

# Gastroözofageal Reflü Hastalığı

**Editör: Prof. Dr. Murat Aladağ**



# Gastroözofageal Reflü Hastalığı

## **Editör**

Prof. Dr. Murat Aladağ

## **Yardımcı Editörler**

Dr. Bülent Yaprak

Dr. Mehmet Onur Gül



Published by

**Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.**

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

---

## Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Editor: Prof. Dr. Murat Aladağ

---

Language: Turkish

Publication Date: 2023

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

**ISBN (PDF):** 978-975-447-616-3

**DOI:** <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub104>

---



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>  
This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

---

Suggested citation:

Aladağ, M., (2023). *Gastroözofageal Reflü Hastalığı*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub104>. License: CC-BY-NC 4.0

---

*The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>*

---



## Ön Söz

Gastroözefageal reflü hastalığı (GERH) günümüzde oldukça sık görülen ve insanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur. Her ne kadar bilimsel olarak ilk tanımı tam yüz yıl önce (1923) yapılmış olsa da gittikçe önemini artırarak günümüze kadar gelmiştir. Gastroözefageal reflü hastalığı hem çocukluk hem yetişkinlik hem de ileri yaşlarda günümüzde daha da artan sıklıkta görülmektedir.

Bugüne kadar yazılan tıp kitaplarında bu konuya değinilmektedir, birinci basamak sağlık kuruluşunda başlayarak, ikinci basamak ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında bile hastayı hekime getiren en sık şikayetlerden birisidir. Modern hayatta daha çok çalışıp daha az dinlendiğimiz, ekonomik şartlarımızın iyileşmesiyle gereğinden fazla beslendiğimiz için bu tıp yakınmalarımızda daha çok olduğunu görmekteyiz.

Pek çok insanda yemekten sonra hazımsızlık, mide ekşimesi ve yemek borusunda yanma yakınmaları mevcuttur. Bu rahatsız edici durum yemek borusuna, hatta ağza kadar gelen gıda ve mide asidi ile belirgindir. Bu durum bazı kişilerde geçici olup, belli bir süre sonra ortadan kalkar. Ancak bazı kişilerde de sık sık oluşan ve oldukça ağrılı bir hastalık haline alır. Toplumda oldukça sık oranda (yüzde 15-20) izlenen bu durum kadınlarda daha çok görülmesine karşın ciddi yemek borusu hasarı erkeklerde daha fazladır. İleri yaşlarda ve çocuklarda oldukça ciddi durumlar oluşturabilir. Önlem alınabilen ve tedavisi mümkün olan bir hastalıktır.

Otuz dört yıllık hekimlik hayatımda gerek öğrencilik gerek uzmanlık gerekse hocalık dönemimde en çok karşılaştığım ve tedavisinde en çaresiz kaldığım hasta tipi bu olgulardı. Çünkü her ne kadar tedavisi mümkün olsa da tedavide en önemli basamak hastanın kendisine düşüyor. Bunlardan en önemlisi yaşam tarzı değişikliği ve verilen ilaçların düzenli kullanılmasıdır. Bu konuda kendimden bir örnek vermek isterim Haziran 2002’de Türk Gastroenteroloji derneğinin organize ettiği bir toplantıda Mardine gittik ve gündüz toplantı akşamda Mardin yemekleri vardı üçgün üst üstü yemekten sonra ciddi reflü problemi yaşaamama rağmen kendimi kontrol edemeyip her gece aynı yemekleri yedim. Bu örneği vermemin nedeni bir gastroenteroloji hocası olarak ben bunu yaşıyorsam bu konuda daha yapacak birşeyler var diyerek arkadaşlara bu konuda bir araya gelerek bu konuya dikkat çekmek için bir kitap yazmaya karar verdik.

Reflünün en sık görülen belirtisi göğüste yanmadır. Bazı kişilerde bu yanma midede, boyunda, omuzlarda, sırtta ve kolda dahi hissedebilir. Kalp ağrısından ayırt edilemez. Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjio yapılp

negatif bulunan hastaların %50'sinde reflü özofajit saptanmıştır. Ağrılar uykudan uyandırır, antiasit ve yiyeceklerle hafifler, gıda ve öğünlerle ilişkilidir, sırt üstü yatma ve öne eğilmede hissedilir.

Türkiyede reflüyü biz hekimlere derslerde, konferanslarda kitaplarında öğreten hocamız Prof Dr Serhat Bor hastanın midesinde alev vardır alev derdi. GERH yaşam kalitesini tamamen yok eden bir durumdur. Hastalar bunu hocam lütfen göğsümü yarın çıkarın bu alevi diyerek hekime başvurmaktadır.

Bu kitapta bazılarının öğrencilik, birkaçının asistanlık ve bazılarının da yan dal uzmanlığına şahit olduğum ve hekimlikleri ve hasta yaklaşımları konusunda her zaman hayran olduğum bir sanatçı inceliği ile mesleklerini yapan saygıdeğer meslektaşlarımla bu kitabı yazdık. Her birisi kendi alanında bilimsel camiada kabul görmüş ve yazıları ile rüştünü ispat etmiş örnek hekim olan arkadaşlarımız bu kitabı yazmayı kabul ettiler.

Kitabın hazırlanması ve her aşamasında sabır gösteren oğullarım Ali Murat ve Ali Efe ve eşim Dr Ört gör. Hülya Aladağ ve desteklerini esirgemeyen başta diğer editör sayın Uzm.Dr Bülent Yaprak ve onun değerli eşi meslektaşımız Uzm.Dr. Ebru soydan Yaprak' a çocukları asil doruk , duru, doğa' ya ve diğer editörümüz sayın Uzm. Dr. Mehmet Onur Gül ve onun değerli eşi Dt. Buse Çebi Gül'e çocukları duru ile defne' ye ve diğer yazar arkadaşlarımıza çok teşekkür ediyorum.

**Prof. Dr Murat ALADAĞ**

*Malatya Turgut Özal Üniversitesi Rektör yrd.*

*Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Dabili bilimler bölümü başk.*

*İç hastalıkları A.B.D. bşk*

*Gastroenteroloji bilim dalı bşk*

**Uzm Dr Bülent Yaprak**

*Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*İç hastalıkları A.B.D*

**Uzm Dr Mehmet Onur Gül**

*Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Cerrahi Onkoloji Kliniği*

# İçindekiler

Ön Söz	iii
Bölüm 1	
<hr/>	
Gastroözofageal Reflü Hastalığının Diş Sağlığına Etkisi ve Tedavisi	1
<i>Buse Çebi Gül</i>	
Bölüm 2	
<hr/>	
Gastroözofageal Reflü Hastalığında Histopatolojik Değişiklikler	9
<i>Rümeysa Hilal Cırık</i>	
Bölüm 3	
<hr/>	
Çocuklarda Gastroözofageal Reflü Hastalığı	17
<i>Ahmet Kurt</i>	
Bölüm 4	
<hr/>	
Gastroözofageal Reflü Hastalığının Patofizyolojisi	27
<i>Muhammed Yalçın</i>	
Bölüm 5	
<hr/>	
Gastroözofageal Reflü Hastalığında Cerrahi Yaklaşım Teknikleri ve Karşılaştırılması	41
<i>Cuma Ali Emir</i>	

---

Bölüm 6

---

<b>Gastroözofageal Reflü Hastalığının Medikal Tedavisi</b>	<b>51</b>
<i>Salih Cırık</i>	

---

Bölüm 7

---

<b>Gastroözofageal Reflü Hastalığında Tanı Yöntemleri</b>	<b>77</b>
<i>Doğru Karahan</i>	

---

Bölüm 8

---

<b>Helicobacter Pylori ile Gastroözofageal Reflü İlişkisi ve Tedavisi</b>	<b>91</b>
<i>Şirvan Elmas Dal</i>	

---

Bölüm 9

---

<b>Gastroözofageal Reflü Hastalığında Premalign ve Malign Lezyonlar</b>	<b>101</b>
<i>Mehmet Hadi Akkuş</i>	

---

Bölüm 10

---

<b>Gastroözofageal Reflü Hastalığına Yaşam Alışkanlıkları ve Diyetin Etkisi</b>	<b>115</b>
<i>Abdulvahap Coşkun</i>	

---

Bölüm 11

---

<b>Gastroözofageal Reflüde Beslenme ile İlgili Risk Faktörleri</b>	<b>125</b>
<i>Hacer Alataş</i>	

---

Bölüm 12

---

<b>Gebelerde Reflü Hastalığı</b>	<b>133</b>
<i>Hülya Aladağ</i>	

**Hiperemesis Gravidarum; Gebelikte Aşırı Bulantı ve Kusma**

**143**

*Hülya Aladağ*





# Gastroözofageal Reflü Hastalığının Diş Sağlığına Etkisi ve Tedavisi

Buse Çebi Gül<sup>1</sup>

## 1. Giriş

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) birçok semptomla yol açabilen mide içeriğinin özofagusa kaçması ile ilişkili bir hastalıktır. Diş hekimleri genellikle oral belirtilerini gözlemleyerek sistemik bir hastalığı teşhis eden ilk sağlık profesyonelleridir. Böyle durumlardan biri, diş erozyonu ile kanıtlanabilen gastroözofageal reflü hastalığıdır. Diş erozyonu, bakteriyel etki içermeyen kimyasal bir sürecin neden olduğu diş sert dokularının ilerleyici kaybı olarak tanımlanır. Asitli gıdaların yenmesi, bulimia, regürjitasyon ve GÖRH ile ilişkilendirilmiştir. Dental erozyona neden olmanın yanı sıra, teşhis edilmemiş ve tedavi edilmemiş GÖRH; özofajit, Baret epiteli, özofagus adenokarsinomu ve çeşitli derecelerde aspirasyon pnömonisi ile de sonuçlanabilir. Bu nedenle diş hekimlerinin GÖRH'yi tanımaları önemlidir, böylece zamanında önlenbilir veya tedavi edilebilir. (1,2)

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), Batı popülasyonunun %10 ila %20'sini etkileyen en yaygın gastrointestinal sistem bozuklukları arasındadır. (3) GÖRH, yemek borusu ve mide arasındaki bariyerin bozulmasından kaynaklanır, bu da mide içeriğinin yemek borusuna geri akmasına neden olur. (4) Mide ekşimesi, disfaji ve kronik öksürük sık görülen semptomlardır. (4,5) GÖRH tanısı için en yaygın olarak kabul edilen kriter, haftada 2 veya daha fazla mide ekşimesinin ortaya çıkmasıdır. Ancak mide ekşimesi GÖRH için spesifik olmasına rağmen bu tanıda çok hassas değildir. Bu nedenle,

---

1 İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, buse.cebi@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-2634-3565

mevcut tanısal testlerin sınırlamaları göz önüne alındığında, GÖRH epidemiyolojisinin tespit edilmesi zor olmuştur. (6) Reflü semptomları yaşam kalitesini bozabilir veya çeşitli akciğer, kulak, burun, boğaz ve ağız boşluğu belirtileri gibi uzun vadeli komplikasyonlara neden olabilir. (7,8) Ağız boşluğunda GÖRH ile ilişkili belirtiler; diş erozyonu, ağız kokusu, spesifik olmayan yanma hissi, mukozal ülserasyon/erozyon, tat kaybı ve hem ağız kuruluğu hem de tükürük akışında artış görülmüştür. (7,8) GÖRH'li hastalarda önemli bir oral bulgu olan dental erozyon, maksiller anterior dişlerin palatal yüzeylerini ve mandibular kesicilerin oklüzal ve lingual yüzeylerini etkiler. (9-11) Ek oral belirtiler; ağız kuruluğu, yanma hissi, ağız kokusu, palatal eritem ve temporomandibular eklem rahatsızlıklarını içerebilir. (10,12) Bu yazıda dental erozyon ve GÖRH arasındaki ilişki, bu durumların yaygınlığı ve nedenleri, tanısal yaklaşımlar ve tedaviler tartışılmaktadır.

## 2.Dental Erozyonun Tanımı

Diş erozyonu, bakteri içermeyen kimyasal bir süreçle diş minesi, dentin ve sement kaybı olarak tanımlanır. (13) İç veya dış kaynaklardan gelen asitler diş yüzeylerini çözer ve tek başına veya yumuşak dokuların hareketleri ve diğer aşındırıcı faktörlerle birlikte diş sert dokularının miktarını kademeli olarak azaltır. (14) GÖRH, kronik kusma, regürjitasyon diş erozyonuna neden olabilir; çünkü bunlar, diş minesinde hidroksiapatit kristallerini çözebilen, (5.5) kritik pH'ın altında bir tükürük pH'ına neden olabilir. (13) Bununla birlikte, minenin çözündüğü kritik pH sabit değildir, tükürük ve plak sıvısındaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları ile ters orantılıdır. (15) Gastrik reflüatın pH'ı 2.0' ın altındadır ve bu nedenle dental erozyona neden olma potansiyeline sahiptir. (16)

## 3.Dental Erozyonun Nedenleri

Dental erozyonun nedenleri dışsal veya içsel olarak sınıflandırılır. Diş nedenler arasında gazlı veya asitli içecekler, asitli yiyecekler, sitrik pastiller, çeşitli ilaçlar, ağız hijyeni çubukları, tükürük ikameleri, yüzme havuzlarındaki klorlu suya maruz kalma ve pil asidi dumanları ve endüstri aerosolleri gibi aşındırıcı maddelere mesleki maruziyet yer alır. (17,18) Dental erozyonun içsel nedenleri arasında bulimia, regürjitasyon veya istemli reflü fenomeni, alkolizm, ağız kuruluğu, malabsorbsiyon sendromu, hamilelik sırasında kronik kusma ve GÖRH yer alır. (19-20)

Meurman ve ark (21) GÖRH'li 117 hastayı incelemiş ve 28'inde (%24) diş erozyonu da saptamışlardır. Schroeder ve ark (22) GÖRH'li 20 hastanın 11'inde (%55) diş erozyonu tespit etmiştir. GÖRH' nin tedavisi

ve farkındalığı günümüzde artmış olsa da Jaeggi ve ark yapmış oldukları epidemiyolojik çalışmada %4-%100 aralığında GÖRH de eroziv diş hastalıklarının tespit edildiğini bildirmiştir. (23)

#### 4.Dental Erozyonun Klinik Bulguları

Dışsal asitlere maruz kalan hastalar, üst ön dişlerin labial veya oklüzal yüzeylerinde daha fazla hasara uğrarlar ve arkaya doğru şiddet azalır. (18) İçsel asit dişlerin lingual yüzeylerine daha fazla zarar verir. (18) Minenin incilmesi dişlere estetik olmayan sarımsı bir renk verir. Aşınmış dişler, chamfer kenarlı kuron restorasyonları için hazırlanmış görünümüdür ve aşınmaya daha yatkındır. Dentin açığa çıktıktan sonra, dentin kaybı mine kaybından daha hızlı ilerler; oklüzal yüzeyler aşınır. (18) Erozyona uğramış dişlerdeki amalgam restorasyonlar çok cilalı ve diş yüzeyinin üzerinde bir ada şeklinde görünür. Dentin tübüllerinin asidik içeriğe maruz kalması, sıcak, soğuk, tatlı ve dokunsal uyaranlara karşı aşırı duyarlılığa neden olur. Pulpa açığa çıkarak endodontik tedaviye ihtiyaç duyulur. (18)

Diş erozyonunun ek şekelleri arasında, aşınmış dişlerin telafi edici sürmesi, dişlerin devrilmesi ve sürüklenmesi, diastema oluşumu, dikey boyut kaybı, overbite'ın artması yer alır; bunların tümü mandibulada otorotasyona ve overjetin azalmasına neden olur. Bunun sonucunda baş başa keser ilişkisi oluşur. Erozyon üzerine brüksizmden kaynaklanan diş aşınması eklenirse bu şekeller daha da kötüleşebilir. (18)

GÖRH'lerin büyük bir kısmı, önemli kişisel rahatsızlığa ve sosyal utanca neden olan kronik bir durum olan ağız kokusundan da muzdariptir. Ağız kokusu, anaerobik bakterilerin kükürt içeren aminoasitleri kötü kokulu uçucu kükürt bileşiklerine indirgediği orofaringeal boşluktan kaynaklanabilir. (24) Halitozis, GÖRH ile ilgili olarak birkaç makalede bahsedilmiştir ve aralarındaki ilişki tıp literatüründe tam olarak değerlendirilmemiştir. (24,25)

#### 5.Dental Erozyonun Tedavisi

GÖRH'den kaynaklanan diş erozyonunun tedavisinde ilk hedef, doğru ayırıcı tanının formüle edilmesi ve bir gastroenteroloğa derhal sevk edilmesidir. Özellikle ülkenin tıbbi açıdan yetersiz hizmet verilen bölgelerinde, bir tıp uzmanına görünmek için 6 ay veya daha fazla bekleme süreleriyle karşılaşmak alışılmadık bir durum değildir. Bu arada, semptomatik rahatlama sağlamak ve erozyonun daha fazla ilerlemesini engellemek önemlidir.

Demineralize lezyonların remineralize edilip onarılabileceği uzun yıllardır bilinmektedir. (26) Çürük lezyonlarının remineralizasyonunu kontrol eden faktörlerin aynı zamanda erozyon alanlarının remineralizasyonunu da

kontrol etmesi muhtemeldir. Tükürük zaten kalsiyum ve fosfat iyonları ile aşırı doygunur, bu nedenle ortam pH'ı 5.5'in üzerine çıkarsa, aşındırıcı lezyonlar yeniden mineralleşmeye başlar. Başarılı remineralizasyon, özenli evde bakım ve rafine karbonhidrat alımının azaltılması yoluyla karyojenik mikrofloranın kontrolünü gerektirir. %0,12 klorheksidin ile günlük bakım, özellikle hasta eğitimi ve motivasyonunun erken evresinde bakteri plağı birikimini azaltmada yardımcı olur. (27)

Diş yüzeyinde demineralizasyonun meydana geldiği pH 5.5'in altına düşmesini önlemek için gazlı ve asitli içeceklerin tüketimi azaltılmalıdır. Gerekirse, tükürük yerine geçen maddeler önerilebilir. Antiasit tabletleri çiğnemek veya bir sodyum bikarbonat solüsyonu ile bakım, asidin dişler üzerindeki demineralize edici etkisini nötralize edebilir. (18,28)

Florür remineralizasyonu kolaylaştırır ve floroapatitin kritik pH'ı 4,5 olduğundan, demineralizasyona karşı daha fazla direnç sağlar. (29) Ayrıca, florür bakteriyostatiktir ve diş yüzeyinde pH'ı tamponlar. (29) Yüksek çürük riski olan ve diş bakımı gerektiren hastalarda, florürlü diş macunlarının florürlü ağız çalkalama solüsyonu ile desteklenmesi önerilmiştir. (30-32) Yetişkinler ve yaşlılar için en yaygın olarak kullanılan konsantrasyon, haftalık bakım için %0,2 sodyum florür (NaF) dür. Fakat florürlü solüsyonları daha düşük konsantrasyonlarda (%0.05 NaF) kullanılmasını öneren çalışmalar da vardır. (33) Uygulama sırasında nispeten yüksek florür konsantrasyonlarının mine yüzeyi ve plak ile ilk etkileşimi ve uygulamadan sonra oral sıvılarda uygun florür konsantrasyonunun korunması, topikal floridlerin etkisi için esastır.

GÖRH tanısı konulduktan ve durum kontrol altına alındıktan sonra, her iki arkın kronlanmasıyla dikey boyutun artırılması endike değilse, genellikle bir miktar ortodontik tedavi gerekebilir. Dişlerin over erüpsiyonunu, dişlerdeki kaymayı ve ark uzunluğu kaybını telafi etmek için yeniden hizalanması gerekebilir. (34)

Biyomimetik materyallerin ve tekniklerin aşınmış dişlerin restorasyonunda potansiyel uygulamaları göz önüne alındığında ve diş hekimliğine modern, minimal invaziv bir yaklaşımla uyumlu olarak, mümkün olduğunca doğal diş yapısı korunmalıdır. (34) Kaspal uçlardaki çukur lezyonlar ve küçük kontur kusurları kompozit rezinlerle onarılabilir. (35) Adeziv porselen restorasyonlar, ön dişlerdeki aşırı diş yapısı kaybını düzeltmek için kullanılabilir. (36) Özet olarak, aşınmış maksiller anterior dişleri tedavi ederken, kompozit rezinler ve porselen veneerler ile restorasyon yapılabilir. Bu yöntemler posterior dişler için de uygulanabilir. (37)

Birçok posterior diş, özellikle marjinal sırtlar sağlam kalırsa, doğrudan uygulanan kompozit rezinlerle konservatif olarak tedavi edilebilir. Aşınmış vital posterior dişlerin tam olarak kaplanması endike olduğunda, hem doğal diş yapısını korumak hem de yetersiz klinik kron uzunluğunda, yani elektif endodontik tedavi, post ve kor üretimi veya cerrahi kron uzatmaya yönelik geleneksel protetik yaklaşımlardan kaçınmak için, dolaylı seramik kaplamalar düşünülebilir. İleri düzeyde diş dokusu kaybı olan vakalarda, bu geleneksel yaklaşımlar gerekli olacaktır ve simante metal destekli porselen veya metal desteksiz seramik kronlar tercih edilen tedavi olabilir. (38)

Ayrıca, GÖRH' den etkilenen hastaların diş hekimi ziyaretleri sırasında dikkate alınması gereken bir husus da dişçi koltuğunda tamamen sırtüstü pozisyondayken kendilerini rahatsız hissedebilirler. (39)

## 6.Sonuç

GÖRH' nin neden olduğu diş erozyonu için tedavi edilen birçok hasta genç veya orta yaşlı yetişkinler olduğundan, çoğu diş restorasyonunun hastanın ömrü boyunca değiştirilmesi gerekecektir. Restorasyonların bozulma hızı, özellikle restorasyon marjinleri bölgesinde sert diş dokularının demineralizasyonuna katkıda bulunabilecek rezidüel reflü varlığı başta olmak üzere birçok faktör tarafından belirlenir. GÖRH' nin yeterli kontrolünün olmaması durumunda, restorasyon marjinleri çürük gelişimi için risk altındadır. Bunun en ciddi sonucu, restorasyonun değiştirilemeyecek kadar derinden hasar görmesi (dişin çekimini gerektirir), ek periodontal veya endodontik prosedürler olmadan değiştirilememesidir. Bu senaryodan kaçınmak için tekrarlayan GÖRH için sıkı tıbbi takip zorunludur.

## Kaynakça

1. Valena V, Young WG. Dental erosion patterns from intrinsic acid regurgitation and vomiting. *Aust Dent J.* 2002;47(2):106-115.
2. Picoş AM, Petean I, Picoş A, et al. Atomic force microscopy analysis of the surface alterations of enamel, dentin, composite and ceramic materials exposed to low oral pH in GERD. *Exp Ther Med.* 2021;22(1):673.
3. Tantbirojn, D., Pintado, M.R., Versluis, A., Dunn, C., Delong, R. Quantitative analysis of tooth surface loss associated with gastroesophageal reflux disease: a longitudinal clinical study. *J. Am. Dent. Assoc.* 2012;143(3),278–285.
4. Malfertheiner, P., Hallerback, B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int. J. Clin. Pract.* 2005;59(3), 346–355.
5. Kamal, A., Vaezi, M.F. Diagnosis and initial management of gastroesophageal complications. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010;24(6):799–820.
6. Eisen G. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease: what we know and what we need to know. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(8): 16–8
7. Di Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, et al. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case–control study. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:336–340
8. Filipi K, Halackova Z, Filipi V. Oral health status, salivary factors and microbial analysis in patients with active gastro-oesophageal reflux disease. *Int Dent J.* 2011;61:231–237
9. Firouzei, M.S., Khazaei, S., Afghari, P., et al. Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion: SEPAHAN systematic review no. 10. *Dent. Res. J. (Isfahan),* 2011;8,1,9–14.
10. Marsicano, J.A., de Moura-Grec, P.G., Bonato, R.C.S., Sales-Peres, M.d.C., Sales-Peres, A., Sales-Peres, S.H.d.C. Gastroesophageal reflux, dental erosion, and halitosis in epidemiological surveys: a systematic review. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;2(2),135–141.
11. Alnasser, M., Finkelman, M., Papathanasiou, A., Suzuki, M., Ghaffari, R., Ali, A. Effect of acidic pH on surface roughness of esthetic dental materials. *J. Prosthet. Dent.* 2019;122(6):567.e1-567.e8.
12. Li, Y., Fang, M., Niu, L., et al. Associations among gastroesophageal reflux disease, mental disorders, sleep and chronic temporomandibular disorder: a case-control study. *Cmaj.* 2019;191(33), e909–e915.
13. Jensdottir T, Arnadottir IB, Thorsdottir I, et al. Relationship between dental erosion, soft drink consumption, and gastroesophageal reflux among Icelanders. *Clin Oral Investig.* 2004;8:91–96.

14. Myklebust S, Espelid I, Svalestad S, Tveit AB. Dental health behavior, gastroesophageal disorders and dietary habits among Norwegian recruits in 1990 and 1999. *Acta Odontol Scand.* 2003;61:100–104.
15. Dent J, Brun J, Fennerty M, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44 (2):1–16.
16. Oginni AO, Agbakwuru EA, Ndububa DA. The prevalence of dental erosion in Nigerian patients with gastro-oesophageal reflux disease. *BMC Oral Health* 2005;5:1.
17. Lussi, Adrian, and Thomas Jaeggi. “Abrasion of erosion-altered dental hard tissues--a literature review.” *Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d’odonto-stomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia.* 2002;112(6) :629-639.
18. Lazarchik DA, Filler SJ. Dental erosion: predominant oral lesion in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(8):33–8.
19. Higo T, Mukaisho K, Ling ZQ, et al. An animal model of intrinsic dental erosion caused by gastro-oesophageal reflux disease. *Oral Dis.* 2009;15(5):360-365.
20. Ibbetson R, Eder A. Tooth surface loss: editors’ introduction. *Br Dent J* 1999;186(2):60–6.
21. Meurman JH, Toskala J, Nuutinen P, Klemetti E. Oral and dental manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(5):583–9.
22. Schroeder PL, Filler SJ, Ramirez B, Lazarchik DA, Vaezi MF, Richter JE. Dental erosion and acid reflux disease. *Ann Intern Med.* 1995;122(11):809–15.
23. Jaeggi T, Lussi A. Prevalence, incidence and distribution of erosion. *Monogr Oral Sci.* 2014;25:55–73.
24. Moshkowitz M, Horowitz N, Leshno M, Halpern Z. Halitosis and gastroesophageal reflux disease: a possible association. *Oral Dis.* 2007;13:581–585.
25. Kim BJ, Chang TH, Kim JJ, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients with comorbid diseases. *Gut Liver.* 2010;4:186–191.
26. González-Cabezas C, Fernández CE. Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions. *Adv Dent Res.* 2018;29(1):55-59.
27. Twetman S. Antimicrobials in future caries control? A review with special reference to chlorhexidine treatment *Caries Research.* 2004;38(3) 223-229.
28. Hara AT, Zero DT. The potential of saliva in protecting against dental erosion. *Monogr Oral Sci.* 2014;25:197-205.



29. Robinson C. Fluoride and the caries lesion: interactions and mechanism of action. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2009;10(3):136-140.
30. He T, Li X., Dong Y., et al. Comparative assessment of fluoride varnish and fluoride film for remineralization of post orthodontic white spot lesions in adolescents and adults over a 6-month period: a single-center, randomized controlled clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2016;149(6):810–819.
31. Kirschneck C., Christl J. J., Reicheneder C., Proff P. Efficacy of fluoride varnish for preventing white spot lesions and gingivitis during orthodontic treatment with fixed appliances—a prospective randomized controlled trial. *Clinical oral Investigations.* 2016;20(9):2371–2378.
32. Rathore N., Desai A., Trehan M., Jharwal V., Puzhankara L., Marya A. Ortho-Perio interrelationship. Treatment challenges. *The New York State Dental Journal.* 2015;81(5):42–47.
33. Pitts N., Duckworth R. M., Marsh P., Mutti B., Parnell C., Zero D. Post-brushing rinsing for the control of dental caries: exploration of the available evidence to establish what advice we should give our patients. *British Dental Journal.* 2012;212(7):315–320.
34. Mount GJ, Ngo H. Minimal intervention: a new concept for operative dentistry. *Quintessence Int.* 2000; 31(8):527–33.
35. Demirci M, Tuncer S, Öztaş E, Tekçe N, Uysal Ö. A 4-year clinical evaluation of direct composite build-ups for space closure after orthodontic treatment. *Clin Oral Investig.* 2015;19(9):2187-2199.
36. Vailati F, Gruetter L, Belser UC. Adhesively restored anterior maxillary dentitions affected by severe erosion: up to 6-year results of a prospective clinical study. *Eur J Esthet Dent.* 2013;8(4):506-530.
37. Zafar MS, Amin F, Fareed MA, et al. Biomimetic Aspects of Restorative Dentistry Biomaterials. *Biomimetics (Basel).* 2020;5(3):34.
38. Magne P, Belser U. Bonded porcelain restorations in the anterior dentition; a biomimetic approach. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc.; 2002
39. Greenwood, M., Meechan, J.G. General medicine and surgery for dental practitioners. Part 3: gastrointestinal system. *Br. Dent. J.* 2003;194(12), 659–663.

## Gastroözofageal Reflü Hastalığında Histopatolojik Değişiklikler

Rümezza Hilal Cırık<sup>1</sup>

### 1. Özofagus Histolojisi

Gastrointestinal kanal özofagus proksimalinden başlayıp anüse kadar uzanan içi boş tübüler bir yapıdır. Gastrointestinal kanal duvarı genel olarak dört tabakadan meydana gelir. Özofagus ise orofarenks ile mide arasında gıdaların iletiminden sorumlu kanal görevi gören gastrointestinal sistemin bir parçasıdır. Histolojik olarak genel gastrointestinal kanal duvar yapısına uygun şekilde dört tabakada incelenir (1).

- o *Tunika mukoza*
  - *Lamina epitelyalis*
  - *Lamina propria*
  - *Lamina muskularis mukoza*
- o *Tunika submukoza*
- o *Tunika muscularis*
- o *Tunika adventisya/seroza*

Lümeneye en yakın tabaka, nonkeratinize çok katlı yassı epitelden oluşan lamina epitelyalis'dir. Lamina epitelyalis ile muskularis mukoza arasında lamina propria bulunur. Bu tabaka fibrovasküler bağ dokusu olup epitel içine doğru papillalar meydana getirir. Lamina propriyada özofageal müköz

---

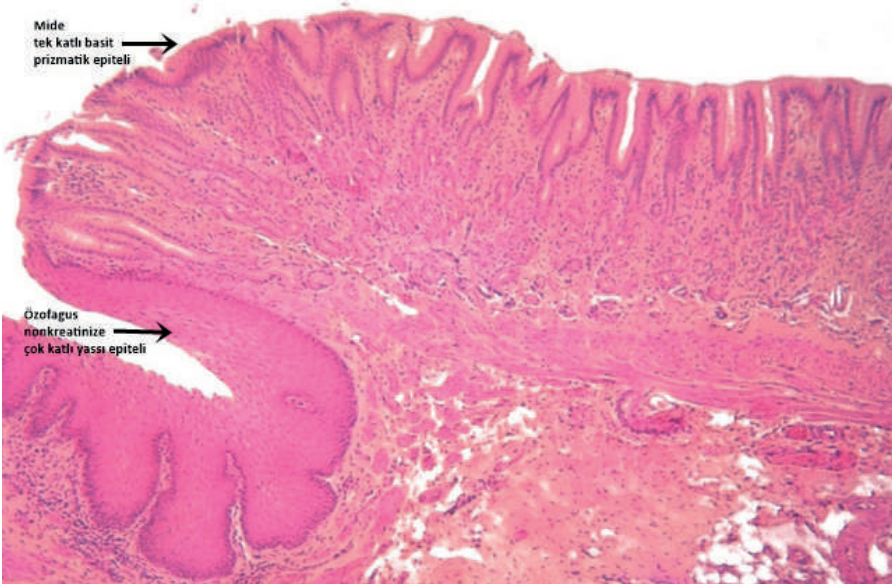
1 Uzm. Dr., Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Histoloji ve Embriyoloji Uzmanı, hilal.cirik@inonu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-1146-8528

bezler ve diffüz lenfoid doku yer alır. Mideye yakın bölümde özofagus lamina propria içinde özofageal kardiya bezleri bulunur. Bu bezler mukus salgılar. Muscularis mukoza longitudinal düz kas demetlerinden oluşan tabakadır. Özofagus proksimalinde bu kas yapısı dikkat çekici şekilde kalındır (2).

Submukoza kan damarları, lenf damarları, lenf nodülleri, bezleri ve sinir liflerini içeren düzensiz sıkı bağ dokusu tabakadır. Sinir lifleri bu tabakada submukoza pleksus veya diğer adıyla Meissner pleksusu'nu meydana getirir. Ayrıca bu tabakada müköz salgı yapan gerçek özofagus bezleri bulunur. Bu bezler de lümen duvarını kayganlaştırmak için mukus salgırlar.

Tunika muscularis, içte sirküler dışta ise longitudinal seyirli iki kas tabakasından oluşur. Proksimal üçte birlik bölümü çizgili kastan, orta üçte birlik bölümü hem düz hem çizgili kastan ve alt üçte birlik kısmı ise düz kastan oluşur. Tunika muscularis tabakasının oluşturan sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında miyenterik pleksus diğer adıyla Auerbach pleksusu bulunmaktadır. Bu pleksus tunika muskularisi innerve eder ve peristaltik aktiviteyi oluşturur.

Özofagus diyaframı geçip abdominal kaviteye girdiği yer dışında, en dışta tunika adventisya tabakasıyla sarılıdır. Abdominal kısım ise visseral periton yani seroza ile kaplıdır (3).



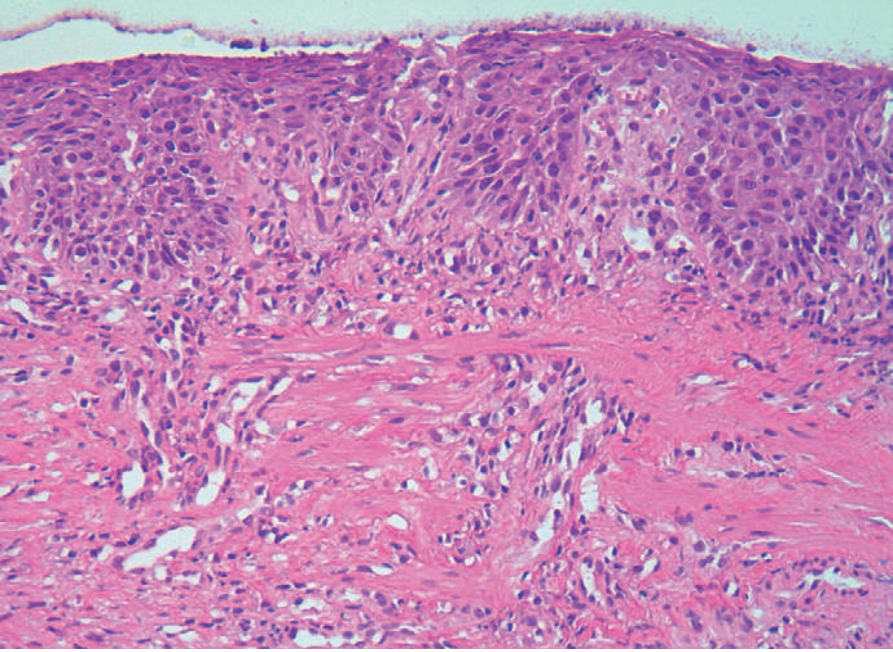
Şekil 1.1 Gastroözofageal bileşke (Özofagusa ait nonkreatinize çok katlı yassı epiteli ve mideye ait tek katlı basit prizmatik epiteli görülmekte.) (4).

## 2. Gastroözofageal Reflüye Bağlı Özofagus Patolojisi

Gastroözofageal reflüye yönelik birçok histopatolojik çalışma, spesifik olmamakla birlikte özofagusta epitel hiperplazisi, bazal hücre hiperplazisi, papiller uzama, epitel hücreleri arasında genişlemiş boşluklar ve intraepitelyal lökosit infiltrasyonundan bahseder (2).

### Reflü Özefajit

Özofajitin en sık sebebi gastroözofageal reflüdür. Özofagus epiteli mide asidine duyarlıdır. Mide asidinin özofagusa geçişini engelleyen en önemli mekanizma alt özofageal sfinkterdir. Bu sfinkter mekanizmasındaki bozukluk gastroözofageal reflü hastalığı olarak bilinir. Alt özofagus sfinkter tonusunu azaltan veya abdominal basıncı arttıran nedenler gastroözofageal reflüye zemin hazırlar. Bu hastalığa dair patolojik hasar, hastalığın süresinin uzamasıyla artar. Reflü özofajitin ilerlemesi durumunda özofagus ülserasyonu, hematemez, melena, striktür gelişimi ve Barrett özofagus görülebilir (5).



*Şekil 2.1 Reflü Özofajite Bağlı Epitelde Dejeneratif ve Rejeneratif Değişiklikler (6).*

### Eozinofilik Özofajit

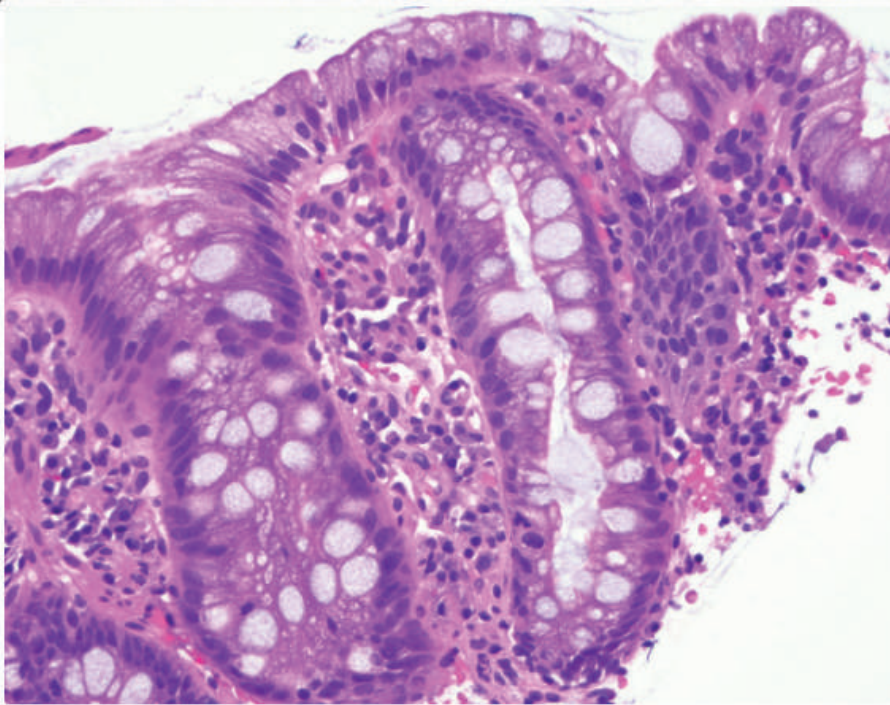
Proton pompa inhibitörüne cevapsızlık ve asit reflüsü olmaması tipiktir. Histopatolojik olarak beklenen bulgu ise özellikle gastroözofageal bileşkeye

uzak bölgelerde epitelde şiddetli eozinofil infiltrasyonudur. Bu hastalar genellikle atopik kişilerdir (7).

### Barrett Özofagus

Kronik gastroözofageal reflünün uzun süreli bir komplikasyonudur. Özofagusun nonkeratinize çok katlı yassı epitelinin metaplaziye uğrayarak normalde bağırsakta gördüğümüz epitele dönüşmesidir. Özofagus distalinde adenokarsinom gelişimi için en önemli predispozan faktördür. Ancak çoğunlukla Barrett özofagus, özofagus kanserine dönmemektedir (8).

Barrett özofagus tanısı için endoskopi ve biyopsi gerekir. Endoskopisinde gastroözofageal bileşkedeki yukarıya doğru uzanan kırmızı yamalar görülür. Bu bölge metaplazik mukozanın bulunduğu yerdir. Bu bölgenin üstünde özofagusun nonkeratinize çok katlı yassı epiteli, altında ise gastrik mukozanın tek katlı prizmatik epiteli bulunur. Biyopsinin mikroskopik değerlendirmesinde normalde bağırsak epitelinde bulunan goblet hücrelerinin görülmesi Barrett özofagusu için tanımlayıcı özelliktir (9).



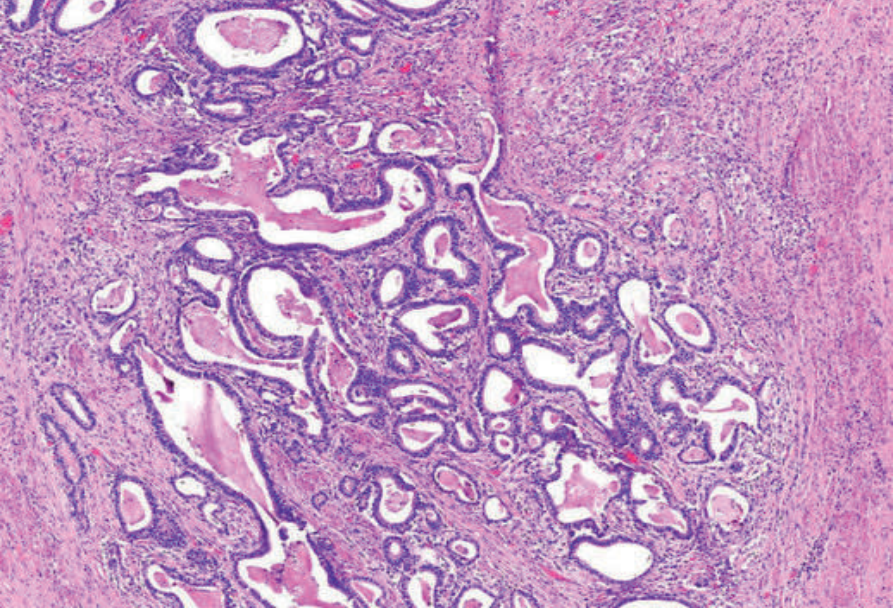
Şekil 2.2 Barrett Özofagus (10).

## Adenokarsinom

Özofagus kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en yaygın altıncı nedenidir. En yaygın özofagus kanser türü squamöz hücreli karsinom olup bunu adenokarsinom takip eder. Bununla birlikte batı ülkelerinde özofagus adenokarsinomu, özofagus squamöz hücreli karsinomundan daha yaygındır. Bu durum batı ülkelerinde artan obezite ve gastroözofageal reflü hastalığıyla ilişkilendirilmiştir (11).

Uzun süreli gastroözofageal reflü zemininden kaynaklanan Barrett özofagus adenokarsinomun tipik nedenidir. Bu nedenle özofagus adenokarsinomu genellikle özofagus distal üçte birlik kısmında lokalizedir ve bitişindeki mide kardiyasına invaze olabilir. Bu tümörler büyük ekzofitik kitleler oluşturabildiği gibi diffüz infiltrasyon gösterebilir veya daha derin doku invazyonu yapabilirler. Bu tümör, bez yapıları oluşturur ve müsin üretir. Mikroskopik incelemede tümör dokusunun yanı sıra Barrett özofagus görülebilir.

Genellikle hasta kilo kaybı, yutma güçlüğü, göğüs ağrısı veya kusma gibi semptomlar verdiğinde özofagus adenokarsinomu teşhis edilir. Teşhis edildiği bu dönemde maalesef tümör çoktan submukozal lenfatiklere yayılmıştır. Bu nedenle tanı sırasında genellikle evre ileridir ve beş yıllık sağ kalım oranı %25'ten azdır (12).



Şekil 2.2 Özofagus adenokarsinomu (13).

## Kaynakça

1. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Cipher DJ, Castell DO, Genta RM, Souza RF, Spechler SJ. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 20];315:2104. Available from: /pmc/articles/PMC5030713/
2. Allende DS, Yerian LM. Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease The Pathologist's Perspective [Internet]. 2009. Available from: www.anatomicpathology.com
3. Assarzagagan N, Pezhouh MK. Histology of Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Oesophagus. *Non-Neoplastic Pathology of the Gastrointestinal Tract* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 20];157–68. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/nonneoplastic-pathology-of-the-gastrointestinal-tract/histology-of-gastroesophageal-reflux-disease-and-barretts-oesophagus/163D55014785BAA87A06A3E-A5DDCC0FD>
4. Medpics - UC San Diego, School of Medicine [Internet]. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://medpics.ucsd.edu/index.cfm?curpage=image&course=hist&mode=browse&lesson=34&img=594>
5. Takubo K, Honma N, Aryal M, Sawabe T, Arai Y, Tanaka K-I, Mafune K, Iwakiri •. Is There a Set of Histologic Changes That Are Invariably Reflux Associated? Vol. 129, Arch Pathol Lab Med. 2005.
6. Fiocca R, Mastracci L, Milione M, Parente P, Savarino V. Microscopic esophagitis and Barrett's esophagus: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43.
7. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, Savarino E, Parodi A, Mansi C, Fiocca R. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Aug 20];100:2299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16181384/>
8. Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: A clinical review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013;310:627–36.
9. Khieu M, Mukherjee S. Barrett Esophagus. *StatPearls* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613697/>
10. Pathology Outlines - Barrett esophagus [Internet]. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/esophagus-Barrettsgeneral.html?mobile=off>

11. Lowe D, Kudaravalli P, Hsu R. Barrett Metaplasia. *StatPearls* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083678/>
12. Ding YE, Li Y, He XK, Sun LM. Impact of Barrett's esophagus surveillance on the prognosis of esophageal adenocarcinoma: A meta-analysis. *J Dig Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 20];19:737–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30375167/>
13. Adenocarcinoma - Barrett's Esophagus | Johns Hopkins Pathology [Internet]. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://pathology.jhu.edu/barretts-esophagus/adenocarcinoma>





## Çocuklarda Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Ahmet Kurt<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Mide içeriğinin yemek borusuna geçişi (gastroözofageal reflü [GÖR]) sağlıklı bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde meydana gelen normal bir fizyolojik süreçtir. GÖR hastalığı (GÖRH), reflü semptomları ve komplikasyonlarla ilişkili olduğunda ortaya çıkar. Çocuklarda GÖRH belirtileri ve komplikasyonları çocuğun yaşına göre değişir.

Açıklanamayan kilo kaybı, sürekli ve kuvvetli kusma, disfaji, odinofaji veya hematemez dahil olmak üzere altta yatan bir hastalığı düşündüren işaretler varsa.

Tedaviye dirençli GÖRH semptomları (yani, 8 haftaya kadar optimal tedaviye semptomatik yanıtın çok az olması veya hiç olmaması).

Kılavuza [1] uygun olarak, bir pediatrik gastroenteroloğa sevk edilmesini öneririz:

Açıklanamayan kronik solunum semptomları, kronik öksürtük, açıklanamayan ses kısıklığı olan hastalar genellikle öncelikle bir göğüs hastalıkları veya kulak burun boğaz uzmanı tarafından, anamnez, muayene, göğüs radyografisi ve spirometri dahil olmak üzere değerlendirilmelidir.

### TANIMLAR

Bu konu incelemesinde, kılavuz [1] ile tutarlı olarak aşağıdaki tanımlar kullanılmıştır:

---

1 Dr., Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ahmet\_kurt44@hotmail.com, ORCID: 0009-0001-6024-3149

**Gastroözofageal reflü (GÖR):** Mide içeriğinin, çoğunlukla yetersizlik ve kusma ile birlikte yemek borusuna geçişi.

**Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) :** Semptomlara ve/veya komplikasyonlara yol açan hastalık.

**Eroziv özofajit :** Endoskopide görülebilen erozyonlara yol açan özofagus iltihabı.

## SEMPTOMLAR

GÖRH tedavisi için en açık endikasyonlar, belirgin mide ekşimesi veya kanıtlanmış özofajit semptomları olan çocuklar içindir. Ayrıca ekstraözofageal semptomlar (astım veya tekrarlayan pnömoni) ile başvuran hastalarında kapsar.

### Mide Ekşimesi

Tipik özofagus semptomları (Örneğin, mide ekşimesi, retrosternal veya epigastrik rahatsızlık) olan hastalar için, konservatif seçeneklerle başlayan ve gerekirse daha yoğun tedaviye ilerleyen bir “adım adım” yaklaşımı önerilir. Mide yanmasına ek olarak alarm semptomları (disfaji, kilo kaybı, odinofaji, hematemez veya tekrarlayan kuvvetli kusma) olan hastalar, üst endoskopiye de içerebilecek daha ileri değerlendirme için bir gastroenteroloğa sevk edilmelidir.

Hafif veya seyrek mide ekşimesi (ortalama haftada bir veya daha az) olan çocuklar ve ergenler için, yaşam tarzı değişikliklerini öneriyoruz (fazla kilolu hastalar için kilo verme, sigarayı ve elektronik sigarayı bırakma, tütün dumanından kaçınma, yatak başını kaldırma, çikolata, kafein, baharatlı yiyecekler, alkol ve semptomları şiddetlendiren diğer yiyeceklerden kaçınma). Antasitler veya histamin tip 2 reseptör antagonistlerinin (H2RA'lar) ara sıra kullanımı semptomların kısa süreli rahatlaması için kabul edilebilir ancak sık kullanım (haftada birden fazla) tedavinin ilerlemesini gerektirir.

Mide ekşimesi semptomları orta veya şiddetliyse veya yaşam tarzı değişikliklerine yanıt vermiyorsa, asit baskılama tedavisi denemenizi öneririz. Bu deneme için genellikle bir proton pompası inhibitörü (PPI) kullanıyoruz.

### Özofajit

Endoskopik olarak kanıtlanmış özofajiti olan hastalar için 8 ila 12 hafta boyunca bir PPI ile tedaviye başlıyoruz, sonra tolere edildiği gibi tedaviyi kesiyoruz veya gerekirse tedaviyi uzatıyoruz. Özofajitin ilk iyileşmesi için bu ilaç sınıfı H2RA'lardan daha etkili olduğu için bir PPI kullanılmasını öneriyoruz [1,2]. .

Yalnızca hafif özofajiti olan hastalar 4 ila 8 hafta boyunca tedavi edilebilir ve semptomların hafifleme derecesine göre yeniden değerlendirilebilir.

Başlangıçta peptik eroziv özofajiti olan hastalar, 3 ila 6 aylık tedaviden sonra tekrar endoskopiye tabi tutulmalıdır; Tekrar endoskopi, iyileşmeyi göstermek ve ayrıca darlık olasılığını belirlemek için önemlidir.

Peptik özofajiti (yani asit reflünün neden olduğu özofajiti) eozinofilik özofajitten (EoE) ayırt etmek zor olabilir çünkü her iki bozukluk da özofagus eozinofilisi ile karakterizedir ve benzer semptomlara sahip olabilirler. Etkili asit baskılanmasına rağmen devam eden özofajit ve semptomlar EoE için şüphe uyandırmalıdır.

### **Disfaji veya odinofaji**

Disfaji (yutma güçlüğü) veya odinofajisi (yutma ile ağrı) olan hastalarda, semptomların diğer nedenleri dışlanmadıkça reflü için ampirik tedavi (yaşam tarzı değişiklikleri veya farmakoterapi) önerilmez. Bunun yerine, bu hastalarda üst endoskopi dahil dikkatli bir tanısal değerlendirme yapılmalıdır.

### **GÖRH'nin ekstraözofageal belirtileri**

#### **Astım**

Orta veya şiddetli astımı (özellikle gece hırıltısı) ve sık mide ekşimesi gibi GÖRH'yi düşündüren net semptomları olan hastalar için, 4 ila 8 hafta boyunca etkili bir asit bastırma denemesi öneriyoruz [1].

GÖRH semptomlarının yokluğunda astımı olan çocuklar veya yetişkinler için asit baskılayıcı ilaç denemesi genellikle önerilmez [1].

#### **Tekrarlayan pnömoni**

Aspirasyon ve tekrarlayan pnömoninin GÖRH ile ilişkili olduğundan kuvvetle şüphelenildiğinde pulmoner hastalığın kronik ilerlemesini önlemek için agresif tedavi uygundur [1,3].

Pnömoni sürekli olarak akciğerin aynı bölgesindeyse hasta H-tipi trakeoözofageal fistül açısından değerlendirilmelidir.

### **TEDAVİ**

#### **Yaşam tarzı değişiklikleri**

Ara sıra mide ekşimesi veya ağrısız regürjitasyon gibi hafif veya seyrek gastroözofageal reflü (GER) semptomları olan çocuklar için tedaviye ilk yaklaşım olarak yaşam tarzı değişiklikleri öneriyoruz. GÖRH'yi düşündüren orta veya şiddetli semptomları olan veya belgelenmiş özofajiti olan hastalarda farmakolojik tedaviye ek olarak yaşam tarzı değişiklikleri de yardımcı olabilir.

## **Diyet**

Çikolata, nane ve kafeinli içecekler dahil olmak üzere alt özofagus sfinkter basıncını azaltarak reflüye neden olan gıdalardan kaçınılmalıdır.

Kola, portakal suyu ve domates sosu gibi asitli yiyeceklerden kaçınılmalıdır.

Yüksek yağlı gıdalardan kaçınılmalıdır.

Alkol ve tütünden kaçınılmalıdır (sigara dumanına pasif maruz kalma dahil).

## **MEDİKAL TEDAVİ**

GÖRH tedavisinde kullanılan ilaçlar;

1)Proton pompa inhibitörleri (PPI'ler)

2)Histamin tip 2 reseptör antagonistleri (H2RA'lar)

3)Antasitler

4)Yüzey ajanları

5)Prokinetik

### **Proton pompa inhibitörleri**

PPI'lar, parietal hücre zarının luminal yüzeyinde bulunan hidrojen-potasyum ATPaz pompasına geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak ve onu inhibe ederek asit salgılanmasını bloke eder. Bu sınıftaki ilaçlar arasında omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol ve dekslansoprazol bulunur [4].

### **Endikasyonlar**

Özofajit veya belirgin GÖRH semptomları, endoskopi ile kanıtlanmış peptik özofajit ve özofajit ile ilişkili semptomların tedavisi için H2RA yerine PPI kullanılmasını öneririz. Bu öneri, esas olarak PPI'ların etkilerinin H2RA'lardan üstün olduğunu gösteren yetişkinlerde yapılan randomize çalışmalara dayanmaktadır [1,5]. H2RA'larla karşılaştırıldığında, PPI'lar asit salgısında daha fazla azalma sağlar, daha uzun etki süresine sahiptir ve tolerans gelişmez.Çoklu doz rejimlerine kıyasla günde bir kez verilebilen PPI'larla daha iyi uyum olabilir.

Özofajiti veya belirgin GÖRH semptomları olan çocuk ve ergenlerde yapılan PPI çalışmaları, genel olarak bunların etkinliğini desteklemektedir [6]. PPI'lerin özofajitin başlangıç tedavisi [7], belirgin GÖRH semptomları [8] veya PPI'larla ilk tedaviden sonra remisyonun sürdürülmesi [9] için H2RA'lar kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Bebeklerde birkaç randomize çalışma, plasebo ile karşılaştırıldığında semptomları iyileştirmedikleri için PPI'ların değerli olmadığı sonucuna varmıştır [10-11]. Komplike olmayan reflüsü olan bebekler için PPI endike değildir [12,13].

### **Doz**

Pediyatrik çalışmalarda, omeprazolün etkili dozları 0.3 ila 3.5 mg/kg/gün (maksimum 80 mg/gün) ve lansoprazol dozları 0.73 ila 1.66 mg/kg/gün (maksimum 30 mg/gün) arasında değişmektedir [14]. Bununla birlikte, endoskopik olarak kanıtlanmış özofajit tedavisi için bile, çocuklar için günde 40 mg'ın üzerindeki omeprazol dozlarını destekleyen çok az kanıt vardır.

### **Güvenlik**

PPI'ları 6 aylık tedaviden sonra semptomlara göre periyodik olarak kesmeye çalışıyoruz. Çocuklarda vaka kontrol çalışmalarına dayanan güvenlik endişeleri; nekrotizan enterokolit, pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonları, sepsis, idrar yolu enfeksiyonları, Clostridioides difficile enfeksiyonları ve kırık riskinde artışıdır.[1,15].

Diğer güvenlik endişeleri arasında B12 vitamini, demir ve magnezyumun malabsorpsiyonu yer alır [16,17]. Birkaç çalışma, bebeklik döneminde PPI kullanımı ile çocukluk dönemindeki kırıklar arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir [18-19].

### **Histamin tip 2 reseptör antagonistleri**

Yaşam tarzı değişikliklerine yanıt vermeyen hafif veya aralıklı GÖRH semptomları olan hastalar için, PPI'ler veya diğer ilaçlar yerine H2RA'ların denenmesini öneririz.

H2RA'lar, parietal hücre üzerindeki histamin H2 reseptörlerini bloke ederek asit salgılanmasını engeller.

Hafif özofajiti olan hastalarda tolerans (taşifilaksi), tedaviye başladıktan sonraki günler veya birkaç hafta içinde gelişir. Uzun süreli tedavi için etkinliği sınırlar [1].

Çocuklarda daha az çalışma yapılmıştır, ancak sonuçlar yetişkinlerdeki deneyime benzerdir [20,21].

### **Antasitler**

Antasitler gastrik pH'ı nötralize ederek ve böylece reflü atakları sırasında özofagus mukozasının gastrik asitliğe maruz kalmasını azaltarak çalışır.

Antasitler GÖRH tedavisi için kronik olarak kullanılmamalıdır, ancak daha büyük çocuklarda, ergenlerde veya seyrek semptomları olan yetişkinlerde (haftada bir kereden az) mide ekşimesinin kısa süreli rahatlama için uygundur [1]. Antasitler genellikle mide ekşimesini beş dakika içinde gidermeye başlar, ancak etkinin süresi yaklaşık 30 ila 60 dakikadır. Güvenlik endişeleri nedeniyle, özellikle hipofosfatemik raşitizm gibi potansiyel komplikasyonlar nedeniyle bebeklerde veya böbrek hastalığı olan çocuklarda antasitlerin kronik kullanımı önerilmez [1,22].

Alüminyum içeren antasitler, bebeklerde veya böbrek yetmezliği olan kişilerde alüminyum toksisitesine neden olabilir. Alüminyum toksisitesi osteopeni, mikrositik anemi ve nörotoksisite gibi komplikasyonlarla ilişkilidir [22-26].

Magnezyum içeren antasitler böbrek yetmezliği olan hastalarda hipermağnezemiye neden olabilir.

### **Prokinetik**

Prokinetik, önemli güvenlik kaygıları ve etkinlik nedeniyle GÖRH tedavisi için önerilmez [1,4].

### **Yüzey ajanları**

Yüzey ajanları, mukozal yüzeylerde asit peptik hasarını engelleyen bir bariyer oluşturarak çalışır. GÖRH tedavisinde bu tür sadece iki madde değerlendirilmiştir: sukralfat ve sodyum aljinat. Bu ajanlar, seçilmiş hastalarda semptomların kısa süreli yönetimi için kullanılabilirlerine rağmen, çocuklarda GÖRH'nin kronik tedavisi için önerilmemektedir [1].

Sukralfat (alüminyum sakaroz sülfat) hasarlı mukozal yüzeye yapışır, iyileşmeyi destekler ve yüzeyi tam olarak anlaşılmayan mekanizmalarla daha fazla peptik yaralanmadan korur.

Bununla birlikte, kısa etki süresi, alüminyum toksisitesi ile ilgili endişeler ve PPPlarla karşılaştırıldığında sınırlı etkinlik nedeniyle, sukralfatın çocuklarda veya yetişkinlerde GÖRH tedavisinde rolü çok azdır.

Deniz yosunundan elde edilen sodyum aljinat, mide içeriğinin regürjitasyonuna karşı fiziksel bir bariyer oluşturan ve yemek borusu mukozasını koruyan bir yüzey jeli oluşturur. Düşük kaliteli klinik çalışmalarda etkinlik için kanıt bulunmadığından, çocuklarda GÖRH'nin kronik tedavisi için önerilmemektedir [1].

### **Tamamlayıcı ve alternatif tıp**

Bazen asit reflü veya diğer gastrointestinal şikayetler için papatya, kaygan karaağaç ve zencefil kökü gibi çeşitli bitkisel ilaçlar kullanılır [27].

### **CERRAHİ**

#### **Gastrostomi yerleştirme**

Beslenme sorunları, zayıf kilo alımı ve GÖRH olan nörolojik bozukluğu olan çocuklarda perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) yerleştirilmesi sıklıkla düşünülür. [4,28].

#### **Fundoplikasyon**

#### **Endikasyonlar ve Cerrahi öncesi değerlendirme**

Tıbbi tedaviye dirençli GÖRH'li hastalarda, semptomların diğer nedenleri dışlandıktan sonra bazen antireflü cerrahisi endikedir [1,29].

#### **İnatçı özofajit**

#### **Aspirasyona bağlı olduğu düşünülen akciğer hastalığı**



## REFERANSLAR

- 1) Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018.
- 2) Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131:e1684.
- 3) Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005; 146:S3.
- 4) Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:19.
- 5) Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112:1798.
- 6) Tighe M, Afzal NA, Bevan A, et al. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD008550.
- 7) Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993; 69:655.
- 8) Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, et al. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:520.
- 9) Boccia G, Manguso F, Miele E, et al. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1291.
- 10) van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127:925.
- 11) Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy SH, et al. Efficacy and safety of pantoprazole delayed-release granules for oral suspension in a placebo-controlled treatment-withdrawal study in infants 1-11 months old with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:609.
- 12) Hoyo-Vadillo C, Venturelli CR, González H, et al. Metabolism of omeprazole after two oral doses in children 1 to 9 months old. *Proc West Pharmacol Soc* 2005; 48:108.

- 13) Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics : mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013; 15:119.
- 14) Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. *Paediatr Drugs* 2003; 5:25.
- 15) Jimenez J, Drees M, Loveridge-Lenza B, et al. Exposure to Gastric Acid-Suppression Therapy Is Associated With Health Care- and Community-Associated Clostridium difficile Infection in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61:208.
- 16) Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015; 37:1237.
- 17) Tjon JA, Pe M, Soscia J, Mahant S. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Pharmacotherapy* 2013; 33:956.
- 18) Malchodi L, Wagner K, Susi A, et al. Early Acid Suppression Therapy Exposure and Fracture in Young Children. *Pediatrics* 2019; 144.
- 19) Fleishman N, Richardson T, Attard T. The Clinical Characteristics of Fractures in Pediatric Patients Exposed to Proton Pump Inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:815.
- 20) Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:150.
- 21) Simeone D, Caria MC, Miele E, Staiano A. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25:51.
- 22) Pivnick EK, Kerr NC, Kaufman RA, et al. Rickets secondary to phosphate depletion. A sequela of antacid use in infancy. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34:73.
- 23) Tsou VM, Young RM, Hart MH, Vanderhoof JA. Elevated plasma aluminum levels in normal infants receiving antacids containing aluminum. *Pediatrics* 1991; 87:148.
- 24) Woodard-Knight L, Fudge A, Teubner J, Simmer K. Aluminium absorption and antacid therapy in infancy. *J Paediatr Child Health* 1992; 28:257.
- 25) Sedman A. Aluminum toxicity in childhood. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:383.
- 26) Robinson RF, Casavant MJ, Nahata MC, Mahan JD. Metabolic bone disease after chronic antacid administration in an infant. *Ann Pharmacother* 2004; 38:265.

- 27) Forbes D, Hodgson M, Hill R. The effects of gaviscon and metoclopramide in gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:556.
- 28) Aumar M, Lalanne A, Guimber D, et al. Influence of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy on Gastroesophageal Reflux Disease in Children. *J Pediatr* 2018; 197:116.
- 29) Slater BJ, Dirks RC, McKinley SK, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg Endosc* 2021; 35:4903.

## Gastroözefagial Reflü Hastalığının Patofizyolojisi

Muhammed Yalçın<sup>1</sup>

### 1.TANIM

Gastroözofageal reflü (GÖR); mide içeriğinin geriye doğru hareket ettiği fizyolojik bir olaydır. Her gün birkaç kez meydana gelen ve semptom veya mukozal hasar oluşturmayan bir süreçtir. GÖR hastalığı; mide ekşimesi ve asit regürjitasyonu gibi semptomların eşlik ettiği bir hastalık spektrumudur. GÖRH; antireflü bariyerinin anormal miktarlarda geriye doğru hareket eden mide içeriğine karşı koruma başarısızlığının bir sonucudur. Genellikle hastalarda endoskopi esnasında gözle görülür bir mukozal hasar görülmezken, bir kısım hastalarda ise özofajit, peptik darlık veya Barrett's özofagusuna rastlanılır. Ayrıca akciğer,kulak, burun ve boğaz gibi sistemlerde ekstraözofagial bulgularda eşlik edebilir. GÖRH multiple faktörlü bir süreçtir ve insanlığın en yaygın hastalıklarından biridir (1,2).

### 2.PATOGENEZ

GÖRH patogenezi kompleks bir süreç olup özofagusu koruyan defansif faktörler (antireflü barier, özefagus asit klirensi, mukozal direnç vb.) ile mideden geri gelen agresif faktörler arasındaki dengesizlikten kaynaklanır.

### 3. ANTİREFLÜ BARIYERLER

Mide asit hasarına karşı 3 katmanlı özofagus savunmasının ilk katmanı olan antireflü bariyerleri; intrinsik alt özefagial sfinkter (AÖS), diyafragmatik kruva, AÖS'in intra-abdominal yerleşimi, frenoözofageal ligamentler ve

---

1 Uzm. Dr., Turgut Özal Üniversitesi İç Hastalıkları ABD., Gastroenteroloji Bilim Dalı  
muhammed-yalcin@hotmail.com, Orcid: 0000-0003-1832-2756

akut HİS (incisura Cardialis) açısını içeren anatomik olarak karmaşık bir bölgedir. AÖS özofagusun distal 3 ila 4 cm'sini içerir ve istirahatte tonik olarak kasılır (3) ve hiatal herni ile diyafragmatik kruradan tamamen yer değiştirirse bile reflüyü önleyebilen antireflü bariyerinin ana bileşenidir (4). AÖS'nin proksimal kısmı normalde skuamo-kolumnar bileşkeden 1.5 ila 2 cm yukarıdadır ve yaklaşık 2 cm uzunluğundaki distal segment karın boşluğu içerisinde yer alır. Bu konum, karın içi basıncına karşı gastroözofageal yetkinliği korur. İstirahat AÖS basıncı 10-30 mm Hg arasında değişir iken GER'yi önlemek için sadece 5-10 mm Hg'lik bir basınç gerekir. Bu durum gayet yeterli bir yedek kapasiteye sahip olduğunu gösterir (5). AÖS, kasın intrinsik tonusu ve kolinerjik uyarıcı nöronlar sayesinde yüksek basınç bölgesini korur (6). Bazal AÖS basıncında gün içerisinde önemli değişiklikler olur; yemeklerden sonra en düşük ve geceleri en yüksek düzeydedir. Ayrıca dolaşımdaki peptitler ve hormonlar, gıdalar (özellikle yağ) ve bazı ilaçlar tarafından da etkilenir (Tablo 1).

*Tablo 1: AÖS basınç modülatörleri*

	AÖS basıncını yükseltenler	AÖS basıncını azaltanlar
Hormonlar ve Peptidler	<b>Gastrin</b> <b>Motilin</b> <b>Substans P</b>	<b>CCK</b> <b>Sekretin</b> <b>Somastatin</b> <b>VİP</b>
Nöral Ajanlar	<b>Alfa adrenerjik ajanist</b> <b>Beta adrenerjik antagonist</b> <b>Kolinerjik agonist</b>	<b>Alfa adrenerjik antagonist</b> <b>Beta adrenerjik agonist</b> <b>Kolinerjik antagonist</b>
Gıdalar ve Besinler	<b>Protein</b>	<b>Çikolata</b> <b>Yağ</b> <b>Nane</b>
Diğer faktörler	<b>Antasid</b> <b>Baklofen</b> <b>Sisaprid</b> <b>Domperidon</b> <b>Histamin</b> <b>Metoklorpromid</b>	<b>Barbitüratlar</b> <b>Kalsiyum kanal blokerleri</b> <b>Diazepam</b> <b>Dopamin</b> <b>Meperidin</b> <b>Morfin</b> <b>Serotonin</b> <b>Teofilin</b>

Hiatus, yaklaşık 2 cm'lik gözyaşı damlası şeklinde bir kanaldır ve krural diyafram, intrinsik AÖS'ne dıştan bası sağlayarak inspirasyon sırasında istirahat basıncına katkıda bulunur ve öksürme, hapsirme veya eğilme gibi

karın basıncının arttığı dönemlerde AÖS basıncını artırır (6). Özefagusun mideye oblik girişi, gastroözofageal bileşkenin daha büyük eğrisi olan HİS açısı üzerinde keskin bir açı oluşturur. Bu açının kadavralarda flap valf etkisi yarattığı gösterilmiştir; ancak gastroözofageal bileşke yeterliliğine katkısı belirsizliğini koruyor (7).

#### 4. REFLÜ MEKANİZMASI

Reflü 4 mekanizma ile oluşur; transit AÖS relaksasyonları (tLESR), düşük bazal AÖS basıncı, yutma ile ilişkili AÖS gevşemesi ve AÖS basıncının düşük olduğu ıknma dönemleri (8).

##### 4.1. Transit AÖS Relaksasyonları (tLESR)

tLESR'ler, sağlıklı sfinkter basınçları olan hastalarda en sık görülen mekanizmadır ve yutmadan bağımsız olarak ortaya çıkar. Özefagus peristaltizmi eşlik etmez, yutma ile indüklenen LESR'lerden daha uzun (>10 saniye) sürer ve krural diyaframın inhibisyonu eşlik eder (9). tLESR'ler, sağlıklı deneklerde neredeyse tüm reflü epizodlarından ve GÖRH hastalarında atakların %50 ila %80'inden sorumludur(10). tLESR'ler her zaman GER ile ilişkili değildir. Normal kişilerde tLESR'lerin %40 ila %60'ına reflü epizodları eşlik ederken, GÖRH hastalarında bu oran %60 ila %70'tir (10,11). Reflü olup olmadığını belirleyen olası faktörler arasında abdominal basınç, hiatal herni varlığı, özofagus kısalığının derecesi ve tLESR'lerin süresi yer alır. Bir tLESR için baskın uyaran yiyecek veya gaz ile proksimal midenin şişmesidir. Diğer uyaranlar ise; diyetteki yağ, stres ve farinksin (yutma için) eşik altı uyarılmasıdır (12). CCK-1 reseptör antagonistleri, antikolinerjik ilaçlar, morfin, somatostatin, nitrik oksit inhibitörleri, 5-hidroksitriptamin-3 antagonistleri ve  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABAB) agonistleri dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar tLESR'leri azaltabilir (12).

##### 4.2. Yutma İlişkili AÖS gevşemesi

Reflü epizodlarının yaklaşık %5-%10'u yutmanın neden olduğu LESR'ler sırasında meydana gelir. Epizodların çoğu defektif veya inkomplet peristaltizm ile ilişkilidir (13). Normal yutkunma kaynaklı LESR sırasında, reflü nadirdir çünkü; krural diyafram gevşemez, LESR süresi nispeten kısadır (5 ila 10 saniye) ve reflü, yaklaşan peristaltik dalga tarafından önlenir. Yutmanın neden olduğu LESR'ler sırasındaki reflü, hiatal hernili hastalarda daha sık görülür. Bunun nedeni, hiatal hernisi olan hastalarda EGJ (özefagogastrik junction)'nin daha düşük kompliyansı olması, bunun intragastrik basınca eşit veya daha düşük basınçlarda açılmasına izin vermesi ve böylece hiatal hernide biriken mide sıvılarının geri akmasına izin vermesi olabilir (9,14).

### 4.3. Düşük bazal AÖS basıncı ve Gerilme dönemlerinde düşük AÖS basıncı

GÖR, hipotansif bir AÖS bağlamında, gerilme kaynaklı veya serbest reflü ile ortaya çıkabilir (15,16). Gerilme kaynaklı reflü, nispeten hipotansif bir AÖS ve öksürme, ıkınma veya bükülmeden kaynaklanan karın içi basıncında ani bir artışla meydana gelir. Serbest reflü, genellikle AÖS basıncı 5 mm Hg'den az olduğunda meydana gelen, intragastrik basınçta tanımlanabilir bir değişiklik olmaksızın intraözofageal pH'da bir düşüş ile karakterize olan reflüdür. Düşük veya oluşmayan AÖS basıncına bağlı reflü yaygın değildir, genellikle son dönem sklerodermalı hastalarda veya akalazyza için miyotomiden sonra gözlenir (10). Çoğunlukla şiddetli özofajiti olan hastalarda ortaya çıkar ve reflü epizodlarının %25'ini oluşturabilir; özofajiti olmayan hastalarda nadiren görülür (10). Bu son 3 reflü mekanizması neredeyse her zaman bir hiatal herni varlığında görülür. Bu gözlemler, EGJ'nin fonksiyonel bütünlüğünün, diyafragma boşluğunun intrinsik AÖS ve ekstrinsik sfinkter fonksiyonuna bağlı olduğu kavramında desteklemektedir.

## 5. HİATAL HERNİ

Çoğu zaman hastalarda hiatal herni olmasına rağmen GÖRH objektif bulguları görülmez iken hiatal hernisi olmayan bir kısım hastalarda ise, aşırı veya uzun süreli tLESR'ler gibi diğer faktörlere bağlı olarak GÖRH'nin objektif bulguları izlenir . Bununla birlikte, hiatal herni, reflü özofajitli hastaların %54 - %94'ünde görülür, bu oran sağlıklı popülasyondakinden çarpıcı biçimde yüksektir (17). Çalışmalar, reflü semptomları olan bireylerde, hiatal herni varlığının eroziv özofagus hasarlarının artışında önemli bir risk oluşturduğunu göstermiştir(18). Son epidemiyolojik verilerde, Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinomu olan hastalarda hiatal herninin önemini doğrulamıştır (19). Hiatal herni, çeşitli mekanizmalar yoluyla reflüyü tetikler. AÖS'nin krural diyaframdan göğüs içine proksimal yer değiştirmesi, bazal AÖS basıncını azaltır ve yüksek basınç bölgesinin uzunluğunu kısaltır; bu öncelikle karın içi AÖS segmentinin kaybindan kaynaklanmaktadır (20). Hiatal herni, ıkınma sırasında oluşan AÖS basıncının artışını ortadan kaldırır ve gastrik distansiyon sırasında tLESR sıklığını artırır (21,22). Hiatal herniler, mide asidi için kalıcı bir vestibül görevi görür (asit cebi). Bu nedenle, yutma ile indüklenen LESR'ler ve tLESR'ler sırasında fitik kesesinden reflü oluşma eğilimi artar. Büyük ( $\geq 3$  cm) ve indirgenemeyen hiatal herniler (yutmalar arasında gastrik rugal kıvrımların diyaframın üzerinde kaldığı fitiklar) özellikle reflüye yatkındır (23). Son olarak özellikle hiatal hernili GÖRH hastalarında

EGJ kompliyansının artmış olduğu tespit edilmiştir.(14) Aynı derecede intragastrik basınç için, özofagus bileşkesi daha düşük bir basınçta açılır ve intragastrik basınç arttıkça kesit alanı daha büyük ve daha simetriktir. Hala hiatal herni etiyojisi belirsizliğini korumaktadır. GÖRH'nin ailesel kümelenmesi, kalıtsal bir düz kas bozukluğu olasılığında düşündürüyor (24). Hayvan çalışmaları, reflünün özofagus kılmasına neden olduğunu ve hiatal herni gelişimini desteklediğini öne sürüyor (25).

Diğer çalışmalar ise , obezite ve ağır kaldırma ile bir ilişki bulmuştur, bu da zamanla kronik karın içi stresörlerin özofagus boşluğunu zayıflatarak hiatal herni gelişimine neden olma olasılıklarını artırmaktadır (26,27).

### 5.1. Hiatal Hernide *asit cebi*

Açlık durumunda mide pH'ı genellikle 2 civarındadır. Yemek esnasında ve sonrasında yaklaşık 90 dakika boyunca, gıdanın tamponlama etkileri nedeniyle pH yüksek kalır. Burada bir paradoks yatmakta, çünkü çoğu asit reflü olayı yemekten hemen sonra meydana gelir. Bu paradoks, mide kardiyasında tamponsuz kalan ve asit cebi olarak adlandırılan bir bölgenin tanımlanmasıyla açıklanmaktadır (28,29). Bu cebin asit reflü kaynağı olduğu varsayılır ve yemekten sonra distal özofagus ve midenin geri kalanından önemli ölçüde daha düşük bir pH'a sahiptir. Daha sonraki bir çalışma, bu bölgenin hem normal kişilerde hem de semptomatik GÖRH olanlarda bir yemek tarafından zayıf bir şekilde tamponlandığını doğrulamıştır (30). GÖRH hastalarında asit cebi varlığı kontrol gruplarına göre daha sık ve AÖS'den daha distale uzanmanın bir sonucu olarak daha büyüktür (31). Hiatal hernili GÖRH hastalarında, AÖS'in proksimal migrasyonu nedeniyle asit cebi daha da genişler. Özellikle hiatal hernide asit cebi diyafram çevresinde yer aldığına, tLESR'lerin %70'inden fazlasına asit reflüsü eşlik ederken buna karşılık, asit cebi diyaframın altındayken tLESR'lerin %20'sinden azına asit reflüsü eşlik eder (23).

## 6. ÖZOFAGUS ASİT KLİRENSİ

Reflü hasarına karşı ikinci koruma katmanı özofagus asit klirensidir. Bu fenomen, birbiriyle ilişkili ancak ayrı 2 süreci içerir: Reflü materyalinin özofagustan filen uzaklaştırılması olan hacim veya bolus klirensi ve asit maruziyetini takiben normal özofagus pH'ının tükürük ve özofagus bezi salgıları. GÖR'ün sıklığını ve hacmini antireflü bariyerinin yeterliliği belirlemesine rağmen, özofagus asit klirensi; mukozanın asite maruz kalma süresini ve muhtemelen mukozal hasarın şiddetini belirler.



### 6.1. Hacim Klirensi

Özofagus peristaltizmi, dik ve sırtüstü pozisyonlarda asit hacmini temizler ancak derin uyku sırasında bu durum gerçekleşmez. Helm ve ark. (32), 1. veya 2. primer peristaltik kasılmanın yemek borusundan 15 mL'lik sıvı bolusu tamamen temizlediğini gösterdi. Birincil peristaltizm yutma ile ortaya çıkar. Asit reflüsünden özofagus distansiyonu ile başlatılan ikincil peristaltizm, reflünün temizlenmesinde çok daha az etkilidir, bu nedenle sadece yardımcı bir koruyucu rol sunar. Peristaltik disfonksiyon özofajitin şiddetiyle birlikte sıklığı artar. Savarino ve ark., artan GÖRH şiddetinin, alt özofagus distal amplitüdünün azalması ve etkisiz özofagus motilitesinin prevalansının artması ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (33). Eroziv özofajiti olan hastalarda, noneroziv reflü hastalığı ve fonksiyonel mide yanması olan hastalarla karşılaştırıldığında, sıvı bolus geçişi önemli ölçüde bozulmuştur (33). Özofajitin tek başına peristaltik disfonksiyona mı yol açtığı yoksa özofagusun altta yatan düz kas motilite bozukluğunun reflü hastalığının gelişimine yatkınlık oluşturup oluşturmadığı net değildir. Hayvan çalışmaları, aktif özofajit ile ilişkili özofagus dismotilitesinin geri döndürülebilir olduğunu, ancak darlık veya yaygın fibrozis ile ilişkili özofagus dismotilitesinin geri döndürülemez olduğunu göstermiştir. Klinik gözlemler, etkili tıbbi veya cerrahi tedaviler sonrası bozulmuş motor fonksiyonun normale dönmediğini göstermektedir. Hiatal herni özofagus boşalmasını da bozabilir. Yemek yedikten sonra, dik konumda reflü meydana geldiğinde bolus klirensine katkıda bulunur. Geceleri sırtüstü yatıldığında, bu mekanizma yatağın başı yükseltilmedikçe çalışmaz. Bu önemli yaşam tarzı değişikliği, asit klirens süresini önemli ölçüde artırır ve en çok aperistaltizm olan (örn. sklerodermalı) hastalarda faydalıdır.

### 6.2. Tükürük ve Yemek Borusu Salgıları

Tükürük, normal özofagus asit klirensi için gerekli olan ikinci temel faktördür. Tükürük salgısı için uyarıcı, proksimal özofagusta (AÖS'in 20 cm üzerinde) bulunan asit varlığıdır (34). Normal günlük tükürük hacmi 1,2 L'dir ve kalıcı özofagus asitlenmesine yanıt olarak üç katına çıkabilir (35). Reflü asit özofagus kemoreseptörlerini aktive ederek tükürük bezlerini uyarır ve vagusun aracılık ettiği bir nöral reflü yayı yoluyla peristaltik aktiviteyi artırır (36). Tükürük, pH'ı 6,4-7,8 olan zayıf bir bazdır ve birkaç peristaltik kasılmadan sonra yemek borusunda kalan az miktarda asidi kolayca nötralize eder (37). Uyku sırasında azalan tükürük salgılanması, gece reflü epizodlarının belirgin şekilde uzamış asit temizleme süreleri ile ilişkili olmasının nedenidir. Kserostomi, uzun süreli özofagus asidi maruziyeti ve özofajit ile ilişkilidir (38). Sigara içmek GER'yi teşvik eder. Başlangıçta nikotinin AÖS basıncını

düşürme etkisine atfedilen, sigara içenlerde ayrıca hiposalivasyon vardır ve bu da özofagus asit klirensinin uzamasına neden olur (39). Tükürüğün yanı sıra, özofagus submukozal bezlerinin sulu bikarbonattan zengin salgıları, kalan özofagus asidini seyreltir ve nötralize eder (40). Özofagus lümenine geri dönen asit bu bezleri uyarır ve yutma olmasa bile asidi nötralize etmeye yardımcı olur (41).

### 6.3. Doku Direnci

Temizleme mekanizmaları, epitel ile asit temas süresini en aza indirse de, sağlıklı deneklerde bile gün boyunca ve bazen geceleri asit maruziyeti olur. Bununla birlikte, sadece birkaç denekte semptomatik GÖR görülür ve daha da azı GÖRH'den muzdariptir. Bunun nedeni, *doku direnci* olarak bilinen özofagus savunmasının üçüncü aşamasıdır. Doku direnci, gastrik reflüden kaynaklanan mukozal hasarı en aza indirmek için beraber hareket eden pre-epitelyal, epitelyal ve post-epitelyal faktörler olarak tanımlanabilir (42).

Özofagustaki *pre-epitelyal defans* zayıf bir şekilde gelişmiştir. Yüzey hücrelerinin ne mukus tabakası ne de tamponlama kapasitesi vardır. Glikokonjugat (ağırlıklı olarak mûsin) ve prostaglandin E2'nin özofagus salgısı pre-epitelyal savunmada rol oynar (43).

*Epitelyal defans* yapısal ve işlevsel bileşenlerden oluşur. Yapısal bileşenler, özofagus mukozasının hücre zarlarını ve hücreler arası bağlantı komplekslerini içerir. Bu yapı, fonksiyonel olarak çoğalan bazal hücre tabakası (stratum basalis), metabolik olarak aktif skuamöz hücrelerin bir orta zon tabakası (stratum spinosum) ve 5-10 hücre kalınlığında ölü hücreler (stratum corneum) tabakasından oluşur. Özofagus mukozası, interselüler boşlukta lipidden zengin glikokonjugatların matrisi tight junction'ların bir sonucu olarak hücreler arası ve ayrıca hücresel düzeyde iyonik harekete direnen nispeten "sıkı" bir epitelidir (44). Doku direncinin fonksiyonel bileşenleri, özofagus epitelinin hidrojen iyonlarını tamponlama ve ekstrüde etme yeteneğini içerir. Epitel savunmasına ek katkıda bulunanlar arasında tükürük EGF, dönüştürücü büyüme faktörü- $\alpha$  ve prostaglandin E2 bulunur. Bu faktörler epitelyal hücre dönüşümünü artırır, özofagus mûsin üretimini artırır ve bikarbonat sekresyonunu modüle eder (44). Veriler, dilate interselüler boşlukların özofagus epitel hücre hasarının en erken belirteçleri olduğunu göstermektedir (42). Bu değişiklikler GÖR sırasında asit ve pepsine maruz kalındığında ortaya çıkar, ancak hücreler arası bağlantılara verilen hasarın kesin yolu belirsizliğini korumaktadır (45). Reflünün zararlı içerikleri dilate interselüler boşlukları daha da indükler (46). Dilate interselüler boşluklar, elektron mikroskobu ile nicel olarak değerlendirilebilir

(42). Calabrese ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, tüm kontrol grubunun interselüler boşlukları 1.69 um'den azdı. Semptomatik hastalarda ortalama interselüler boşluk değeri ve maksimum dilate interselüler boşluğun ortalama değeri kontrol grubunda en az 3 kat daha fazla idi. Özofajiti olan hastalar ile eroziv olmayan GÖRH hastaları arasında istatistiksel farklılıklar gözlenmedi (47). Otörler , artan paraselüler geçirgenliğin, aşikar özofajit yokluğunda mide ekşimesi gelişimini kısmen açıklayabileceğini öne sürdüler. Daha da önemlisi, PPI'lar ile agresif asit inhibisyonu, 3 ila 6 ay boyunca neredeyse tüm hastalarda dilate interselüler boşlukların tamamen rezolüsyonuna yol açar. Bu değişiklikler mide ekşimesinin gerilemesi ile yakından ilişkiliydi (47).

*Postepitelyal Savunma* özofagus kan akımı ile sağlanır. Kan akışı; oksijen, besinler ve bikarbonat sağlar ve H<sup>+</sup> ve CO<sub>2</sub>'yi uzaklaştırır, böylece normal doku asit-baz dengesini korur. Luminal asidin stresine yanıt olarak özofagus mukozasına kan akışı artar (48).

## 7. GASTRİK FAKTÖRLER

Gastrik faktörler (gastrik reflünün hacmi ve bileşenleri) reflü özofajit üretiminde potansiyel olarak önemlidir. Mide asiditesi, reflünün potansiyel mukozal hasarının derecesini belirler. Mide hacmindeki artışlar tLESR oranını artırarak mide içeriğinin reflüye daha yatkın hale gelmesine neden olur.

### 7.1. Mide Asit Salgısı

Asit ve pepsin, mide reflüsü üreten özofajitin temel bileşenleridir. Hayvan çalışmalarında, asit tek başına, 3'ten daha düşük bir pH'da, esas olarak protein denatürasyonu ile minimal hasara neden olur. Bununla birlikte, küçük miktarlarda pepsin ile birleşen asit, mukozal bariyeri bozarak H<sup>+</sup> geçirgenliğinin artmasına, histolojik değişikliklere ve kanamaya neden olur (49). Eroziv olmayan GÖRH'den Barrett's özofagusuna kadar özofagus hasarının derecesi, asit reflü sıklığı ve süresindeki artışla paraleldir (pH < 4) (50,51). Bu gözlemler, GÖRH ile ilişkili özofajit tedavisi için asit inhibisyon tedavisinin temel taşıdır. Bununla birlikte, zayıf asidik mide içeriğinin geri akışı yemek borusuna iletilen hacim ve muhtemelen mide ekşimesi ve öksürük nedeniyle regürjitasyonda önemli bir faktör olabilir (52). Genel olarak, GÖRH'li hastalarda mide asidi salgılanması normaldir (53). Öte yandan, asidin mide salgılanmasından ziyade lokal dağılımı GÖRH patogenezi ile daha ilgili olabilir. Veriler, gastroözofageal bileşkenin, midenin gövdesine kıyasla oldukça asidik kalarak yemeklerin tamponlama etkisinden kaçabileceğini düşündürmektedir. Daha önce

tartışılan bu proksimal asit cebi, kardiyadan distal özofagusa uzanır. HP enfeksiyonu, özellikle cagA+ virülent suşu ile, enfeksiyon bölgesine bağlı olarak mide asiditesini yükseltme veya düşürme potansiyeline sahiptir. Asit çıkışı birkaç mekanizma tarafından azaltılabilir; multifokal atrofik gastrite ilerleyebilen korpus enfeksiyonu, HP eradikasyonundan sonra normale dönen artan gastrik alkalın (bikarbonat) sekresyonu ve belki bakterinin kendisi tarafından amonyak üretimi (54). HP eradikasyonundan sonra korpus mukozası asit salgısını artırarak normale dönebilir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, HP eradikasyonu sonrası reflü özofajitin kümülatif prevalansı %26, korpus atrofik gastrit olanlarda %33 ve olmayanlarda %13 idi (55). Mide ekşimesi ve regürjitasyon, antrum-baskın gastritli hastalarda eradikasyon tedavisinden sonra sıklıkla önemli ölçüde düzelir (56).

## 7.2. Duodenogastrik Reflü

Safra asitleri, hücre fonksiyonunu bozarak ve membran yapısına zarar vererek mukozal bariyerin bütünlüğünü değiştirebilir. Hayvan çalışmaları, konjuge safra asitlerinin en büyük hasarı asit ve pepsin varlığında meydana getirdiğini, dekonjuge safra asitleri ve tripsinin ise daha nötr bir ortamda zarar verdiğini göstermektedir (57). Özofagusta safraya maruz kalma her zaman asitle karıştırılır ve bu da daha şiddetli özofajit derecelerine neden olur. Asit ve safra reflüsü ile GÖRH arasındaki ilişkinin analizleri, eroziv özofajitin varlığının ve ciddiyetinin esas olarak asit reflüsüne bağlı olduğu, Barrett özofagusunun ise hem asit hem de safraya maruz kalmaya bağlı olduğu hipotezini destekliyor (58).

## 7.3. Gecikmiş Mide Boşalımı

GÖRH patogenezinde gecikmiş mide boşalmasının önemi tartışmalı olup yapılan ilk çalışmalarda %50 kadar yüksek bir oranda etken olduğu düşünülüyor iken standart 4 saatlik gastrik boşalma testi kullanılarak yapılan son çalışmalar, hastaların %8 ila %20'sinde bir örtüşme buldu (59). Kavramsal olarak, bozulmuş mide boşalması, midede daha büyük hacimde materyal ile sonuçlanır ve bu da, proksimal midenin şişmesi sonucu doğrudan özofagusa reflüye neden olur. Kadınlar ve şeker hastalarında sekonder reflü ile birlikte gastroparezi olma olasılığı daha yüksektir. Karın şişkinliği, ağrı, bulantı, kusma ve kabızlık şikayetleri gecikmiş mide boşalımı için ipuçları olmalıdır ve manometri genellikle normal bir AÖS basıncını gösterir.

## 8. ÖZEFAGUS HASARI İÇİN YENİ BİR SİTOKİN ARACILI MEKANİZMA

Son zamanlarda yapılan hayvan ve insan çalışmaları, özofagus hasarı için yeni bir paradigma önermektedir :“Geri akan mide içeriği özofagus dokusuna doğrudan zarar vermez, bunun yerine özofagus epitel hücrelerini özofagus dokusunun hasarına aracılık eden kemokinleri salgılamak için uyarır”. Özofagoduodenostomili bir sıçan modeli kullanarak, Souza ve ark. , inflamatuvar değişiklikleri histolojik olarak analiz etmek için yemek borusunu çeşitli zaman noktalarında çıkarmıştır. Reflü özofajit, postoperatif 3. günde submukozanın lenfositik infiltrasyonu ile başladı ve sonunda epitelyal yüzeye ilerledi. Bazal hücre ve papiller hiperplazi, yüzey erozyonlarının gelişmesinden önce geldi. Bu bulgular kostik yaralanmadan beklenenlerin tam tersi idi. Aynı çalışmadaki başka bir deneyde, insan özofagus skuamöz hücre hattının asitli safra tuzlarına maruz kalması, T hücrelerinin ve nötrofillerin göçünü tetikleyen IL-8 ve IL-1 $\beta$  sekresyonunu önemli ölçüde arttırdı. Şiddetli özofajit öyküsü olan ve PPI tedavisi ile iyileşen 12 hasta üzerinde yapılan bir ön çalışmada, aynı grup100, antasit ilaçlarının kesilmesinin, T lenfosit baskın özofagus iltihabı ve bazal hücre ve papiller hiperplazi ile ilişkili olduğunu gözlemledi. Bu değişiklikler, PPI'lerin kesilmesinden 1 ve 2 hafta sonra meydana geldi, biyopsilerde nötrofiller ve eozinofiller azdı veya yoktu ve yüzey hücrelerinin kaybı (yani erozyonlar) yoktu (60).

## 9. SONUÇ

GÖR fizyolojik bir olay olup semptomların eşlik ettiği, geniş spektrumlu bir atite haline gelmesi halinde GÖRH adını alır. Patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlanamamış olmakla beraber pek çok faktörün hastalığın oluşmasında etken olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda endoskopi esnasında gözle görülür bir mukozal hasar görülmezken, bir kısım hastalarda aşikar mukozal hasarlara rastlanılır. Ayrıca ekstraözofajial bulgularda eşlik edebilir. GÖRH multiple faktörlü bir süreçtir ve insanlığın en yaygın hastalıklarından biridir.

## Kaynakça

- Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012;143:1179–87.
- Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gas-troesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018;154:267–76.
- Liebermann-Meffert D, Allgower M, Schmid P, Blum A. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1979;76:31–8.
- Sloan S, Rademaker A, Kahrilas P. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, *Ann Intern Med* 1992;117:977–82.
- Dodds W, Dent J, Hogan W, et al. Mechanisms of gastro-esophageal reflux in normal human subjects. *J Clin Invest* 1980;65:256–67.
- Mittal R, Balaban D. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997;336:924–32.
- Mittal RK, Liu J. Flow across the gastroesophageal junction: lessons from the sleeve sensor on the nature of anti-reflux barrier. *Neuro Gastroenterol Motil* 2005;17:187–90.
- Taunk J, Pandol no JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018;154:277–88.
- Holloway RH, Boeckstaens GE, Penagini R, et al. Objective definition and detection of transient lower esophageal sphincter relaxation revisited: is there room for improvement, *Neuro Gastroenterol Mo-til* 2012;24:54–60.
- Dent J, Holloway R, Toouli J, Dodds W. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988;29:1020–8.
- Mittal R, McCallum R. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. *Am J Physiol* 1987;252:G636–41.
- Holloway R. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastroesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:681–99.
- Mittal R, McCallum R. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. *Am J Physiol* 1987;252:G636–41.
- Pando no J, Shi G, Trueworthy B, Kahrilas P. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients and normal subjects. *Gastroenterology* 2003;125:1018–24.
- Herwaarden M, Samsom M, Smout A. Excess gastroesophageal re ux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxation. *Gastroenterology* 2000;119:1439–46.
- Mittal R, Lange R, McCallum R. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1987;92:130–5.

- Koek G, Sifrim D, Lerut T, et al. Multivariate analysis of the association of acid and duodenogastroesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1056–64.
- Savas N, Dagli U, Sahin B. The effect of hiatal hernia on gastroesophageal reflux disease and its influence on proximal and distal esophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2008;53:2380–6.
- Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, et al. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 200–7.
- Altan E, Blondeau K, Pauwels A, et al. Evolving pharmacological approaches in gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012;17:347–59.
- Kahrilas P, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastroesophageal junction pressure. *Gut* 1999;44:476–82.
- Kahrilas P, Shi G, Manka M, Joehl R. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;118:688–95.
- Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010;59:441–51.
- Cameron A, Lagergren J, Henriksson C, et al. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 2002;122:55–9.
- Paterson W, Kolyn D. Esophageal shortening induced by short-term intraluminal acid perfusion: a cause for hiatus hernia? *Gastroenterology* 1994;107:1736–40.
- Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophago-gastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639–49.
- Smith A, Dickerman R, McGuire C, et al. Pressure overload induced sliding hiatal hernia in power athletes. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:352–4.
- Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121:775–83.
- Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, et al. The acid pocket: a target for treatment of reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 1058–64.
- Pandolfino JE, Schreiner MA, Lee TJ, et al. BRAVO Capsule placement in the gastric cardia: a novel method for analysis of proximal stomach acid environment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1721–7.
- Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ, et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. *Gut* 2008;57:292–7.

- Helm J, Dodds W, Pek L, et al. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984;310:284–8.
- Savarino E, Gemignani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:476–86.
- Tobey N, Reddy S, Khalbuss W, et al. Na<sup>+</sup> dependent and independent CL<sup>-</sup>/HCO<sup>-</sup> exchanges in cultured rabbit esophageal epithelial cells. *Gastroenterology* 1993;104:185–95.
- Dutta SK, Agrawal K, Mahmoud MA. Modulation of salivation and heartburn in response to the site of acid infusion in the human esophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:795–800.
- Shak A, El-Sibai O, Shak AA, Mostafa R. Effect of topical esophageal acidification on salivary secretion: identification of the mechanism of action. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1935–9.
- Helm J, Dodds W, Hogan W, et al. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982;83:69–74.
- Korstein M, Rosman A, Fishbein S, et al. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991;90:701–6.
- Kahrilas P, Gupta R. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med* 1989;114:431–8.
- Meyers R, Orlando R. In vivo bicarbonate secretion by human esophagus. *Gastroenterology* 1992;103:1174–8.
- Brown C, Snowdon C, Slee B, et al. Effect of topical oesophageal acidification on human salivary and oesophageal alkali secretion. *Gut* 1995;36:649–53.
- Blevins CH, Iyer PG, Vela MF, Katzka DA. The esophageal epithelial barrier in health and disease. *Clinical Gastro and Hepatology* 2018;16:608–17.
- Marcinkiewicz M, Han K, Zbroch T, et al. The potential role of the esophageal preepithelial barrier components in the maintenance of integrity of the esophageal mucosa in patients with endoscopically negative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1652–60.
- Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:873–82.
- van Malenstein H, Farre R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1021–8.
- Farre R, De Vos R, Geboes K, et al. Critical role of stress in increased esophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007;56:1191–7.



- Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, et al. Reversibility of GERD ultrastructural alteration and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:537–42.
- Hollwarth M, Smith M, Kvietyts P, Granger DN. Esophageal blood flow in the cat: normal distribution and effects of acid perfusion. *Gastroenterology* 1986;90:622–7.
- Orlando R, Bryson J, Powell D. Mechanisms of H<sup>+</sup> injury in rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 1984;246:G718–24.
- Stein H, Barlow A, DeMeester T, Hinder R. Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1992;216:35–43.
- Gillen P, Keeling P, Byrne P, Hennessy T. Barrett's esophagus: pH profile. *Br J Surg* 1987;74:774–6.
- Boeckstaens GE, Smout A. Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:334–43.
- Hirschowitz B. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991;101:1149–58.
- Labenz J, Malfertheiner P, pylori H. gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor. *Gut* 1997;41:277–80.
- Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729–35.
- Vakil N, Talley NJ, Stolte M, et al. Patterns of gastritis and the effect of eradicating *Helicobacter pylori* on gastro-oesophageal reflux disease in western patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:55–63.
- Lillemoe K, Johnson L, Harmon J. Alkaline esophagitis: a comparison of the ability of components of the gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. *Gastroenterology* 1983;85:621–8.
- Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1991;101:1149–58.
- Camilleri M, Parkman HP, Sha MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18–37.
- Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009;137:1776–84.

## Gastroözefageal Reflü Hastalığında Cerrahi Yaklaşım Teknikleri ve Karşılaştırılması

Cuma Ali Emir<sup>1</sup>

### 1. Giriş

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) gastrointestinal hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir ve prevalansı yaklaşık %10-30 arasındadır <sup>1</sup>. GÖRH benign bir hastalık olmasına rağmen Barret özefagusun temel nedenidir, hastaların hayat kalitesini etkilemektedir ve sağlık sisteminde maliyet artışına sebep olmaktadır <sup>2</sup>. Klasik GÖRH semptomları retrosternal yanma hissi, disfaji ve asit regürjitasyonudur. Ekstraözefageal semptomlar arasında öksürük, larenjit, astım ve dental erozyonlar sayılabilir <sup>3</sup>. Ekstraözefageal semptomların nedenleri iki mekanizma ile açıklanabilir. İlki hedef organda reflü nedeni ile oluşan mikroaspirasyon veya irritasyondur, ikinci neden ise vagal sinirin eşlik ettiği kimyasal stimülasyon ile özefagusun trakebronşial refleksinin tetiklenmesidir <sup>4</sup>. Bu tür şikayetleri olan hastalarda kardiyak, respiratuar ve diğer intestinal hastalıkları dışlamak uygun tedaviyi planlamak açısından son derece önemlidir <sup>5</sup>. Bunların dışında hiatal herni ve obezite gibi patolojik durumlar da GÖRH'e sebep olabilmektedir <sup>6</sup>. Özefagus mukozasının uzun süreli patolojik gastroduodenal reflüye maruz kalması intestinal metaplaziye neden olmakla birlikte ve displazi ve kansere ilerleme riski de mevcuttur <sup>7</sup>.

Proton pompa inhibitörleri (PPI) GÖRH'de sıklıkla ilk tedavi basamağı olarak önerilmektedir <sup>8</sup>. Fakat uzun süreli PPI kullanımı mide pH'sını artırmakta ve toplumdan kazanılmış pnömoni veya *clostridium difficile* gibi

1 Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

konakçı enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Ayrıca mide asiditesinin azalması demir emiliminin bozulmasına ve intestinden magnezyum emiliminin azalmasına neden olmaktadır. Özellikle postmenopozal kadınlarda azalmış kalsiyum emilimi kemiklerde patolojik kırılmalara neden olmaktadır<sup>9</sup>. Ayrıca çalışmalar uzun süreli PPI kullanımının demans, miyokardiyal enfarkt ve kronik böbrek hastalıklarına sebep olduğunu belirtmektedir<sup>5</sup>.

Son yıllarda çeşitli PPI ve reflü cerrahisi arasında yeni minimal invaziv endoskopik teknikler gündeme gelmiştir. Antireflü mukozektomi, antireflü mukozal ablasyon, antireflü band ligasyon bu tekniklerden bazılarıdır<sup>1</sup>. Bu teknikler sayesinde anestezisiz, ayaktan hasta takibi ve maliyet gerektirmeyen aletler ile GÖRH tedavisinin yapıldığını belirten yayınlar mevcuttur<sup>1,2</sup>. Bahsedilen teknikler ile gastroözofageal junctiondaki skar nedeni ile gastrik kardial açıklığı azaltılarak asit reflüsünün normalleştirilmesi sağlanmaktadır<sup>2</sup>. Antireflü endoskopik prosedürleri büyük ölçüde deneysel olmaya devam etmektedir; ancak refrakter mide ekşimesi ve özellikle regürjitasyon için cerrahiye alternatif olarak gelecekte rutin uygulamada yer bulabilir. Manyetik sfinkter güçlendirme cihazı (LINXR) gastroözofageal bileşkeyi sıkılaştırmaktadır ve antireflü cerrahisi kadar etkili olabileceği düşünülmektedir; fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır<sup>3</sup>.

Medikal ya da endoskopik tekniklerin yetersiz olduğu durumlarda cerrahi yaklaşım düşünülmelidir<sup>10</sup>. Cerrahi yaklaşımın asıl amacı intestinal metaplazinin displaziye ilerlemesini önlemektir<sup>7</sup>.

## 2. Preoperatif Tanı Yöntemleri

Cerrahi kararı öncesi hastanın ameliyat gerekliliği ve hangi tip ameliyata uygun olduğunun araştırılması için çeşitli tetkiklerin yapılması gerekmektedir.

### 2.1. pH metre

GÖRH tanısında pH metre testi altın standarttır<sup>11</sup>. Testten önce H2 reseptör blokörü kullananlar için 3 gün önce, PPI kullananlar için 7 gün önce antiasit tedavisini kesmesi önemlidir<sup>12</sup>. Asit maruziyet zamanı, reflü atak sayısı ve bu atakların sayısına göre hesaplanan DeMeester skoru ile GÖRH tanısı konulmaktadır<sup>13</sup>. DeMeester skoru sınır değeri 14.72 olarak belirtilmiştir, bu değerın üzeri GÖRH için tanı koydurucudur<sup>14</sup>.

### 2.2. Yüksek Rezolüsyonlu Manometri

Yüksek rezolüsyonlu manometri özefagus motilitesini ve alt özefagus sfinkter fonksiyonunu değerlendirmede altın standarttır<sup>14</sup>. İşlemden 3

gün önce hastanın antiasit tedavisini kesmesi testin doğruluğu açısından önemlidir <sup>10</sup>.

Eğer hastanın mevcut GÖRH semptomlarına bozulmuş veya defektif alt özefagus sfinkter varlığı eşlik ediyorsa akalazya ya da skleroderma gibi özefagus motilite bozukluğu olabileceği düşünülmelidir. Böyle bir durum varlığında total fundoplikasyon yerine Dor veya Toupet gibi parsiyel fundoplikasyon teknikleri tercih edilmelidir <sup>15</sup>.

### 2.3. Üst Gastrointestinal Endoskopi

GÖRH tanısında düşük hassasiyete sahip olmakla birlikte GÖRH komplikasyonlarını değerlendirmede etkin bir tetkiktir <sup>10</sup>. Endoskopi sayesinde hastaların yaklaşık %14'ünde görülen Barret özefagus veya özefageal striktür varlığı gibi komplikasyonlar saptanabilmektedir <sup>16</sup>. Ayrıca hastalığın progresyonunu incelemeye, GÖRH ile ilişkisiz hastalıkların (eozinofilik özefajit gibi) tanısı koymada ve özellikle özefagus kanserini dışlamada önemli bir testtir <sup>14</sup>.

### 2.4. Baryum Yutma Testi (Özefagogram)

Baryum yutma testi GÖRH tanısını koymada çok düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olmakla birlikte özefagus ve midenin anatomisini incelemeyi ve gastroözefageal sfinkter fonksiyonunu değerlendirmeyi sağlamaktadır <sup>17</sup>.

### 2.5. Fonksiyonel Lümen Görüntüleme Probu (FLIP)

Postreflü yutma ile indüklenen peristaltik dalga indeksi gibi yeni ölçümler, altta yatan GÖRH için daha fazla kanıt sağlayabilir. Yeni teknikler arasında özofagogastrik bileşke fonksiyonunu değerlendirebilen fonksiyonel lümen görüntüleme probu (FLIP) bulunmaktadır, ancak şu anda bu rutin klinik uygulamada yer bulamamaktadır <sup>3</sup>.

## 3. Antireflü Cerrahisi Endikasyonları

Antireflü cerrahisi kronik PPI kullanan hastaların ilaç kullanımını ve bunların yan etkilerini minimize etmek için kullanılabilecek alternatif bir yöntemdir <sup>8</sup>. Cerrahi tedavideki amaç alt özefagus sfinkter basıncını artırmak, pozitif basınç etkisindeki abdominal özofagusu uzatmak ve his açısını düzeltmektir <sup>18</sup>.

Cerrahi kararı alırken çeşitli faktörler göz önüne alınmalıdır. Hastanın antiasit tedavisine verdiği yanıt ve tedavi süresi cerrahi başarısını etkileyen önemli faktörler arasındadır <sup>5,12</sup>. Literatür tedavi dozundan bağımsız olarak medikal tedaviyle semptomlarında düzelme olan hastaların cerrahiden en iyi

fayda görecek grup olduğunu desteklemektedir <sup>17</sup>. Medikal tedaviye cevapsız veya ömür boyu medikal tedavi alması gereken grubun da cerrahiden fayda görebileceği belirtilmektedir <sup>17</sup>.

Özefageal striktür, Barret özefagus, ülser ve özefajit gibi GÖRH komplikasyonları da antireflü cerrahisi endikasyonları arasındadır <sup>19</sup>. Yüksek dereceli displaziye sahip Barret özefagus saptandığında radyofrekans ablasyonla birlikte yüksek doz PPI veya antireflü cerrahisi uygulanmalıdır. Hangi teknik seçilirse seçilsin 3-6 ay aralıklarla endoskopik olarak 4 kadrandan biyopsi alınarak takip edilmelidir. Mukozada düzensizlik varlığında endoskopik mukozal rezeksiyon da tercih edilmektedir <sup>9</sup>. İtalyan bir araştırmacı grubun özefagus ve midede intestinal immünofenotip bir marker olan Cdx2 protein ekspresyonunun antireflü cerrahisi ile olan değişimini inceledikleri çalışmada kısa segment Barret metaplazisi olan hastalarda Cdx2 proteinin azaldığı gibi Barret metaplazi uzunluğunun da azaldığı görülmüştür <sup>20</sup>.

GÖRH varlığına hiatal herninin eşlik etmesi ve/veya defektif alt özefagus sfinkter varlığı da cerrahiye aday olma nedenleri arasındadır <sup>10</sup>. Beden kitle indeksinin (BMI) 35 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması operasyon için bir kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte GÖRH tedavisi öncesi bariatrik cerrahi yapılması tartışma konuları arasındadır <sup>10</sup>. Yapılan bir sistematik incelemede cerrahiden en iyi yanıt alacak hasta grubu erkek cinsiyet, BMI 30 kg/m<sup>2</sup> altında olanlar, tipik reflü semptomları olanlar, antireflü tedavisine cevap verenler ve pozitif semptom varlığı ile birlikte 24 saatlik pH monitörizasyonunda anormal reflü varlığı olanlar olarak bildirilmiştir<sup>21</sup>.

#### 4. Antireflü Cerrahi Yaklaşımları

Antireflü cerrahi ameliyatları transtorakal (Belsey-Mark Fundoplikasyon/ Collis Gastroplasti, Allison Yöntemi, Sweet Yöntemi, Ochsner Yöntemi) ve abdominal olarak gruplandırabiliriz. Abdominal cerrahi teknikleri distal özefagusta yeterli basıncı oluşturacak ve fonksiyonel his açısı oluşturacak fundoplikasyon ameliyatları (Total fundoplikasyon- Nissen, Posterior parsiyel fundoplikasyon- Toupet, Anterior parsiyel fundoplikasyon- Dor), distal özefagusu abdomene çekerek his açısının oluşturulduğu ameliyatlar (Hill.), protez ile His açısı onarımı (Jean Pierre Angelchik protezi), gastropeksi ve kardiyopeksi ameliyatları, krurafi ameliyatları sayılabilir <sup>18</sup>. Bu yazıda sık kullanılan antireflü cerrahi tekniklerinden olan fundoplikasyon ameliyatlarının perioperatif sonuçları incelenecektir.

#### 4.1. Fundoplikasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması ve Postoperatif Sonuçları

Laparoskopik ve açık fundoplikasyon karşılaştırıldığında laparoskopik yaklaşımda daha az postoperatif morbidite görülmesi, daha az hastanede kalış süresi, immün sistem aktivasyonda azalma gibi avantajları olduğu bilinen bir gerçektir <sup>22</sup>. Laparoskopik ile robotik cerrahi kıyaslandığında ise reflü semptomlarının postoperatif kontrolü, hastanede kalış süresi, komplikasyonlar açısından fark saptanmamakla birlikte robotik cerrahinin daha maliyetli olduğu bildirilmiştir <sup>8</sup>.

Antireflü cerrahisinin postoperatif mekanik yan etkilerini nedeni ile çeşitli fundoplikasyon teknikleri geliştirilmiştir <sup>23</sup>. Fakat antireflü cerrahisinin invaziv bir işlem olduğu ve postoperatif disfaji ve şişkinlik gibi bazı istenmeyen mekanik yan etkileri olduğu bildirilmektedir <sup>23</sup>. Sıklıkla tercih edilen reflü cerrahisi Nissen<sup>24</sup> tarafından tanımlanan total fundoplikasyondur. Eğer hastanın yeterli özefageal fonksiyonu varsa patolojik gastroduodenal reflüyü engellemek ve Barret metaplazisinin ilerlemesini durdurmak için parsiyelden daha çok total fundoplikasyon tercih edilmektedir <sup>9</sup>. Hastanın akalazyza veya skleroderma gibi aperistaltik özefagusu varsa postoperatif disfajinin önüne geçmek için anterior fundoplikasyonu <sup>25</sup> ve posterior fundoplikasyonu <sup>26</sup> öneren yayınlar mevcuttur.

Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada Toupet fundoplikasyon (TF) ile Nissen fundoplikasyonun (NF) benzer reflü kontrolü sağladıkları; fakat TF'de odinofaji ve flatulansın azaldığı bildirilmiştir <sup>23</sup>. NF ile 180° ve 90° (Dor) fundoplikasyonun (DF) uzun dönem postoperatif sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada DF sonrası PPI kullanımının daha fazla olduğu bulunmuştur <sup>27</sup>.

Domuz midesi ile yaptıkları deneysel çalışmada Gefen ve ark. <sup>16</sup> DF'de özefagogastrik bileşkenin daha çok genişlediğini, NF'de ise en az genişlediği belirtilmiştir. Özefagogastrik bileşkenin basınç değeri NF ve TF'de DF'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak TF'nin GÖRH semptomlarının tedavisinde NF kadar iyi olduğu, özefagogastrik bileşkenin genişleyebilme özelliği ve etkinliği kıyaslandığında DF'ye göre TF ve NF'nin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır <sup>6</sup>. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada Hakanson ve ark. <sup>1</sup> <sup>23</sup> TF ile NF arasında postoperatif asit reflüsü kontrolü, reflü semptomları ve hayat kalitesi açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.

McKinley ve ark. <sup>8</sup> yaptığı sistematik derlemede total fundoplikasyon ve parsiyel fundoplikasyon tercih edilen hastalarda uzun dönem gaz şişkinliği, komplikasyon oranı, endoskopik dilatasyon oranı, reoperasyon oranı, kısa

veya uzun dönem hayat kalitesi değerlendirmesi, postoperatif DeMeester skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yalnızca parsiyel fundoplikasyon tercih edilen hastalarda uzun dönem disfaji riskinin daha düşük olduğu ve uzun dönem PPI kullanımının daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>8</sup>.

Antireflü cerrahisi sonrası disfaji istenmeyen sonuçlar arasındadır. Bu durumun sebeplerinden biri olarak alt özefagus sfinkterinin bazal tonusunun fazla düzeltilmesi gösterilmektedir<sup>23</sup>. Bu durumun önüne geçmek için fundoplikasyon sırasında intraoperatif özefageal buji kullanılması önerilmektedir<sup>22</sup>. Diğer bir neden ise postoperatif erken dönem ödem ve yara dokusuna bağlı bozulmuş bolus transferidir ki bu durum çoğunlukla geri dönüşümlü olmaktadır<sup>23</sup>.

Literatürde postoperatif disfaji ve fundoplikasyon dislokasyonunun önüne geçmek amaçlı fundofrenopeksi ile birlikte yapılan modifiye TF<sup>28</sup> veya rekürrensi engelleme amaçlı Thal fundoplikasyonlar (parsiyel anterior fundoplikasyon)<sup>29</sup> gibi yöntemler de denenmekte ve önerilmektedir. Fundoplikasyon sırasında kısa gastrik venlerin ayrılmasının kısa veya uzun dönem özefageal asit maruziyeti, disfaji, cerrahi komplikasyonlar ve endoskopik dilatasyon gerekliliği açısından fark oluşturmadığı bildirilmiştir<sup>8</sup>.

Son olarak eğer GÖRH tanısına hiatal herni eşlik ediyorsa, bu durumun da eş zamanlı tamiri gerekmektedir. Yapılan gözlemsel bir çalışmada hiatal herninin sadece sütür ile ve biyosentetik mesh ile tamiri kıyaslanmıştır. Sonuç olarak median 24 aylık takipte sadece sütür ile yapılan tamirde nüksün daha fazla olduğu; fakat meshin etkisinin de uzun dönemde azaldığı sonucuna varmışlardır<sup>30</sup>. Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada ise hiatal herni tamirinde sütür ile tamir ve biyolojik mesh ile tamir kıyaslanmıştır. 6 aylık takipte biyolojik mesh ile tamir olan grupta nüks oranı 3 kat daha az bulunmuştur. 5 yıllık takipte ise her iki gruptaki nüks oranı benzer bulunmuştur<sup>26</sup>.

## 5. Sonuç

Sonuç olarak GÖRH tanı ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Hangi hastaya, ne zaman, hangi cerrahi tekniğin tercih edileceğinin kararını vermek ve süreci yönetebilmek tecrübe gerektirmektedir. Cerrahideki amaç hastanın hayat kalitesine katkıda bulunmak ve ileri dönem malignite riskini ortadan kaldırmaktır.

Hastalarda cerrahi öncesi tedavi basamaklarını mutlaka denenmeli, cerrahi son tercih olarak gündeme gelmelidir. Son olarak cerrahinin de istenmeyen yan etkileri olabileceği konusunda hastalar mutlaka bilgilendirilmelidir.

## Kaynakça

1. Yeh JH, Lee CT, Hsu MH, et al. Antireflux mucosal intervention (ARMI) procedures for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2022;15:17562848221094960.
2. de Santiago ER, Sanchez-Vegazo CT, Peñas B, et al. Antireflux mucosectomy (ARMS) and antireflux mucosal ablation (ARMA) for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2021;9(11):E1740-E1751.
3. Talley NJ, Irani MZ. Optimal management of severe symptomatic gastroesophageal reflux disease. *J Intern Med.* 2021;289(2):162-178.
4. Neto RML, Herbella FA, Pinna BR, Patti MG. Secrets for a successful laparoscopic antireflux surgery: patients with extraesophageal symptoms.
5. Patti MG, Schlottmann F, Farrell TM. Fundoplication for gastroesophageal reflux disease: tips for success. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2017;27(1):1-5.
6. Gefen R, Marom G, Brodie R, Elazary R, Mintz Y. Complete vs partial fundoplication: a laboratory measurement of functionality and effectiveness. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2022;31(4):635-641.
7. Allaix ME, Rebecchi F, Schlottmann F, Morino M, Patti MG. Secrets for successful laparoscopic antireflux surgery: adequate follow-up. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2017;2(4):57.
8. McKinley SK, Dirks RC, Walsh D, et al. Surgical treatment of GERD: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35(8):4095-4123.
9. Bograd AJ, Molena D. Secrets for successful laparoscopic anti-reflux surgery: patients with Barrett's esophagus. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2017;2:60-60. doi:10.21037/ales.2017.03.09
10. Andolfi C, Vigneswaran Y, Kavitt RT, Herbella FA, Patti MG. Laparoscopic antireflux surgery: importance of patient's selection and preoperative workup. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2017;27(2):101-105.
11. Patti MG, Fisichella PM, Perretta S. Preoperative evaluation of patients with gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2001;11(6):327-331.
12. Oleynikov D. *Surgical Approaches to Esophageal Disease, An Issue of Surgical Clinics.* Vol 95. Elsevier Health Sciences; 2015.
13. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol.* 1986;8(Suppl 1):52-58.
14. Vela MF. Diagnostic work-up of GERD. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014;24(4):655-666. doi:10.1016/j.giec.2014.07.002



15. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2014;28(6):1753-1773. doi:10.1007/s00464-014-3431-z
16. Fisichella PM, Patti MG. GERD procedures: when and what? *J Gastrointest Surg.* 2014;18(11):2047-2053.
17. Armijo PR, Pagkratis S, Krause C, Oleynikov D. Secrets for successful laparoscopic antireflux surgery: preoperative workup. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2017;2(4).
18. Yetim TD, Yetim İ. GASTROÖZOFAGİAL REFLÜ HASTALIĞI VE CERRAHİ TEDAVİ.
19. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg.* 2013;217(4):586-597.
20. Zaninotto G, Cassaro M, Pennelli G, et al. Barrett's epithelium after anti-reflux surgery. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(9):1253-1261.
21. Shukla RN, Myers JC, Thompson SK. Choosing the right patient for laparoscopic fundoplication: a narrative review of preoperative predictors. Published online 2021.
22. Catarci M, Gentileschi P, Papi C, et al. Evidence-based appraisal of anti-reflux fundoplication. *Ann Surg.* 2004;239(3):325.
23. Håkanson BS, Lundell L, Bylund A, Thorell A. Comparison of laparoscopic 270° posterior partial fundoplication vs total fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2019;154(6):479-486.
24. Nissen R. A simple operation for control of reflux esophagitis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956;86(Suppl 20):590-592.
25. Gotley DC, Frankel AJ. Partial Fundoplications (270° Toupet, 90° Dor). *Foregut.* 2021;1(2):182-184.
26. Rodriguez HA, Oelschlager BK. Secrets for successful laparoscopic anti-reflux surgery: mesh hiatoplasty. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2017;2:50.
27. Hopkins RJ, Irvine T, Jamieson GG, Devitt PG, Watson DI. Long-term follow-up of two randomized trials comparing laparoscopic Nissen 360° with anterior 90° partial fundoplication. *J Br Surg.* 2020;107(1):56-63.
28. Schriener T, Berkhoff S, Ezzy M, Kraus TW, Elshafei M. Modified laparoscopic toupet fundoplication with fundophrenico-pexy. *J Surg Case Rep.* 2021;2021(4):rjab136. doi:10.1093/jscr/rjab136
29. Ishii D, Miyamoto K, Hirasawa M, Miyagi H. Preferential performance of Thal fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a single insti-

- tution experience. *Pediatr Surg Int.* 2021;37(2):191-196. doi:10.1007/s00383-020-04804-y
30. Asti E, Lovece A, Bonavina L, et al. Laparoscopic management of large hiatus hernia: five-year cohort study and comparison of mesh-augmented versus standard crura repair. *Surg Endosc.* 2016;30(12):5404-5409. doi:10.1007/s00464-016-4897-7



## Gastroözofageal Reflü Hastalığının Medikal Tedavisi

Salih Cırık<sup>1</sup>

### 1. Giriş

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) tıbbi tedavisi, temelde hastalığın patofizyolojisine yönelik olsa da hastanın klinik sunumuna göre belirlenecek bir dizi hedefe dayanır ve her hasta için en uygun sonuçları elde etmek amaçlı tedavi bireyselleştirilmelidir. İdeal tıbbi tedavinin temel hedefleri; alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncını arttırmak, geçici AÖS gevşemelerinin sayısını azaltmak, özofagus klirensini arttırmak, mide boşalmasını hızlandırmak, mukozal direnci arttırmak ve mide asiditesini nötralize etmek şeklinde sınıflandırılabilir. Klinisyen, semptomların tamamen giderilmesini ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesini sağlamak, varsa mukozal lezyonları iyileştirmek ve komplikasyonları önlemek için mevcut ajanları tek başına veya kombinasyon halinde kullanmalıdır. Mevcut müdahaleler arasında diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, antiasitler, mukozal koruyucular, prokinetik ajanlar, H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri (H<sub>2</sub>RA'lar) ve proton pompa inhibitörleri (PPI'ler) yer alır.

Bu bölümde, bu ajanların ve tedavi modalitelerinin her birini gözden geçirip, akut ve uzun vadeli tedaviye genel bir yaklaşımı tartışıp bu tarz vakaların yönetimini vurgulamaktayız.

---

1 Uzm. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, salihcirik@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1368-7919

## 2. Yaşam Tarzı Değişikliği

GÖRH tedavisinde çok sayıda diyet ve yaşam tarzı değişikliğinin önemli olduğu savunulmaktadır (Tablo 2.1). Bazı yiyeceklerin tüketilmesi, yanlış vücut pozisyonları, tütün ve alkol kullanımı, vücut kitle indeksinin (BMI) artmasının geçici AÖS gevşemeleri ve/veya reflü oluşumunda artışa katkıda bulunduğu fizyolojik veriler mevcuttur. Ek olarak, bazı ilaçların AÖS basıncını azalttığı ve reflüyü alevlendirme potansiyeline sahip olduğu belgelenmiştir. Öte yandan bazı ilaçların doğrudan özofagus hasarına neden olabildiği ve reflü semptomlarını bu şekilde şiddetlendirebildiği gösterilmiştir. Bu tarz ilaçlara örnek olarak aspirin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID), bazı antibiyotikler, potasyum klorür tabletleri, demir sülfat tabletleri, alendronat ve diğer bifosfonatlar örnek gösterilebilir.

*Tablo 2.1 Gıdaların ve diğer maddelerin GÖRH semptomları üzerindeki etkileri (1).*

AÖS Basıncını Düşürenler	Mukozal İritanlar
Gıda	Yiyecek ve içecek
Yağlar	Narenciye ürünleri
Çikolata	Domates ürünleri
Soğanlar	Baharatlı yiyecekler
Karminatiferler	Kahve, kola, çay, bira
Alkol	İlaçlar
Sigara içmek	Aspirin
İlaçlar	NSAID'ler
Progesteron	Tetrasiklin
Teofilin	Kinidin
Antikolinergik ajanlar	Potasyum tabletleri
Adrenerjik agonistler	Demir tuzları
Adrenerjik antagonistler	Alendronat
Diazepam	Zidovudin
Meperidin	
Nitratlar	
Kalsiyum kanal blokerleri	

İsteksiz hastalara agresif bir şekilde yaşam tarzı değişikliğini zorlamayı destekleyen çok az sonuç verisi vardır. Bu durum semptomların giderilmesinde herhangi bir yaşam tarzı müdahalesinin etkinliğinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada portakal suyu, kahve, gazlı içecekler ve çikolatayı bıraktıran hastaların diyetlerini değiştirmek sonucunda, terapötik kazanç olmaksızın hastaların algılanan yaşam kalitelerinin bozulduğu gösterilmiştir. Yine de bu değişikliklerin çoğu, kanıta dayalı tıbbın zayıf bir yansımasıdır, çünkü faydaları kanıtlamaya yönelik çalışmalar subjektif ve çelişkili sonuçlar vermiştir ayrıca çalışmalar küçük, genellikle sağlıklı popülasyonlarda yürütülmüştür. Obez hastalarda sigarayı bırakma ve kilo verme gibi bazı değişikliklerin, kabul görmüş ve kanıtlanmış faydaları vardır ancak diğer değişiklikler, yaşam kalitesi açısından maliyetlerine göre ölçüldüğünde daha az faydalı olabilir.

Amerikan Gastroenteroloji Koleji'nin kılavuzları, farmakolojik tedaviye ek olarak bazı yaşam tarzı değişiklikleri önermektedir (2). Hastaları tok karnına yatmaktan kaçınmaları ve yatağa girmeden en az iki saat öncesinde besin ve sıvı alımını kesmeleri konusunda uyarmak ve teşvik etmek en akıllıca yöntemlerin başında gelir. Proksimal asit göçü uyku sırasında en fazladır ve uyku özofagus asit klirensini geciktirir. Çoğu reflü, uyku periyodunun ilk dört saatinde meydana geldiğinden ve uyku öncesi bir ila iki saat içinde yemek yiyen hastalarda anormal gece reflüsü olma olasılığı çok daha yüksek olduğundan, bu diyet değişikliğini takip etmek çok önemlidir. Hastalar gece geç saatlerde yemek yemekten kaçınabilirlerse, hastaların birçoğunda gece semptomlarının minimize edildiği gözlenecektir (3).

## Uyku

Hastaların, uyku periyodu sırasında bir reflü epizodunun temizlenmesine yardımcı olmak için yerçekimini kullanma amaçlı omuzları ve vücut açısını yükseltmek için yastık vs. gibi yöntemlerle yatağın başını on beş ila yirmi cm yükseltmeleri tavsiye edilir. Bu durum uzun süreli özofagus pH izlemi ve yatak başı yüksekten özofagus klirensinin hızlandığını gösteren çalışmalara dayanmaktadır ancak bunun semptomlardaki rahatlamayı etkileyeceğini gösteren bilimsel klinik sonuç çalışmaları yeterli değildir. Uyku pozisyonu da yatağın başının yükseltilmesine göre eşit veya daha önemli olabilir (4). Reflü sıklığı ve toplam özofagus asit maruziyeti süresinin sağ taraf aşağı, yüzüstü ve sırtüstü pozisyonlara kıyasla sol taraf aşağı pozisyonunda çok daha az olduğu gösterilmiştir (5).

Hastanın uykuya dalmadan iki ila üç saat önce yemek yemekten kaçınması önerilir. Bu öneri, dolu bir midenin gastrik distansiyona, geçici AÖS gevşemelerinde bir artışa ve dolayısıyla GÖR'de bir artışa neden oluşuna

dayanmaktadır. Reflü, uyku döneminin ilk yarısında, hatta ilk iki saatte daha sık görülür (3,6). Uyku ilaçları gece reflüyü artırır ve GÖRH hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (7).

### **Yiyecek ve ağırlık**

Kola ve çay gibi asidik sıvılar ve portakal, greyfurt ve domates suyu gibi narenciye ürünleri ile kahve, doğrudan özofagusu tahriş edicidir (8). Çikolata, soğan ve gaz gidericiler gibi çeşitli yiyecekler AÖS basıncını düşürür. Çikolata, yüksek ksantin içeriği nedeniyle AÖS basıncını düşürür ve özofagusa asit maruziyetini artırır bu sebeple azaltılması düşünülen yiyecekler listesindedir (9–11). Yüksek yağlı bir yemek hem normal hem de GÖRH'li hastalarda reflü sıklığını artıracaktır; bununla birlikte, bunun tamamen yağ varlığına mı yoksa yemek boyutuna mı bağlı olduğu açık değildir (12,13). Yağ, mide boşalmasını geciktirir ve reflü riskinin artmasına katkıda bulunur. Düşük yağlı, düşük karbonhidratlı ve diğer özel diyetlerin etkisi GÖRH hastalarında tam olarak test edilmemiştir.

Semptomatik GÖRH ile vücut ağırlığı arasında bir ilişki vardır. Normal vücut kitle indeksinde (VKI) 3.5'ten fazla bir artış veya  $VKI > 30 \text{ kg/m}^2$ , GÖRH semptomlarının görülme sıklığı riskinin artmasıyla ilişkilidir (14). Ayrıca bir meta-analiz hem erkek hem de kadınlar arasında VKI ile GÖRH semptomlarını bildirme riski arasında doğru orantı ilişkisi olduğunu göstermiştir (15). Yine aynı meta-analizde, hem fazla kilolu (BMI 25–29) hem de obezite (BMI > 30) durumunda, sırasıyla 1.43 ve 1.94 olasılık oranları ile GÖRH semptomları için artan bir risk ile ilişkilendirilmiştir ( $P < 0.001$ ) (16). BMP'deki bir artış, Barrett özofagusu olan hastalarda adenokarsinom gelişimi için açık bir risktir ve 30'dan büyük bir BMI, anti reflü cerrahisinin başarısızlığı için bir risktir (15,16).

Sonuç olarak, obezite ile GÖRH arasında açık bir bağlantı olduğunu doğrulanmaktadır.

### **Alkol**

Alkol düz kas gevşeticidir ve AÖS basıncını azaltır. Akşam yemeğinden üç saat önce tüketilen yaklaşık yüz yirmi ml viskinin, sağlıklı deneklerde gece asit reflüsünü arttırdığı ayrıca hem beyaz hem de kırmızı şarabın özofagusa asit maruziyetini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum beyaz şarapta daha belirgindi ancak birada her iki şarap türünden de daha belirgindi (17). Bu çalışmanın sonuçları, GÖRH'li hastaların beyaz şaraptan kaçınması gerektiğini; bununla birlikte, bazı epidemiyolojik veriler, bira ve diğer likörlerin aksine şarap içmenin, özofagus adenokarsinomu riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu iddia etmektedir (18).

### 3. Farmakolojik Tedavi

Mide asiditesini azaltan ilaçlar, GÖRH için tıbbi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ancak klinisyenin gerçek GÖRH'li hastalarda antiasitler, sukralfat ve prokinetik ajanların da tedavideki potansiyel rolüne aşına olması gerekir.

#### Antiasitler

Antiasitler yalnızca semptomların giderilmesi için kullanılmalıdır. Nadiren de olsa, ara sıra mide ekşimesi dışında herhangi bir semptomu olmayan hastaları tedavi etmek için yeterli olmaktadır. Tüm antiasitler, tablet veya sıvı olsun, eşdeğer dozlarda eşit derecede etkili kabul edilmektedir. Antiasit ile birleştirilen aljinik asit, farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Avrupa'da, ABD'dekinden farklı bir aljinat ürünü kullanan çok sayıda çalışmada, aljinik asitin semptomların giderilmesinde etkinliği gösterilmiştir (19). Klinisyenler, aralıklı olarak kullandıklarında uygun antiasitler ile çok az yan etki olduğunu veya hiç olmadığını varsaymaktadır; ancak kronik kullanımda magnezyum içeren antiasitler ishale neden olabilir ve kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ayrıca geç trimester gebeliklerde dikkatli kullanılmalıdır. Alüminyum içeren antiasitler de kabızlığa neden olabilmektedirler (20,21).

#### Sukralfat

ABD'de kullanım için onaylanmış tek mukozal koruyucu ajan olan sukralfat, midenin asidik ortamında ayrışan ve bir ülser tabanına bağlanan sukroz oktasülfat ve alüminyum hidroksitin bir kombinasyonudur. Mide asidi ve pepsinin mukozal bariyerden difüzyonunu bloke ederek özofagus mukozasını koruma potansiyeline sahip olduğuna dair kanıtlar hayvan çalışmalarından gelmektedir (22).

İlacın günde birkaç kez uygulanması gerektiğinden GÖRH hastalarında günümüzde nadiren tercih edilmesine rağmen, bu ajanın çok az sistematik absorpsiyon göstermesi sebebiyle özellikle hamile kadınlarda güvenli olduğu için kullanım potansiyeli mevcuttur (23).

Sukralfatın H2RA'lar ile kafa kafaya karşılaştırıldığı iki çalışmada, eroziv özofajitin istatistiksel olarak eşdeğer iyileşmesi görülmüştür (24,25). PPI'larla karşılaştırmalı çalışması mevcut değildir. Sukralfat kullanımında kabızlık hastaların %2'sinde görülür. Bir PPI ile aynı zamanda sukralfat almanın, ilacın emilimini azaltacağı endişesi vardır bu sebeple birlikte kullanımlarda en az bir saat ara ile alınması önerilir.



## Promotilite Tedavisi

Kavramsal olarak, prokinetik ajanlar hala GÖRH tedavisi için ideal bir ajanı temsil eder. Ne yazık ki, ABD’de onaylanan tek ajan olan metoklopramid, sınırlı terapötik etkinliğe ve potansiyel olarak olumsuz bir yan etki profiline sahiptir. Metoklopramid bir dopamin antagonistidir; kesin etki mekanizması ise belirsizdir. En yaygın olarak, dokuları asetilkolinin etkisine karşı duyarlı hale getirdiği ve bazı çalışmalarda mide ve özofagus kasılmalarının amplitüdünü arttırdığı, AÖS basıncını arttırdığı ve mide boşalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir (26). Kan-beyin bariyerini geçtiği ve dopamin reseptörleri ile etkileşime girdiği için, yaygın kullanımını engelleyen uyuşukluk ve konfüzyon gibi klinik olarak önemli merkezi sinir sistemi yan etkileri görülebilmektedir (27). Başta simetidin olmak üzere H2RA’lar ile kafa kafaya yapılan klinik araştırmalar, mide ekşimesi ve diğer GÖRH semptomlarının giderilmesinde H2RA’lara kıyasla metoklopramidin eşdeğer etkinliğini bulmuştur (28,29). Plaseboya kıyasla en etkili doz günde 10 mg’dır (30,31). Hiçbir çalışmada, ajanın eroziv özofajitin iyileşmesini teşvik etmede plaseboda daha etkili olduğu gösterilememiştir. PPI’lar ile yapılmış bir çalışması bulunmamaktadır. Santral geçiş etkileri nedeniyle hastaların %20-30’unda antidopaminerjik yan etkiler görülmektedir. Anksiyete, ajitasyon, konfüzyon, motor huzursuzluk, halüsinasyonlar ve uyuşukluk en sık görülen yan etkilerdir; depresyon ve geç diskinezi (potansiyel olarak geri döndürülemez) bunlardan en ciddi olanlardır. Yan etkiler doza bağlı olup, çocuklarda ve yaşlılarda daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Metoklopramid, özofagus motilite anormallikleri olan hastaların tedavisinde etkili değildir.

Özofagus peristalsizimini uyan, AÖS basıncını artıran ve gastrik boşalmayı hızlandıran bir dopamin antagonisti olan Domperidon’un, ABD dışında kullanımı mevcuttur. Metoklopramidin aksine, kan-beyin bariyerini geçmez, bu nedenle metoklopramidin merkezi dopaminerjik yan etkilerinin çok azına sahiptir. Mide asiditesinin azalması emilimini bozabileceğinden antisekretuar ajanlar veya antiastitler ile uygulanmamalıdır. Etkinlik çalışmaları, semptomların giderilmesinde ve özofagus iyileşmesinin desteklenmesinde H2RA’lar ile (ranitidin ve famotidin) benzerlik göstermektedir. Bir H2RA ile yapılan kombinasyon çalışmasında, kombinasyon tedavisinin, tek başına uygulanan her bir ilaçtan önemli ölçüde farklı olmadığı gösterildi. Hiperprolaktinemi, meme başı hassasiyeti, galaktore ve amenore bu ajanın en sık görülen yan etkilerindedir (32,33).

Başta eritromisin (ve belki de azitromisin) olmak üzere çeşitli antibiyotiklerin motilin reseptörleri üzerindeki etkileriyle gastrik boşalmayı hızlandırdığı gösterilmiştir. Özellikle, intravenöz eritromisin gastroparezi

tedavisinde etkilidir (34,35). Oral eritromisinin uzun süreli kullanımıyla ilgili deneyimler, mide boşalmasını hızlandırmada o kadar cesaret verici olmamıştır (36–38). Benzer bir antibiyotik olan azitromisin, daha iyi oral biyoyararlanım sergiler, mide boşalmasını hızlandırır ve ince bağırsak motilitesini uyarır, bu nedenle nihayetinde prokinetik olarak daha iyi bir seçim olabilir (39,40).

Prukaloprid, ABD de dahil olmak üzere birçok ülkede refrakter kabızlığın tedavisi için onaylanmıştır. Prukaloprid, daha fazla etkinliğe sahip olan ve sınıftaki diğer ajanlarda görülen aritmojenisitenin bulunmadığı oldukça seçici bir 5-HT<sub>4</sub> agonistidir (41,42). Özofagus asidi maruziyetini azalttığı ve gastrik boşalmayı hızlandırdığı [49-54] gösterilmiştir, bu da GÖRH'de potansiyel bir rolü olduğunu düşündürür. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı veya krampları ve ishaldir (43–46).

### **Baklofen**

Ağırlıklı olarak spastisiteyi tedavi etmek için kullanılan bir GABA(b) agonisti olan baklofenin GÖRH'de etkili olduğu gösterilmiştir. Geçici AÖS gevşemelerini ve reflü epizodlarını azaltma ile etkisini gösterir (47,48). Baklofenin, tokluk asit ve asit dışı reflü olaylarını, gece reflü aktivitesini ve geçirme nöbetlerinin sayısını azalttığı gösterilmiştir (49–51). İki tane kısa süreli randomize kontrollü çalışmada, bu ajanla hastalarda semptomatik iyileşme gösterilmiştir (49,50). Ne yazık ki, daha uzun vadeli veriler mevcut değildir. İlaç, kan-beyin bariyerini geçerek baş dönmesi, uyuşukluk ve kullanımı sınırlayan kabızlık gibi yan etkilere yol açabilir.

PPI'ler ile tamamen düzelmeyen GÖRH semptomları için sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında, optimal PPI tedavisine rağmen semptomatik reflünün devam ettiğinin objektif dokümantasyonu olan hastalarda günde üç kez 5-20 mg'lık baklofen tedavisinin denenmesi düşünülebilir.

Baklofen, GÖRH tedavisi için FDA tarafından onaylanmamıştır.

### **Asit Baskılayıcı Tedavi**

Mide asidini baskılayan ilaçlar, GÖRH'nin farmakolojik tedavisi için tercih edilen ilaçlardır.

Parietal hücreler, ağırlıklı olarak midenin gövdesinde, mukoza içinde bulunur. Günde ortalama iki litre mide asidi üretirler. Parietal hücrenin bazal lateral membranında, her biri uyarıldığında asit üretimini etkileyecek üç farklı tipte reseptörü vardır. Mide antrumundaki G hücrelerinde bulunan gastrin, midedeki yiyeceklerle (mide fazı) uyarılır ve kan yoluyla parietal hücrelere

ulaşır. Asetilkolin vagus uyarılması sonucu salınır ve ağırlıklı olarak sefalik faz (yiyecekleri görme, ses, koku) tarafından uyarılır. Bu iki liganddan herhangi birinin aktive olması enterokromaffin benzeri (ECL) hücreyi histamin salması için uyarır, bu da daha sonra parietal hücre üzerindeki reseptörüne bağlanır. Bu reseptörlerin aktivasyonu, protein fosfokinazları, esas olarak siklik adenosin 3', 5' monofosfatı (cAMP) uyarır, bu daha sonra parietal hücrenin tübülomezikülünde dinlenme durumunda olan proton pompasını uyarmak için ikincil bir haberci görevi görür. Pompanın stimülasyonu onu ikincil kanaliküllerde aktif formuna yapılandırır; burada, son ortak yol olan  $H^+$  /K ATPase enzimi (proton pompası olarak adlandırılır) aracılığıyla bir  $H^+$  ile bir K iyonu değiştirilir ve asit salgısı gerçekleşir. Bazal lateral membran üzerindeki üç farklı reseptörden herhangi birinin inhibisyonu asit üretimini bir dereceye kadar engellerken, proton pompasının inhibisyonu son ortak yolu inhibe eder ve böylece en üstün asit supresyonu gerçekleşir.

Gastrin veya asetilkolin reseptörünü inhibe eden GÖRH'de kullanımı onaylanmış hiçbir ajan yoktur. Her iki ajan sınıfı (H2RA'lar ve PPI'ler) gastrik sekresyonu inhibe eder ve intragastrik pH'ı yükseltir.

İntragastrik pH'ın 4'ün üzerinde olduğu günün saat sayısı, semptomların hafifletilmesinin etkinliğinin dolaylı bir ölçüsüdür, eroziv özofajitin iyileşmesi ile ilişkilidir ve genel etkinlik verilerinin anlaşılmasında önemlidir. Eroziv özofajitin iyileşmesi de, intragastrik pH'ın 4'ün altında olduğu süre ile ilişkilidir. İntragastrik pH kontrolünde artış ile semptomların hafiflemesi arasında bir ilişki öne sürülmüştür ancak bu alandaki yapılan çalışmalar kısıtlıdır (52,53).

### **H2-reseptör antagonistleri**

Uygun klinik durumlarda hala etkili olmakla birlikte, H2 reseptör antagonistlerinin kullanımı, çoğunlukla PPI'ların klinik başarısı nedeniyle son 30 yılda giderek azalmıştır. H2RA'lar parietal hücre üzerinde sadece bir reseptörü bloke eder, bu nedenle asit azaltma üzerinde sınırlı bir etkiye sahiptirler ve yemekle uyarılan asit salgısının nispeten zayıf inhibitörleridir, asit salgısını neredeyse %60-70 oranında azaltır (54). H2RA'ların kullanım vakti gece alınmasıdır, ilacın akşamları veya yatmadan önce alındığında asit inhibisyon süresi daha uzundur. Semptom iyileşmesi değişkendir, hastaların %32 ile %82'si semptomatik iyileşme belirtirken, endoskopik iyileşme ise %0 ile %82 arasında değişkenlik göstermektedir (55). Uzun süreli tedavilerde H2RA'larla semptomların hafifletilmesi veya iyileşmenin sürdürülmesi, akut iyileşme çalışmalarından elde edilen verilerle paralellik gösterir ve maalesef aşırı derecede iyi değildir (56). Sisaprid, ranitidin ve omeprazolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, günde üç kez 150 mg ranitidin

kullanımı sonucu bir yılda sadece hastaların %49'unda remisyon sağlandığı gösterilmiştir (57).

H2RA'lar, mide bulantısı, karın ağrısı ve şişkinlik gibi birkaç minör yan etki dışında oldukça güvenlidir. Sitokrom P450 sistemini etkileyen ajanlarla ilaç etkileşimleri hakkında klinik bir sorun gösterilememiştir. Fenitoin, teofilin ve varfarinin serum konsantrasyonları simetidin ve daha az derecede ranitidin uygulamasından sonra değişmiştir; bu etkiler famotidin ve/veya nizatidin ile görülmemiştir (58,59). Ayrıca H2RA'ların klopidogrel ile de etkileşimi yoktur (60).

### **Proton Pompa İnhibitörleri**

Proton pompa inhibitörleri (PPI'ler) şu anda GÖRH tedavisi için mevcut aktif kullanımdaki en etkili ajanlardır. H2RA'lara kıyasla 24 saatlik bir süre boyunca intragastrik pH'nın üstün kontrolünü ve daha fazla semptom rahatlaması ve iyileşme sağlarlar. Asit sekresyonunun son ortak yolu olan  $H^+ + -ATPase$ 'i inhibe ederek, bu ajanlar gündüz, gece ve yemekle uyarılan asit sekresyonunu H2RA'lardan önemli ölçüde daha fazla bastırırlar (61).

Mevcut kullanımda yedi çeşit PPI vardır: beş gecikmeli salımlı PPI (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol ve esomeprazol) ve iki alternatif formülasyon (omeprazol hemen salımlı -sodyum bikarbonat ve dekslansoprazol, lansoprazolün R-enantiyomeri) (62). PPI'ların tümü, pH 4'ün altındaki salgı kanaliküllerinde konsantre olan zayıf bazlardır. Oldukça seçicidirler ve kanaliküllerin asidik ortamında 1000 kata kadar konsantre olabilirler. PPI'ların aktif olmayan benzimidazolünün, proton pompasındaki sisteinlere bağlanan ve bu nedenle asit üretme yeteneklerini bloke eden bir kationik sülfonamide dönüştürüldüğü yer burasıdır (63,64). İnhibisyonun başlaması gecikebilir çünkü PPI'ların kanalcıklarda birikmesi ve asit üretim döngüsünün aktivasyonunu başlatması için zamana ihtiyacı vardır. Mevcut tüm PPI'lar kovalent ve geri dönüşümsüz olarak proton pompalarına bağlanır; bu nedenle, inhibisyon derecesi plazma konsantrasyonuyla değil, egrinin altındaki alanla (AUC) ilgilidir. PPI'lar aktif pompaların %70-80'ini bloke eder; bu nedenle asit salgısının devam etmesi için yeni  $H^+ / K^+ -ATPase$  moleküllerinin sentezlenmesi gerekir, bu işlem 36-96 saat sürer. Bu ajanların her birinin farklı bağlanma yetenekleri olmasına rağmen, ilaçlar aktif olarak salgılayan pompalara bağlandığından, yemekten hemen veya daha uzun bir süre önce alındığında; gecikmeli salımlı PPI'lar ise genel olarak intragastrik pH'nın kontrolünde maksimum etkinlik sağlar. Bu nedenle bu ilaçlar yatmadan önce değil, günün ilk öğününden önce, ikinci doz gerektiğinde ise akşam yemeğinden önce kullanılmalıdır. Herhangi bir zamanda tüm pompalar aktif olmadığından, tek bir PPI dozu tüm pompaları engellemez ve bu nedenle

tüm asit salgısını “tamamen” engellemez. Asit inhibisyonu, yeni pompaların sürekli sentezi nedeniyle asla tamamlanmaz ve sürekli asit kontrolünü sürdürmek için sabit bir durum gereklidir (65). Gecikmeli salınımlı PPI'lar günde iki kez uygulandığında, ilaca daha aktif pompalar maruz kalır ve mide asidinin kararlı durum inhibisyonu daha hızlı sağlanır ve daha eksiksiz olur. OME-IR'deki sodyum bikarbonat, PPI granüllerini asit bozulmasından korur ve proton pompalarını uyarabilir. Bu, OME-IR'nin yatmadan önce verildiğinde veya belki de gün içinde açken verildiğinde etkili olmasına izin verebilir. Sınırlı veriler, bu ilacın bikarbonat nedeniyle farklı bir absorpsiyon profiline sahip olabileceği ve daha hızlı bir etki başlangıcına sahip olabileceği olasılığını düşündürmektedir. Dekslansoprazol, alımdan yaklaşık 90 dakika sonra absorpsiyonda ilk zirve ve alımdan 4 ila 5 saat sonra ikinci bir zirve ile sonuçlanan çift gecikmeli salınımlı bir teknoloji kullanır. Optimum etkinlik için kesin yemek zamanlaması gerekli olmayabilir.

PPI'lar karaciğerde sitokrom P450 sistemindeki iki enzim tarafından metabolize edilir: inaktif bir 5-hidroksi ve 5-O-desmetiletabolit oluşturan CYP2C19 ve inaktif bir sülfon metaboliti oluşturan CYP3A4 enzimleridir (64). Her bir PPI'nın bu sistem içinde nasıl metabolize edildiğine ilişkin ince farklar, plazma konsantrasyonu ve ilaç etkileşimlerindeki ince farklardan sorumludur. PPI'ların kullanımında nadiren klinik bir problem olmakla birlikte, oral yoldan verilen (asite bağımlı) diğer ilaçların emilimini etkileyebilirler.

Klinik etkinlik pH kontrolü:

Omeprazol, OME-IR, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol, intragastrik pH kontrollerinde oldukça benzerdir. Esomeprazol, eroziv özofajitin iyileşmesi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan dozlardaki diğer gecikmeli salınımlı PPI'larla karşılaştırıldığında, 40 mg'lık dozla diğerler PPI'lardan daha uzun bir pH kontrolü süresi sağlıyor gibi görünmektedir (66). Dekslansoprazol için pH'ın 4'ün üzerinde olduğu süre, günde bir kez dozlama ile 17 saat olarak rapor edilmiştir, ancak diğer PPI'larla kafa kafaya karşılaştırılmamıştır.

Semptomlarda rahatlama:

Tüm PPI'lar H2RA'lara kıyasla daha yüksek düzeyde semptom iyileşmesi sağlasa da, kendi aralarında kafa kafaya yapılan çalışmalarda çok az fark izlenmektedir ve PPI performanslarında major farklılıklar yoktur (67-70).

Onaylandığı ve önerildiği şekilde günde bir kez kullanıldığında intragastrik pH kontrolü üzerindeki en yüksek etkinliğin elde edilmesi en az 5-7 gün sürer; bu nedenle semptomların hemen giderilmesi beklenmemelidir. GÖRH

hastalarında semptom rahatlamasının iki ila dört haftalık bir süre boyunca zirve yaptığı görülmektedir ve en az bu uzunlukta bir tedavi uygulanmalıdır.

Eroziv özofajitin iyileşmesi:

GÖRH'de ilaç etkinliğinin en objektif ölçüsü eroziv özofajitin iyileşmesidir. Tüm PPI'lar, sekiz haftada optimum ve genellikle klinik olarak da eşdeğer iyileşme oranları sağlarlar.

Esomeprazol 40 mg ile omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg ve pantoprazol 40 mg'ın ayrı ayrı karşılaştırıldığı çalışmalarda, esomeprazolün sekiz hafta sonra eroziv özofajitin iyileşmesinde küçük bir istatistiksel avantaja sahip olduğu görülmektedir (67–69). 40 mg esomeprazolün üstünlüğü ağırlıklı olarak Los Angeles grade C ve D katagorisinde izlenmektedir ve bu da diğerlerine kıyasla bu ajanla görülen üstün asit kontrolünün iyileşmeyi artırabileceğini düşündürür. Karşılaştırma için OME-IR ile yapılan iyileştirme çalışması yoktur. 60 mg dekslansoprazol, sekiz hafta sonra %92-95'lik iyileşme oranları gösterirken, benzer bir zaman diliminde 30 mg lansoprazol ile tedavi edilenlerde bu oran %86-92'dir (70).

Eroziv özofajitteki iyileşmenin semptomların giderilmesini garanti etmediği ve klinik deneylerde semptomların hafifletilmesinin daha objektif iyileşme verileri için bildirilen seviyelere ulaşmadığı unutulmamalıdır. Eroziv özofajitteki iyileşme ve semptomların hafifletilmesi arasındaki bu boşluğun nedenleri belirsizdir, ancak bu durum bireyselleştirilmiş tedavinin önemini vurgulamaktadır.

PPI etkinliğini optimize etme:

PPI'ların genellikle günde bir doz olarak ve sabahları yemeklerden 1 saat önce alınması önerilir. Dekslansoprazol, gıdadan bağımsız olarak günde bir kez dozlama için FDA tarafından onaylanmıştır.

Gece pH kontrolü, akşam yemeğinden önceki doz kadar etkili olmadığı için, yatmadan önce (hastanın uyumadan önce yemek yemeyeceğini varsayarak) bir doz önermiyoruz.

Sabah dışında gün içinde herhangi bir vakitte aç karnına kıyasla, kahvaltıdan önce aç karnına bir PPI alındığında gündüz pH kontrolünde (zaman intragastrik pH > 4) önemli bir üstünlük gösterilmiştir (71).

Optimal pH kontrolünü sağlamak için yemekten önce gereken kesin aralık belirlenmemiş olsa da, PPI'ların aç karnına verilmesini ve ardından en az 30 dakika tercihen 1 saat sonra yemek verilmesini öneriyoruz. Dekslansoprazol kullanılıyorsa, benzer dozları teşvik ediyoruz ve hastalara dozdan sonraki beş saat içinde yemek yemeleri gerektiğini hatırlatıyoruz.

Bazı hastalarda semptomların tam olarak düzelmemesi, ekstraözofageal semptomlar (örn. astım, öksürük, larenjit ve göğüs ağrısı) ve Barrett's özofagusu nedeniyle doz artışı gerekir. Bu durumda, dozu bölmek, kahvaltı ve akşam yemeğinden önce günde iki kez PPI vermek, günde bir kez verilen çift doza kıyasla, özellikle geceleri, daha üstün intragastrik pH kontrolü sağlar (72). Günde iki kez verilen dekslansoprazolun intragastrik pH kontrolünü değerlendiren hiçbir veri mevcut değildir.

İntragastrik pH çalışmalarından elde edilen bir başka gözlem ise, benzer doz rejimlerine rağmen intragastrik pH kontrolünde geniş denekler arası değişkenliğin bulunmasıdır. Bu geniş değişkenlik, yedi gün boyunca günde iki kez 20 mg omeprazol ve 30 mg lansoprazol ile tedavi edilen normal deneklerde 24 saatlik intragastrik pH kontrolünü karşılaştıran bir çalışmada gösterilmiştir. İntragastrik pH yanıtında hem denekler arası hem de deneklerin kendi içinde değişkenlik gözlemlendi (47). İntragastrik pH kontrolünde bu denek içi değişkenlik nadirdir ve açıklanması kolay değildir, ancak bu durum ilk denemede tedavide başarısız olduktan sonra bir PPP'dan diğerine geçişe yanıt veren hastaları açıklayabilir.

Semptomlar günde bir kez tedavi ile düzelmezse, PPI dozunun günde iki kez artırılması yaygın bir uygulamadır; bununla birlikte yapılan çalışmalar, iyileşme üzerine bir doz yanıtı göstermenin kanıtlanmasının zor olduğunu göstermektedir (73). 8. haftada, 20 ila 40 mg omeprazol (sırasıyla %73,5 ve %74,7) arasında genel iyileşmede bir fark yoktu. 40 mg'lık doz, semptomların daha hızlı iyileşmesini sağladı; bununla birlikte, sekiz haftanın sonunda genel semptom rahatlamasında hiçbir fark gözlenmedi.

Uzun vadede tedavi yönetimi:

Mukozal hasarın iyileşmesi veya semptom kontrolünün sağlanması, GÖRH'nin doğal seyrini değiştirmek için tek başına yeterli değildir, bu nedenle uzun vadeli tedavi en önemli konulardan biridir. Eroziv hastalığın nüksetmesi oldukça sıktır, bu nedenle hastaların birçoğuna bir tür idame tedavisi gerekmektedir.

İsteğe bağlı, aralıklı ve yarım doz PPI da dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılarak PPI dozunu düşürme girişimleri denenmiştir. İstatistiksel olarak incelendiğinde, eroziv özofajitin tekrarlaması ve uzun süreli semptomlarda iyileşme, sürekli PPI kullanımı ile daha üstün görünmektedir.

İdame için kademeli tedavi, PPIlarla ilişkili uzun vadeli olumsuz yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle yeniden ilgi görmüştür. Yapılan çalışmalarda, PPIlar ile asemptomatik olan, eroziv olmayan semptomatik GÖRH'li hastalarda kademeli tedavinin fizibilitesi incelendi (74). Başlangıç

demografik ve yaşam kalitesi bilgileri alındıktan sonra, hastaların aşamalı olarak PPI tedavisi azaltılarak kesildi. Hastaların yüzde %58'i, bir yıllık takipten sonra tedavinin kesilmesini takiben asemptomatikti. Hastaların %34'ü H2RA, %7'si prokinetik ajan, %1'i de tedavide her iki ajanı da gerektirdi ve hastaların %15'i ilaçsız bir şekilde asemptomatik kaldı. Hastaların yaşam kalitesi önemli ölçüde farklı olmasa da, yönetim maliyetleri %37 oranında azaldı. Daha genç yaş ve dispeptik şikayetler, başarısız PPI azaltma yönetimini öngören baskın faktörlerdi ve bu durum "gerçek GÖRH" olan bireylerin optimal semptom rahatlaması için tam doz idame tedavisine ihtiyaç duyacağını düşündürdü.

İsteğe bağlı PPI kullanımına karşı sürekli PPI kullanımı veya plaseboyu değerlendiren randomize çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, eroziv olmayan reflü hastalığı ve derece A özofajiti olanlarda isteğe bağlı tedavinin aslında plasebodan ve sıklıkla sürekli PPI'dan daha üstün olduğu görüldü (75). Bu nedenle klinik uygulamada idame tedavisine yaklaşım bireyselleştirilmeli ve birçok faktöre bağlı olmalıdır.

Genel olarak, eroziv olmayan reflü hastalığı veya Los Angeles derece A ve B özofajiti olan hastalar, sürekli günlük tedaviyi içermeyen bir rejim için en iyi adaylardır (76). Derece C ve D eroziv özofajit, darlık ve Barrett özofagusu olanlarda genel olarak sürekli tedaviye veya farmakolojik olmayan müdahaleleri düşünmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

PPİların yan etkileri:

Bir sınıf olarak, PPİlar herhangi bir ilaç sınıfının en güvenlileri arasındadır. Kısa süreli yan etkiler baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve gazdır. Bu küçük yan etkiler seyrek görülür ve ilaçlar kesildiğinde ortadan kalkar. Bu tarz durumlarda başka bir PPİ'ya geçiş başarılı olabilir.

Kronik PPI tedavisinin görünüşte hiç bitmeyen ciddi yan etkileri, hastalar ve doktorlar için giderek artan bir endişe kaynağıdır. Bu kronik yan etkilerle ilgili nispeten zayıf ilişkiler geriye dönük gözlemsel çalışmalarda bildirilmiştir (50). Tablo 3.1'de, kronik PPI tedavisinin başlıca yan etkileri listelenmiştir. Gastrik asit tarafından yok edilecek bakteriyel patojenlerin hayatta kalmasını kolaylaştırabilen, enterik enfeksiyonlara neden olabilen, aspirasyon pnömonisine neden olabilen, B12 vitamini ve kalsiyum alımını bozan ve serumu gastrin seviyesini yükselten birçok etkinin mide asidi salgısının baskılanmasının bir sonucu olduğu varsayılmaktadır. PPİlara bağlı akut interstisyel nefrit tanımlanmıştır ve bunun PPİların neden olduğu kronik böbrek hastalığının öncüsü olduğuna inanılmaktadır.



Tablo 3.1 PPI Yan Etkileri

Daha eski "endişe" riskleri	Diğer potansiyel PPI "riskleri"	En yeni "endişe" riskleri
Kırıklar	İnterstisyel nefrit	Miyokardiyal enfarktüs
Klopidogrel etkileşimi	Kalp hastalığı	Kronik böbrek hastalığı
Clostridium difficile infection	İnce bağırsakta bakteri üremesi	Demans
Pnömoni	Bakteriyel peritonit	İskemik stroke
Magnezyum eksikliği	Türist diyaresi	Çocuklukta astım (ilk trimesterde anne kullanımında)
	Demir eksikliği anemisi	Erken ölüm
	Rabdomiyoliz	

### Yeni Antisekretuar Ajanlar: Potasyum Yarışmalı Asit Blokerleri

Asit kontrolüne yönelik daha yenilikçi bir yaklaşım, potasyum-rekabetçi asit blokerleri (P-CAB'ler) olarak adlandırılan H<sup>+</sup> ATPaz blokerlerinin geliştirilmesi olmuştur (77–79), bunlar proton pompasının K<sup>+</sup> değişim kanalını bloke ederek asit sekresyonunun çok hızlı, rekabetçi, geri dönüşümlü inhibisyonu ile etkinliklerini gösterirler (77).

P-CAB'lar, intragastrik pH'ın daha hızlı ve sürekli yükselmesini sağlar. P-CAB sınıfı, birkaç ilaç şirketini bu ilacı geliştirme yoluna çekmiştir; bu tür bir ilaç şu anda Japonya'da mevcut kullanımda olup ve ABD'de klinik deneylerden geçmeye hazırlanmaktadır. Vonoprazan, 2015'ten beri Japonya'da pazarlanan oral olarak aktif bir P-CAB'dir (80). İlaç, PPI'lara kıyasla proton pompasının güçlü, + K inhibisyonunu gösteren bir pirol türevidir (81).

Kapsamlı incelemelerde ayrıntılı olarak önemli klinik veriler mevcuttur (80,82–86). İntragastrik pH üzerine yapılan geniş kapsamlı 95 meta-analiz ve üç çeşit H<sub>2</sub>RA, beş çeşit PPI ve plasebo gruplarını içeren eroziv özefajit hastaları üzerinde yapılan 109 çalışmanın verilerine göre (87), intragastrik pH'ın pH > 4 olduğu süredeki artışın, 4 ila 8 haftadaki eroziv özofajit iyileşme oranı artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu ajan, dirençli hastalarda faydalı olma potansiyeline sahiptir ve tedavisi zor hastaların yönetiminde potansiyel ciddi olumlu etkiye sahip yeni bir ajandır.

## ÖZETLE,

Genel olarak, tıbbi tedavi için aşağıdaki özet tavsiyeyi sunuyoruz:

GÖRH hastaları:

1) Fazla kilolu hastalarda kilo kaybı önerilir. Uyumadan iki ila üç saat önce yemek yemekten kaçınılmalı ve diyet seçimleri kişiselleştirilmelidir.

2) Prokinetik tedavi ve/veya baklofen genellikle sadece tanısal değerlendirilmeden sonra kullanılmalıdır.

3) Günün ilk öğününden 30-60 dakika önce günde bir kez alınan PPI, genel olarak semptomların giderilmesi ve eroziv özofajitin iyileşmesi için tercih edilen aktif kullanımdaki en iyi tedavidir.

4) Hastalarda yüksek doz PPI gerekiyorsa, kahvaltı ve akşam yemeğinden önce günde iki kez verilmelidir. OME-IR yatmadan önce de verilebilir.

5) PPI'lar, isteğe bağlı veya aralıklı tedavi de dahil olmak üzere, gerekirse uzun vadede en düşük etkili dozda uygulanmalıdır.

6) H2RA tedavisi, uzun süreli PPI yerine idame seçeneği olarak kullanılabilir.

## Kaynakça

1. Schnoll-Sussman F, Katz PO. Medical Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The Esophagus* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 23];428–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9781119599692.ch25>
2. Devault KR, Castell DO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease.
3. Hila A, Castell DO. Nighttime reflux is primarily an early event. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jun 23];39:579–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16000924/>
4. Kapur KC, Trudgill NJ, Riley SA. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in the lateral decubitus positions. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jun 25];10:517–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10050257/>
5. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 1994 [cited 2022 Jun 25];18:280–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8071510/>
6. Gagliardi GS, Shah AP, Goldstein M, Denua-Rivera S, Doghramji K, Cohen S, Dimarino AJ. Effect of zolpidem on the sleep arousal response to nocturnal esophageal acid exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jun 25];7:948–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19426833/>
7. Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6896312/>
8. Babka JC, Castell DO. On the genesis of heartburn. The effects of specific foods on the lower esophageal sphincter. *Am J Dig Dis* [Internet]. 1973 [cited 2022 Jun 25];18:391–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4739809/>
9. Castell DO. Diet and the lower esophageal sphincter. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1975 [cited 2022 Jun 25];28:1296–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1190108/>
10. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3376917/>
11. Kjellin A, Ramel S, Rössner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jun 25];31:1047–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8938895/>

12. Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5079488/>
13. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis* [Internet]. 1975 [cited 2022 Jun 25];20:703–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/239592/>
14. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jun 25];354:2340–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738270/>
15. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, Dubrow R, Schoenberg JB, Mayne ST, Farrow DC, Ahsan H, West AB, Rotterdam H, Niwa S, Fraumeni JE. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jun 25];90:150–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9450576/>
16. Anoop S, Jorge U, Katz PO. Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surg Endosc* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jun 25];15:986–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443428/>
17. Vitale GC, Cheadle WG, Patel B, Sadek SA, Michel ME, Cuschieri A. The Effect of Alcohol on Nocturnal Gastroesophageal Reflux. *JAMA* [Internet]. 1987 [cited 2022 Jun 25];258:2077–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/368749>
18. Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, Kaess H. Different effects of white and red wine on lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jun 25];33:118–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9517519/>
19. Mehta RS, Song M, Staller K, Chan AT. Association Between Beverage Intake and Incidence of Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 17];18:2226–2233.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786327/>
20. DiPalma JA. Management of severe gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jul 17];32:19–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11154163/>
21. Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Meuwissen SGM. Pharmacological management of gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jul 17];49:695–710. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7601011/>

22. Effect of sucralfate on gastroesophageal reflux in esophagitis - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3902601/>
23. Katz PO, Castell DO. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jul 17];27:153–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546088/>
24. Simon B, Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux esophagitis. *Am J Med* [Internet]. 1987 [cited 2022 Jul 17];83:43–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3310628/>
25. Hameeteman W, van den Boomgaard DM, Dekker W, Schrijver M, Westdorp ICE, Tytgat GNJ. Sucralfate versus cimetidine in reflux esophagitis. A single-blind multicenter study. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 1987 [cited 2022 Jul 17];9:390–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3655273/>
26. Barone JA, Jessen LM, Colaizzi JL, Bierman RH. Cisapride: a gastrointestinal prokinetic drug. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1994 [cited 2022 Jul 18];28:488–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8038476/>
27. McCallum RW, Ippoliti AF, Cooney C, Sturdevant RAL. A controlled trial of metoclopramide in symptomatic gastroesophageal reflux. *N Engl J Med* [Internet]. 1977 [cited 2022 Jul 18];296:354–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/319356/>
28. Temple JG, Bradby GVH, O'Connor F, Panesar KS, Mulligan TO, Robinson TJ, Ward DW. Cimetidine and metoclopramide in oesophageal reflux disease. *British Medical Journal (Clinical research ed)* [Internet]. 1983 [cited 2022 Jul 18];286:1863. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1547777/>
29. Bright-Asare P, El-Bassoussi M. Cimetidine, metoclopramide, or placebo in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 1980 [cited 2022 Jul 18];2:149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7002998/>
30. Metoclopramide in gastroesophageal reflux disease: rationale for its use and results of a double-blind trial - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6367434/>
31. RAMIREZ B, RICHTER JE. Review article: promotility drugs in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1993 [cited 2022 Jul 18];7:5–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8094981/>
32. Brock-Utne JG, Downing JW, Dimopoulos GE, Rubin J, Moshal MG. Effect of domperidone on lower esophageal sphincter tone in late preg-

- nancy. *Anesthesiology* [Internet]. 1980 [cited 2022 Jul 18];52:321–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7362052/>
33. Festen HPM, Schenk E, Tan G, Snel P, Nelis F. Omeprazole Versus High-Dose Ranitidine in Mild Gastroesophageal Reflux Disease: Short- and Long-Term Treatment. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94:931–6.
  34. Jones KL, Berry M, Kong MF, Kwiatek MA, Samsom M, Horowitz M. Hyperglycemia attenuates the gastrokinetic effect of erythromycin and affects the perception of postprandial hunger in normal subjects. *Diabetes Care* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 18];22:339–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10333955/>
  35. The current role of erythromycin in the clinical management of gastric emptying disorders - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8424415/>
  36. DiBaise JK, Quigley EMM. Efficacy of prolonged administration of intravenous erythromycin in an ambulatory setting as treatment of severe gastroparesis: one center's experience. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 18];28:131–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10078820/>
  37. Dhir R, Richter JE. Erythromycin in the short- and long-term control of dyspepsia symptoms in patients with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 18];38:237–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128069/>
  38. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8424421/>
  39. Potter TG, Snider KR. Azithromycin for the treatment of gastroparesis. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 18];47:411–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23447477/>
  40. Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, Toskes PP, Moshiree B. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 18];16:407–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21103422/>
  41. Mendzelevski B, Ausma J, Chanter DO, Robinson P, Kerstens R, Vandeplassche L, Camm J. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 18];73:203–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21848574/>

42. Vakily M, Lee RD, Wu J, Gunawardhana L, Mulford D. Drug interaction studies with dexlansoprazole modified release (TAK-390MR), a proton pump inhibitor with a dual delayed-release formulation: results of four randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre studies. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 18];29:35–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067473/>
43. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, Savarino V. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jul 18];14:561–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10792119/>
44. Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, Balboa A, Jiménez I, Sebastián JJ, Patón C. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 18];2:301–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15067624/>
45. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, McKinzie S. Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5HT<sub>4</sub> agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 18];44:682–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10205205/>
46. Kessing BE, Smout AJPM, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Brede-noord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 18];26:1079–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24891067/>
47. Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Gastric acidity and acid breakthrough with twice-daily omeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jul 18];14:709–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848653/>
48. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jul 18];93:763–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9625124/>
49. Tutuian R, Castell DO. Nocturnal Acid Breakthrough -- Approach to Management. *Medscape General Medicine* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 18];6. Available from: [/pmc/articles/PMC1480544/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1480544/)
50. Katz PO, Anderson C, Khoury R, Castell DO. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jul 18];12:1231–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9882031/>

51. Katz PO, Castell DO, Chen Y, Andersson T, Sostek MB. Intra-gastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 18];20:399–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15298633/>
52. Katz PO, Ginsberg GG, Hoyle PE, Sostek MB, Monyak JT, Silberg DG. Relationship between intra-gastric acid control and healing status in the treatment of moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 18];25:617–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17305763/>
53. Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antise-cretory drugs. *Gut* [Internet]. 1987 [cited 2022 Jul 18];28:1120–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2890561/>
54. DeVault KR, Castell DO, Bozymski EM, Achord JL, Brady PG, Brooks WS, Lanza FL, Lee CA, Lyon DT, Meyer GW, Reinus JF, Schuster MM, Waring P, Yeaton P. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jul 21];155:2165–73. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/621206>
55. Bell NJV, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* [Internet]. 1992 [cited 2022 Jul 21];33:118–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1346769/>
56. Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, di Mario F, Battaglia G, Mela GS, Pilotto A, Plebani M, Davi G. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jul 21];333:1106–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7565948/>
57. Oates JA, Wood AJJ, Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. 1. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 [cited 2022 Jul 21];323:1672–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1978250/>
58. Lipsy RJ, Fennerty B, Fagan TC. Clinical Review of Histamine2 Receptor Antagonists. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 1990 [cited 2022 Jul 21];150:745–51. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/613102>
59. M R. Review article: current perspectives on hypergastrinaemia and enterochromaffin-like-cell hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 21];13 Suppl 5:5–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10555603/>



60. Elias E, Targownik LE. The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events. *Drugs* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 21];79:715–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972661/>
61. Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 21];6:2501–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16259581/>
62. Metz DC, Vakily M, Dixit T, Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 21];29:928–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19298580/>
63. Lew EA. Review article: pharmacokinetic concerns in the selection of anti-ulcer therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 21];13:11–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2036.1999.00034.x>
64. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jul 21];118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10868896/>
65. Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003 [cited 2022 Jul 21];98:2616–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687806/>
66. Chiba N, de Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jul 21];112:1798–810. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9178669/>
67. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group - PubMed [Internet]. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8792693/>
68. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, Marino V, Hamelin B, Levine JG. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 3];96:656–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280530/>
69. Kahrilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High- versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: a prospective, controlled trial. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1999 [ci-

- ted 2022 Aug 3];94:92–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9934737/>
70. Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 3];10:243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203282/>
  71. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2000 [cited 2022 Aug 3];14:1267–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11012470/>
  72. Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1998 [cited 2022 Aug 3];12:1235–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9882032/>
  73. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, Skammer W, Levine JG. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Aug 3];97:575–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11922549/>
  74. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM, Swanson KM, Sonnenberg A. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 3];121:1095–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11677201/>
  75. Khan Z, Alastal Y, Khan MA, Khan MS, Khalil B, Shrestha S, Kamal F, Nawras A, Howden CW. On-Demand Therapy with Proton Pump Inhibitors for Maintenance Treatment of Nonerosive Reflux Disease or Mild Erosive Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 3];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158966/>
  76. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, van Zanten SJV, Bytzer P. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Aug 3];102:642–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17156134/>
  77. Scarpignato C, Hunt RH. Editorial: towards extended acid suppression--the search continues. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 3];42:1027–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374257/>
  78. Huang JQ, Hunt RH. pH, healing rate, and symptom relief in patients with GERD. *The Yale Journal of Biology and Medicine* [Inter-

- net]. 1999 [cited 2022 Aug 3];72:181. Available from: [/pmc/articles/PMC2579003/?report=abstract](#)
79. Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 3];168:12–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514776/>
  80. Martinucci I, Blandizzi C, Bodini G, Marabotto E, Savarino V, Marchi S, de Bortoli N, Savarino E. Vonoprazan fumarate for the management of acid-related diseases. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 3];18:1145–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657473/>
  81. Yang X, Li Y, Sun Y, Zhang M, Guo C, Mirza IA, Li YQ. Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 3];63:302–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282636/>
  82. Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 3];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383028/>
  83. Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, Hibberd M, Jenkins R, Okamoto H, Yoneyama T, Jenkins H, Ashida K, Irie S, Täubel J. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising TAK-438 (Vonoprazan) Doses in Healthy Male Japanese/non-Japanese Subjects. *Clinical and Translational Gastroenterology* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 3];6:e94. Available from: [/pmc/articles/PMC4816246/](#)
  84. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, Yoneyama T, Ashida K, Ogama Y, Warrington S. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 3];41:636–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25707624/>
  85. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, Uotani T, Yamade M, Sugimoto M, Hamaya Y, Iwaizumi M, Osawa S, Sugimoto K, Miyajima H, Furuta T. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 3];43:1048–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991399/>
  86. Ohkuma K, Iida H, Inoh Y, Kanoshima K, Ohkubo H, Nonaka T, Kusakabe A, Fujita K, Inamori M, Nakajima A. Comparison of the early effects of vonoprazan, lansoprazole and famotidine on intragastric pH:

- a three-way crossover study. *J Clin Biochem Nutr* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 3];63:80–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087548/>
87. Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, Hanada Y, Hoshikawa Y, Kawagoe T, Sano H, Hoshihara Y, Nomura T, Iwakiri K. Efficacy of Vonoprazan for Proton Pump Inhibitor-Resistant Reflux Esophagitis. *Digestion* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 3];95:156–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190016/>



## Gastroözefagial Reflü Hastalığında Tanı Yöntemleri

**Doğu Karahan<sup>1</sup>**

Gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin yemek borusuna doğru geri akışı sonucu komplikasyona sebep olsun ya da olmasın, rahatsız edici şikayet ve bulgulara neden olduğunda gelişen bir durum olarak tanımlanmıştır. (1, 2) GÖRH tipik semptomları, mide içeriğinin ağza doğru gelmesi (regurjitasyon) ve retrosternal ağrı, yangı (heartburn) olarak tanımlanmıştır. Atipik semptomları ise uzun süreli, kronik öksürük, boğaz ağrısı, kusma, geceleri boğulma hissi, sırt ağrısı, göğüs ağrısı ve göğüste yanma hissi, disfaji, odinofaji, ses değişiklikleri, ağza kötü kokular gelmesi ve aşırı geçirmedir. (1-3)

Gastroözefagial reflü tanısını koymada öncelikle hikaye ve fizik muayene önemlidir. Hikayede yukarıda sayılan şikayetlerin sürekli ve tekrarlayıcı olması klinik olarak gastroözefagial reflü hastalığı tanısından şüphelendirmektedir.

Fizik muayenede epigastrik hassasiyet, kronik laringofarenjit bulguları, diş çürükleri, kötü ağız hijyeni ve ağızda kötü koku, şikayetler ile birlikte değerlendirildiğinde GÖRH açısından bilgi verici olacaktır. (3,4) Sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, astım, sık tekrarlayan otit, ağızda tekrarlayan aftlar GÖRH olan kişilerde daha sık karşılaşılan tablolardır. (4)

Fizik muayene mevcut şikayetler ile başvuran hastalarda kardiyak kökenli hastalıklar (iskemi, stabil ve unstabil angina pectoris), alt ve üst solunum yolu hastalıkları, mediasten hastalıkları, toraks bölgesinde damar, deri, kas, kemik ve meme kaynaklı hastalıklar, pankreas hastalıkları ayırıcı tanısı için

1 Doktor öğretim üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi İç Hastalıkları ABD, dogu.karahan@ozal.edu.tr ORCID: 0000-0002-5387-2000

de yardımcı olacaktır. GÖRH semptom ve bulguları ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda extraözofageal hastalıkların yanında yemek borusu kaynaklı özofageyal darlıklar, web, akalazya, malignite veya özofagus dismotilitesi gibi hastalıkların da düşünülmesi ve ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. GÖRH sadece klinik şikayetler ile manifeste olabileceği gibi uzun süreli devamı durumunda eroziv özefajit ve üst gastrointestinal (GİS) kanama, Barrett özefagus ve özofagus kanseri (özofagus adenokarsinom) gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. (2)

GÖRH hastalığı algoritmasında farklı olarak tedaviden tanıya gitme metodu mevcuttur. Heartburn ve regurjitasyon gibi tipik semptomları olan, kardiyak ayırıcı tanıları yapılan, risk faktörleri ve yutma güçlüğü (disfaji), odinofaji, kilo kaybı, demir eksikliği anemisi, kanama, dirençli kusma gibi alarm semptomları olmayan hastalara ampirik proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi uygulanması ve yanıt değerlendirmesi önerilmektedir. Tedavi ile şikayetlerin geçmesi tanıyı kesinleştirmiş olacaktır. Tedavi ile şikayetlerin geçmemesi durumunda ya da risk faktörleri ve alarm semptomları mevcudiyeti durumunda PPI tedavisi uygulamadan önce ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir. (5-7)

GÖRH tanısının, GÖRH'e neden olan altta yatan sebeplerin ve GÖRH komplikasyonlarının tespit ve diğer hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması amacıyla üst gastrointestinal sistem endoskopisi, 24 saat pH monitorizasyon ve empedans testi, baryumlu özofagus mide duodenum grafisi, özofagus manometrik incelemesi kullanılmakta olan tetkiklerdir. (8) Transözofageal ultrasonografi, tükürük pepsin testi, sintigrafi gibi daha az kullanılan ve üzerinde çalışma yapılan testler de mevcuttur.

Ayırıcı tanı amaçlı ise EKG, akciğer grafisi, laboratuvar testleri, toraks ve üst abdomen bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi, ekokardiyografi (EKO) yapılacak tetkiklerdir.

### **Üst GİS Endoskopisi:**

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi gastroözofageal reflü hastalığı tanısı koymada, reflüye sebep olan altta yatan durumları tespit etmede, gastroözofageal reflüye sekonder gelişen komplikasyonların ve olası malignitenin tespitinde ve özofagus ve midenin diğer hastalıklarının ayırıcı tanısında çok sık kullanılan bir yöntemdir. (8,9)

GÖRH semptomları ile başvuran hastada yutma güçlüğü (disfaji), odinofaji, kilo kaybı, demir eksikliği anemisi, kanama, dirençli kusma gibi alarm semptomları varsa, Amerikan Gastroenteroloji Koleji, diğer durumların yanı sıra Barrett özofagusu, striktür hastalığı ve maligniteyi ekarte etmek

için bu hastalara ilk önce bir endoskopi yapılmasını önermektedir. (6, 7) Alarm semptomları olmaksızın heartburn ve regurjitasyon gibi tipik GÖRH semptomları mevcudiyetinde beslenme önerileri, reflüyü artırıcı yiyecek ve içeceklerden uzak durma, kilo verme, sigarayı bırakma, yatak başı yükseltme ve sağ lateral dekübit pozisyonundan kaçınma gibi yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte 8 haftalık proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisine ampirik olarak başlamak önerilmektedir. Tedaviye refrakter durumlarda ve şikayetlerin azalmaması durumunda ise endoskopik inceleme önerilmektedir. (6, 7)

Endoskopik inceleme GÖRH riskini artıran hiyatal herni, alt özefajial sfinkter (LES) gevşekliği gibi patolojilerin saptanmasına yardımcı olmaktadır. (10)

Üst GIS endoskopisi, GÖRH'li hastalarda özofagus mukozasının değerlendirilmesine olanak sağlar ve ilgili lezyonlardan (örn. Barrett metaplazisi, darlıklar veya kitleler) biyopsi alınması olanağı sağlar. (9, 11) Biyopsi değerlendirmesi reflü özefajit, Barrett özefagus, premalign displazi ve malignite durumlarının histopatolojik değerlendirmesine olanak sağlaması yanında reflü ilişkili olmayan eozinofilik özefajit gibi durumların ayırıcı tanısı açısından da avantaj sağlamaktadır. (11) Bununla birlikte GÖRH tanısında üst endoskopi kullanımı ile ilgili sınırlamalar vardır. Eroziv reflü hastalığı (ERD), GÖRH'li hastaların küçük bir kısmında (<%30) görülürken, olguların çoğu tipik reflü semptomları ile karakterize olup eroziv olmayan reflü hastalığı (NERD) fenotipine dahildir. (9) NERD durumu düşünöldüğünde normal bir endoskopi GÖRH'yi dışlamaz ve tipik reflü semptomları olan kişilerde 24 saat pH monitör incelemesi yapılması uygun olacaktır. (9) Endoskopi ve 24 saat pH monitör testinin birlikte değerlendirilmesi eroziv ve non-eroziv GÖRH tanısının netleştirmesinde daha iyi sonuçlar vermektedir.

GÖRH'deki endoskopik bulgular eroziv özefajit, peptik darlık ve Barrett özofagusu içermektedir. Özofagus erozyonları, GÖRH'nin oldukça spesifik bir işaretidir. Los Angeles Sınıflandırma sistemi (Tablo 1) ile eroziv özefajitin şiddeti A'dan D'ye şiddeti artmak üzere değerlendirme için sınıflandırılmıştır. (12) Lyon

Konsensusuna göre (Tablo 2) endoskopik değerlendirmede reflü için kesin kanıtlar arasında ileri dereceli eroziv özefajit (LA derece C ve D), endoskopide uzun segment Barrett mukozası veya peptik darlıklar bulunmaktadır. (8, 10) Endoskopik olarak tespit edilen düşük dereceli özefajit, özellikle LA derece A, GÖRH için spesifik değildir ve asemptomatik kontrollerin %5-7,5'inde dahi bulunur. Endoskopik olarak doğru tanımlandığında, LA derece B özefajit tespit edilmesi, GÖRH'nin tıbbi tedavisinin başlatılması için yeterli



kanıt sağlar, ancak bu durumda genel kanaat tanının önce ek pH monitör incelemesi kanıtıyla desteklenmesidir. (8)

Barrett özofagusu, özefagus karsinomları açısından pre-kanserojen değişiklik olup GÖRH şikayetleri olan ve endoskopi yapılmış olan hastaların %5-15'inde gözlenir. (13) Endoskopik yöntemle Barrett özefagusun tespit edilmesi hastaların belli aralıklarla kontrol endoskopiler ile takip olanağı sağlamaktadır ve maligniteye dönüşüm açısından erken tespit ve gerekli durumlarda GÖR cerrahisi uygulanmasına yol gösterici olmaktadır.

Özetle, endoskopide GÖRH riski açısından alta yan durumların, GÖRH bulguları ve komplikasyonlarının tespit edilebilmesi klinik olarak önemlidir ve GÖRH tanısı için spesifik olabilir, ancak NERD fenotipinin sık görülmesi ve endoskopik olarak tespit edilememesi gibi faktörlerle endoskopinin GÖRH tanısında duyarlılığı düşüktür. Bu durumlarda endoskopinin diğer tanı testleri ile desteklenmesi gerekmektedir.

### **Ambulatory PH Monitoring, PH Empedans**

PH empedans ile desteklenen Ambulatory pH monitoring, yemek borusunda patolojik asit maruziyeti tespiti için altın standart testtir. pH testi, PPI tedavisine yanıt vermeyen ve dirençli şikayetleri olanlar, non-eroziv GÖRH şüphesi olanlar, GÖRH açısından atipik şikayetleri olup extraözofageal hastalıklardan (kronik öksürük, astım, kronik farenjit vb.) ayırıcı tanısı gereken hastalarda ve antireflü cerrahisinden önce endikedir. (11, 12) Genel olarak pH testi, hasta en az 7 gün süreyle PPI tedavisini bıraktıktan sonra yapılmalıdır. 24 saat boyunca bir trans nazal kateterin ya da 48 ila 96 saat arası veri toplayan aside duyarlı sensörlerle donatılmış kablosuz bir kapsülün özefagus alt kısmına yerleştirilmesi ile yapılır. (12) Kablosuz sistem (Bravo sistem) çalışmaları, duyarlılığın arttığını göstermiştir. (14)

Hastaların asit reflü miktarının günden güne değiştiğinden yola çıkarak yapılan çalışmalarda 24 saat pH ölçümünün hassasiyetinin düşük olduğu görülmüş ve 48-72 saatlik telemetrik kapsül çalışmaları yapıldığında tanı doğruluğunun arttığı tespit edilmiştir. (10, 14) 48 saatlik test yapıldığında 24 saate kıyasla duyarlılığın %12-%25 kadar arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (12)

Klinik yaklaşımda, özofagus pH monitörizasyonunun gastroözofageal asit reflü hakkında; asit reflü varlığını ve yoğunluğunu değerlendirme, reflü paternini (ortostatik, sırtüstü veya kombine) karakterize etme ve klinik şikayeti asit reflü epizotlarıyla ilişkilendirme gibi avantajları mevcuttur. (15) Ambulatuvar pH izleme, bu sayede asit reflü olaylarının objektif olarak saptanmasına ve semptomlarla korelasyona izin verir. Bu, normal endoskopik

bulguları olan semptomatik hastalarda özellikle yararlıdır. Ambulatuvar pH testinin, tekrarlanabilirlik, yüksek duyarlılık ve özgülük avantajları mevcuttur. (16)

Özofagus pH'sının 4'ün altında olduğu zaman yüzdesi GÖRH tanısında kullanılan birincil parametredir. Dik ve yatar (uyku) durumdayken pH'daki dinamik değişiklikleri tespit etme avantajına sahiptir. Ayrıca, pH problemleri reflü olaylarının sayısını, süresini ve geri akışın ne kadar proksimale ulaştığını kaydeder. Ulaşılan değerler bilgisayar programı aracılığıyla değerlendirilerek yorumlanır. (16)

Geleneksel kateter, izlenen süre boyunca, burun ve boğazda rahatsızlık oluşturmaktadır ve hastalar daha az gıda alımı sergilemeye ve normalden farklı davranmaya eğilimlidir. Kablosuz pH testinin, reflü izleme periyodu sırasında geleneksel pH izleme ile karşılaştırıldığında günlük aktivitelerde önemli ölçüde daha az rahatsızlık ve sınırlama sağladığı belirtilmektedir. Fakat kablosuz pH testiyle izlem boyunca %65'lere varan retrosternal göğüs ağrısı hastalar tarafından bildirilmektedir. (15)

PH empedans testi, özofagusa prob yerleştirme prosedürünün aynısını içerir, ancak özofagus içeriğinin elektriksel özelliklerini ölçer. Örneğin, sıvı geri akışı düşük empedansa ve yüksek iletkenliğe sahipken, geğirmede görülen gaz halindeki geri akış düşük iletkenliğe ve yüksek empedansa sahiptir. Bazı hastalar hem normal hem de aşırı özofagus asidi maruziyeti sırasında reflü semptomlarını hisseder ve PH empedans ile ambulatory pH monitoring kombinasyon izlemesi, tek başına pH monitoring ile fark edilemeyecek olan asidik olmayan reflü olaylarının saptanmasına olanak tanır. (16)

PH empedans testi, yukarıda anlatılan özellikleri sayesinde gıda bolusunun fiziksel (sıvı, gaz veya karışık) ve kimyasal özellikleri arasında ayırım yaparak, asidik ve non-asidik (asitsiz) reflü bölümlerini karakterize ederek, ileri (anterograd) veya geri (reflü) olarak gıda bolusu yönünün tanımlanmasına olanak tanır. (10, 17) PPI kullanımına ara vermeden de yapılabilir. Bu sayede PPI tedavisi altında gastroözefagial reflünün devam edip etmediğini ve tedaviye cevap durumunun değerlendirmesi avantajı sağlar.

PH empedans testinde özofagusun aside maruz kalma süresi  $<4\%$  ise normal ve  $>6\%$  anormal olarak değerlendirilmektedir. Ara değerler sonuçsuz olarak belirtilmektedir. (10) Empedans testinin yorumlama hatalarına açık olması gibi bir dezavantajı mevcuttur. (11) PH monitoring ve empedansın birlikte kullanılması tanı hassasiyetini ve doğruluğunu artırmaktadır. (18)

Son zamanlarda, yeni bir yöntem olarak GÖRH'nin kronik bir belirteci olan özofagus epitel iletkenlik deđerşikliklerini ölçmek için bir mukozal

empedans (MI) cihazı geliştirilmiştir. Mukozal empedans tekniği, endoskopi sırasında gerçekleştirilen minimal invaziv ve basit kapsamlı bir prosedürdür. Rahatsız edici bir gece pH empedans kateteri olmadan saniyeler içinde MI değerlerinin hızlı bir şekilde türetilmesine izin verir. MI değerleri epitelyal bariyer disfonksiyonunun histolojik bulguları ile korele edildiğinde, kronik değişikliklerin tespitine olanak sağlaması ve GÖRH'yi eozinofilik özofajit (EoE) gibi GÖRH ile ilişkili olmayan durumlardan ayırt etme konusunda umut vaat edebileceği belirtilmektedir. Henüz rutin kullanımda olan bir değerlendirme metodu değildir. (17)

### **Baryum grafi ile özefagus değerlendirmesi:**

Baryumlu özofagogram, yemek borusunun yapısal özelliklerini ve bir dereceye kadar fonksiyonel özelliklerini değerlendirmek için kullanılan kontrastlı bir radyografik çalışmadır. Baryum yutma çalışması (özofagogram) gastroözofageal reflü yanında yemek borusu motilite bozuklukları, darlıklar, özefagus dıştan bası durumları, akalazya, hiyatal herniler, özefagus perforasyonları ve gastrik volvulus dahil olmak üzere çok çeşitli patolojilerin tanısında kullanılabilir. (19)

Baryumlu grafi GÖR değerlendirmesinde hastaya değişik pozisyonlar verilerek baryumlu içeriğin yutturulması sonrası mideye geçen kontrastın izlediği patern ve özefagusa geri kaçışının çekilen seri grafiler ve floroskopi ile gösterilmesi esasına dayanır.

Baryumlu grafi incelemesinde reflü özofajit tipik olarak, mukozal ödem ve inflamasyona bağlı olarak distal özofagusun granülerliği ile çift kontrastlı çalışmalarda karakterize edilir. Sığ ülserler, yayılan kıvrımlarla ilişkili noktalı, doğrusal veya serpijinöz baryum koleksiyonları olarak görünür. Baryumlu grafide reflü kaynaklı (peptik) darlıklar, tipik olarak pürüzsüz, kronik distal özofagusda daralma alanları veya hiyatal herni üzerinde asimetrik halka benzeri darlıklar olarak görülür. Baryumlu grafi ile hiyatal herni ve Barrett özofagus da gösterilebileceği gibi diğer ayırıcı tanıların tespitini de sağlamaktadır. (20)

Baryumlu grafi özellikle endoskopinin gelişmesi ve yaygınlaşması sonrası önemini yitirmiştir. Baryumlu grafi disfaji açısından değerlendirmede faydalı bir test olmakla birlikte özellikle hafif seyirli özofajit durumlarında düşük özgüllük ve duyarlılığa sahiptir ve GÖRH açısından değerlendirmede zayıf bir tetkiktir. Floroskopik gerçek zamanlı değerlendirme daha iyi değerlendirme avantajı sunmaktadır. (16) Lezyonlardan örnekleme imkanı yoktur.

## High-resolution Manometri, 24 Saat Ambulatuvar Özefagial Manometri:

Özefagiyal manometri ilk olarak 1883'lü yıllarda tanıtılmıştır. Sonrasında geliştirilen yüksek çözünürlüklü manometri (HRM), bir kateter boyunca 1 cm aralıklarla yerleştirilmiş 36 adede kadar basınç sensörü içeren ve özofagus motor fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Basınç topografisine sahip HRM, özofagus motilitesini inceleme ve hem peristaltik hem de sfinkter fonksiyonlarını değerlendirmede faydalıdır. (21, 22) Yüksek çözünürlüklü manometri, hastalardaki baskın GÖR mekanizması olarak geçici alt özofagus sfinkter gevşemelerini (TLESR), hipotansif LES basıncı veya hiyatal herni varlığı gibi diğer reflü mekanizmalarını belirlemede yardımcı olur. Basınç ölçümleri pH'lı ambulatuvar reflü izleme veya ikinci bir ayrı kateter kullanılarak pH empedans izleme ile birleştirilerek ve analiz edilerek GÖRH ilişkisi ve semptomlarla ilişkisi tespit edilebilmektedir. (22, 23)

Konvansiyonel manometri ve HRM ile standartlaştırılmış protokol, 8 saatlik açlık sonrası 30 saniyelik dinlenme basıncı ölçümünün ardından 30 saniyelik aralıklarla 5 mL sudan oluşan 10 ıslak yutma işleminin tamamlandığı sırtüstü pozisyonda uygulamadır. Bazen çoklu hızlı yutma, hızlı içecek yükleme testi gibi ek testler, standart protokolü takip edecek şekilde uygulanmaktadır. (24) Toplamda, tüm manometri protokolü 30 dakika civarında sürmektedir. Bu kısa süreli değerlendirmenin ve yöntemin intermittan şikayetler ve şikayetler ile ataklar arasındaki ilişkiyi yeterli tespit olanağı olmadığı için 24 saatlik ambulatuvar manometri geliştirilmiştir. (21)

Ambulatuvar basınç ölçümleri, genellikle pH'lı ambulatuvar reflü izleme veya ikinci bir ayrı kateter kullanılarak pH empedans izleme ile birleştirilir ve sonuçlar birleştirilerek yorumlanır. Menü odaklı bir grafik yazılım aracının uygulanmasıyla, vücut pozisyonu (dik, oturur, sırtüstü), yemek yeme periyotları ve semptomların zamanlaması hakkında bilgilerle birlikte basınç ve pH sinyalleri görüntülenir. Kateter yerleştirilmesinin ardından hastalar sonraki 24 saat boyunca evlerine dönerler ve taşınabilir kayıt cihazını kullanarak semptom olaylarına ek olarak uyku ve yemek zamanlarını bildirirler. Ölçümün tamamlanmasının ardından hastalar geri döner, kateter çıkarılır ve toplanan veriler analiz için bir yazılım programına aktararak çıkarılır ve yorumlanır. (21)

Özofagus manometrisinin kullanımı, özofagus motor paternlerinin ve aşırı motor anormalliklerin (örn. akalazy ve aşırı hipomotilite) tespiti için uygundur. Özofagus manometrisi ve ambulatuvar pH monitorizasyonu sıklıkla laparoskopik antireflü cerrahisi öncesi değerlendirmelerde ve medikal

tedaviye dirençli reflü semptomları olan hastalarda kullanılır. Asit olmayan reflüsü olan hastalarda özofagus motilitesi ağırlıklı olarak normal olmasına rağmen, asit reflüsü olan hastalarda etkisiz özofagus motilitesi sıklıkla izlenir. (18)

Birleştirilmiş ambulatuvar basınç ölçümleri, pH'lı ambulatuvar reflü izleme ve pH empedans izleme sonuçların yorumlanmasında; Lyon Konsensüsü (Tablo 2), 24 saatte >80 reflü epizodunun kesin olarak anormal olduğunu, 40'tan küçük bir sayının fizyolojik olduğunu ve ara değerlerin sonuçsuz olduğunu belirtmektedir. (25) Sonuçların reflü değerlendirmesinde tek başına yeterli olmadığı ve yine ara değerler çıkması durumunda diğer bulgular ve tanı yöntemlerinin sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. (23)

### **Transözefagial ultrasonografi:**

Özofagus ultrasonografisi (USG), GÖRH'li küçük çocukların tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılabilir, non-invaziv, kolayca bulunabilen, tekrarlanabilir, ucuz ve hızlı bir teknik olarak tanımlanmıştır. Transabdominal USG ve Baryum grafinin karşılaştırmalı çalışmalarında ultrasonografinin GÖRH tanısında daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir. (26)

Ek olarak, ultrasonografinin bu hastalarda iyonlaştırıcı radyasyona maruziyeti azaltarak intraabdominal özofagusun değerlendirilmesinde daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, belirlenmesi özellikle baryumlu grafi ile yapılabilen GÖRH derecesi, ultrason için ulaşılabilir görünmemektedir. (26) Yine erişkinlerde yaygın olarak üst GİS endoskopik yöntemleri kullanılmakta olup değerlendirme avantajları daha fazladır. Transözefagial ultrasonografi özellikle erken çocukluk döneminde daha çok kullanım alanı bulmaktadır ve GÖRH tanısında yeri tam olarak aydınlanmamıştır, özellikle GÖRH taklit eden hastalıkların (pilor stenozu vb.) ayırıcı tanısında daha etkili bir yöntem olarak görünmektedir. (22)

### **Tükürük pepsin testi:**

Pepsin, öncü pepsinojeni sadece midede üretilen proteolitik bir enzimdir. Bu nedenle, tükürükte artan pepsin seviyesi, gastrik reflü veya laringofaringeal reflü için spesifik bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir.

Bazı çalışmalar tükürük pepsin düzeyini GÖRH için yararlı bir tanısal belirteç olarak kullanmıştır. Tükürük pepsinin saptanması, uygun ve invaziv olmayan bir test olarak kabul edilir. (22, 25) Yapılan çalışma sonuçlarından yola çıkarak, tükürük pepsin testi genel olarak PPI'ye dirençli semptomları

olan hastalarda kesin GÖRH tanısı için Lyon sınıflandırmasına göre orta derecede tanisal değere sahip olarak değerlendirilmiştir. (25)

### **Diğer tetkikler:**

Özefagus ve LES'in sintigrafik değerlendirmesi üzerine yapılmış olan çalışmalarda istenen sonuçlara ulaşılammıştır ve GÖRH tespitinde yeri netleşmemiştir. Özellikle infant ve çocuklarda kullanımı üzerine değerlendirmeler mevcuttur. (22)

EKG, PA Akciğer Grafisi, laboratuvar testleri, boyun, toraks ve üst abdomen BT, ultrasonografik değerlendirme, ekokardiyografi (EKO) gibi tetkikler GÖRH tanısından ziyade ayırıcı tanıda kullanılan tetkiklerdir.

GÖRH şikayetlerinin özellikle kardiyak hastalıklar ile karışması ve bu kardiyak hastalıkların ciddi morbidite ve mortalite riski taşıması nedeniyle EKG, EKO ve uygun laboratuvar testleri ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken testlerdir.

PA Akciğer grafisi, ultrasonografik tetkikler, bilgisayarlı tomografi, boyun magnetik rezonans gibi görüntüleme tetkikleri özellikle atipik ve kronik şikayetleri olan, tedaviye refrakter vakalarda özefagus kaynaklı ve özefagus kaynaklı olmayan durumların ayırıcı tanısı ve komplikasyonların değerlendirilmesi açısından istenebilecek tetkikleridir. Bu tetkikler özellikle kulak burun boğaz bölgesi, akciğer ve akciğer dışı mediastinal hastalıklar, yansıyan semptomlara sebebiyet veren mide, pankreas ve safra kesesi hastalıklarının ayırıcı tanısı ve tespitinde kullanılmaktadır. Yine özefagusta oluşan karsinom, perforasyon, divertikül, dıştan bası gibi durumların tespitinde gerekli görülen hastalarda kullanılmaktadır.

*Tablo 1: Los Angeles sınıflandırma sistemi*

SINIFLAMA	ENDOSKOPIK BULGULAR
GRADE A	Birbiri ile birleşmeyen ve boyu 5 mm'den kısa lezyonlar
GRADE B	Birbiri ile birleşmeyen ve boyu 5 mm'den uzun lezyonlar
GRADE C	Birbiri ile lümenin %75'ini geçmeyecek şekilde birleşen lezyonlar
GRADE D	Özofagus lümenininin % 75'den fazlasını kapsayacak şekilde birleşen lezyonlar

Tablo 2: Lyon Konsensus

LYON KONSENSUS	ÖNERİLER
ENDOSKOPI	GÖRH için kesin endoskopik kriterler: <ul style="list-style-type: none"> <li>· LA dereceli C veya D özofajit</li> <li>· Biyopsi ile kanıtlanmış Barrett's özofagusu</li> <li>· Peptik darlık</li> </ul>
PH-EMPEDANS MONITOR AMBULATUVAR PH MONITOR	Reflü epizodlarının tespiti ve karakterizasyonu için altın standarttır <ul style="list-style-type: none"> <li>· Pahalıdır</li> <li>· Yaygın olarak bulunmaz</li> <li>· Yorumlama zaman alıcıdır</li> </ul> PPI tedavisi altında reflü değerlendirme gerektiğinde, pH empedansı yapılmalıdır.
PH-EMPEDANS MONITOR AMBULATUVAR PH MONITOR REFLÜ İZLEMİ	Reflü izlemesinin türü ve çalışmanın PPI tedavisi altında ya da PPI kesildikten sonra yapıldığına bakılmaksızın: <ul style="list-style-type: none"> <li>· AET (Acid Exposure Time, Aside maruziyet Süresi) &lt;%4: Normal</li> <li>· AET&gt;%6: Anormal</li> <li>· Ara değerler: Sonuçsuz</li> </ul>
	PPI tedavisi altında ya da PPI kesildikten sonra gerçekleştirilen pH empedansında <ul style="list-style-type: none"> <li>· Reflü Epizod Sayısı: &gt;80/24saat Anormaldir</li> <li>· Reflü Epizod Sayısı: &lt;40/24 saat Fizyolojik.</li> <li>· Ara değerler: Sonuçsuz</li> </ul> Reflü epizodlarının sayısı, AET sınırda veya sonuçsuz olduğunda kullanılacak tamamlayıcı bir ölçümdür.
	Bazal mukozal empedansın ölçümü (endoskop cihazı aracılığıyla veya ayaktan pH empedans izlemesi sırasında MNBI kullanılarak), GÖRH tanısı için yardımcı bir ölçümdür.
REFLÜ-SEMPTOM İLİŞKİSİ	Pozitif bir SI ve pozitif SAP kombinasyonu, reflü epizodları ve semptomlar arasında klinik olarak ilişkinin en iyi kanıtını sağlar.

HIGH-RESOLUTION MANOMETRİ (HRM)	<p>Özofagus yüksek çözünürlüklü manometri (HRM), GÖRH'nin doğrudan teşhisi için yararlı değildir, ancak ek bilgi sağlayabilir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· EGJ bariyer fonksiyonunu değerlendirmek</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Reflü yükü ile ilişkili özofagus motor fonksiyonunu değerlendirmek</li> <li>· HRM protokolüne ek testler: kasılma yanıtını değerlendirmek (çoklu hızlı yutma),EGJ tıkanıklığını değerlendirmek için (hızlı içecek yükleme testi).</li> </ul>

*MNBI: Mean nocturnal baseline impedance (ortalama gece temel empedansı) SI: Semptom indeksi SAP: Semptom İlişki olasılığı*

*EGJ: Esophagogastric junction contractile integral (özofagogastrik kavşak kasılma integrali)*



**Referanslar:**

- Young A, Kumar MA, Thota PN. GERD: A practical approach. *Cleve Clin J Med.* 2020 Apr;87(4):223-230.
- Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):267-276.
- Chuang TW, Chen SC, Chen KT. Current status of gastroesophageal reflux disease : diagnosis and treatment. *Acta Gastroenterol Belg.* 2017 Jul-Sep;80(3):396-404.
- Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2017 Jun;64(3):487- 505.
- Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. 2022 May 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020 Apr;16(4):196-205.
- Săraru ER, Enciu V, Peagu R, Fierbințeanu-Braticevici C. Advances in the diagnosis of GERD. *Rom J Intern Med.* 2021 Mar 5;59(1):3-9.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, ve ark. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut.* 2018 Jul;67(7):1351-1362.
- Cesario S, Scida S, Miraglia C, ve ark. Diagnosis of GERD in typical and atypical manifestations. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(8-S):33-39.
- Domingues G, Moraes-Filho JPP. Gastroesophageal reflux disease: A practical approach. *Arq Gastroenterol.* 2021 Oct-Dec;58(4):525-533.
- Moore M, Afaneh C, Benhuri D, Antonacci C, Abelson J, Zarnegar R. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Jan 27;8(1):77-83.
- Alzubaidi M, Gabbard S. GERD: Diagnosing and treating the burn. *Cleve Clin J Med.* 2015 Oct;82(10):685-92.
- Khieu M, Mukherjee S. Barrett Esophagus. 2022 May 9. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- Moraes-Filho JP. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol.* 2012 Dec;49(4):296-301.
- Azzam RS, Azzam GB, Nasi A. Wireless pH monitoring and conventional esophageal pH monitoring: Comparative study of discomfort, limitations in daily activities and complications. *Arq Bras Cir Dig.* 2021 May 14;34(1): e1566.
- Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med.* 2018 May- Jun;115(3):214-218.

- Lei WY, Vaezi ME, Naik RD, Chen CL. Mucosal impedance testing: A new diagnostic testing in gastroesophageal reflux disease. *J Formos Med Assoc.* 2020 Nov;119(11):1575-1580.
- 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 Dec;28(Suppl 1): S16-S21.
- Chen A, Tafti D, Tuma F. Barium Swallow. 2022 Feb 5. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- Gore RM, Levine MS. Diseases of the Upper GI Tract. 2018 Mar 21. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021: Diagnostic Imaging - IDKD Book* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2018. Chapter 10.
- Kamal AN, Clarke JO, Oors JM, Bredenoord AJ. The role of ambulatory 24-hour esophageal manometry in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Oct;32(10): e13861.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, ve ark. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Mar;66(3):516-554.
- Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, ve ark. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 1;8:765061.
- Mariotto R, Herbella FAM, Andrade VLÂ, Schlottmann F, Patti MG. Validation of a new water- perfused high-resolution manometry system. *Arq Bras Cir Dig.* 2021 Jan 25;33(4): e1557.
- Guo Z, Wu Y, Chen J, Zhang S, Zhang C. The Role of Salivary Pepsin in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Evaluated Using High-Resolution Manometry and 24-Hour Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring. *Med Sci Monit.* 2020 Nov 21;26: e927381.
- Khatami A, Allameh MM, Shahnazi M, Kiumarsi A, Tajik A. A comparison between gastroesophageal ultrasonography vs. barium swallow in determining the pattern of gastroesophageal reflux in a pediatric population. *Med Ultrason.* 2015 Mar;17(1):22-7.



# Helicobacter Pylori ile Gastroözofageal Reflü İlişkisi ve Tedavisi

Şirvan Elmas Dal<sup>1</sup>

## 1. Giriş

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) midenin epitel tabakasını enfekte eden gram negatif bir bakteridir. Küresel-sistemik 2015 yılında yapılan bir inceleme, yaklaşık 4,4 milyar kişinin *H. pylori* pozitif olduğunun tahmin edildiğini göstermektedir (1). Dünya genelinde yaygınlığının bakıldığı en kapsamlı ve güncel sistemik bu incelemede ve meta-analizde bölgeler ve ülkeler arasında *H. pylori* prevalansında geniş bir farklılık olduğu gözlenmiş ve en yüksek prevalansın sırasıyla Afrika (%70.1), Latin Amerika ve Karayipler (%63.4) ve Asya'da (%54.7) olduğu, Kuzey Amerika'da (%37.1) ve Okyanusya'da (%24.4) ise en düşük olduğu görülmüştür (1). Temel olarak yayılma mekanizması aile içi bulaştır (2).

*H. pylori* enfeksiyonu, gastrit, oniki parmak bağırsağı ve mide ülseri gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Gastritin tipine göre asit salgısı artabilir veya azalabilir. Gastritin dağılımı da (antrum, korpus veya pangastrit) reflü özofajit gelişiminde önemlidir. Korpustaki gastrit hipoasiditeye yol açarken antrumdaki gastrit hiperasiditeye neden olur (3-6). *H. pylori*'ye bağlı korpus gastriti olan hastalarda asit sekresyonunun azalmasına bağlı görülen özofageal asit yükünün azalması reflü özofajitin gelişimini önleyebilir veya şiddetini azaltabilir. Diğer taraftan, *H. pylori* pozitif özofajiti olan hastalarda, *H. pylori* negatif özofajiti olanlardan daha şiddetli antral gastrit olduğu gösterilmiştir.

---

1 Doktor Öğretim Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ABD, sirvan.elmas@ozal.edu.tr, ORCID:0000-0003-2048-0796

Bu durumun antrum baskın *H. pylori* pozitif gastritli kişilerde, artmış gastrik asit yapımının bulunması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (7-8).

## 2.H. Pylori ile Gastroözofageal Reflü (GÖR) İlişkisi

Dünya genelinde yaygın görülen *H. pylori* enfeksiyonu ile gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) arasındaki ilişki üzerine günümüze kadar ulaşan bilgiler arasında henüz bir uzlaşma sağlanmış değildir (9,10). Bazı araştırmacılar GÖRH'na karşı *H. pylori* enfeksiyonunun koruyucu rolü olduğunu ileri sürmekteyken, bazılarının fikirleri bunun karşı yönündedir. Farklı çalışmaların sonuçlarının heterojenitesini etkileyen birçok faktör vardır. Bakteriyel virülans, enfeksiyonun gastrik bölgesi, etnisite, genetik yatkınlık, coğrafi konum etkileyen bu faktörlere örnek olarak verilebilir (9,10).

*H. pylori* enfeksiyonu GÖRH gelişimini ve seyrini etkileyen birçok faktörden sadece biri olabilir. Birçok çalışma bu hastalıkların bir arada bulunduğunu vurgulamaktadır. *H. pylori* enfeksiyonu hem koruyucu hem de agreve edici bir rol üstlenerek GÖRH'na katkıda bulunabilir (9). *H. pylori*'nin GÖRH'nda en az üç mekanizmadan biri yoluyla özofajite katkıda bulunabileceği düşünülebilir. 1) *H. pylori* enfeksiyonu gastrik asit sekresyonunu artırarak GÖRH'na yatkınlığa neden olabilir, 2) *H. pylori*, distal özofagusu döşeyen mide tipi kolumnar epitelini doğrudan enfekte ederek özofagus hasarına neden olabilir veya 3) *H. pylori* mide suyuna salgılanan zararlı maddelerin etkisiyle dolaylı olarak özofagus hasarına neden olabilir (11). GÖRH olan hastalarda *H. pylori* prevalansının gözden geçirildiği sistematik bir derleme, GÖRH olan hastalarda, GÖRH olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha düşük bir *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı ve beraberinde coğrafi konumun önemli bir belirleyici olduğunu bulmuştur (12). Asya ülkelerinde yapılan birçok epidemiyolojik çalışma, *H. pylori* enfeksiyonu ile GÖRH arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ve GÖRH hastalarında genel popülasyondan daha düşük bir prevalansta *H. pylori* enfeksiyonu ve GÖRH birlikteliğini, buna karşın *H. pylori* azlığının şiddetli GÖRH ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (9,10,12,13). *H. pylori* ve GÖRH'nın prevalansı ve risk faktörleri ve aralarındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada *H. pylori* enfeksiyonunun GÖRH prevalansı üzerine etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (14). Reflü semptomları olan 184 hastada *H. pylori* enfeksiyonu ile GÖRH derecesi arasındaki ilişkiyi araştıran Ocak 2010-Temmuz 2013 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada *H. pylori* enfeksiyonunun ne GÖRH gelişiminde ne de reflü özofajit patogeneğinde önemli bir rolü olduğu gösterilememiştir (15). *H. pylori* enfeksiyonunun gastroözofageal reflü ile ilişkisine bakılan meta-analiz ile

sistematik bir derlemenin sonuçlarına göre *H. pylori* enfeksiyonunun GÖR semptomlarına karşı koruyucu etki sağlayabileceği görülmektedir (16).

### 3.H. Pylori Eradikasyon Tedavisinin Reflü Şikayetleri Üzerindeki Etkisi

*H. pylori* eradikasyon tedavisinin başarılı olsun veya olmasın reflü şikayetleri üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. *H. pylori* tedavisinin, reflü şikayetlerine ve endoskopik özofajit üzerine etkisini araştıran bir çalışma hem reflü şikayetlerine hemde endoskopik özofajit üzerine olumlu etkisi olduğunu bulmuşlardır. Çalışmaya 245 *H. pylori* enfeksiyonlu olgu alınmış ve tüm olgular değerlendirildiğinde; eradikasyon tedavisi öncesinde reflü şikayetleri olanların oranı %59.8 iken; tedavi sonrasında bu oranın %15.9'a gerilediği görülmüştür. Tedavi ile *H.pylori* eradikasyonu sağlananlarda, reflü şikayeti olanların oranı tedavi öncesinde %60.1 iken; tedavi sonrasında oranın %13.3'e gerilediği görülmüştür. Tedavi ile *H. pylori* eradikasyonu sağlamayanlarda da tedavi öncesinde reflü şikayeti olanların oranı %58.3 iken; tedavi sonrasında oranın %22.2'ye gerilediği görülmüştür.

Eradikasyonun sağlamadığı bu grupta şikayetlerin azalmasının sebebinin tedaviyle *H. pylori* yoğunluğunun azalmasına bağlı olduğu düşünülmüş, asit ve gastritin *H. pylori* ile olan ilişkisini değerlendirmede; bakteriyel kolonizasyon derecesinin ve sayısının da önemli olduğu vurgulanmıştır. Tedavi sonucunda reflü şikayetlerindeki azalma *H.pylori* yoğunluğunun azalmasına bağlı asit ilişkisiyle açıklanmıştır (17).

Soylu ve ark. yapmış oldukları bu çalışmada tüm olgularda endoskopik özofajit değerlendirilmesi de yapılmış, tedavi öncesinde oran %15.1 iken; tedavi sonrasında %9.8 olarak bulunmuştur. *H. pylori* eradikasyonu sağlananlarda; tedavi öncesinde özofajitlilerin oranı %16.2 iken; tedavi sonrasında oran %8.1'e gerilemiştir. Tedavi sonrası *H. pylori* eradikasyonu sağlamayanlarda; özofajitlilerin oranı, tedavi öncesinde %12.5 iken, tedavi sonrasında %13.9 olarak bulunmuştur. Eradikasyon sağlamayanlarda tedavi öncesi ve sonrası arasında özofajit varlığında anlamlı bir değişim görülmemiştir (17).

Reflü özofajit ile *H. pylori* ve gastrit ilişkisini araştıran bir çalışmada reflü şikayetleri ile özofajit evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tüm hastalarda *H. pylori* pozitifliği %73 olarak, antrumda veya korpusta aynı anda bulunma oranı ise %63 olarak tespit edilmiştir. Antrum ve korpusta *H. pylori* varlığı ve özofajit evresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, *H. pylori*'nin şiddeti ve dağılımı ile özofajit evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir. Hem antrumda hem de korpusta aynı anda *H. pylori*

pozitifliği olanlar ile sadece antrum veya sadece korpusda *H. pylori* pozitifliği olanlar karşılaştırıldığında özofajit şiddeti ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (18).

Reflü özofajitli 248 hasta ve 249 kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu insidansı reflü özofajitli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışmada *H. pylori* kolonizasyonunun özofajit gelişimi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).

#### **4.H. Pylori Enfeksiyonlarının Tedavisinde Antibiyotik Direncinde Durum Ne?**

*H. pylori* enfeksiyonlarının tedavisindeki başarı durumu giderek önem kazanan bir konu ve zorluk olmaya devam etmektedir. Tedavi görmemiş hastalardaki yükselen küresel *H.pylori* direnci , *H. pylori*'nin ampirik tedavisinde ve toplumdaki diğer enfeksiyonların tedavisinde yaygın kullanılan antibiyotiklerin artan ve kontrolsüz kullanımı ile ilişkilendirilebilir (20).

Üçlü tedavilerde en sık kullanılan antibiyotikler Amoksisilin, Klaritromisin ve Metronidazol'dür. Metronidazol direnci, dünya çapında en yaygın direnç şeklidir. Hem birincil hem de ikincil direnç oranları sırasıyla Doğu Akdeniz Bölgesinde %56 ve %65, Güneydoğu Asya Bölgesinde %51 ve %44 ve Batı Pasifik Bölgesinde %47 ve %62 oranlarıyla dünyanın doğu bölgelerinde kaydedilen en yüksek seviyedir (23).

Klaritromisin direncinin küresel dağılımı veya klinik etkileri hakkında şu ana kadar net bir veri olmamakla birlikte Klaritromisin içeren üçlü tedavilerde  $\leq$  %80 kür artık olağan hale gelmiştir ve ideal bir ampirik tedavi için istenen bir durum değildir (21).

Giderek yayılan Florokinolon direncinden dolayı etkili eradikasyon protokolleri tasarlanmadan önce bu ilaç grubu muhtemelen etkisiz ve kullanılamaz hale gelecektir. Ve eradikasyon açısından öyküsünde Florokinolon tedavisi alan hastalara Florokinolon verilmemesi önemli bir durumdur. Levofloksasin direncinin artan oranları nedeniyle, *H. pylori* duyarlılığı bilinmedikçe veya toplumdaki Levofloksasin direnç oranlarının  $<$  %15 olduğu bilinmedikçe üçlü tedavilerde ampirik tedavide kullanım için Levofloksasin düşünülmemelidir (22,23). Klinik uygulamada en sık önerilen üçlü *H. pylori* tedavisi (Proton Pompa İnhibitörü (PPI), Amoksisilin ve Klaritromisin) artık düşük tedavi başarısı sağlıyor. Dünya genelindeki çalışmalar gözden geçirildiğinde, üçlü tedavi kullanıldığında ortaya çıkan sonuçların başarılı bir eradikasyon sağlamadığı açıkça gözlenmektedir. Yüksek mide asiditesi, yüksek bakteri yükü, suşların türü, kişinin tedaviye

uyumu ve en önemlisi, Klaritromisin'e *H. pylori* direncindeki artış standart üçlü tedavinin etkinliğindeki azalmanın sebeplerindedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2017 yılında Klaritromisin'e dirençli *H. pylori*'yi yüksek bir öncelik olarak belirlemiştir (24,25).

En sık kullanılan tedavilerin etkinliği, büyük oranda Klaritromisin'e gelişen dirençle birlikte devam eden süreç içerisinde azalmıştır. Japonya'da 12 yıllık bir zaman aralığında Klaritromisin, Amoksisilin ve Minosiklin'e karşı gelişen direncin yıllık değişiklikleri araştırıldığında genel direncin en yüksek %16.4'lük oranla Klaritromisin'de olduğu görülmüştür. Bu oran Amoksisilin için %0.03 ve Minosiklin için %0.06 olarak bulunmuştur. 1996'dan 2004'e kadar, Klaritromisin'e direnç oranının kademeli olarak yaklaşık %30'a yükseldiği ve 2004'ten sonrasında belirgin bir dalgalanmanın olmadığı görülmüştür (24,25). Buna karşılık, Amoksisilin, Tetrasiklin ve Rifabutin'e direnç nadirdir ve bunlar dirençli *H. pylori* enfeksiyonunda sonraki tedaviler için düşünülebilir (22).

*H. pylori* direncinin yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere dağılımını değerlendirmek ve antibiyotik direnci ile tedavi başarısızlığı arasındaki ilişkiyi ölçmek için yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analizde 65 ülkeden 66.142 izolatı içeren 178 çalışma derlenmiştir. Klaritromisin, Metronidazol ve Levofloksasin'e birincil ve ikincil direnç oranları tüm WHO bölgelerinde  $\geq$ %15 olarak bulunmuştur. Çoğu WHO bölgesinde antibiyotik direncinin arttığı gözlemlenmiştir (23).

PPI, Amoksisilin, Klaritromisin veya Metronidazol/Tinidazol antibiyotiklerini içeren üçlü tedaviler eğer bölgesel olarak etkili olduklarına dair veriler yoksa, düşük eradikasyon oranları sağlamaktadır ve ampirik tedavide önerilmemelidir (21).

## 5.Tedavi

Optimal tedavi protokollerinde etkinliğe ek olarak, yan etkiler, maliyet ve uygulama kolaylığı da dikkate alınmalıdır. Birinci basamak tedavi için aşağıdaki rejimler düşünülebilir:

Üçlü tedavi: Bir PPPnü iki antibiyotik, çoğunlukla da Amoksisilin ve Klaritromisin ile birleştiren üçlü tedavi 2000 yılına kadar daha az etkili hale geldi, ancak kür oranları  $<$ %80'e rağmen genele bakıldığında hala en yaygın kullanılan birinci basamak rejimlerden biridir (26,27). Penisiline allerjisi olan kişilerde Amoksisilin yerine Metronidazol kullanılabilir.

Bizmutsuz dördütlü tedavi: PPPne ek olarak Amoksisilin, Klaritromisin ve Nitroimidazol (Metronidazol veya Tinidazol) içeren 4'lü tedaviyi



içermektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisi için bizmutsuz dörtlü tedavinin (PPI, Amoksisilin, Klaritromisin ve bir İmidazol) 10 günlük, ardışık tedaviyle karşılaştırıldığı bir çalışma, *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu için ardışık ve eş zamanlı uygulamanın eşit etkili ve güvenli olduğunu belirtmiştir. Klaritromisin direncinin, tedavi uyumunu ve yan etkilerinden dolayı eradikasyon durumunu azalttığına ve bizmutsuz dörtlü tedavinin, antibiyotiklere karşı ikili direnci olan bölgeler için daha uygun olduğuna dikkat çekmiştir (28).

Sıralı (ardışık) tedavi: Mevcut antibiyotiklerin farklı bir kombinasyonuna dayanan 10 günlük bir tedavi olarak tanımlanmıştır. İlk 5 gün, günde iki kez verilen bir PPI ve Amoksisilin şeklinde ikili bir tedavi ve devam eden ikinci 5 günde, günde iki kez verilen PPI, Klaritromisin ve Tinidazol/Metronidazol'den oluşan üçlü bir tedaviden oluşmaktadır. Son çalışmalar, *H. pylori* enfeksiyonu için ardışık tedavinin yüksek iyileşme oranları sağladığını ve üçlü tedaviye (PPI, Klaritromisin ve Amoksisilin ya da Metronidazol) karşı kabul edilebilir derecede üstün olduğunu göstermiştir (29). Zullo ve ark. yapmış oldukları sıralı tedaviyle ilgili bir çalışmada, %98 gibi oldukça yüksek bir eradikasyon oranı elde edilmiştir (30).

Bizmutlu dörtlü tedavi: Dünya genelinde giderek artan antibiyotik direnç durumu, *H. pylori* için ikinci basamak tedavileri gündeme getirmiştir. Bizmut bazlı dörtlü tedavi ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Günde dört kez Bizmut Subsalisilat (Pepto-Bismol ve diğerleri) 262 mg veya 525 mg ile birlikte günde iki kez PPI ve ayrıca Tetrasiklin (günde iki kez 500 mg) ve Metronidazol (günde iki kez 250 mg veya günde iki kez 500 mg) olarak 14 gün kadar verilmelidir.

Metronidazol içeren bizmutlu dörtlü tedavi Metronidazol direncine karşı ilaç dozu ve tedavi süresi 14 güne uzatılarak direnç bir şekilde kontrol altına alınabileceği için çok uygun bir seçenektir. (31-33).

Bizmut İçeren dörtlü tedavinin optimal süresiyle ilgili 7 gün ve 14 günlük sürelerin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada 7 günlük tedavi süresi yeterli eradikasyon oranı gösteremedi. Ve Kore'de *H. pylori*'nin ikinci basamak tedavisi için tedavi süresinin 2 hafta uzatılmasının daha iyi olabileceği görüşü çıktı (34).

*H. pylori* eradikasyonu için antimikrobiyal tedavinin etkinliğine bir katkı sağlar mı ümidiyle son dönemlerde probiyotiklere ilgi artmıştır. Yakın zamanda yapılan iki metaanaliz, ılımlı bir öneride bulunmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonu için standart üçlü tedaviye sığır laktoferrin ve probiyotiklerin eklenmesinin eradikasyon oranına katkı sunup sunmadığını ve yan etkileri

azaltıp azaltmadığını incelemeyi amaçlayan bu çalışmada: toplam *H. pylori* teşhis edilen 206 hastadan 101 hastaya standart üçlü eradikasyon tedavisi (Esomeprazol, Klaritromisin, Amoksisilin), 105 hastaya (standart üçlü eradikasyon tedavisi ile birlikte laktoferrin ve probiyotik) uygulanmış. Çalışmanın sonuçları, laktoferrin ve probiyotik eklenmesinin *H. pylori* enfeksiyonu için standart eradikasyon tedavisini iyileştirebileceğini, laktoferrinin eradikasyon oranını artırmaya ve probiyotiklerin antibiyotik tedavisinin yan etkilerini azaltmaya yardımcı olduğunu düşündürmüştür (35).

Burada hangi suşların kullanılacağını ve tedaviye sağlayacağı fayda için uygun kullanım şeklinin ne olduğunu belirlemek açısından çalışmalara ihtiyaç vardır.

*H. pylori* eradikasyon tedavisinde yeni bir oral potasyum-asit blokeri olan Vonoprazan'ın etkinliğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren sınırlı sayıdaki birkaç çalışma bir proton pompası inhibitörü yerine Vonoprazan'ın, Amoksisilin ve Klaritromisin ile birlikte kullanılmasının *H. pylori* eradikasyon oranlarını artırabileceğini düşündürmektedir. Fakat Vonoprazan ile çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır (36,37).

## 6.Sonuç

*H. pylori*'nin tedavisi, yaygın kullanılan antibiyotiklere artan direnç devam ettiği sürece zor olmaya devam edecektir. Bölgesel antibiyotik duyarlılık verilerine göre bölgesel tedavi protokollerinde yer alması gereken antibiyotikler belirlenmeli ve Klaritromisin, Metronidazol ve Levofloksasin gibi antibiyotiklerin lokal olarak güvenilir bir şekilde etkili olduğu kanıtlanmadıkça ampirik olarak tedavi protokollerinde yer verilmemelidir. Uygun olan durumlarda *H. pylori* duyarlılık testi düşünülmeli ve yüksek eradikasyon oranı sağlamak için daha uzun tedavi süreleri (7 güne karşı 14 gün) seçilmelidir. Probiyotikler de dahil olmak üzere önerilen yardımcı tedavilerin, dirençli *H. pylori* tedavisine faydası üzerine kullanımlarını kanıtlayacak destekleyici ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynakça

- 1.Hooi JKY, Lai WJ, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429.
2. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, et al. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Helicobacter*. 2015;20(5):334–342.
- 3.Moon A, Solomon A, Beneck D, Cunningham-Rundles S. Positive association between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(3):283–288.
- 4.Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, et al. Role of aging in the expression of *Helicobacter pylori* gastritis in the antrum, corpus, and cardia. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(2):138–143.
5. Xiniás I, Maris T, Mavroudi A, Panteliadis C, Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* infection has no impact on manometric and pH-metric findings in adolescents and young adults with gastroesophageal reflux and antral gastritis: eradication results to no significant clinical improvement. *Pediatr Rep*. 2013;5(1): e3
- 6.Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 2008;13(1):41–46.
7. Newton M, Kamm MA, Talbot IC, et al. Fundal gastritis as a potential cause of reflux oesophagitis. *Dis Esophagus*. 2000;13(1):56-60.
8. Mihara T, Adachi K, Komazawa Y. Characteristics of gastritis in patients with *Helicobacter pylori* positive reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(5):682–687.
- 9.Yucel O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Esophagus*. 2019;16(1):52–62.
10. Hong SJ, Kim SW. *Helicobacter pylori* Infection in Gastroesophageal Reflux Disease in the Asian Countries. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015:985249
- 11.Spechler SJ. Does *Helicobacter pylori* infection contribute to gastroesophageal reflux disease? *Yale J Biol Med*. 1998;71(2):143-148.
- 12.Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ*. 2003;326(7392):737.
- 13.Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases 345 and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):239–245.

14. Tanaka Y, Sakata Y, Hara M, Kawakubo H, Tsuruoka N, Yamamoto K, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection and endoscopic reflux esophagitis in healthy young Japanese volunteers. *Intern Med.* 2017;56(22):2979–83.
15. Grande M, Lisi G, De Sanctis F, et al. Does a relationship still exist between gastroesophageal reflux and *Helicobacter pylori* in patients with reflux symptoms? *World J Surg Oncol.* 2014;12(1):1-6.
16. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Hasanpour AH, Eusebi LH, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: association of *Helicobacter pylori* infection with gastro-oesophageal reflux and its complications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(8):988-998.
17. Soylu A, Dolapcıoğlu C, Yaşar N, Sevindir İ, Sever N. *Helicobacter pylori* eradikasyonu reflü semptomlarını ve endoskopik özofajiti olumlu etkiliyor. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2009;8(2):63-68.
18. Ataseven H, Ödemiş B, Arhan ve ark. Reflü özofajit ile *Helicobacter pylori* ve gastrit ilişkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2007;6(3):115-119.
19. Yalaki S, Pulat H, İlhan A. Localization of *Helicobacter pylori* gastritis and the relation of existing histopathological features with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(1):27-33.
20. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004;53(9):1374–1384.
21. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(6):321-331.
22. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1831-1841.
23. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology.* 2018;155(5):1372-1382.
24. Horiki N, Omata F, Uemura M et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter.* 2009;14(5):86-90.
25. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004;53(9):1374-1384.
26. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut.* 2010;59(8):1143–1153.
27. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1255–1268.

28. Wu DC, Hsu PI, Wu JY et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(1):36-41.
29. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut.* 2007;56(10):1353-1357.
30. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):715-718.
31. Graham DY, Megraud F. Classification system for Helicobacter pylori therapies: Compared and contrasted to traditional infectious disease therapy. *Helicobacter* 2021;26(1): e12773.
32. Graham DY, Dore MP, Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple Helicobacter pylori eradication therapies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(9):679-687.
33. Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: the good, the bad, and the ugly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(3):537-563.
34. Chung JW, Lee JH, Jung HY et al. Second-line Helicobacter pylori eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter.* 2011;16(4):289-294.
35. de Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):951-956.
36. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut.* 2016;65(9):1439-1446.
37. Sakurai K, Suda H, Ido Y, Takeichi T, Okuda A, Hasuda K, Hattori M. Comparative study: Vonoprazan and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2017;23(4):668-675.

## Gastroözefagiyal Reflü Hastalığında Premalign ve Malign Lezyonlar

Mehmet Hadi Akkuş<sup>1</sup>

### 1. Giriş

Gastroözefagiyal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özefagusa doğru kaçıışı ile oluşan ve oldukça sık görülen kronik bir hastalıktır. Sıklığı dünya genelinde değişmekle birlikte ortalama olarak %5-28 arasındadır (1,2). Bu kadar sık görülmesi onu gastrointestinal sistem ilişkili bozukluklar arasında en sık tanı konulan bozukluk yapmaktadır (3).

GÖRH, özefagus ve özefagus dışı yapıları etkileyip komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar; reflü ilişkili inflamasyonun veya tekrarlayan onarım süreçlerinin sonucunda oluşabilir. GÖRH'nin özefagusta oluşturduğu komplikasyonlara örnek olarak; eroziv özefajit, özefagiyal darlık, Barrett özefagusu (BÖ), displazi ve özefagus adenokarsinomu sayılabilir. Özefagus dışı komplikasyonlara ise kronik larenjit veya astım alevlenmesi örnek verilebilir.

GÖRH'ye bağlı gelişebilen en önemli komplikasyonlar, premalign bir lezyon olarak kabul edilen BÖ ve özefagusun adenokarsinomudur. Son yıllarda GÖRH, BÖ ve özefagus adenokarsinomu sıklığında artış görülmektedir (4). Barrett özefagusu, kronik reflü sonucunda distal özefagusun skuamöz epitel hücrelerinin yerine metaplastik kolumnar epitelin geçmesi sonucunda oluşur. BÖ, semptomatik GÖRH olanların %5-15'inde görülebilir (5). Genel popülasyonda ise sıklığı %1,5'tir (5). Displazinin eşlik etmediği BÖ'de özefagus adenokarsinomu gelişme riski yıllık %0,1-0,5 arasında değişmekte

---

1 Uzm. Dr.

iken, yüksek dereceli displazi varlığında kanser gelişme riski yıllık %60'lara kadar çıkabilmektedir (6).

GÖRH'nin en ciddi komplikasyonu olan özefagus kanseri, dünya genelinde en sık yedinci kanser olmasına rağmen mortalite açısından altıncı sıradadır (7,8). Yakın zamana kadar skuamöz hücreli alt tipinin görülme sıklığı daha yüksek olmasına rağmen, son yıllarda özellikle batı ülkelerinde, GÖRH ve obezite sıklığındaki artış sonucunda özefagus adenokarsinomu insidansı, skuamöz hücreli karsinom insidansını geçmeye başlamıştır (9). Özefagus adenokarsinomlarının büyük çoğunluğu GÖRH sonucu oluşan BÖ zemininde gelişir. GÖRH olanlarda özefagus adenokarsinomu oluşma riskinin 7,7 kat arttığı, 20 yılı aşkın GÖRH olanlarda, özefagus adenokarsinomu riskinin 40 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (10,11).

## 2. Barrett Özefagusu

Distal özefagusun iç yapısını normal anatomide saran skuamöz epitelin, metaplastik kolumnar epitel ile yer değiştirmesi Barrett özefagusu olarak tanımlanır (12). BÖ'nün ailesel otozomal dominant fenotipleri bildirilse de, çoğunlukla uzun süreli gastroözofageyal reflü sonucunda oluşur (13). BÖ, displazi ve özefagus kanseri için predispozan bir hastalıktır (12). Ortanca tanı yaşı 55 olup, erkeklerde iki-üç kat daha sık görülür (14,15). Tanı genellikle orta yaş bireylerde yapılan endoskopiler sonucunda konulur.

Hastaların çoğunda kronik GÖRH hikayesi vardır. GÖRH sonucunda mide asit içeriğinin gastroözofageyal sfinkteri geçip distal özefagusu etkilemesi, BÖ oluşumunu tetiklemektedir. Normal anatomide mide iç kısmı kolumnar epitel ile sarılı olup, bu epitel tipi midenin asit içeriğine dayanıklıdır. Özefagus ise skuamöz epitel ile örülü olup doğası gereği mide asidine daha dayanıksızdır. Midenin asidik içeriğinin reflüsü sonucunda, distal özefagusun skuamöz hücrelerden oluşan epitelinde inflamasyon oluşur. Tekrarlayan ve kronikleşen reflü varlığında, skuamöz epitelin yerini metaplastik kolumnar epitel alır. Böylece goblet hücreleri ile karakterize intestinal tip epitel yapısı oluşur (16).

BÖ sıklığı, toplumda %1,3 ile 1,6 arasında değişmekle birlikte semptomatik GÖRH olanlarda %15'e kadar çıkabilmektedir. Genel olarak BÖ olan hastanın %95'inde kanser gelişmemektedir. Ancak yüksek dereceli displazi birlikteliğinde malignite gelişme riski %60'lara kadar çıkabilmektedir (5).

## 2.1. Risk Faktörleri

**Gastroözefagiyal Reflü Hastalığı:** BÖ oluşumu, GÖRH ilişkili olduğundan GÖRH'ye neden olan faktörler BÖ için de risk faktörleri olarak sayılabilir. Örneğin alt özefagus sfinkterinin gevşemesine neden olan hiatal herni, batin içi basıncı arttıran; obezite, gebelik, astım; mide geçiş süresini uzatan; diyabet, peptik ülser; bağ doku hastalıkları risk faktörlerine birer örnektir. Yapılan çalışmalarda eroziv özefajitin BÖ riskini 5,2 kat arttırdığı gösterilmiştir (17).

**Santral Obezite:** Vücut kitle indeksi (VKİ) $>30$  olanlarda BÖ sıklığının VKİ $<30$  olanlardan 1,4 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (18). Ancak son dönemlerde BÖ gelişiminde, santral obeziteyi gösteren bel-kalça oranı artışının, VKİ artışından daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (19).

**Aile Öyküsü:** Özefagus kanseri tanısı almış kişilerin birinci derece yakınlarında %28 oranında BÖ tespit edilebilmektedir (20). Bunun, benzer çevresel faktör maruziyeti sonucu mu yoksa genetik yatkınlık sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Ancak MSR1, ASCC1, CTHRC1 gibi germline mutasyonların hem BÖ hem de özefagus adenokarsinomu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21).

## 2.2. Patofizyoloji

Mide asit içeriğine çeşitli nedenlerle maruz kalan, özefagusun skuamöz hücreli epitelinde inflamasyon oluşur. Bu inflamasyon sonucunda epitelde IL-8, IL-1b salınımı olur. Salınımı artan sitokinlerin etkisi ile epitele T lenfosit ve makrofaj göçü başlar. Böylece epitelde metaplaziye doğru süreç başlar (16, 22).

CDX2, nükleer transkripsiyon faktörü olup, embriyonal dönemden itibaren, profilerasyon, diferansiyasyon, adezyon ve apoptoz yoluyla, intestinal sistemin şekillenmesinde rolü olan bir faktördür. BÖ olan hastaların %90'unda, displazi oluşmadan p16, CDX2, TP53'de klonal değişiklikler gösterilebilmektedir (16, 22).

BÖ'de oluşan kolumnar epitelin nereden köken aldığı tartışmalıdır. Bir görüşe göre bu hücreler gastroözefagiyal bileşkede bulunan embriyonal hücrelerden, diğer görüşlere göre ise lamina propriadaki farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden veya kemik iliği hücrelerinden köken almaktadır. Ancak normal skuamöz hücreli bir epitelde kolumnar epitele dönüşümün, çok faktörlü ve çok aşamalı bir süreç olduğu ortak görüştür. Son dönemlerde 'çok katmanlı epitel' terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu epitel yapısı,



skuamöz ve intestinal tipin ikisini de içeren; intestinal transkripsiyon faktörleri, musin ve sitokeratin profili BÖ ile benzer olan GÖRH ilişkili özefajitte görülen epitel yapısını tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu terim genellikle BÖ öncesi gelişen histolojik değişiklikleri tanımlamaktadır (23,24,25).

### 2.3. Öykü ve Fizik Muayene

Genellikle hastalarda GÖR şikayeti dışında belirgin bir semptom yoktur. Hastalarda epigastrik bölgede ağrı (heartburn), asit regürjitasyonu gibi semptomlar olabilir. İleri olgularda disfaji ve boğazda hissedilen baskı hissi (globus) görülebilir.

### 2.4. Barrett Özefagusu için Tarama

Amerika Gastroenteroloji Derneği (*American College of Gastroenterology-ACG*) kılavuzu; en az 5 yıllık kronik GÖRH öyküsü olan erkeklerde; 50 yaş üzeri, santral obezite, beyaz ırk, aile öyküsü, sigara gibi risk faktörlerinden en az iki tanesinin daha bulunması durumunda, bu kişilere tarama yapılmasını önermektedir. Kılavuz, kadınlarda özefagus adenokarsinomu riski daha düşük olduğundan bu aşamada tarama önermemektedir (26)

### 2.5. Barret Özefagusun Tanısı

BÖ'nün tanısı için endoskopi yapılması gerekmektedir. ACG kılavuzuna göre endokspide; makroskopik olarak, normalde beyaz-pembe olan özefagus duvarında, somon pembesi renginde olan intestinal metaplazi alanlarının tespit edilmesi ile birlikte, alınan biyopsi örneklerinde, goblet hücrelerini içeren intestinal metaplazinin de gösterilmesi ile tanı konulur (26). Ancak goblet hücrelerinin gösterilmesi İngiliz Gastroenteroloji Topluluğunun kılavuzu gibi diğer bazı kılavuzlarda tanı şartı olarak kabul görmemekte, sadece intestinal metaplazinin varlığının gösterilmesi yeterli bulunmaktadır (27). Tanı konulma ihtimalini arttırmak, displazi veya karsinom odaklarının atlama için ACG, en az sekiz biyopsinin alınmasını önermektedir. Ancak her 2 cm'lik segmentten 4'er biyopsi alınması da uygun bir yaklaşım olarak kabul edilebilmektedir.

Gastroözofageyal bileşke (*gastroesophageal junction-GEJ*) özefagusun bittiği midenin başladığı yerdir. Skuamokolumnar bileşke, diğer adı ile Z çizgisi ise özefagusun, kolumnar epitel ile skuamöz epitel hücrelerinin birleştiği yerdir. GEJ'den uzaklığı 3-10 mm arasındadır. Normal şartlarda kolumnar epitel, GEJ'den itibaren 10 mm'yi geçmez, Eğer 10 mm'yi geçmiş ise BÖ düşünülmelidir. Endoskopik olarak BÖ'yü derecelendirmek

için Prag sınıflaması kullanılabilir (28). Bu sınıflama C ve M kriterleri olarak da bilinir. C kriteri (*circumferential extend*) gastroözefagiyal bileşke ile intestinal metaplazinin, özefagusu çepeçevre sardığı alanın maksimum proksimal yüksekliğinin GEJ'den uzaklığı iken; M kriteri (*maximum extend*) ise çepeçevre kenarın üstüne doğru çıkıntı yapan dilsel yapıların, proksimal kenarının GEJ ile uzaklığını tanımlar. Örneğin C ölçümünün 4 cm olması ve M ölçümünün 5 cm olması durumunda, Prag sınıflamasına göre C4M5 olarak raporlanır. C ölçümünün 3 cm'den uzun olması uzun segment BÖ, 3 cm'den kısa olması ise kısa segment BÖ olarak tanımlanır (29). Kısa segment BÖ sıklığı uzun segment BÖ'den daha fazladır (30). Malignite oluşma riski uzun segment BÖ'de daha yüksektir (31).

Patoloji raporunda, displazinin varlığı; var ise fokal yada diffüz, düşük veya yüksek dereceli olduğu belirtilmelidir. BÖ'de displazi genellikle zeminden kabarık olmayan ve ülserasyon göstermeyen, endokside makroskopik olarak görülmesi güç olan lezyonlardır. İntestinal tip dışı displazi varlığı söz konusu olsa da BÖ'de genellikle intestinal tip displazi görülmektedir. Düşük dereceli displazide, hücresel atipi, nükleer uzanımlar, hiperkromatik nükleol, artmış nükleer sitoplazmik oran, belirgin nükleer pleomorfizm görülür. Düşük dereceli displazi, epitelin bazal 1/2'sine sınırlıdır. Yüksek dereceli displazide ise; kripta artışı, epitel bazal tabakasının yarısından fazla tutulum görülür (32,33).

## 2.6. Barret Özefagusu Olan Hastaların Yönetimi

BÖ yönetiminde izlem sıklıkla kullanılan yöntemdir. Ancak yararını gösterecek randomize çalışmalar mevcut değildir. Bazı çalışmalarda izlem ile özefagus kanserine bağlı mortalitede azalma olmadığı gösterilmiştir. (11,34).

Endokside eroziv özefajit tespit edilen hastalara asit süpresyonu tedavisi verilmeli ve 3 ay sonra endoskopi tekrar edilmelidir. Endokside BÖ tespit edilmeyen hastalara rutin endoskopi ile izlem önerilmemektedir (35,36).

BÖ olan hastalarda ACG kılavuzu doğrultusunda, izlem için aşağıdaki öneriler uygulanabilir.

- İzlemede yüksek çözünürlüklü beyaz ışıklı skopilerin kullanılması
- Displazi tespit edilmeyen hastalara BÖ tanısından itibaren 3-5 yılda bir izlem yapılması
- Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) H2 reseptör antagonistleri ve tedavisiz izleme kıyasla malignite oluşum riskini azalttığı gösterildiğinden, reflü semptomları olmasa bile hastalara PPI başlanması (37)

- Displazi tespit edilmesi halinde, bu konuda uzmanlaşmış ikinci bir patoloji uzmanı ile sonucun teyit edilmesi
- Düşük dereceli displazide ablatif tedaviler yapılması veya müdahalesiz 6-12 ay yalnızca izlem yapılması
- Yüksek dereceli displazilerde mukozal rezeksiyon ve ablasyon yapılması. Ablasyon tekniği olarak radyoferakans veya kriyoterapi kullanılabilir.
- Özefajektominin, yüksek dereceli displazilerde yüksek morbidite riski nedeniyle ön planda düşünülmemesi

### 3. Özefagus Adenokarsinomu

Özefagus kanseri, gastrointestinal kanserleri arasında beşinci, tüm kanserler arasında yedinci en sık görülen kanserdir (38). Tedavilere rağmen mortalite oranı oldukça yüksektir. Histolojik olarak skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom tipleri vardır (39). Önceleri skuamöz hücreli karsinom predominant iken, son 30 yılda adenokarsinom sıklığı artmaya başlamıştır (9). Dünya genelinde hala skuamöz hücreli karsinom daha sık görülmesine rağmen batılı ülkelerde adenokarsinom ilk sıraya geçmiştir (9). Bunda kronik GÖRH ilişkili BÖ sıklığındaki artış etkili olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda özefagus adenokarsinomlarının büyük çoğunluğunun BÖ zemininde geliştiği ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca BÖ hastalarının çoğunun kronik GÖRH, sigara, meyveden fakir diyet, santral obezite gibi risk faktörlerini taşıdığı gösterilmiştir. Özefagus adenokarsinomu daha çok beyazırka mensup erkeklerde görülmektedir (40).

Özefagus adenokarsinomlarının %60'ı distal özefagustan özellikle kronik reflü sonucunda, kolumnar epitel metaplazisi gelişen gastroözofageyal bileşke çevresinden gelişir. BÖ hastalarında, displazi olmayanlarda özefagus adenokarsinomu gelişme sıklığı yıllık %0,1 iken, düşük dereceli displazi varlığında %0,5'e çıkmaktadır (38).

Özefagus kanserinde insan epidermal büyüme faktörü-2 (*human epidermal growth factor-2* (HER2) aşırı ekspresyonu kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. HER2 aşırı ekspresyonu, adenokarsinomlarda %30 oranında görülürken skuamöz hücreli karsinomda %13 oranında görülmektedir. Bu nedenle metastatik tüm özefagus kanserlerinde HER2 skorunun çalışması önerilmektedir. HER2 aşırı ekspresyonu tespit edilen hastalarda HER2'yi hedefleyen tedaviler kullanılır (41,42).

BÖ hastalığı olan ileri yaş erkekler ve uzun segment BÖ'sü olanlar kanser gelişimi açısından daha yüksek riske sahiptir (31).

### 3.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hastalar genellikle ilk dönemlerde katı gıdaların alınması sırasında oluşan disfajiden yakınrlar. İlerlemiş olgularda sıvı gıda alımında da disfaji şikayeti oluşabilir. Hastalarda spesifik olmayan retrosternal yanma, kilo kaybı, kaşeksi, hematemez, melana, anemi de görülebilir. Kitlenin invazyonu sonucu larengiyal sinir invazyonu, öksürük ve obstrüktif pnömoni de gelişebilir.

### 3.2. Özefagus Kanseri Tanısı

Özefagus kanseri düşünülen hastalarda tanı için endoskopi yapılmalıdır. Endokopide şüpheli lezyondan tanı ihtimalini arttırmak için çok sayıda biyopsi alınmalıdır (43). Hastalara evreleme amaçlı toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekilebilir. Ancak BT tümörün invazyon derinliği, bölgesel lenf nodlarını değerlendirilmesi için yetersiz olabilir (44). Günümüzde tümörün invazyon derinliği, bölgesel ve mediastinel lenf nodlarının değerlendirilmesi ve bu alanlardan biyopsi alınması için endoskopik ultrason (EUS) standart bir teknik olarak kullanılmaktadır.

Uzak metastazların tespiti için kullanılacak diğer yöntem ise PET BT'dir. PET BT 0,8-1 cm üzerindeki lezyonunda tespitinde oldukça başarılıdır. Lokal tedavi düşünülen hastaların yaklaşık %20'sinde, PET BT ile uzak metastaz tespit edilebilmektedir (45). Bu sayede bu hasta grubu gereksiz cerrahiden veya RT almaktan kurtulabilmektedir.

Rutin tanısallaparoskopi açısından yeterli kanıt yoktur. Uzak metastazı olmayan GEJ tümörlerinde evreleme için bir seçenek olarak kullanılabilir (46). Görüntülemelerinde lokalize hastalık olan bazı distal özefagus ve GEJ tümörlerinde, laparoskopide intraperitoneal metastazlar tespit edilebilmektedir (47). Özefagus kanserini evrelemek için tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflaması kullanılabilir (48). Ayrıca gastroözefagiyal bileşke (GEJ) tümörlerini lokalizasyonuna göre sınıflamak için Siewert sınıflaması kullanılır. Siewert-I, GEJ'den 1-5 cm proksimalde olan, Siewert-II, GEJ'nin 1 cm proksimali ile 2 cm distali, Siewert-III ise GEJ'den 2-5 cm distaldeki tümörleri içerir. Aslında prognoz açısından lenf nodunun varlığı tümörün yerleşiminden daha önemlidir (38). Hastaların yaklaşık yarısı tanı anında lokal ileri veya metastatiktir (38).

### 3.3. Özefagus Kanseri Tedavisi

Erken evre tümörlerde, özellikle lamina propia ve muskularis mukozaya sınırlı tümörlerde, endoskopik rezeksiyon ve ablasyon teknikleri tercih edilebilir. Bu tümörlerde daha az sıklıkla olsa da özefajektomi de bir seçenektir (46). T2 (muskularis propiaya invaze) veya lenf nodu pozitif olan tümörlerde en uygun yaklaşım neoadjuvan tedavi ile başlamaktır (49). Rezeke edilemeyen veya metastatik olgularda palyatif tedaviler düşünülmelidir.

Erken evre tümörler uygulanabilen endoskopik rezeksiyon tekniklerine örnek olarak; endoskopik mukozal rezeksiyon, endoskopik submukozal diseksiyon, endoskopik ablasyon (kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon, fotodinamik ablasyon) sayılabilir. Bu işlemlerin birbirine üstünlükleri ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu tekniklere uygun olmayan erken evre hastalarda diğer bir seçenek ise özefajektomidir.

Özefajektomi, endoskopik rezeksiyon ve ablasyon tedavisine uygun olmayan erken evre tümörler; bazı seçilmiş T2 tümörler ve uzak metastazı olmayan, kemoterapi alamayacak ileri evre hastalarda düşünülebilir. Ancak günümüzde en uygun yaklaşım T2 veya N1 tümörlerde cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi verilmesidir (45).

Neoadjuvan tedavide kemoterapi ve/veya radyoterapi kombinasyonları kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda kemoradyoterapinin yalnızca cerrahiye üstün olduğu gösterilmiştir (49).

Rezeke edilemeyen veya metastatik özefagus kanserlerinde tedavinin amacı; semptomların kontrolü, yaşam kalitesini artırma ve yaşam süresini uzatmaktır. Hastalara floroprimidin (5-florourasil, kapesitabin), platin ajanlar (sisplatin, okzaliplatin), taksanlar (paklitaksel, dosataksel), irinotekan gibi kemoterapi ajanları kullanılabilir. Genellikle ilk baasmakta bu ajanların ikili veya üçlü kombinasyonları kullanılır. Düşkün hastalarda veya ileri basamaklarda tek ajan kemoterapi düşünülebilir. HER2 aşırı ekspresyonu tespit edilen adenokarsinom hastalarında HER2'yi hedefleyen bir ajan olan trastuzumab tedaviye eklenir (50). Son dönemde rezeke edilemeyen veya metastatik hastalarda, immun kontrol noktası inhibitörlerinin (nivolumab, pembrolizumab vb) kemoterapi rejimlerine eklenmesi ile klinik yanıt alındığı gösterilmiş ve kılavuzlara bu tedaviler de girmeye başlamıştır (51,52).

## 4. Sonuç

GÖRH toplumunda oldukça sık görülen, yeme alışkanlarındaki değişiklik ve obezite nedeniyle sıklığı giderek artan, komplikasyonların eşlik ettiği bir hastalıktır. GÖRH ilişkili komplikasyonların en önemlileri premalign bir

oluşum olan Barrett özefagusu ve özefagus adenokarsinomudur. Barrett özefagusunun toplumda görülme sıklığı %1'lerde olmasına ve genellikle %95'inde özefagus adenokarsinomu gelişmemesine rağmen, özellikle yüksek dereceli displazinin eşlik ettiği Barrett özefagusu olgularının yüksek malignite riski taşıdığı unutulmamalıdır. Bu hasta grubunu tespit edilebilmek için özellikle GÖR semptomları gösteren bireylerden, 50 yaş üzeri ve obezite gibi risk faktörü olan erkeklerin endoskopi ile taranması gerekmektedir.

**Kaynakça**

1. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710.
2. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871–880.
3. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154:267–76. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
4. Bresalier RS. Chemoprevention of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2018 Aug;63(8):2155-2162.
5. Thrift AP. Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: How Common Are They Really? *Dig Dis Sci*. 2018 Aug;63(8):1988-1996
6. Eröss B, Farkas N, Vincze Á, Tinusz B, Szapáry L, Garami A, Balaskó M, Sarlós P, Czopf L, Alizadeh H, Rakonczay Z, Habon T, Hegyi P. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter*. 2018 Aug;23(4):e12504.
7. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: oesophagus cancer fact sheet. 2020. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>. July 9, 2021.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
9. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27.
10. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825.
11. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1222.
12. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2009;361:2548-2556. A
13. Michelle Khieu; Sandeep Mukherjee. Barrett Esophagus. Statpearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430979/>
14. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *Semin Gastrointest Dis* 1996; 7:51.

15. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005; 162:1050.
16. Inadomi J, Alastal H, Bonavina L, Gross S, Hunt RH, Mashimo H, di Pietro M, Rhee H, Shah M, Tolone S, Wang DH, Xie SH. Recent advances in Barrett's esophagus. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Dec;1434(1):227-238
17. Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, et al. Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett's esophagus: a community-based endoscopic follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1946.
18. Kamat P, Wen S, Morris J, Anandasabapathy S. Exploring the association between elevated body mass index and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:655.
19. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133:34.
20. Verbeek RE, Spittuler LF, Peute A, et al. Familial clustering of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in a European cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1656.
21. Orloff M, Peterson C, He X, et al. Germline mutations in *MSR1*, *ASCC1*, and *CTHRC1* in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *JAMA* 2011; 306:410.
22. Dewan KR, Patowary BS, Bhattarai S, Shrestha G. Barrett's Esophagus in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Nepal Health Res Counc.* 2018 Jul 03;16(2):144-148.
23. Wang X, Ouyang H, Yamamoto Y, et al. Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia. *Cell* 2011; 145:1023.
24. Jiang M, Li H, Zhang Y, et al. Transitional basal cells at the squamous-columnar junction generate Barrett's oesophagus. *Nature* 2017; 550:529.
25. Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, et al. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2008; 21:43.
26. Shaheen NJ, Falk, GW, Iyer, PG et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *American Journal of Gastroenterology*: January 2016 - Volume 111 - Issue 1 - p 30-50 doi: 10.1038/ajg.2015.322
27. Rebecca C Fitzgerald, Massimiliano di Pietro, Krish Rangunath, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* published online October 28, 2013 doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372



28. 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.
29. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus--the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1033.
30. Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* 2002; 346:836.
31. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1537.
32. Ooi J, Wilson P, Walker G, Blaker P, DeMartino S, O'Donohue J, Reffitt D, Lanaspri E, Chang F, Meenan J, Dunn JM. Dedicated Barrett's surveillance sessions managed by trained endoscopists improve dysplasia detection rate. *Endoscopy*. 2017 Jun;49(6):524-528.
33. Dunbar KB, Souza RF. Beyond Dysplasia Grade: The Role of Biomarkers in Stratifying Risk. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017 Jul;27(3):447-459.
34. Rubenstein JH, Scheiman JM, Sadeghi S, et al. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:254.
35. 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.
36. 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.
37. Chen Y, Sun C, Wu Y, et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147:2681.
38. Mukkamalla SKR, Recio-Boiles A, Babiker HM. Esophageal Cancer. [Updated 2022 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459267/>
39. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol* 2007;17:38-44
40. Schlottmann F, Molena D, Patti MG. Gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus: a pathway to esophageal adenocarcinoma. *Updates Surg*. 2018 Sep;70(3):339-342.

41. Schizas D, Kapsampelis P, Mylonas KS. Adenosquamous Carcinoma of the Esophagus: A Literature Review. *J Transl Int Med.* 2018 Jun;6(2):70-73.
42. Kuipers EJ, Spaander MC. Natural History of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci.* 2018 Aug;63(8):1997-2004.
43. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.
44. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98:547.
45. van Westreenen HL, Heeren PA, van Dullemen HM, et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:54.
46. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls) (Accessed on May 18, 2022).
47. Kaushik N, Khalid A, Brody D, et al. Endoscopic ultrasound compared with laparoscopy for staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:2000.
48. Rice TW, Kelsen D, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.185. Corrected at 4th printing, 2018.
49. Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018; 143:430.
50. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697. Available at:
51. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab in combination with chemotherapy for metastatic gastric cancer and esophageal adenocarcinoma. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-nivolumab-combination-chemotherapy-metastatic-gastriccancer-and-esophageal>. Accessed November 4, 2021.
52. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>. Accessed February 21, 2020.



## Gastroözefageal Reflü Hastalığına Yaşam Alışkanlıkları ve Diyetin Etkisi

Abdulvahap Coşkun<sup>1</sup>

Gastroözofageal reflü, mide içeriği yemek borusuna geri aktığında meydana gelmektedir. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), reflü olayının rahatsız edici semptomlara ve/veya komplikasyonlara neden olduğunda meydana gelmektedir. GÖRH'nin yaygın semptomları arasında mide ekşimesi, retrosternal bölgede yanma hissi ve regürjitasyon, birlikte tipik reflü sendromu olarak bilinen, reflü mide içeriğinin ağza veya hipofarenkse akışının algılanması yer almaktadır<sup>1</sup>.

Küresel bir örnekleme yapılan bir prevalans çalışmasında, nüfusun %14'ünün en az haftada bir, reflü semptomları yaşadığı tespit edilmiştir<sup>2</sup>. GÖRH semptomlarını yönetmek için yaygın olarak reçete edilen bir ilaç sınıfı olan proton pompası inhibitörleri, son on yılda Avustralya'da en çok sübvans edilen reçeteli ilaçlar arasında ilk beş arasında yer almıştır. ABD'de GÖRH'nin işe devamsızlık ve üretkenlik kaybı gibi hem doğrudan hem de dolaylı maliyetlerden kaynaklanan yılda yaklaşık 15-20 milyar dolara mal olduğu tespit edilmiştir<sup>3</sup>.

İnsan popülasyonlarında bu derece yaygın olan bu hastalıkla mücadele sadece terapotik ajanlarla değil aynı zamanda hastalığın patofizyolojisinde yatan yaşam alışkanlıkları ve diyet içeriğinin regülasyonu ile de yapılmalıdır.

---

1 Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, abdulvahapcoskun@karabuk.edu.tr, Orchid: 0000-0002-8123-9069

## **GÖRH Patofizyolojisi**

Mekanik olarak, özofagus mukozası anormal şekilde geri akan mide içeriğine maruz kaldığında GÖRH ve ilişkili komplikasyonlar gelişmektedir. Bu duruma, gastroözofageal bariyerin yetersizliği, geri akan sıvının yetersiz temizlenmesi veya geri akan sıvı içeriğindeki değişiklikler sebep olabilmektedir<sup>4</sup>. Tekrarlanan maruz kalma durumu, mukozal bütünlük ve hücrel bileşimde değişikliklere yol açmaktadır. Bu, iltihaplanma, skar dokusu ve visceral hassasiyette değişikliklere yol açabilmektedir.

Gastroözofageal bariyer, alt özofagus sfinkterinin (AÖS) intrinsik tonusu diyafram yoluyla yapılan baskı ve mide girişinin açısına bağlı oluşmaktadır. Bu bileşenlerden AÖS basıncı, diyet alımından etkilenen tek mekanizmadır ve bu nedenle bu mekanizmayı etkileyen yaşam değişiklikleri GÖR tedavisinde yer almaktadır. AÖS'in tonusu, içsel kasılmayı sürdüren nöral, hormonal ve parakrin faktörlere bağlıdır. İnervasyon, hem uyarıcı hem de inhibe edici nöronal bileşenlere sahip olan myenterik plexus tarafından sağlanır. Uyarıcı nöronlar asetilkolin ve P maddesi tarafından kontrol edilirken, inhibitör nöronlar vazoaktif intestinal peptid ve nitrik oksit kullanmaktadır. Nörohormonal uyarıcıların salınımı, oral alımdan etkilenir ve alınan gıdanın kalori yoğunluğu ve kimyasal bileşimine göre değişmektedir<sup>5</sup>.

Anatomik bariyer görevi gören AÖS'e ek olarak, yemek borusundaki mide içeriğinin geri akış süresini en aza indirmek yemek borusu mukozası hasardan korumaktadır. Bu durum, içeriği iten proksimal özofagusun istemsiz kasılması olan peristaltizm tarafından kolaylaştırılır. Kasılmaların genliği yemek borusundan gelen duyuşal geri bildirimle bağlıdır. Bu nedenle, büyük miktarda yiyecek veya viskozitesi yüksek olan yiyecekler kasılmaları yavaşlatabilir. Artan karın içi basıncı veya yemek borusu veya midede gıda tutulması da peristaltik hareketleri azaltıcı mekanizmalar olarak işlev görmektedir<sup>6</sup>.

Reflü sıvısı; mide asidi, sindirim enzimleri ve safra tuzları dahil olmak üzere çeşitli özofagus mukozal tahriş edici maddelerden oluşmaktadır. Bu sindirim bileşenlerinin salgılanması diyet alımına bağlıdır ve besin bileşimindeki değişikliklerle değişebildiği unutulmamalıdır. Sindirilmemiş gıda parçacıkları, altta yatan mukoza üzerinde değişen etkilerle yemek borusuna ek olarak reflüye neden olabilmektedir<sup>7</sup>.

## **Diyet ve GÖRH**

GÖRH için diyet tedavileri genellikle düzenlenir, ancak spesifik yararları destekleyen veriler değişkendir. Daha önceki diyet çalışmaları, GÖRH patofizyolojisi ve semptomları üzerindeki etkileri açısından yiyecek veya

içecek türlerinin analizine odaklanmışken günümüzde, hastalar için daha pratik bir yaklaşım olabilecek makro besin kompozisyonu ve yeme davranışını içeren diyet kalıpları değerlendirilmiştir<sup>7</sup>.

Batı dünyasında artan prevalans ile birlikte GÖRH'nın reflü semptomlarının gelişiminde potansiyel bir neden veya alevlendirici faktör olarak gıda ve beslenme alışkanlıklarının incelenmesini teşvik etmiştir. Anekdot niteliğindeki kanıtlar, belirli yiyeceklerle (yağlar, vejetaryen olmayan beslenme, kızarmış yiyecekler ve içecekler) reflü semptomlarıyla ilişkiler gösterse de, bu alandaki nesnel kanıta dayalı veriler belirsizliğini korumaktadır. Son kanıtlar, yaşam tarzının hastalık gelişiminde de artan önemine işaret etmektedir.

Turunçgil ve domates gibi diğer asidik yiyeceklerin reflü semptomlarını tetiklediği düşünülmektedir. Asidik gıdaların yutulmasının fizyolojik dinamiklerini değerlendiren bir çalışmada, asidik sıvıların içilmesinin daha uzun sürdüğünü, daha fazla sayıda yutmayı gerektirdiğini, daha yavaş yutma süresine sahip olduğunu ve nötr bir içerik ile karşılaştırıldığında her yutkunmada daha küçük bir hacim içerdiğini kaydetmiştir<sup>8</sup>. Bu durum, bazı hastalarda meyve, meyve suları, kahve ve gazlı içecekler gibi asidik gıdaların alınmasıyla reflü semptomlarının kötüleşmesi için olası bir mekanizmayı düşündürmektedir. Farklı gıdaların hastalarda farklı semptomlar üzerindeki etkisi, hastaların diyetlerini kendi kendilerine değiştirmelerine ve reflü semptomlarını şiddetlendiren gıda tüketimini azaltmasına neden olmaktadır. GÖRH'li hastaların diyet kılavuzlarına bağlılığını değerlendiren toplum temelli kesitsel bir çalışmada; hastaların bazı yiyeceklerden (likör ve turunçgiller) kaçındığını, ancak geleneksel olarak kötüleşen GÖRH semptomlarına atfedilen tüm yiyeceklerden kaçınmadığı görülmüştür<sup>9</sup>.

Vejetaryen olmayan gıdaların tüketilmesinin GÖRH semptomlarını kötüleştirdiği kaydedilmiştir, yağlı gıdalardan oluşan bir diyet, bağımsız olarak eroziv olmayan reflü hastalığının gelişimi için bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir<sup>10</sup>. Yağ oranı yüksek diyetler Barrett's özofagusunun gelişimi için bir risk faktörü olabilirken, meyve ve sebzelerden zengin diyetler koruyucu bir etkiye sahiptir. Konserve gıda ve alkol kullanımı, çok değişkenli analiz kullanılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsi ile ilişkilendirilmiştir. Konserve gıdalardan kaynaklanan hastalık belirtileri, gıda katkı maddeleri, gıda pH'ı ve kalay malzemesi gibi bireysel bileşenlerden kaynaklanabilir. Yüksek yağlı yemekler, aynı kalori değerine sahip yüksek proteinli bir öğüne kıyasla alt özofagus sfinkter basıncını (AÖSB) azaltabilir. Daha yüksek yağ yemek içeriği, aynı zamanda, düşük yağlı bir yemek ile karşılaştırıldığında, hastalarda artan asit maruz kalma süresi ile korele olduğu tespit edilmiştir.

Aynı zamanda, diğer randomize çalışmaların, öğünlerdeki yağ içeriğine bağlı olarak AÖSB, geçici AÖS gevşemeleri, reflü epizodlarının sayısı veya asitlere özofagus maruziyetindeki farklılıkları tekrarlamadığından bahsetmekte fayda vardır<sup>8</sup>.

Çikolata da genellikle reflü semptomlarının kötüleşmesinde rol oynamaktadır. Çikolata alımının AÖSB'ni azalttığı ve asit maruziyet süresini artırdığı gösterilmiş olsa da, çikolatadan kaçınmanın yararını değerlendiren hiçbir çalışma yoktur<sup>11</sup>.

Özellikle diğer komorbid durumları olan hastalarda GÖRH semptomlarını iyileştirmek için çeşitli diyet planları araştırılmıştır. Örneğin, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda, glütensiz bir diyete başlandıktan sonra reflü semptomlarında bir iyileşme kaydedilmiştir<sup>12</sup>. Akdeniz diyeti, yüksek miktarda sebze, baklagiller, meyve, kepekli tahıllar, balık ve zeytinyağı, orta düzeyde alkol ve süt ürünleri ve düşük miktarlarda kırmızı veya işlenmiş et ile karakterizedir. Bu diyetin kardiyovasküler hastalık, kanser ve diyabetteki yararı, ileriye dönük çalışmalar da dahil olmak üzere kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir<sup>13</sup>. Mone ve arkadaşlarının yaptığı, 817 katılımcıyı içeren kesitsel bir çalışmada Akdeniz diyetinin GÖRH riskini azalttığını bulmuşlardır<sup>14</sup>. Japonya'da yapılan bir çalışmada, yüksek lifli meyve olan Japon kayısının günlük tüketiminin, GÖRH hastalarında asit tipi semptomları etkilemeden özofagus dismotilite semptomlarının azalması (geğirme, erken doyma, şişkinlik ve ağrılık) ile ilişkili olduğunu bulmuştur<sup>15</sup>.

### İçecekler

İçecek seçimi ve sıklığının GÖRH semptomlarını da etkilediği görülmüştür. Alkol alımı, AÖS basıncını düşürerek, gastrin uyarımı yoluyla asit salgısını artırarak, özofagus motilitesini azaltarak ve mide boşalmasını bozarak GÖRH semptomlarını şiddetlendirir. Randomize ve kesitsel çalışmalar, alkol kullanıcılarında semptomatik reflü prevalansının arttığını göstermiştir<sup>11</sup>. Alkollü içecekler gibi genellikle karbonatlı ve asitli olan alkolsüz içeceklerin, özofagus içi pH'da kısa süreli düşüşe ve AÖS bazal basıncında geçici bir düşüşe neden olduğu, mide asit salgısını artırdığı ve mide şişkinliğine neden olduğu gösterilmiştir<sup>16</sup>.

Yaygın uygulama, artan hastalık aktivitesini kahve gibi içeceklerle ilişkilendirmiş olsa da, yakın tarihli bir meta-analiz, kahve alımı ile GÖRH semptomları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını kaydetmiştir. Araştırmacılar, kahve alımı miktarına veya maruz kalma değerlendirmesine bağlı olarak semptomların varlığı ile şiddeti arasında bir ilişki bulamamışlardır<sup>17</sup>. Bununla birlikte, GÖRH'li hastalarda diyet kılavuzlarına uyumu karşılaştıran 2014

tarihli bir kesitsel kohort çalışması, orta ila şiddetli reflüsü olan hastaların asemptomatik kontrollere kıyasla günde bir veya daha fazla fincan çay tüketme olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur<sup>9</sup>.

### **Yeme Alışkanlıkları**

Diyetle birlikte, GÖRH semptomlarının önemli bir yaşam tarzı bileşeni, yemeklerin uyku ile ilişkisidir. Murase ve arkadaşları, uyku süresinin azalmasının olumsuz beslenme alışkanlıkları ve artan GÖRH semptomları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, hem GÖRH hem de yatmadan önceki 2 saat içinde akşam yemeği ve akşam yemeğinden sonra atıştırma gibi kötü beslenme davranışlarının, bağımsız olarak kısa uyku süresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir<sup>18</sup>.

Hastaları yemekten sonra sırtüstü yatarken yatağın başını kaldırmaya teşvik etmenin, düz bir pozisyona kıyasla özofagus asidi maruziyet süresini azalttığı gösterilmiştir. Hastalar düz yatarken oluşabilecek asit mide içeriğinin geri akışını azaltmak için hastalara yatak başının yükseltilmesi önerilmiştir. Düz bir pozisyonda uyuyan hastalarla karşılaştırıldığında, 28 cm'lik bloklarla yatak başı yüksekliği daha hızlı asit temizleme, daha az reflü epizodu ve daha kısa reflü atakları ile ilişkilendirilmiştir<sup>11</sup>. Bu durumun tersine, sağ lateral dekübit pozisyonunda uyumak, muhtemelen bu pozisyonda asit cebi özofago-gastrik bileşkeye daha yakın olduğu için artan reflü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Uygun uyku pozisyonu özellikle akşam geç saatlerde veya gece GÖRH'si olan hastalarda faydalı olabilmektedir. Ayrıca, obstrüktif uyku apnesi semptomları olan hastalarda, muhtemelen kötüleşen GÖRH'nin aracılık ettiği Barrett's özofagusu gelişme riski daha yüksektir<sup>19</sup>.

### **Spor, Hareketlilik ve Obezite**

GÖRH'nin artan küresel prevalansının, obezite salgınındaki paralel bir artışla ilişkili olduğu dikkat çekmektedir. Şu anda, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerin üçte birinden fazlası obezdir<sup>20</sup>. Objektif verilerden ziyade varsayılan patofizyolojiye dayalı olarak kilo kaybı uzun süredir GÖRH yönetiminde konservatif bir yöntem olarak önerilmiştir. Obezite hastalarında artmış karın basıncının gelişmesi gastroözofageal bileşkenin bozulmasına ve hiatal herniye yol açmaktadır. Ayrıca, obezite özofagus motilitesini etkileyebilir ve kilo kaybı özofagus asit maruziyetinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Son literatürde yapılan çalışmalarda, yüksek BMI'li hastaların pH testi ile daha fazla asit reflüsüne, daha şiddetli ve daha sık reflü semptomlarına ve eroziv özofajitin endoskopik bulgularına sahip olduğunu göstermektedir<sup>21</sup>.



De Bortoli ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, %10 kilo kaybının başarılmasının, mide ekşimesi, kalp dışı göğüs ağrısı ve geğirme gibi reflü semptomlarında önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Düşük kalorili diyet ve aerobik egzersizin eklenmesiyle beden kitle indeksinde 5 puanlık bir azalma gösteren kilo verme durumu, PPI tedavisinin dozunu daha sık azaltabildiği veya bu ilaçları kullanmayı bıraktığı tespit edilmiştir<sup>22</sup>. Endoskopik hastalığı olan veya olmayan semptomları olan tüm hastalar için kilo kaybı gibi invaziv olmayan bir yaklaşım teşvik edilmelidir. Düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı ve düşük kalorili bir diyetle en iyi şekilde elde edilebilir. Sağlıksız beslenmenin hem GÖRH hem de obezite için ortak bir risk faktörü olduğunu belirtmek de mantıklıdır.

### **Tütün ve Madde Kullanımı**

Tütün kullanımı, reflü semptomlarının alevlenmesinde rol oynar ve kullanımın kesilmesi, reflü semptomlarının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. 29 610 katılımcıdan oluşan geniş bir prospektif popülasyona dayalı kohort çalışması, günlük tütün kullanımına devam eden hastalara kıyasla tıbbi tedavi gören ve kilo veren bireylerde şiddetli reflü semptomlarının azaldığını göstermiştir<sup>23</sup>. Önceki literatür ayrıca sigara içme süresinin özofagus dismotilitesi ve boşalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sigara içmeyenlerde nargile içimi ve afyon kullanımı gibi diğer maddelerin kullanımı da GÖRH semptomları ile pozitif korelasyona sahip olabilir<sup>24</sup>.

### **Sonuç**

Bütün kronik hastalıklar gibi GÖRH'nin de biyolojik hem de çevresel faktörlerle beraber geliştiği unutulmamalıdır. Çevresel faktörlerin bu kadar rol oynadığı bir hastalıkta tedavinin sadece terapotik ajanlarla değil bu çevresel nedenlerin minimize edilmesi ile sağlanacağı aşikardır. Bu strateji hem hastaların daha uzun süre stabil kalmalarını hem de ilaç bağımlılıklarını azaltarak kişilerin olası ilaç yan etkilerinden korunmalarını sağlayacaktır.

## Kaynakça

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. Aug 2006;101(8):1900-20; quiz 1943. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
2. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. Mar 2018;67(3):430-440. doi:10.1136/gutjnl-2016-313589
3. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol*. Sep 2006;101(9):2128-38. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00723.x
4. De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. Oct 2006;26(5):241-6.
5. Lentle RG. Deconstructing the physical processes of digestion: reductionist approaches may provide greater understanding. *Food Funct*. Aug 15 2018;9(8):4069-4084. doi:10.1039/c8fo00722e
6. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons - from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging*. 2016;11:189-208. doi:10.2147/CIA.S97481
7. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J Thorac Dis*. Aug 2019;11(Suppl 12):S1594-S1601. doi:10.21037/jtd.2019.06.42
8. Gomes DC, Dantas RO. Acidic and neutral liquid ingestion in patients with gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol*. Jul-Sep 2014;51(3):217-20. doi:10.1590/s0004-28032014000300010
9. Kubo A, Block G, Quesenberry CP, Jr., Buffler P, Corley DA. Dietary guideline adherence for gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol*. Aug 14 2014;14:144. doi:10.1186/1471-230X-14-144
10. Heidarzadeh-Esfahani N, Soleimani D, Hajjahmadi S, Moradi S, Heidarzadeh N, Nachvak SM. Dietary Intake in Relation to the Risk of Reflux Disease: A Systematic Review. *Prev Nutr Food Sci*. Dec 31 2021;26(4):367-379. doi:10.3746/pnf.2021.26.4.367
11. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. May 8 2006;166(9):965-71. doi:10.1001/archinte.166.9.965

12. Nachman F, Vazquez H, Gonzalez A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Mar 2011;9(3):214-9. doi:10.1016/j.cgh.2010.06.017
13. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al. Adherence to the traditional Mediterranean diet and mortality in subjects with diabetes. Prospective results from the MOLI-SANI study. *Eur J Prev Cardiol*. Mar 2016;23(4):400-7. doi:10.1177/2047487315569409
14. Mone I, Kraja B, Bregu A, et al. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in a South Eastern European population. *Dis Esophagus*. Oct 2016;29(7):794-800. doi:10.1111/dote.12384
15. Maekita T, Kato J, Enomoto S, et al. Japanese apricot improves symptoms of gastrointestinal dysmotility associated with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. Jul 14 2015;21(26):8170-7. doi:10.3748/wjg.v21.i26.8170
16. Seremet N, Karaagaoglu N, Kaner G, Tel K. Gastroesophageal Reflux Symptoms and Nutritional Preferences. *Studies on Ethno-Medicine*. 2015/12/01 2015;9(3):305-318. doi:10.1080/09735070.2015.11905448
17. Kim J, Oh SW, Myung SK, et al. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dis Esophagus*. May-Jun 2014;27(4):311-7. doi:10.1111/dote.12099
18. Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, et al. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study. *Sleep*. Nov 1 2014;37(11):1809-15. doi:10.5665/sleep.4176
19. Lindam A, Kendall BJ, Thrift AP, et al. Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case-Control Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129836. doi:10.1371/journal.pone.0129836
20. Czwornog JL, Austin GL. Association of Proton Pump Inhibitor (PPI) Use with Energy Intake, Physical Activity, and Weight Gain. *Nutrients*. Oct 19 2015;7(10):8592-601. doi:10.3390/nu7105416
21. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Feb 2016;14(2):175-82 e1-3. doi:10.1016/j.cgh.2015.04.176
22. de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, et al. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. *Dis Esophagus*. Feb-Mar 2016;29(2):197-204. doi:10.1111/dote.12319

23. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol*. Mar 2013;108(3):376-82. doi:10.1038/ajg.2012.466
24. Islami F, Nasser-Moghaddam S, Pourshams A, et al. Determinants of gastroesophageal reflux disease, including hookah smoking and opium use- a cross-sectional analysis of 50,000 individuals. *PLoS One*. 2014;9(2):e89256. doi:10.1371/journal.pone.0089256



## Gastroözofageal Reflüde Beslenme ile İlgili Risk Faktörleri

Hacer Alataş<sup>1</sup>

### Giriş

Mide içeriğinin özofagusa geri geçmesi gastroözofageal reflü (GÖR) olarak tanımlanmaktadır. Üst gastrointestinal sistemin en yaygın hastalıklarından biri olan gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise mide içeriğinin özofagusa doğru reflüsü nedeniyle gelişen, sıkıntı verici yakınma ve/veya komplikasyonların görüldüğü klinik durumdur. Klinik pratikte eroziv olmayan reflü hastalığı (NERD) ve eroziv reflü hastalığı (ERD) arasında bir ayrım bulunmaktadır. Özofagusta mukozal hasar olmaksızın haftada 2 gün veya daha fazla reflü semptomları olan GÖRH; eroziv olmayan reflü hastalığı olarak adlandırılmaktadır. NERD daha yaygındır ve GÖRH hastalarının %70'ini etkileyebilmektedir (1, 2). Hastalık tedavi edilmezse özofagus darlığı, gastrointestinal kanama, prekanseröz durumlar (Barett Özofagus) ve özofagus adenokarsinomu gibi komplikasyonlara yol açabilir. Reflü sağlıklı bireylerde de görülebilir, buna fizyolojik reflü denir. Fizyolojik reflü kısa süreli, semptoma yol açmayan, gece görülmeyen ve özofagusta hasara neden olmayan reflüdür (3). Hastalığın en karakteristik semptomu, haftada en az bir kez ortaya çıkan mide ekşimesidir. Bununla birlikte yemek borusu dışı semptomlar arasında kalp hastalığı ile ilgili olmayan göğüs ağrısı, esas olarak geceleri görülen paroksizmal öksürük, boğaz ağrısı, dış eti iltihabı veya dış minesinde hasar bulunmaktadır (4).

1 Dr. Dyt., Malatya Turgut Özal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, Malatya, Türkiye, ORCID ID: 0000-0002-6441-0362, e mail: haca\_alatas@hotmail.com,

Küresel veriler, dünya nüfusunun en az %14'ünün haftalık olarak reflü semptomları yaşadığını belirtmektedir (5, 6). Hastalığın belirtileri Kuzey ve Güney Amerika'da yaklaşık beş kişiden birinde ve Avustralya'da yedi kişiden birinde görülmektedir. En düşük hasta yüzdesi Asya ülkeleri (<%10) arasında kaydedilmiştir. Avrupa'da GÖRH, bölgeye bağlı olarak nüfusun %15-21'ini etkilemektedir (5). Ülkemizde GÖRH sıklığı batı toplumları ile aynı oranlarda görülmektedir (7).

GÖRH patogeneğinde, bozulmuş alt özofageal sfinkter (LES) dinlenme tonu, geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleri (TLESR'ler), bozulmuş özofageal asit klirensi ve gecikmiş gastrik boşalma gibi motor anormallikleri dahil olmak üzere birçok mekanizma yer almaktadır (8).

Birçok faktör hastalığın gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bunlar arasında yaş, cinsiyet ve genetik faktörler gibi değiştirilemeyen risk faktörleri ve yaşam tarzı, diyet bileşenleri, beslenme alışkanlıkları, aşırı vücut ağırlığı gibi değiştirilebilir risk faktörleri bulunmaktadır(9). Yaşam tarzı risk faktörleri arasında aşırı vücut ağırlığı, özellikle obezite, orta/yüksek alkol tüketimi, sigara içme, yemek sonrası şiddetli fiziksel aktivite ile düzenli fiziksel aktivite eksikliği yer almaktadır. Pek çok çalışma, yağlı, kızartılmış, ekşi, baharatlı yiyecekler, portakal ve greyluft suyu, domates ve domates konserveleri, çikolata, kahve, çay, gazlı içecekler ve alkolün GÖRH semptomlarını tetikleyici olduğunu göstermektedir (6, 10-15). Düzensiz yemek yeme, aşırı miktarda yemek yeme, yatmadan hemen önce yemek yeme gibi beslenme alışkanlıkları GÖRH semptomları ile ilişkili bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin değiştirilmesi hastalık semptomlarının azalması ve önlenmesi için önemlidir.

### **Diyetle İlgili Risk Faktörleri**

GÖRH'nin birçok semptomu sıklıkla yemeklerden sonra ortaya çıkmaktadır, bu da diyet bileşiminin hastalığın semptomlarını artırmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir (16). Ancak, çalışmanın sonuçlarının genellikle tutarsız olduğu belirtilmelidir.

Birçok çalışma GÖRH semptomlarını tetikleyici olarak; yağlı, kızartılmış, ekşi, baharatlı yiyecek veya ürünler, portakal ve greyluft suyu, domates ve domates konserveleri, çikolata, kahve-çay, gazlı içecekler, alkolü göstermektedir (6, 10-15).

GÖRH semptomlarının indüklenmesinde (10, 15) yüksek yağlı öğünler gece mide ekşimesinin güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yağlı yiyecekler LES basıncını düşürür, TLESR'leri artırır ve gastrik boşalmayı geciktirir (17). Yağlı yemeklerin LES basıncını, protein içeren yemeklerden

önemli ölçüde daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (18). Shapiro ve ark. diyet yağıyla alınan daha yüksek bir enerji yüzdesinin yanı sıra doymuş yağ asitleri ve kolesterol tüketiminin artmasının, daha yüksek reflü atakları riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir (15). Yüksek yağlı beslenme enerji dengesini bozmakta, vücut ağırlığında artışa ve obezite gelişimine neden olmaktadır (19). Obezite GÖRH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Portakal-greyfurt suyu, domates suyu, domates ürünleri ve çiğ domates tüketiminin asidik pH'nın yemek borusu mukozası üzerindeki tahriş edici etkisi nedeniyle mide yanmasını şiddetlendirme üzerindeki etkisi bulunmaktadır (20-22).

Birçok GÖR hastası, acı biber de dahil olmak üzere baharatlı yiyecekler yedikten sonra mide ekşimesinin varlığını veya kötüleştiğini bildirir. Acı biber tüketimi ile ilişkili semptomların bir kısmının yemek borusu mukozasındaki sinir uçlarının acı biberlerde bulunan kapsaisin tarafından uyarılmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (23, 24). Çikolata tüketildikten sonra artan mide ekşimesi ile LES basıncında azalma gösterilmiştir (22). Bununla birlikte, birkaç gözlemsel çalışma, GÖRH semptomlarının tetikleyicisi olarak çikolata tüketimi arasındaki ilişkiyi doğrulamamıştır (25, 26).

GÖRH olan kişiler kahve tüketiminden sonra ve bazıları da çay tüketiminden sonra mide ekşimesi oluştuğunu bildirmektedir (22, 24, 27-29). Nirwan ve ark.'nın çalışmasında, orta veya yüksek kahve-çay tüketimi olan bireylerde, düşük veya hiç kahve-çay tüketimi olmayanlara göre daha yüksek GÖRH prevalansı bildirmiştir (OR 1.47, %95 CI 1.36–1.59) (6). Aynı zamanda, birçok çalışma kahve veya çay tüketimi ile GÖRH semptomlarının ortaya çıkışı arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (12-14, 25, 29-31). Kahve-çay tüketimi sıklıkla yemekle birlikte veya yemekten sonra tüketildiği için GÖRH semptomlarının ortaya çıkışı ile arasındaki ilişki hakkında doğru sonuçlara ulaşamamaktadır.

GÖRH olan kişilerin önemli bir yüzdesi gazlı içeceklerin tüketiminden sonra mide ekşimesi, kusma meydana geldiğini bildirmektedir (22, 32). Çeşitli çalışmalar, gazlı içeceklerin LES basıncını düşürerek ve TLESR'leri artırarak semptomların ortaya çıkmasını büyük olasılıkla etkilediğini göstermiştir. Nirwan ve ark. tarafından yapılan meta-analizde orta veya yüksek miktarda karbonatlı içecek tüketen bireylerde düşük veya hiç tüketmeyenlere göre daha yüksek GÖRH prevalansı olduğu gösterilmiştir (OR 1,29, %95 CI 1,14–1,46; p = 0,0001)(6).



Tablo 1. GÖRH ve Diyet Arasındaki İlişki

Diyet hedefi	GÖRH semptomlarının mekanizması
Spesifik yiyecek ve içecekler	
Asitli yiyecek ve içecekler	Doğrudan yemek borusu mukozal tahrişi
Karbonasyon	Artan gastrik distansiyon/TLESR
Kahve	LES basıncında azalma
Alkol	LES basıncının /mide motilitesinin azalması
Çikolata	LES basıncında azalma
Nane	LES basıncında azalma
Baharatlı yiyecekler	Doğrudan yemek borusu mukozası
Makrobesinler	
Yağ	LES basıncı /mide motilitesinin azalması
Karbonhidrat	LES basıncı azalması
Yeme davranışları	
Gece geç saatlerde yemek	Gastrik asit üretiminde artış
Geniş öğün	Artan gastrik distansiyon/TLESR
Kalori açısından yoğun yemek	Artan gastrik distansiyon/TLESR

*GÖRH: gastroözofageal reflü hastalığı; LES: alt yemek borusu sfinkteri; TLESR: geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleri*

### Yeme Davranışları ile İlgili Risk Faktörleri

Araştırmalara göre hızlı, düzensiz yemek yeme, atıştırma, fazla miktarda yemek yeme, yatmadan hemen önce yemek yeme gibi yeme alışkanlıkları GÖRH semptomlarını arttırmaktadır (33-35). Sık sık kahvaltıyı atlamak, geceleri atıştırma alışkanlığı, yatmadan hemen önce akşam yemeği yemek gibi düzensiz öğün tüketimi, GÖRH'nin tipik semptomlarının ortaya çıkma olasılığını %20'ye kadar artırabilir (24, 33, 35). Sağlıklı beslenme önerilerine göre önerilen öğün sayısı günde 4-5 öğündür (9). Jarosz ve Taraszewska tarafından yapılan çalışmada, tek değişkenli lojistik regresyon analizinde günde 1-2 öğün yemek yemenin GÖRH için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (OR 3.50, %95 GA: 1.75- 6.98; p <0.001)(11).

Pehl ve ark. (36) yemek hacminin, mide içi basıncı artırarak reflü ataklarını etkilediği bulunmuştur. Yoğun yemek tüketimi midenin

gerilmesine katkıda bulunur ve sonuç olarak alt özofagus sfinkterinde geçici gevşemelere bağlı olarak reflüye neden olmaktadır Yatmadan kısa bir süre önce veya hemen önce özellikle yağ oranı yüksek yemek yemek reflü semptomları için olası bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (33-35, 37-39). Son öğünü yatmadan en az 2-3 saat önce yeme önerisi, özellikle gece mide ekşimesi sorunu olan hastalarda olumlu sonuçlar vermektedir (37). Fujiwara ve ark. yemekten sonraki 3 saat içinde yatağa giren hastaların, son yemeklerini yatmadan en az 4 saat önce tüketenlere göre mide ekşimesi geliştirme olasılığının 7 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (34). Son öğün ile yatma vakti arasındaki süreyi artırmanın mide ekşimesi riskini azalttığı gösterilmiştir. Akşam yemeği ile yatma zamanı arasındaki kısa süre muhtemelen midede daha fazla yiyecek kalmasıyla ilişkilidir, bu da sırtüstü pozisyonda LES basıncının artmasına, işlevinin bozulmasına ve sonuç olarak reflüye neden olmaktadır (33).

Hızlı gıda alımı ile reflü semptomlarının ortaya çıkışı arasındaki ilişki net değildir(24, 33, 35, 39). Wildi ve ark. sağlıklı gönüllüler tarafından 5 dakikada standart bir yemek yemenin, aynı yemeği 30 dakikada yemeye kıyasla, yemekten sonraki ilk saatte istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla sayıda reflü atağı oluşturduğunu göstermiştir (40). Yamamichi ve ark. yetişkin Japon bireyler ile yürüttükleri çalışmada GÖRH semptomları ile hızlı yeme alışkanlığı, yatmadan birkaç saat önce akşam yemeği yeme, gece yarısı atıştırma yeme alışkanlığı ve sık sık kahvaltı yapmadan gitme gibi beslenme alışkanlıkları arasında bariz bir ilişki göstermiştir. Bu çalışmada diyetle ilgili bu dört faktörün GÖRH üzerinde alkol tüketimi veya sigara içmekten daha önemli etkileri olduğu belirtilmiştir (35). Bahsedilen çalışmalardan bazılarının da belirttiği gibi, çalışma sonuçları çok miktarda yemek yeme veya bazı katılımcıların aşırı vücut ağırlığı gibi faktörlerin etkisiyle bozulmuş olabilir. Bu nedenle, yeme hızı ile GÖRH semptomlarının ortaya çıkışı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Reflüyü azaltmada beslenmede ve yeme davranışlarında birtakım değişiklikler yapılmalıdır. Belirli yiyeceklerden kaçınarak etkili diyet değişikliği ve yeme davranış değişiklikleri, hastalık kontrolünün iyileştirilmesi ve komplikasyonların önlenmesi için önemlidir. Yoğun ve büyük hacimli öğünlerden sakınmak, yatmadan 3-4 saat önce yemeyi sonlandırmak, sağlıklı beslenme programı sürdürmek, bireysel yakınmalara sebep olan besinlerden sakınmak gibi önerilere dikkat edilmelidir.

## Kaynakça

- Bayerdörffer E, Bigard M-A, Weiss W, Mearin F, Rodrigo L, Dominguez Muñoz JE, et al. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC gastroenterology*. 2016;16(1):1-12.
- Hershcovici T, Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD)-an update. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2010;16(1):8.
- Gözel N, Demircan F, Kiliç F, Şenates Be. Gastroözofageal reflü hastalığının diyabetes mellituslu hastalardaki sıklığı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi. *akademik gastroenteroloji dergisi*. 2015;14(2):60-3.
- Nimish V. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-20.
- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta- analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-40.
- Nirwan JS, Hasan SS, Babar Z-U-D, Conway BR, Ghori MU. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta- analysis. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-14.
- Cai N, Ji G-Z, Fan Z-N, Wu Y-F, Zhang F-M, Zhao Z-F, et al. Association between body mass index and erosive esophagitis: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(20):2545.
- Jarosz M. Choroba refluksowa przełyku.[W:] Najczęstsze choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego. Red nauk: M Palka, G Margas, M Jarosz, Wyd Lek PZWL, Warszawa. 2010:79-105.
- Taraszevska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2021;72(1).
- El-Serag H, Satia J, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut*. 2005;54(1):11-7.
- Jarosz M, Taraszevska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease—the role of diet. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2014;9(5):297-301.
- Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2004;53(12):1730-5.
- Nocon M, Labenz J, Willich S. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux—a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(1):169- 74.
- Pandeya N, Green AC, Whiteman DC, Study AC. Prevalence and determinants of frequent gastroesophageal reflux symptoms in the Australian community. *Diseases of the Esophagus*. 2012;25(7):573-83.

- Shapiro M, Green C, Bautista J, Dekel R, Risner-Adler S, Whitacre R, et al. Assessment of dietary nutrients that influence perception of intra-oesophageal acid reflux events in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(1):93-101.
- Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(14):1690.
- Nebel OT, Castell DO. Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. *Gastroenterology*. 1972;63(5):778-83.
- Nebel OT, Castell DO. Inhibition of the lower oesophageal sphincter by fat—a mechanism for fatty food intolerance. *Gut*. 1973;14(4):270-4.
- Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1311(1):42-56.
- Dibley LB, Norton C, Jones R. Don't eat tomatoes: patient's self-reported experiences of causes of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Family practice*. 2010;27(4):410-7.
- Nebel OT, Fornes ME, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *The American journal of digestive diseases*. 1976;21(11):953-6.
- Oliveria SA, Christos PJ, Talley NJ, Dannenberg AJ. Heartburn risk factors, knowledge, and prevention strategies: a population-based survey of individuals with heartburn. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(14):1592-8.
- Herrera-Lopez J, Mejía-Rivas M, Vargas-Vorackova F, Valdovinos-Díaz M. Capsaicin induction of esophageal symptoms in different phenotypes of gastroesophageal reflux disease. *Revista de Gastroenterología de México*. 2010;75(4):396-404.
- Song JH, Chung SJ, Lee JH, Kim YH, Chang DK, Son HJ, et al. Relationship between gastroesophageal reflux symptoms and dietary factors in Korea. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2011;17(1):54.
- Dore MP, Maragkoudakis E, Fraley K, Pedroni A, Tadeu V, Realdi G, et al. Diet, lifestyle and gender in gastro-esophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(8):2027-32.
- Terry P, Lagergren J, Wolk A, Nyrén O. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Nutrition and cancer*. 2000;38(2):186-91.
- Alkhatami AM, Alzahrani AA, Alzhrani MA, Alsuwat OB, Mahfouz MEM. Risk factors for gastroesophageal reflux disease in Saudi Arabia. *Gastroenterology Research*. 2017;10(5):294-300.
- Ercelep O, Caglar E, Dobrucali A. The prevalence of gastroesophageal reflux disease among hospital employees. *Diseases of the Esophagus*. 2014;27(5):403-8.
- Murao T, Sakurai K, Mihara S, Marubayashi T, Murakami Y, Sasaki Y. Lifestyle change influences on GERD in Japan: a study of participants

- in a health examination program. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(10):2857-64.
- Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke III G, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;19(1):95-105.
- Nasseri-Moghaddam S, Mofid A, Ghotbi MH, Razjouyan H, Nouraei M, Rarmard Ar, et al. Epidemiological study of gastro-oesophageal reflux disease: reflux in spouse as a risk factor. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(1):144-53.
- Smiechowska M, Cugowska M. Rola żywności i żywienia w chorobie refluksowej. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*. 2011;44(3).
- Esmailzadeh A, Keshteli A, Feizi A, Zaribaf F, Feinle-Bisset C, Adibi P. Patterns of diet-related practices and prevalence of gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2013;25(10):831-e638.
- Fujiwara Y, Machida A, Watanabe Y, Shiba M, Tominaga K, Watanabe T, et al. Association between dinner-to-bed time and gastro-esophageal reflux disease. *LWW*; 2005. p. 2633-6.
- Yamamichi N, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Mikami-Matsuda R, Shimamoto T, Konno-Shimizu M, et al. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. *BMC medicine*. 2012;10(1):1-11.
- Pehl C, Waizenhoefer A, Wendl B, Schmidt T, Schepp W, Pfeiffer A. Effect of low and high fat meals on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(5):1192-6.
- Katz PO, Gerson LB, Vela ME. Corrigendum: guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2013;108(10):1672.
- Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, Wong RK. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2007;102(10):2128-34.
- Yang SY, Lee OY, Kim HE, Chang YK, Yoon BC, Choi HS, et al. Dietary related risk factors and quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *The Korean Journal of Medicine*. 2006;70(6):627-35.
- Wildi SM, Tutuian R, Castell DO. The influence of rapid food intake on postprandial reflux: studies in healthy volunteers. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2004;99(9):1645-51.

## Gebelerde Reflü Hastalığı

Hülya Aladağ<sup>1</sup>

### GEBELİKTE ÖZOFAGUS VE MİDE

Mide kapsamının yemek borusundan yukarı doğru yer geçmesine gastroözofajiyal reflü adı verilir (GÖR). GÖR semptomlara neden olduğunda veya özofagus mukozasına zarar verdiğinde buna gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) denir. GÖRH hamilelik sırasında sık görülen bir durumdur. Genellikle gebeliğin ikinci trimesterinde başlar ve gebelik ilerledikçe şiddeti artar. Hamilelik bittikten kısa bir süre sonra azalır veya kaybolur. Retrosternal yanma gebelik yaşı, gebelik öncesi reflü varlığı ve çocuk sayısı ile doğru, anne yaşı ile ters orantılıdır (1).

Fizyolojik; üretilen tükürük yutulduğundan ve alt özofagus sfinkteri mide içeriğinin geçişini engellediğinden özofagus içeriği alkalidir. Postprandiyal fizyolojik bir fenomen olan mide asidinin mideye geri akışı, mide içeriğinin yemek borusunun 5 cm distalinden yükselmesi anlamına gelir. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), hasta rahatsızlığına ve koruyucu ve agresif faktörlerin dengesizliğine neden olur. Mide içeriğinin özofagusa geri akışının en yaygın nedenleri şunlardır: LES düşük basıncı, gevşek hiatus klemp, hiatus hernisi, zor mide boşalması, alt özofageal sfinkterin (LES) geçici gevşemesi ve özofagus.Klirens obstrüksiyonu (2).

Sternum arkasında yanma gebeliklerin %30-50'sinde görülür ancak bazı toplumlarda bu oran %80-90'a kadar çıkabilmektedir. Hamilelik ilerledikçe yanıkların sıklığı ve şiddeti artar. Erken gebelikte %22 iken, ikinci üç ayda %39'a ve üçüncü trimesterde %72'ye yükselir. Retrosternal yanma gebelik

1 Dr Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D Email: hulyaaladag2007@hotmail.com, ORCID;0000-0001-7749-3649

yaşı, gebelik öncesi reflü varlığı ve çocuk sayısı ile doğru, anne yaşı ile ters orantılıdır (1). Gebelik öncesi vücut kitle indeksi, gestasyonel kilo alımı veya etnik köken ile GÖRH arasında ilişki bulunmadı (1, 2). Gebelik sırasında GERD için predispozan mekanizmalar arasında en önemlisi alt özofageal sfinkter (LES) basıncındaki azalmadır. Bununla birlikte, mekanik faktörler de önemli bir rol oynayabilir.

### **LES basıncı (Alt özofagus sfinkter basıncı)**

Hamilelik ilerledikçe sfinkter basıncı kademeli olarak azalır ve 36. haftada en düşük seviyeye ulaşır. Doğumdan kısa bir süre sonra normale döner. Gebelik intragastrik basıncı artırır, ancak LES basıncını artırmaz ve LES tonusundaki kombine azalma GÖRH gelişimini kolaylaştırır. Gebelik ilerledikçe östrojen, östradiol ve progesteron gibi hormon seviyeleri giderek artarak LES basıncını düşürür ve reflünün şiddetini artırır (3).

### **Mekanik faktör**

Büyüyen uterusun neden olduğu artan karın içi basınç, reflü için önemli bir mekanizmadır. Hamilelik sırasında mide basıncı normalin iki katına çıkar. Doğum sırasında zirve yapar ve doğumdan sonra hızla azalır. Mide hacmi ile basıncı arasında ilişki yoktur (4).

### **Diğer faktörler**

LES basıncının düşmesine neden olan bir diğer faktör de gastrointestinal sistemdeki değişikliklerdir. Uygunsuz özofagus motilite GÖRH'de en sık görülen anormalliktir. Gebe kadınlarda özofagus peristaltizmi yavaşlar ve amplitüdü azalır. Bu peristaltik değişiklikler asit klirensini azaltır ve hastalarda reflü problemlerini şiddetlendirir. Gebeliğin mide asiditesi, safra reflüsü ve özofagus mukozasındaki sitoprotektif faktörler üzerine etkisi bilinmemektedir (5, 6).

Gebelikte bebek büyüdükçe karın içi basıncı artar ve LES basıncı düşer. Çalışmalar gebelikte gastroözofageal bileşkedeki basıncın gebeliğin erken döneminden başlayarak azaldığını göstermiştir, ancak bu basınç gebeliğin erken döneminde değişmeden kalır ve hormonal ve fizyolojik uyarılara bağlı olarak gebelik ilerledikçe değişir (1-3).

Takip gözlemlerinin gastrik asit sekresyonunu değiştirip değiştirmediği açık değildir. Mide boşalması gebelikten etkilenmez. Gebelerde doğum sırasında opioid ve sakinleştirici kullanımı mide boşalmasını uzatır. Hamile kadınlar doğum sırasında aspirasyon riski altındadır. Aspirasyon riskini artıran nedenler; gevşemiş LES, reflü, hiperasidite, uterus büyümesine

bağlı anatomik yaralanma, sırtüstü pozisyon, doğum sırasında anestezi ve analjezik kullanımınıdır. Gebe kadınlarda kolon ve ince barsak motilitesi değişmiş ve geçiş süresi uzamıştır. Diyabetli gebelerde gastroparezi buna katkıda bulunur (3-5). Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH): Gebelerin %40-90'ında GÖRH bulunur (2). Hamileliğin doğal seyri sırasında mide içeriğinin özofagusu geri akışını önleyen normal fizyolojik bariyerlerdeki değişiklikler bu yüksek insidansı açıklamaktadır. Bor ve arkadaşlarının yaptığı Çalışmalar, reflü insidansının 1. trimesterden 3. trimestere kadar arttığını ve doğumdan sonra düzeldiğini göstermiştir.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde gebelik hormonlarına bağlı olarak alt yemek borusu sfinkter basıncı azalır, anne ağırlığı artar, progesteron artar, mide boşalması ve ince barsak geçişi gecikir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde uterus genişler ve karın içi basıncını artırır, bu da hamile kadınların ağırlığını ve GÖRH insidansını artırır (6). Önceki gebeliklerinde reflü özofajit geçiren kadınlarda sonraki gebeliklerde reflü insidansı artmaktadır. Gebelikte reflü hastalığı için risk faktörleri; gebelik öncesi reflü belirtilerinin varlığı, çoğul gebelikler, gebelik yaşıdır (7, 8). Sağlıklı kişilerde özofajit, yemek borusu ülseri, yemek borusu darlıkları, reflüden kanama gibi komplikasyonlar gebelerde de görülmektedir.

### **Klinik Bulgular**

GÖRH'nin gebelikte gözlemlenen klinik özellikleri, gebelikte gözlenenlerden farklı değildir. Göğüs kemiğinin arkasında yanma hissi ana semptomdur ve hamilelik ilerledikçe kötüleşir. GÖRH'nin ekstraözofageal bulguları seste kalınlaşma, kronik öksürük, kronik larenjit, astım ve özofajit, kanama ve darlıklar gibi komplikasyonları içerir.

### **Tanı**

Hamilelik sırasında GÖRH tanısı öncelikle semptomlara dayanır. Klasik retrosternal yanıklar GÖRH tanısında %90 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (6). Normal erişkinlerde kullanılan baryumlu röntgenler gibi radyolojik yöntemlerden kaçınılmalıdır. Özofagus manometreleri ve pH metreler gebelerde güvenle kullanılabilir ancak nadiren ihtiyaç duyulur. Üst gastrointestinal endoskopi reflü semptomlarını ve komplikasyonlarını değerlendirmek için tercih edilen yöntemdir. Dikkatli yapılırsa anne veya fetus için hiçbir riski yoktur.



## GEBELİKTE REFLÜ TEDAVİSİ

Hamilelik ve reflü hastalığı ile ilgili önemli bir sorun, onları tedavi etmek için mevcut ilaçların potansiyel teratojenik etkileri nedeniyle hamilelik sırasında kullanılamamasıdır. Semptomlar hafifse, diyet ve yaşam tarzında küçük değişiklikler yeterli olabilir. Bu bir ihtiyati tedbirdir; B. Gece geç saatlerde veya yatmadan önce yemek yemekten kaçının, yatağın başını 10-15 cm yükseltin, sternal yanıklara neden olduğu bilinen yiyecek ve ilaçlardan kaçın. Alkol ve tütün gibi fetüs için zaten zararlı olan alışkanlıklardan vazgeçerek reflü semptomlarını azaltabilirsiniz.

Reflü tedavisinde kullanılacak ilaçlar; antasitler, sukralfat, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, prokinetikler, proton pompası inhibitörleri (PPI'ler). Bu ilaçlar, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından A, B, C, D ve hamilelik sırasında risksizden en yüksek riske kadar beş grupta sınıflandırılır.

Gebe kadınlarda gastroözofageal reflü, gebe olmayan kadınlara göre daha ciddi olabilir ve araştırmalar bulantı ve kusmanın daha ciddi olduğunu göstermektedir. Bunlara eşlik eden mide bulantısı ve kusma Yaklaşım, hem annenin hem de çocuğun sağlığını dikkate almak ve aşağıdaki gibi yaşam tarzı ve diyet değişikliklerini dikkate almaktır: Asitli içecekleri bırakmak ve ilaçlarınızı değiştirmek ilk önerilerdir. (5,7,8). Sık yemek yemek, yemekle birlikte su içmemek, yatmadan 3 saat önce aç kalmak, yatak başını 15-20 cm yükseltmek, sol tarafa yatmak, sakız çiğnemek gebelerin yaşam tarzı alışkanlıklarındaki değişiklikler arasında yer almaktadır. Sigarayı bırakmak ve yürümelidir.

Diyet değişiklikleri, yağlı ve baharatlı yiyeceklerden kaçınmayı, çikolata veya nane tüketmemeyi, kafeinli veya gazlı içecekler içmemeyi, alkolden kaçınmayı ve meyve ve domates sularından kaçınmayı içerebilir. Bu, tetikleyici yiyecekleri önceden tahmin etmek için bir günlük tutmayı içerir. Daha sonra antasitler ve/veya alginatlar, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri (H<sub>2</sub>RA), yeterli olmazsa proton pompası inhibitörleri (PPI) kademeli olarak kullanılmalıdır.

## ANTİASİDLER

Sistemik etkili antasitler yerine önce sistemik etkisinin olmadığına inanılan antasitler kullanılmalıdır. Hızlı etki eden ve kısa vadede reflü semptomlarını iyileştiren ilaçlar öncelikle kullanılmalıdır. Bir dizi retrospektif vaka kontrol çalışması, uygun dozlarda sodyum bikarbonat, magnezyum trisiklik ve kalsiyum karbonat içeren antasitlerin doğum kusurlarına neden olmadığını göstermiştir (7). 20 yıl önce (2003) yapılan bir Avrupa konsensüs toplantısında kalsiyum bazlı antasitlerin hipertansiyon ve preeklamps riskini azalttığı bildirildi. Magnezyum sülfatın eklampsi

riskini azalttığı gösterilmiştir. Türk Reflü Uzlaşma Konferansı, antasitlerin kullanımının güvenli olduğunu ve hamile kadınlar tarafından kullanılmasının güvenli olduğunu önermektedir (8,9). Çalışmalar, sodyum bikarbonat dahil antasitlerin anne kanındaki sodyum miktarını yükseltmediğini ve herhangi bir yan etkiye neden olmadığını, ancak hem annede hem de fetüste metabolik alkaloz ve sıvı yüklenmesine neden olabileceğini göstermiştir.(10). sistemik dolaşıma girmeden emilemeyen güçlü bir bariyerdir. Özellikle yemeklerden sonra oluşan asit ceplerini kapatan eroziv olmayan reflü için kendi başına çok etkili olduğu gösterilmiştir (11). Güney Afrika ve Birleşik Krallık'ta yapılan çok merkezli ileriye dönük bir çalışma, hamilelik sırasında en az 4 hafta aljinat alan hastaların yenidoğanlarını incelemiş ve genel popülasyonla karşılaştırdığında fetal ilişkili neonatal mortalite ve morbidite açısından hiçbir fark bulamamıştır. .

### **METOKLOPRAMİD**

Prokinetikler, dopamin 2 reseptör antagonistleridir. Mide bulantısı ve kusma şikayeti olan hamilelerde yaygın olarak kullanılır, ayrıca LES basıncını artırarak reflüyü etkiler. Ayrıca özofageal klirensi ve gastrik boşalmayı artırarak GERD tedavisinde de yer almıştır. Metoklopramid plasentayı geçer ve fetal kan düzeyleri anne kan düzeylerinin %60-70'ine ulaşabilir. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir. Ayrıca, önceki insan çalışmalarında hiçbir toksisite veya konjenital malformasyon bildirilmemiştir. Büyük kohort çalışmaları, hamilelik sırasında metoklopramide maruz kalmanın, hamileliğin erken döneminde bile konjenital malformasyonlar, düşük doğum ağırlığı veya erken doğum riski sağlamadığını bulmuştur (11,12).

### **SUKRALFAT**

Bir İtalyan güvenlik çalışması, günde 3 x 1 g sukralfatın hiçbir yan etkiye neden olmadığını buldu (13). Sükralfat, gastrointestinal sistemden zayıf bir şekilde emilir ve hamilelik sırasında kullanım için güvenli kabul edilir. Topikal bir mukus koruyucu görevi görür. Pepsin etkisini etkisiz hale getirir ve ülser oluşumunu engeller. Teratojenik etki gözlenmemiştir (13).

### **HİSTAMİN 2 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (H2RA)**

Bildiğimiz gibi reflü tedavisinde ilk adımlar yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet olup, bu tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda antasitler ve H2RA kullanılmaktadır. Tüm H2RA'lar FDA Kategori B'dir. Simetidin ve ranitidin, yıllar içinde dünya çapında giderek daha fazla test edilen ilaçlardır. Özellikle ranitidin için birçok güvenlik çalışması mevcuttur

(14). Hayvan çalışmalarında, simetidin antiadrogenik etkileri vardır ve testislerde, prostatta ve seminal veziküllerde hacim azalmasına neden olur. İnsan çalışmalarında yenidoğanlarda bu tür antiadrogenik yan etkiler görülmemiştir (13,14). 1985 ile 1992 yılları arasında 229.101 gebe kadın üzerinde yapılan bir araştırma, simetidine maruz kalan 460 yenidoğanın %4,3'ünde ve ranitidine maruz kalan 560 yenidoğanın %4,5'inde konjenital malformasyonlar tespit etmiştir. Aynı saatte karşılaşıldı. H2RA'nın konjenital malformasyon riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır (14). Gil ve diğerleri tarafından 2008 yılında yapılan bir araştırmaya göre. Benzer şekilde, spontan düşük, erken doğum veya subgestasyonel yaş riskinde artış olmamıştır (14).

### **PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ (PPI)**

Omeprazol FDA Kategori C, lansaprazol ve pantaprazol ise Kategori B ilaçlardır (15). Bir grup Kanadalı araştırmacıya göre ÜFE'lerin hamilelik sırasında kullanımı güvenlidir. Çalışmaları, hamileliğin ilk üç ayında ÜFE'lere maruz kalan 1.530 hamile kadın ile maruz kalmayan 133.410 hamile kadını karşılaştıran bir meta-analizde 6 çalışma ve 1 özet içeriyordu. Eşlik eden sigara içme, gestasyonel diyabet, etnik köken ve anne yaşı, konjenital malformasyon, düşük ve erken doğum risklerini hesaplamak için regresyon analizi ile hariç tutuldu. Yazarlar, omeprazol dahil ÜFE'ler için artmış bir risk bildirmediler (16). ÜFE'ler arasında ağırlıklı olarak lansaprazol ile ilgili güvenlik çalışmaları bulunmaktadır. Önerilen insan dozunun 40 katında bile sıçanlarda herhangi bir malformasyon meydana gelmemiştir. Öte yandan bazı çalışmalarda gebelikte ÜFE kullanımının çocukluk çağı astımı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (16,17). Tüm hastalıklarda olduğu gibi gereksiz ilaçları gereksiz dozlarda ve gereksiz sürelerde kullanmayın. Hatta 2020 meta-analizine göre ÜFE'ler doğumsal malformasyon riskini artırıyor (15-18). Bu makaleye göre, 20 kohort çalışmasının ve 6 vaka kontrol çalışmasının meta-analizine göre, H2R antagonistleri daha güvenilirdir ve bunların 18'i PPI grubunda ve 11'i H2RA grubundadır. Hipospadias, yarı damak, çarpık ayak ve kalp malformasyonları en çarpıcı doğumsal malformasyonlardan bazılarıdır. İstatistiksel bir analiz, ÜFE kullanıcılarının, kullanmayanlara göre %30 daha yüksek konjenital malformasyon riskine sahip olduğu sonucuna varmıştır. Yazarlar ayrıca bu meta-analizin dayandığı çalışmanın bir vaka-kontrol çalışması olduğunu ve alt grup analizinin istatistiksel anlamlılığının düşük olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmadan ciddi sonuçlar çıkarılmamalıdır (17).

## GENEL OLARAK GEBELİKTE REFLÜ TEDAVİSİNE YAKLAŞIM

Şu anda hamile olmayan GERD'yi tedavi ederken, tam dozda PPI ile başlayın ve gerekirse PPI'lar, H2RA'lar, prokinetikler veya antasitler ekleyin (kademeli yaklaşım). Gebe kadınların fetüsü korumak için adım adım bir yaklaşım zorunludur. Yani tedavi en düşük riskle başlamalıdır. Hafif vakalarda yatmadan 2-3 saat önce ilaçsız yemek yememek, akşam yemeğinde yağlı/baharatlı yiyeceklerden uzak durmak, yatak başını yükseltmek gibi basit önlemler yeterli olabilir. İlaç tedavisi, yemeklerden sonra ve yatmadan önce bir antasit veya günde üç kez 1 g sukralfat ile başlamalıdır (13). Hamileliğin erken döneminde sistemik ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak tedavi ile ilgili riskler ve faydalar tartılmalı ve hasta iyi bilgilendirilmelidir. Sistemik tedaviye, semptomlar şiddetli ise özellikle akşam yemeğinden sonra günde bir kez başlanmalı ve gerekirse günde iki kez verilebilir. Ranitidin, gebelik sırasındaki etkinliği ve güvenlik profili nedeniyle tercih edilen H2RA'dır (14). ÜFE'ler, tedaviye direnç durumunda son çare olarak kabul edilebilir. Ancak ÜFE kullanmadan önce endoskopi yapılması uygundur. Lansoprazol diğer ÜFE'lere göre daha üstün güvenlik profili (kahvaltıdan önce 30 mg) nedeniyle önerilebilir (hastalık kendini sınırlayıcı olduğundan ve doğumdan sonra düzeldiğinden anti-reflü cerrahisinden kaçınılmalıdır) (15,16)).

Öncelikle reflü için genel önlemleri anlatıyoruz ve güvenli olduğu bilinen aljinat ile tedaviye başlıyoruz. Kalsiyum ve magnezyum bazlı antasitler, antihipertansif etkileri nedeniyle preeklampsili gebelerde tercih edilmelidir. Antasitler yeterli değilse ranitidin tercih edilen H2RA olmalıdır. Reflüye bulantı eşlik ediyorsa metoklopramid tercih edilebilir. İlk trimesterden sonra antasitler ve H2RA yetersiz ise omeprazol dışındaki ÜFE'ler kullanılabilir (15).

## GEBELİKTE ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GİS) ENDOSKOPİSİ

Gebelikte GÖRH genellikle komplike değildir ve genellikle üst sistem endoskopisi gerekmez. Ancak çok gerekli durumlarda endoskopi yapılmalıdır. B. Üst gastrointestinal sistemde bariz kanama varsa. Hamilelik sırasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi mümkünse ikinci trimestere kadar ertelenmelidir.

### Laktasyon döneminde gastroözefageal reflü hastalığı

GERD semptomları genellikle doğumdan hemen sonra kaybolur, ancak tedaviye ihtiyaç duyulana kadar devam edebilir. Reflü hastalığını tedavi

etmek için mevcut ilaçların çoğu anne sütüne geçebilir ve bebeğinize zarar verebilir. Bebeğini emzirmek isteyen annelere tedavi seçenekleri anlatılmalıdır. Emzirme döneminde kullanılması amaçlanan ilaçların güvenlik profili hakkında bildiklerimiz, hayvan çalışmaları ve vaka raporlarına dayanmaktadır. Alüminyum ve magnezyum içeren antasitler anne sütünde konsantrasyonları düşüktür ve emzirirken güvenle kullanılabilirler. Sukralfat ve alginik asit ile ilgili herhangi bir çalışma olmamasına rağmen, bu takviyeler çok düşük miktarlarda emilir ve emzirirken kullanımları güvenli görünmektedir (9).

Tüm H2RA'lar anne sütüne geçer ve anne serumunda 4-7 kat daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir (19,20). Buna karşılık, alımdan 6 saat sonra süt/plazma konsantrasyonları ortalama 1,78'dir (21). Nizatidin'in sadece %1'i süte geçer. Bir hayvan çalışması, süte geçen kısmın büyüme geriliğine neden olduğunu buldu (22 güvenilir kaynak). Diğer H2RA'lar için hayvan çalışmaları mevcut değildir. H2RA'nın emziren bebekler üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Teorik olarak, bu ilaçların bebeklere verilmesi, bebeğin mide asidini, herhangi bir nedenle kullanılacak diğer ilaçların metabolizmasını bozabilir ve bir yan etki olarak merkezi sinir sistemini uyarabilir. Ancak bu etkiler pratikte rapor edilmemiştir. 1994 yılında Amerikan Pediatri Akademisi simetidini emziren bebeklerde kullanılacak ilaçlar kategorisine dahil etmiştir (23). Ancak famotidin ve ranitidin emzirme döneminde kullanımının güvenli olduğu saptanmıştır (2). Gebelerde gastroözofageal reflü hastalığının yönetiminde kullanılan algoritmalar vardır (Tablo 1).

*Tablo 1. Gebelerde gastroözofajiyal reflü hastalığının algoritması*

Gebelik ve Retrosternal yanma

↓

Alışkanlık ve diyet modifikasyonu

Cevap yok ↓

Antasit veya sukralfat

Cevap yok ↓

H<sub>2</sub>RA ekle (öncelikle Ranitidin)

Cevap yok ↓

Üst GIS endoskopi

↓

PPI (özellikle Lansoprazol)

## Kaynakça

1. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS. et al. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:731-4.
2. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:234-61
3. Fillipone M, Malmud L, Kryston L. et al. Esophageal and LES pressure in male transsexuals treated with female sex hormones. *Clinical Research* 1983;31:282A.
4. Hartsilver EL, Vanner RG, Bewley J, Clayton T. Gastric pressure during emergency caesarean section under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999 ;82 (5): 752-4.
5. Leite LP, Johnston BT, Garrett J. et al. Nonspecific esophageal motility disorder is primarily ineffective esophageal motility: is it associated with abnormal recumbent acid exposure? *Dig Dis Sci* 1997;42:1859-65.
6. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:265-8.
7. Bor S, Kitapcioglu G, Dettmar p, Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.2007;(5):1035-9.
8. Body C, Christie JA. Gastrointestinal diseases in pregnancy. Nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation and diarrhea. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016;45:267-83.
9. Dağlı Ü, Kalkan İH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk j Gastroenterol*. 2017;28(suppl 1):553-6.
10. leiman DA, Riff Bp, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017;30(5):1-9.
11. Sarensen HT, Nielsen GI, Christensen K, Tage-jensen u, Ekbom A, Baron j, et al. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. *Br j Clin pharmacol*. 2000;(49):264-8.
12. 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.
13. Ranchet G, Gangeni o, petrone M. Sucralfate in the treatment of gravidic pyrosis. *Giornia Italiano de ostericia Ginecologia*. 1990;12:1-16.
14. Gill SK, o'Brien l, Koren G. The safety of histamine 2 blockers in pregnancy: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1835-8.

15. Gill SK, o'Brien I, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. *American journal of Gastroenterology*. 2009;104:1541-5.
16. Li C M, Zhernakova A, Engstrand I, Wijmenga C, Brusselaers N. Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Aliment pharmacol Ther*. 2020;51(4):410-20.
17. 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(7):1526-9.
18. Brunner G, Meyer H, Athmann C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy. *Digestion* 1998;59:651-4.
19. Rustgi VK, Cooper JN, Colcher H. Endoscopy in the pregnant patient. In: Rustgi VK, Cooper JN, editors. *Gastrointestinal and hepatic complications of pregnancy*. New York: Churchill Livingstone; 1986. p. 104-123.
20. Somogyi A, Gugler R. Cimetidine excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:627-9.
21. Courtney TP, Shaw RW, Cedar E. et al. Excretion of famotidine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:639.
22. Obermeyer BD, Bergstrom PE, Callagher JT. et al. Secretion of nizatidine into human breast milk after single and multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:724-30.
23. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-50.

## Hiperemesis Gravidarum; Gebelikte Aşırı Bulantı ve Kusma

Hülya Aladağ<sup>1</sup>

Tüm gebeliklerde ilk aylardan başlayarak bulantı ve kusma her gebede farklı olmak üzere değişen oranlarda görülen bir durumdur. Bazen sadece bulantı bazende hem bulantı hem de kusma birlikte gebeliğin erken döneminde çok yaygındır (1). Ağır olmayan semptomlar ilk trimesterin normal fizyolojisi kabul edilmektedir. Kalıcı ve/veya şiddetli durumlar gebe kadının ve ailesinin yaşam kalitesini bozabilir. Hastalık spektrumunun bir ucu sabah hastalığı “morning sickness” diye tarif edilebilecek hafif semptomlarla seyrederken spektrumun diğer ucu ise hiperemesis gravidarum (HG) diye tanımladığımız çok daha şiddetli bir durumdur. HG’da hasta gebelik öncesi kilosunun yüzde beşinden fazlasını kaybedebilir. Bazı gebelerde bu durum yüzde 10-15’lere kadar çıkabilmektedir (1,2). Günlük aktivitelerini bile yapamayacak kadar şiddetli yakınmaları vardır, anksiyeteye yol açar, işini yapmakta zorlanır, ayrıca bu kadınlar bazen gebeliği sonlandırmak isteyecek kadar şiddetli yakınmalar yaşayabilir, çoğu ileride tekrar gebe olmaktan kaçınır (3,4), Sadece HG korkusundan dolayı ikinci bebek hasreti çekmektedirler.

### SIKLIĞI

Gebe kadınların yaklaşık %90’ında kusmadan bağımsız olarak bulantı, %50’sinde ise kusma yakınması gebeliğin bir döneminde olur (4,5). Bulantı şikayeti gebeliğin erken döneminde (4-6. haftasında) başlar, 8-12 haftalarda en yoğun dönemi yaşanır ve 20. haftaya kadar genelde düzelir. HG; bulantı ve kusmanın en şiddetli şeklidir. HG gebe bayanların yalnızca %1-2’sini

1 Dr Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D Email: hulyaaladag2007@hotmail.com, ORCID;0000-0001-7749-3649



etkilemektedir (4-6). Hali hazırda kesin tanı kriterleri veya bir tanımı olmamakla birlikte bulantı kusmaya bağlı ciddi kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit düzensizliği ve hastaneye yatırılmaya gerek duyulan bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (5, 6).

## PATOFİZYOLOJİ

Gebelerde görülen bulantı ve kusmanın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Gebelik bulantı ve kusmalarını tek bir nedene bağlamak imkansızdır, etyolojisinde birden fazla neden suçlanmaktadır kısacası multifaktörel bir durum olarak kabul edilmektedir (7). Başlangıçta tek tek nedenlere suçlanmış ama yapılan çalışmalarda tek başına bir nedene bağlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Önceleri depresyon bir sebep gibi görülürken son çalışmalarda depresyon, anksiyete, posttravmatik stres bozukluğu ve diğer psikiyatrik hastalıklar bir nedenden ziyade bir sonuç gibi görülmektedir (7,8). HG etyolojisinde gebeliğe özgü hormonların rolü düşünülerek patofizyolojisinde çok araştırılmıştır. Plasenta ve Korpus luteumdan salgılanan human korionik gonadotropin (HCG) ve progesteron artışına bağlı HG semptomları görülebileceği gibi, aynı bağlantı östrojen için de düşünülmüştür (7-9). Çoğul gebelikler ve molar gebeliklerde HCG aşırı artmakta ve bu artışın HG riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yazılan metaanalizlerde ve birçok çalışmada artmış HCG düzeyleriyle HG arasındaki ilişki gösterilmekle bile altta yatan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Barsak motilitesi gebelik hormonlarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (10). Artan östrojenn mide boşalımını geciktirir ve ince bağırsak geçiş süresini uzatır. Obeziteye bağlı olarak östrojenin arttığı durumlarda HG daha sık oranda görülmektedir buna bağlı olarak östrojen HG patogenezinde suçlanmıştır. Yine de yapılan çalışmalarda artmış östrojen seviyesi ile HG görülme sıklığı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Gebelikte artan hormonlardan Progesteron yalnız veya östrojenle birlikte gastrik düz kas kontraktilesini azaltarak gastrik disritmiye sebep olmaktadır. Bilindiği gibi Progesteron seviyesi gebeliğin ilk üç ayında pik yapar, buna rağmen HG görülme sıklığı ile artmış progesteron ilişkisi gösterilememiştir (9-11). Bir arada Helikobakter pilori enfeksiyonu ile HG arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür, yapılan çalışmalarda kesin bir sonuca varılamamıştır. Gebe kadınlarda Migren öyküsünün varlığı HG riskini artırır. Aile bireyleri arasında sık HG varlığı patogeneizde genetik faktörlerinde olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce HG yaşayan bir gebenin sonraki hamileliklerinde de HG risi artmaktadır. Eğer gebenin partneri farklı ise bir riskin azaldığı gösterilmiştir (11,12).

## HİPEREMEZİSİ GEBELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİ

Hamile bir kadında aşırı bulantı ve kusma görüldüğünde yol açabilecek diğer nedenler araştırılmalıdır (Tablo 1)( 7,9). Gebeliğe bağlı aşırı bulantı ve kusma durumunda eğer HG düşünülüyorsa HG'ye bağlı semptomlar gebeliğin 9. haftasından önce başlar, daha sonra başlarsa diğer sebepler düşünülmelidir. Gebe bir hasta varlığında değerlendirmeye önce fetus'tan başlamak gereklidir. Öncelikle fetus ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Daha sonra annede ciddi değerlendirmeler yapılmalı ve ayrıntılı laboratuvar değerlendirmeler ile durumun ciddiyeti ortaya konulmalıdır (7-9,13).

Her türlü gebe hastanın değerlendirilmesinde karşımızda iki bireyin olduğunu akıldan çıkarmamalıyız anne ve fetus. Biz fetusu ne kadar önemsersek anneyi fazlasıyla rahatlatmış ve tedavi etmiş oluruz. Bulantı ve kusmanın hafif olduğu durumlarda öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet düzenlenmesine gitmeliyiz (11,14). Yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet düzenlenmesi ile yeterli sonucu elde edemezsek antiemetik tedavilere başlamamız gereklidir. Aşırı bulantı kusmaya bağlı ciddi dehidratasyon ve elektrolit dzensizliği meydana gelirse vakit kaybetmeden sıvı rehidratasyonu ve elektrolit replasman tedavisi yapmalıyız. Hem anne hemde fetusun hayatını risklerden korumuş oluruz. Normal beslenen bir gebede gebelikten önce başlanılan ve ilk üç ay devam edilen folik asitden başka vitamin tedavisini gerek duyulmazken ciddi HG olan gebelerde eksik olan tüm vitaminler ve elektrolitle yerine konulmalıdır. Aşırı bulantı kusması olan ve parenteral tedavi alan gebelerde Vitamin B-1 eksikliğine bağlı Wernike Ensefalopatisi riski vardır, IV dekstroza başlamadan önce vitamin B1 eksikliği replase edilmelidir. Dekstroz dışı elektrolitli bir solusyonla B1 vitamini replase edilebilir. HG'nin şiddetli seyrettiği hastalarda malnutrisyon ve end organ hasarı meydana gelebileceği akla getirilmelidir (12,14).

Hastalığın şiddetli seyrettiği ve oral tedaviyi tolere edemeyen HG'lu gebelere IV veya rektal yolla tedaviler uygulanmalıdır. HG'ye bağlı tekrarlayan öğürme ve kusmaya bağlı Mallory-Weis yırtığı, özofagus rüptürü, pnömotoraks ve akut tübüler nekroz gelişebilir. Ciddi seyirli gebelerde depresyon, posttravmatik stres bozukluğu, duygusal labilite ve anksiyete görülebilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde HG'lu gebede artmış plasental abrupsiyon riski vardır. HG'nin ağırlığına bağlı olarak fetus düşük kilolu doğabilir, erken doğabilir veya doğum haftasına göre küçük doğabilir. Nadiren de olsa iyi takip edilmeyen olgularda HG fatal seyreder, genellikle gebeliğin 20. haftasından semptomlar gerilerken klinik tabloda toparlayacaktır (13,14). Önceki gebeliğinde HG yaşayan veya ailesinde HG

öyküsü olan kadınlarda daha sık görülür. HG'lu gebede dehidratasyon ve açlığa bağlı bulgular olabilir. Fizik muayenesinde örneğin; kuru mukoza, azalmış doku turgoru, ortostatik hipotansiyon ve kilo kaybı, kas erimesi görülebilir. HG'li olgularda bazen geçici hipertiroidi olabileceği akılda bulundurulmalı ve tiroid testleride istenmelidir. Bu olgularda gerektiğinde bir gastroenterolog veya infeksiyon hastalıkları uzmanı ile konsülte edilerek karaciğer fonksiyon testleri istenerek muhtemel hepatitler, safra taşları olasılığı değerlendirilmelidir (15). Elektrolitlere ek olarak kalsiyum ve fosfat değerleri de görülmelidir. Pankreatiti ekarte etmek için serum amilaz ve lipaz değerleri istenmeli, HG düşünüldüğünde *Helikobakter pilori* de test edilmelidir. Ultrasonografi yaparak fetusun durumu incelendiği gibi, trofoblastik hastalıklar ve çoğul gebelikte dışlanabilir. HG'li olgular eğer ayaktan tedaviye yanıt vermezse olası bir dehidratasyon ve elektrolit bozukluğunun yol açabileceği komplikasyonlardan kaçınmak için yatırılarak tedavi edilmelidir (13-16).

Ayrıca oral antiemetikleri içemiyorsa, ketonuri ve/veya kilosunun %5'inden fazla kilo kaybı varsa, vital fonksiyonlarda veya mental durumda bozulma varsa gebe hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Başlangıç tedavisinden sonra IV hidrasyon sağlanıp, nutrisyonel destek yapıp, antiemetik tedavi düzenlenebiliyorsa hasta evine gönderilebilir. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen, yaşamı tehdit eden sıvı elektrolit anormallığı varsa hastanın yoğun bakım ünitesine alınarak yakın takiple replasmanının yapılması ile hem fetus hemde annenin hayatı kurtarılabilir (17). Hafif ve orta dereceli yakınmaları olan hastaya tedaviye diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile başlamak gerekir. Bu olguların beslenmesine her şeyi bolus tarzında vermek yerine az az sık sık yemek, bulantı bastırıcı biraz tuzlu gıdalar tüketmek (hatta sabah yataktan çıkmadan tuzlu çubuk gibi kraker yemek), acı baharatlı ve yağlı yemeklerden kaçınmak, tok karına uzanmamak (hatta 30 derece eğimden daha düz yatmamak), bulantıyı tetikleyebilecek kokulardan-gıdalardan uzak durmak, oral demir tedavisine ara vermek (folik asid desteği kesilmemeli) önerilmelidir (15,17). Mümkün olduğunca dinlenmeli, stresten uzak durmalı, ani baş hareketleri yapmamalı, özellikle yatar pozisyondan kalkarken çok sakın ve yavaş hareket etmelidir (18). Hastaneye yatması gerekli ise bir süre oral alımı durdurmak da gerekebilir. Uzun süredir düzgün beslenemeyen ve dehidratasyon bulguları olan gebeye iv hidrasyon için normal salin veya laktatlı ringer başlamak gerekir. Bu solusyona 100 mg iv tiamin eklemek gerekir. Gebenin destek tedavisinde günde 100 mg tiamin IV 2-3 gün uygulamak gerekir. Sonra hidrasyon idamesinde %5 dekstroz kullanılabilir. Bulantı, kusma yakınması olan gebeye antiemetikler mümkün olduğunca erken başlanmalıdır, böylece HG gelişmesi önlenir (. Pridoksin (Vitamin

B6) monoterapisi veya bir antihistaminik olan doksilaminle kombine kullanılması, gebelik bulantı ve kusması başladığı zaman ilk uygulanacak tedavi olmalıdır. Pridoksin ve doksilamin kombinasyonunun gebelikte kullanımının güvenilir olduğu gösterilmiştir (15,16). Bu ilaç ve önlemler yetmez ise tedaviye dopamin antagonistleri eklenebilir. Yetmediği durumda ondansetrona geçmek gerekir. Ondansetronla fetus zararı arasında tutarsız raporlar bildirilmiştir. Bu nedenle erken gebelikte (ilk on hafta) ondansetron kullanmaktan kaçınmakta yarar vardır. HG tedavisinde rutin redavilere dirençli vakalarda kortikosteroid kullanılması düşünülebilir. Steroid dahi yetmeyen olgularda nazogastrik veya nazoduodenal sonda ile beslenmeyi sağlamak gerekebilir. Özellikle kilo kontrolü sağlanamayan durumlarda tüp beslenmeye geçmek gerekebilir. Enteral beslenmeyen hastaya total parenteral nutrisyon (TPN) başlamak gerekebilir. Birden çok antiemetiği beraber vermekten kaçınmak gerekir, özellikle dopamin antagonistleri (metoklopramid gibi) ile fenotiyazinlerin (prometazin gibi) beraber kullanılması ekstrapiramidal yan etki riskini arttıracaktır(19). Serotonin 5-HT3 inhibitörleri (ondansetron gibi) ve fenotiyazinler QT uzaması yapabilir, dikkatli olmak gerekir. Metoklopramidin IV formunun yavaş infuzyonu gerekir, hızlı infuzyon ajitasyon yapabilir.

### **DİĞER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Ciddi seyreden HG olgularında ilaçların yanında günlük pratiğimizde mutfaklarda yıllardır kullanılan baharatlardan faydalanılmaktadır. Zencefil gebede bulantıyı azaltabilmektedir, kusma üzerine pek faydası gösterilmemiştir. Zencefil içeren oral kap süller 250 mg günde 4 defaya kadar (maksimum 1 g/gün) kontrollü çalışmalarda kullanılmıştır. Akapunktur veya bileklikle akapunktur noktalarına masaj yapan bazı bantlar bir grup hastada bulantıyı azaltmaktadır, plasebo kontrollü çalışmalarda bir üstünlüğü olmasa dahi yan etkisi olmayan böyle bir yöntem plasebo etkisinden faydalanmak için bile olsa denenebilir (15,16).

TABLO 2: Gebelikte bulantı ve kusma sebepleri

<b>1. Gastrointestinal sebepler</b> Gastroenteritler Biliyer hastalıklar Gastroparezi peptik ülserler pankreatitler Hepatitler İrritabl bağırsak sendrom
<b>2. Genitoüriner sebepler</b> piyelonefrit Üremi Böbrek taşları
<b>3. Metabolik</b> Diyabetik ketoasidoz Diyabetik ketoasidoz Addison hastalığı Hipertiroidizm
<b>4. Nörolojik</b> psödotümör serebri vestibüler Santral sinir sistemi tümörleri
<b>5. Gebelik ilişkili</b> Çoğul gebelik Gestasyonel trofoblastik hastalık preeklamsi/HELLp sendromu Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
<b>6. Diğer</b> İlaçlar psikolojik sebepler

## Kaynakça

1. Body C, Christie JA. Gastrointestinal diseases in pregnancy. Nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation and diarrhea. *Gastroenterol Clin N Am.* 2016;45:267-83.
2. Kelly TE, Savides TJ. Gastrointestinal disease in pregnancy. In: Creasy and Resnik's eds. *Maternal-Fetal Medicine: principles and practice.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p.1158-72.
3. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of recent literature. *Pharmacology.* 2017;100: 161-71.
4. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD007575.
5. Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):793-806.
6. Bor S, Kitapcioglu G, Dettmar P, Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2007;(5):1035-9.
7. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Mero O, Goodwin TM, Macgibbon KW, Mullin PM, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(11):1307-11.
8. Tsai CC, Tey SL, Chang LC, et al. Estradiol mediates relaxation of porcine lower esophageal sphincter. *Steroid* 2018;136:56-62. Epub 2018 Mar 5.
9. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol* 2013;65:541-9.
10. Fossum S, Vikanes AV, Naess O, et al. Hyperemesis gravidarum and long-term mortality: a population-based cohort study. *BJOG* 2017; 124:1080.
11. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, et al. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2005; 112:1641.
12. Fejzo MS, Macgibbon KW, Romero R, et al. Recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Midwifery Womens Health* 2011; 56:132.
13. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2009;34(4):270-2.
14. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy.* *Obstet Gynecol* 2018; 131:e15. Reaffirmed 2020.
15. Richter JE. The management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(9):749-57.

16. Dağlı Ü, Kalkan İH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk j Gastroenterol.* 2017;28(suppl 1):553-6.
17. leiman DA, Riff Bp, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(5):1-9.
18. 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. PMID: 23209926; pMCID: pMC3503308.
19. 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.
20. Gill SK, o'Brien l, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. *American journal of Gastroenterology.* 2009;104:1541-5.

# Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Editör: Prof. Dr. Murat Aladağ

