T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

ASİT SUPRESYON TEDAVİSİNE REFRAKTER REFLÜ HASTALARININ ÇOK KANALLI İNTRALUMİNAL İMPEDANS VE AMBULATUAR PH MONİTÖRİZASYONUYLA TEDAVİ ALTINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. MUSTAFA TAHTACI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SELAHATTİN ÜNAL

A NKARA
NİSAN 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

ASİT SUPRESYON TEDAVİSİNE REFRAKTER REFLÜ HASTALARININ ÇOK KANALLI İNTRALUMİNAL İMPEDANS VE AMBULATUAR PH MONİTÖRİZASYONUYLA TEDAVİ ALTINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. MUSTAFA TAHTACI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SELAHATTİN ÜNAL

A NKARA
NİSAN 2013

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ TUTANAĞI

Adı Soyadı	MUSTAFA TAHTACI
Baba Adı	Hamza
Doğum yeri/ Tarihi	Besni 20/05/1978
Diploma tarihi/Diploma No	2002/4563
Mezun Olduğu Fakülte	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı	GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
İhtisas Süresi	3 YIL
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİV.TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Asit Supresyon Tedavisine Refrakter Reflü Hastalarının Çok Kanallı İntraluminal İmpedans ve Ambulatuar Ph Monitörizasyonuyla Tedavi AltındaDeğerlendirilmesi

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 09.04.2013

JÜRİ KARARI: Tezi başarılı ve uygun bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Selahattin ÜNAL

ÜYE
Prof. Dr. Şükrü Damlu

ÜYE
Prof. Dr. İbrahim DOĞAN

TEŞEKKÜR

Gerek eğitim sürecimde, gerekse tez çalışmamda değerli rehberlik ve katkıları için değerli hocam Prof. Dr.Selahattin Ünal'a

Asistanlık dönemim süresince eğitimime ve tez çalışmalarıma katkılarından dolayı Prof. Dr. İbrahim Doğan'a,

Asistanlık dönemim süresince eğitimime katkılarından dolayı Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmamda verdiği destekten ötürü Motilite laboratuarından Ayten Erdem'e,

Her zaman yanımda hissettiğim aileme ve kızıma, sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen eşime

sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa TAHTACI

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Risk Faktörleri 4
2.1.4. Fizyopatoloji 6
2.1.5. Klinik 10
2.1.6. Ayırıcı Tanı 10
2.1.7. Tanı 11
2.1.8. Komplikasyonlar 15
2.1.9. Tedavi 16
2.2. Refrakter Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı 20
2.2.1. Tanım 20
2.2.2. Mekanizmalar 20
2.2.2.1. İlaç kaynaklı refrakter reflü 21

2.2.2.2. Duodenogastroözofajiyal reflü 23
2.2.2.3. Zayıf asit reflü 24
2.2.2.4. Fonksiyonel pirozis 26
2.2.2.5. Özofagus hipersensitivitesi 26
2.2.2.6. Özofagus mukoza hasarı 27
2.2.2.7. Psikolojik faktörler 27
2.2.2.8. Helikobakter pilori 28
2.2.3. Yaklaşım 29
2.3. Çok Kanallı İntraluminal İmpedans 31
2.3.1. Tarihçesi 31
2.3.2. Teknik Özellikleri 32
2.3.3. Tekniğin Uygulanması 36
2.3.4. Verilerin Analizi 36
3. MATERYAL VE METOD 43
3.1. Hasta Seçimi 43
3.2. Çok Kanallı İntraluminal İmpedans ve pH Monitorizasyonu 44
3.3. Verilerin Analizi 44
3.3.1. Reflü Parametrelerinin Tanımlanması 45
3.3.2. Tanıların belirlenmesi 46
3.3. İstatistiksel Analiz 46
4. BULGULAR 47
4.1. Demografik Özellikler 47
4.2. Asit Temas Sürelerinin Değerlendirilmesi 47
4.3. Reflü İçeriğinin Asitliğine Göre Değerlendirilmesi 48
4.4. Reflü İçeriğininin Değerlendirilmesi 50

4.5. SI ve SİO Değerlendirilmesi 51

4.6. PH Monitorizasyonuna Göre Tanıların Yeniden Değerlendirilmesi 51

4.7. Kombine ÇKİİ-pH Monitorizasyonuna Göre Tanıların Yeniden Değerlendirilmesi 52

5. TARTIŞMA 55

6. SONUÇ 64

7. KAYNAKLAR 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

GÖRH : Gastroözofajiyal reflü hastalığı

GÖR : Gastroözofajiyal reflü

PPİ : Proton pompa inhibitörü

ÇKİİ : Çok kanallı intraluminal impedans

SI : Semptom indeks

SİO : Semptom ilişkili olasılık

VKİ : Vücut kitle indeksi

NSAİİ : Non steroidal anti inflamatuvar ilaç

HP : Helikobakter pylori

AÖS : Alt özofagus sfinkteri

NERH : Non eroziv reflü hastalığı

GİS : Gastrointestinal sistem

H2RA : Histamin-2 reseptör antogonistleri

GAA : Gece asit atağı

DGÖR : Duodenogastroözofajiyal reflü

ATS : Asitle temas süresi

SSİ : Semptom sensitivite indeksi

PUR : Proksimal ulaşımlı reflü

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 1. Alt özofagus basınç ve fonksiyonunu değiştiren faktörler 7

Tablo 2. İmpedans monitorizasyonu endikasyonları 15

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 1. Anti reflü önleyici bariyerin temel ögeleri 8

Şekil 2. Montreal sınıflamasına göre özofajiyal ve ekstraözofajiyal sendromlar 11

Şekil 3. Luminal içeriğe göre impedans ve iletkenlik ilişkisi 33

Şekil 4. İmpedans fazları 34

Şekil 5. Çok kanallı intraluminal impedansla saptanan yutkunma 35

Şekil 6. Çok kanallı intraluminal impedansla saptanan asit reflü 40

Şekil 7. Çok kanallı intraluminal impedansla saptanan zayıf asit reflü 41

Şekil 8. PPİ tedavisine refrakter reflü hastalarının pH monitörizasyonu ile değerlendirilmesinde Grup 1 ve Grup 2 olarak iki farklı normal değere göre yapılan analizlerin kıyaslanması 48

Şekil 9. Refrakter GÖRH olan 41 hastanın kombine değerlendirmede saptanan reflü içeriğinin asitliğine göre reflü sayısının dağılımı 49

Şekil 10. Refrakter 41 GÖRH olan hastanın ÇKİİ değerlendirmesinde saptanan reflü içerik sayılarının dağılımı 50

Şekil 11. Olguların SI ve SİO yüzdelerinin dağılımı 51

Şekil 12. Refrakter GÖRH olan 41 hastanın, yalnız pH monitorizasyonuyla Grup 1 ve Grup 2 olarak iki farklı normal değere göre saptanan tanılarının dağılım yüzdelerinin karşılaştırılması 53

Şekil 13. Refrakter GÖRH olan 41 hastanın, kombine değerlendirmede Grup 1 ve Grup 2 olarak iki farklı normal değere göre saptanan tanılarının dağılım yüzdelerinin karşılaştırılması 54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) toplumda oldukça sık rastlanan bir sağlık problemidir. GÖRH, mide içeriğinin özofagusa reflüsünün hastayı rahatsız eden semptomlara ve/veya komplikasyonlara yol açmasıdır. Refrakter GÖRH, 12 haftalık PPİ tedavisine rağmen reflü semptomlarında %50'den daha az iyileşme olmasıdır (1). GÖRH olanların %10-40'da standart doz proton pompa inhibitörü (PPİ) kullanımına karşın tam ya da parsiyel yanıtsızlık görülmektedir (2,3,4). Refrakter reflü semptomu olanlarda asit supresyonuna refrakterlikte yeterli asit supresyonunun sağlanamaması, zayıf asit reflü, hipersensitif özofagus, duodenogastrik reflü ve fonksiyonel pirozis en çok öne sürülen nedenlerdir (1). GÖRH'da refrakterlik nedeninin bilinmesi tedavi yaklaşımını değiştirmektedir.

Gastrointestinal motilite'de çok kanallı intraluminal impedans (ÇKİİ) tekniği ilk olarak 1991 yılında geliştirilmiştir (5). Günümüze kadar GÖRH patofizyolojisi ve tedavi yaklaşımının değerlendirmesinde az sayıda çalışmada kullanılmıştır. Çok kanallı intraluminal impedans, asit supresyon tedavisine dirençli reflü, nedeni açıklanamayan kronik öksürük, aşırı geğirme ve ruminasyon şüphesi olanlarda kullanılması önerilmektedir (6).

Çok kanallı intraluminal impedans ve ambulatuar pH monitorizasyonunun beraber kullanımı asit, zayıf asit ve non asit reflüyü saptamakta ve semptom indeksini (SI) ve semptom ilişkili olasılığını (SİO) net olarak belirleyebilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle ÇKİİ-pH monitorizasyonu refrakterliğe neden olan durumu saptamakta etkin rol oynayabilmektedir (1). Buna karşın refrakter

GÖRH’da bu testtin rutin kullanımını destekleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çok kanallı intraluminal impedans incelemeleri asit supresif tedavi altında veya tedavisiz olarak yapılabilmektedir. Bu konuda belirli bir konsensus bulunmamasına karşın tedavi altında yapılmasının daha çok klinik yarar sağlayacağı belirtilmektedir (7). Çalışmalarda ÇKİİ-pH monitorizasyonun değerlendirmesinde PPİ altında olmayan sağlıklı gönüllülerin değerleri referans alınmıştır (8,9).

Refrakter GÖRH olannların ÇKİİ-pH monitorizasyonu ile değerlendirilmesinde tedavi altındaki sağlıklı gönüllülerin referans değerlerinin kullanılması tanı ve dolayısyla tedavi yaklaşımınını etkileyebilir. Çalışmamızda refrakter GÖRH’de tek başına pH monitörizasyonunu ile kombine pH ve impedans monitörizasyonunun tanıdaki yerinin karşılıştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı

2.1.1. Tanım

Gastroözofajiyal reflü hastalığı, insanlığın en sık görülen hastalıklarından birisidir (10). GÖRH, sık ve anormal miktarlarda gastroözofajiyal reflüye (GÖR) karşı özofagusu koruyan normal reflü önleyen bariyerin yetersizliği sonucunda oluşur. GÖR hastalıktan ziyade normal fizyolojik süreçtir. GÖR, semptom ve mukozal hasar oluşturmaksızın özellikle büyük yemeklerden sonra olmak üzere hergün defalarca oluşur. Klinik belirti veya komplikasyonlara yol açtığı zaman ise GÖRH'dan bahsedilmektedir (11). Gastroözofajiyal reflü hastalığı, American Journal of Gastroenterology tarafından yayınlanan kılavuzda; gastrik içeriğin özofagusa anormal reflüsü sonucunda ortaya çıkan tüm belirtiler ve komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır. (12). Buna karşın Montreal sınıflamasında, mide içeriğinin özofagusa reflüsünün hastayı rahatsız eden semptomlara ve/veya komplikasyonlara yol açması olarak tanımlanmıştır (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

GÖRH toplumda oldukça sık rastlanan bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletlerin'de yapılan çalışmada karın ağrısı en sık gastrointestinal semptom olarak belirtilirken, GÖRH ise en sık konulan gastrointestinal tanı olarak belirtilmektedir (14). Batı toplumlarında yapılan çalışmaların meta analizinde GÖRH prevalansı %10-20 olarak belirtilmektedir (15). Bu çalışmalarda GÖRH;

haftada en az bir kez heartburn ve/veya asit regürjitasyon olarak tanımlanmıştır. Populasyona dayalı çalışmaların metaanalizinde GÖRH prevalansı, Doğu Asya'da 2005 yılı sonrası %5.2-%8.5 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada Güney ve Batı Asya'da 2005 yılı sonrası GÖRH prevalansı Doğu Asya'ya göre oldukça yüksek olan %6.3-%18.3 değerlerinde bulunmuştur (16). Ülkemizde de GÖRH sıklığı batıya benzer şekildedir. Ege bölgesinde yapılan bir prevalans çalışmasında haftalık retrosternal yanma ve/veya regürjitasyon yakınması olan hasta sıklığı %20 bulunmuştur (17).

2.1.3. Risk Faktörleri

GÖRH'da risk faktörlerini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Risk faktörleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Çin kohort çalışmasında diabetes mellitus, hipertansiyon, gastrit, peptik ülser veya hipertrigliseridemi öyküsünün GÖRH riskini artırdığı belirtilmektedir (18). Aynı çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ), bel kalça çevresi oranı veya bel çevresi, sigara, alkol veya çay tüketimi, GÖRH gelişimi için anlamlı bulunmamıştır. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda reflü prevalansının araştırıldığı çalışmada eşlik eden trigliserit ve kolesterol düzeyleri anlamlı yüksek bulunurken VKİ ile bu ilişki saptanmamıştır (19). GÖRH'de semptom sıklığı ölçeği kullanılarak yapılan çalışmada; yetersiz uyku, erişkinde artmış vücut ağırlığı, uyku öncesi akşam yemeği, geceyarısı yemek alışkanlığı, düşük VKİ, non steroidal anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanıcıları, kadın cinsiyet, kahvaltı yapmamak, antihiperglisemik ilaç kullanmama, fiziksel egzersiz yokluğu, hızlı yemek yeme alışkanlığı, alkol

tüketimi, gastrektomi öyküsü, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve sigaranın semptom sıklığını artıran faktörler olduğu belirlenmiştir (20).

Kilo alımının reflü semptomlarını artırdığı; kilo kaybının semptomları azalttığı belirlenmiştir(21). Bir başka çalışmada yüksek vücut ağırlığı ve obezite hiyatal herni ile ilişkili bulunmuş ve intra abdominal basınç artışına neden olarak GÖR'e neden olduğu belirtilmiştir (22). Gastroözofajiyal reflü hastalığı ve VKİ ilikisinin değerlendirildiği bir impedans çalışmasında; yüksek VKİ GÖRH için anlamlı bulunmuştur (23).

Helikobakter pylori (Hp) ile.gastrik mukozanın uzun süreli maruziyeti atrofik gastrite ve asit sekresyonunda azalmaya yol açmaktadır. H.pylori infeksiyonu asit sekresyonunu azaltmak suretiyle reflüdeki asit içeriğini azalttığı dolayısıyla eroziv özofajit, peptik striktür, Barrett's özofagus ve özofajiyal adenokarsinom riskini düşürebileceği bildirilmiştir (24). Buna karşın asemptomatik eroziv özofajitli olgularda yapılan çalışmada erkek cinsiyet, hiyatal herni ve Hp risk faktörleri olarak bulunmuştur (25). Güney Kore'de yapılan prospektif çalışmada Hp eradikasyonunun reflü özofajit veye GÖRH semptomlarının gelişiminde etkisiz olduğu bildirilmektedir (26).

Ülkemizde hastane çalışanlarında yapılan çalışmada kadın cinsiyet, NSAİİ kullanımı ve VKİ >30 kg/m2 GÖRH semptomları için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuşken yaş, alkol, kahve, çay ve tütün kullanımı risk faktörü olarak bulunmamıştır (27).

2.1.4. Fizyopatoloji

Gastroözofajiyal reflü hastalığında patogenezde rol oynayan esas olay mide içeriğinin özofagusa kaçışı ve kaçan materyalin yeterli süre özofagus epiteli ile karşılaşmasıdır. Gastroözofajiyal reflü, koruyucu faktörler olan reflü önleyici bariyer, özofajiyal asit klirensi, doku direnci ile agresif faktörler olan gastrik asidite, volum ve duodenal içerikler arasındaki dengesizlik sonucu oluşur (10).

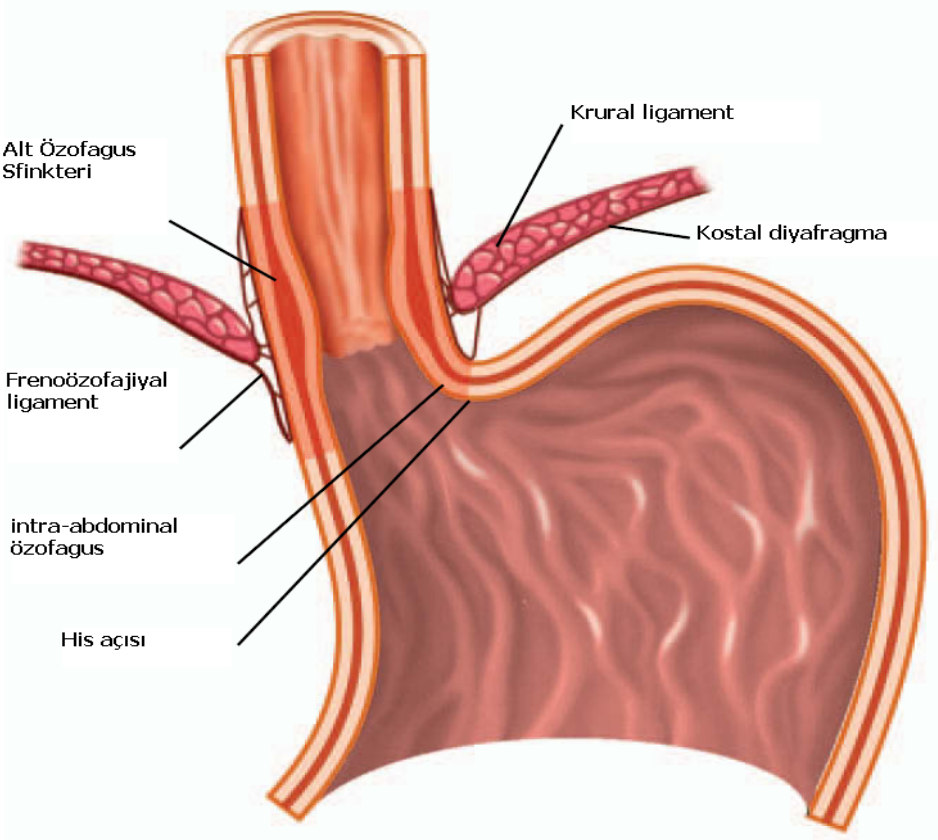
Anti reflü bariyer gastrik içeriğin özofagusa kaçışını engeller (22). Anti reflü bariyerin temel parçalarını alt özofagus sfinkteri (AÖS), diyafragmatik krus, frenoözofajiyal ligament ve His açısı oluşturur (şekil 1). Alt özofagus sfinkter, gastroözofajiyal bileşkede yer alan 3-4 cm'lik istirahatte tonik kontraksiyonda kalan düz kastır. İstirahat basıncı 10-30 mm Hg arasında değişmektedir. Geçici AÖS relaksasyonu, alt özofagus sfinkterinin ve krural diyafragmanın 10-60 sn'lik periyotlarda spontan simültane relaksasyonu olarak tanımlanmaktadır (28). Geçici AÖS relaksasyonu GÖRH ile yakın ilişkili bulunmuştur (29). Asit reflüsü olan hastalarda geçici AÖS relaksasyonu iki kat fazla bulunmuştur (30). İmpedans çalışmalarında geçici AÖS relaksasyonunu sırasında görülen reflü içeriği, GÖRH olanlarda sıvıykan sağlıklı kontrollerde sıvı ve gaz karışımı şeklinde olduğu gösterilmiştir (31). Halen geçici AÖS relaksasyonu tanımı ve karekterizasyonu net olmamasına rağmen geçici AÖS relaksasyonunu azaltmaya yönelik tedavilerin gelecekte belirgin yer bulacağı düşünülmektedir (32). Buna karşın GÖRH'da geçici relaksayon süresinin yanında sfinkter açıklığı (cm2) daha da önemlidir (33). Alt özofagus sfinkteri ve geçici AÖS relaksasyonu miyojenik faktörler, intra-

abdominal basınç, gastrik distansiyon, hormonlar, peptitler, ilaçlar ve bazı gıdalardan etkilenmektedir (22) (Tablo 1).

Tablo 1. Alt özofagus basınç ve fonksiyonunu değiştiren faktörler (22)

	AÖS basıncını artıranlar	**AÖS Basıncını azaltanlar**	**Geçici AÖS relaksasyonunu artıranlar**	**Geçici AÖS relaksasyonunu azaltanlar**
Gıdalar	Protein	Yağ Çikolata Etanol Nane	Yağ	
Hormonlar	Gastrin Motilin Substans P	Sekretin Kolesistokinin Glukagon Gastrik inhibitör polipeptit Vazoaktif intestinal polipeptit Progesteron	Kolesistokinin	
Nöral ajanlar	A-adrenerjik agonist β-adrenerjik antagonist kolinerjik agonist	α-adrenerjik antagonist β-adrenerjik agonist kolinerjik antagonist seratonin	L-arginin	L-NAME Serotonin
İlaçlar	Metoclopramide Domperidon Prostaglandin F2α Cisaprid Bethanecol	Nitrat Kalsiyum kanal blokörleri Teofilin Morfin Meperidin Diazepam Barbitürat	Sumatriptan	Atropin Morfin Loksiglumide Baklofen

Hiatus, içinden özofagus ve vagusun geçtiği diyafragma açıklığıdır. Diyafragmatik kruslar, hiatus etrafında özofagusu çevreleyen iskelet kası yapısında oluşumlardır. Kruslar alt özofagusun düz kasları ile simultane şekilde kasılırlar. Özofagus diyaframatik kruslara frenoözofajiyal ligamamentler ile tutunmuştur (34). Bu yapı midenin hiatustan toraksa geçisini engellemektedir. His açısı özofagus lateral duvarı ile mide büyük kurvaturu arasında açıdır. Bu açı flap valv etkisi yararak gastroözofajiyal bileşkenin bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur (35).



Şekil 1. Anti reflü önleyici bariyerin temel ögeleri

(Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 9 th ed. Philadelphia: Saunders, 2010'dan değiştirilerek) (10)

Özofajiyal asit klirensi, volum ve asit klirensi olmak üzere iki farklı yol ile gerçekleşmektedir. Volüm klerensi, reflü materyalinin peristaltizmle özofagustan uzaklaştırılmasıdır. Bir veya iki peristaltik kontraksiyonla özofagustan 15 ml'lik sıvı bolus temizlenmektedir (36). Asit klirensi ise tükrük ve bikarbonattan zengin özofagus submukozal bezleri ile oluşmaktadır. Gece boyunca azalan tükrük salgısı asit reflü klirens zamanının önemli derecede uzadığı nokturnal reflü epizotlarına neden olmaktadır (37). Özofagus submukozal bezlerinin bikarbonattan zengin salgısı, asit klirensinde yutmadan bağımsız olarakta görev almaktadır (38).

Reflü önleyici bariyer ve özofajiyal asit klirens mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda doku direnci mekanizması devreye girmektedir. Doku savunma mekanizmaları preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Kesin olarak varlığı gösterilememiş mukus tabakası ve bikarbonat salgılayan bezlerin yetersiz olması nedeniyle, preepitelyal savunma mekanizmasının etkinliği diğer iki gruba göre zayıf kalmaktadır (39). Epitelyal savunma mekanızması özofagusun skuamöz epitelyum hücrelerinin fiziksel ve fonksiyonel özellikleriyle sağlanır (40). Epitelin fonksiyonel savunma mekanizmaları intraselüler tampon ve epitelyum transport mekanizmaları ile epitelyum rejenerasyonudur. Epitelin fiziksel bariyerlerini ise hücre membranının hidrofobik fosfolipid tabakası ve interselüler bileşke içeriği oluşturmaktadır (41). Postepitelyal defans doku asit ve baz dengesinin özofagus kan akımıyla sağlanması ile olmaktadır. Asit reflüsünde özofajiyal kan akımı artmaktadır (42).

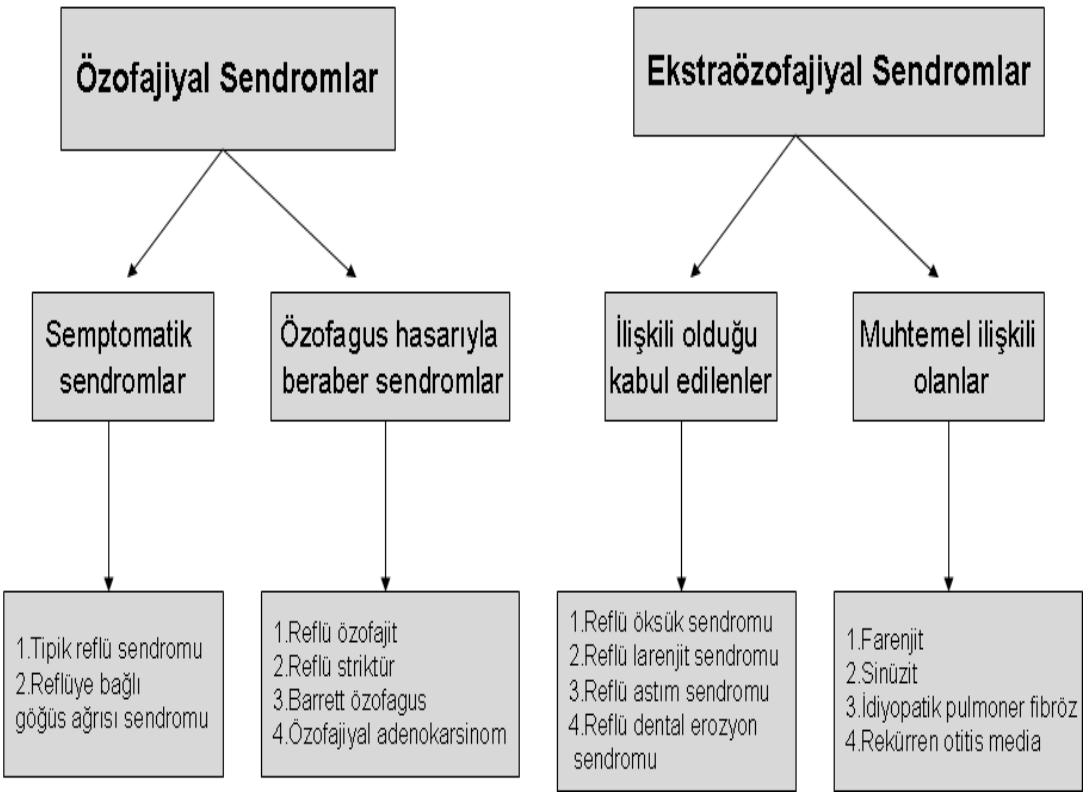
2.1.5. Klinik

Gastroözofajiyal reflü hastalığının karakteristik iki bulgusu pirozis (retrosternal yanma, heartburn) ve regürjitasyondur (43). Pirozis mide üzerinde ksifoid etrafından başlayıp retrosternal olarak çoğunlukla yukarı doğru yayılan ve yanma tarzında hissedilen semptomdur. Pirozis, genellikle yemek sonrası dönemde olur. Pirozis semptomu tanıda değerli olsa da bu semptomun şiddeti özofajit varlığı ve şiddetiyle orantılı değildir. Acı, ekşi mide içeriğinin kendiliğinden, bulantı ve kusma olmaksızın ağıza, boğaza gelmesi regürjitasyon semptomudur (11). Regürjitasyon bazen ruminasyon ile karışabilmektedir. Ruminasyon ise yine bulantı veya kusma olmaksızın bir süre önce yenilmiş besinlerin ağza gelmesi ve sonra tekrar yutulmasıdır (11). Pirozis ve regürjitasyona göğüs ağrısı, kronik öksürük, hıçkırık, globus hissi, obstrüktif olmayan disfaji, dispepsi ve geğirme gibi atipik semptomlar eşlik edebilir (44,45). Gastroözofajiyal reflü hastalığının endoskopik olarak sınıflandırılan iki tipi olan non eroziv reflü hastalığı ve eroziv refü hastalığında atipik semptomlar eşit sıklıkla görülmektedir (46). Gastroözofajiyal reflü hastalığı Montreal sınıflamasında özofajiyal sendromlar ve ekstraözofajiyal sendromlar olarak iki klinik tipe ayrılmıştır (Şekil 2) (13).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

GÖRH ayırıcı tanısında Zenker’s divertikülü, özofagus infeksiyonları, ilaç özofajiti, ezinofilik özofajit, peptik ülser hastalığı, non-ülser dispepsi, biliyer sistem hastalıkları, koroner arter hastalığı ve özofagus motor bozuklukları düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar uygun tanısal

testlerle saptanabilir Tek başına semptomlar hastalıkların ayrımında yeterli olmayabilir (47).



Şekil 2. Montreal sınıflamasına göre özofajiyal ve ekstraözofajiyal sendromlar (13)

2.1.7. Tanı

Gastroözofajiyal reflü hastalığı şüphesi olan olgularda uygulanabilecek çok sayıda test bulunmaktadır. Çoğu zaman öykü bu testlere ihtiyacı ortadan kaldırır. Tipik reflü sendromu, alarm semptomları dışlandıtan sonra herhangi bir tanısal test gerekmeksizin yalnızca pirozis ve/veya regürjitasyon öyküsü ile teşhis edilebilir (13). Alarm semptomları malign hastalık veya komplikasyonları düşündüren semptomlardır. Kusma, gastrointestinal kanama, kilo kaybı, progresif disfaji ve abdominal kitle alarm semptomlarıdır.

Ampirik asit supresyon uygulaması GÖRH tanısında oldukça basit ve etkili bir yöntemdir. En az 2 hafta boyunca yüksek doz ampirik PPİ uygulanan olgularda piroziste en az %50 düzelme saptanmıştır. Bu yaklaşımla ampirik PPI uygulamasının GÖRH varlığında duyarlılığının %68-73 olduğu bildirilmiştir (48, 49). Ampirik PPI tedavisi ve 24 saatlik pH metre'nin tanısal değerleri benzer bulunmuştur (50). Amprik asit supresyonun non kardiyak göğüs ağrısı yakınması olanlarda da tanısal değeri oldukça yüksektir (51,52,53). Gastroözofajiyal reflü hastalığı tanısında asit supresyon uygulaması güvenli, basit ve non invaziv testtir. Asit supresyon denemesine rağmen GÖR'ü olan olgularda diğer tanısal testler kullanılabilir.

Gastroözofajiyal reflü hastalığı tanısında radyolojik incelemelerin sensitivite ve spesifiteleri oldukça düşüktür. Buna karşın çift kontrastlı özofagus grafisinin GÖR'ü saptamada sınırlı bir rolü olabileceği belirtilmektedir (54,55). Radyolojik incelmelerin tanısal değeri sınırlı olsada, komplikasyonlarını belirlemede özellikle çift kontrastlı özofagus grafileri değerli olabilmektedir (56).

Gastroözofajiyal reflü hastalığının endoskopik bulguları özofajit, erozyon, ülser, striktür ve Barrett's özofagustur. Tüm GÖRH hastalarının yarıdan fazlası ise non eroziv reflü hastalığı (NERH) olanlardır (57). Bu nedenle GÖRH tanısında üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisinin spesifitesi yüksek sensitivitesi ise düşüktür. American College of Physicians tarafından yakın zamanda yayınlanan kılavuzda, GÖRH'da endoskopi önerilen üç durum aşağıda sıralanmıştır (58).

1) Pirozisi olan kadın ve erkekte disfaji, kanama, anemi, kilo kaybı ve rekürren kusma gibi alarm semptomları varlığında endoskopi yapılmalıdır.

2) Dört-Sekiz hafta arası günde çift doz PPİ kullanmasına rağmen tipik GÖRH semptomları devam eden kadın ve erkek hastalara endoskopi yapılmalıdır.

3) Elli yaşın üzerinde 5 yıldan fazla GÖRH semptomları tarif eden ve ek risk faktörleri (nokturnal reflü semptomları, hiatal herni, yüksek VKİ, tütün kullanımı ve intra-abdominal yağ birikimi) olan erkeklerde özofagus adenokarsinomu ve Barrett özofagus taraması amaçlı endoskopi yapılmalıdır.

Gastroözofajiyal reflü hastalığında histolojik değerlendirmenin tanısal potansiyeli, biyopsi ve mikroskopik tekniklerde standardizasyon olmadığı için sınırlı kalmaktadır (59). Özofagus skuamöz epitelinde konfokal lazer endomikroskopi ile yüzey papilla arası mesafesinin ölçümü, GÖRH ilişkili özofajitin anında tanısını sağlayabileceği bildirilmektedir (60).

Özofagus manometrik incelemeleri disfaji, göğüs ağrısı ve GÖR yakınması olan hastalarda kullanılmaktadır. Manometre özofagus peristaltizm ve kontraksiyon basınçlarının değerlendirmesine ek olarak üst ve alt özofagus istirahat tonusu ve relaksasyonun ölçümüne olanak sağlar. Bununla birlikte birçok GÖRH'da normal istirahat AÖS basıncı olması nedeniyle (61), manometrenin komplike olmamış GÖRH dışında endikasyonu yoktur. Manometre akalazya tanısında, pH metre probunun yerininin saptanmasında, disfajili olguların ve ampirik tedaviye rağmen göğüs ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde, antireflü cerrahisi öncesi özofagus motilite bozukluğu saptanması ve AÖS basıncı ölçümü içinde kullanılabilir (62,63).

Bilitec spektrofotometrik olarak reflü materyalindeki bilirubini saptayabilmektedir. Proton pompa inhibitörlerine persistan reflü semptomu ve

normal asitle temas süresi (ATS) olan olgularda duodenogastroözofajiyal reflünün (DGÖR) saptanmasında yardımcı olabilmektedir (64).

Ambulatuar pH monitorizasyonu testten en az bir hafta önce antisekretuar ilaç kesilmiş olmak şartıyla, antireflü cerrahi yapılması planlanan endoskopisi normal hastalara, antireflü cerrahi yapılan hastalarda GÖR şüphesi olanlara ve endoskopisi normal PPİ tedavisine refrakter hastalara kesinlikle önerilmektedir (65). Dört haftalık PPİ tedavine rağmen kardiyak dışı göğüs ağrısı olan olgularda reflü ve semptom ilişkisini belirleme, GÖRH'nın otolaringolojik bulgularının şüphesi olan hastalar ve alerjik olmayan astıma reflünün etkisinin dokümente edilmesi ambulatuar pH monitorizasyonunun görece endikasyonlarını oluşturmaktadır. İlk görece endikasyon için testten en az bir hafta önce PPI kesilmesi önerilirken, diğer görece endikasyonlarda test antisekratuar ilaç altında veya ilaçsız olarak yapılabilir (65). Monitorizasyon reflü özofajiti saptamak veya tanısını doğrulamak için ve alkalen reflüyü değerlendirmek için kullanılması önerilmemektedir (65).

Ambulatuar pH monitorizasyonu kablosuz kullanıma olanak sağlayan pH kapsülüyle de yapılabilmektedir. Hastalar pH kapsülünü konvansiyonel pH kateterlere göre daha iyi tolere edebilmektedir (66,67). Hafiften ortaya kadar değişen göğüs ağrısı kapsülün ana yan etkisidir. Kapsül tekniğinin zorlukları, maliyetinin yüksek olması ve yanlış yere konulmasıdır (68).

Eroziv özofajitli olguların %25'de ve NERH olanların %50'sinde pH monitorizasyonu normaldir (41,69). Tipik reflü yakınmaları olan olguların %70'den fazlasını endoskopide özofagusta mukozal hasarın olmadığı NERH

olanlar oluşturmaktadır (70). Bu durum ambulatuar pH monitorizasyonunun reflü hastalığında altın standart olamayacağının göstergesidir. Bredenoord ve arkadaşlarının pozitif SİO oranlarını, ÇKİİ-pH monitorizasyonu ve yalnız pH monitorizasyonu ile karşılaştırıldığı çalışmada, sırasıyla SİO oranı %77 ve %68 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada semptomlardan sadece asit reflüsünün sorumlu olmadığı, zayıf asit reflüsününde semptomlara yol açabileceği gösterilmiştir (71). İmpedans reflü tipini, reflünün seviyesini ve özofagusun klirens zamanını belirlemesi sebebiyle tek başına pH monitorizasyonundan üstündür. GÖR'nün değerlendirilmesinde impedans monitorizasyonu kullanımı endikasyonları tablo 2'de gösterilmektedir (6).

Tablo 2. İmpedans monitorizasyonu endikasyonları (6)

Asit sekresyonu inhibisyonuna dirençli reflü semptomları
Nedeni açıklanamayan kronik öksürük
Ruminasyon şüphesi
Aşırı geğirme
Aklorhidrisi olanlarda reflü semptomları

2.1.8. Komplikasyonlar

Gastroözofajiyal reflü hastalığında semptomların süre ve ağırlığı özofajitin şiddetiyle zayıf kolerasyon göstermektedir (72). Bu durum birçok komplikasyonun semptomların süre ve ağırlığından bağımsız olarak meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Gastroözofajiyal reflü hastalığının komplikasyonları peptik özofajiyal striktür, hemoraji, ülser, perforasyon, Barrett özofagus ve ekstra özofajiyal olmak üzere sıralanabilir. Gastroözofajiyal reflü

hastalığının en ölümcül komplikasyonları aspirasyon pnomonisi, hemorajik özofajit, ülser perforasyonu ve ağır özofajitle beraber olan rüptürdür (73). Bu komplikasyonlar PPİ kullanımı ile belirgin olarak azalmıştır. Peptik striktürler yaklaşık prevalansı %0,1 olup ileri yaş ve erkek cinsiyette prevalansı artmaktadır (74). Gastroözofajiyal reflü hastalığında görülen striktürde endoskopik incelemede ilk yapılması gereken biyopsiler alınarak malign ve benign ayrımının yapılmasıdır. Barrett özofagus, özofagus distalindeki squmakolumnar epitelin ağır özofajite bağlı olarak goblet hücreleri içeren spesiyalize intestinal metaplazik epitelyum ile yer değiştirmesidir. Batı toplumlarında prevalansı %6,8 ve %1,6 arasında değişmektedir (75,76). Barrett özofagusun asıl önemi her yıl için %0,5-%1 arasında değişen adenokarsinom gelişim risk artışıdır (77). Gastroözofajiyal reflü hastalığının özofagus dışı komplikasyonlarının başlıcaları astım, posterior larenjit, larinks kanseri, laringeyal striktür rekürren pnomoni, pulmoner fibrozis, rekürren otitis media, kronik öksürük, kalp dışı göğüs ağrısı ve diş erozyonlarıdır (78).

2.1.9 Tedavi

Gastroözofajiyal reflü hastalığı tedavisinde amaç, semptomların rahatlatılması, özofajitin iyileştirilmesi, komplikasyonlar ve rekürrensin önlemesidir. Tedavi yaşam tarzı değişiklikleri ve özofagusa olan asit sekresyonunu azaltan ilaçlar, endoskopik veya antireflü cerrahi ile kontrolünü içerir.

Yaşam tarzı değişiklikleri kilo verilmesi, yatak başının yükseltimesi, yağlı ve baharatlı yiyeceklerden uzak durulması, kahve, çikolata ve gazlı içeçeklerin

tüketilmemesi, sigara ve alkolden sakınılması, dar kıyafetler giyilmemesi, postprandial en az üç saat uzanmama, reflüyü artıran veya ilaç özofajiti yapan ilaçların alınmaması gibi birçok öneriyi içerir. Bu önerilerden kilo verilmesi ve yatak başının yükseltilmesi dışındakilerin yararı gösterilememiştir (79).

Yaşam alışkanlıkları nedeniyle tetiklenen hafif pirozis yakınmalarında ajinik asit ve antiasitler tercih edilebilir. Aljinik asit tükrükle birleşerek oluşturduğu yüksek vizköz yapısıyla reflüyü mekanik olarak önlemektedir. Kalsiyum karbonat, magnezyum hidroksit ve aluminyum hidroksit gibi antiasitler mide asitini kısa süreli nötralize edici etkileriyle reflüde etkinlik gösterir. Aljinik asit ve antiasitlerin, yemekle indüklenen piroziste plaseboya göre oldukça etkili olduğu görülmüştür (80,81). Çok kanallı intraluminal impedans ile yapılan çalışmada, aljinik asit ve potasyum bikarbonat karışımının post prandiyal asit reflüsünün azaltılmasının yanı sıra distal özofagus asit maruziyetinide azalttığı gösterilmiştir (82). Buna karşın aljinik asit ve antiasitlerin, özofajit iyileşmesinde son derece düşük etkinlikleri olduğu ve hastaların ancak %20'sinde semptomları düzelttiği gösterilmiştir (83,84).

Semptomatik GÖRH ve peptik özofajitte en etkili ilaçlar Histamin-2 reseptör antogonistleri (H2RA) ve PPİ'dır (85). Histamin-2 reseptör antogonistlerini simetidin, ranitidin, nizatidin ve famotidin oluşturmaktadır. Kısa etki süreleri ve ilaç başlandıktan sonra yaklaşık iki haftada taşifilaksi gelişebilmesine karşın, reflü özofajitinde iyileşmesinde %60 oranında başarı sağladıkları bildirilmiştir (86,87). Proton pompa inhibitörleri benzimidazol formunda, mide paryetal hücre membranında H+/K+ATPaz'a irreversibl

bağlanarak gastrik asit sekresyonunu inhibe etmektedir (88). Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol klinikte sıklıkla kullanılan PPİ'leridir. Proton pompa inhibitörleri H2RA'lara göre yemekle uyarılan asit ve nokturnal asit sekresyonunu inhibe etmekte son derece üstündür (77). Proton pompa inhibitörleri hem semptomatik rahatlamada hemde mukozal iyileşmede H2RA'lerine göre üstündür (77,89). Proton pompa inhibitörleri genellikle iyi tolere edilmektedir. Baş ağrısı ve diyare en sık görülen yan etkileridir. Kronik PPi kullanan hastalarda kemik kırıkları ve C.Difficile infeksiyonu açısından dikkatli olunması gerekir (90).

Gastroözofajiyal reflü hastalığında prokinetik ilaçlar genellikle asit supresyon tedavisine ilave olarak kullanılmaktadır. Gastroözofajiyal reflü hastalığı tedavisinde kolinerjik agonist olan betanekol, dopamin agonisti metoklopramid ve seratonin (5-HT4) reseptör agonisti olarak üzere 3 ilaç tanımlanmıştır. Bu ilaçlar AÖS basıncını, asit kilirensini ve mide boşalımını artırarak reflü semptomlarında hafif derecede rahatlama sağlayabilmektedir (100). Buna karşın kardiyak ve ekstrapiramidal yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır (91).

Proton pompa inhibitörü kullanan GÖRH olan olguların yaklaşık %20-30'da semptomların devam ettiği görülmüştür (92). Bu nedenle GÖRH tedavisinde geçiçi AÖS sfinkter relaksasyonunu inhibe eden ilaçlar gündeme gelmiştir (93). Gama-amino bütirik asit B agonistleri olan Baclofen ve Lesogaberan, metabotropik glutamat reseptör antagonistleri ve Kannabinoid reseptör 1 agonisleri bu gruptaki ilaçlardır (94). Baklofen ve Lesogaberan, reflü epizotlarını azaltmada etkilidir (95,96). Baklofen santral sinir sistemi ile ile ilişkili

yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Lesogabera'nin yan etkileri daha az olup, genellikle iyi tolere edilebilir (97). Geçici AÖS sfinkter relaksasyonu inhibisyonu yapan diğer ilaçlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Gastroözofajiyal reflü hastalığında endoskopik tedavileri, radyofrekans terapiler, mukozal pilikasyon, biyopolimerlerin implantasyonu ve tam kat plikasyon oluşturmaktadır (98). Endoskopik tedavi endikasyonlarını; refrakter GÖRH, artırılan PPİ dozlarına karşın pirozisi sürenler, PPİ altında pirozisi olmaksızın regürjitasyonu devam edenler, PPİ tolere edemeyenler, ilaç tedavisini sonlandırmak isteyenler, cerrahi açısından kaygıları olanlar ve fundoplikasyon sonrası yakınmaları sürenler oluşturmaktadır (99). Endoskopik tedaviler semptomatik iyileşme sağlayabilmelerine karşın, pilikasyon tekniği dışındaki tedavilerde pH monitorizasyonlarında anlamlı bir değişikliğe neden olmadıkları gösterilmiştir (100).

Gastroözofajiyal reflü hastalığında bazı durumlarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Bunlar; PPİ tedavisine yanıt veren hastalarda alternatif tedavi isteği, yüksek hacimli regürjitasyon ve aspirasyon semptomları olanlar ve genç hastalarda peptik striktürdür (101). Genel olarak en sık cerrahi endikasyonu, yaşam tarzı değişikliği ve optimum ilaç tedavisine yanıtsız ağır GÖRH semptomlarının varlığıdır (102). Gastroözofajiyal reflü hastalığında en iyi cerrahi seçenek Nissen fundoplikasyonudur (103). Operasyon sonrası en sık görülen yakınma disfajidir. Cerrahi sonrası ortalama 9 yıl takip edilen hastaların %62'sinin PPİ kullanmaya devam ettikleri bildirilmiştir (104). Atipik semptomların olması,

PPİ tedavisine yanıtsızlık ve morbid obezite cerrahi başarısızlıkta en önemli etkenlerdir (105).

2.2. Refrakter Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı

2.2.1. Tanım

Refrakter reflü 12 haftalık PPİ tedavisine rağmen reflü semptomlarında %50'den daha az iyileşme olarak tanımlanmaktadır (1). Refrakter GÖRH'nin tanımı tartışmalıdır. Tartışma temel olarak PPİ rejimi konusunda ortaya çıkmaktadır. Bazı yazarlar yanıtsızlık için günde bir kez PPİ kullanımının yeterli olabileceğini savunurken, bazı yazarlar da günde 2 kez PPİ kullanımının gerekli olduğunu belirtmektedir (1,106).

2.2.2. Mekanizmalar

Gastroözofajiyal reflü hastalığı olanların yaklaşık %10-40'nın standart doz PPİ'ne kısmen veya tamamen refrakter oldukları bildirilmektedir (2-4). PPİ refrakterliği reflü ile ilişkili veya ilişkisiz olabilir (107). Refrakterliğin reflü ilişkisiz nedenleri, skleroderma, akalazya veya özofajiyal spazm gibi dismotilite sendromları, ezinofilik özofajit, ilaç özofajiti ve infeksiyon özofajiti oluşturmaktadır (1). Yapısal, motilite veya inflamatuar nedenlerin yokluğunda ön planda olan semptoma göre, fonksiyonel pirozis veya fonksiyonel göğüs ağrısı düşünülmelidir (107). Refrakterliğin reflü ilişkili nedenleri aşağıda sıralanmıştır (1,107);

1) Persistan asit reflüsü: Doz zamanlama hatası, ilaç uyumsuzluğu, rezidüel patolojik asit sekresyonu, hızlı PPİ metabolizması, hipersekretuar durum, büyük hiyatal herni, geçici AÖS relaksasyonu sırasında aşırı reflü veya defektif özofagus bariyer fonksiyonu, zayıf asit reflüsü

2) Persistan non asit reflü: Mide veya duodenum kaynaklı non asit reflüsü

3) Hipersensitif özofagus: Fizyolojik düzeylerdeki asit, zayıf asit veya gaz reflüsüne aşırı duyarlı özofagus

2.2.2.1. İlaç kaynaklı refrakter reflü

Gastroözofajiyal reflü hastalığı tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu proton pompa inhibitörleridir. Proton pompa inhibitör tedavisine bağlı refrakterliğin nedenleri arasında hasta uyumsuzluğu ve PPİ metabolizması değişiklikleri ön planda gelmektedir.

Gastroözofajiyal reflü hastalığında PPİ kullanımı uyumsuzluğu sıklıkla görülmektedir. Proton pompa inhibitörü tedavisine başlandıktan sonra, birinci ayda olguların %55'i ve altıncı ayda ise sadece %30'u PPİ kullanımına devam etmektedir (108). Hasta yaşı, ek ilaç kullanımı ve ilaç sayısı, ilaç yan etkileri, semptomların devam etmesi veya kaybolması, hastanın hastalık hakkındaki bilgisi gibi faktörler uyumsuzlukta etkili faktörlerdir (109).

Proton pompa inhibitörünün doğru zamanda alınması, etkinliği açısından son derece önemlidir. Refrakter GÖRH olanlarda yapılan çalışmada, tüm olguların %54'nün PPİ'ları uygun zamanda almadığını göstermiştir (110). Proton pompa inhibitörlerinin en iyi etkiyi gösterebilmesi için kahvaltıdan 30 dakika önce alınması gereklidir (111). Proton pompa inhibitörlerinin kahvaltı sonrası ve akşam

yemeği öncesi alımının karşılaştırıldığı çalışmada intragastrik asidite açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (112). Refrakter GÖRH olan konnektif doku hastalarında yapılan yeni bir çalışmada da akşam yemeği öncesinde PPİ alınmasının reflü semptomlarını azaltmasına ek olarak konstipasyon ve abdominal ağrı semptomlarınıda azalttığı belirtilmektedir (113).

Proton pompa inhibitörlerinin biyoyararlarlıkları birbirinden farklı olsada asit supresyonunda etkinlikleri birbirlerine benzerdir (114). Proton pompa inhibitörü tedavisine uyumlu refrakter hastalarda, hızlı PPİ metabolizmasın refrakterlikte etkili olabileceği öne sürülmektedir. Hızlı PPİ metabolizması olan hastalarda, standart veya çift doz PPİ ile yeterli serum PPİ düzeylerine ulaşılamadığı için asit supresyonu olmayabilir (115).

Proton pompa inhibitörü direnci proton pompa gen mutasyonu sonucu oluştuğu düşünülen son derece nadir bir durumdur (116). Refrakter reflü etiyolojisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmemektedir.

Gece asit atağı (GAA), günde 2 kez PPİ alanlarda gece boyunca intragastrik PH'ın en az bir saat 4'ün altında olması olarak tanımlanmaktadır (117). Gastroözofajiyal reflü hastalığında H2RA'ların kullanılması asit kontrolü ve GAA'nın önlenmesinde faydalı olmaktadır (118). Hastaların %30-50'sinde özofagus, GAA boyunca asite maruz kalmaktadır (119). Bu özelliğiyle PPİ tedavisinde refrakter GÖRH'da GAA'nın etkin bir rolü olduğu öne sürülsede; birçok çalışmada GAA ile reflü ilişkili semptomlar arasında bir bağlantı saptanmamıştır (120). Sifrim ve Zerbib tarafından yakın zamanda yayınlanan

derlemede GAA'nın PPİ tedavisi başarısızlığında önemli bir rolü olmadığı belirtilmektedir (1).

2.2.2.2. Duodenogastroözofajiyal reflü

Duodenogastroözofajiyal reflü, mide ve özofagusa duodenal salgılar, pankreatik enzim ve safra asitlerini içeren duodenal içeriğin reflüsü olarak tanımlanabilir. Safra ve non-asit reflü çoğunlukla birbirlerinin yerine kullanılan terimler olsa da aslında iki ayrı durumdur (1). Eş zamanlı Bilitec ve impedans monitorizasyonunun kullanıldığı bir çalışmada bilirubin absorbsiyon zaman yüzdesi ile non-asid reflü parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır (121). Safra reflüsünün çoğu asit reflüsü ile eş zamanlı olmaktadır ve reflü semptomlarından asıl sorumlu olan faktörün safradan ziyade asit olduğuna inanılmaktadır. Deneysel veriler, reflü sıvısındaki kalıcı safra asitlerinin refrakter pirozisde potansiyel faktör olduğunu desteklemektedir (122). Proton pompa inhinitörleri hem asit hem de safra reflü oluşumunu azaltsa da, tam asit supresyonunun DGÖR eliminasyonunu sağlamadığı gösterilmiştir. Proton pompa inhbibitörü tedavisine dirençli semptomları olan hastalarda, günde 3 kez 20 mg baclofen uygulaması ile hem DGÖR hem de pirozis semptomlarını anlamlı olarak azaltmıştır (123). Buna karşın günde tek doz PPİ kullanımına klinik olarak yanıt veren veya vermeyenlerde yapılan çalışmada DGÖR açısından anlamlı fark saptanmamıştır (124). Aynı çalışmada DGÖR'un, refrakter GÖRH olanlarda semptom oluşmasında sınırlı bir rol oynadığı saptanmıştır. Pantoprozol tedavisine refrakter GÖRH olanlarda yapılan yakın zamanlı çalışmada, pantoprozolun DGÖR'ü azaltmada belirgin bir etksinin olmadığı belirtilmektedir (125). Bu

çalışmada DGÖR'nün yüksek doz PPİ refrakter hastalarda anahtar bir rolü olabileceği belirtilmektedir.

2.2.2.3. Zayıf asit reflü

Asit reflüsü tüm reflü semptomlarından sorumlu değildir (126). Smith JL ve arkadaşlarının, 25 reflü hastasında yaptıkları çalışmada özofagusa pH 4 ve 6 aralığında asit ile uygulanmasının olguların %40'ında pirozise neden olduğu tesbit edilmiştir (127). Ambulatuar pHmetre monitorizasyonu ile distal özofagus pH'ının 4'ün altında olduğu parametreler değerlendirilir. Asite maruziyet zamanı %4,2'nin üzerinde olması GÖRH tanısında en değerli parametredir (128). Ambulatuar pHmetre monitorizasyonu ile zayıf asit reflüsünü saptamak mümkün değildir. Zayıf asit reflüsü ancak ÇKİİ ile saptanabilir. 2004 yılında yayınlanan konsensusta ÇKİİ ile reflü paternleri belirlenerek sınıflandırılmıştır (129). Buna göre;

1) Asit reflü: Reflü sırasında pH 4'ün altına düşer veya sürekli pH 4'ün altında kalır.

2) Zayıf asit reflü: Reflü epizotu sırasında pH'da en az 1 birimlik düşme olurken PH 4'ün üzerinde ve 7'nin altında kalmaya devam eder.

3) Zayıf alkalen reflü: Reflü epizotları sırasında özofagus pH 7'nin üzerindedir.

2008 yılında yapılan klinik sınıflamada reflü asit ve non asit olmak üzere ikiye ayrılmıştır (130). Non asit reflülerde zayıf asit (pH'ı 4 ve 7 arasında olanlar) ve zayıf alkalen (pH'ı 7 ve üzerinde olanlar) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Aslında pH'nin 4 ve 7 arasında olması asidik durumun devam ettiğini

göstermektedir. Bu sebeble non asit reflü tanımının pH 7 ve üzeri için kullanılması daha doğru olabilir. Yapılan çalışmalarda, sağlıklı gönüllülerde belirli oranda zayıf asit reflüsü gösterilmiştir (131,132,133). Sağlıklı gönüllülerde PPİ altında yapılan tek çalışmada da belirli oranda zayıf asit reflüsü saptanmıştır (134).

Gastroözofajiyal reflü hastalığında ÇKİİ incelemeleri ile ilgili çalışmalar PPİ kullananlar ve PPİ kullanmayanlar olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Proton pompa inhibitörü almayan gastroözofajiyal reflü hastalarında yapılan bir çalışmada, sağlıklı gönüllülere göre zayıf asit reflüsünden ziyade belirgin asit reflüsü izlenmektedir (135). Gastroözofajiyal reflü hastalığında PPİ almaksızın yapılan yakın zamanlı bir başka çalışmada, zayıf asit reflüsünün globus ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (136). Reflü hastalarında, PPİ altında toplam reflü sayısının azalma olmamasına rağmen, reflü tipinin asitten zayıf asite döndüğü belirtilmektedir (137). Gastroözofajiyal reflü hastalığı olanlarda PPİ altında pirozis yerine regürjitasyon daha ön plana çıkmaktadır (138). Semptom indeksi değerlendirilen refrakter reflülü hastalarda, semptom ve zayıf asit arasında pozitif kolerasyon saptanmıştır (139). Refrakter GÖRH'de zayıf asitin etkisini belirten 3 olası mekanizma öne sürülmektedir (140). Bunlar; reflü volümünde artış ile özofagus distansiyonu, zayıf asit reflüsüne özofagus hipersensitivitesi ve zayıf asit reflüsüne karşı özofagus mukozasında sürekli ve hafif derecede bozulmadır (140). Reflü volümünde artışın dolaylı göstergesi olan proksimal zayıf asit reflü uzanımı, refrakter refrülü hastalarda semptomların en önemli bileşenidir (141,142, 143).

2.2.2.4. Fonksiyonel pirozis

Üst GIS endoskopisi ve ambulatuar pH monitorizasyonu normal olan, ampirik asit supresyon tedavisine yanıtsız pirozisli hastalar Rome III sınıflandırmasına göre fonksiyonel pirozis olarak kabul edilmiştir (144). Fakat bu sınıflama ÇKİİ ve yüksek rezolüsyonlu manometre gibi testlerin yaygın klinik kullanımından önce yapılmıştır. Günümüzde çoğu yazar bu fonksiyonel testlerin yanı sıra dilate interselüler aralık gibi biyomarkerlarında bu sınıflandırmada yer alması gerektiği belirtmektedir (145,146,147). Fonksiyonel pirozis, PPİ tedavi başarısızlığının en önemli nedenidir. Fonksiyonel pirozis olan hastaların semptomlarının mekanizmaları, halen aydınlatılmayı beklemektedir

2.2.2.5. Özofagus hipersensitivitesi

Endoskopisi ve özofagus asitle teması normal refrakter reflü semptomları olan hastalarda, fizyolojik asit reflü olayları ve semptomlar arasında çok güçlü bir ilişki olabilir. Bu hastalarda viseral hipersensitivite, altta yatan mekanizma olarak önerilmektedir (148). Refrakter reflü semptomları olan hastaların, cevap verenlere göre daha ciddi viseral hipersensitivitesinin olup olmadığı net olarak bilinmemektedir (1). Deneysel veriler, NERH ve fonksiyonel pirozisi olan hastaların intraösafagiyal asit provokasyonu, balon distansiyonu ve elektriksel stimulasyona eroziv hastalığı olanlar ve normal hastalardan daha duyarlı olduğu göstermektedir (149,150). Sınırlı sayıda olguda yapılan çalışmada fonksiyonel pirozisli hastaların, NERH olanlara göre mekanik veya kimyasal uyaranlara karşı daha duyarlı oldukları bildirilmektedir (151).Hipersentisif özofagusu olanlar GÖRH olanlardan farklı bir serebral aktivasyon paterni göstermektedir (152).

2.2.2.6. Özofagus mukoza hasarı

Sağlıklı olgularla karşılaştırıldığında NERH'li olgularda özofajiyal mukozal epitelinde, ışık ve elektron mikroskopisinde interselüler aralıkta dilatasyon görülmektedir (1). Non eroziv reflü hastalarında interselüler aralıkta dilatasyon varlığı semptom algılanmasında önemli kabul edilmektedir (146). Proton pompa inhibitörü ile NERH'nin başarılı semptomatik tedavisi, aynı zamanda dilatasyonun gerilemesi ile de ilişkilidir (146). Proton pompa inhibitörü tedavisine rağmen semptomların devam etmesi, interselüler aralıkta dilatasyonun devam etmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (153). Bu yüzden, bu gibi kronik değişiklikler zararlı ve duyarlılaştırıcı maddelerin özofajiyal mukozanın intersellüler aralıklarına nüfuz etmesine izin verebilir ve ağrı reseptörlerinde aktivasyonu arttırabilmektedir (1). Özofagus epitel yapısı bozuklukları ve ÇKİİ özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada, uzun asit maruziyet zamanı olan dominant asit reflülü hastaların bazal impedans değerleri düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, intraselüler aralık dilatasyonu ve tight junction ekpresyonu gibi histopatolojik değişikler ile bazal impedans değerlerinin kolere olduğu gösterilmiştir (154).

2.2.2.7. Psikolojik faktörler

Tipik GÖRH semptomlarının; somatizasyon, obsesif kompulsif bozukluk ve fobik anksiyete gibi psikolojik semptomlarla yakın ilişkisi bulunmaktadır (155,156). Asit reflü olayı ile semptomları zayıf ilişkili olan hastalar, semptom ve asid reflü olayı arasında yakın ilişki gösteren hastalardan daha yüksek anksiyete düzeyi ve histeri göstermektedir (92). Proton pompa inhibitörü tedavisine daha az

yanıt veren hastalar, psikolojik bozukluk yaşamaya daha yatkın olduğu gösterilmiştir (157). Gastroözofajiyal reflü hastalığı olanlarda pirozis, yaşanan stresli durumlarla tetiklenmekte ya da bu durumlarda kötüleşmektedir. Psikolojik stres, özofajiyal ağrı hipersensitivitesini hem periferal hem de santral mekanizmaları arttırarak alevlendirmektedir (158).

2.2.2.8. Helikobakter pilori

Batı toplumlarında HP prevelansı azalırken, GÖRH ve özofagus adenokarsinomu prevelansında artış olması, HP ve GÖRH arasında negatif ilişki olabileceği şüphesini ortaya çıkarmıştır (159). Epidemiyolojik çalışmalarda HP'nin reflü özofajitine karşı koruyucu rolü olabileceği belirtilmektedir (160,161). Helikobakter pilori ve Barrett özofagusun ilişkisinin değerlendirildiği 49 çalışma ve Barrett özofagusta cag A pozitifitesinin değerlendirildiği 7 çalışmanın meta analizinde, HP'nin Barrett riskini azalttığı belirtilmiştir (162). Buna karşın HP'nin GÖRH için risk faktörü olabileceğini belirten çalışmalarda bulunmaktadır (163,164). Helikobakter pilori bazı mediatör, sitokin ve Nitrik oksit salınımı ile AÖS'yi olumsuz etkileyerek, bakteri ürünleri ile özofajiyal mukozaya zarar vererek, prostoglandin üretimi ile aferent sinir uyarımı ve AÖS basıncında düşme sağlayarak ve gastrin salınımı ile asiditeyi artırarak GÖRH'da rol oynayabileceği belirtilmektedir (165).

Helikobakter pilorinin GÖRH'deki etkisi antrum ve korpus yerleşimine göre farklılık göstermektedir. Reflü özofajit antrum predominant gastritte korpus predominat gastrite göre daha sık görülmektedir (166). Korpus predominant gastriti olan olgularda Hp eradikasyonu GÖR semptomlarını artırabilirken, antrum

predomininat gastritte azaltabilmektedir. Helikobakter pilori pozitif olgularda PPİ ile eroziv özofajit iyileşme oranları daha yüksektir (167). Bunun nedeni olarak Hp pozitif olgularda PPİ ile asit supresyonu, Hp negatif olgulara göre daha belirgin olması gösterilmektedir. Proton pompa inhbitörü tedavisi boyunca Hp paryetal hücreleri içeren korpus veya fundusa göç etmekte ve inflamasyon proksimaline ilerlemektedir. Bu da gland kaybı ve asit sekresyonunda azalmaya yol açar. Bu göçün PPİ tedavisi altında asit supresyonunu artırdığı öne sürülmektedir (109).

2.2.3. Yaklaşım

Oniki hafta boyunca PPİ kullanmasına rağmen semptomlarda %50'den az azalma olması refrakter GÖRH olarak tanımlanmaktadır (92). Refrakter GÖRH tanısı konulan olgular ilk olarak tedavi uyumu ve yaşam şekli değişikliği açısından sorgulanmalıdır. Yaşam şekli değişikliklerinden yararı kesin olarak gösterilen, yatak başının yükseltilmesi ve kilo verimi özellikle irdelenmelidir (69). Refrakter reflü mekanizmaları arasında değinilen hasta PPİ uyumu tekrar gözden geçirilmelidir.

Proton pompa inhbitörünü uygun şekilde kullanan ve yaşam şekli değişikliğine rağmen şikayetleri devam eden hastalarda alarm semptomlarının sorgulanması uygun bir seçimdir (168). Alarm semptomları varlığında üst GİS endoskopisi yapılabilir. Refrakter GÖRH'da alarm semptomları yokluğunda endoskopin yeri sınırlıdır. Endoskopide eroziv özofajit varlığı ve yokluğuna göre olası refrakterlik nedenleri değerlendirilebilir (169,170). Endoskopide eroziv özofajit yokluğunda; non asit reflü, konvansiyonel pHmetre ile tesbit edilemeyen asit reflü, fonksiyonel pirozis ve yanlış tanı olası tanılardır. Eroziv özofajit

varlığında ise; ilaç ilişkili özofajit, otoimmün cilt hastalıkları ile beraber olan özofajit, infektif özofajit, hızlı PPİ metabolizması, ezinofilik özofajit ve non asit reflü muhtemel ön tanılar olabilir (158,159). Fakat PPİ refrakter pirozisi olan olguların sadece %6.7'sinin endoskopisinde eroziv özofajit tesbit edilebilmesi, refrakterlikte endokopinin etkisini sınırlandırmaktadır(171). Ezinofilik özofajit için ise üst GİS endoskopi yapılmasının maliyet etkinliği halen tartışmalıdır (172,173). Alarm semptomları olmayan refrakter GÖRH olanlarda farklı bir PPİ veya çift doz PPİ ile 2 aylık bir tedavi önerilmektedir(168).

Özofajiyal manometrenin refrakter GÖRH'da yeri sınırlıdır. Akalazya ve özofagusun motor bozukluklarını dışlamak ve reflü monitorizasyonu öncesi pH katateri yerleşimi için manometre faydalı olabilir (3). Çift doz PPİ veya farklı PPİ kullanımına rağmen şikayetleri devam eden olgularda özofagus ambulatuar pH monitorizasyonu veya ÇKİİ-pH monitorizasyonu ile değerlendirme yapılabilir. Ambulatuar pH monitorizasyonu sadece asit reflüsünü saptaması nedeniyle refrakter GÖRH'da yeri sınırlıdır.

Çok kanallı intraluminal impedans pH monitorizasyonu asit, zayıf asit ve non asit reflüyü saptama özelliği çift doz PPİ veya farklı PPİ kullanımına rağmen şikayetleri devam eden olgularda en değerli test olduğu belirtilmektedir (168). Buna karşın refrakter GÖRH'da bu testtin rutin kullanımını destekleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çok kanallı intraluminal impedans pH monitorizasyonu sonucunda reflü saptanmayan SİO pozif olan olgular hipersensitif özofagus ve SİO negatif olanlar fonksiyonel pirozis olarak tanımlanmaktadır (1). Her iki klinik durum içinde antidepresanlar tercih

edilebilir(174,175,176). Çok kanallı intraluminal impedans pH monitorizasyonunda asit reflü tesbit edilen refrakter hastalarda ilaç uyum ve direnci açısından değerlendirme yapılması önerilmektedir (170). İlaç uyumu ve direnci açısından sorun saptanmayan hastalarda GAA açısıdan H2RA eklenmesi düşünülebilir (170). Çok kanallı intraluminal impedans pH monitorizasyonunda asit reflü tesbit edilen refrakter hastalarda son olarak antireflü cerrahisi uygun bir tedavi seçeneğidir. Çok kanallı intraluminal impedans pH monitorizasyonunda zayıf asit reflüsü saptanan refrakter hastalarda geçici AÖS relaksasyonu inhibitörleri, antidepresanlar, reflü önleyici endokopik veya cerrahi tedaviler düşünülenebilir (1).

2.3. Çok Kanallı İntraluminal İmpedans

2.3.1. Tarihçesi

İntraluminal impedans tekniği ilk olarak 1971 yılında üretral akım içeriğinin özelliklerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (177). Fisher ve arkadaşları 1978 yılında, farinksten özofagusa boşaltılan salin injeksiyonunun hız ve hacim ilişkisini değerlendirilmesi için dokuz olguda impedans tekniğini kullanmışlardır (178). Pilor fonksiyonlarını değerlendirmek için iki elektrot ile 1983 yılında impedans ölçümleri yapılmıştır (179). Danimarka'da 1988 yılında tavşanlarda yapılan çalışmada özofagus duvar biyomekaniğinin değerlendirilmesinde yeni bir teknik olarak bildirilmiştir (180). Gastrointestinal motilite'de gerçek anlamda ÇKİİ tekniği ilk olarak 1991 yılında geliştirilmiştir(5). Fass ve arkadaşları bolus vizkositesi ve özofajiyal transport arasındaki ters ilişkiyi

göstererek, ÇKİİ'nin GÖRH'deki ilk klinik sonuçlarını 1994 yılında bildirmişlerdir (181). Skopnik ve arkadaşları 1996 yılında infantlarda ÇKİİ ile pH monitorizasyonu kombine ederek asit reflüsünün paternlerini tesbit etmişlerdir (182). Normal olgularda geçici AÖS relaksasyonu sırasında görülen gaz ve sıvı reflü paternleri 1999 yılında tanımlanmıştır (183). Sifrim ve arkadaşları 2001 yılında GÖRH olanlarda ÇKİİ-pH monitörizasyonu ile asit, non asit ve gaz reflü prevalansını değerlendirmiş ve toplam reflü sayıları açısından sağlıklı kontrollerle anlamlı farklılık saptanmışlardır (31). Aynı yıl Vela ve arkadaşları reflü hastalarında, omeprazol altında ve omeprazolsuz olmak üzere ÇKİİ incelemeleri yapmışlar ve omeprazol altında postprandial reflü epizotlarının daha çok non asit vasfında olduğunu, non asit reflü ile semptomların oluşabildiğini ve persistan reflü semptomları olan hastalarda bu tekniğin faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (184). Çok kanallı intraluminal impedans incelemeleri sonucunda refrakter GÖRH'de non asit reflünün önem kazanması, geçici AÖS relaksasyon inhibitörlerinin tedavide kullanılmasını gündeme taşımıştır (185). Shay ve arkadaşları 2004 yılında 60 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada ÇKİİ-pH monitorizasyonu için normal değerleri bildirmişlerdir (131). Aynı yıl GÖRH'de asit, non asit ve gas reflüsü tanımları konsensus raporunda bildirilmiştir (129). Günümüzde ÇKİİ-pH monitorizasyonu teknik zorlukları nedeniyle rutin kullanımdan çok klinik araştırmalar için kullanılmaktadır.

2.3.2. Teknik Özellikleri

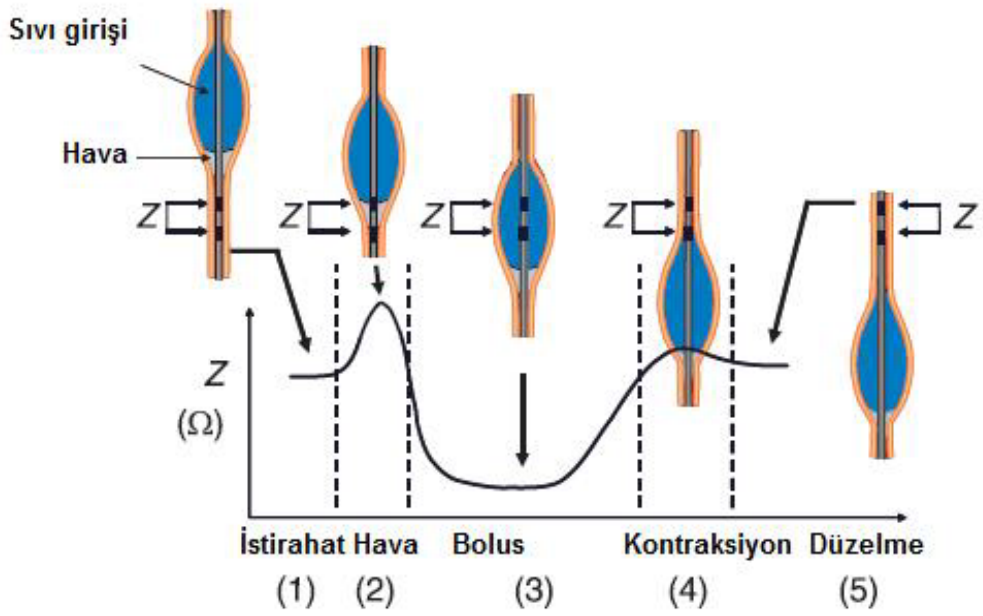
İmpedans alternatif akıma gösterilen elektriksel dirençtir. Bir diğer tanımla impedans iletkenliğin tersidir. İntraluminal impedans tekniği ise birden fazla

özofajiyal segmentte eş zamanlı impedans ölçümünün değerlendirilmesini içerir (129). Bu tekniğin en basit parçası impedans devresidir. İmpedans devresi, alterne akım jeneratörüne bağlı ve iletkenliği olmayan bir katater üzerinde iki çelik metal elektrottan oluşmaktadır. İmpedans Ohm Kanuna göre elektrotlar arasındaki potansiyel farkın akıma oranı şeklinde formülize edilebilir (I=V/R). Uluslararası birim sistemine göre impedans ohm, potansiyel fark volt ve akım amper birimi ile ifade edilmektedir. İki elektrot arasındaki impedans çevre koşullarıyla direk ilişkilidir. Özofagus için luminal içerik ve mukoza yapısı impedansı etkileyen çevresel faktörlerdir. Luminal içerik hava ise iki elektrot arasında elektriksel iletim olmayacağından impedans yükselirken, sıvı ise iletim olacağından impedans düşer. Luminal içeriğe göre impedans ve iletkenlik ilişkisi şekil 3'de gösterilmiştir (186). Bazal impedans değerleri özofagus mukozası histolojik bütünlüğü ile ilişkilidir. Reflü özofajit ve Barrett Özofagusta bazal impedans değerleri belirgin düşüktür. Endoskopik olarak tesbit edilen özofagus kolumnar epitel uzunluğu ile impedans ölçümü arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (143).



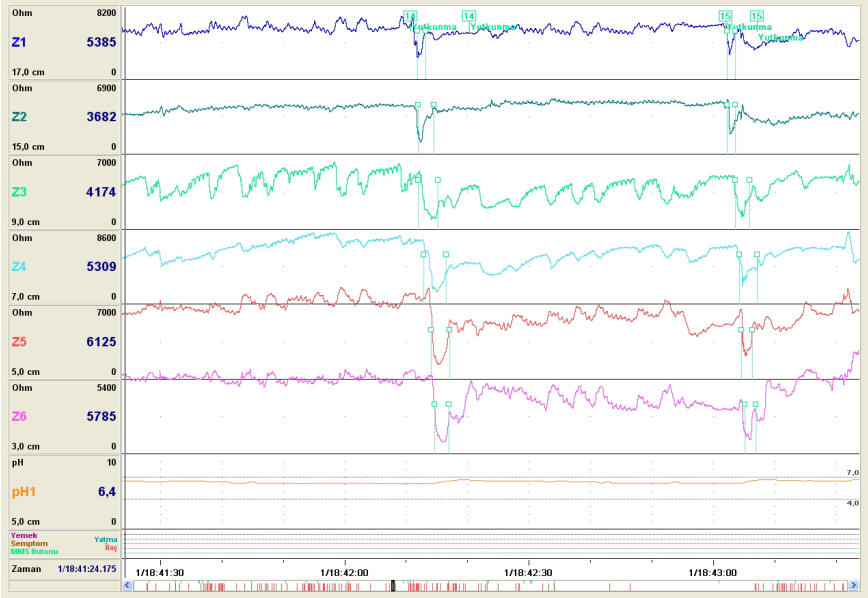
Şekil 3. Luminal içeriğe göre impedans ve iletkenlik ilişkisi (186)

Özofagusa bolus girişiyle başlayan tipik impedans trasesi beş fazdan oluşur (187). Birinci fazı istirahat sırasındaki bazal özofagus impedansı oluşturur. Bazal impedans değeri değerlendirme tekniklerine göre farklılık göstermektir. Yakın zamanlı yapılan çalışmada normal bireylerde median bazal impedans değerleri 2090-3360 ohm (Ω) olarak bildirilmiştir (188). İkinci fazı bolus öncesi gelen havaya bağlı olarak impedanstaki artış oluşturmaktadır. Geğirme ve hava yutma gibi durumlarda impedans 5000 Ω üzerine çıkabilmektedir (188). Üçüncü fazda gelen sıvı bolusuna bağlı olarak impedansta en az %50 düşme izlenir. Dördüncü fazda hızlı duvar kontraksiyonuyla impedansta artış gözlenir. Beşinci fazda istirahat impedans değeri dönüş izlenir (189). Boluş girişiyle başlayan tipik impedan trasesinin fazları Şekil 4'te şematize edilmiştir.



Şekil 4. İmpedans fazları (189)

Tek kanallı impedans ile intraluminal içeriğin sıvı, gaz veya karışık tipten hangisi olduğu belirlenebilirken, içeriğin yönü belirlenemez. İntraluminal içeriğin yön tayini için, üzerinde ikiden fazla elektrotun bulunduğu çok kanallı kataterler geliştirilmiştir. Klinik çalışmalarda en sık 6 kanallı impedans kateterleri kullanılmaktadır. Altı kanallı impedans kataterinde sensörler distalden itibaren 3, 5, 7, 9, 15 ve 17 cm'lerdedir. Kanallarda impedans trasesinin değişimi proksimalden distale doğruysa yutkunma, distalden proksimale doğruysa reflüyü göstermektedir. Hastamızda ÇKİİ'de saptanan yutkunma örneği şekil 5'de verilmiştir. ÇKİİ kateterleri ile intraluminal içeriğin yönü ve tipi tayin edilebilirken, içeriğin pH değeri belirlenemez. Çok kanallı intraluminal impedans kateterleri üzerine yerleştirilen pH sensörleri ile intaluminal içeriğin eş zamanlı pH değerleri belirlenerek, asit, zayıf asit ve non asit ayrımı yapılabilir. Altı kanallı impedans katerinde pH sensörü genelde distal 5.cm'de yer alır.



Şekil 5. Çok kanallı intraluminal impedansla saptanan yutkunma

2.3.3. Tekniğin Uygulanması

Çok kanallı intraluminal impedans pH monitorizasyonuna 4-8 saat açlığı takiben, günün istenilen bir saattinde başlanabilir. İşlem öncesinde ÇKİİ katateri üzerindeki pH sensörü asidik ve bazik tampon solusyonlarında kalibre edilir. Manometre ile AÖS tesbiti yapıldıktan sonra ÇKİİ katateri topikal anestezi ile transnazal olarak ilerletilir. Katater üzerindeki pH sensörü AÖS'nin 5 cm üzerine gelecek şekilde yerleştirilir. Katater bağlı olduğu taşınabilir kayıt cihazına impedans ve pH sinyallerini belirli frekansla iletir. Hasta kayıt sırasında cihaz üzerinde bulunan ilgili düğmelere basarak impedans trasesindeki semptom, yemek yeme, ilaç alımı ve yatma durumunu belirleyebilir. ÇKİİ-pH monitorizasyonu sırasında hastadan günlük normal faliyetlerine aynı şekilde devam etmesi istenir. İmpedans kaydına ortalama 24 saate kadar devam edilebilir. Kayıt cihazındaki impedans verileri bilgisayara yüklenerek belirli yazılım programları yardımıyla yorumlanır. Bilgisayar analizleri, manuel analizler kadar etkili olmasada analize yardımcıdır (190).

2.3.4. Verilerin Analizi

Çok kanallı intraluminal impedansla pH monitorizasyonunda kaydedilen verileri değerlendirmek için PPİ kullanmayan sağlıklı gönüllülerde elde edilen değerler referans olarak kullanılmaktadır. ÇKİİ-PH monitorizasyonun sağlıklı gönüllülerde değerlendirildiği A.B.D, Belçik-Fransa ve ve Çin'de yapılmış üç referans çalışma bulunmaktadır (131-133). Bu çalışmalarda verilerin analizinde kullanılan bazı parametreler farklılık göstermektedir. Örneğin, A.B.D ve Çin grubu gaz reflüsünü bir segmentte yutkunma olmadan impedansın 7000 Ω

üzerinde olmasıyla birlikte birbirini takip eden 2 bölgede impedansta eş zamanlı 3000 Ω artış olması olarak tanımlanmışlardır. Belçika-Fransa grubu ise gaz reflüsünü yutkunma olmadan en az 2 segmentte impedansta 3 kΩ'dan fazla hızlı yükselme ile eş zamanlı 5000 Ω artış olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalarda tanımlamalar arasında fark olsada veri analiz sonuçlarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (133). Sağlıklı gönüllülerin asit supresyon tedavisi altındaki ÇKİİ-pH monitorizasyon verileri çok yakın zamanda yayınlanan çalışmada bildirilmiştir (134).

ÇKİİ-pH monitörizasyonu refrakter GÖRH'da tedavi döneminde veya tedavisiz yapılabilir. Tedavisiz dönemde ÇKİİ-pH monitörizasyonunun sınırlı değeri olduğunu ve sadece pH monitorizasyonunu tercih etmenin daha mantıklı olabileceğini öne sürülmektedir (7). Tedavi döneminde veya tedavisiz dönemde kaydedilen ÇKİİ-pH monitorizasyon verileri farklılık göstermektedir (134). Gastroözofajiyal reflü hastalarında tedavi altındaki verilerin analizinde yukarıda bahsedilen sağlıklı gönüllülerden elde edilen 3 büyük çalışmanın verilerin kullanılmasının sakıncaları olabilir. Reflü hastalarında asit supresyon tedavisi altındaki ÇKİİ-pH monitorizasyon verileri PPİ kullanmayan sağlıklı gönüllüler ile benzer olabilir. Bu sebeple ÇKİİ-pH monitorizasyon verilerin karşılaştırılmasının, asit supresyon tedavisi altındaki sağlıklı gönüllülerle yapılması daha doğru olabilir (134).

Ph 4'ün altında geçen zamanın toplam monitorizasyon süresine oranı, özofagusun asit maruziyeti saptamada en uygun parametredir. AÖS'ün 5 cm üzerinda kaydedilen ATS total periyotta %4,2, yatar pozisyonda %1,2 ve ayakta

%6,3'ün üzerinde olması anormal asit reflüsünü gösterdiği bildirilmektedir (131). Zerbib ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada refrakter GÖRH'da tedavisiz dönemde özofagus asit maruziyet oranı ortalama %26,3 olarak bulunmuştur (191). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada total periyotta asit supresyon tedavisi altında ATS 0,4'ün altındadır (134).

Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitorizasyonunda semptom değerlendirilmesi için SI, semptom sensitivite indeksi (SSİ) ve SİO kullanılmaktadır. Semptom indeksi toplam reflü sayısından reflüye eşlik eden semptom sayısının çıkarılması ile elde edilen değerin toplam semptom sayısına oranının yüzde olarak ifadesidir (SI=(Reflü Sayısı - Reflüye eşlik eden semptom sayısı/Toplam semptom sayısı) x %100) (192). Bu değerin %50 ve üzerinde olması pozitif olarak kabul edilmiştir. Semptom sensitivite indeksi, semptom sayısından reflüye eşlik eden semptom sayısının çıkarılması ile elde edilen değerin toplam reflü sayısına oranının yüzde olarak ifadesidir (SSİ=(Semptom Sayısı - Reflüye eşlik eden reflü sayısı/Toplam reflü sayısı) x %100) (193). Bu değerin %10 ve üzerinde olması pozitif olarak değerlendirilir. Semptom ilişkili olasılık, reflü semptom ilişkisinin istatiksel doğruluğunu belirler. Semptom ilişkili olasılık, tüm ölçüm süresindeki verilerin 2 dakikalık epizotlara bölünerek, Fisher exact testiyle semptom-reflü korelasyonunun değerlendirilmesidir (SİO=(1,0-P) x %100) (194). Semptom ilişkili olasılık değerinin %95 ve üzerinde olması anlamlıdır. Gastroözofajiyal reflü hastalığında tedavisiz dönemde yapılan ÇKİİ-pH monitorizasyonu çalışmasında hastaların %66'sında pozitif SİO saptanmıştır (186). Gastroözofajiyal reflü hastalığında tedavisiz dönemde yapılan

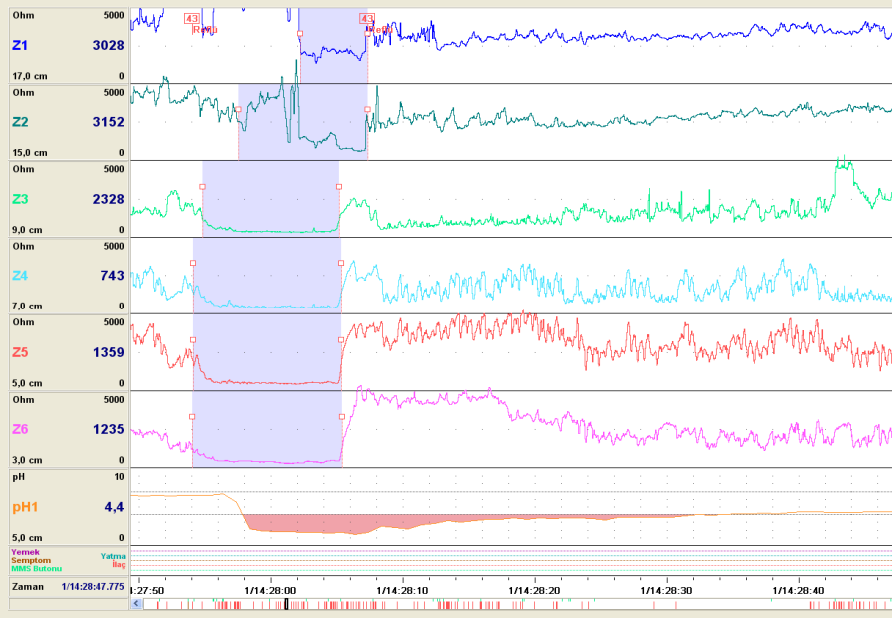
değerlendirmede SİO'nun, sadece pH monitörizasyonu ile %67 iken, ÇKİİ-pH ile %77 olduğu bildirilmektedir (60). Bu hastaların semptomlarından sadece asit reflülerin sorumlu olmadığını, zayıf asit reflülerin de semptomlara yol açabileceğini göstermiştir (195). Normal ATS olan SİO pozitif refrakter hastalarda hipersensitif özofagus düşünülebilir (92).

Rome III sınıflandırmasına göre fonksiyonel pirozis tanımı, sadece pH monitorizasyonuna dayanmaktadır (144). Tedavisiz dönemde yapılan ÇKİİ-pH monitorizasyonunda normal ATS ve SİO saptanması fonksiyonel pirozis tanısını doğrular (1). Çok kanallı intraluminal impedans pH monitörizasyonu kullanılması ile birlikte daha düşük oranda fonksiyonel pirozis saptandığı bildirilmektedir (145). Gastroözofajiyal reflü hastalığında tedavisiz dönemde yapılan ÇKİİ-pH monitorizasyonu çalışmasında, hastaların %27'sinde fonksiyonel pirozis saptanmıştır (196).

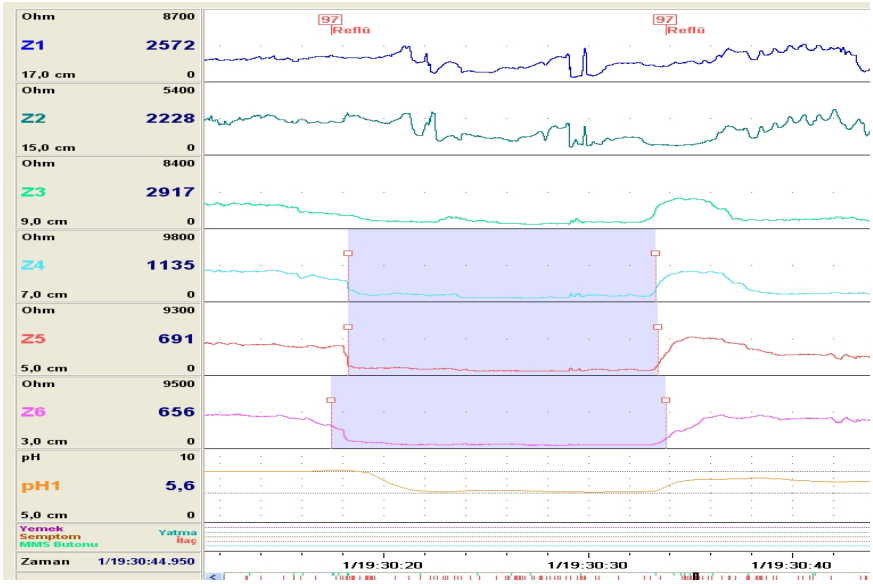
Hipersensitif özofagus ve fonksiyonel pirozis tanımları; SI, SİO veya her ikisi ile değerlendirilen semptom ve reflü olayları arasındaki zamansal ilişkinin yorumlanmasına dayanır (1). Bu göstergelerin doğruluğu tartışma konusudur. Semptom indeksi ve SİO arasındaki uyum zayıftır (138,139). Semptom indeksi basit, kolay saptanan ve anlaşılabilen bir parametredir. Semptom ilişkili olasılık ise semptom ve reflü arasında gözlenen ilişkinin şans eseri oluşmamış olduğunu gösterir. Buna karşın klinik pratikte SI ve SİO arasında tutarsızlık olduğunda hangisinin dikkate alınacağı net değildir (1).

Çok kanallı intraluminal impedans pH monitorizasyonunda reflu materyalinin pH değerine göre tiplendirme yapılabilmektedir (129). Tedavisiz

dönemde yapılan çalışmada semptomatik reflülerin çoğu asidik iken sadece üçte biri zayıf asittir (197). Hastalarımızdan çok kanallı intraluminal impedansla saptanan asit ve zayıf asit reflü örnekleri şekil 6 ve şekil 7'de verilmiştir. Tedavisiz dönemde yapılan tiplendirme analizlerinin sonuçları tipik reflü semptomları olanlarda çok başarılı olmasa da, atipik reflü semptomu olanlarda anlamlı olabilir (198).



Şekil 6. Çok kanallı intraluminal impedansla saptanan asit reflü



Şekil 7. Çok kanallı intraluminal impedansla saptanan zayıf asit reflü

Refrakter GÖRH'da tedavi ile asid reflüsünün kontrol altına alınıp alınmadığını değerlendirmek için tedavi altında pH monitorizasyonu yapılabilir. Tedavi altında özofagus ATS veya yüzdesinin patolojik düzeyde saptanması, PPİ direncini düşündürebilir. Tedavi altında yalnız pH monitorizasyonuyla GAA'da saptanabilir. Refrakter hastalarda tedavi altında bu durumların dışında reflüsünün değerlendirilmesinde pH monitorizasyon kullanılmasının tanısal değeri düşüktür. Tedavi altında çoğu asid reflüsü zayıf asidiktir ve bu nedenle asid reflüsü tespit edilemez. PPI tedavisi, asit reflü olaylarında azalma ve zayıf asit reflüsünde artma meydana getirmektedir. Bundan dolayı pH monitorizasyonuna impedansın eklenmesi tanısal değeri arttırır ve daha iyi semptom analizi sağlar.

Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitorizasyonu ile proksimal uzanımlı reflü saptanabilir. Proksimal ulaşımlı reflü (PUR) reflü içeriğinin AÖS'nin 15 cm ve üzerine ulaşmasıdır (199). Tedavi altında PUR sayısı

değişmemektedir (200). Proksimal ulaşımlı reflü, GÖRH'nin özofagus dışı semptomlarıyla yakın ilişkilidir (201). Tedavi altında yapılan ÇKİİ-pH monitorizasyonunda reflünün proksimale uzantı göstermesinin reflü algısında en önemli parametre olduğu bildirilmektedir (143).

Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitorizasyonunda non-asid reflü için pozitif SI olan refrakter reflü hastalarında, laparoskopik fundoplikasyon ile iyi sonuçlar alınmıştır (202). Bu uygun asit supresyon tedavisine yanıt vermeyen refrakter reflülü hastaların yönetiminde ÇKİİ-pH monitorizasyonunun önemli rol alabileceğini göstermektedir (1).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak 2007 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Gastroenteroloji bilim dalına motilite laboratuvarında ÇKİİ-pH monitorizasyonu yapılan 57 hasta alındı. Özgeçmişde özofagus ve/veya gastrik cerrahi öyküsü olması, inceleme sırasında kateter veya kayıt işlevsizliği gelişmesi, tedavisiz dönemde inceleme yapılması dışlama kriterleri olarak belirlendi. Gastroözofajiyal reflü nedeniyle opere olmuş 9 olgu, kayıt cihazında pil sorunu nedeniyle 24 saatlik ölçüm yapılamayan 2 olgu ve tedavi altında olmayan 5 olgu çalışma dışı bırakılarak, asit supresyonuna refrakter GÖRH olan toplam 41 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosya, bilgisayar arşiv kayıtları kullanılarak, yaş, boy (cm) ve kilo (kg) verileri kaydedildi. Olguların vücut kitle indeksi VKI(%)=Vücut ağırlığı(kg)/boy²(m²) formülü ile hesaplandı Asit supresyonuna refrakterlik en az 12 haftadır günde bir veya iki kez PPİ alınmasına rağmen reflü semptomlarının devam etmesi olarak belirlendi. Tedavi altında değerlendirme, 48 saat öncesine kadar tedaviye devam eden hastaların ÇKİİ-pH monitorizasyonu ile değerlendirilmesi olarak belirlendi. Çalışma protokolü, GÜTF Etik Kurulu tarafından 28.11.2012 tarih ve 372 karar numarası ile onaylandı.

3.2. Çok Kanallı İntraluminal İmpedans ve pH Monitorizasyonu

Hastaların 8-12 saat açlığı takiben belirlenen saatte motilite laboratuarına başvurmaları istendi. Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitorizasyonu için 8 elektrot ve 1 antimon kaplı pH sensöru içeren tek kullanımlık katater(reference kodu K6011-EI-0632 Unisensor AG, Attikon, Switzerland) kullanıldı. ÇKİİ-pH kateteri pH 1 ve pH 7 olan tampon çözeltilerde kalibre edildi. ÇKİİ-pH kateteri topikal anestezi yardımıyla transnazal olarak manometre altında AÖS tesbiti yapılarak ve pH sensörü AÖS'nin 5 cm üzerinde olacak şekilde yerleştirildi. Katater üzerinedki impedans sensörleri yardımıyla 3, 5, 7, 9, 15 ve 17 cm'lerden impedans kaydı alındı. Çok kanallı intraluminal impedans kateteri taşınabilir kayıt cihazına (Ohmega, MMS, Enschede, The Netherlands) bağlanarak impedans verileri depolandı. Hastaların günlük yaşantısına diğer günlerde olduğu gibi devam etmesi önerildi. Yemek başlangıç ve bitirme, yatış ve kalkış ve semptom durumunda kayıt cihazı üzerinde hangi düğmeye basması ayrıntılı şekilde anlatıldı. Ayrıca bir kağıda da yazması istendi. Ortalama 24 saatlik kayıtı takiben kateter, motilite laboratuarımızda çıkarıldı.

3.3. Verilerin Analizi

Kayıt cihazındaki veriler bilgisayara aktarılarak 2 dakikalık pencere aralığında manuel olarak değerlendirildi. Değerlendirilen hasta verileri ve Zerbib ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerde antisekretuar (PPİ) tedavisi verilmeden önce ve ilaç tedavisi altındayken yaptıkları ÇKİİ-pH monitorizasyonu sonucunda elde ettikleri normal değerlere göre ayrı ayrı analiz edildi ([134]). İlaç tedavisi almadan önce doğal haldeyken yapılan ölçüm sonucu elde edilen normal değerler

kullanılarak yapılan analiz sonuçları “Grup 1”, ilaç tedavisi altındayken yapılan ölçüm sonucu elde edilen normal değerler kullanılarak yapılan analiz sonuçları ise “Grup 2” olarak sınıflandı. Normal insanlardan elde edilen normal değerler kullanılarak yapılan analiz ile ilaç tedavisi altında elde edilen normal değerler kullanılarak yapılan analiz sonuçlarının kıyaslanması Grup 1 ve Grup 2 verilerinin istatistiksel karşılaştırılması yoluyla yapıldı.

3.3.1. Reflü Parametrelerinin Tanımlanması

PH’ın 4’ün altına düşmesi ve sonrasında 4’ün üzerine tekrar çıkması reflü epizotu olarak tanımlandı. Yirmidört saatlik ATS (%), pH 4’ün altında geçen zamanın ölçüm zamanına olan oranının yüzdesi olarak belirlendi.

Reflü içeriğine göre sıvı ve karma olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sıvı reflüsünün başlangıcı distal impedans kanalından en az iki proksimal kanala ulaşan bazal impedansta %50’den fazla düşme, reflü epizotun sona ermesi bu düşüşün tekrar bazal impedansın %50’sine ulaşması olarak tanımlandı. Gaz reflüsü yutkunma olmaksızın en az 2 distal kanalda impedansta 3 kΩ’dan fazla hızlı yükselme ile eş zamanlı 5000 Ω artış olarak tanımlandı. Karma reflü sıvı reflü boyunca veya hemen öncesinde gaz reflüsü olması olarak belirlendi.

Reflü içeriği pH’sine göre asit (pH <4), zayıf asit (pH 4 ve pH 7 arası) ve non asit (pH 7<) reflü olarak belirlendi. Semptom indeksi toplam reflü sayısından, reflüye eşlik eden semptom sayısının çıkarılması ile elde edilen değerin toplam semptom sayısına oranlanarak belirlendi. Semptom ilişkili olasılık, tüm ölçüm süresindeki verilerin 2 dakikalık epizotlara bölünerek, Fisher exact testiyle semptom-reflü korelasyonunun değerlendirilmesiyle elde edildi. Semptom

parametrelerinden, SI'nın %50≤ veya SİO'nun %95≤ olması pozitif olarak kabul edildi. Yemek sırasında gerçekleşen olaylar tüm incelemelerin dışında tutuldu.

3.3.2. Tanıların belirlenmesi

Olguların ilaçlı ve ilaçsız sağlıklı gönüllülerle, yapılan pH ve ÇKİİ-pH monitorizasyonunda elde edilmiş referans değerleri ile karşılaştırıldı. Her karşılaştırmaya göre saptanan tanıları kaydedildi. Asit temas süresi yüzdesi yüksek saptananlar, tedaviye rağmen GÖRH devam eden olgular olarak belirlendi. Asit maruziyeti normal, SI veya SİO'su pozitif olanlar hipersensitif özofagus olarak belirlenirken negatif olanlar fonksiyonel pirozis kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama ± SD, frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arası yüzdelerin farklılığın, kikare testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistik analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Window Release 11.0 Chicago, IL, USA bilgisayar programı kullanıldı. p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

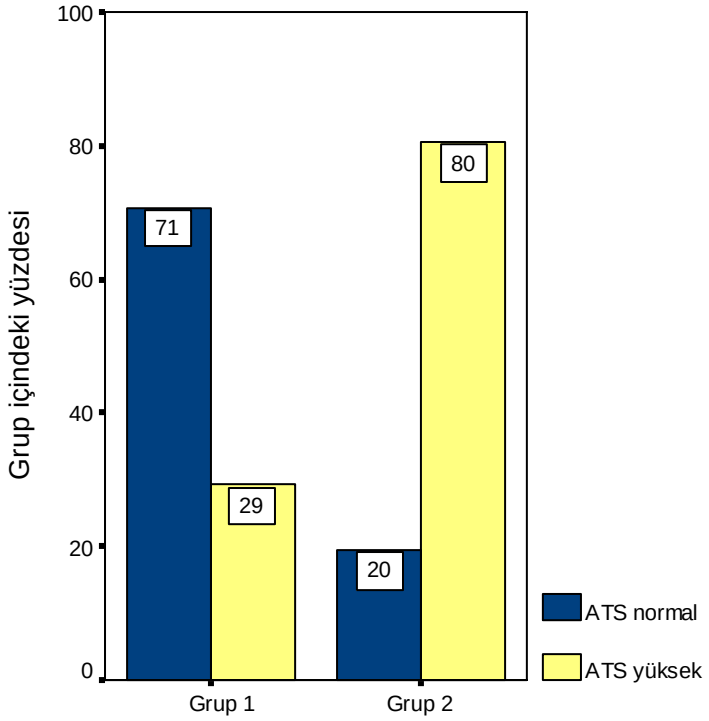
4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya asit supresyon tedavisine refrakter ve PPİ tedavisi altında ÇKİİ-pH monitorizasyonu yapılan 41 olgu alındı. Olguların 25'i kadın (%61) ve 16'sı erkek hastalardan (%19) oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması 44,8±11,8 (ortanca: 46 en küçük: 18 en büyük: 66) ve VKİ ortalaması 26,3±5,3 (ortanca: 24,9 en küçük:17,6 en büyük:43) saptandı.

4.2. Asit Temas Sürelerinin Değerlendirilmesi

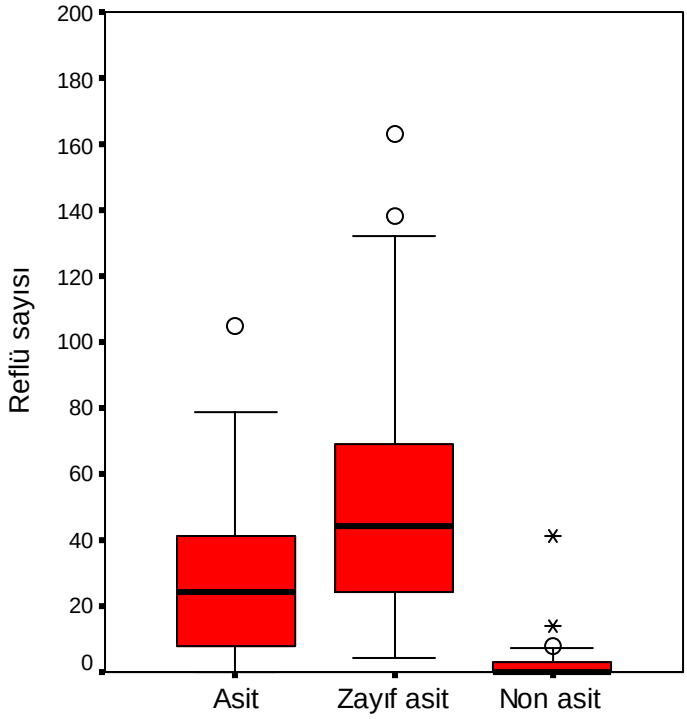
Olguların pH monitorizasyonu sonuçları değerlendirildiğinde, ATS ortalaması %4,8±7,6 (ortanca:2,4 en küçük:0,00 en büyük: 44) bulundu. Grup 1'de ÇKİİ-pH monitorizasyonu 29 olguda (%70,7) normal olarak değerlendirilirken ve 12 olguda (%29,3) ATS normalden yüksekti. Grup 2'de ÇKİİ-pH monitorizasyonu 8 olguda (%19,5) normal iken ve 33 olguda (%80,5) ATS yüksek olarak saptandı. Proton pompa inhibitörü altında elde edilen normal değerlerin kullanılması sonucunda (grup 2) 21 olguda (%51,2) patolojik düzeyde reflü saptanmış oldu. Grup 1 ve Grup 2 analizleri arasında refrakter reflü nedeni olarak tedavi altında devam eden reflü saptanma oranı açısından önemli ölçüde farklılık vardı (P=0,0001). Grup 1 ve Grup 2 analizlerinin kıyaslanması Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8. PPİ tedavisine refrakter reflü hastalarının pH monitörizasyonu ile değerlendirilmesinde Grup 1 ve Grup 2 olarak iki farklı normal değere göre yapılan analizlerin kıyaslanması

4.3. Reflü İçeriğinin Asitliğine Göre Değerlendirilmesi

Olguların ÇKİİ değerlendirmesinde toplam reflü sayısı 82,7±40,5 (ortanca:74 en küçük:20 en büyük:180) saptandı. Asit reflü sayısı 28,3±23,4 (ortanca:24 en küçük:0 en büyük 105), zayıf asit reflü sayısı 52,02±37,1 (ortanca:44 en küçük: 4 en büyük:163) ve non asit reflü sayısı 2,51±6,8 (ortanca 0, en küçük:0 en büyük:41) saptandı. Olguların reflü içeriğinin asitliğine göre reflü sayısının dağılımı şekil 9'da verilmiştir.

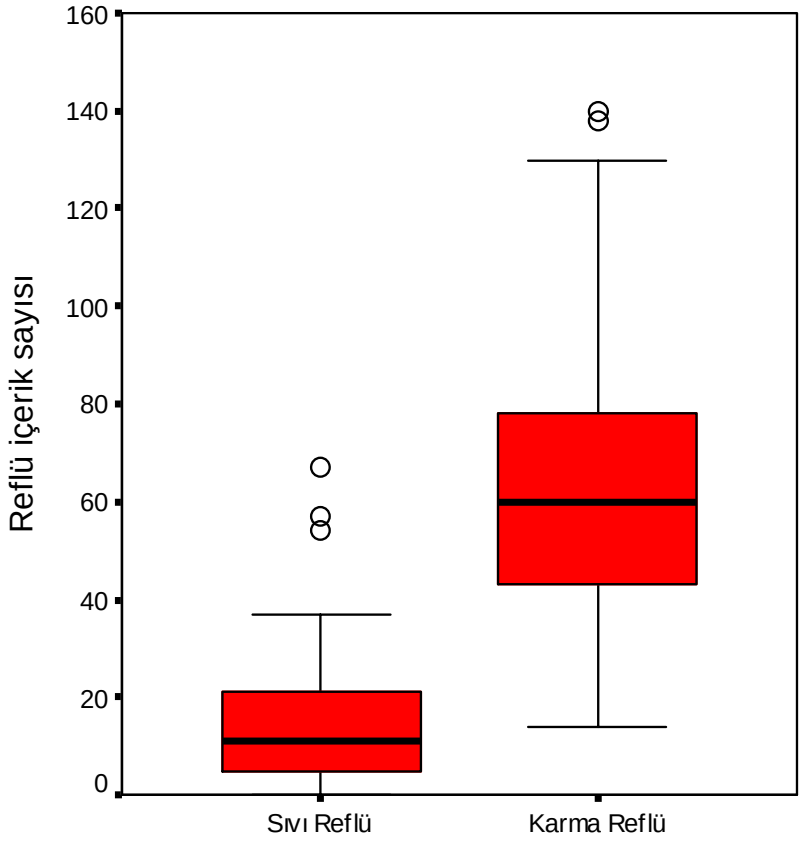


Şekil 9. Refrakter GÖRH olan 41 hastanın kombine değerlendirmede saptanan reflü içeriğinin asitliğine göre reflü sayısının dağılımı

Toplam reflü sayısı Grup 1'de 30 olguda (%73,2) yüksek ve 11 olguda (%26,8) normaldi. Grup 2'de de aynı oranlar saptandı. Grup 1'de asit reflü sayısı 13 olguda (%31,7) yüksek ve 28 olguda (%68,3) normal; Grup 2'de 32 olguda (%78) yüksek ve 9 olguda (%22) normal bulundu. Grup 1'de zayıf asit reflü sayısı 33 olguda (%80,5) yüksek ve 8 olguda (%19,5) normal; Grup 2'de 17 olguda (%41,5) yüksek ve 24 olguda (%58,5) normal bulundu. Grup 1'de non asit reflü sayısı 15 olguda (%36,6) yüksek ve 26 olguda (%63,4) normal; Grup 2'de 11 olguda (%26,8) yüksek ve 30 olguda (%73,2) normal bulundu.

4.4. Reflü İçeriğininin Değerlendirilmesi

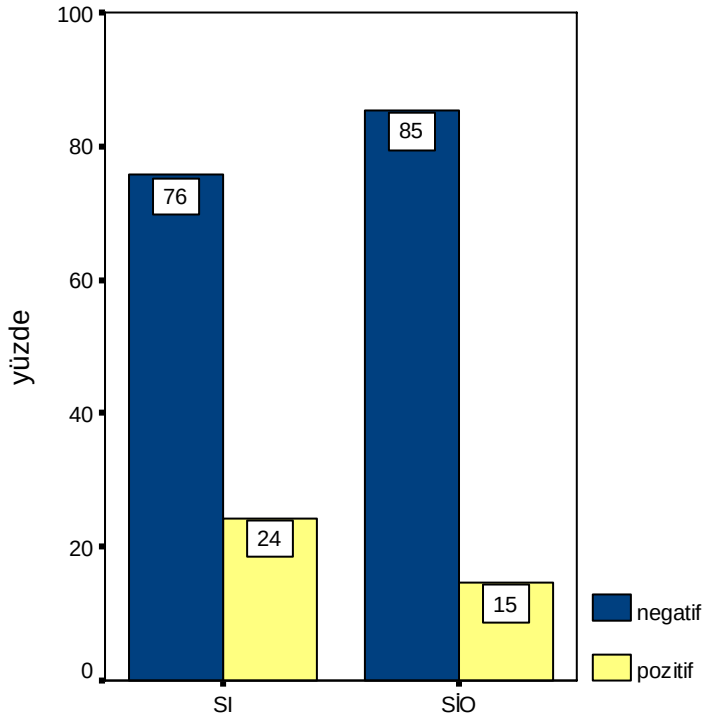
Olguların yalnız sıvı reflü sayısı 18,07±18,4 (ortanca:11 en düşük:0 en yüksek: 81) ve karma reflü sayısı 64,78±30,9 (ortanca:60 en düşük:14 en yüksek: 140) saptandı. Grupların her ikisinde de 3 olguda (%7,3) normalin üzerinde sıvı reflü ve 32 olguda (%78) normalin üzerinde karma reflü saptandı. Refrakter reflülü olgularda reflü içeriğinin dağılımı Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10. Refrakter 41 GÖRH olan hastanın ÇKİİ değerlendirmesinde saptanan reflü içerik sayılarının dağılımı

4.5. SI ve SİO Değerlendirilmesi

On olguda (%24,4) SI pozitif saptanırken, 6 olguda (%14,6) SAP pozitifliğinin yanı sıra SI pozitifliğide saptandı. Olguların SI ve SAP yüzdeleri şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11. Olguların SI ve SİO yüzdelerinin dağılımı

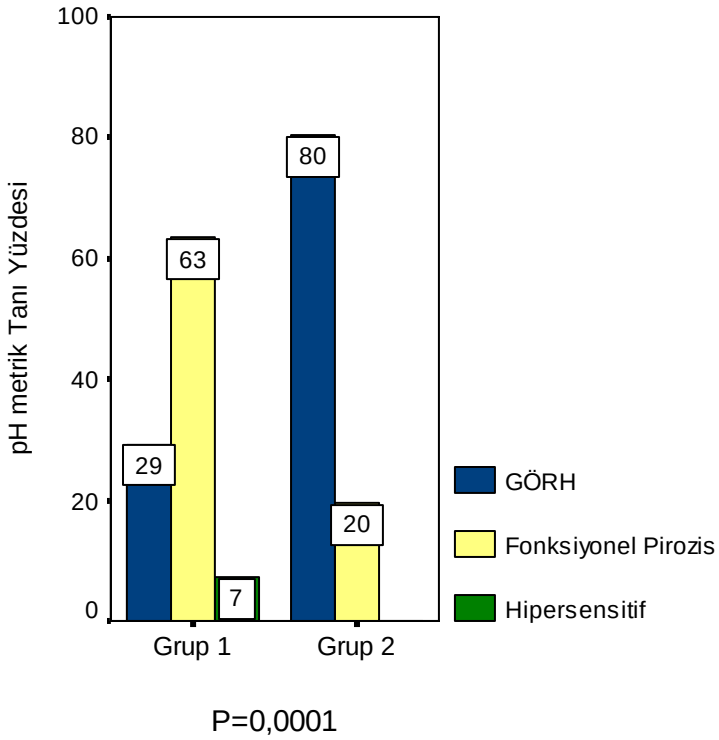
4.6. PH Monitorizasyonuna Göre Tanıların Yeniden Değerlendirilmesi

Grup 1'in yalnız pH monitorizasyonu ile değerlendirilmesinde, 29 olgunun (%78) ATS'si normal sınırlarda bulundu. Bu olguların 3'ünde SI ve SİO pozitifliği tesbit edildi. Bu bulgulara göre Grup1'in yalnız pH monitorizasyonu ile değerlendirilmesi sonucunda 12 olguya (%29,3) GÖRH, 26 olguya (%63,4) fonksiyonel pirozis ve 3 olguya (%7,3) hipersensitif özofagus tanısı konuldu.

Grup 2'nin yalnız pH monitorizasyonu ile değerlendirilmesinde 8 olgunun (%19,5) ATS'si normal sınırlarda bulundu. Asit temas süreleri normal olan bireylerde SI ve SİO pozitifliği saptanmadı. Bu bulgulara göre Grup 2'nin yalnız pH monitorizasyonu ile değerlendirilmesi sonucunda 33 olguya (%80,5) GÖRH ve 8 olguya (%19,5) fonksiyonel pirozis tanısı konuldu. Grup 1 ve Grup 2'nin yalnız pH monitorizasyonu ile saptanan tanılarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,0001) Grup 1 ve Grup 2'de yalnız pH monitorizasyonu ile saptanan tanılar Şekil 12'de verilmiştir.

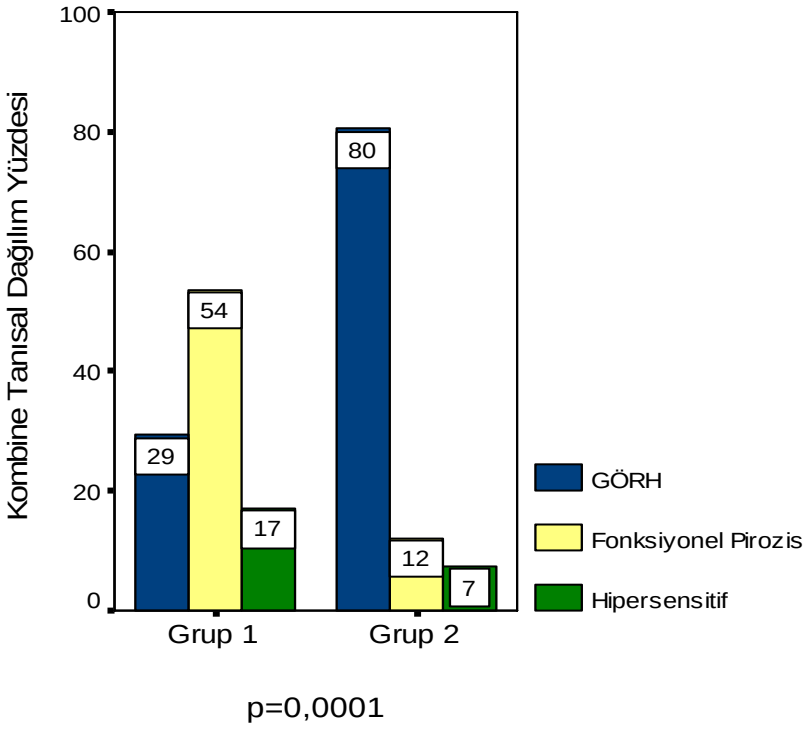
4.7. Kombine ÇKİİ-pH Monitorizasyonuna Göre Tanıların Yeniden Değerlendirilmesi

Grup 1 olgularda PH monitorizasyonuna ÇKİİ eklenmesi ile yapılan kombine değerlendirmede 7 olguda SI ve SAP pozitifliği saptandı. Buna göre Grup 1 olguların kombine değerlendirilmesinde, 12 olguya (%29,3) GÖRH, 22 olguya (53,6) fonksiyonel pirozis ve 7 olguya (%17,1) hipersensitif özofagus tanısı konuldu.



Şekil 12. Refrakter GÖRH olan 41 hastanın, yalnız pH monitorizasyonuyla Grup 1 ve Grup 2 olarak iki farklı normal değere göre saptanan tanılarının dağılım yüzdelerinin karşılaştırılması

Grup 2'nin kombine değerlendirilmesi ile 2 olguda SI ve SİO pozitifliği saptandı. Buna göre Grup 2 olguların kombine değerlendirmesinde 33 olguya (%80,5) GÖRH, 5 olguya (%12,9) fonksiyonel pirozis ve 3 olguya (%7,3) hipersensitif özofagus tanısı konuldu. Grup 1 ve Grup 2'nin ÇKİİ-pH monitorizasyonu kombine değerlendirilmesi ile saptanan tanıların yüzdelerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,0001). PH monitorizasyonuna ÇKİİ eklenmesinin ise tanıya anlamlı katkısı bulunmadı (p=0,046). Grup 1 ve Grup 2'de kombine değerlendirilmede saptanan tanılar Şekil 13'de verilmiştir.



Şekil 13. Refrakter GÖRH olan 41 hastanın, kombine değerlendirmede Grup 1 ve Grup 2 olarak iki farklı normal değere göre saptanan tanılarının dağılım yüzdelerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Gastroözofajiyal reflü hastalığı, anormal miktarlarda GÖR'e karşı özofagusu koruyan normal reflü önleyen bariyerin yetersizliği sonucunda oluşan klinik durumdur. Montreal sınıflamasında, mide içeriğinin özofagusa reflüsünün hastayı rahatsız eden semptomlara ve/veya komplikasyonlara yol açması olarak tanımlanmaktadır (13). Amerika Birleşik Devletlerin'de karın ağrısı 15,9 milyon vizitle en sık gastrointestinal semptom olarak belirtilirken, GÖRH ise 8,9 milyon vizitle en sık konulan gastrointestinal tanı olarak belirtilmektedir (14). Ülkemizde GÖRH prevalansı batı toplumlarına benzer olarak %20'lerdedir (17). Gastroözofajiyal reflü hastalığının en sık görülen semptomları pirozis ve regürjitasyondur. Hastalık tanısı alarm semptomları dışlandıktan sonra herhangi bir tanısal test gerekmeksizin yalnızca pirozis ve/veya regürjitasyon öyküsü ile genelde teşhis edilebilir. Ampirik asit supresyon uygulaması GÖRH tanısında oldukça basit ve etkili bir non invaziv yöntemdir. Ampirik asit supresyon tedavisinin tanısal değeri pH monitorizasyonu ile benzerdir (50). Manometrik ve radyolojik incelemelerin tanıda yeri sınırlıdır. Tüm GÖRH hastalarının yarıdan fazlasının NERH olması, üst GİS endoskopisinin tanısal değerini azaltmaktadır. Üst GİS endoskopisi alarm semptomları olan hastalarda öncelikli olarak düşünülenebilir. Ambulatuar pH monitorizasyonu, tedaviye refrakter ve GÖRH cerrahisi düşünülenlere ve cerrahiye rağmen şikayetleri devam eden hastalara kesinlikle önerilmektedir (65). Gastroözofajiyal reflü hastalığı tedavisinde amaç, semptomların rahatlatılması, özofajitin iyileştirilmesi, komplikasyonlar ve

rekürrensin önlemesidir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve özofagusa olan asit sekresyonunu azaltan ilaçlar, endoskopik veya antireflü cerrahi tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Gastroözofajiyal reflü hastalığında tedavi çeşitliliğine karşın tedavi başarısı için aynı şeyi söylemek pek mümkün olmamaktadır.

Refrakter reflü 12 haftalık PPİ tedavisine rağmen reflü semptomlarında %50'den daha az iyileşme olarak tanımlanmaktadır (1). Standart doz PPİ alan hastaların %10-40'da semptomlar devam ettiği bildirilmektedir (2-4). Gastroenteroloji kliniğimizde takip ettiğimiz reflü hastalarının yaklaşık %10-20'de asit supresyon tedavisine rağmen semptomların devam ettiği gözlemlenmektedir. GÖRH'de tedaviye rağmen semptomların persistansı durumunda, tanının doğrulanmasını ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini gerektirir.

Asit supresyonuna rağmen semptomları devam eden hastalarda tanının doğrulanmasında hastanın öyküsünün tekrar alınması önemlidir. Öyküde tedavi uyumunun özellikle sorgulanması gerekir. Gastroözofajiyal reflü hastalığı tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu proton pompa inhibitörleridir. Proton pompa inhibitör tedavisine bağlı refrakterliğin nedenleri arasında hasta uyumsuzluğu ve PPİ metabolizması değişiklikleri ön planda gelmektedir. Proton pompa inhibitörleriyle asit supresyonunun yeterli oranda sağlanamaması, semptomların persistansında önemlidir. Proton pompa inhibitörleriyle asit supresyonunun etkin olup olmadığının değerlendirilmesi pH veya ÇKİİ-pH monitorizasyonuyla değerlendirilebilir. Asit supresyonunun değerlendirilmesinde

en önemli paremetre ATS'dir. Asit temas süresinin birçok çalışmada sağlıklı gönüllülerde normal değerleri tanımlanmıştır (203,204,205). Asit maruziyet zamanının değerlendirmesinde klinikte en sık, Johnson ve arkadaşları tarafından tanımlanan değerler kullanılmaktadır (128). Bu çalışmaya göre ATS yüzdesinin %4,2'nin üzerinde olması GÖRH için tanısaldır. Proton pompa inhibitörü altında olmadan yapılan çalışmalarda reflü tanısı için bu değerin kullanılması anlamlıdır. Refrakter GÖRH düşünülen hastalarda yeterli asit supresyonunun sağlanıp sağlanmadığının belirlenebilmesi için tedavi altında değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi altındaki verilerin yorumlanmasında asit supresyon tedavisi almayan sağlıklı gönüllülerin kullanılması refrakter olgularda yeterli asit supresyonu sağlandığını göstererek yanlış çıkarımlara yol açabilir. Refrakter reflülü olgularda yapılan çalışmalarda PPİ altındaki hastaların ilaç altında sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı görülmektedir (206,207). Çalışmalarda karşılaştırılmaların PPİ altında olan sağlıklı gönüllülerle yapılmamasının nedeni, sağlıklı gönüllülerde tanımlanmış normal değerlerin net olarak belirlenmemesine bağlı olabilir. Kuo ve arkadaşları tarafından 1996 yılında 19 sağlıklı gönüllünün omeprazol altında değerlendirildiği çalışmada ATS yüzdesi 1,6'nın altında olarak belirlenmiştir (208). Refrakter hastalarda ATS yüzdesinin değerlendirmesi ÇKİİ monitorizasyonu kateterleri üzerinde bulunan pH sensörleri ile yapılabilmektedir. Refrakter hastaların ÇKİİ ve pH monitorizasyonu ile değerlendirildiği çalışmalarda PPİ altında olmayan sağlıklı gönüllülerin ATS değerleri referans alınmıştır (8,9). Yakın zamanda yayınlanan çalışmaya kadar sağlıklı gönüllerin PPİ altında ÇKİİ ve pH monitorizasyonunda elde edilen referans değerler

bulunmamaktadır (134). Bu çalışmaya göre sağlıklı gönüllerin PPİ altındaki ATS yüzdesi 0,4'nün altındadır. Çalışmamızda PPİ altında olmayan sağlıklı gönüllülerin ATS değeri referans alındığında olguların %29,3'ünde yüksek, PPİ altındaki sağlıklı gönüllülerin ATS değeri referans alındığında %80,5'inde yüksek ATS saptandı (P=0,0001). Bu durum refrakter GÖRH olanlarda yeterli düzeyde asit supresyonu sağlanamadığını gösterebilir.

Asit maruziyet zamanının tedavi altında yüksek bulunması; PPİ'nin uygun kullanılmaması, etkili olmadığı, direnç, hızlı metabolizması veya doz yetersizliğini gösterebilir (1). Refrakter GÖRH olanlarda tedavide ilk yaklaşımı ilacın optimal şekilde kullanılmasının sağlanması oluşturmaktadır. Refrakter GÖRH olanlarda PPİ'nin düzenli ve doğru şekilde kullanılmaması sıklıkla görülmektedir. Tedaviye başlandıktan sonra olgular, birinci ayda %55 ve altıncı ayda %30 oranında PPİ kullanımını sürdürmektedir (98). Proton pompa inhibitörlerinin düzenli kullanılmasının dışında uygun zamanda alınmaması da başlı başına bir sorun olabilmektedir. Proton pompa inhibitörlerinin kahvaltıdan 30 dakika önce alıması, en etkili asit supresyonunu sağlamaktadır. Düzenli ve doğru zamanda ilaç alınmamasında, hasta yaşı, ek ilaç kullanımı ve ilaç sayısı, ilaç yan etkileri, semptomların devam etmesi veya kaybolması etkili olmaktadır (99). Kliniğimize refrakter reflü semptomları ile başvuran hastaların önemli bir kısmında doğru ve düzenli ilaç kullanmadığı görülmektedir.

Refrakter reflü tedavisinde mevcut PPİ yerine farklı bir PPİ'nin 2 ay kullanılması önerilmektedir (168). Buna karşın refrakter reflülü hastalarda kullanılan PPİ'nin farklı bir PPİ ile değiştirilmesinin değerlendirildiği çalışma

bulunmamaktadır. Çalışmaya alınan olgularımızda farklı bir PPİ değişimi uygulanmadığı belirlendi.

Leite ve arkadaşları sistein 813 veya 822'de olan proton pompa gen mutasyonu sonucunda PPİ direnci oluştuğunu bildirmektedir (116). Buna karşın PPİ direncine neden olan mutasyonların yaygınlığı ve olası diğer mutasyonların değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Olgularımızda ATS yüksekliğine neden olabilecek ve araştırılması gereken bir diğer durum PPİ direnci olabilir.

Proton pompa inhibitörleri hepatik sitokrom enzimlerince metabolize olmaktadır. Sitokrom genotipik farklılıkları PPİ metabolizmasında hızlanmaya yol açarak etkisinin azalmasına yol açabilmektedir. Proton Proton pompa inhibitörü tedavisine uyumlu refrakter hastalarda, hızlı PPİ metabolizmasın refrakterlikte etkili olabileceği öne sürülmektedir (209). Hızlı PPİ metabolizması genetik paterninin Asya'da %12-20 olduğu bildirilmektedir (170). Çalışmaya alınan olgularımızda hızlı metabolizma sitokrom genotipik paterni olması yüksek ATS değerlerine oldukça düşük olasıkla neden olabilir.

Refrakterlik tanımı içinde çift doz veya standart doz PPİ kullanımı tartışmalıdır. Sifrim ve arkadaşları 12 hafta çift doz PPİ kullanımına rağmen semptomlarda %50'den daha az iyileşmeyi refrakterlik kabul etmişlerdir (1). Fass ve arkadaşları ise tek doz PPİ kullanımıyla semptomların persistansının refrakterlik olarak tanımlanabileceğini belirtmişlerdir (2,109,168). Buna karşın aynı yazarlar refrakter GÖRH olan hastalarda PPİ doğru ve düzenli kullanımı sonrasında standart doz PPİ'nin çift doz olarak 2 ay kullanımını da önermektedir

(210). Çalışmaya alınan olgularımızın standart doz PPİ kullanımı ATS'nin yüksek bulunmasında neden olabilir.

Çalışmamızda PPİ kullanmayan sağlıklı gönüllüler referans alındığında ATS'si normal sınırlarda olmasına karşın, PPİ altında sağlıklı gönüllüler referans alındığında ATS'si yüksek olan 21 olgu (%51,2) saptandı. Bu olgularda ATS'nin normal sınırlarda olmasına karşın semptomların persistansında distal özofagus mukozasındaki histopatolojik değişiklikler rol oynayabilir. Gastroözofajiyal reflü hastalarında tanımlanan bazal hücre hiperplazisi, papilla elongasyonu, inflamatuar infiltratlar ve dilate interselüler aralığın sürekliliği normal ATS'ye rağmen reflü algısında düzelme sağlanmamasında etkili olabilir. Normal ATS'si olmasına karşın reflü semptomları devam eden hastalarda reflü algısında etkili olabilen nedenlerin araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda olguların yalnız pH monitorizasyonu ile değerlendirilmesinde olguların %7,3'ünde SI ve SİO pozitifliği tespit edilirken, ÇKİİ-pH monitörizasyonuyla yapılan değerlendirmede %17,1'inde SI ve SİO pozitifliği saptandı. Tanısal incelemede yalnız pH monitorizasyonuyla olguların %63,4'ünde fonksiyonel pirozis ve %7,3'ünde hipersensitif özofagus tanısı konulurken; ÇKİİ-pH monitörizasyonuyla %54'üne fonksiyonel pirozis ve %17,1'ine hipersensitif özofagus tanısı konuldu. Çok kanallı intraluminal impedansın hipertansif özofagus tanısını artırırken fonksiyonel pirozis tanısını azaltmasına karşın bunun istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,046). Bunun nedeni olgu sayımızın azlığı, hastalarda kooperasyon eksikliği olabilmesi veya semptomların olgularda hergün olmamasına bağlı olabilir. Çok kanallı

intraluminal impedansın asit, zayıf asit ve non asit reflüyü saptama özelliği nedeniyle refrakter hastalarda ayırıcı tanıda en değerli test olduğu belirtilmektedir (168). Bu özelliği sayesinde SI ve SİO pozitifliğini daha net değerlendirmek mümkün olmaktadır. Çok kanallı intraluminal-pH monitorizasyonu ve yalnız pH monitorizasyonunun ile karşılaştırıldığı çalışmada, sırasıyla SİO oranı %77 ve %68 olduğu bildirilmiştir. Semptom indeksi ve SİO, refrakter GÖRH ayırıcı tanısında önemli yer teşkil eden fonksiyonel pirozis ve hipersensitif özofagus ayrımında en değerli parametredir. Yalnız pH monitörizasyonunda sadece asit reflü tesbit edildiği için SI ve SİO sonuçları negatif olarak yorumlanabilmektedir. Buna karşın zayıf asit reflüsü semptom indeksi ve SİO pozitifliği sağlayabilmektedir. Daha fazla SİO ve SI pozitifliğinin saptanması daha fazla hipersensitif özofagus tanısı konulmasını ve fonksiyonel pirozis tanısının azalmasını sağlamaktadır. Savarino ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada NERH'de fonksiyonel pirozis ve hipersensitif özofagus oranı sırasıyla %27 ve %32 olarak bildirilmektedir (196). Başka bir çalışmada ÇKİİ-pH monitörizasyonu ile fonksiyonel pirozis ve hipersensitif özofagus oranı sırasıyla %29 ve %38 iken, yalnız PH monitörizasyonunda sırasıyla %39 ve %28'dir (145).

Çalışmamızda PPİ altında sağlıklı gönüllülerle yapılan karşılaştırmada, yalnız pH monitorizasyonuyla SI ve SİO pozitifliği saptanmazken, ÇKİİ-pH monitorizasyonu ile kombine değerlendirmede 2 olguda SI ve SİO pozitifliği saptanmıştır. Tanısal incelemede yalnız pH monitorizasyonuyla olguların %20'sine fonksiyonel pirozis tanısı konulurken; hipersensitif özofagus tanısı saptanmadı. Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitörizasyonunun

kombine kullanımında olguların %13'üne fonksiyonel pirozis ve %3'üne hipersensitif özofagus tanısı konuldu. Proton pompa inhibitörü altında sağlılıklı gönüllüler referans alındığında, çok kanallı intraluminal impedansın hipertansif özofagus tanısını artırırken fonksiyonel pirozis tanısını azalttığı fakat bunun istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05). Çalışmalarda, yalnız pH monitörizasyonunun asit reflü saptanmasında ÇKİİ'ye göre daha sensitif olmasına karşın spesifitesinin düşük olduğu belirlenmiştir (211). Çalışmamızda ÇKİİ'nin yalnız pH monitorizasyonuna göre tanıya katkısının anlamlı olmaması, olguların ATS'sinin yüksekliği, dolayısıyla asit reflüsünün belirgin olması ile açıklanabilir.

Çok kanallı intraluminal impedans reflü tipini, reflünün seviyesini ve özofagusun klirens zamanı gibi reflü patogenezinde etkili olabilecek faktörleri belirlemesi sebebiyle tek başına pH monitorizasyonundan üstündür. Gastroözofajiyal hastalığı patogenezi ve ayırıcı tanısında son derece etkili olan bir incelemede referans değerlerin sadece PPİ altında olmayan sağlıklı gönüllülere ait olması, tedavi altında yapılan çalışmaların hatalı yorumlandığını düşündürmektedir (131-133). Zerbib ve arkadaşları tarafından 2012 yılında PPİ altındaki sağlıklı gönüllülerin referans değerlerinin yayınlanması refrakter hastalarda PPİ altında yapılan ÇKİİ-pH monitörizasyonu ile konulan tüm tanıları değiştirebilir (134). Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitorizasyonu incelemesinde verilerin karşılaştırılmasında, PPİ kullanmayan sağlıklı gönüllüler referans alındığında olguların %29'u devam eden GÖRH, %54'ü fonksiyonel pirozis ve %17'si hipersensitif özofagus, PPİ kullanan sağlıklı gönüllüler referans alındığında (Grup 2) %80'ni devam eden GÖRH, %13'ü fonksiyonel pirozis ve

%7’si hipersensitif özofagus olarak belirlendi. Çalışmamızda olgularımızın PPİ kullanan ve kullanmayan sağlıklı gönüllüler ile kıyaslanmasında tanılar arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,0001). Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitorizasyonu değerlendirilmelerinde, referans olarak ilaç kullanan sağlıklı gönüllülerin değerlerinin kıyaslamada kullanılması daha doğru tanısal katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız refrakter GÖRH olanlarda ÇKİİ-pH monitörizasyonu incelemesinde, PPİ kullanan sağlıklı gönüllüleri referans alan ilk çalışmadır. Çalışmamızda referans değerlerinde değişimin refrakterliğe neden olan tanılarda da anlamlı değişime neden olduğu gösterilmiştir. Refrakter GÖRH olanlarda yapılan PPİ altında ÇKİİ-pH monitörizasyonu değerlendirmesinde PPİ kullanan sağlıklı gönüllülerin değerlerinin referans alınması, refrakterlik nedenini ve tedavisini etkileyebilir.

6. SONUÇ

1) Çalışma refrakter GÖRH olanlarda ÇKİİ ve pH monitörizasyonu incelemesinde, tedavi altındaki sağlıklı gönüllülerin referans alındığı ilk çalışmadır.

2) Refrakter GÖRH olanlarda tedavi altında yapılan ÇKİİ ve pH monitorizasyonu incelemelerinde PPİ altındaki normal gönüllülerin referans alınması refrakterlik nedeninin belirlenmesinde anlamlı fark sağlamaktadır (p=0,0001)

3) PH monitörizasyonuna ÇKİİ eklenmesi refrakterlik nedeni saptamada anlamlı fark sağlamamaktadır (p=0,046)

7. KAYNAKLAR

1 Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. Gut. 2012;61:1340-54.

2 Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998;10:119-24.

3 Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. Am J Gastroenterol. 2003;98:1940-4.

4 Organization TG. The 2000 Gallup Study of Consumers' Use of Stomach Relief Products. Princeton: Gallup Organization, 2000

5 Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurements of gastrointestinal motility. J Gastrointest Motil 1991;3,3:151-162.

6 Bredenoord AJ, Tutuian R, Andrea JP, Castell DO. Technology review: Esophageal impedance monitoring. Am J Gastrenterol 2007; 102: 187-194

7 Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing.Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 2007;102:668-85.

8 Becker V, Bajbouj M, Waller K, Schmid RM, Meining A.Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors - a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:1355-60.

9 Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Manta R, Frazzoni L, Melotti G.. Refractory gastroesophageal reflux disease as diagnosed by impedance-pH monitoring can be cured by laparoscopic fundoplication. Surg Endosc. 2013:23.

10 Richter JE, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. İn: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 9 th ed. Philadelphia: Saunders, 2010;705-25.

11 Doğan İ. Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı: Epidemiyoloji ve Klinik. Güncel Gastroenteroloji, 2009, 13:77-80.

12 DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005;100:190-200.

13 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux

disease: a global evidencebased consensus. Am J Gastroenterol. 2006; 101:1900-20.

14 +Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology. 2012;143:1179-1187.

15 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review.Gut. 2005;54:710-7.

16 Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review.J Neurogastroenterol Motil. 2011;17:14-27.

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

18 Chen T, Lu M, Wang X, Yang Y, Zhang J, Jin L et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux symptoms in a Chinese retiree cohort. BMC Gastroenterol. 2012,12:161.

19 Fujikawa Y, Tominaga K, Fujii H, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with non-alcoholic Fatty liver disease associated with serum levels of triglyceride and cholesterol but not simple visceral obesity. Digestion. 2012;86:228-37.

20 Yamamichi N, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Mikami-Matsuda R, Shimamoto T, Konno-Shimizu M, et al. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. BMC Med. 2012, 3;10:45.

21 Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. N Engl J Med. 2006;354:2340-8.

22 Pandolfino JE, Kwiatek MA, Kahrilas PJ: The pathophysiologic basis for epidemiologic trends in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin North Am 2008;37:827–843.

23 Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H, Rackett R, Hila A. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI.Dig Dis Sci. 2012;57:1875-9.

24 Unal S, Karakan T, Dogan I, Cindoruk M, Dumlu S.The influence of Helicobacter pylori infection on the prevalence of endoscopic erosive esophagitis. Helicobacter. 2006;11:556-61.

25 Wang PC, Hsu CS, Tseng TC, Hsieh TC, Chen CH, Su WC et al. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27:586-91.

26 Kim N, Lee SW, Kim JI, Baik GH, Kim SJ, Seo GS, et al. H. pylori and GERD Study Group of Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Effect of Helicobacter pylori Eradication on the Development of Reflux Esophagitis and Gastroesophageal Reflux

Symptoms: A Nationwide Multi-Center Prospective Study.Gut Liver. 2011;5:437-46.

27 Ercelep OB, Caglar E, Dobrucali A. The prevalence of gastroesophageal reflux disease among hospital employees. Dis Esophagus. 2012;28.

28 Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N Engl J Med 1982; 307: 1547–52.

29 Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. Gastroenterology 1988; 95: 593–9.

30 Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 1995; 109: 601–10.

31 Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 647–55.

32 Hershcovici T, Mashimo H, Fass R. The lower esophageal sphincter. Neurogastroenterol Motil. 2011;23:819-30.

33 Pandolfino JE, Shi G, Trueworthy B, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. Gastroenterology. 2003;125:1018-24.

34 Kahrilas PJ.The role of hiatus hernia in GERD.Yale J Biol Med. 1999;72:101-11.

35 Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, Aye RW, Mercer CD, Low DE, et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. Gastrointest Endosc 1996;44:541–7.

36 Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, Palmer DW, Hogan WJ, Teeter BC, et al: Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. N Engl J Med 1984; 310:284-8.

37 Orr WC, Robinson MG, Johnson LF.Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis.Dig Dis Sci. 1981;26:423-7.

38 Brown CM, Snowdon CF, Slee B, Sandle LN, Rees WD.Effect of topical oesophageal acidification on human salivary and oesophageal alkali secretion.Gut. 1995;36:649-53.

39 Orlando RC. Review article: oesophageal mucosal resistance. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 191–7.

40 Boeckxstaens GE Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease.. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:149-60.

41 Orlando RC.Mechanisms of reflux-induced epithelial injuries in the esophagus.Am J Med. 2000;108 Suppl 4a:104S-108S.

42 Hollwarth ME, Smith M, Kvietys PR, Granger DN.Esophageal blood flow in the cat. Normal distribution and effects of acid perfusion. Gastroenterology. 1986;90:622-7.

43 Wong WM, Lai KC, Lam KF, Hui WM, Hu WH, Lam CL, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study.Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:595-604.

44 Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. Am J Gastroenterol. 2005;100:747–753

45 Frye JW, Vaezi MF. Extraesophageal GERD. Gastroenterol Clin North Am. 2008;37:845–858

46 Yi CH, Liu TT, Chen CL. Atypical symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease. J Neurogastroenterol Motil. 2012;18:278-83

47 Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease.Lancet. 2006;367(9528):2086.

48 Schindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA, Müller-Lissner SA. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. Arch Intern Med. 1995;155:1808-12.

49 Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptomatic suggestive of gastroesophageal reflux disease. Arch Intern Med 1999; 159:2161.

50 Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB, et al. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnostic gastrooesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:389-396.

51 Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. Gastroenterology. 1998;115:42-49.

52 Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R.The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain—a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:1123-1130.

53 Dickman R, Emmons S, Cui H, Sewell J, Hernández D, Esquivel RF, et al. The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:547-555.

54 Creteur V, Thoeni RF, Federle MP, Cello JP, Moss AA, Ominsky SH, et al. The role of single and double-contrast radiography in the diagnosis of reflux esophagitis.Radiology. 1983;147:71-75.

55 Dibble C, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Katzka DA, et al. Detection of reflux esophagitis on double-contrast esophagrams and endoscopy using the histologic findings as the gold standard. Abdom Imaging. 2004;29:421-425.

56 Levine MS, Chu P, Furth EE, Rubesin SE, Laufer I, Herlinger H, et al. Carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction: sensitivity of radiographic diagnosis. Am J Roentgenol. 1997;168:1423-1426.

57 Fujiwara Y, Arakawa T.Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. J Gastroenterol. 2009;44:518-34.

58 Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P, et al. Upper Endoscopy for Gastroesophageal Reflux Disease: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2012;157:808-816.

59 Nwokediuko SC.Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. ISRN Gastroenterol. 2012;2012:391631.

60 Venkatesh K, Cohen M, Abou-Taleb A, Thomas S, Taylor C, Thomson M. A new method in the diagnosis of reflux esophagitis: confocal laser endomicroscopy. Gastrointest Endosc. 2012;75:864-9.

61 Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ: Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Gut 1988; 29:1020-1028.

62 Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review: clinical use of esophageal manometry. Gastroenterology. 2005;128:209-224.

63 Waring JP, Hunter JG, Oddsdottir M: The preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. Am J Gastroenterol 1995; 90:35.

64 Hirano I.Review article: modern technology in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease--Bilitec, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring.Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:12-24.

65 Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: A technical review for practice guideline development. Gastroenterology 1996; 110:1982.

66 Wong WM, Bautista J, Dekel R, Malagon IB, Tuchinsky I, Green C, et al. Feasibility and tolerability of transnasal/per-oral placement of the wireless pH capsule vs. traditional 24-h oesophageal pH monitoring—a randomized trial. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:155-163.

67 Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ, et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. Am J Gastroenterol. 2003;98:740-749.

68 Roman S, Mion F, Zerbib F, Benamouzig R, Letard JC, Bruley des Varannes S. Wireless pH capsule--yield in clinical practice. Endoscopy. 2012;44:270-6.

69 Martinez S, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)-acid reflux and symptom pattern.Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:537–45.

70 Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeuticcharacteristics. J Clin Gastroenterol. 2007;41:131–7.

71 Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJPM. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysisin patients off PPI therapy. Am J Gastroenterol. 2006;101:453–9.

72 Johnson D.A., Fennerty M.B.: Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 126. 660-664.2004;

73 Rantanen TK, Silvio EI, Rasanen JV, Salo JA. Gastroesophageal reflux as a cause of death is increasing: Analysis of total cases after medical and surgical treatment. Am J Gastroenterol 2007; 102:246-253.

74 Richter J.E.. Peptic strictures of the esophagus. Gastroenterol Clin North Am. 1999;28:875-91.

75 Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RK, Vasudeva RS, et al: Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. Gastroenterology 2003; 125:1670-1677.

76 Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al: Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study. Gastroenterology 2005; 129:1825-1831.

77 Shaheen N., Ransohoff N. Gastroesophageal reflux Barrett's esophagus and esophageal cancer: scientific review. JAMA 287:1972-1981.2002.

78 Richter J.E. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16. 837-845.2004.

79 Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. Arch Intern Med. 2006;166:965–71.

80 Buts JP, Barudi C, Otte JB. Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24h continuous pH monitoring in infants and children. Eur J Pediatr 1987; 146:156-8.

81 Weberg R, Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1989; 24:401-6.

82 Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Parodi A, Iiritano E, Bilardi C, et al. An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry.Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:29-34.

83 Lieberman DA. Medical therapy for chronic reflux esophagitis: Long term follow-up. Arch Intern Med 1987; 147:1717-20.

84 Behar J, Sheahan DG, Biancani P, Spiro HM, Storer EH. Medical and surgical management of reflux esophagitis: A 38-month report on a prospective clinical trial. N Engl J Med 1975; 293:263-8.

85 Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute, Clinical Practice and Quality Management Committee. Gastroenterology. 2008;135:1392-1413.

86 Tytgat GNJ. Review article: treatment of mild and severe cases of GERD. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:73–8.

87 Chiba N, Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH: Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112:1798-810.

88 Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA.Proton pump inhibitors. Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. Drugs. 1998;56:307-35.

89 DeVault KR, Castell DO. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease.Am J Gastroenterol. 1999;94:1434–42.

90 Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. Curr Opin Gastroenterol. 2012;28:615-20

91 Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK. Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions.Clin Pharmacokinet. 2000;39:295-309.

92 El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:720–37.

93 Lehmann A. Novel treatments of GERD: focus on the lower esophageal sphincter. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2008;12 Suppl 1:103.

94 Blondeau K. Treatment of gastro-esophageal reflux disease: the new kids to block. Neurogastroenterol Motil. 2010;22:836-40.

95 Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 2002;50:19-24.

96 Boeckxstaens GE, Beaumont H, Mertens V, Denison H, Ruth M, Adler J, et al. Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 2010;139:409-17.

97 Shaheen NJ, Denison H, Björck K, Karlsson M, Silberg DG. Efficacy and safety of lesogaberan in gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial.Gut. 2012:23.

98 Narsule CK, Wee JO, Fernando HC. Endoscopic management of gastroesophageal reflux disease: a review. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144:S74-9.

99 Hogan WJ. Clinical trials evaluating endoscopic GERD treatments: is it time for a moratorium on the clinical use of these procedures? Am J Gastroenterol 2006; 101:437–439.

100 Rothstein R, Filipi C, Caca K, Pruitt R, Mergener K, Torquati A, et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized, sham-controlled trial. Gastroenterology 2006; 131:704-712.

101 Watson DI. Laparoscopic treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Best* Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18:19-35.

102 Zaninotto G, Attwood SE. Surgical management of refractory gastro-oesophageal reflux. Br J Surg. 2010;97:139-140.

103 Ellis FH Jr. The Nissen fundoplication. Ann Thorac Surg. 1992 Dec;54:1231-5.

104 Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F et al.Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285:2331-8.

105 Morgenthal CB, Lin E, Shane MD, Hunter JG, Smith CD.Who will fail laparoscopic Nissen fundoplication? Preoperative prediction of long-term outcomes. Surg Endosc. 2007;21:1978-84.

106 Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. Drugs. 2007;67:1521-1530.

107 Dellon ES, Shaheen NJ. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 2010;39:7-13

108 Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:393-400.

109 Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: What is it ?Current Gastroenterology Reports 2008; 10:252-257.

110 Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1473-7.

111 Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:1267-72.

112 Miki M, Adachi K, Azumi T, Koshino K, Furuta K, Kinoshita YA. comparative study of intragastric acidity during post-breakfast and pre-dinner administration of low-dose proton pump inhibitors: a randomized three-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:1445-51.

113 Iwata A, Ikeda K, Hirose K, Takatori H, Takahashi K, Sanayama Y, et al. Pre-dinner administration increases the efficacy of proton pump inhibitors on refractory GERD symptoms in connective tissue disease patients. Mod Rheumatol. 2012;22.

114 Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics.Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:935-51.

115 Klotz U. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs). Eur J Cli Pharmacol 2009;65:1-2.

116 Leite L, Lambrecht N, Sachs G, Castell DO, Langerström P. Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acidpump (abstract). Gastroenterology 1995;108:A147.

117 Peghini P, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion on twice daily dosing of proton pump inhibitors. Am J Gastroenterol 1998; 93: 763-767.

118 Mainie I, Tutuian R, Castell DO.Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. J Clin Gastroenterol. 2008;42:676-9.

119 Katz PO, Anderson C, Khoury R, Castell DO. Gastric-esophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1998;12:1231-1234.

120 Orr WC, Harnish MJ. The efficacy of omeprazole twice daily with supplemental H2 blockade at bedtime in the suppression of nocturnal oesophageal and gastric acidity. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1553-1558.

121 Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubinmonitoring. Scand J Gastroenterol 2007;42:1031-39.

122 Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, Owen WJ. The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastrooesophagealreflux disease. Gut 1997;40:182-187.

123 Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastrooesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. Gut 2003;52:1397-1402.

124 Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Wendel C, Krupinski E, Perry ZH, Koenig K, et al. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2005–2013.

125 Kunsch S, Neesse A, Linhart T, Nell C, Gress TM, Ellenrieder V. Prospective Evaluation of Duodenogastroesophageal Reflux in Gastroesophageal Reflux DiseasePatients Refractory to Proton Pump Inhibitor Therapy. Digestion 2012;86:315–322.

126 Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2033–40.

127 Smith JL, Opekun AR, Larkai E, Graham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal refluxdisease. Gastroenterology 1989; 96: 683–9.

128 Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 1974; 62: 325–32.

129 Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. Gut. 2004;53:1024-31.

130 Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. Gastroenterology. 2008;135:756-69.

131 Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. AmJ Gastroenterol 2004; 99: 1037–43.

132 Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Pouderoux P, Artigue F, Chaput U, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 1011–21.

133 Xiao YL, Lin JK, Cheung TK, Wong NY, Yang L, Hung IF et al. Normal values of 24-hour combined esophageal multichannel intraluminal impedance and pH monitoring in the Chinese population. Digestion 2009;79: 109–14.

134 Zerbib F, Roman S, Bruley Des Varannes S, Gourcerol G, Coffin B, Ropert A, et al. Groupe Français De Neuro-Gastroentérologie. Normal Values of Pharyngeal and Esophageal 24-Hour pH Impedance in Individuals on and off Therapy and Interobserver Reproducibility.Clin Gastroenterol 2012:8. doi:pii: S1542-3565(12)01309-2.

135 Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. Gastroenterology 2001; 120: 1588–98.

136 Sung HJ, Cho YK, Moon SJ, Kim JS, Lim CH, Park JM, et al. Role of Acid and Weakly Acidic Reflux in Gastroesophageal Reflux Disease Off Proton Pump Inhibitor Therapy. J Neurogastroenterol Motil 2012;18:291-297.

137 Clayton SB, Rife CC, Singh ER, Kalbfleisch JH, Castell DO.Twice-daily proton pump inhibitor therapy does not decrease the frequency of reflux episodes during nocturnal recumbency in patients with refractory GERD: analysis of 200 patients using multichannel intraluminal impedance-pH testing. Dis Esophagus. 2012;25:682-6.

138 Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Pouderoux P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. Am J Gastroenterol. 2006;101:1956-63.

139 Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. Gut. 2006;55:1398-1402.

140 Tsoukali E, Sifrim D.The role of weakly acidic reflux in proton pump inhibitor failure, has dust settled? J Neurogastroenterol Motil. 2010;16:258-64.

141 Tutuian R, Vela MF, Hill EG, Mainie I, Agrawal A, Castell DO. Characteristics of symptomatic reflux episodes on Acid suppressive therapy. Am J Gastroenterol. 2008;103:1090-6.

142 Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepont M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. Gut. 2008;57:156-60.

143 Bredenoord AJ.Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. Am J Gastroenterol. 2012;107:8-15.

144 Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, et al. Functional esophageal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1459–1465.

145 Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease.Dig Liver Dis. 2011;43:542-7.

146 Van Malenstein H, Farre R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. Am J Gastroenterol 2008; 103:1021–1028.

147 Surdea Blaga T, Dumitrascu D, Galmiche JP, Bruley des Varannes S. Functional heartburn: clinical characteristics and outcome.Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012: 2.

148 Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5:383e92.

149 Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patientswith non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther2008;27:396-403.

150 Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosivereflux disease. Gut 2008;57:674-683.

151 Yang M, Li ZS, Chen DF, Zou DW, Xu XR, Fang DC et al.Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis. Clin J Pain. 2010;26:326-31.

152 Wang K, Duan LP, Zeng XZ, Liu JY, Xu-Chu W.Differences in cerebral response to esophageal acid stimuli and psychological anticipation in GERD subtypes--an fMRI study. BMC Gastroenterol. 2011;11:28.

153 Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn.: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. Am J Gastroenterol 2011;106:844-50.

154 Zhong C, Duan L, Wang K, Xu Z, Ge Y, Yang C, et al. Esophageal intraluminal baseline impedance is associated with severity of acid reflux and epithelial structural abnormalities in patients with gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol. 2012:18.

155 Oh JH, Kim TS, Choi MG, Lee H, Jeon EJ, Choi SW, et al. Relationship between Psychological Factors and Quality of Life in Subtypes of Gastroesophageal Reflux Disease. Gut Liver. 2009;3:259-65.

156 Lee SP, Lee KN, Lee OY, Lee HL, Choi HS, Yoon BC, et al. The relationship between existence of typical symptoms and psychological factors in patients with erosive esophagitis. J Neurogastroenterol Motil. 2012;18:284-90.

157 Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:473-82.

158 Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease.Gastroenterology. 2008;134:696-705.

159 el-Serag HB, Sonnenberg A.Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease.Gut. 1998;43:327-33.

160 Chung SJ, Lim SH, Choi J, Kim D, Kim YS, Park MJ et al. Helicobacter pylori Serology Inversely Correlated With the Risk and Severity of Reflux Esophagitis in Helicobacter pylori Endemic Area: A Matched Case-Control Study of 5,616 Health Check-Up Koreans.J Neurogastroenterol Motil. 2011;17:267-73.

161 Ashktorab H, Entezari O, Nouraie M, Dowlati E, Frederick W, Woods A, et al Helicobacter pylori protection against reflux esophagitis.Dig Dis Sci. 2012;57:2924-8..

162 Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, et al. The association between Barrett's esophagus and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Helicobacter. 2012;17:163-75

163 Graham DY. Helicobacter pylori is not and never was “protective” against anything, including GERD. Dig Dis Sci 2003;48:629–30.

164 Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D, Katsinelos P. Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 2006;368:986.

165 Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Polyzos SA, Giartza-Taxidou E, Vardaka E et al. Helicobacter pylori infection might contribute to esophageal adenocarcinoma progress in subpopulations with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus.Helicobacter. 2012;17:402-3.

166 Mihara T, Adachi K, Komazawa Y, Yoshida M, Araki A, Maruyama R et al. Characteristics of gastritis in patients with Helicobacter pylori-positive reflux esophagitis.J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:682-7.

167 Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric Helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. Gastroenterology. 1999;117:11-6.

168 Hershcovici T, Fass R. Step-by-step management of refractory gastresophageal reflux disease. Dis Esophagus. 2013;26:27-36.

169 Moraes-Filho JP. Refractory gastroesophageal reflux disease. Arq Gastroenterol. 2012;49:296-301.

170 Richter JE.How to manage refractory GERD.Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007;4:658-64.

171 Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment.Gastrointest Endosc. 2010;71:28-34.

172 Fujiwara Y, Sugawa T, Tanaka F, Tatsuwaki H, Okuyama M, Hayakawa T, et al. A multicenter study on the prevalence of Eosinophilic Esophagitis and PPI-responsive esophageal eosinophilic infiltration.Intern Med. 2012;51:3235-9.

173 Miller SM, Goldstein JL, Gerson LB. Cost-effectiveness model of endoscopic biopsy for eosinophilic esophagitis in patients with refractory GERD. Am J Gastroenterol. 2011;106:1439-45.

174 Nguyen TM, Eslick GD. Systematic review: the treatment of noncardiac chest pain with antidepressants. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Mar;35:493-500.

175 Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, et al.Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms.N Engl J Med. 1994;330:1411-7.

176 Viazis N, Karamanolis G, Vienna E, Karamanolis DG. Selective-serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus. Therap Adv Gastroenterol. 2011;4:295-300.

177 Harris J.H, Therkelsen EE, Zinner NR. Electrical measurement of urethral flow. In: Boyarsky S, Gottschalk CW, Tanagho EA, Zimskind PD, eds. Urodynamics. London: Academic Press 1971:465-472.

178 Fisher MA, Hendrix TR, Hunt JN, Murrills AJ.Relation between volume swallowed and velocity of the bolus ejected from the pharynx into the esophagus.Gastroenterology. 1978;74:1238-40.

179 Eyre-Brook IA, Smallwood RH, Linhardt GE 2nd, Johnson AG.Timing of pyloric closure in man. Studies with impedance electrodes.Dig Dis Sci. 1983;28:1106-15.

180 Gregersen H, Jensen LS, Djurhuus JC. Changes in oesophageal wall biomechanics after portal vein banding and variceal sclerotherapy measured by a new technique. An experimental study in rabbits.Gut. 1988;29:1699-704.

181 Fass J, Silny J, Braun J, Heindrichs U, Dreuw B, Schumpelick V, et al. Measuring esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients.Scand J Gastroenterol. 1994;29:693-702.

182 Skopnik H, Silny J, Heiber O, Schulz J, Rau G, Heimann G.Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique.J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996;23:591-8

183 Sifrim D, Silny J, Holloway RH, Janssens JJ.Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance.Gut. 1999;44:47-54.

184 Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. Gastroenterology. 2001;120:1599-606.

185 Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined

multichannel intraluminal impedance and pH. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:243-51.

186 Tutuian R, Castell DO Multichannel intraluminal impedance: general principles and technical issues. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2005;15:257-64.

187 Nguyen HN, Silny J, Albers D, Roeb E, Gartung C, Rau G et al. Dynamics of esophageal bolus transport in healthy subjects studied using multiple intraluminal impedancometry. Am J Physiol. 1997;273:G958-64.

188 Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, Hemmink GJ, Loots CM, Smout AJ.Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. Am J Gastroenterol. 2011;106:2093-7.

189 Conchillo JM, Smout AJ. Review article: intra-oesophageal impedance monitoring for the assessment of bolus transit and gastro-oesophageal reflux. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:3-14.

190 Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Aanen MC, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Computer analysis of 24-h esophageal impedance signals.Scand J Gastroenterol. 2011;46:271-6.

191 Zerbib F, Belhocine K, Simon M, Capdepont M, Mion F, Bruley des Varannes S, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 2012;61:501-6.

192 Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO.The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Am J Gastroenterol. 1988;83:358-61.

193 Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording.Am J Gastroenterol. 1991;86:160-4.

194 Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ.The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data.Gastroenterology. 1994;107:1741-5.

195 Bayrakçı B, Valitova E, Bor S. Özofageal intraluminal impedans; yeni bir oyuncak mı, reflünün kitabı yeniden mi yazılacak?. Güncel Gastroenteroloji 2008; 12: 1-9

196 Savarino E, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Sammito G, Sconfienza L, et al Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. Gut. 2009;58:1185-91.

197 Boeckxstaens GE, Smout A.Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease.Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:334-43.

198 Bajbouj M, Becker V, Neuber M, Schmid RM, Meining A. Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. Digestion. 2007;76:223-8.

199 Weusten BL, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Symptom perception in gastroesophageal reflux disease is dependent on spatiotemporal reflux characteristics.Gastroenterology. 1995;108:1739-44.

200 Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor?Am J Gastroenterol. 2008;103:2446-53.

201 Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. Am J Respir Crit Care Med2000;162:34–9.

202 Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO.Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication.Br J Surg. 2006;93:1483-7

203 Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR. Normal 24-hour ambulatory esophageal pH values: Influence of study center, pH electrode, age, and gender. Dig Dis Sci 1992;37: 849–856.

204 Moon W, Park MI, Kim GM, Kim KJ, Park SJ, Mun HS, et al.Normal 24-hour Ambulatory Esophageal pH Values in Koreans.Gut Liver. 2008;2:8-13.

205 Bove M, Ruth M, Cange L, Månsson I. 24-H pharyngeal pH monitoring in healthy volunteers: a normative study.Scand J Gastroenterol. 2000;35:234-41.

206 Mackalski BA, Ilnyckyj A. Esophageal pH testing in patients refractory to proton pump inhibitor therapy. Can J Gastroenterol. 2008;22:249-52.

207 Talaie R, Forootan M, Donboli K, Dadashzadeh N, Sadeghi A, Poorsaadat S, et al. 24-hour ambulatory pH-metry in patients with refractory heartburn: a prospective study.J Gastrointestin Liver Dis. 2009 Mar;18(1):11-5.

208 Kuo B, Castell DO.Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. Am J Gastroenterol. 1996;91:1532-8.

209 Furuta T, Shirai N, Watanabe F, Honda S, Takeuchi K, Iida T, et al. Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole.Clin Pharmacol Ther. 2002;72:453-60.

210 Hershcovici T, Fass R.An algorithm for diagnosis and treatment of refractory GERD.Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24:923-36.

211 Hila A, Agrawal A, Castell Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone DO for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:172-7.

8. ÖZET

Asit Supresyon Tedavisine Refrakter Reflü Hastalarının Çok Kanallı İntraluminal İmpedans ve Ambulatuar PH Monitörizasyonu ile Tedavi Altında Değerlendirilmesi

Refrakter reflü, 12 haftalık PPİ tedavisine rağmen reflü semptomlarında %50'den daha az iyileşme olmasıdır. Gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) olanların %10-40'da standart doz proton pompa inhibitörü kullanımına karşın tam ya da parsiyel yanıtsızlık görülmektedir. Refrakter GÖRH'da, ayırıcı tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde tedavi altında çok kanallı intraluminal impedans (ÇKİİ) ve pH monitorizasyonunun beraber kullanılmasının önemli bir rol oynayabileceği bildirilmektedir. Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitorizasyonunun beraber kullanıldığı çalışmalarda, verilerin karşılaştırılmasında asit supresyon almayan sağlıklı gönüllerin değerleri referans alınmıştır. Asit supresyon altındaki sağlıklı gönüllülerin referans değerlerinin karşılaştırmada kullanıldığı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda refrakter GÖRH olanların tedavi altında ÇKİİ ve pH monitörizasyonuyla incelenmesinde, referans değerlerindeki değişimin tanıya olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya tedavi altında ÇKİİ ve pH monitorizasyonu yapılan 41 refrakter reflü olgusu alındı. Asit supresyon tedavisi almayan sağlıklı gönüllüler referans alındığında olguların %29'una devam eden GÖRH, %54'üne fonksiyonel pirozis ve %17'sine hipersensitif özofagus tanısı kondu. Asit supresyon tedavisi alan sağlıklı gönüllüler referans alındığında %80'nine devam eden GÖRH, %13'üne

fonksiyonel pirozis ve %7'sine hipersensitif özofagus tanısı konuldu. Çalışmamızda olguların asit supresyon tedavisi altında olan ve olmayan sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmasında saptanan tanılar arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,0001).

Çalışmamız refrakter GÖRH hastalarının ÇKİİ-pH monitörizasyonu ile değerlendirilmesinde, PPİ kullanan sağlıklı gönüllülerin verilerini referans alan ilk çalışmadır. Çalışmamızda referans değerlerindeki değişimin refrakterliğe neden olan tanılarda da anlamlı değişime neden olduğu gösterilmiştir. Refrakter GÖRH hastalarında PPİ altında yapılan ÇKİİ-pH monitörizasyonu değerlendirmesinde PPİ kullanan sağlıklı gönüllülerin değerlerinin referans alınması, tanıyı ve tedavisini etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: Çok kanallı intraluminal impedans, Refrakter reflü, pH monitorizasyonu

9. SUMMARY

Evaluation of refractory reflux patients to acid supression therapy with multi channel intra luminal impedance and ambulatory pH monitoring on therapy

Refractory reflux is defined as less than %50 improvement in symptoms, despite 12 weeks treatment of PPI. İnsipite of standart dose PPI use, partial or complete unresponsiveness is detected in 10-40%of patients with gastroesophagial reflux disease (GERD). It is reported that combined use of multichannel intra luminal impedance (MII) and ambulatory pH monitoring on therapy may have important role in the differantial diagnosis and evaluation of treatment effectiveness of refractory GERD. Previos studies which MII and ambulatory pH monitoring are used combined, off therapy healthy volunteers dats are taken as refence. In the literature, there is no study which on-therapy healthy volunteers datas are taken as reference. In this study, we aimed to evaluate the effect of changing the reference datas to the diagnosis using MII and ambulatory pH monitoring in refractory GERD.

Forty one refractory reflux patients who were evaluated with MII and ambulatory pH monitoring on therapy were included in the study. According to reference off-therapy healty volunteers; patients were diagnosed as sustained GERD %29, functional pyrosis 54%, and hypersensitive esophagus 17%. According to reference on-therapy healty volunteers patients were diagnosed as

sustained GERD 80%, functional pyrosis 13%, and hypersensitive esophagus %7. In this study, there is a significant difference in diagnosis which obtained from comparing the patients with on-therapy and off-therapy healthy volunteers (p=0.0001).

This is the first study which on therapy healthy volunteers datas are taken as reference to evaluate the refractory GERD patients with MII –pH monitoring. In our study, changing in reference datas are also caused to significant change in diagnosis of refractoriness. In refractory GERD patients, the evaluation of on-therapy MII-pH monitoring, taking the reference of healthy volunteers datas may have an effect on diagnosis and treatment.

Key Words: Multi channel intra luminal impedance, refractory reflux, pH monitoring

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı **:** Mustafa Tahtacı

Ünvanı **:** Tıp Doktoru

Dogum Tarihi ve Yeri **:** 20.05.1978, Besni

Yabancı Dil **:** İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

1983-1987 Namık Kemal İlkokulu, Tokat

1987-1988 Behiye Reşat Kaleoğlu İlkokulu, Gaziantep

1988-1995 Gaziantep Anadolu Lisesi, Gaziantep

1996-2002 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

2003-2008 Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları, Bolu

2009-2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD

Gastroenteroloji BD, Ankara