



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞINDA BEŞ
PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜNÜN ETKİNLİĞİNİN
SEMPTOM İNDEKSLERİ VE YAŞAM KALİTESİ
ANKETLERİ KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Özgür BAŞARAN

KAYSERİ-2015



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞINDA BEŞ
PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜNÜN ETKİNLİĞİNİN
SEMPTOM İNDEKSLERİ VE YAŞAM KALİTESİ
ANKETLERİ KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Özgür BAŞARAN

Danışman

Prof. Dr. Selçuk MISTIK

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her bakımdan desteklerini hissettiğim, her zaman saygıyla anacağım hocalarıma; Prof. Dr. Selçuk MISTIK 'a, Prof. Dr. M. Mümtaz MAZICIOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Elif Deniz ŞAFAK'a,

Eğitimim boyunca aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum, dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen tüm Aile Hekimliği çalışanlarına ve asistan arkadaşlarıma, yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini hep arkamda hissettiğim anneme, babama ve kardeşlerime;

Tezime destek veren Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi çalışanlarına (ERUBAP, Proje No. TTU-2013-4839) ;

Tez danışmanım olarak büyük desteğini gördüğüm, Prof. Dr. Selçuk MISTIK'a sabrından dolayı tekrar; Teşekkürler.....

Ali Özgür BAŞARAN

KAYSERİ-2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Patofizyoloji.....	3
2.1.3. Klinik	5
2.1.3.1. Özofageal Semptomlar.....	5
2.1.3.2. Özofagiyal Komplikasyonlar	6
2.1.3.3. Ekstraözofagiyal Semptomlar ve Komplikasyonlar	7
2.2. TANI	7
2.2.1. Özofagoskopi.....	8
2.2.2. Ph-metre.....	8
2.2.3. Özofageal Manometri	8
2.2.4. Özofagografi	9
2.2.5. Histopatoloji.....	9
2.2.6. Anti sekretuvar Tedaviye Yanıt (Proton Pompa İnhibitörü (PPI) testi)	9
2.3. TEDAVİ	10
2.3.1. Gastrik Sekresyon	10
2.3.2. Hidroklorik Asit Salgılanması	11
2.3.3. Mide Asit Salgısının Düzenlenmesi	12

2.3.4. Mide Asit Salgısının Nörohümorale Kontrolü	12
2.3.5. H-K ATP az Pompası	13
2.3.6. Proton Pompası İnhibitörleri.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Çalışma Tasarımı.....	17
3.2. Örneklem Seçimi	17
3.3. Ölçüm Prosedürü	18
3.3.1. GERDQ Anketinin Özellikleri.....	19
3.3.2. GERD-HRQL Anketinin Özellikleri	20
3.3.3. Asit Reflü Semptom İndeksi Anketinin Özellikleri.....	20
3.3.4. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketinin Özellikleri	21
3.4. Çalışmada kullanılan ilaçlar	21
3.5. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	34
5.1. Çalışmanın ana bulguları.....	34
5.2. Literatür bulguları ile çalışma bulgularının karşılaştırılması	34
5.3. Çalışmanın kısıtlılıkları	39
5.4. Çalışmanın güçlü yönleri.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	44
EKLER	52
TEZ ONAY SAYFASI	59

KISALTMALAR

AÖS	: Alt Özofageal Sfinkter
ARSI	: Asit Reflü Semptom İndeksi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CYP	: Sitokrom P450 Sistemi
GA	: Güven Aralığı
GERD	: Gastroesophageal Reflux Disease
GERD-HRQL	: Gastroesophageal Reflux Disease Health Related Quality of Life
GERDQ	: Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire
GÖR	: Gastroözofageal Reflü
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
SF-36	: Short Form 36
SH	: Standart Hata
WPAI	: Work Productivity and Activity Impairment

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. İlaç gruplarına göre demografik veriler	24
Tablo 2. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında mide yanması skorları 2 ve 3 olanlar.....	25
Tablo 3. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında regürjitasyon skorları 2 ve 3 olanlar.....	25
Tablo 4. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında mide ağrısında skorları 2 ve 3 olanlar.....	26
Tablo 5. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında bulantı skorları 2 ve 3 olanlar.....	26
Tablo 6. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında ağza yiyecek-su gelmesi nedeniyle uyanma skorları 2 ve 3 olanlar	26
Tablo 7. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında ilave ilaç kullanımı skorları skorları 2 ve 3 olanlar.....	27
Tablo 8. İlaç gruplarının çalışma öncesi ve sonrasında GERDQ skorlarına göre değerlendirilmesi.....	27
Tablo 9. İmpakt faktöre göre değerlendirme.....	28
Tablo 10. GERD-HRQL anketinin ilaç kullanımı öncesi ve sonrası değerleri.....	28
Tablo 11. GERD-HRQL anketinde gruplar arası çalışma öncesine göre sonrasında ortalama farklılıkları.....	29
Tablo 12. GERD-HRQL anketinde ilaç kullanımının öncesi ve sonrasında genel olarak yaşamdan memnuniyet durumu.	30
Tablo 13. Asit Reflü Semptom İndeksinde çalışma öncesine göre sonrasında ilaç gruplarının skor ortalamaları.....	30
Tablo 14. Asit Reflü Semptom İndeksinde çalışma öncesine göre sonrasında ilaç gruplarının skor ortalamalarının farklarına göre değerlendirilmesi	31
Tablo 15. Asit Reflü Semptom İndeksinde çalışma öncesi ve sonrasında toplam skorları.....	31
Tablo 16. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Lansoprazol Sonuçları (n=10)	32

Tablo 17. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Omeprazol Sonuçları (n=6)	32
Tablo 18. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Esomeprazol Sonuçları (n=7)	32
Tablo 19. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Pantoprazol Sonuçları (n=7).....	33
Tablo 20. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Rabeprazol Sonuçları (n=7).....	33
Tablo 21. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketinde grup içi çalışma öncesine göre sonrasında istatistiksel farklılıklar.....	33
Tablo 22. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunan grup içi öncesi-sonrası ortalama farkları ve gruplar arası ortalamaların farkları	43

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞINDA BEŞ PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜNÜN ETKİNLİĞİNİN SEMPTOM İNDEKSLERİ VE YAŞAM KALİTESİ ANKETLERİ KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Gastroözofageal reflü hastalığında bazı hastaların özellikle bir tipi tercih etmelerine rağmen, elimizde proton pompa inhibitörlerinin birbirine üstünlüğünü gösteren çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı, şimdiye kadar yapılmamış olan, bütün proton pompa inhibitörlerinin (lanzoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol ve omeprazol) birbiri ile karşılaştırılmasıydı.

Gereç ve Yöntemler: Aile Hekimliği ve Gastroenteroloji polikliniklerinde gastroözofageal reflü hastalığı tanısı konulan hastalar randomize edilerek beş gruba ayrıldı. Her ilaç grubunda 20 hasta mevcuttu. Hastaların demografik verileri alındı ve ilaçların etkinliklerinin değerlendirilmesi için geçerlilik çalışmaları yapılmış olan dört ayrı anket uygulandı: reflü semptom indeksi, gastroözofageal reflü anketi, gastroözofageal reflü hastalığı yaşam kalitesi ölçeği ve iş üretkenliği ve aktivite bozukluğu anketi. Hastalar bir ay boyunca randomize edildikleri grubun ilacını kullandılar. Bir ayın sonunda anketler yeniden uygulanarak çalışma öncesi ve sonrası arasındaki istatistiksel farklılıklar değerlendirildi. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (ERUBAP, Proje No. TTU-2013-4839).

Bulgular: Çalışmaya toplam 100 hasta alındı. Mart 2014'te başlayan çalışma Temmuz 2014'te tamamlandı. Gastroözofageal reflü anketinde çalışma öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, pantoprazol omeprazole göre daha etkili olarak bulundu. Reflü semptom indeksinde esomeprazol, pantoprazol ve rabeprazolde çalışma öncesine göre sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşme mevcuttu. Gastroözofageal reflü hastalığı yaşam kalitesi ölçeğinde skor bütün gruplarda düşmekle birlikte pantoprazoldeki düşme omeprazole göre istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı. İş üretkenliği ve aktivite bozukluğu anketinde pantoprazol gastroözofageal reflü hastalığının iş üretkenliğini engelleme etkisini istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştı. Gastroözofageal reflü hastalığının günlük aktiviteyi engelleyici etkisini azaltmada pantoprazol, rabeprazol ve

esomeprazolün lanzoprazol ve omeprazole göre daha iyi olduğu bulundu.

Sonuç: Çalışmamız bütün proton pompa inhibitörlerinin gastroözofageal reflü tedavisinde etkili olduğunu göstermekle birlikte, etkinlik düzeylerinde farklılıklar olduğu görülmüştür. Bu farklılıkların kullanımı klinik yaklaşımımızda değişiklik yapabilecektir.

Anahtar kelimeler: gastroözofageal reflü hastalığı, proton pompa inhibitörleri, etkinlik, karşılaştırma

**THE COMPARISON OF THE EFFICACY OF FIVE PROTON PUMP
INHIBITORS BY USING SYMPTOM INDICES AND QUALITY OF LIFE
QUESTIONNAIRES IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE**

ABSTRACT

Objective: Although some patients may prefer using a particular kind of proton pump inhibitor in gastroesophageal reflux disease (GERD), there are not many studies showing the difference in the efficacy of proton pump inhibitors. The aim of this study was to compare the efficacy of the five proton pump inhibitors; lansoprazole, esomeprazole, rabeprazole, pantoprazole and omeprazole.

Materials and Methods: Patients with GERD submitting to Family Medicine and Gastroenterology outpatient clinics were randomly allocated to five study groups, each consisting of 20 patients. In addition to the demographic data, the patients were asked to fill out four questionnaires; reflux symptom index, gastroesophageal reflux questionnaire, gastroesophageal reflux disease health related quality of life scale and the work productivity and activity impairment questionnaire. The patients were treated with one kind of proton pump inhibitor for four weeks, and the before and after treatment questionnaires were compared. This study was funded by the Scientific Research Council of Erciyes University (ERUBAP, Project No. TTU-2013-4839).

Results: A total of 100 patients were included in the study. The study started in March 2014 and ended in July 2014. In the GERD questionnaire, pantoprazole was more effective than omeprazole. In the reflux symptom index esomeprazole, pantoprazole and rabeprazole made statistically significant decrease. The scores were significantly decreased in all groups in the GERD health related quality of life scale, and the decrease was higher in pantoprazole group than in omeprazole group. In the work productivity and activity impairment questionnaire pantoprazole significantly decreased the effect of GERD in preventing the work productivity. Pantoprazole, rabeprazole and esomeprazole were better in reducing the preventive effect of GERD in daily activities than lansoprazole and omeprazole.

Conclusion: All of the proton pump inhibitors are effective in the treatment of GERD, with various differences in their efficacies. The use of these differences may make changes in the clinical approach.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, efficacy, comparison

1. GİRİŞ

Gastroözofageal reflü (GÖR) tedavisinde diyet düzenlemesi ve kilo kaybının yanında sıklıkla proton pompa inhibitörleri ve antiasitler gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Proton pompa inhibitörlerinin maliyet farkı dışında etkinliklerinde fark olup olmadığı hastanın subjektif bilgileri ve diğer laboratuvar yöntemler ile belirlenebilmektedir. Tüm proton pompa inhibitörlerini kapsayan bu çalışmada hasta semptomlarını değerlendiren anketlerle en etkin ilacın belirlenmesi sağlanacaktır.

Bu çalışmaya toplam 100 gastroözofageal reflü hastası dahil edilecektir. Gastroenteroloji ve Aile Hekimliği Anabilim dallarında gastroözofageal reflü tanısı konulan hastalara GERDQ (Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire) anketi, asit reflü semptom indeksi anketi, iş üretimi ve aktivite bozulması anketi (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem V2.0, WPAI:SHP), ve GERD HRQL (Gastroesophageal Reflux Disease Health Related Quality Of Life) anketi uygulanacaktır. Beş gruba ayrılacak ve her tedavi grubunda yirmişer hasta olmak üzere lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol ve omeprazol grupları olacak. Hastalar bir ay süre ile düzenli proton pompa inhibitörü kullandıktan sonra anketler tekrar edilecek. Gruplar arası farklar istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

Bu çalışmanın amacı birinci basamakta aile hekimlerinin gastroözofageal reflü hastalığında sık olarak kullandıkları beş adet proton pompa inhibitörünün etkinliğinin klinik değerlendirme yapan anketler kullanılarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ

Mide içeriğinin retrograd olarak özefagusa geçmesine gastroözofageal reflü (GÖR) denir. Reflü sağlıklı bireylerde de görülebilir, buna fizyolojik reflü denir. Fizyolojik reflü kısa süreli, semptoma yol açmayan, gece görülmeyen ve özofagusta hasara neden olmayan reflüdür (1-3). Yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek şekilde haftada iki ya da daha fazla gün retrosternal yanma veya endoskopide mukozal kayıp Gastroözofageal reflü hastalığı olarak kabul edilir. Özofagusta mukozal hasar olmaksızın haftada 2 gün veya daha fazla reflü semptomları olan Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) nonerozif reflü hastalığı olarak adlandırılır (4).

2006 Montreal sınıflamasına göre GÖRH, mide içeriğinin özofagusa doğru reflüsü nedeniyle gelişen, sıkıntı verici yakınma veya komplikasyonların görüldüğü klinik durumdur. Gastroözofageal reflü fizyolojik olarak da oluşmakta olup GÖRH ile birbirinden kesin sınırlarla ayırmak güçtür. Ancak fizyolojik reflü genellikle postprandial dönemde oluşur ve uykuda nadiren görülür, kısa süreli ve asemptomatiktirler. Patolojik Reflü atakları ise yakınmalara neden olur veya mukozal zedelenme ya da komplikasyonlarla ilişkilidir. Fizyolojik reflünün aksine uykuda da ortaya çıkarlar.

Montreal sınıflamasına göre GÖRH ve ilişkili sendromlar

I. ÖZOFAGEAL SENDROMLAR	
a) Semptomatik sendromlar	b) Özofagus zedelenmesiyle birlikte olan sendromlar
Tipik reflü sendromu	Reflü özofajit
Reflü göğüs ağrısı sendromu	Reflü darlığı
	Barrett özofagus
	Özofagus adenokarsinomu
II. ÖZOFAGUS DIŞI SENDROMLAR	
a) İlişki kurulan sendromlar	b) İlişkisi ileri sürülen sendromlar
Reflü öksürük sendromu	Farenjit
Reflü larinjit sendromu	Sinüzit
Reflü astma sendromu	İdiyopatik pulmoner fibrozis
Reflü dental erozyon sendromu	Tekrarlayıcı otitis media

2.1.1. Epidemiyoloji

Haftada en azından bir kez pirozis veya asit regürjitasyonu prevalansı batıda %10-20 iken Asya'da %5 tir (5). Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda haftada en az bir kez pirozis veya asit regürjitasyonu %20 bulunmuştur (5). İngiltere'de haftada en azından bir kez pirozis veya asit regürjitasyonu prevalansı %18 (6), İtalya'da haftada en azından bir kez pirozis %7.7, regürjitasyon %6.6 (7), Çin'de haftada en azından bir kez pirozis veya asit regürjitasyonu %4.8 bulunmuştur (8). Ülkemizde Mungan ve arkadaşları tarafından dört şehirde 585 kişide yapılan anket bazlı çalışmada erişkinlerin %3.1'inde sürekli, %22.6 sık (1 günden fazla) %43.6'sında seyrek (1 günden az) reflü semptomu (pirozis veya regürjitasyon) saptanmıştır (9). Bor ve arkadaşlarının Ege bölgesinde yaptığı çalışmada haftalık pirozis %10, regürjitasyon %15.6, GÖRH %20 bulunmuştur (10,11).

2.1.2. Patofizyoloji

Normal anti-reflü mekanizması, alt özofajial sfinkter (AÖS), diyafram krurası, diyafram hiatusu altında anatomik olarak yerleşmiş gastroözofageal bileşkedir. Reflü sadece mide ile AÖS arasındaki basınç gradiyenti ortadan kalktığında oluşmaktadır. AÖS tonusunda

geçici ya da kalıcı azalmalar nedeniyle oluşabilmektedir. AÖS'inin devam eden hipotansiyonu genellikle aşikar bir nedeni olmayan kas güçsüzlüğüne bağlıdır.

AÖS'nin bozulmasının sekonder nedenleri, skleroderma benzeri hastalıklar, kronik intestinal psödoobstruksiyon ile beraber görülen miyopati, hamilelik, sigara, antikolinergik ilaçlar, düz kas gevşeticileri (beta adrenerjik ilaçlar, aminofilin, nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri, cAMP veya cGMP'yi arttıran fosfodiesteraz inhibitörleri-sildenafil), AÖS'nin cerrahi olarak bozulması gibi durumları içermektedir. Birlikte özefagus kontraksiyonu gözlenmeyen geçici özefagus sfinkter gevşemeleri AÖS gevşemelerinin mide distansiyonu ile ortaya çıktığı vagal refleksiye bağlıdır. Artmış geçici özefagus sfinkter gevşemeleri GÖRH ile beraber görülmektedir. Benzer refleks geçirme sırasında oluşmaktadır. Yetersiz bariyerlere ek olarak mide içeriğinin reflüsü;

1. Mide içeriği arttığında (yemeklerden sonra pilor obstruksiyonunda, mide stazında, asit hiper sekresyon durumlarında)
2. Mide içeriğinin gastroözefageal bileşkeye yakın olduğu durumlarda (öne eğik yada yatar pozisyonda, hiatus hernisi)
3. Mide basıncının arttığı (obesite, hamilelik, asit, sıkı giyecekler) durumlarda kolaylaşmaktadır. Diyaframdaki özefagus hiatusunu saran ve dış AÖS gibi çalışan diyafram krurasındaki kaslardaki yetersizlikte GÖRH'na yol açabilmektedir. Özefagusun maruz kaldığı reflüdeki toplam asit miktarı özefagus hasarı ile korelasyon göstermektedir. Maruz kalmanın boyutu, epizod başına reflü olan materyalin miktarına, epizodların sıklığına ve özefagusun yer çekimi ve peristaltizm ile temizlenme oranlarına bağlıdır. Peristaltik kasılmalar bozulduğunda özefagus temizlenmesi de bozulmaktadır. Özefagusa reflü olan asit kısmen tükürük ile nötralize edilmektedir. Böylece, tükürük miktarındaki azalmada özefagusun asite maruz kalma süresini arttırmaktadır. Eğer reflü olan madde servikal özefagusa ulaşır ve üst sfinkteri aşarsa farenks, larenks ve trakeaya girip kronik öksürük, bronkokonstrüksiyon, farenjit, larenjit yada bronşit nedeni olabilmektedir.

Reflü özefajit, reflünün bir komplikasyonudur ve mukozal savunmanın, asit, pepsin ve safra ile ortaya çıkan hasarın üstesinden gelememesinden kaynaklanmaktadır. Hafif

özefajitte mukozada granülosit ve eosinofilin filtrasyonu, bazal hücre hiperplazisi, papillaların uzaması gibi mikroskopik değişiklikler görülmektedir. Endoskopik görünüm normal olabilir. Eroziv özefajitte gözle görülen mukoza hasarı, kızarıklık, kolay kanama, yüzeysel lineer ülserler ve eksudalar şeklindedir.

Peptik darlık, lümende darlık yaratan fibrozis nedeniyle ortaya çıkar, bu darlıklar tedavi edilmemiş GÖRH hastalarının %10 unda görülmektedir. Kendiliğinden reflünün sebep olduğu darlıklar 1-3 cm arasındadır, skuamokolumnar bileşkenin yanında distal özefagusta yerleşmiştir. Uzun, tübüler peptik darlıklar ise devam eden kusmalar ya da uzun süreli tutulan nazogastrige bağlı olarak gelişebilmektedir. Eroziv özefajit kanamaya yol açabilmekte ve adenokarsinom için risk faktörü olan intestinal metaplazi ile iyileşmektedir (Barret özefagus).

2.1.3. Klinik

En sık görülen yakınmalar pirozis, regürjitasyon ve yutma güçlüğüdür. Montreal sınıflamasında sıralanmış olan özefagus dışı sendromlara ilişkin farklı yakınmalarda GÖRH de görülebilir. Pirozis, retrosternal bölgede hissedilen rahatsız edici yanma hissidir, boyuna doğru yayılabilir ve sıklıkla yemek sonrası görülür. Regürjitasyon, çaba sarf etmeksizin, bulantı, öğürme veya karın kaslarında kasılma olmaksızın, asidik mide içeriği ve birlikte az miktarda gıdanın farinkse ulaşmasıdır. Yutma güçlüğü, uzun süren pirozis varlığında, reflü özofajit olan hastalarda görülebilir, proton pompa inhibitörlerine iyi yanıt verir. Odinofaji nadiren görülür, eğer varsa özefagus ülserlerinin varlığını düşündürür. GÖRH ile ilişkili göğüs ağrısı anjina pektoris taklit edebilir. Bulantı nadiren GÖRH ile ilişkili olup varsa diğer nedenlerinde araştırılması gereklidir (12). GÖRH çok çeşitli klinik bulgulara neden olabilmektedir. GÖRH ün semptomları ve komplikasyonları özofageal ve ekstraözofageal olmak üzere ikiye ayrılır (11).

2.1.3.1. Özofageal Semptomlar

Klasik özofageal semptomlar pirozis, asit regürjitasyonu, göğüs ağrısı, disfaji ve odinofajidir (13,14).

GÖRH Semptomları

Semptom	Sıklığı %
Pirozis	68
Regurgitasyon	60
Geğirti	49
Disfaji	30
Odinofaji	10
Ağza acı su gelmesi	10

Pirozis ve regurgitasyon GÖRH'ün temel semptomlarıdır. Pirozis yemekten 1-2 saat sonra epigastriumdan başlayıp, retrosternal bölge ve boğaza doğru yayılan yanma hissidir. Regurgitasyon ise hasta bulantı veya öğürme olmaksızın ağızına birden ekşi, yakıcı su dolduğunu hisseder (15,16). Hastaların yaklaşık 1/3'ü tipik semptomlara sahiptir. Semptom şiddeti ile özofagusta mukozal hasar varlığı ve şiddeti arasında korelasyon yoktur (17).

2.1.3.2. Özofagiyal Komplikasyonlar

Gastrik içeriğin özofagusa devamlı reflüsü mukozal hücre tabakasında bozulmaya, hasara ve erozyonlara neden olur. Olayın devam etmesiyle ülserasyon, kanama ve striktür oluşabilir (18).

Vücut özofagustaki hasarı tamire teşebbüs ettiğinde artmış fibrozis indüklenir ve sonucunda striktür oluşur. Özofagiyal duvar kalınlaşarak lümeni daraltır (18,19). Ciddi reflü özofajiti olanların %10 unda özofagiyal striktür bulunur, bütün özofagiyal striktürlerin %70'i reflüyle ilişkilidir (18).

GÖRH olanların bir kısmında özofagiyal mukozada intestinal metaplazili kolumnar epitel gelişir (20,21). Bu durum Barret özofagus olarak adlandırılır, özofageal adenokarsinom için risk faktörü olduğu varsayılmaktadır (21-24). Günümüzde özofagiyal adenokarsinom insidansı artmaya devam etmektedir. Barret özofagus

prevalansı prospektif çalışmalarda semptomatik reflü veya reflü özofajiti olan hastalarda %11-12 bulunmuştur (25,26). Barret özofagus reflü semptomları yokken de görülebilir. ABD de kolorektal kanser nedeniyle kolonoskopi yapılan hastalarda gönüllüler seçilmiş ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış, Barret özofagus %24 bulunmuştur (26). Reflünün şiddeti ve Barret'in uzunluğu ile özofagus adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki vardır (27). GÖRH'ün özofageal komplikasyonları aşağıdaki gibidir.

GÖRH'ün Özofageal komplikasyonları

1. Özofageal erozyonlar ve ülserler
2. Kanama
3. Özofageal striktür
4. Barret özofagus
5. Adenokarsinom
6. İnflamatuvar polipler

2.1.3.3. Ekstraözofagiya Semptomlar ve Komplikasyonlar

GÖRH çok geniş organ sistemini ve dokuyu etkileyebilir. En yaygın ekstra özofageal semptomlar göğüs ağrısı (%14.5), kronik öksürük (%13), laringeal bozukluklar (%10.4), astımdır (%4.8) (28). Astımı olan erişkinlerin %30-90'ında reflü semptomları ya da özofagusa patolojik asit reflüsü bulunmuştur (29-32). Anjinaya benzer göğüs ağrıları nedeniyle kardiyojog başvuran 28 hastanın 12'sinde (%43) 24 saatlik özofagiya pH işleminde patolojik düzeyde reflü saptanmıştır. Kulak Burun Boğaz (KBB) uzmanlarına başvuran hastaların %4-10'unda reflü semptomları bulunmuştur. Ekstraözofageal semptom ve komplikasyonlar aşağıda verilmiştir (33-35).

2.2. TANI

GÖRH tanısı klinik tanıdır, tanı başlanan anti sekretuvar tedavi ile doğrulanabileceği gibi objektif testlerle de ortaya konulabilir.

2.2.1. Özofagoskopi

Endoskopi mukozal zedelenme ve Barret metaplazisinin değerlendirilmesinde tek ve en iyi tanı yöntemidir. Genel olarak endoskopinin GÖRH tanısında duyarlılığı %50'den azdır. Genel uzlaşma endoskopinin başlangıç tanı yöntemi olarak, alarm yakınması olan (disfaji, kilo kaybı, anemi gibi) hastalar ile anti sekretuvar tedaviden yarar görmeyen hastalara saklanması gerektiğidir (36).

Bazı hastalarda ilk endoskopi normal olmasına rağmen özofajit takip eden işlemlerde ortaya çıkabilir (37). Barret metaplazi için, 50 yaş üzeri, obez, 5-10 yıldan uzun süreli yakınması olan hastalar yüksek riskli grupta olup bu hastalara başlangıçta ve uzun süreli medikal tedavi alan hastalara tarama için, hayat boyunca bir kez endoskopi yapılması önerilmektedir (38).

2.2.2. Ph-metre

PH metre, tipik veya atipik yakınmaları olmasına rağmen, endoskopide mukozal hasar tespit edilmeyen, özellikle asit baskılayıcı tedaviden fayda görmeyen, hastalarda tanının doğrulanmasında önemlidir. Asitle temasın paterni, sıklığı ve frekansı ile reflü ataklarıyla yakınmaların uyum gösterip göstermediği ortaya konabilir. Ayrıca yakınmaları devam eden hastalarda tedavi etkinliğinin izlenmesinde de faydalıdır.

İşlem trans-nazal yolla özofagusa yerleştirilen bir kateter yardımı ile veya distal özofagusa tutturulan kablosuz, kapsüle benzer bir aygıt (BRAVO) ile yapılabilir. Her ikisinde de pH algılayıcıdan alınan veriler, küçük taşınabilir bir kaydediciye yüklenir ve bilgisayar yardımı ile analiz edilir. Kateter şeklindeki pH elektrodu manometrik olarak tespit edilen alt özofagus sfinkterinin 5 cm kadar üzerine yerleştirilir. İşlem 24 saatte tamamlanılır ve bu süre içerisinde diyet kısıtlaması uygulanmaz. Günümüzde teknolojik olanaklar özofagus yanında hipofarinks ve intragastrik pH ölçümüne de olanak tanımaktadır. Özofagusta pH'nın 4 ün altına inmesi genel olarak fizyolojik ve patolojik reflüyü ayırmada, üzerinde uzlaşılan sınırdır (39).

2.2.3. Özofageal Manometri

Özofageal manometri özofagus fonksiyonların ve sfinkter basıncını ölçmekte faydalıdır. Ancak GÖRH tanısında hiçbir değeri yoktur. Sadece antireflü cerrahi öncesi

değerlendirmede ve akalazyaya gibi önemli motor bozuklukların tanısı için gerekli olabilir. Ayrıca taşınabilir pH metre problemlerinin distal özofagusta uygun yere yerleştirilmesinde kullanılabilir.

2.2.4. Özofagografi

Baryumlu grafilerde, distal üçte bir özofagus mukozasında granüler veya nodüler görünüm saptanarak reflü özofajiti tanısı konulabilir. Hafif dereceli GÖRH'de baryumlu grafilerin kullanımı sınırlıdır. Endoskopi ile karşılaştırıldığında tanısal geçerliliği hafif özofajitte %25, orta özofajitte %82, ağır özofajitte %99 olarak saptanmıştır (40).

İşlem sırasında reflünün gösterilmesi semptomatik hastaların %25-71'inde, sağlıklı kontrollerin ise %20 sinde saptanabilen bir bulgudur (41). Baryumlu grafiler peptik striktürün saptanmasına çok yararlıdır. Özellikle katı gıdaları yutmada güçlüğü olan hastalarda, antireflü cerrahisi planlanan hastalarda preoperatif olarak faydalıdır.

2.2.5. Histopatoloji

Pirozis hissi yakınması olan GÖRH hastaların yaklaşık %50-60'ında özofagus mukozası normal görünümündedir. Hastaların özofagus biyopsilerinde iyi tanımlanmış olan bazal hücre hiperplazisi, Rete çıkıntılarında uzama ve daha az olarak mukoza içerisinde eozinofil veya polimorfonükleer lökositler saptanabilirse de histopatolojik incelemenin GÖRH tanısında değeri oldukça sınırlıdır.

2.2.6. Anti sekretuar Tedaviye Yanıt (Proton Pompa İnhibitörü (PPI) testi)

Yüksek dozda PPI ile antisekretuar tedaviye yanıt olası GÖRH tanısını destekler. Bir meta-analiz sonucuna göre PPI'ye yanıt, pH metre gibi objektif yöntemlerle değerlendirildiğinde %78 duyarlı ancak %54 özgül olarak saptanmıştır (42).

Evreleme

Los Angeles Sınıflaması (43) Evre

Endoskopik Bulgular

Grade A	Her birinin uzunluğu 5mm den küçük mukozal erozyon
Grade B	En az bir tane 5 mm den uzun, fakat komşu mukozal foldlar arasında devam etmeyen mukozal erozyon
Grade C	Komşu mukozal foldlar arasında devam eden fakat çepeçevre olmayan en az bir mukozal erozyon
Grade D	Lümenin en az $\frac{3}{4}$ 'ünü çevreleyen mukozal erozyon

2.3. TEDAVİ

Hafif GÖRH, ampirik olarak yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet önerileri ile antiasitler, Histamin-2 reseptör blokörleri ile tedavi edilebilirken daha ağır hastalığın tedavisi, uzun süreli PPI kullanımı ve bazen de endoskopik tedaviler veya anti reflü cerrahisini gerekli kılabilir. Bu iki kutup arasında tedavi, iki yaklaşımla uygulanabilir: yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet önerileri ile başlanarak, yakınmalar kontrol altına alınana kadar giderek artan kuvvette ilaç tedavisinin düzenlenmesi yani artan basamak tedavisi diğeri ise yoğun anti sekretuvar tedavi ile başlayıp yakınmaların kontrol altına alınmasını takiben, yakınmalar ortaya çıkana kadar tedavi azaltılarak idame tedavinin belirlenmesi yani azalan basamak tedavisi.

2.3.1. Gastrik Sekresyon

Midenin yüzeyini örten ve müsin salgılayan hücrelere ek olarak, mide mukozasında iki farklı tübüler bez vardır. Asit yapan bez anlamına gelen oksintik bezler; hidroklorik asit, pepsinojen, intrensek faktör ve mukus salgılamaktadır. Pilor bezleri ise, gastrin hormonu, mukus ve az miktarda pepsinojen salgılamaktadır. Oksintik bezler midenin

korpus ve fundus bölümlerinde, küçük kurvatur dışında yaygın olarak bulunurlar. Pilor bezleri de midenin antrum bölümünde lokalize olmuştur (44). Oksintik bezler üç tip hücreden oluşur; peptik hücreler (esas hücreler) pepsinojen, paryetal hücreler hidroklorik asit ve intrinsek faktör, mukus hücreleri ise mukus salgılar. Paryetal hücreler litrede 160 mmol hidroklorik asit içeren izotonik bir sıvı salgırlar. Bunun pH'sı 0.8 civarındadır (45).

2.3.2. Hidroklorik Asit Salgılanması

Hidroklorik asit salgılanması hakkında değişik görüşler vardır. Bunlardan birine göre önce klor iyonu aktif olarak paryetal hücrenin sitoplazmasından kanalcık lümenine taşınır. Bu işlem 40-70 mili voltluk bir potansiyel farkı yaratır ve potasyumun pasif olarak hücre içine geçmesini sağlar. Daha sonra suda çözünen H iyonları kanalikül içine aktif olarak salgılanır ve potasyum dışarı çıkar. Bu aktif değişim olayı H-KATPaz enzimi tarafından katalize edilir. Böylece başlangıçta kanaliküle salgılanan potasyum tekrar kanalikül dışına çıkmış olur. Son olarak, ya hücre içindeki metabolizma sonucu ortaya çıkan yada kandan hücre içine geçen karbondioksit, karbonik anhidrazın etkisiyle suyla birleşerek karbonik asidi oluşturur. Bu da bikarbonat ve hidrojen iyonuna ayrışır. Bu asidin H iyonu sudan gelen OH iyonu ile birleşerek bir molekül su meydana getirir. Bu nedenle asetozolamid gibi karbonik asit anhidraz inhibitörü ilaçlar hidroklorik asitin sentezini inhibe eder (46).

Asit sekresyonu yanında gastrik mukozadan bikarbonat iyonu da salgılanır. Bu daha çok mukus jel tabakası ile ilişkili olarak lümen içi ve jel tabakasındaki pH farkının oluşmasını sağlar. H-K ATPaz enzimi benzimidazol molekülü ile inhibe olur. Asit sekresyonunu arttıran tüm faktörler proton pompasını aktivite etmeleri sonucu bu etkiyi gösterirler. Paryetal hücre asit sekresyon hızını regüle eden endojen moleküller vardır. Bunlar gastrin, asetokolin ve histamindir. Histamin, paryetal hücre membranı üzerindeki histamin reseptörlerini uyararak etkin olur. Aynı şekilde gastrin ve asetokolinde reseptörler aracılığıyla proton pompasını uyarırlar. Kalsiyum iyonunun oral veya parenteral verilmesi asit sekresyonunu artırır. Bu etki kalsiyumun gastrin salgısını arttırmasından veya direkt paryetal hücreyi uyarmasından olur (47).

2.3.3. Mide Asit Salgısının Düzenlenmesi

Mide asit salgısının düzenlenmesi; sefalik, gastrik ve intestinal kaynaklı sinirsel ve hormonal stimuluslarla sağlanır. Sefalik stimuluslar yiyeceğin düşünülmesi, görülmesi, ağza alınması ve benzeri durumlarda ortaya çıkarlar. Ruhsal durumdaki değişikliklerde mide asit salgısını azaltıp çoğaltabilirler. Bu stimuluslar vagus içinde mideye taşınırlar.

Gastrik stimuluslar, besinin mideye girmesiyle ortaya çıkarlar ve mide mukozasında lokal refleksler aracılığı ile, asit ve gastrin salgısının ve mide motilitesinin aktive edilmesine neden olurlar. Mideye giren besin içindeki proteinin ve ondan oluşan peptidlerin asidi kısmen nötralize etmeleri, mekanik uyarıyla başlatılan lokal reflekslerin yaptığı asit ve gastrin salgısını daha da artırır. Midenin boşalması sonucu mide içeriğinin duodenuma gelmesi, orada gerilmeye, pH'nın düşmesine ve osmolalitenin artmasına neden olur. Bu değişiklikler intestinal stimulusları başlatırlar (48).

2.3.4. Mide Asit Salgısının Nörohümorale Kontrolü

Midenin asit salgılayan paryetal hücrelerinin fonksiyonu nöral, hormonal ve parakrin faktörler tarafından düzenlenir.

1- Nöral faktörler: Mukozal pleksus (Meisner pleksusu) gastrointestinal salgılamayı ve absorpsiyonu düzenler. Myenterik pleksus (Auerbach pleksusu) düz kasları innerve eder ve fonksiyonları düzenler.

2- Hormonal faktörler: Asit salgılanmasının stimülasyonuna yol açan en önemli hormon gastrindir. Midenin antrum kısmının mukozasında yerleşmiş olan G hücrelerinden dolaşıma salgılanır. Besin yenilmesi sonucu midenin orta derecede veya daha fazla gerilmesi ve beyin veya diğer mide dışı yerlerde oluşan stimuluslar gastrin salgısını parasempatik sinir sistemi aracılığı ile artırır. Besinin kısmen sindirilmesi sonucu açığa çıkan aminoasitler de (özellikle fenil alalin ve triptofan) gastrin salgısını stimüle ederler (49).

Mide asit salgısı üzerinde inhibitör etki yapan barsak hormonları da vardır. Midenin boşalması üzerine barsağın yukarı kısmından salgılanan sekretin, barsak içinde yağ içeriğinin artması üzerine salgılanan somatostatin ile nörotensindir (50).

3- Parakrin faktörler: Midenin paryetal hücrelerinin ve gastrin salgılayan G hücrelerinin yakın çevresinde histaminositler ve somatostatin salgılayan SS hücreleri bulunur. Kolinerjik uçlardan salıverilen asetilkolin ve G hücrelerinden salıverilen gastrin bu hücrelerden histamin salıverilmesini arttırır. Salıverilen histaminde paryetal hücreleri H₂ reseptörler aracılığı ile stimüle eder. SS hücreleri parasempatik innervasyona sahiptirler; parasempatik stimülasyonun bu hücreler üzerindeki egemen etkisi somatostatinin inhibisyonudur. Bu durum, somatostatinin asit salgısını inhibe etmesi nedeniyle sonuçta asit salgısının stimülasyonuna neden olur (disinhibisyonla stimülasyon) (51).

2.3.5. H-K ATP az Pompası

H-K ATP az pompası ya da diğer ismiyle proton pompası, membranda bir potasyum iyonuna karşı bir proton değiş-tokuşu sağlayan magnezyum bağımlı bir enzim sistemidir. Kolon, böbrek ve özellikle kendine özgü aktivite gösterdiği mide de bulunur (42).

Proton pompası gastrik mukozanın paryetal hücrelerinin apikal yüzünde yerleşmiştir. İnaktif durumdayken paryetal hücrelerinin sitoplazmasında bir vezikül içinde bulunur.

Histamin, gastrin ve asetilkolin serbestlenmesine yol açan besinlerin alınması proton pompasının başlıca uyarıcısıdır.

2.3.6. Proton Pompası İnhibitörleri

Omeprazol

Mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzimidazol türevi ilaçların ilk bulunanıdır. Omeprazol, benzimidazol sulfoksit yapılı bir ön ilaçtır (50). Önce plazmadan gastrik paryetal hücre sitoplazmasına buradan da sekretuar kanaliküllerin asit boşluğuna diffüze olur. Sekretuar kanaliküllerde pH 3'ün altında olduğu zaman aktive olur (50,51).

Paryetal hücrelerin ileri derecede asidik ortamında aktif sulferamid şekillerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak irreversibl inhibisyon yapar. Asit salgılanmasının yeniden başlaması ancak yeni pompa molekülü sentezi ile mümkün olur (49).

Gerek bazal ve gerekse stimüle edilmiş asit salgısını doza bağımlı olarak tam veya tama yakın derecede inhibe eder. Gastrin salgılanması üzerinde hidrojen iyonunun yaptığı feedback inhibisyonu kaldırdığı için mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak arttırır, plazma gastrin düzeyini yükseltir (48).

Gastrik asidite supresyonu tek doz omeprazolu izleyen ilk bir saat içinde başlar ve iki saat içerisinde maksimuma ulaşır. Maksimum etkinin yaklaşık yarısı 24 saatin sonunda hala mevcuttur ve bir miktar inhibisyon üç güne kadar uzayabilir. İlacın kesilmesini izleyen üç ile beş gün içerisinde asit sekresyonu kısmen geri gelir. Fakat tam anlamıyla geriye dönüş haftalarca sürebilir (49, 50).

Plazmada albumine bağlanmış olarak taşınır. Karaciğerde esas olarak CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilmek suretiyle elimine edilir, safra ve idrar yoluyla atılır (49). Omeprazolun başlıca yan etkileri diyare, bulantı, baş ağrısı ve astenidir.

Lansoprazol

Yapısı, terapötik etki mekanizması ve farmakolojik etki profili bakımından omeprazole benzer. Benzol halkasına bir imidazol halkası eklenmiştir. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Yarılanma ömrü omeprazolden 2 saat uzundur. Asit ortamda AG-2000 adlı aktif metabolitine çevrilir ve mide mukozasında birikir (48).

Antikolinergik veya histamin H2 reseptör antagonisti etkinliği yoktur. Gastrik pariyetal hücrelerde proton pompası görevi yapan H-K ATPaz enzimini inhibe ederek gastrik asit sekresyonunu son aşamasında engeller. Bu etki doza bağımlıdır ve hem bazal hem de stimüle edilmiş asit sekresyonunu inhibe eder. Emilimi granüler mideyi terk ettikten hemen sonra başlar. Lansoprazol oral uygulamadan sonra hızla emilerek plazma doruk konsantrasyonuna 1.7 saatte ulaşır. Mutlak biyoyararlanımı % 80'in üzerindedir (49).

Lansoprazol %97 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plazmada ölçülebilen metabolitleri hidroksilli sülfür sülfon türevleridir. Lansoprazol karaciğerde sitokrom

P450 enzim sistemi tarafından spesifik olarak CYP3A ve CYP2C19 izoenzimleri ile metabolize edilir.

Yan etkileri omeprazole benzer; asteni, kandidiyazis, diyare, ateş, ödem vb.

Pantoprazol

Omeprazol ve lansoprazol için belirtilen ilaç etkileşmelerini göstermez. Pantoprazolun hemen tamamı karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi aracılığı ile metabolize olur. Metabolizması, uygulama yolundan (oral veya intravenöz) bağımsızdır. Ana metabolizma yolu, CYP2C19 ile demetilasyon ve bunu izleyen sülfat ile konjügasyondur. Diğer metabolizma yolları, CYP3A4 ile oksidasyonu kapsamaktadır (49).

Pantoprazol metabolitlerinin anlamlı farmakolojik aktivitesi olduğuna dair hiç bir kanıt yoktur. Pantoprazol metabolitleri başlıca renal yolla, kalanı feçes yolu ile atılır.

Rabeprazol

Rabeprazol sodyum, antikolinergik yada H₂ reseptörü antagonisti özellikler göstermeyen ancak H-K ATP az enziminin salınımını gastrik paryetal hücrelerini salgı yüzeyinde inhibe ederek mide asit salgısını baskılayan, salgıyı azaltıcı bileşikler sınıfından (süstitüye benzimidazol proton pompa inhibitörü) bir moleküldür.

Rabeprazol, gastrik asit sekresyonunu son basamağında inhibe eder. Rabeprazol gastrik paryetal hücrelerde protonlanır, birikir ve aktif sülfonamide dönüştürülür.(48)

Rabeprazol, yüksek oranda metabolize olur. Tiyo eter ve karboksilik asit, plazmadaki esas metabolitlerdir. Bu metabolitlerin önemli antisekretuar aktivite gösterdiği gözlenmemiştir.

Temelde karaciğerde sitokrom P450 3A tarafından metabolitlerine dönüşür. Rabeprazol, uygulamadan sonra ilacın %90'ı temelde tiyoeter karboksilik asid metaboliti halinde idrarla atılır.

Esomeprazol

Omeprazolun S-izomeridir ve mide asit sekresyonunu özgün bir etki mekanizmasıyla azaltır. Esomeprazol, paryetal hücrelerdeki asit pompasının spesifik bir inhibitörüdür. Omeprazolün, hem R hem de S izomerleri benzer farmodinamik aktivite gösterir. Esomeprazol zayıf bir bazdır. Pariyetal hücre sekretuvar kanaliküllerinin asit ortamında aktif formuna çevrilir ve H-K ATPaz enzimini inhibe eder böylece gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit sekresyonunu inhibe eder. Asit sekresyonunun azalmasına bağlı olarak serum gastrin düzeyi yükselir (49).

Esomeprazol aside dayanıksızdır ve bu nedenle ağız yolundan enterik kaplı granüller halinde alınır. Esomeprazol plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır.

Esomeprazol sitokrom P450 sistemi (CYP) ile tamamen metabolize olur. Esomeprazolun metabolizmasının büyük bölümü polimorfik CYP2C19a bağlıdır. Esomeprazolun önemli metabolitlerinin mide asit sekresyonuna etkileri yoktur. Oral yoldan alınan esomeprazolun metabolitleri %80 idrarla, geri kalanı feçesle atılır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma Kayseri bölgesinde bulunan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliğinde yürütülen çalışmadır. Veriler Mart 2014-Temmuz 2014 tarihleri arasında toplanmıştır.Bu tarihler arasında çalışmanın ön hazırlıkları bitirildi.Tabakalandırma yapılmadı.Plaseboya izin verilmedi.

Bu çalışmada erişkin yaş grubunda gastroözofageal reflü hastalığında beş farklı proton pompa inhibitörünün etkisi ve dört farklı gastroözofageal reflü anketi uygulaması amaçlanmıştır. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Örneklem Seçimi

Kayseri bölgesinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ve Gastroenteroloji polikliniklerinde GÖRH tanısı alan yüz hasta rastgele yöntemle seçildi. Birinci hastadan yüzüncü hastaya kadar kura seçimi ile belirlendi. Doz alımı hastalara soruldu. Doz seçiminde piyasadaki dozlara göre normal tedavi dozları idi. Tedaviye yanıtı görmek için bir aylık tedavi uygun görüldü. Çalışmaya katılan hastalara anket uygulanmış aynı gözlemci tarafından aynı gün, asenkron olarak proton pompa inhibitörleri başlanmıştır. Çalışma öncesinde hastaların yazılı onayı alınmıştır (Ek 1). Çalışma süresince toplam 22 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir.

3.3. Ölçüm Prosedürü

Çalışma grubu olarak belirlenen yüz hastanın adı ve soyadı, yaş, eğitim durumu, boy, kilosu ile ilgili bilgileri içeren listeler hazırlandı. Kaydedilen BKİ leri tedavi prensiplerinden biri olarak kabul edildi. Uygulanan İngilizce anketler üç ayrı çevirmen tarafından Türkçeye çevrildi. Daha sonra çevrilen anketler tekrar İngilizceye çevrildi.

Gastroözofageal reflü klinik bulguları göz önüne alınarak dört anket formu hazırlandı. Birinci bölümde çalışma ile ilgili bilgilendirme kısmı ve çalışmaya katılacak bireylerin kimlik, adres ve telefon numaralarını içeren sorular bulunmaktaydı.

Çalışma programı hazırlanarak hastaların bir aylık tedavi sonrası kontrole gelmeleri belirlendi. İlk ziyarette hastalarla görüşülerek çalışma ile ilgili olarak detaylı bilgilendirme yapıldı.

Belirlenen hastalar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliğinde gönüllü olur formu ve çalışma için anket formu dağıtıldı. Hastalara, ikinci ziyaretin ve anketlerin yapılacağı tarih bildirildi. İkinci ziyarette çalışmaya katılan hastalar aynı poliklinikte kabul edildi. Aynı anket formları hastalara dağıtıldı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların kaygılarının giderilmesi için yapılacak anketler hakkında tekrar bilgi verildi. Hastalar tek tek muayene edilerek odaya alındı .

Gastroözofageal reflü saptanan hastalara bir aylık proton pompa inhibitörü tedavisi başlandı. Bir ay sonra tedavinin faydası olsun veya olmasın aynı polikliniğe başvurmaları istendi. Kontrole gelen hastalara, ilk ziyarette yapılan dört anket tekrar yapıldı. Gastroözofageal reflü tanısı alan hastalara GERDQ anketi, asit reflü semptom indeksi anketi, iş üretimi ve aktivite bozulması anketi, GERD HRQL anketleri uygulandı. Hastalar randomize olarak beş gruba ayrılarak ve her tedavi grubunda 20'şer hasta olmak üzere lanzaprozol, esomeprozol, rabeprozol, pantoprozol ve omeprozol grupları yapıldı. Gruplar arası farklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.3.1. GERDQ Anketinin Özellikleri

GerdQ hastaların kendileri tarafından yapılabilen hasta merkezli bir araç olup gastroözofageal reflü hastalığının tanı ve yönetiminde kullanılır. Semptomları sık olanlarla ara sıra olanlar arasında ayırım yaparak tedavi kararlarına rehberlik etmeye faydalıdır. Tedavinin hastaların semptomları ve günlük yaşam üzerine etkilerini izlemeyi sağlar.

GerdQ altı başlığın son 7 gün içerisindeki sıklığının skorlamasını yapar (göğüs arkasında yanma, regürjitasyon, dispepsi, bulantı, reçetesiz ilaç kullanımı ihtiyacı ve uykuda bozulma). Sıfır ile üç arasında değişen dört puanlı ölçekte, sıfır haftada sıfır günü, bir haftada bir günü, iki haftada iki günü, üç ise haftada 4-7 günü ifade eder.

Altı GerdQ başlığının ikisi, semptomların hastaların günlük hayatına etkisini ölçer (reçetesiz ilaç kullanımı ihtiyacı ve uykuda bozulma). Kalan dört başlık (göğüs arkasında yanma, regürjitasyon, reçetesiz ilaç kullanımı ihtiyacı ve uykuda bozulma) tedaviye yanıtı izleme ve değerlendirmede kullanılır. Herhangi bir başlıkta 2 veya 3 skorunun olması tedavinin yeniden gözden geçirilmesi için bir endikasyondur (52,53).

GERDQ anketinde son bir haftadaki semptom sıklığı sorgulanmıştır. Her soru için verilen puanlar toplanarak toplam skor elde edildi (0-18). Ayrıca 5 ve 6 sorulardan elde edilen puan toplamı impakt skorudur (0-6). İmpakt skorunun 3 veya daha fazla olması kişinin reflüden çok etkilendiğini gösterir. Toplam skoru 0-2 olanlarda reflü olasılığı düşük, toplam skoru 3-7 olanlarda reflü olasılığı düşük, toplam skoru 8-10 ve impakt skoru 3 ün altında olanlarda reflü olasılığı yüksek, toplam skoru 8-10 ve impakt skoru 3'ün üstünde olanlarda reflüden çok etkilenen, toplam skoru 11-18 ve impakt skoru 3'ün altında olanlarda reflü olasılığı yüksek, toplam skoru 11-18 ve impakt skoru 3'ün üstünde olanlarda reflüden çok etkilenen olarak kabul edilmiştir (54). GERDQ anketinin Türkçe geçerliliği Mungan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (12). GERDQ anketi Ek 2'de verilmiştir.

3.3.2. GERD-HRQL Anketinin Özellikleri

GERD-HRQL anketi GÖRH'na özgü, hastaların kendi kendine doldurabildiği orijinali İngilizce olarak hazırlanmış olup esas olarak anti reflü cerrahisi öncesi ve sonrasında kullanılır (55,56).

Likert skalasında 6 puan üzerinden değerlendirme yapan 10 başlığı vardır. Bunlarda, göğüs arkasında yanmanın şiddeti, disfaji, odinofaji, tedavinin etkisi ve flatulans gibi alanlara dikkat çekilir. Ancak özofagus dışındaki semptomları kapsamaz. Sadece kısıtlı bir psikometrik değerlendirme yapar. GERD-HRQL skorları ile SF-36 ölçeğinin sekiz alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (55,57).

GERD-HRQL anketinde, 0'ı işaretleyenlerde şikayet yok, 1'i işaretleyenlerde şikayet fark ediliyor, fakat rahatsız edici değil, 2'yi işaretleyenlerde şikayet fark ediliyor ve rahatsız edici, ancak her gün değil, 3'ü işaretleyenlerde şikayet her gün rahatsız edici, 4'ü işaretleyenlerde şikayet günlük aktiviteleri etkiliyor, 5'i işaretleyenlerde şikayet dayanılmaz, günlük aktivitelerin yapılmasını engelliyor olarak kabul edilmiştir.

GERD-HRQL anketinin Türkçeye çevrilmesi üç ayrı çevirmen tarafından yapıp Türkçe anketler tekrar İngilizceye çevrilerek kontrolü yapılmıştır. GERD-HRQL anketi Ek 3'te verilmiştir.

3.3.3. Asit Reflü Semptom İndeksi Anketinin Özellikleri

Asit Reflü Semptom İndeksi Anketi 2001 yılında Koufman ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olup hastaların kendi kendine doldurabildiği klinisyenlere larengofarengeal reflü varlığını tespit etme ve belgelemeye yardım eden dokuz başlıklı bir indekstir. Geçerlilik çalışması yapılmıştır (58,59). On ve üzerinde skor elde edilmesi klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir.

Asit reflü semptom indeksi anketinde, son bir ay içinde aşağıdaki problemler sizi ne kadar etkiledi? şeklinde soru soruldu. Skorlamada 0 problem yok olarak, 5 ise ciddi problem olarak kabul edildi.

Asit Reflü Semptom İndeksi Anketinin Türkçeye çevrilmesi üç ayrı çevirmen tarafından yapıp Türkçe anketler tekrar İngilizceye çevrilerek kontrolü yapılmıştır. Asit Reflü Semptom İndeksi Anketi Ek 4'te verilmiştir.

3.3.4. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketinin Özellikleri

İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for GERD, WPAI-GERD) hastalar tarafından kendi kendine yapılabilen gastroözofageal reflü hastalığında iş üretkenliği ve aktivitelerde azalmayı ardışık olarak günlük saat birimi ve azalma yüzdesi olarak değerlendiren bir araçtır (55,60). Geçerlilik çalışması yapılmıştır (60).

İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketinde, problemin çalışma ve düzenli aktivite yapabilme kabiliyeti sorgulanmıştır. Birinci soruda halen bir işiniz var mı? şeklinde soru sorulmuştur. İkinci soruda son yedi gün içerisinde probleminiz nedeniyle kaç saat işe gidemediniz şeklinde soru sorulmuştur. Üçüncü soruda son yedi gün içerisinde herhangi nedenle işinizin başında değildiniz şeklinde soru sorulmuştur. Dördüncü soruda son yedi gün içerisinde tam olarak kaç saat çalıştınız şeklinde soru sorulmuştur. Beşinci soruda son yedi gün içerisinde probleminiz çalışırken üreticiliğinizi ne kadar etkiledi şeklinde soru sorulmuştur. 6. soruda son yedi gün süresince probleminiz işte çalışma dışında, düzenli günlük aktivite yapabilmeyi ne kadar etkiledi? şeklinde soru sorulmuştur.

İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketinin Türkçeye çevrilmesi üç ayrı çevirmen tarafından yapıp Türkçe anketler tekrar İngilizceye çevrilerek kontrolü yapılmıştır. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Ek 5'te verilmiştir.

3.4. Çalışmada kullanılan ilaçlar

Çalışma boyunca proton pompa inhibitörlerinin orijinal ilaçları kullanılmıştır: lanzoprazol 30 mg (Lansor, Sanovel), esomeprazol 40 mg (Nexium, AstraZeneca), rabeprazol 20 mg (Pariet, Janssen-Cilag), pantoprazol 40 mg (Panto, Sandoz) ve omeprazol 20 mg (Omeprazol, Sandoz).

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 21.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Özet istatistik olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma, medyan (25. persentil-75. persentil) değerleri verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımını Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi, fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırmaları ise Tukey testi ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin tekrar ölçümleri arasındaki farka verilerin normal dağılması durumunda eşleştirilmiş t testi ile normal dağılmaması durumunda Wilcoxon analizi ile bakıldı. Kategorik değişkenlerin önce-sonra dağılımları arasındaki uyum Kappa analizi ile değerlendirildi. $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Kayseri İlinde Mart 2014- Temmuz 2014 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 14-74 yaş arası toplam 100 hasta katıldı. Çalışmaya alınan hasta grubu içerisinde bir tane 14 yaşında hasta geldi ve ailesinden gerekli izin alındı. Çalışmaya katılanların %31'i erkek ve %69'u kadındı. Yaş ortalaması 42.27 ± 11.60 olarak bulundu. Bunlardan %84 ü evli %16'sı bekardı. Eğitim durumu ise % 47 si ilkokul, %31'i ise lise %4'ü ortaokul, %18 si üniversite mezunu idi. Halen işi olan %37 ve işi olmayan ise %63 idi. Çalışmaya katılanların meslek durumu ise; emekli %4 , %18'i işçi, %24'ü memur, %52'ü ev hanımıydı (Tablo 1). Beden Kitle İndeksleri için gruplarda çalışma öncesine göre sonrasında farklılık mevcut değildi (Tablo 1). Çalışma her gruptan toplam 20 hasta olmak üzere beş ilaç grubundan oluşmaktaydı (lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol ve rabeprazol grubu).

Tablo 1. İlaç gruplarına göre demografik veriler

	Lansoprazol		Omeprazol		Esomeprazol		Pantoprazol		Rabeprazol	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet										
Erkek	8	40	4	20	4	20	5	25	8	40
Kadın	12	60	16	80	16	80	15	75	12	60
Medeni durum										
Evli	17	85	15	75	20	100	15	75	17	85
Bekar	3	15	5	25	0	0,0	5	25	3	15
Eğitim										
İlkokul	5	25	8	40	13	65	12	60	9	45
Ortaokul	3	15	1	5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Lise	8	40	8	40	4	20	6	30	5	25
Üniversite	4	20	3	15	3	15	2	10	6	30
Meslek										
Çalışan	10	50	6	30	7	35	7	35	7	35
Memur	2	10	0	0,0	1	5	1	5	3	9
İşçi	0	0,0	1	5	2	10	1	5	1	5
Emekli	0	0,0	0	0	3	15	1	5	0	0,0
BKİ	26.87±5.59		26.77±5.98		29.05±5.18		29.80±5.71		27.12±3.39	

BKİ=Beden Kitle İndeksi

GERDQ Anketi Sonuçları

1. Soru Sonuçları

İlaç gruplarına göre göğüs kemiğinin arkasında yanma (mide yanması) hissetmede skorları 2 ve 3 olanların çalışma öncesine göre çalışma sonrası durumları Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında mide yanması skorları 2 ve 3 olanlar

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	n	%	n	%
Lansoprazol	12	60	3	15
Omeprazol	13	65	6	30
Esomeprazol	14	70	4	20
Pantoprazol	16	80	0	0
Rabeprazol	11	55	3	15

2. Soru Sonuçları

İlaç gruplarına göre regürjitasyonda skorları 2 ve 3 olanların çalışma öncesine göre çalışma sonrası durumları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında regürjitasyon skorları 2 ve 3 olanlar

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	n	%	n	%
Lansoprazol	15	75	4	20
Omeprazol	16	80	8	40
Esomeprazol	14	70	3	15
Pantoprazol	18	90	0	0
Rabeprazol	11	55	3	15

3. Soru Sonuçları

İlaç gruplarına göre mide ağrısında skorları 2 ve 3 olanların çalışma öncesine göre çalışma sonrası durumları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında mide ağrısında skorları 2 ve 3 olanlar

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	n	%	n	%
Lansoprazol	10	50	16	80
Omeprazol	13	65	19	95
Esomeprazol	8	40	17	85
Pantoprazol	9	45	17	85
Rabeprazol	10	50	18	90

4. Soru Sonuçları

İlaç gruplarına göre bulantı skorları 2 ve 3 olanların çalışma öncesine göre çalışma sonrası durumları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında bulantı skorları 2 ve 3 olanlar

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	n	%	n	%
Lansoprazol	11	55	18	90
Omeprazol	14	70	17	85
Esomeprazol	10	50	14	70
Pantoprazol	9	45	17	85
Rabeprazol	10	50	17	85

5. Soru Sonuçları

İlaç gruplarına göre ağza yiyecek-su gelmesi nedeniyle uyanma skorları 2 ve 3 olanların çalışma öncesine göre çalışma sonrası durumları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında ağza yiyecek-su gelmesi nedeniyle uyanma skorları 2 ve 3 olanlar

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	n	%	n	%
Lansoprazol	13	65	3	15
Omeprazol	11	55	7	35
Esomeprazol	13	65	2	10
Pantoprazol	12	60	1	5
Rabeprazol	12	60	2	10

6. Soru Sonuçları

İlaç gruplarına göre ilave ilaç kullanımı skorları 2 ve 3 olanların çalışma öncesine göre çalışma sonrası durumları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. İlaç gruplarına göre çalışma öncesi ve sonrasında ilave ilaç kullanımı skorları skorları 2 ve 3 olanlar

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	n	%	n	%
Lansoprazol	7	35	9	45
Omeprazol	6	30	10	50
Esomeprazol	9	45	5	25
Pantoprazol	6	30	4	20
Rabeprazol	12	60	9	45

GERDQ Anketi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Skor 0-2 arasında ise reflü olasılığı düşük, 3-7 arasında ise reflü olasılığı düşük, 8-10 arasında ise impakt faktöre göre (<3 ise) reflü olasılığı yüksek ve (≥ 3 ise) reflüden çok etkilenen olarak değerlendirilir. Skor 11-18 arasında ise yine impakt faktöre göre (<3 ise) reflü olasılığı yüksek ve (≥ 3 ise) reflüden çok etkilenen olarak değerlendirilir (Tablo 8).

Tablo 8. İlaç gruplarının çalışma öncesi ve sonrasında GERDQ skorlarına göre değerlendirilmesi

Skorlar	0-2, n		3-7, n		8-10, n		11-18, n	
	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
Lansoprazol	0	0	0	4	14	13	6	3
Omeprazol	0	1	1	1	12	11	7	7
Esomeprazol	0	2	3	7	14	10	3	1
Pantoprazol	0	2	1	10	15	6	4	2
Rabeprazol	0	0	2	7	13	6	5	7

Ö=İlaç kullanımı öncesi, S=İlaç kullanımı sonrası

Skorları 8-10 ve 11-18 arası olanların impakt faktöre göre değerlendirilmesi Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. İmpakt faktöre göre değerlendirme

	8-10 Skor				11-18 Skor			
	Öncesi		Sonrası		Öncesi		Sonrası	
	<3	≥3	<3	≥3	<3	≥3	<3	≥3
Lansoprazol	3	11	10	3	1	5	0	3
Omeprazol	7	5	7	4	2	5	0	7
Esomeprazol	5	9	8	2	1	2	0	1
Pantoprazol	8	7	5	1	0	4	0	2
Rabeprazol	6	7	5	1	0	5	1	6

GERD-HRQL Anketi Sonuçları

GERD-HRQL Anketi Sonuçları Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. GERD-HRQL anketinin ilaç kullanımı öncesi ve sonrası değerleri

Kullanılan İlaç		n	Ortalama	SH	p
Lansoprazol	Önce	20	15,15	4,25	,005
	Sonra	20	9,25	5,80	
Omeprazol	Önce	20	14,70	4,02	,002
	Sonra	20	9,60	4,47	
Esomeprazol	Önce	20	16,7	5,01	,000
	Sonra	20	8,40	6,37	
Pantoprazol	Önce	20	17,0	3,81	,000
	Sonra	20	5,25	5,86	
Rabeprazol	Önce	20	15,3	3,93	,000
	Sonra	20	7,20	5,39	

GERD-HRQL anketinde gruplar arası çalışma öncesine göre sonrasında ortalama farklılıkları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. GERD-HRQL anketinde gruplar arası çalışma öncesine göre sonrasında ortalama farklılıkları

		Ortalama Farkı	SH	p değeri	%95 GA	
					Alt sınır	Üst sınır
Lans	Omeprazole	,800	2,14	,996	-5,1666	6,7666
	Esofenidazole	-2,40	2,14	,796	-8,3666	3,5666
	Pantoprazole	-5,85	2,14	,057	-11,8166	,1166
	Rabeprazole	-2,20	2,14	,843	-8,1666	3,7666
Omeprazole	Lansoprazole	-800	2,14	,996	-6,7666	5,1666
	Esofenidazole	-3,20	2,14	,571	-9,1666	2,7666
	Pantoprazole	-6,65	2,14	,021	-12,6166	-,6834
	Rabeprazole	-3,00	2,14	,630	-8,9666	2,9666
Esofenidazole	Lansoprazole	2,40	2,14	,796	-35666	8,3666
	Omeprazole	3,20	2,14	,571	-2,7666	9,1666
	Pantoprazole	-3,45	2,14	,496	-9,4166	2,5166
	Rabeprazole	,200	2,14	1,00	-5,7666	6,1666
Pantoprazole	Lansoprazole	5,85	2,14	,057	-,1166	11,8166
	Omeprazole	6,65	2,14	,021	,6834	12,6166
	Esofenidazole	3,45	2,14	,496	-2,5166	9,4166
	Rabeprazole	3,65	2,14	,438	-2,3166	9,6166
Rabeprazole	Lansoprazole	2,20	2,14	,843	-3,7666	8,1666
	Omeprazole	3,00	2,14	,630	-2,9666	8,9666
	Esofenidazole	-200	2,14	1,00	-6,1666	5,7666
	Pantoprazole	-3,65	2,14	,438	-9,6166	2,3166

Lans=Lansoprazol, SH=Standart Hata, GA=Güven Aralığı.

GERD-HRQL anketinde ilaç kullanımının öncesi ve sonrasında genel olarak yaşamdan memnuniyet durumuna bakıldığında, tedavi sonrası yaşamdan memnun olmayanların daha az olduğu görülmüştür (Tablo 12).

Tablo 12. GERD-HRQL anketinde ilaç kullanımının öncesi ve sonrasında genel olarak yaşamdan memnuniyet durumu.

Kullandığı İlaç		Yaşamdan memnuniyet durumu			
		Memnun Değil	Memnun	Kararsız	Toplam
Lansoprazol	Ö	10	2	8	20
	S	6	5	9	20
Omeprazol	Ö	15	1	4	20
	S	8	5	7	20
Esomeprazol	Ö	13	3	4	20
	S	6	10	4	20
Pantoprazol	Ö	12	3	5	20
	S	2	14	4	20
Rabeprazol	Ö	16	2	2	20
	S	4	13	3	20

Ö = İlaç Kullanımı Öncesi, S= İlaç Kullanımı Sonras

Asit reflü semptom indeksi sonuçları:

Esomeprazol, pantoprazol, rabeprazolde istatistiksel anlamlı düşüş mevcuttu, diğerlerinde de düşüş var ama anlamlı değildi (Tablo 13). En çok düşüren olmayıp hepsinde paralel düşüş mevcuttu (Tablo 14).

Tablo 13. Asit Reflü Semptom İndeksinde çalışma öncesine göre sonrasında ilaç gruplarının skor ortalamaları

Kullandığı ilaç		Ortalama	SS	p değeri
Lansoprazol	ARSİ-Ö	8,0500	4,925	0.474
	ARSİ-S	6,9500	5,052	
Omeprazol	ARSİ-Ö	9,7500	5,18982	0.075
	ARSİ-S	6,6000	5,96834	
Esomeprazol	ARSİ-Ö	10,8000	4,46743	0.000
	ARSİ-S	6,1000	3,87501	
Pantoprazol	ARSİ-Ö	9,4000	3,80305	0.000
	ARSİ-S	3,0000	4,32861	
Rabeprazol	ARSİ-Ö	10,0000	6,23234	0.007
	ARSİ-S	5,6500	5,08118	

ARSİ-Ö=Asit reflü semptom indeksi çalışma öncesi ortalaması, ARSİ-S= Asit reflü semptom indeksi çalışma sonrası ortalaması

Tablo 14. Asit Reflü Semptom İndeksinde çalışma öncesine göre sonrasında ilaç gruplarının skor ortalamalarının farklarına göre değerlendirilmesi

Kullandığı ilaç	Ortalama farkları	%95 Güven Aralığı		P değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Lansoprazol	1,1000	-2,05200	4,25200	0.093
Omeprazol	3,15000	-3,4662	6,6462	
Esomeprazol	4,70000	2,44217	6,95783	
Pantoprazol	6,40000	4,19748	8,60252	
Rabeprazol	4,35000	1,33111	7,36689	

Asit Reflü Semptom İndeksinde çalışma öncesi ve sonrasında toplam skorları 10'un altında ve 10 ve üzerinde olanlar Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Asit Reflü Semptom İndeksinde çalışma öncesi ve sonrasında toplam skorları

	ARSİ 1		ARSİ 2	
	<10	≥10	<10	≥10
Lansoprazol	13	7	13	7
Omeprazol	11	9	14	6
Esomeprazol	10	10	14	6
Pantoprazol	9	11	18	2
Rabeprazol	9	11	15	5

ARSİ 1= Asit Reflü Semptom İndeksi çalışma öncesi skorları, ARSİ 2= Asit Reflü Semptom İndeksi çalışma sonrası skorları

İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Sonuçları

İş ve Üreticilik anket soruları:

Soru 1. Halen bir işiniz var mı?

Soru 2. Son 7 gün içerisinde probleminiz nedeniyle kaç saat işe gidemediniz?

Soru 3. Son 7 gün içerisinde herhangi bir nedenle kaç saat işinizin başında değildiniz?

Soru4. Son 7 gün içerisinde tam olarak kaç saat çalıştınız?

Soru 5. Son 7 gün içerisinde probleminiz çalışırken üreticiliğinizi ne kadar etkiledi?

Soru 6. Son 7 gün içerisinde probleminiz günlük aktivitenizi ne kadar etkiledi?

Birinci soruya cevabı hayır olanlarda altıncı soruya geçilmiştir. İlaç gruplarına göre İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Sonuçları Tablo 16-20’de verilmiştir.

Tablo 16. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Lansoprazol Sonuçları (n=10)

	2		3		4		5		6	
	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
Ortanca	0	0	0	0	40	40	1,5	1	1,5	1
En düşük	0	0	0	0	32	40	0	0	1	0
En yüksek	24	1	48	1	96	45	4	3	5	3

Ö= Çalışma öncesi, S=Çalışma sonrası

Tablo 17. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Omeprazol Sonuçları (n=6)

	2		3		4		5		6	
	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
Ortanca	0	0	0	0	42,5	42,5	1	1	2	1
En düşük	0	0	0	0	0	40	3	1	0	0
En yüksek	24	0	24	0	63	63	40	2	4	3

Ö= Çalışma öncesi, S=Çalışma sonrası

Tablo 18. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Esomeprazol Sonuçları (n=7)

	2		3		4		5		6	
	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
Ortanca	0	0	0	0	45	45	3	1	2,5	1
En düşük	0	0	0	0	40	40	1	0	1	0
En yüksek	24	0	24	0	45	45	5	2	5	3

Ö= Çalışma öncesi, S=Çalışma sonrası

Tablo 19. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Pantoprazol Sonuçları (n=7)

	2		3		4		5		6	
	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
Ortanca	0	0	0	0	45	45	2	0	3	0
En düşük	0	0	0	0	40	40	0	0	1	0
En yüksek	48	0	24	0	63	63	4	2	5	2

Ö= Çalışma öncesi, S=Çalışma sonrası

Tablo 20. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi Rabeprazol Sonuçları (n=7)

	2		3		4		5		6	
	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
Ortanca	0	0	0	0	40	40	2	1	2	1
En düşük	0	0	0	0	32	40	0	0	1	0
En yüksek	8	8	8	8	40	40	2	2	5	3

Ö= Çalışma öncesi, S=Çalışma sonrası

Pantoprazolde çalışırken üretkenliğin etkilenmesinde (5. Soru) çalışma sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştu ($p=0.041$) (Tablo 21). Günlük aktivitenin etkilenmesinde beş grupta da çalışma sonrası öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu (6. Soru) ($p<0.05$).

Tablo 21. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketinde grup içi çalışma öncesine göre sonrasında istatistiksel farklılıklar

	P değerleri				
	2. soru	3. soru	4. soru	5. soru	6. soru
Lansoprazol	0.285	0.285	1.000	0.196	0.038
Omeprazol	0.180	0.180	1.000	0.276	0.011
Esomeprazol	0.102	0.102	1.000	0.058	0.003
Pantoprazol	0.180	0.157	0.317	0.041	0.000
Rabeprazol	0.317	0.317	0.157	0.059	0.000

İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketinde çalışma öncesine göre sonrasında farkları karşılaştırıldığında ve ilaç grupları arasındaki farka bakıldığında rabeprazol, pantoprazol ve esomeprazolun günlük aktiviteye etkiyi azaltmada lansoprazol ve omeprazole göre daha iyi olduğu yönünde sonuç elde edildi.

5. TARTIŞMA

5.1. Çalışmanın ana bulguları

Gastroözofageal reflü anketinde çalışma öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, pantoprazol omeprazole göre daha etkili olarak bulundu. Reflü semptom indeksinde esomeprazol, pantoprazol ve rabeprazolde çalışma öncesine göre sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşme mevcuttu. Gastroözofageal reflü hastalığı yaşam kalitesi ölçeğinde skor bütün gruplarda düşmekle birlikte pantoprazoldeki düşme omeprazole göre istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı. İş üretkenliği ve aktivite bozukluğu anketinde pantoprazol gastroözofageal reflü hastalığının iş üretkenliğini engelleme etkisini istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştı. Gastroözofageal reflü hastalığının günlük aktiviteyi engelleyici etkisini azaltmada pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazolün lansoprazol ve omeprazole göre daha iyi olduğu bulundu.

5.2. Literatür bulguları ile çalışma bulgularının karşılaştırılması

Literatürde bütün proton pompa inhibitörlerini kullanarak Miner P Jr. ve ark. 2003 yılında bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, standart doz pantoprazol (40 mg), rabeprazol (20 mg) ve esomeprazol (40 mg) lansoprazol (30 mg) ve omeprazol (20 mg) tedavisi altındayken 24 saatlik intragastrik pH ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen 34 helicobakter pilori negatif gastroözofageal reflü hastası 18-60 yaş arasındaydı. İlaçlar 30 dakikalık açlıkta ard arda 5 gün alınmış, 10 günlük arınma döneminden sonra hastaların ilaç grupları değiştirilmiştir. Elde edilen değerlendirilebilir pH sonuçları ortalama 23.75 saat ve üzerindedir. Beşinci günde elde edilen 4'ün üzerinde ortalama intragastrik pH düzeyleri esomeprazol için 14 saat, rabeprazol için 12.1 saat, omeprazol

için 11.8 saat, lansoprazol için 11.5 saat ve pantoprazol için 10.1 saattir. Burada esomeprazol için elde edilen değer diğer ilaç gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı çıkmıştır. Bu çalışmanın sonucunda standart doz esomeprazolun diğer proton pompa inhibitörlerine göre daha iyi gastrik asit kontrolü sağladığı öne sürülmüştür (61). Bu sonuçlar paralelinde biz de çalışmamızda hastalarımızın subjektif yorumlarında en etkili ilacın esomeprazol olmasını bekleyebilirdik. Ancak, çalışmamızın sonuçlarına göre, bu intragastrik pH sonuçları ile benzer olmayan bir şekilde pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazolün, lansoprazol ve omeprazole göre daha etkili olduğu sonucunu elde ettik. Miner P Jr. ve ark.'nın çalışmasında intragastrik pH'yı 4'ün üzerinde tutma süresi en az olan pantoprazol, iş üretkenliği ve aktivite bozulması anketinde çalışırken gastroözofageal reflünün engelleyici etkisini azaltmada en etkili ilaç olarak çıkmıştır. Miner P Jr. ve ark. sadece 5 güne kısıtlı pH ölçümü yapmış ve hastaların memnuniyet durumları sorularak uzun süre kullanımda pH düzeylerindeki düşmenin klinik olarak hasta memnuniyetine yansıyor yansımadığı kontrol edilmemiştir. Nitekim Bredenoord AJ. ve ark. yaptıkları derlemede Miner P Jr. ve ark.'nın çalışmasının sonuçlarını verdikten sonra proton pompa inhibitörlerinin etkinlikleri arasında sadece küçük farklılıklar olup, gastroözofageal reflü hastalarında bu farklılıkların klinik olarak önemli olmadığı yorumunu yapmışlardır (62). Bizim çalışmamızda ise bütün ilaçlar gastroözofageal reflü tedavisinde etkin bulunmakla birlikte, bariz etkinlik düzeyi farklılıkları tespit edilmiştir.

Regula J. ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı çalışmada, non steroid anti enflamatuvar kullanan hastalarda 20mg ve 40mg pantoprazol ile 20mg omeprazolün etkinliği ve tolere edilmesinin karşılaştırılması yapılmıştır. Bu çalışmada her gruba alınan yaklaşık 200 hasta romatoid artrit hastaları olup, 3. ve 6. Aylarda yapılan endoskopi kontrolü ile değerlendirme yapılmıştır. Altıncı ayın sonunda remisyonunda olan hasta yüzdeleri, 20mg pantoprazol grubunda %90, 40mg pantoprazol grubunda %93 ve omeprazol grubunda %89 olarak bulunmuştur. Endoskopik olarak ise başarı yüzdeleri sırasıyla %91, %95 ve %93 olarak bulunmuştur. Regula J. ve ark.'nın yaptığı bu çalışmaya göre verilen bu dozlarda denk etkinlik ve iyi tolerans elde edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise pantoprazol, GERQ, GERD-HRQOL ve İş üretkenliği ve Aktivite Bozulması anketinde omeprazole göre daha üstün etkinlik göstermiştir (63). Wang X ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı meta analizde, farklı dozlarda esomeprazol ile omeprazol ve

pantoprazolü karşılaştıran çalışmalarda önemli farklılık çıkmadığını ifade etmiştir. Bu derlemede, proton pompa inhibitörlerinin helicobakter pilori eradikasyonunda kullanımı 11 randomize kontrollü çalışma rehberliğinde araştırılmıştır. Esomeprazolün (üçlü tedavi) etkinliğinin omeprazol temelli çalışmalarla eşdeğer olduğu ifade edilmiştir. Bu derlemesinin sonuçlarına zıt olarak bizim çalışmamızda pantoprazol, esomeprazol ve rabeprazolün etkinliği omeprazol ve lansoprazolden fazla çıkmıştır (64).

Johnson DA. ve ark.'nın çalışmasında 45 helicobakter negatif gastroözofageal reflü hastasında lansoprazol ve esomeprazolün etkinliği karşılaştırılmış. Lansoprazol (30mg) ve esomeprazol (40 mg) 5 gün süre ile verilip 5. günde 24 saatlik intragastrik pH ölçümü yapılmış ve dozlar iki katına artırılıp 10. Günde aynı ölçümler yapılmıştır. Ondört günlük arınma döneminden sonra hastaların ilaç grupları değiştirilip tekrar pH ölçümleri yapılmıştır. Hedef düzey olarak intragastrik pH'nın 4'ün üzerinde kaldığı süre belirlenmiştir. Intragastrik pH'nın 4'ün üzerinde olduğu süre en fazla esomeprazol 40mg günde iki kez grubunda olup bunu lansoprazol 30mg günde iki kez, esomeprazol 40mg günde tek doz ve lansoprazol 30 mg günde tek doz izlemiştir. Esomeprazolün 40mg günde tek doz verilmesi, lansoprazolün 30 mg günde iki doz verilmesi birbiri ile kıyaslanabilir bulunurken, lansoprazol 30 mg günde tek dozdan daha etkili bulunmuştur (65). Esomeprazolün lansoprazole göre daha etkin olması bizim çalışmamızın İş Üretkenliği ve Aktivite bozulması anketi bulguları ile uyumludur.

Frazzoni M. ve ark. komplike gastroözofageal reflü hastalığında esomeprazol 40 mg ve lansoprazol 30 mg'ın etkinliklerini karşılaştırmış. İntragastrik pH izlemi yapılmış. Esomeprazol özofageal asit maruziyetini önlemede omeprazole göre önemli derecede daha etkin olarak bulunmuş (66). Esomeprazolün daha etkili çıkması bizim çalışmamızın verileri ile uyumludur.

Spechler SJ. ve ark.'nın çalışmasında Barrett özefagusta esomeprazol ve lansoprazolün farmakodinamik etkinliği karşılaştırılmış. Esomeprazol (40 mg) ve lansoprazol (30 mg) 15 gün boyunca tek doz verilip son gün 24 saatlik pH ölçümü yapılmış. Onbeşinci günden sonra 10 gün süreyle de ilaçlar aynı dozda günde iki kez verilip yine son gün 24 saatlik pH ölçümü yapılmış. Intragastrik pH'nın 4'ün altında olduğu süre değerlendirilmiş. Esomeprazolün (40 mg) lansoprazole (30 mg) göre intragastrik pH'ı düşürmede istatistiksel anlamlı olarak daha etkin olduğu tespit edilmiş (67).

Esomeprazolün lansoprazole göre daha etkin olması bizim çalışmamızın İş Üretkenliği ve Aktivite bozulması anketi bulguları ile uyumludur.

Banerjee R. ve ark. Kablosuz pH metre çalışması ile tamponlanmış oral esomeprazol ile i.v. pantoprazolü karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 10 sağlıklı gönüllü esomeprazol (40 mg) oral ve pantoprazol (40 mg) i.v. gruplarına ayrılmıştır. Sonuç olarak esomeprazol intragastrik pH'yı daha uzun süre 6'nın üzerinde tutmuştur. Esomeprazol grubunda ortalama pH değeri 6.2 iken pantoprazol grubunda ortalama pH değeri 4.6 olarak bulunmuştur. Varis dışı kanamalarda pH değerinin 6'nın üzerinde tutulması istendiğinden, oral tamponlu esomeprazolün bu amaçla kullanılan i.v. pantoprazole göre bu pH düzeyini daha iyi sağladığı ifade edilmiştir. Gastroözofageal reflüde ise istenilen pH düzeyi 4'ün üzerinde olmasıdır ve Banerjee R. ve ark.'nın çalışmasında da bu düzeyin sağlandığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda İş Üretkenliği ve Aktivite Bozulması anketinin çalışırken gastroözofageal reflünün üreticiliği azaltma etkisini sadece esomeprazole göre değil bütün diğer proton pompa inhibitörlerine göre daha iyi düzeltmiştir (68).

Eggleston A. ve ark. Birinci basamakta gastroözofageal reflü tedavisinde rabeprazol 20mg ile esomeprazol 40 veya 20 mg karşılaştırması yapıp göğüs arkasında yanma ve regürjitasyonu önleme etkileri açısından değerlendirmiş. Hastaların, doktorların ve değerlendirenlerin körlendiği çalışma 1392 hasta üzerinde günde tek doz ilaç kullanılarak gerçekleştirilmiş. Semptomların iyileşmesinin kayıtları 0-7 gün ve 28. Günlerde alınmış. Bu çalışmada üst gastrointestinal sistem bozuklukları semptom şiddeti indeksi hasta değerlendirilmesi kullanılmış. Rabeprazol 20 mg'ın bütün sonuç değerlendirmelerinde esomeprazol 20 mg'dan aşağı kalmadığı tespit edilmiş. Sonuçta rabeprazol 20 mg'ın esomeprazol 40 mg'dan regürjitasyonu tam ve tatminkar düzeyde iyileştirme ve göğsün arkasında yanmayı tatminkar düzeyde iyileştirme ve tam iyileştirmede aşağı kalmadığı tespit edilmiş (69). Bizim çalışmamızda da esomeprazol 40mg ile rabeprazol 20mg arasında etkinlik açısından farklılık tespit edilmemiştir.

Ji S. ve ark.'nın çalışmasında peptik ülser tedavisinde rabeprazol 10mg ile omeprazol 20 mg karşılaştırılmış. Toplam 112 peptik ülser hastasında, normal dozda omeprazolden daha hızlı H(+)/K(+)-ATPaz inhibisyonu yapan rabeprazolün 10mg dozdaki etkisine bakılmış. Altı hafta tedavi edilen hastalarda 1. ve 6. haftalarda endoskopik kontrol

yapılmış. Endoskopik bulgular ve hastaların semptomlarının iyileşmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Bizim çalışmamızda rabeprazol 20 mg dozunda kullanılmış olup İş Üretkenliği ve Aktivite Bozulma anketinde rabeprazol omeprazole göre etkinlik açısından üstün çıkmıştır (70).

Niv Y. çalışmasında üçlü helicobakter pilori eradikasyonunda lansoprazol ile omeprazolü karşılaştırmış ve ikisinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemiş (71). Miner PB Jr. ve ark.'nın çalışmasında omeprazol 20.6 mg ile lansoprazol 15 mg karşılaştırılmış. Beşinci günde 24 saatlik pH izlemi ile karşılaştırma yapılmış. Değerlendirmede pH'nın 4'ün üzerinde olduğu saat göz önüne alınmış. Toplam 40 bireye dönüşümlü olarak her iki ilaç da verilmiş. Bu dozlarda omeprazol lansoprazole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi asit kontrolü sağlamış (72). Frazzoni M. ve ark. gastroözofageal reflüde 30 mg lansoprazol ile 20 mg omeprazolü karşılaştırmış. Tedavinin üçüncü-dördüncü haftalarında özofageal pH izlemi yapılmış. Sonuçlar anormal ise doz iki katna çıkarılıp 20-30 gün sonra pH ölçümü tekrarlanmış. Otuzaltı hasta lansoprazol, 34 hasta da omeprazol kullanmış. Kullanılan dozlarda (30 mg lansoprazol ile 20 mg omeprazol) lansoprazolün özofagusun asite maruziyetini normalleştirmede daha etkili olduğu ifade edilmiş (73). Bizim çalışmamızda lansoprazol 30mg kullanıldı ve her iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi.

Frazzoni M. ve ark. komplike gastroözofageal reflüde lansoprazol 30mg ile pantoprazol 40 mg'ı karşılaştırmış. Tedavinin üçüncü-dördüncü haftasında 24 saat özofagus pH izlemi yapılmış. Sonuçlar anormal ise dozlar iki katına çıkarılmış ve tekrar pH izlemi yapılmış. Sonuç yine iyileşmemişse hastaya başka bir ilaç verilmiş. Çalışmanın sonunda etkin intra özofageal asit baskılamının lansoprazol ile daha güvenilir şekilde elde edilebileceği belirtilmiş (74). Bizim çalışmamızda ise pantoprazol günlük aktiviteye gastroözofageal reflünün etkisini azaltmada lansoprazole göre daha etkili olmakla birlikte, çalışırken gastroözofageal reflünün etkisini azaltmada hem lansoprazol, hem de diğer proton pompa inhibitörlerine göre üstün çıkmıştır.

Keum B. ve ark. proton pompa inhibitörleri ile helicobakter pilori eradikasyon çalışması yapmışlardır. Omeprazol, rabeprazol, esomeprazol ve lansoprazol kullanılmıştır. Bu

dört proton pompa inhibitöründe eradikasyon açısından fark bulunmamıştır (75). Bizim çalışmamızda ise lansoprazol ve omeprazolün etkinlikleri daha az çıkmıştır.

Shimatani T. ve ark. yaptıkları çalışmada günde iki kez 10 mg rabeprazolün etkinliğinin, günde iki kez 20 mg rabeprazol, günde iki kez 30 mg lansoprazol ve günde iki kez 20 mg omeprazol ile kıyaslanabilir olduğu ifade etmişlerdir (76). Bizim çalışmamızda rabeprazolün etkimliği omeprazol ve lansoprazolden fazla bulunmuştur.

Chen CY. ve ark.'nın çalışmasında esomeprazol 40 mg ile omeprazol 20 mg erozif/ülseratif özefajitte karşılaştırılmıştır. Toplam 48 hasta 8 hafta süreyle tedaviye alınmıştır. Esomeprazol grubuna 25 hasta, omeprazol grubuna ise 23 hasta alınmış olup 44 hasta 8 haftalık çalışmayı tamamlamıştır. İyileştirme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (77). Bizim çalışmamızda ise esomeprazol omeprazole göre daha etkin bulunmuştur.

Yukarıda belirtilen 16 çalışmada proton pompa inhibitörlerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalarda, lansoprazol-pantoprazol, omeprazol-lansoprazol, esomeprazol-pantoprazol, esomeprazol-lansoprazol, rabeprazol-esomeprazol, esomeprazol-omeprazol, pantoprazol-omeprazol karşılaştırmaları yapılmıştır. Üçlü ilaç karşılaştırmalarında rabeprazol, lansoprazol ve omeprazol karşılaştırılmıştır. Dört ilaç karşılaştırılmasında ise omeprazol, rabeprazol, esomeprazol ve lansoprazol karşılaştırılmıştır. Miner P Jr. ve ark.'nın beşli karşılaştırmasında ise subjektif memnuniyet sorulmamış olup sadece 24 saatlik pH izlemi sonuçları üzerinden değerlendirme yapılmıştır (61). Genel olarak bu çalışmalarda bütün proton pompa inhibitörlerinin gastroözofageal reflü tedavisinde etkin olduğundan bahsetmek mümkündür (62). Bizim çalışmamızın literature katkısı ise pantoprazol, esomeprazol ve rabeprazolün omeprazol ve lansoprazole göre daha üstün olduğu yönlerinin olmasıdır. Ayrıca pantoprazol çalışırken gastroözofageal reflünün etkisini azaltmada en etkin ilaç olarak bulunmuştur.

5.3. Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda, bizim planladığımız çalışma şekli ve teknik güçlükler nedeniyle hastalara intragastrik pH izlemi yapılmamıştır. Bunun sonucunda da bulduğumuz proton

pompa inhibitörleri arasındaki klinik etkinlik farkları ile mide asiditesi ilişkilendirilememiştir.

5.4. Çalışmanın güçlü yönleri

Çalışmamızın güçlü yönü, pH izlemi yapılmamasına rağmen semptom takipleri ile klinik iyileşmenin takip edilmesi ve semptomlardaki iyileşme düzeyleri ile ilaç gruplarının etkinliklerinin değerlendirilmesinin sağlanmış olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bütün proton pompa inhibitörlerinin gastroözofageal reflü tedavisinde etkin olduğu görüldü.
2. Pantoprazol omeprazole göre GERDQ ve GERD HRQOL’de daha etkindi.
3. Pantoprazol çalışırken gastroözofageal reflünün etkisini azaltmada daha etkiliydi ($p<0.05$) (İş üretkenliği).
4. Rabeprazol, pantoprazol ve esomeprazol, lansoprazol ve omeprazole göre günlük aktiviteye GÖR etkisini azaltmada daha iyi (İş üretkenliği).
5. GERDQ anketinde, göğüz arkasında yanma sorusunda, omeprazol grubunda mide yanması skorunda çalışma sonrası 2 ve 3 skoru olanların oranı %30 ile en fazla görülürken pantoprazol grubunda bu oran en az olup %0 bulunmuştur. Regürjitasyona bakıldığında skoru 2 v3 olanlar yine omeprazol grubunda en fazla olup %40 oranındadır ve bu oran pantoprazol grubunda en az olup %0’dır. Gece reflü ile uyanma tedavi sonrası skoru 2 ve 3 olanlar omeprazolde en yüksek olup %35, pantoprazolde ise %5’tir. Yine tedavi sonrasında ek ilaç alma ihtiyacı skorları 2 ve 3 olanlar en yüksek %50 ile omeprazol grubunda, %20 ile de pantoprazol grubundadır. Bu sonuçlar bize semptomlar temelinde tedavi sonrası en çok düzelmenin pantoprazol grubunda, en az düzelmenin ise omeprazol grubunda olduğunu göstermektedir.
6. Gastroözofagial reflü anketinde çalışma öncesi ve sonrası ortalamalara göre karşılaştırıldığında esomeprazol ($p=0.15$), pantoprazol ($p=0.001$) ve rabeprazolde ($p=0.020$) istatistiksel anlamlı olmak üzere bütün gruplarda skorda düşme vardı. Beş

grubun skorları ortalama farkları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında fark mevcut değildi ($p=0.084$). Her grupta çalışma öncesine göre çalışma sonrasında impakt faktörlerde düşme mevcuttu. Esomeprazol ($p=0.002$), pantoprazol ($p=0.000$) ve rabeprazolde ($p=0.001$) impakt faktörlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. Beş grubun impakt faktör skorları ortalama farkları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında fark mevcuttu ($p=0.16$). Pantoprazol omeprazole göre impakt faktör skorunda daha iyi düşme yapmıştı ($p=0.039$). Buna göre pantoprazol kullananlarda tedavi altında iken gece uyanma ve ek ilaç kullanma ihtiyacı hissetme daha azdı.

7. Çalışmaya katılanların GERD-HRQL anketi sonuçları ise; bütün ilaçların 1. değerleri arasında fark yoktu. Yine bütün ilaçların 2. değerleri arasında fark yoktu. Bütün ilaçların değerlerinde öncesine göre sonrasında düşüş vardı. Her grupta çalışma öncesine göre sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı. Gruplar arası farka bakıldığında ise, en çok düşen pantoprazol omeprazole göre farklıydı, diğerlerine göre fark yoktu.

8. Asit reflü semptom indeksi sonuçlarında, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazolde istatistiksel anlamlı düşüş mevcuttu, diğerlerinde de düşüş var ama anlamlı değildi. Gruplar arası farka bakıldığında, en çok düşüren olmayıp hepsinde paralel düşüş mevcuttu.

9. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketinde, pantoprazolde çalışırken üretkenliğin etkilenmesinde (5. Soru) çalışma sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştu ($p=0.041$). Günlük aktivitenin etkilenmesinde beş grupta da çalışma sonrası öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu (6. Soru) ($p<0.05$).

10. İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketinde, çalışma öncesine göre sonrasında farkları karşılaştırıldığında ve ilaç grupları arasındaki farka bakıldığında rabeprazol, pantoprazol ve esomeprazolun günlük aktiviteye etkiyi azaltmada lanzoprazol ve omeprazole göre daha iyi olduğu yönünde sonuç elde edildi.

11. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunan grup içi öncesi-sonrası ortalama farkları ve gruplar arası ortalamaların farkları Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlılı bulunan grup içi öncesi-sonrası ortalama farkları ve gruplar arası ortalamaların farkları

Anketler		
	Grup içi öncesi sonrası farkı	Gruplar arası fark
GERDQ	Esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol	Pantoprazolde düşme omeprazole göre daha iyi
GERD-HRQOL	Hepsi	Pantoprazolde düşme omeprazole göre daha iyi
ASRİ	Esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol	Fark yok
WPAİ	5. Soruda pantoprazol 6. Soruda hepsi	1. Soruda fark yok 2. Soruda Pantoprazol, esomeprazol ve rabeprazol, lansoprazol ve omeprazole göre daha etkin

12. Çalışma kapsamında kullanılan anketler birinci basamak hastalarına uygulanıp, tedavi sonrası istenilen düzeylere ulaşılamazsa tedavinin başka bir ilaç grubu ile devamı yönünden değerlendirme yapılması birinci basamak açısından uygun bir yaklaşımdır olacaktır.

13. Özellikle GERDQ anketinin birinci basamakta gastroözofageal reflü hastalarının tedavi sonrası ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi için faydalı bir araç olduğunu önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp O. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar. Tıbbi Farmokoloji Cilt-2. Güneş Yayınları. Ankara. 2000:1604-1610
2. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Guyton AC Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri.s. 1986;1113-1115.
3. Telatar H. Bayraktar Y, Sayek İ.Gastrointestinal Sistem Fizyolojisi. Temel Cerrahi. Cilt 1 1993;568-585
4. Dökmeci İ. H-K-ATP az Pompası ve İnhibitörleri. Farmakoloji Temel Kavramlar. 2000;679-684.
5. Melzer E. Zigara K. Bruck RB ar-Meir S. Lack effect of omeprazole on rat hepatic blood flow. Israel J Med Sci. 1989; 25:722-723.
6. Yalçın O, Köse H. Köksoy F et al. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1992;6:235-237
7. Hamamoğlu E. Peptik ülser tedavisinde yeni ilaç: Omeprazol. Türk ilaç ve Tedavi Dergisi 1990; 3:517-51
8. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastrooesophageal reflux disease: a systematic review.2005; Gut..54(5):710-7.
9. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastrooesophageal reflux disease: a systematic review.2005; Gut. 54(5):711-8.
10. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA and et al. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study.2003; Gut. 52(8):1085-9.
11. Valle C, Broglia F, Pistorio A and et al. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastrooesophageal reflux disease. Dig Dis Sci.1999; 44(9):1848
12. Mungan Z, Demir K, Onuk MD and et al. Gastroozofagiyaal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. Turk J Gastroenterol. 1999; 10:101-106.

13. Hu WH, Wong WM, Lam CL and et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:2081-8.
14. Bor S, Mandıracıoğlu A, Kitapcıoğlu G. ve diğerleri. Gastroozofagiyaı reflu prevalansı: İzmir Menderes bđlgesinde toplum tabanlı bir alışma. *Turk J Gastroenterol* 11.2000; (Suppl 1): 30 (P78).
15. Bor S, Mandıracıoğlu A, Kitapcıoğlu G and et al. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:759-65.
16. Hampel, H, Abraham, NS, El-Serag, HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143(3).199-211.
17. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, and et al. GERD 2003- a consensus on the way ahead. *Digestion.*2003; 67:111-7.
18. Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract.*2005; 59(3):346-55.
19. Spechler SJ. Clinical manifestations and esophageal complications of GERD. *Am J Med Sci.*2003; 326(5):279-84.
20. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335(8683):205-8.
21. Kusano M, Ino K, Yamada T, et al. Inter observer and intra observer variation in endoscopic assessment of GERD using the "Los Angeles" classification. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 700.
22. Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract.*2005; 59:346-55.
23. El-Serag HB. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.*2002; 31:421-40.

24. Bor S, Vardar R. Gastroözofageyal reflü sendromunun medikal tedavisi. Türkiye’de Gastroözofageyal reflü sendromu. Birinci baskı. Cavusoglu H (editor), Adilna Sanovel yayını, İstanbul 2001; S: 77-99.
25. Zaninotto G, DeMeester TR, Bremner CG and et al. Esophageal function in patients with reflux-induced strictures and its relevance to surgical treatment. *Ann Thorac Surg.*1989; 47:362-70
26. Adachi K, Fujishiro H, Katsube T and et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.*2001; 16:1191-6.
27. Conio M, Filiberti R, Bianchi S and et al. Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi Esofagee (GOSPE). Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer.*2002; 97:225-9.
28. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev.*1997; 10:720-41.
29. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A and et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.*1999; 340:825-31.
30. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology.*1996; 110:614-21.
31. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology.*2002; 123:461-7.
32. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.*1998; 83:2049-53.
33. McNamara D, O'Morain C. Gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: an intricate relation. *Gut* 1999;. 45 Suppl 1:I13-7.

34. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ and et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease *Gastroenterology*. 1987; 92:118-24.
35. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG and et al. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*.2002; 97:1930-6.
36. Cappell MS. Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am*.2005; 89:243-91.
37. Spechler SJ. Clinical manifestations and esophageal complications of GERD. *Am J Med Sci*.2003; 326:279-84.
38. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J and et al. Malfertheiner P.Prevalence extra oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis basedon the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*.2003; 17:1515-20.
39. Ekstrom T, Johansson KE. Effects of anti-reflux surgery on chronic cough and asthma in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Respir Med*.2000; 94:1166-70.
40. Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract*.2005; 59: 346-55.
41. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ and et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut*.1992; 33:872-6.
42. Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *Am J Med*.2000; 108 Suppl 4a:99S-103S.
43. Napierkowski J, Wong RK. Extraesophageal manifestations of GERD. *Am J Med Sci*.2003; 326:285-99.
44. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1434–1442.

45. Pace, F, Porro, GB. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol* 2004; 9
46. Sampliner R, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1028–1032
47. Galmiche, JP, Scarpignato, C. Esophageal pH monitoring. In: *Functional Evaluation in Esophageal Disease*, Scarpignato, C, Galmiche, JP (Eds), *Front Gastrointest Res* 1994; 22:71
48. DeVault, KR, Castell, DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190
49. DeVault, KR, Castell, DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155:2165
50. Sellar, RJ, De Caestecker, JS, Heading, RC. Barium radiology: A sensitive test for gastro-esophageal reflux. *Clin Radiol* 1987; 38:303.
51. Numans, ME, Lau, J, de Wit, NJ, Bonis, PA. Short-term treatment with proton pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2.
52. Ponce J, Garrigues V, Agréus L, Tabaglio E and et al. Structured management strategy based on the Gastro-oesophageal Reflux Disease (GERD) Questionnaire (GerdQ) vs. usual primary care for GERD: pooled analysis of five cluster-randomised European studies. *Int J Clin Pract*. 2012;66(9):897-905.
53. Jones R, Junghard O, Dent J and et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):1030-8.
54. Jones R¹, Coyne K, Wiklund I. The gastro-oesophageal reflux disease impact scale: a patient management tool for primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jun 15;25(12):1451-9.

55. Mouli VP, Ahuja V. Questionnaire based gastroesophageal reflux disease (GERD) assessment scales. *Indian J Gastroenterol.* 2011; 30(3):108-17.
56. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg.* 1996;183(3):217-24.
57. Velanovich V. Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 1998;2(2):141-5.
58. Cohen JT¹, Gil Z, Fliss DM. [The reflux symptom index--a clinical tool for the diagnosis of laryngopharyngeal reflux]. *Harefuah.* 2005;144(12):826-9, 912.
59. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.
60. Wahlqvist P, Carlsson J, Stålhammar NO, Wiklund I. Validity of a Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for patients with symptoms of gastro-esophageal reflux disease (WPAI-GERD)--results from a cross-sectional study. *Value Health.* 2002;5(2):106-13.
61. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2616-20.
62. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet.* 2013;381(9881):1933-42
63. Regula J, Butruk E, Dekkers CP, de Boer SY, Raps D, Simon L, Terjung A, Thomas KB, Lühmann R, Fischer R. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1747-55.
64. Wang X, Fang JY, Lu R, Sun DF. A meta-analysis: comparison of esomeprazole and other proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *Digestion.* 2006;73(2-3):178-86

65. Johnson DA, Stacy T, Ryan M, Wootton T, Willis J, Hornbuckle K, Brooks W, Doviak M. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jul 15;22(2):129-34
66. Frazzoni M, Manno M, De Micheli E, Savarino V. Intra-oesophageal acid suppression in complicated gastro-oesophageal reflux disease: esomeprazole versus lansoprazole. *Dig Liver Dis.* 2006 Feb;38(2):85-90.
67. Spechler SJ, Barker PN, Silberg DG. Clinical trial: intragastric acid control in patients who have Barrett's oesophagus--comparison of once- and twice-daily regimens of esomeprazole and lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jul 1;30(2):138-45.
68. Banerjee R, Reddy DN, Guda NM, Kalpala R, Mahurkar S, Darisetty S, Rao GV. Oral buffered esomeprazole is superior to i.v. pantoprazole for rapid rise of intragastric pH: a wireless pH metry analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(1):43-7.
69. Eggleston A, Katelaris PH, Nandurkar S, Thorpe P, Holtmann G; Treat Study Group. Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care--prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 ;29(9):967-78
70. Ji S, Kim HS, Kim JW, Jee MK, Park KW, Uh Y, Lee DK, Song JS, Baik SK, Kwon SO. Comparison of the efficacy of rabeprazole 10 mg and omeprazole 20 mg for the healing rapidity of peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(9):1381-7.
71. Niv Y. Effectiveness of omeprazole-versus lansoprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Dis Sci.* 2005 ;50(5):839-41.

72. Miner PB Jr, McKean LA, Gibb RD, Erasala GN, Ramsey DL, McRorie JW. Omeprazole-Mg 20.6 mg is superior to lansoprazole 15 mg for control of gastric acid: a comparison of over-the-counter doses of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(8):846-51.
73. Frazzoni M, De Micheli E, Grisendi A, Savarino V. Lansoprazole vs. omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease: a pH-metric comparison. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(1):35-9.
74. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Effective intra-oesophageal acid suppression in patients with gastro-oesophageal reflux disease: lansoprazole vs. pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jan;17(2):235-41.
75. Keum B, Lee SW, Kim SY and et al. [Comparison of Helicobacter pylori eradication rate according to different PPI-based triple therapy--omeprazole, rabeprazole, esomeprazole and lansoprazole--]. *Korean J Gastroenterol.* 2005;46(6):433-9.
76. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T and et al. Acid-suppressive efficacy of a reduced dosage of rabeprazole: comparison of 10 mg twice daily rabeprazole with 20 mg twice daily rabeprazole, 30 mg twice daily lansoprazole, and 20 mg twice daily omeprazole by 24-hr intragastric pH-metry. *Dig Dis Sci.* 2005;50(7):1202-6.
77. Chen CY, Lu CL, Luo JC and et al. Esomeprazole tablet vs omeprazole capsule in treating erosive esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2005 28;11(20):3112-7.

EKLER

EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bilgilendirme:

Size gastroözefageal reflü hastalığı tanısı konmuştur. Bu hastalıkta mide içeriği zaman zaman yemek borusuna kaçmaktadır. Bunun sonucu mide içeriği yemek borusunu tahriş etmektedir. Bu hastalığa yönelik tedaviniz başlanacaktır. Tedavide kullanacağınız ilaçlardan bir tanesi “proton pompası inhibitörleri” adı verilen bir ilaç grubundan olacaktır. Bu grup ilaçlar mide asid salgısını azaltmakta ve dolayısıyla reflü sonucu yemek borunuza kaçan asid miktarı azalmaktadır.

Biz sizi..... isimli bir tıbbi araştırmaya katılmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya toplam 100 hasta katılacaktır. Bu araştırmada piyasada mevcut olan 5 farklı proton pompası inhibitörünün gastroözefageal reflü hastalığında ne kadar etkili olduğunu belirlemek istiyoruz. Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz hangi proton pompası inhibitörü ilacı kullanacağınızı biz belirleyeceğiz ve bu ilacı size biz sağlayacağız. Günümüzde tedavide kullanılan 5 farklı proton pompası inhibitörü ilaç vardır. Bunlar omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazoldür. Yan etkiler bakımından bu ilaçlar arasında önemli bir farklılık yoktur. Yalnız ilaç etkileşimleri açısından farklılıklar vardır. Kullandığınız diğer ilaçlara göre hangi proton pompası inhibitörü ilacı kullanacağınızı belirleyeceğiz ve tedaviniz sırasında hangi diğer ilaçların kullanımından kaçınmanız gerektiğini size bildireceğiz.

Bu ilaçların nisbeten sık görülen yan etkileri baş ağrısı, bulantı, kusma, mide ve bağırsaklarda aşırı gaz oluşumu, karın ağrısı, diyare ve kabızlıktır. Daha seyrek görülen yan etkiler arasında ağız kuruluğu, vücutta su birikimi, uyku bozuklukları, halsizlik, kas ve eklem ağrıları, cildde uyuşma ve karıncalanma hissi, döküntü ve kaşıntı bulunur. Bunun dışında her ilaç kullanımında olduğu gibi beklenmeyen olaylar oluşabilir. Herhangi bir durumda Dr. ya 24 saat boyunca ulaşabilirsiniz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz, araştırmaya katılmamanız durumunda size uygulanacak tıbbi bakımda her hangi bir değişiklik olmayacaktır. Bu araştırmaya katılmasanız bile tedaviniz için bir proton pompası inhibitörü kullanmanız gerekecektir. Bu ilaç size verilecek reçetede yer alacak ve tedaviniz planlandığı şekilde sürdürülecektir. Araştırmaya katılmış olsanız bile herhangi bir zamanda araştırmadan ayrılabilirsiniz. Böyle bir durumda da hiçbir yaptırıma veya cezaya maruz kalmayacaksınız ve hiçbir hakkınızı kaybetmeyeceksiniz. Araştırma dolayısıyla elde edeceğimiz kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz önce size hastalığınızla ilgili bir anket uygulayacağız. Ankete göre araştırmaya devam edip edemeyeceğinize karar vereceğiz. Araştırmaya devam edecek olursanız 3 ay boyunca birer ay ara ile kontrole ağrılacaksınız. Bu kontrollerde ve 3 ayın sonunda size başka anketler uygulayacağız. Bu anketleri dilerseniz şimdi inceleyebilirsiniz. Proton pompası inhibitörü ilacı her sabah bir kez a olarak (yani yemekten en az bir saat önce veya 2 saat sonra almanız) gerekmektedir. Ayrıca tedaviniz için size önerilen diyeteye uymanızı isteyeceğiz. Bu uygulamalar dışında size araştırma ile ilgili başka bir işlem yapmayacağız. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsanız bu formu imzalamanız gerekmektedir.

Gönüllü Oluru:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

- Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Gönüllü okur yazar değil ya da engelli ise bir tanığın Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

EK 2: GERDQ

GERD-Q

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI SORGULAMA FORMU (GÖRH-S)

Sorular	Son bir hafta içindeki semptom sıklığı			
	0 gün	1 gün	2-3 gün	4-7 gün
1. Hangi sıklıkla göğüs kemiğinizin arkasında yanma hissettiniz (mide yanması)?	0	1	2	3
2. Hangi sıklıkla boğaz ya da ağzınıza acı/ekşi su-yemek gelmesi oldu?	0	1	2	3
3. Hangi sıklıkla mide ağrınız oldu?	3	2	1	0
4. Hangi sıklıkla bulantınız oldu?	3	2	1	0
5. Hangi sıklıkla göğüste yanma ya da ağıza yiyecek-su gelmesi nedeniyle uyandınız?	0	1	2	3
6. Hangi sıklıkla mide yanması ve/veya ağıza yiyecek-su gelmesi nedeniyle doktorunuzun verdiği ilaçlar dışında ilave ilaç kullandınız (Talcid, Gaviscon, Rennie vs)	0	1	2	3

- Son bir haftadaki semptom sıklığı sorgulanmaktadır.
- Her soru için verilen puanlar toplanarak Toplam skor elde edilir (0-18). Ayrıca 5 ve 6 sorulardan elde edilen puan toplamı İmpakt skorudur (0-6).
- İmpakt skorunun 3 veya daha fazla olması kişinin reflüden çok etkilendiğini gösterir.

GÖRH-S skor değerlendirilmesi

Toplam skor	İmpakt skor (Soru 5-6)	Olasılık
0-2		Reflü olasılığı düşük
3-7		Reflü olasılığı düşük
8-10	<3 ≥3	Reflü olasılığı yüksek Reflüden çok etkilenen
11-18	<3 ≥3	Reflü olasılığı yüksek Reflüden çok etkilenen

EK 3: GERD-HRQOL

Hastanın ismi:

Tarih:

GERD-HRQL ÖLÇEĞİ

0= Şikayet yok

1= Şikayet fark ediliyor, fakat rahatsız edici değil

2= Şikayet fark ediliyor ve rahatsız edici, ancak her gün değil

3= Şikayet her gün rahatsız edici

4= Şikayet günlük aktiviteleri etkiliyor

5= Şikayet dayanılmaz, günlük aktivitelerin yapılmasını engelliyor

Aşağıdaki sorulara doğru yanıtı daire içine alınız.

- | | |
|---|------------------------------|
| 1. Göğsünüzün arkasındaki yanma ne kadar kötü? | 0 1 2 3 4 5 |
| 2. Uzandığımızda göğsünüzün arkasında yanma oluyor mu? | 0 1 2 3 4 5 |
| 3. Ayakta dururken göğsünüzün arkasında yanma var mı? | 0 1 2 3 4 5 |
| 4. Yemeklerden sonra göğsünüzün arkasında yanma var mı? | 0 1 2 3 4 5 |
| 5. Göğsünüzün arkasında yanma nedeni ile diyetinizi değiştiriyor musunuz? | 0 1 2 3 4 5 |
| 6. Göğsünüzün arkasında yanma sizi uykudan uyandırıyor mu? | 0 1 2 3 4 5 |
| 7. Yutma güçlüğüünüz var mı? | 0 1 2 3 4 5 |
| 8. Yutarken ağrı hissediyor musunuz? | 0 1 2 3 4 5 |
| 9. Gaz veya şişkinlik şikayetiniz var mı? | 0 1 2 3 4 5 |
| 10. İlaç alıyorsanız bu sizin günlük yaşantınızı etkiliyor mu? | 0 1 2 3 4 5 |
| Mevcut durumunuzdan ne kadar memnunsunuz? | Memnun Kararsız Memnun değil |

EK 4: Asit reflü semptom indeksi anketi

Asit reflü semptom indeksi anketi

Son BİR ay içinde aşağıdaki problemler sizi ne kadar etkiledi?

0 = Problem yok 5 = Ciddi problem var

1-Ses kısıklığı ya da sesle ilgili bir sorun	0	1	2	3	4	5
2-Boğazınızı temizleme ihtiyacı	0	1	2	3	4	5
3-Boğaz aşırı bir salgı ya da geniz akıntısı	0	1	2	3	4	5
4-Yiyecek, içecek ya da ilaç tabletlerini yutmakta zorlanma	0	1	2	3	4	5
5-Yemekten sonra ya da yatınca öksürük tutması	0	1	2	3	4	5
6-Nefes alma güçlüğü ya da boğulma hissi	0	1	2	3	4	5
7-Rahatsız edici bir öksürük	0	1	2	3	4	5
8-Boğazda takılma hissi	0	1	2	3	4	5
9-Göğüste yanma, ağrı, hazımsızlık ya da ağza acı su gelmesi	0	1	2	3	4	5

EK 5: İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi: Özgül Sağlık Problemi V2.0 (WPAI:SHP)

İş Üretimi ve Aktivite Bozulması Anketi:

Özgül Sağlık Problemi V2.0 (WPAI:SHP)

Aşağıdaki sorular PROBLEMİNİZİN çalışma ve düzenli aktivite yapabilme kabiliyetiniz hakkında sorgulamaktadır. *Lütfen gereği halinde boşlukları doldurun veya bir rakamı daire içine alınız.*

1. Halen işiniz var mı (ücret karşılığı çalışıyor musunuz)? _____ HAYIR ___ EVET

Cevabınız HAYIR İSE, HAYIR'I işaretleyip 6. soruya geçiniz.

Sonraki sorular, bugünü kapsamadan, **geçmiş yedi gün hakkındadır.**

2. Son yedi gün içerisinde PROBLEMİNİZ nedeniyle kaç saat işe gidemediniz? *Hasta olduğunuz günlerde PROBLEMİNİZ nedeniyle kaçırdığınız saatleri, geç gidişinizi, erken terk ettiğinizi kapsayınız. Bu çalışmada harcadığınız zamanı dahil etmeyiniz.*

_____ SAAT

3. Son yedi gün içerisinde herhangi bir nedenle, seyahat, tatil, bu çalışmada harcadığınız zaman gibi işinizin başında değildiniz?

_____ SAAT

4. Son yedi gün içerisinde tam olarak kaç saat çalıştınız?

_____ SAAT (Eğer "0" ise 6. soruya geçiniz.)

5. Son yedi gün içerisinde PROBLEMİNİZ çalışırken üreticiliğinizi ne kadar etkiledi? Yapabildiğiniz iş açısından kısıtlı olduğunuz günleri, istediğinizden daha azını yapabildiğiniz günleri, ya da gerektiği gibi dikkatli iş yapamadığınız günleri düşünün. Eğer PROBLEM işinizi sadece biraz etkiledi ise düşük numara seçin. PROBLEM işinizi büyük oranda etkiledi ise daha büyük numara seçin.

Sadece PROBLEMİNİZİN çalışırken üreticiliğinizi ne kadar etkilediğini göz önüne alın.

PROBLEM işime

etki etmedi

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

PROBLEM iş

yapmamı tamamen

engelledi

BİR RAKAMI DAİRE İÇİNE ALINIZ

6. Son yedi gün süresince PROBLEMİNİZ işte çalışma dışında, düzenli günlük aktivite yapabilmenizi ne kadar etkiledi?

Düzenli aktiviteden kastımız, genel olarak yaptığınız ev etrafında çalışma, alışveriş, çocuk bakımı, egzersiz, ders çalışma ve benzeridir. Yapabileceğinizden az aktivite yapabildiğiniz zamanları ve istediğinizde az yapabildiğiniz zamanları düşünün. Eğer PROBLEM aktivitelerinizi az etkiledi ise düşük rakam seçin. Aktivitelerinizi büyük oranda etkiledi ise büyük rakam seçin.

PROBLEMİNİZİN işte çalışma dışında düzenli günlük aktivitelerinizi ne kadar etkilediğini göz önüne alın.

PROBLEM												PROBLEM günlük
günlük	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	aktivitemi yapmamı
aktivitelerime etki												tamamen engelledi
etmedi												

BİR RAKAMI DAİRE İÇİNE ALINIZ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ali Özgür BAŞARAN'a ait " Gastroözofageal reflü hastalığında beş proton pompa inhibitörünün etkinliğinin semptom indeksleri ve yaşam kalitesi anketleri kullanılarak değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 15.05/2015

Başkan : Prof. Dr. Selçuk Mishk 

Üye : Prof. Dr. Murat Onalacak 

Üye : Prof. Dr. Mehmet Ali Mutluciyin 