olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, gastroözofageal reflü hastalığı, proton pompası inhibitörleri, gastrik atrofi, özofagus kanseri, Barrett özofagusu

Helicobacter pylori varlığının veya uygulanan eradikasyon tedavilerinin gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)'nin seyri ve komplikasyonları üzerindeki etkilerinin dört ana başlık altında incelenmesi amaçlanmıştır.

GÖRH OLAN KİŞİLERDE *HELICOBACTER PYLORI* VARLIĞI REFLÜ SIKLIĞINI, SEMPTOM SKORUNU, ŞİDDETİNİ, RELAPSINI ETKİLER Mİ?

Helicobacter pylori (Hp) enfeksiyonunun; alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncında azalma, geçici alt özofagus sfinkter gevşemesinde artış, hipergastrinemi ve mide boşalımında gecikmeye yol açarak, GÖRH gelişmesi için kolaylaştırıcı rol oynadığı düşünülmüştür. Öte yandan oluşturduğu gastrit tipi nedeniyle asit sekresyonunun azalmasına yol açtığı ve ayrıca asit nötralizasyonu sağladığı için de GÖRH'den koruyucu olduğu öne sürülmüştür. Eradikasyon tedavilerinin uygulanmasıyla birlikte Hp prevalansında azalma meydana gelmiş, buna karşın GÖRH sıklığı ve komplikasyonları giderek artmıştır. Bu durum da Hp'nin GÖRH'den koruyucu olabileceği gö-

rüşünü desteklemiştir. Epidemiyolojik bir çalışmada Hp prevalansının GÖRH'de, reflü dışı gruptan daha düşük (%32,8 vs. %49,5; OR: 0,58) olduğu bildirilmiştir (1). İlk klinik çalışmalar Hp varlığının proton pompası inhibitörü (PPI) ihtiyacını azalttığı yönünde sonuçlanmış, semptomatik ve endoskopik remisyonu devam ettirmek bakımından karşılaştırıldığında; Hp- GÖRH olgularının Hp+ olgulara göre daha yüksek doz PPI'ye ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (2,3). Bunu takiben de Hp eradikasyonu uygulanan hastalarda Hp+ hastalara oranla daha fazla eroziv özofajit geliştiği gösterilmiştir (4). Başka bir çalışmada ise, peptik ülser nedeniyle eradikasyon tedavisi uygulanan hastalarda reflü özofajitin de düzeldiği bildirilmiştir (5). Epidemiyolojik çalışmalarda, Doğu ile Batı arasında farklılıklar olduğu ancak tüm oranlar birlikte değerlendirildiğinde Hp prevalansı ile GÖRH arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür (1).

Bu tartışmalı soruya yanıt aramak için İngilizce'de yazılmış erişkin bireyleri kapsayan sistematik literatür tara-

masında "gastroesophageal reflux disease" [MeSH Terms] AND "*helicobacter pylori*" [MeSH Terms] anahtar kelimeleri girildiğinde toplam 293 çalışma saptanmış, bunlardan kriterlere uygun olan 17 randomize kontrollü çalışma ve 4 meta-analiz (17 randomize kontrollü çalışmayı da kapsıyor) değerlendirilmiştir. Cremonini ve ark. (6) 14 vaka-kontrol çalışması ile 10 klinik çalışmayı içeren meta-analizinde *Hp* eradikasyonu uygulanan vs. uygulanmayan gruplar ile *Hp* eradikasyonunun başarılı ve başarısız olduğu gruplar kendi aralarında endoskopik özofajit ve reflü semptomu gelişmesi ("denovo" reflü gelişimi ve mevcut reflü semptomlarında progresyon) açısından değerlendirilmiştir. Eradikasyon tedavisinin yeni reflü gelişimini 3,25 kat (OR: 3,25, %95 CI 2,09-5,33), rebound reflü gelişimini 2,39 kat (OR: 2,39, %95 CI 1,75-3,34) ve yeni + rebound reflü gelişimini de 2,54 kat (OR: 2,54, %95 CI 1,92-3,37) arttırdığı belirlenmiştir. *Helicobacter pylori* varlığının GÖRH gelişimine karşı koruyucu olduğunu ifade eden bu meta-analize karşı diğer çalışmalarda bu sonuca varılamamıştır. Yaghoobi ve ark. (7) 5 kohort çalışması ve 7 randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'yı kapsayan meta-analizlerinde; tümü *Hp*+ ve GÖRH olmayan hastalar eradikasyon tedavisine karşı plasebo uygulanarak yeni reflü semptomu ve/veya reflü özofajit gelişimi bakımından karşılaştırılmışlardır. Kohort çalışmaları ve RKÇ'ler ayrı ayrı değerlendirilmiş; RKÇ'lerde semptomatik GÖRH gelişme riski için OR: 1,22 (%95 CI 0,89-1,69), eroziv özofajit gelişme riski için OR: 1,11 (%95 CI 0,81-1,53) ve kohort çalışmalarında GÖRH gelişme riski için OR: 1,37 (%95 CI 0,89-2,12) bulunmuştur (7). Bir diğer meta-analizde 11 RKÇ değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya başlangıçta GÖRH olan ve olmayan gruplar alınmış; eradikasyon uygulanan grup ile *Hp* persiste eden gruplar semptomatik reflü ve/veya eroziv özofajit

gelişmesi açısından irdelenmiştir. Sonuçta; semptomatik reflü, pirozis ve eroziv özofajit sıklığı bakımından her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Sırasıyla OR: 0,88 (%95 CI 0,63-1,23), 0,79 (%95 CI 0,54-1,15) ve 0,97 (%95 CI 0,67-1,40) olarak belirtilmiştir (8). Son olarak Saad ve ark. (9) 10 RKÇ'yi değerlendirdikleri meta-analizde *Hp* tedavisi vs. plasebo verilen grup ile başarılı *Hp* tedavisi uygulanan vs. persiste eden gruplar kendi aralarında semptomatik reflü ve eroziv özofajit gelişimi bakımından karşılaştırılmış ve benzer sonuçlara ulaşılmıştır: Semptomatik reflü gelişmesi için OR: 0,81 (%95 CI 0,56-1,71); eroziv özofajit gelişmesi OR: 1,13 (%95 CI 0,72-1,78) olarak belirlenmiştir. Hatta *Hp* eradikasyonu başarılı grupta, persiste eden gruba göre semptomatik reflü oranında azalma (%13,8'e karşı %24,9; OR: 0,55, %95 CI 0,35-0,87) olduğu görülmüştür (9). Bu dört meta-analizde *Hp* eradikasyonu yapılan hastalık grupları açısından subgroup analizi yapıldığında; iki çalışmada peptik ülser nedeniyle eradikasyon tedavisi verilen grupta *Hp* eradikasyonu sonrası GÖRH gelişme oranının fonksiyonel dispepsi nedeniyle eradikasyon tedavisi uygulanan gruptan daha fazla olduğu görülmüştür (6,7) [Yaghoobi ve ark. (7) çalışmasında RKÇ için OR: 1,26, (%95 CI 0,88-1,80) ve kohort çalışmaları için OR: 2,04, (%95 CI 1,88-3,85) ve Cremonini ve ark. (6) çalışmasında OR: 1,79, (%95 CI 1,26-2,54)].

Mevcut verilere göre, *Hp* varlığı ile GÖRH arasında ilişki yoktur. Başarılı eradikasyon tedavisinin GÖRH ortaya çıkmasında veya şiddetlenmesinde etkisi olmamaktadır. Ancak peptik ülserli hastalarda eradikasyon sonrası GÖRH gelişimi söz konusu olabilir. Yukarıda belirtilen tüm çalışmaların verileri Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile semptomatik reflü ve eroziv özofajit gelişimi ilişkisi

Yazar/Dergil/Yıl	Çalışma Dizaynı	Karşılaştırma Grupları	"Sonuç Ölçümü"	"Sonuç Paterni"	Sonuçlar (OR)
Cremonini ve ark. (6), Aliment Pharmacol Ther, 2003	Meta-analiz (14 vaka-kontrol, 10 RKÇ)	* <i>HpE</i> tx+vs tx - *Başarılı <i>HpE</i> tx vs <i>HpP</i> * <i>HpE</i> tx öncesi vs <i>HpE</i> tx sonrası	Endoskopik özofajit ve reflü semptomları	Denovo/rekürren reflü gelişimi ve Varolan reflü semptomlarında kötüleşme/progresyon	Denovo: 3,25 (%95 CI 2,09-5,33) Rebound: 2,39 (%95 CI 1,75-3,34) Denovo + Rebound: 2,54 (%95 CI 1,92-3,37)
Yaghoobi ve ark. (7), Am J Gastroenterol, 2010	Meta-analiz (5 kohort çalışması, 7 RKÇ)	Tüm olgular <i>Hp</i> + ve GÖRH (-) <i>HpE</i> tx vs. Plasebo	Eroziv özofajit veya reflü semptomları	Denovo reflü semptomları veya reflü özofajit gelişimi	RKÇ'da semptomatik GÖRH: 1,22 (%95 CI 0,89-1,69) RKÇ'da endoskopik GÖRH: 1,11 (%95 CI 0,81-1,53) Kohort çalışmalarında GÖRH: 1,37 (%95 CI 0,89-2,12)
Quian ve ark. (8), Helicobacter, 2011	Meta-analiz (11 RKÇ)	Bazalde GÖRH olan ve olmayan hastalar <i>HpE</i> tx vs. <i>HpP</i>	Semptomatik reflü hastalığı, eroziv özofajit	Denovo veya rekürren reflü hastalığı gelişmesi veya progresyon olması	Semptomatik reflü insidansı: 0,88 (%95 CI 0,63-1,23) "heartburn" insidansı: 0,79 (%95 CI 0,54-1,15) Eroziv özofajit insidansı: 0,97 (%95 CI 0,67-1,40)
Saad ve ark. (9), Scand J Gastroenterol, 2012	Meta-analiz (10 RKÇ)	- <i>HpE</i> tx vs plasebo -Başarılı <i>HpE</i> tx vs. başarısız <i>HpE</i> tx	Semptomatik reflü hastalığı, eroziv özofajit	Rekürren reflü hastalığı ve eroziv özofajit	Semptomatik reflü gelişimi: 0,81 (%95 CI 0,56-1,71) Eroziv özofajit gelişimi: 1,13 (%95 CI 0,72-1,78)

HpE tx: *H. pylori* eradikasyon tedavisi; *HpP*: *H. pylori* persistansı; RKÇ: randomize kontrollü çalışma

Tablo 2. Başarılı *H. pylori* eradikasyon tedavisi yapılan ve *H. pylori* persiste eden grupların semptomatik reflü hastalığı ve eroziv özofajit insidansı bakımından karşılaştırılması

Yazar/Yayın yılı	Semptomatik reflü insidansı	'heartburn' insidansı	Reflü özofajit insidansı	Endoskopik özofajit insidansı	OR (%95 CI)		
					Hastalığa göre GÖRH gelişme insidansı		
					Peptik Ülser	Fonksiyonel Dispepsi	GÖRH
Yaghoobi ve ark. (7) 2010	1,22* (0,88-1,69)			1,17 (0,89-2,12)	1,26* (0,88-1,80)	0,61* (0,28-1,32)	
					2,04** (1,88-3,85)	0,84** (0,44-1,58)	
Qian ve ark. (8) 2011	0,88 (0,63-1,23)	0,79 (0,54-1,15)	0,97 (0,67-1,40)		1,0 (0,7-1,42)	0,93 (0,32-2,74)	2,57 (0,64-10,22)
Saad ve ark. (9) 2012	0,81 (0,56-1,17)		1,13 (0,72-1,78)				
Cremonini ve ark. (6) 2003	1,34 (1,15-1,55)				1,79 (1,26-2,54)	2,28 (1,52-3,45)	

*RKÇ verisi, **Kohort çalışması verisi

UZUN SÜRELİ PPI KULLANAN GÖR HASTALARINDA ATROFİK GASTRİT RİSKİ *HELICOBACTER PYLORI* VARLIĞINDA ARTAR MI? BU OLGULARDA *HELICOBACTER PYLORI* ERADİKASYONU YAPILMASI RİSKİ ETKİLER Mİ?

Proton pompası inhibitörü tedavisi *Hp*'nin midedeki dağılımını değiştirmekte; korpus-fundus dominant gastrit geliştirmekte ve sonuç olarak mide asit sekresyonu azalmaktadır. *Helicobacter pylori* pozitif olup PPI kullanan hastalarda yıllık atrofi gelişimi %10,9 iken, *Hp* negatiflerde bu oran %0,9 olarak saptanmıştır (10). Proton pompası inhibitörü kullanmayan hastaları içeren bir başka çalışmada ise, bu oranlar *Hp*+ olgularda %1,8 iken, *Hp*- olgularda %0,3 bulunmuştur (11). Konuya ilişkin yapılan PubMed taramasında "proton pump inhibitors"[MeSH Terms] AND "atrophic gastritis"[MeSH Terms] OR "Helicobacter pylori"[MeSH Terms] anahtar kelimeleri girilerek araştırma yapılmış ve yukarıdaki soruya cevap verebilecek nitelikte toplam 7 RKÇ saptanmıştır. Bu çalışmaların üçünde PPI alan ve anti-reflü cerrahi (ARC) uygulanan gruplar karşılaştırılmış iken, diğerlerinde *Hp* eradikasyonu uygulanan ve uygulanmayan gruplar kıyaslanmıştır. Kuipers ve ark. (12) RKÇ'sinde GÖRH olan 105 olguya PPI tedavisi verilmiş, 72 olguya ise ARC uygulanmıştır. Ortalama 84 aylık takip sonunda *Hp*+ olgular için atrofik gastrit gelişme oranı omeprazol kolunda %31 iken ARC kolunda %3 bulunmuştur. *Hp*- olgularda ise aynı oranlar omeprazol kullananlarda %4 iken ARC kolunda %0 saptanmıştır. Lundell ve ark. (13) çalışmasında GÖRH endoskopik olarak kanıtlanmış 155 hastaya omeprazol ve 155 hastaya da ARC uygulanmış, ortalama 36 aylık takip sonunda *Hp*+ hastalarda korpusdaki glandüler atrofi hafif progresyon görülmüş, intestinal metaplazi açısından iki kolda benzer sonuçlar görülmüştür. Lundell ve ark. (14) 2006'daki çalışmasında toplam 215 GÖRH hastasının 98'ine omeprazol ve 117'sine ARC uygulanmış; ortalama 84 ay takip sonunda takibi tamamlayan *Hp*+ omeprazol kullanan 13 hastadan 5'inde ve ARC yapılan 12 hastadan 3'ünde glandüler atrofi geliştiği gösterilmiştir (14). Schenk ve ark. (15) prospektif randomize vaka-kontrol çalışmasında 57 *Hp*+ ve 26 *Hp*- GÖRH olgusu eradikasyon tedavisi vs. plasebo sonrası 12 ay omeprazol ile takip edilmiş; eradikasyon kolunda korpus atrofi oranının değişmediği görülmüştür. Bir başka prospektif çift-kör RKÇ'de 15 GÖRH'e omeprazol vs. plasebo, 15 GÖRH'e omepra-

zol vs. eradikasyon tedavisi uygulanmış ve 11 *Hp*- GÖRH olgusu kontrol grubu olarak alınıp karşılaştırılmıştır. Bir yıllık takibi tamamlayan omeprazol kolundan 11 hastanın 5'inde korpus hafif atrofi meydana gelirken, eradikasyon tedavisi uygulanan 8 hastanın hiçbirinde atrofi görülmemiştir ($p=0,02$) (16). Yine Kuipers ve ark. (17) 231 *Hp*+ GÖRH içeren RKÇ'de 120 hastaya omeprazol ve 111 hastaya *Hp* eradikasyon tedavisi verilmiş ve ardından 24 ay omeprazol ile idame tedavisi yapılmıştır. Eradikasyon kolunda *Hp*+ omeprazol koluna göre korpus atrofinin azaldığı ($p=0,001$), intestinal metaplazide bir değişim olmadığı görülmüştür. Yang ve ark. (18) 325 GÖRH (105'i *Hp*+ eradikasyon tedavisi verilen, 105 *Hp*+ tedavisiz izlenen ve 115 *Hp*- kontrol grubu) olgusundan oluşan ve eradikasyon tedavisi veya plasebo sonrasında "on-demand" PPI (esomeprazol) tedavisi 24 aylık süre boyunca devam eden çalışmasında; atrofik gastrit prevalansı *Hp* eradikasyon kolunda %5,4, tedavisiz kolda %15,7 ve *Hp*- kontrol grubunda %0 olarak saptanmıştır. İntestinal metaplazi eradikasyon kolunda %19,4, tedavisiz kolda %36,2 ve *Hp*- kontrol kolunda %2 olarak bildirilmiştir (18). Çalışmaların tümünde *Hp*+ uzun süreli PPI alan gruplarda korpus gastritinde artış görülmüştür.

Bu veriler ışığında; *Hp*+ olgularda uzun süreli PPI tedavisi kullanımı korpus predominant gastrit gelişimine yol açabilir. Eradikasyon tedavisi uygulanması; gastrik atrofi ve intestinal metaplazi gelişimini ve progresyonunu önleyebilir (Tablo 3).

HELICOBACTER PYLORI VARLIĞI BARRETT ÖZOFAGUSU (DİSPLAZİLİ VEYA DİSPLAZİSİZ) SIKLIĞINI ETKİLER Mİ?

Gelişmiş ülkelerde özofageal adenokarsinom sıklığı son üç de-katta tedrici olarak artmaktadır. Barrett özofagusu (BÖ), özofageal adenokarsinom için prekanseröz bir lezyon olup, genel popülasyondaki sıklığı <%2 düzeyindedir (19). *Helicobacter pylori* ile BÖ gelişimi arasındaki ilişki biraz karmaşık görünmektedir. Literatürde bu konuda değişik sonuçlara ulaşan çalışmalar mevcuttur; *Hp* varlığının BÖ gelişmesi için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar yanında, BÖ gelişimi üzerine etkisiz veya BÖ gelişiminden koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (20-29). Vaezi ve ark. (29) çalışmasında *Hp* ile infekte olmanın BÖ ve onun malign komplikasyonlarının gelişiminden

Tablo 3. Eradikasyon tedavisi uygulanması gastrik atrofi ve intestinal metaplazi meydana gelmesini ve progresyonunu önleyebilir

Yazar/Yayın yılı	Çalışma Dizaynı	Hasta Grubu	Tedavi Metodu	Hp + / -	Takip periyodu (ay)	Sonuçlar AG / IM	KORPUS GASTRİTİ
Kuipers ve ark. (12)							
NEJM, 1996	RKÇ	GÖRH	105 OMP 72 ARC	OMP 59/105 ARC 31/72	84	Hp + grupta AG oranı - OMP %31 (18/59) - ARC %3 (1/31) Hp - grupta AG oranı - OMP %4 (2/46) - ARS %0	Arttı
Lundell ve ark. (13) Gastroenterology, 1999	RKÇ	GÖRH	155 OMP 155 ARC	OMP 40/155 ARC 53/155	36	- İM açısından iki kolda benzer sonuç - Hp+ hastalarda korpusta glandüler atrofide hafif progresyon	Minimal arttı
Schenk ve ark. (15) Gut, 2000	RKÇ Prospektif randomize, vaka kontrol çalışması	GÖRH 57 Hp + 26 Hp -	HpE vs. HpPlasebo OMP idame tedavisi ile takip	Hp +/+ : 24 Hp +/- : 33 Hp - : 26	12	HpE yapılanlarda antral atrofi azaldı, korpusta değişmedi	Arttı
Moayyedi ve ark. (16) Helicobacter, 2000	RKÇ Prospektif, çift-kör çalışma	GÖRH	OMP vs Plasebo:15 OMP vs HpE tx 15 Hp - kontrol: 11	Takip süresini tamamlayan: n=11 n=8 n=12	12	OMP: 5/11 minimal korpus atrofisi HpE tx: 0/8 atrofi yok (p=0,02)	Arttı
Kuipers ve ark. (17) Gut, 2004	RKÇ	231 Hp + GÖRH 120 OMP vs. 111 HpE Hp- kontrol grubu yok	OMP ile 2 yıla dek idame tedavisi		24	HpE vs Hp+ OMP Antral IM ve AG: değişmedi Korpus atrofisi oranı: azaldı (p=0,001) Korpusta IM oranı: değişmedi	Arttı
Lundell ve ark. (14) APT 2006	RKÇ	215 GÖRH	98 OMP 117 ARC	OMP 39/98 ARC 53/117	84	Takibi tamamlayan (Hp+) hasta sayısı OMP: 13 ARC: 12 Glandüler atrofi 5/13vs 3/12	Arttı
Yang ve ark. (18) Am J Gastroenterol 2009	RKÇ	325 GÖRH 105 HpE tx 105 HpE tx - 115 Hp - kontrol grubu	Eradikasyon veya plasebo tedavisinden sonra gereğinde veya devamlı PPI tedavisi	Takip süresini tamamlayan: n=83 n=83 n=100	24	Korpusta doğru genişleyen AG prevalansı Hp E tx: %5,4 (5/93) Hp+ tedavisiz grup: %15,7 (13/83) Hp - kontrol: %0 IM Hp E: %19,4 (18/93) Hp+ tedavisiz grup: %36,2 (30/83) Hp- kontrol: %2 (2/100)	Arttı

OMP: Orneprazol; ARC: Anti-reflü cerrahi; HpE: H. pylori eradikasyon tedavisi; IM: Intestinal metaplazi; AG: Atrofik gastrit; RKÇ: randomize kontrollü çalışma

koruduğu, bu etkinin cagA(+) pozitif suşla infeksiyonda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Thrift ve ark. (30) çalışmasında da Hp+ GÖRH'da, Hp- reflü hastalarına göre BÖ gelişme riski %80 oranında daha az (OR: 2,6 vs. 8,24) bildirilmiştir. Konuyu irdelemek üzere yaptığımız çalışmada "barrett esophagus"[MeSH Terms] AND "helicobacter pylori"[MeSH Terms] anahtar kelimeleri ile araştırma yapılmış ve toplam 176 çalışmaya ulaşılmıştır. Bunlar içinde iki meta-analiz değerlendirmeye alınmıştır. Fischbach ve ark. (31) araştırmasında 44 vaka kontrol çalışması ve 5 kesitsel çalışma değerlendirmeye alınmıştır. Barrett özofagusu olgularında kontrol grubuna göre Hp prevalansı ve cagA+ suşla infekte olmanın BÖ için koruyucu olup olmadığı araştırılmış; Hp varlığının BÖ gelişiminden koruyucu olduğu (RR: 0,73, %95

CI 0,60-0,88) ve cagA+ suşla infekte olgularda koruyucu etkinin daha fazla olduğu (RR: 0,38, %95 CI 0,19-0,78) gösterilmiştir. Wang ve ark. (32) meta-analizinde ise 12 vaka kontrol çalışması değerlendirilmiş; 550 BÖ'lü olgu ile endoskopik incelemesi normal olan sağlıklı kan donörlerinden oluşan 2979 gönüllü karşılaştırılmıştır. Barrett özofagusu grubunda Hp prevalansı %42,9 (236/550) iken, sağlıklı gönüllülerde %43,9 (1308/2979) bulunmuştur (OR: 0,74, %95 CI 0,40-1,37).

Mevcut verilere göre, Hp varlığı BÖ gelişimine karşı koruyucu görünmektedir ve koruyucu etki cagA+ olgularda daha belirgindir. Bu veriler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. *H. pylori* varlığı BÖ gelişiminden koruyucu görünüyor ve koruyucu etki CagA+ suşla enfekte bireylerde daha fazladır

Yazar/Yayın yılı	Çalışma Dizayını	Karşılaştırma Grupları	"Sonuç Ölçümü"	Sonuçlar	Sonuçlar (RR /OR)
Fischbach ve ark (31), Helicobacter, 2012	Meta-analiz (44 vaka kontrol çalışması) 5 kesitsel çalışma	Kontrol grubu ve BÖ'lularda <i>H. pylori</i> prevalansı	Böda <i>H. pylori</i> prevalansı ve cagA+ olgularda BÖ prevalansı	<i>H. pylori</i> BÖ'dan koruyucu cagA+ suşla infektelerde koruyucu etki daha fazla	RR: 0,73 (%95 CI 0,60-0,88) Homogen 4 çalışma ayrıca değerlendirildi: RR: 0,46 (%95 CI 0,35-0,60) cagA+ grup: 7 çalışma: RR: 0,38 (%95 CI 0,19-0,78)
Wang ve ark. (32), Am J Gastroenterol, 2009	Meta-analiz (12 vaka kontrol çalışması)	550 BÖ'lü hasta 2979 kontrol grubu (endoskopik olarak normal sağlıklı kan donörleri)		<i>H. pylori</i> prevalansı %42,9 (236/550) vs. %43,9 (1308/2979)	OR: 0,74 (%95 CI 0,40-1,37)

BÖ: Barrett Özofagus

Tablo 5. *H. pylori* varlığı, özellikle cagA+ suşla infeksiyon, özofagus adenokanserine karşı koruyucu etki göstermektedir. *Helicobacter pylori* ile özofagusun skuamöz hücreli kanseri arasındaki ilişki net değildir

Yazar/Yayın yılı	Çalışma Dizayını	Karşılaştırma Grupları	Sonuç Ölçümü	Sonuçlar	Sonuçlar (RR /OR)
Islami ve ark. (35), Cancer Rev Pres, 2008	Meta-analiz (19 çalışma) Adeno Ca: 13 çalışma: 848 hasta /2890 Kontrol grubu Squamöz Ca: 9 çalışma: 921 hasta /2743 Kontrol grubu	Hp+ vs. Hp- cagA+ vs. cagA-	Adeno Ca veya Squamöz Ca riski	Hp varlığı Adeno Ca riskini azaltıyor, cagA+ olgularda bu oran daha belirgin Hp varlığı squamöz Ca riskini etkilemiyor. cagA ile de ilişki yok.	ADENO CA Overall OR: 0,56 (%95 CI 0,46-0,68) cagA+ OR: 0,41 (%95 CI 0,28-0,62) cagA- OR: 1,08 (%95 CI 0,76-1,53) SQUAMÖZ CA Overall OR: 1,1 (%95 CI 0,78-1,55) cagA+ OR: 1,01 (%95 CI 0,80-1,27) cagA- OR: 1,41 (%95 CI 1-1,97)
Xie ve ark. (36), W J Gastroenterol, 2013	Meta-analiz (27 çalışma) Adeno Ca: 15 çalışma Squamöz Ca: 16 çalışma	Hp+ vs. Hp- cagA+ vs. cagA- Doğu / Batı çalışması	Adeno Ca veya Squamöz Ca riski	Hp varlığı adeno Ca riskini azaltıyor. Adeno Ca'da Hp+ oranı: %35,96 (479/1332) vs. Kontrol grubunda %44 (2070/4705), OR:0,71 (%95 CI 0,63-0,81) Hp varlığı genelde squamöz Ca riskini etkilemiyor. cagA+ OR: 0,90 (%95 CI 0,78-1,05) *East OR: 0,77 (%95 CI 0,65-0,92) *West OR: 1,26 (%95 CI 0,97-1,63)	Adeno Ca Overall OR: 0,59 (%95 CI 0,51- 0,68) Squamöz Ca Overall OR: 0,83 (%95 CI 0,63-1,03) cagA+ Hp Doğu çalışmalarında Squamöz Ca riskini azaltıyor

HELICOBACTER PYLORI VARLIĞI ÖZOFAGUS KANSERİ SIKLIĞINI ETKİLER Mİ?

Persistan *Hp* infeksiyonunun GÖRH'de özofageal skuamöz hücreli karsinomun bir subtipi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (33). Öte yandan *Hp* varlığının çeşitli mekanizmalar ile (hipoasidite, gastrik ghrelin sekresyonunda azalma, gastrik ve özofageal mikrobiyotanın etkilenmesi ve gastrik T hücre kompartmanında değişime yol açması) özofageal adenokanser gelişiminden koruduğu ileri sürülmüştür (34). Bu konuyu araştırmak üzere yapılan çalışmada "esophagus cancer" [MeSH Terms] AND "helicobacter pylori" [MeSH Terms] anahtar kelimeleri ile tarama

yapılmış, elde edilen toplam 142 çalışmadan kriterlere uygun olan 2 meta-analiz değerlendirmeye alınmıştır. İlk meta-analiz 2008 yılında yayınlanmış olup, 19 çalışmadan oluşmaktadır. Büyük bir kısmı toplum tabanlı, geniş ölçekli vaka kontrol çalışmaları olup, 13'ü adenokarsinom (848 hasta/2890 kontrol), 9'u skuamöz hücreli karsinom (921 hasta/2743 kontrol) hastalarını kapsamaktadır. Bu çalışmalarda hastalar ve kontroller *Hp* pozitifliği yönünden ve *Hp*+ olgular da cagA+/cagA- suşlar olarak gruplandırılıp, karşılaştırılmışlardır. *Helicobacter pylori* pozitifliğinin adenokanser riskini azalttığı, [overall OR: 0,56 (%95 CI 0,46-0,68)], cagA+ olgularda koruyucu etkinin daha belirgin

olduğu [cagA+ OR: 0,41 (%95 CI 0,28-0,62) ve cagA- OR: 1,08 (%95 CI 0,76-1,53)] gösterilmiştir. Buna karşın, *Hp* varlığı skuamöz kanser riskini etkilememektedir [Overall OR: 1,1, (%95 CI 0,78-1,55)]. Benzer biçimde cagA+ veya cagA- suşla enfekte olmanın de skuamöz kanser gelişimi ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır [overall OR: 1,1 (%95 CI 0,78-1,55)] (35). Xie ve ark. (36) meta-analizinde ise toplam 27 adet toplum ve hastane tabanlı çalışma (15'i adenokarsinom ve 16'i skuamöz hücreli karsinom çalışması) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da özofagus kanser gelişimi ile *Hp* ilişkisi irdelenmiş; *Hp* pozitifliğinin adenokarsinom gelişme riskini azalttığı [overall OR: 0,59 (%95 CI 0,51-0,68)]; adenokarsinomlu grupta *Hp* pozitiflik oranı %35,96 (479/1332) iken, kontrol grubunda %44 (2070/4705) olduğu gösterilmiştir. İlk meta-analize benzer şekilde; *Hp* varlığının genelde skuamöz kanser riskini etkilemediği [Overall OR: 0,83 (%95 CI 0,63-1,03)] ve cagA+ suşla enfekte olmanın Batı çalışmalarına kıyasla, Doğu çalışmalarında skuamöz kanser gelişme riskini azalttığı belirlenmiştir: Doğu cagA+OR: 0,77 (%95 CI 0,65-0,92) ve Batı cagA+OR: 1,26 (%95 CI 0,97-1,63).

Sunulan veriler ışığında, *Hp* varlığı, özellikle cagA+ suşla enfeksiyon, özofagus adenokanserine karşı koruyucu etki göstermektedir. *Helicobacter pylori* ile özofagusun skuamöz hücreli kanseri arasındaki ilişki net değildir. Veriler Tablo 5'te özetlenmiştir.

ÖNERİLER

- *Helicobacter pylori* ile GÖRH arasında ilişki yoktur (Kanıt düzeyi: 1a).
- Peptik ülserli hastalar dışında, *Helicobacter pylori* eradikasyonunun GÖRH'ün ortaya çıkmasında ya da şiddetlenmesinde etkisi olmamaktadır (Kanıt düzeyi: 1a).
- *Helicobacter pylori* pozitif vakalarda uzun süreli PPI kullanımı atrofi ve/veya intestinal metaplazi gelişimi üzerine etkide bulunabilir, bu nedenle uzun süre PPI kullanacak hastalarda *Hp* eradikasyonu önerilir (Kanıt düzeyi: 1b).
- Özellikle cagA pozitif *Hp* enfeksiyonu varlığında Barrett özofagusu ve özofagus adenokanseri daha az görülmektedir (Kanıt düzeyi: 3a).
- Uzun süre PPI kullanacak hastalar dışında *Hp* tarama ve eradikasyon kararı GÖRH'den bağımsız verilmelidir (Kanıt düzeyi: 5).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. BMJ 2003; 5: 326-737.
2. Hallerbäck B, Unger P, Carling L, et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. The Scandinavian Clinics for United Research Group. Gastroenterology 1994; 107: 1305-11.
3. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Eskes SA, Meuwissen SG. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastro-oesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1999; 94: 884-7.
4. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997; 112: 1442-7.
5. O'Connor HJ, McGee C, Ghabash NM, Cunnane K. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in *H.pylori* positive peptic ulcer disease and the impact of eradication therapy. Hepatogastroenterology 2001; 48: 1064-8.
6. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, et al. Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 279-89.
7. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1007-13.
8. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2011; 16: 255-65.
9. Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol 2012; 47: 129-35.
10. Eissele R, Brunner G, Simon B, Solcia E, Arnold R. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. Gastroenterology 1997; 112: 707-17.
11. Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pe-a AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. Lancet 1995; 345: 1525-8.
12. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996; 334: 1018-22.
13. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group. Gastroenterology 1999; 117: 319-26.
14. Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 639-47.
15. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut 2000; 46: 615-21.
16. Moayyedi P, Wason C, Peacock R, et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. Helicobacter 2000; 5: 206-14.
17. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. Gut 2004; 53: 12-20.
18. Yang HB, Sheu BS, Wang ST, Cheng HC, Chang WL, Chen WY. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1642-9.
19. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. Gut 2002; 50: 368-72.

20. Henihan RD, Stuart RC, Nolan N, Gorey TF, Hennessy TP, O'Morain CA. Barrett's esophagus and the presence of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 542-6.
21. Loffeld RJ, Ten Tije BJ, Arends JW. Prevalence and significance of *Helicobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1598-600.
22. Meng X, Scheer MA, Tsang TK. GERD: Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134: A443.
23. Csendes A, Smok G, Cerda G, Burdiles P, Mazza D, Csendes P. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 190 control subjects and in 236 patients with gastroesophageal reflux, erosive esophagitis or Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 1997; 10: 38-42.
24. Peng S, Cui Y, Xiao YL, et al. Prevalence of erosive esophagitis and Barrett's esophagus in the adult Chinese population. *Endoscopy* 2009; 41: 1011-7.
25. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut* 2008; 57: 727-33.
26. Fassan M, Rugge M, Parente P, Tieppo C, Rugge M, Battaglia G. The role of *Helicobacter pylori* in the spectrum of Barrett's carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 94.
27. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010; 139: 1894-1901.
28. Vieth M, Masoud B, Meining A, Stolte M. *Helicobacter pylori* infection: protection against Barrett's mucosa and neoplasia? *Digestion* 2000; 62: 225-31.
29. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. *cagA*-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2206-11.
30. Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, Richardson PA, El-Serag HB. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 915-22.
31. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, et al. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012; 17: 163-75.
32. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. *Helicobacter pylori* infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 492-500.
33. Ye W, Held M, Lagergren J, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 387-96.
34. Blaser MJ. Disappearing microbiota: *Helicobacter pylori* protection against esophageal adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; 1: 308-11.
35. Islami F, Kamangar F. *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; 1: 329-38.
36. Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, et al. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6098-107.



Proton pompa inhibitörleri (PPI) karşılaştırıldığında belli bir proton pompa inhibitörünün özellikle tercih edilmesi geren özel durumlar var mıdır?

Altay Çelebi, Hasan Yılmaz

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Atf yapmak için: Çelebi A, Yılmaz H. When proton pump inhibitors are compared, are there specific cases in which a certain proton pump inhibitors should be particularly preferred? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1); S68-S70.

ÖZ

Günümüzde proton pompa inhibitörleri (PPI) reçeteli yada reçetesiz yaygın olarak kullanılmaktadır. Kronik hastalık yükü altında ve ileri yaşlı popülasyon göz önüne alındığında PPI'lar sıklıkla farklı ilaç grupları ile birlikte kullanılmaktadır. Bu doğrultuda PPI'lar ile ilaç etkileşimi öne çıkan klinik problemidir. Çalışmamızda PPI'lar ile birlikte ilaç kullanılması gerektiğinde tercih edilebilecek PPI ve olası riskler irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Proton pompa inhibitörü, ilaç etkileşimi, gastroözofageal reflü hastalığı

İLAÇ KULLANAN HASTALARDA ÖZELLİKLE TERCİH EDİLECEK PPI HANGİSİDİR?

Proton pompası inhibitörleri günümüzde en sık kullanılan ilaçlardan olup çoklu ilaç kullanan insanlarda ilaç etkileşimi potansiyeline sahiptirler. Literatürde PPI'lar ile ilaç etkileşimi riski konusunda yapılmış çalışmalar incelendiğinde en geniş çalışılmış konunun klopidoğrel ile PPI etkileşimi olduğu görülür.

Proton pompası inhibitörü ve klopidoğrel birlikte kullanımı ile ilgili literatürde altı adet meta-analiz bulundu. Bunlardan Huang ve ark. (1) tarafından yapılan ve en fazla sayıda (32 adet) çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde majör kardiyak olay için artmış risk (HR 1,40, %95 CI=1,19-1,64; OR 1,27, %95 CI 1,13-1,42), akut koroner sendrom için artmış risk (HR 1,42, %95 CI=1,14-1,77; OR 1,42, %95 CI 1,08-1,87) bildirilmiştir. Toplam mortalite (HR 1,30, %95 CI=0,91-1,86; OR 0,92, %95 CI=0,82-1,04) ve kardiyovasküler ölüm (HR 1,21, 95% CI 0,60-2,43) için ise risk artışı olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, klopidoğrel ve PPI birlikte kullanımı majör kardiyak olay riskini arttırmaktadır fakat bunun total mortaliteye etkisi gösterilememiştir (1,2). Literatürde yeterli hasta verisi olmamakla birlikte klopidoğrel kullanan hastalarda PPI kullanılması gerekirse CYP2C19 afinitesi yüksek olan Omeprazol ve Esomeprazolden kaçınılmalıdır.

Teofilin, solunum yolu hastalıkları mevcut ileri yaşta popülasyonda sıklıkla PPI ile birlikte kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, lansoprazol veya pantoprazol ile teofilinin birlikte kullanımında teofilin kan düzeyleri etkilenmez (3). Lansoprazol, pantoprazol ve omeprazol teofilinin atılım ve absorpsiyonunu etkilemez (4). Teofilin farmakokinetiği rabeprazol kullanımı ile değişmez (5). Lansoprazol, pantoprazol, omeprazol ve rabeprazol ile birlikte teofilin kullanan hastalarda tedavi değişikliğine gerek yoktur. Esomeprazol ile ilgili veri yoktur.

Warfarin ve pantoprazol birlikte kullanımında pantoprazolün warfarin farmakokinetik ve farmakodinamiğini değiştirmediği tespit edilmiştir (6). Omeprazol ise r-warfarin kan düzeyini arttırdığından ve trombotesti %10 düşürdüğünden warfarin kullanan hastalarda omeprazolden kaçınılmalıdır (7). Diğer PPI'lar ile ilgili yeterli veri yoktur.

Sınırlı veriler pantoprazol veya rabeprazol ile digoksinin birlikte kullanımı durumunda digoksin serum düzeylerinin değişmediğini işaret etmektedir (8,9). Omeprazol ise digoksin kan düzeyini arttırmaktadır (10). Diğer PPI'lar ile ilgili veri yoktur.

Lansoprazol, omeprazol, esomeprazol ile asetilsalisilik asit (ASA) birlikte kullanımında ASA etkinliği değişmez (11-13). Diğer PPI'lar ile ilgili veri yoktur.

Yapılan çalışmalarda, diazepam kullanan hastalarda birlikte pantoprazol veya lansaprazol kullanılması diazepamın metabolizmasını etkilemediği gösterilmiştir (14-16). Omeprazol veya esomeprazol kullanılması diazepamın etkisini arttırabilir (16,17).

Proton pompası inhibitörleri ve oral kontraseptifin birlikte kullanımı ile ilgili literatürde tek çalışma bulunabildi. Bu çalışmada lansoprazolün düşük doz oral kontraseptif biyoyararlanımını etkilemediği bildirilmiştir (18).

Pantoprazol, esomeprazol, omeprazol veya lansoprazolün prasugrel ile birlikte kullanımı prasugrel etkisini değiştirmez (19).

Proton pompası inhibitörleri ile tiroid hormon preparatlarının birlikte kullanımı ile ilgili literatürde bir çalışma bulundu. Bu çalışmada pantoprazolün levotiroksinin absorpsiyon kinetiğini değiştirmedeği bildirilmiştir (20).

Proton pompa inhibitörü oral itrakonazolün etkisini azaltabilir (21).

Mikofenolat Mofetil ile PPI birlikte kullanımında enterik kaplı Mikofenolat Mofetil kullanılmalıdır (22).

HIZLI METABOLİZE EDİCİLERDE PPI KULLANIMI

ÖNERİLER

Günümüzdeki literatür verilerine göre, hızlı metabolize edici hastalarda PPI'lar arasında tedavinin 7. gününde mide asidini baskılama açısından anlamlı bir fark yoktur (23,24) (Kanıt düzeyi: 1b).

ÖNERİLER

- PPI ve Clopidogrel birlikte kullanımı majör kardiyak olay riskini arttırmaktadır fakat bunun total mortaliteye etkisi gösterilememiştir (Kanıt düzeyi: 1a).
- Literatürde yeterli hasta verisi olmamakla birlikte klopidogrel kullanan hastalarda PPI kullanılması gerekirse CYP2C19 afinitesi yüksek olan Omeprazol ve Esomeprazolden kaçınılmalıdır (Kanıt düzeyi: 5).
- Lansaprazol, pantoprazol, omeprazol (Kanıt düzeyi: 1b) ve rabeprazol (Kanıt düzeyi: 4) ile birlikte teofilin kullanan hastalarda tedavi değişikliğine gerek yoktur. Esomeprazol ile ilgili yeterli veri yoktur.
- Warfarin ve pantoprazolün birlikte kullanımında pantoprazol warfarinin etkinliğini değiştirmez (Kanıt düzeyi: 2b).
- Omeprazol warfarinin plazma düzeyini arttırmaktadır, ancak klinik yansımaya dair literatürde yeterli veri yoktur. Diğer PPI'lar ile ilgili yeterli veri yoktur (Kanıt düzeyi: 1b).
- Sınırlı veriler pantoprazol ve rabeprazol ile digoksinin serum düzeylerinin değişmediğini işaret etmektedir. Omeprazol ise digoksinin kan düzeyini arttırmaktadır. Diğer PPI'lar ile ilgili veri yoktur (Kanıt düzeyi: 2b).
- Lansaprazol, omeprazol, esomeprazol ile asetilsalisilik asit (ASA) birlikte kullanımında ASA etkinliği değişmez. Diğer PPI'larla ilgili veri yoktur (Kanıt düzeyi: 1b).

- Diazepam kullanan hastalarda PPI kullanımı gerektiğinde pantoprazol veya lansoprazol kullanılabilir. Diazepam ile birlikte omeprazol veya esomeprazol kullanılması diazepam'ın etkisini arttırabilir (Kanıt düzeyi: 1b).
- Lansaprazol ve düşük doz oral kontraseptif arasında farmakokinetik etkileşime dair kanıt yoktur. Diğer PPI'lar ile ilgili veri yoktur (Kanıt düzeyi: 2b).
- Pantoprazol, esomeprazol, omeprazol ve lansoprazol prasugrel etkisini değiştirmez (Kanıt düzeyi: 2b).
- Pantoprazol levotiroksinin kan düzeyini değiştirmektedir. Diğer PPI'larla ilgili veri yoktur (Kanıt düzeyi: 2b).
- PPI'lar oral Itrakonazolün etkisini azaltabilir (Kanıt düzeyi: 2b).
- Mofetil ile PPI birlikte kullanımında enterik kaplı Mikofenolat Mofetil kullanılmalıdır (Kanıt düzeyi: 3b).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Huang B, Huang Y, Li Y, et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Res 2012; 43: 212-24.
2. Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010; 8: 2624-41.
3. Pan WJ, Goldwater DR, Zhang Y, Pilmer BL, Hunt RH. Lack of a pharmacokinetic interaction between lansoprazole or pantoprazole and theophylline. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 345-52.
4. Dilger K, Zheng Z, Klotz U. Lack of drug interaction between omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and theophylline. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 438-44.
5. Humphries TJ, Nardi RV, Spera AC, et al. Coadministration of rabeprazole sodium (E3810) does not affect the pharmacokinetics of anhydrous theophylline or warfarin. Gastroenterology 1996; 110: A138.
6. Duursema L, Müller FO, Schall R, et al. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin [see comments]. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 700-3.
7. Sutfin T, Balmer K, Boström H, Eriksson S, Höglund P, Paulsen O. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. Ther Drug Monit 1989; 11: 176-84.
8. Hartmann M, Huber R, Bliesath H, et al. Lack of interaction between pantoprazole and digoxin at therapeutic doses in man. Int J Clin Pharmacol Ther 1996; 34(Suppl 1): S67-71.
9. Le GH, Schaefer MG, Plowman BK, et al. Assessment of potential digoxin--rabeprazole interaction after formulary conversion of proton-pump inhibitors. Am J Health Syst Pharm 2003; 60: 1343-5.
10. Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, Zuiderwijk PB, Jedema JN. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 569-72.
11. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggre-

- gation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54: 163-8.
12. Andersson T, Morrison D, Nagy P, Pisupati J, Schettler J, Warner TD. Evaluation of the pharmacodynamics of acetylsalicylic acid 81 mg with or without esomeprazole 20 mg in healthy volunteers. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 217-24.
13. Offman E, Schobelock MJ, Brickl R, VanderMaelen CP, Ehrlich J, Eisert W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the antiplatelet combination aspirin (acetylsalicylic acid) plus extended-release dipyridamole are not altered by coadministration with the potent CYP2C19 inhibitor omeprazole. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 113-20.
14. Gugler R, Hartmann M, Rudi J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with diazepam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 249-52.
15. Lefebvre RA, Flouvat B, Karolac-Tamisier S, Moerman E, Van Ganse E. Influence of lansoprazole treatment on diazepam plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 458-63.
16. Drewelow B, Schaffler K, Reitmeir P. Superior interaction profile of pantoprazole vs esomeprazole after single dose diazepam regarding pharmacodynamic (PD) and kinetic (PK) parameters. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(Suppl A): 144.
17. Ishizaki T, Chiba K, Manabe K, et al. Comparison of the interaction potential of a new proton pump inhibitor, E3810, versus omeprazole with diazepam in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin 4'-hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 155-64.
18. Fuchs W, Sennewald R, Klotz U. Lansoprazole does not affect the bioavailability of oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 376-80.
19. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
20. Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW, Boehm BO. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res* 2006; 38: 57-9.
21. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 159-61.
22. Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, et al. Bioavailability of Mycophenolate Mofetil and Enteric-Coated Mycophenolate Sodium Is Differentially Affected by Pantoprazole in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1196-201.
23. Shimatani T, Moriwaki M, Xub J, Tazuma S, Inoue M. Acid-suppressive effects of rabeprazole: Comparing 10 mg and 20 mg twice daily in Japanese *Helicobacter pylori*-negative and -positive CYP2C19 extensive metabolisers. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 802-8.
24. Lou HY, Chang CC, Sheu MT, Chen YC, Ho HO. Optimal dose regimens of someprazole for gastric acid suppression with minimal influence of the CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 55-64.



Gastroözofageal reflü hastalığında proton pompa inhibitörü yanıtıslığı nedir? Bu olgulara nasıl yaklaşılmalıdır?

Altay Çelebi, Hasan Yılmaz

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Atf yapmak için: Çelebi A, Yılmaz H. What is proton pump inhibitors unresponsiveness in gastroesophageal reflux disease? How should these cases be managed? Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 1): S71-S72.

ÖZ

Her ne kadar proton pompa inhibitörleri kullanıma girmesi ile gastroözofageal reflü hastalığında en potent teropatik seçenek haline gelse de günlük pratiğimizde artan oranda tedaviye yanıtısl hastalarla karşılaşmaktayız. Bu çalışmada proton pompa inhibitörü yanıtıslığı tanımı ve bu olgulara yaklaşım için uzman görüşü oluşturuldu.

Anahtar Kelimeler: Proton pompa inhibitörü, ilaç tedavisi, gastroözofageal reflü hastalığı

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞINDA PPI YANITSIZLIĞI NEDİR?

Bu soruda (gastroesophagealreflux/drugtherapy [MeSHTerms]) AND "proton pumpinhibitors "[MeSH-Terms] terimleri ile arama yapılarak bulunan makalelerden proton pompa inhibitörü (PPI) yanıtıslığı tanımlamaları ile ilgili olanları belirlemek, yanıtısl hastalarla ilgili yaklaşım önerileri için uzman görüşü oluşturmak hedeflendi.

Literatür taramasında bulunan 342 makalenin özetleri taranarak PPI refrakter GÖR hastalarını konu alan 16 makalenin tam metnine ulaşıldı. Bunlardan altı tanesinde PPI refrakterliği ile ilgili tanımlama yapılmadığından değerlendirilmeden çıkarıldı. Kalan 10 makale uzman görüşü oluşturmak için kullanıldı.

GÖRH'de PPI yanıtıslığında dikkate alınan süre, doz ve cevap kriterlerini içeren yedi makale bir tablo halinde listelendi. Fass ve ark. (1) ile Fass ve Sifrim (2) GÖRH'de PPI yanıtıslığını, süre vermeksizin günlük tek doz PPI ile yeterli semptomatik düzelme ve/veya tam özofageal iyileşme sağlanamaması olarak tanımlamışlardır. Richter (3) 4-8 haftalık çift doz PPI tedavisine, Dellon ve Shaheen (4) ise süre belirtmeksizin çift doz PPI tedavisine cevap vermeyen semptomlar olarak tanımlamışlardır. Kohata ve ark. (5) ile Ribolsi ve ark. (6) 4 haftalık çift doz PPI te-

davisine yeterli semptomatik cevap alınamamasını PPI yanıtıslığı olarak tanımlamışlardır. Sifrim ve Zerbib (7) ise PPI yanıtıslığını 12 haftalık çift doz PPI tedavisi ile yeterli cevap alınamayan tipik reflü semptomları olarak tanımlamışlardır.

Sonuç olarak, PPI yetersizliği literatürde; 4-12 hafta süresince tek ya da çift doz tedaviye yeterli klinik yanıt alınamaması olarak tanımlanmıştır.

PPI YANITSIZ GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALARINA NASIL YAKLAŞILMALIDIR?

PPI-yanıt vermeyen GÖRH için tedavi yaklaşımı şeması, konsensus grubu tarafından önceki çalışma referansları kullanılarak yapılmıştır (Resim 1) (4,7-10).

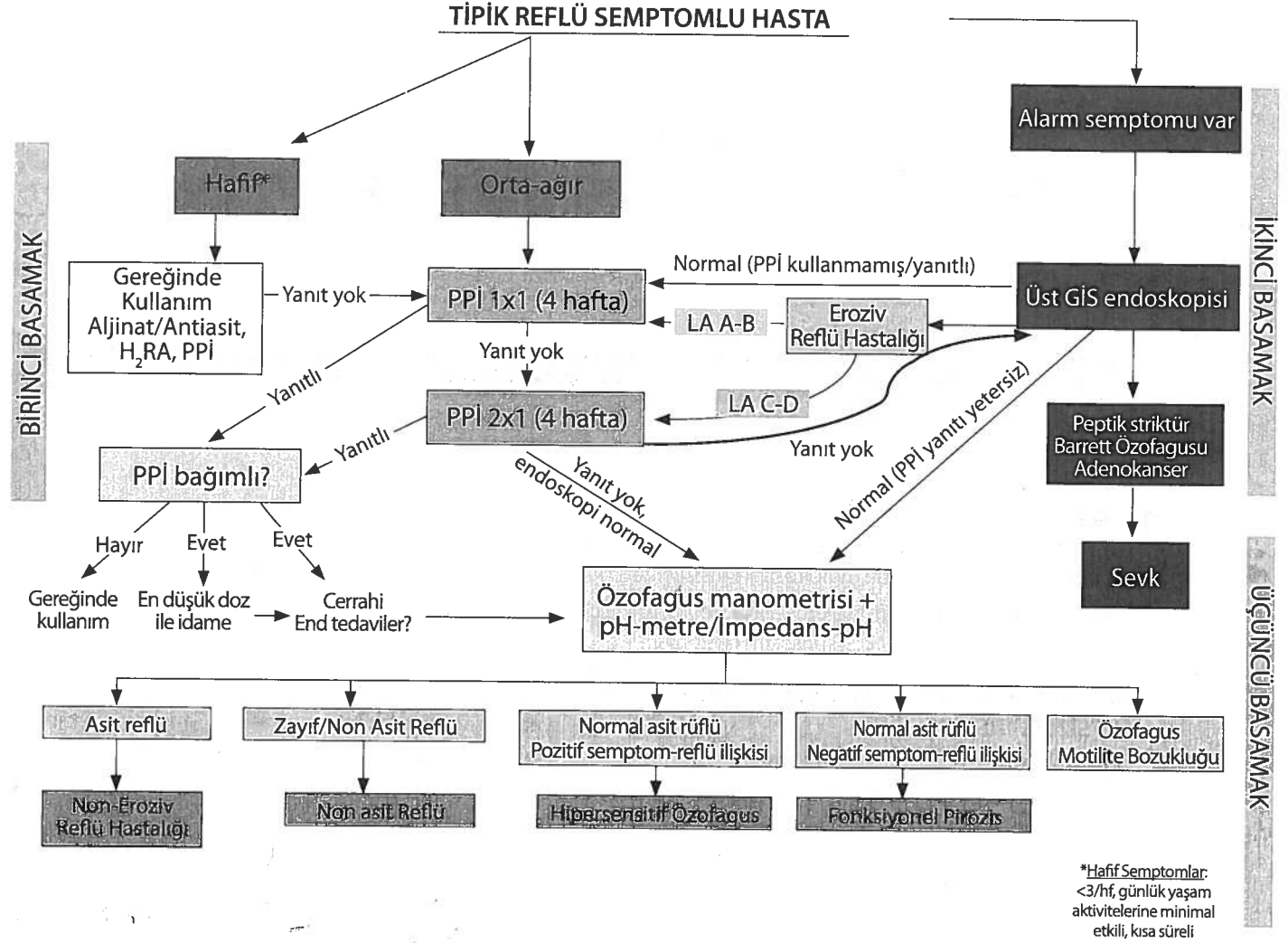
ÖNERİLER

- Alarm semptomları olmayan hastalarda 4 haftalık 1x1 PPI tedavisine yanıt alınamaması durumunda dozun 2x1'e çıkarılıp 8 haftaya tamamlanması önerilir. Buna rağmen tipik reflü semptomlarında düzelmenin %50'den az olması PPI'yanıtıslıkolarak kabul edilir (Kanit düzeyi: 5).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazışma Adresi: Hasan Yılmaz E-posta: gyurusus@yahoo.com

© Copyright 2017 by The Turkish Society of Gastroenterology • Available online at www.turkjgastroenterol.org • DOI: 10.5152/tjg.2017.18



Resim 1. Tipik reflü semptomlu hasta

KAYNAKLAR

1. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewel J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease - where next? Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:79-94.
2. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. Gut 2009; 58: 295-309.
3. Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus 2006; 19: 443-7.
4. Dellon ES, Shaheen HJ. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: The changing face of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2010; 139: 7-13.
5. Kohata Y, Fujiwara Y, Machida H, et al. Pathogenesis of proton pump inhibitor refractory non-erosive reflux disease according to multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27(Suppl3):58-62.
6. Ribolsi M, Emerenziani S, Borrelli O, et al. Impedance baseline and reflux perception in responder and non-responder non-erosive reflux disease patients. Scan J Gastroenterol 2012; 47: 1266-73.
7. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. Gut 2012; 61: 1340-54.
8. Herscovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. Curr Opin Gastroenterol 2010; 26: 367-78.
9. Herscovici T, Fass R. Step by step management refractory gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus 2013; 26: 27-36.
10. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 308-28.



PROTON POMPASI İNHİBİTÖRÜ

Esom 40 mg

Enterik Kaplı Mikropellet Kapsül

Esomeprazol

28 Mikropellet Kapsül



REFLÜ TEDAVİSİNDE YÜZLER GÜLSÜN



FORMÜLÜ: Esomeprazol 40 mg (40,0 mg esomeprazole eşdeğer 43,4 mg Esomeprazol Magnezyum Dihidrat) **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Esomeprazol, Omeprazol'un S-izomeridir ve mide asit sekresyonunu bütünlü bir etki mekanizmasıyla azaltır. Esomeprazol, pariyetal hücrelerdeki asit pompasının spesifik bir inhibitörüdür. Omeprazol'un, hem R hem de S izomerleri benzer farmakodinamik aktivite gösterir. Esomeprazol, zayıf bir bazdır, pariyetal hücre sekretuar kanallıklarının asit ortamında aktif formuna çevilir ve H⁺-K⁺ - ATPaz enzimini (asit pompası) inhibe eder ve böylece gerek bazal ve gerekse uyandırılmış asit sekresyonunu inhibe eder. Esomeprazol aside dayanıksızdır ve bu nedenle ağız yolundan enterik kaplı granüller halinde alınır. In vivo olarak R-izomer'e dönüşümü ihmal edilebilir düzeydedir. Esomeprazol'un emilimi hızlıdır. Oral yoldan alındıktan sonra zirve plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşır. **KONTRENDİKASYONLAR:** Esomeprazol'a, benzimidazol türevelerine ya da formüldeki herhangi bir maddeye ağır duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Esomeprazol'un alerjisi ve neflirisi glükozlarla birlikte kullanılması önerilmez. **UYARILAR VE ÖNLEMLER:** Herhangi bir alerji yerel alerji semptomları (örn. belirti, istenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusma, dışa, hemetmez ya da melena) ve kusmaktan ya da tansiyonun mide ülseri vakalarında kötü huylu olma olasılığı bertaraf edilmiş olmalıdır. Tedavi, semptomları hafifletmek için geçiktirilmelidir. Uzun süre tedavi edilen hastalar (özellikle bir yıldan fazla) düzenli kontrol altında tutulmalıdır. **YAN ETKİLER:** **Seyrek:** Lökopeni, trombositopeni. **Çok seyrek:** Agranülositoz, pansitopeni. **Seyrek:** Hipersensitivite reaksiyonları, öm. anjiyödem, anafiltik reaksiyon/gök. **Yaygın olmayan:** Periferik ödem. **Seyrek:** Hiponatremi. **Çok seyrek:** Hipomagnezemi. **Yaygın olmayan:** Uykusuzluk. **Seyrek:** Ağrı, bulantı, konstipasyon, depresyon. **Çok seyrek:** Agresyon, halüsinasyonlar. **Yaygın:** Baş ağrısı. **Yaygın olmayan:** Baş dönmesi, parasetil, uykuya eğilim. **Seyrek:** Tat alma bozukluğu, bulantı görme. **Yaygın olmayan:** Vertigo. **Seyrek:** Bronkospazm. **Seyrek:** Yorgunluk, ağır terlemenin artması. **Yaygın olmayan:** Karaciğer enzimlerinde yükselme. **Seyrek:** İleri ya da ilerisi hepatit. **Çok seyrek:** Karaciğer yetmezliği, daha önce karaciğer hastalığı olanlarda ensefalopati. **Yaygın olmayan:** Dermalit, pruriti, döküntü, urtikari. **Seyrek:** Alopezi, fotosensitivite. **Çok seyrek:** Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN). **Seyrek:** Artralji, miyalji. **Çok seyrek:** Adale güçsüzlüğü. **Çok seyrek:** İnteraksiyel nefrit. **Çok seyrek:** İnekomoziti. **Yaygın:** Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, şiddetli kusma/bulanti. **Seyrek:** Ağız kuruluğu. **Seyrek:** Slomatit, gastrit/insülin kandağız. **Beklenmeyen bir etki görüldüğünde doktorunuza başvurunuz. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:** Esomeprazol ile tedavi esnasında azalan mide asiditesine bağlı olarak, emilim mekanizması mide asidinden etkilenen bazı ilaçların emilimi azaltabilir ya da artırabilir. Diğer asit salgısını azaltan ilaçlar ya da antasitlerin kullanılması sırasında olduğu gibi, Esomeprazol tedavisi sırasında da, Ketokonazol'un ve İtrakonazol'un emiliminin azalması beklenir ve digoksin emilimi artabilir. Omeprazol (günlük 20 mg) ve digoksin ile birlikte tedavi sağlığı kişilerde digoksinin biyoyararlanımını %10 artırır (10 kişiden ikisinde %30'a kadar artırımlar). Esomeprazol, başlıca metabolize edici enzim olan CYP2C19 enzimini inhibe eder. Bir CYP2C19 substratı olan diazepam ile 30 mg Esomeprazol birlikte alındığında, diazepam kleransında %45 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşimin klinik açıdan bir önemi yoktur. Varfarin kullanan hastalara, 40 mg Esomeprazol verildiğinde bir klinik çalışmada, varfarin daha az potent R-izomerinin glikurik plazma konsantrasyonunda hafif bir yükselme olmasına karşın koagülasyon zamanının kabul edilen sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Varfarin veya diğer kökürin türevelerini kullanan hastalar birlikte Esomeprazol kullanmaya başladığında ve Esomeprazol tedavisi kesildiğinde varfarin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** **Eroziv reflü özofajit'in tedavisinde:** Dört hafta süreyle günde bir defa 40 mg. İlk künde tam iyileşme sağlanamayan ya da 4 hafta boyunca günde bir defa 20 mg. **Zollinger Ellison Sendromu tedavisinde:** önerilen başlangıç doz günde iki defa 40 mg'dir. Daha sonra doz hastaya göre ayarlanmalıdır ve tedavide klinik olarak endike olduğu sürece devam edilir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ:** 14 ve 28 kapsül Alu / Alu blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır. **PSF:** 23,37 TL (KDV dahil, Şubat 2017) **RUHSAT SAHİBİ:** Nobel İlaç Pazarlama ve Sanayi Ltd. Şti. **Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdere Cad. No:14, Ümraniye 34768 İstanbul** **RUHSAT TARİHİ VE NO:** 10.02.2014-2014/60 **ÜRETİM YERİ:** Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş. Sancaktepe, 81100, Düzce



LÜTFEN AYRINTILI BİLGİ İÇİN FİRMAMIZA BAŞVURUNUZ
NOBEL İLAÇ SANAYİ ve TİCARET A.Ş.
 Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdere Cad. No:14, Ümraniye 34768 İstanbul
 Tel: 216-633 60 00 Fax: 216-633 60 01 www.nobel.com.tr

15 YILDIR
GÜVENLE
KULLANILAN
PPI'NİN²

KLİNİK OLARAK
ANLAMLI
İLAÇ ETKİLEŞİMİ
OLMAYAN
PPI'NİN'

ÖĞÜNLERDEN
BAĞIMSIZ
KULLANILABİLEN
PPI'NİN'

'Si...

REFLÜYE
ÜLSERE **SET**

PULCET 28

PANTOPRAZOL TABLET



FORMÜL: Her bir Pulcet 40 mg Enterik Kaplı Tablet; etkin madde olarak 40 mg pantoprazole eş değer 45,3 mg pantoprazol sodyum seskikidrat ve boyar madde olarak titanyum dioksit ve sarı demir dioksit içerir.
ENDİKASYONLAR: Duodenal Ülser, gastrik Ülser, gastroözofajiyal reflü hastalığı ve reflü özofajit, seçilecek iki uygun antibiyotikle kombine olarak helicobacter pylorinin neden olduğu duodenal ve gastrik ülselerde tekran azaltılmak amacıyla bu mikroorganizmanın eradikasyon tedavisinde endikedir. **KONTRENDİKASYONLAR:** İçerisindeki maddelerden her hangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde ve pernisyöz anemisi olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR / ÖNLEMLER:** Pantoprazol, semptomların düzelmesini sağlasa da gastrik malignansi ihtimalini ortadan kaldırmaz. Pediyatrik hasta grubunda güvenlilik ve etkinlik saptanmamıştır. **YAN ETKİLER:** Nadiren baş ağrısı, diyare, gaz, karın ağrısı, baş dönmesi, kızamık, kaşıntı ve ödemli bildirilmiştir. **DOZAJ:** H. pylori eradikasyonu için uygun antibiyotik kombinasyonu ile günde iki defa bir tablet. Kombine tedavi gerekmediği durumlarda duodenal Ülser, gastrik Ülser, gastroözofajiyal reflü ve reflü özofajit için günde bir defa bir tablet. **UYGULAMA:** Tabletler çiğnenmemeli ve kırılmamalı, su ile bütün olarak yutulmalıdır. H. pylori kombine tedavisinde uygulanacak olan ikinci 40 mg'lık doz akşam yemeğinden önce alınmalıdır. Reçete ile satılır. **PSF:** Pulcet 40 mg 14 tablet: 13,05 TL; 28 tablet: 26,01 TL. (KDV dahil, Şubat 2017) **RUHSAT TARİHİ VE NO'SU:** 18.07.2002- 200/68



LÜTFEN AYRINTILI BİLGİ İÇİN FİRMAMIZA BAŞVURUNUZ
NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdenez Cad. No:14, Ümraniye 34768 İstanbul
Tel:216-633 60 00 Fax:216-633 60 01 www.nobel.com.tr

1) Wodemeyer RS, Blume H. Drug Saf. 2014 Apr;37(4):201-11. 2) Brunner G et al. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Jul; 36(1):37-47. 3) Solem C, Mody R, Stephens J, Macallig G, Gao X. Mealtime-related dosing directions for proton-pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: physician knowledge, patient adherence. J Am Pharm Assoc. (2003). 2014 Mar-Apr; 54(2):144-53. doi: 10.1331/JAPPA.2014.13117.