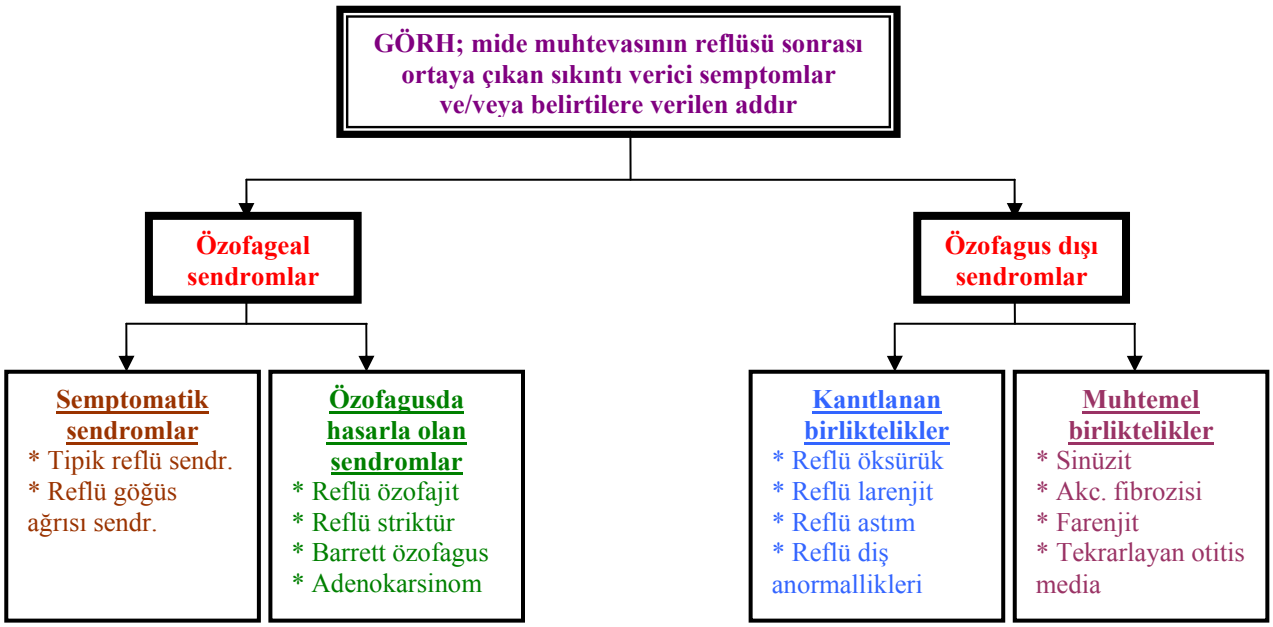
Gastoözofageal Reflü Hastalığı: Tanı ve Tedavi

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH) Montreal'de yapılan konsensus toplantısında aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır.



1. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH) nedir? GÖRH ile arada bir olan göğüste yanma arasında ne fark vardır?

Fizyolojik reflü ile GÖRH ayırımı objektif kriterlerden ziyade, hastanın tanımlamış olduğu "rahatsızlık, sıkıntı verici belirtiler" gibi subjektif bulgulara dayanır. Hastalığa standart bir tanımlama getirilmek üzere Montreal'de yapılan toplantıda şu sonuca varılmıştır: "GÖRH, mide muhtevasının reflüsü sonrası ortaya çıkan rahatsızlık, sıkıntı verici belirtiler ve/veya komplikasyonlara denir". Sıkıntı verici belirtiler kişinin kendisini huzursuz eden, iyilik halini olumsuz etkileyen, ortadan kaldıran belirtiler olarak tanımlanır.

Özofagus ile ilgili ortaya çıkan reflü belirtileri doku hasarına bağlı olarak görülürken, GÖRH ile ilişkili özofagus dışı belirtilerin nedeninin ne olduğu açık değildir. GÖRH ile aralıklarla olan göğüste yanma arasındaki ayrım Montreal toplantısında "troublesome" (sıkıntı, eziyet verici, huzursuzluk oluşturan anlamında) kelimesi ile yapılmaya çalışılmıştır.

2. GÖRH'da yaşam tarzı değişikliğinin etkisi nedir? Bu amaçla neler önerilmelidir?

a. Reflüsü olan kilolu hastalara kilonun azaltılması önerilmelidir
b. Yattığı zaman reflüsü olanlara yatak başının yükseltilmesi önerilmelidir.
c. Reflüyü artıran içecek ve yiyeceklerden uzak durması (örn. kahve, alkol, yağlı yiyecekler, çikolata gibi)
d. Göğüste yanma yapabilen yiyecek ve içecekleri almaması
e. Özofagusa asid maruziyetini azaltacak davranışların yapılması salık verilmelidir (kilonun verilmesi, sigaranın bırakılması, yatarken baş kısmının yükseltilmesi, yemekten sonra 2-3 saat içerisinde yatılmamalı)

3. Tipik GÖRH belirtileri gösteren hastalara endoskopi yapmadan hangi ilaçlar ve hangi dozlarda verilmelidir?

Özofajiti iyileştiren ve semptomatik iyileşme yapmak suretiyle GÖRH'da kullanılan ilaçlar antisekretuvar ilaçlardır. Bu grupta histamine$_2$ reseptör antagonistleri (H_2RA) ile proton pompa inhibitörleri (PPİ) bulunmaktadır. PPİ'leri en etkili olanlardır.
Başlangıçta günlük tek doz halinde kullanılan PPİ'lerine cevap yok ise doz ikiye çıkartılır.

Özofajiti olmaksızın semptomatik olan hastalara kısa süreli veya ihtiyaç duyulduğu kadar PPİ verilir. Metoclopramide monoterapi veya yardımcı tedavi şeklinde ister özofagusla ilgili isterse özofagus dışı belirtiler gösteren hastalarda kullanılabilir.

Konu ile ilgili yapılan son uzlaşı toplantılarında komplike olmamış göğüs yanması gösteren olgularda ampirik tedavinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Bu amaçla kullanılacak ilaçlar arasında PPİ'leri en etkili olanlardır. Bu ilaçların günde iki kez alınmasının veya gece yatmadan H_2RA ilavesinin tedaviye ciddi bir katkısının olduğu gösterilememiştir (her ne kadar ilaçların farmakodinamikleri onların günde iki defa alımını destekliyor olsa bile). Bununla beraber günlük tek doz PPİ'ne cevap vermeyen hastalarda iki doza çıkması önerilir.

İlaçların seçiminde yan etkiler ve etkilerinin başlama zamanı dikkate alınarak seçim yapılır. Bu ilaçların en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, diyare, konstipasyon ve karın ağrısıdır. Bazen bir ilaçtan diğerine geçmek, bazen de dozu azaltmak bu yan etkileri ortadan kaldırabilir. Hızlı etkili bir ilaç seçilmek isteniyorsa (ki bu durum "on demand" tedavi denilen ve gerektiğinde, ihtiyaç hissettiğinde ilaç kullanan hastaları kapsar) antasidler tercih edilmelidir. Tedavi etkinliğinin sürdürülmesi için de yanına H_2RA veya PPİ ilavesi yapılabilir.

4. GÖRH şüphe edilen bir hastanın değerlendirilmesinde tanısal testlerin rolü nedir ve öncelikle hangisinin (veya hangilerinin) yapılması gerekir? (Endoskopi-biyopsili/biyopsisiz-, özofagus manometrik inceleme, pH metre, impedans-pH metre)

a. GÖRH semptomlarına sahip olup da disfaji yakınması varsa biyopsili endoskopik değerlendirme yapılmalıdır. Biyopsiler şüpheli metaplazi, displazi alanlarından veya normal görünümlü alanlardan (eozinofilik özofajit) (3-5 adet biyopsi örneği) alınmalıdır.
b. GÖRH semptomlarına sahip, fakat ampirik olarak verilen günlük iki doz PPİ cevap vermeyen hastalar endoskopik olarak değerlendirilmelidir. Eğer metaplazi, displazi yahut kanser şüphesi varsa biyopsiler de alınmalıdır.
c. Manometrik inceleme, GÖRH semptomları gösteren ancak ampirik olarak verilen günlük iki doz PPİ cevap vermeyen ve de endoskopik incelemeleri normal bulunan hastalara yapılmalıdır. Manometrik inceleme alt özofagus sfinkterinin lokalizasyonunu (pH metre incelesi için kullanılmak üzere), özofagusun peristaltik fonksiyonlarını ve majör motor hastalıklarını belirlemeye yarar.
d. pH metre ve impedans pH metre, GÖRH semptomları gösteren ancak ampirik olarak verilen günlük iki doz PPİ cevap vermeyen, endoskopik ve de manometrik incelemeleri normal bulunan hastalara yapılmalıdır.

GÖRH semptomlarına sahip hastalarda tanısal testler;

a. Yanlış tanının ortaya çıkartılması,
b. Reflüye bağlı komplikasyonların belirlenmesi ve
c. Ampirik tedavi yetersizliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılır.

Günlük çift doz ampirik PPİ tedavisine rağmen sıkıntı verici semptomu olan hastalarda tanısal olarak hangi test(ler)i yapmalıdır? Tedavideki başarısızlık PPİ kullanımına reflü hastalarının cevapsızlığı olarak mı bakılmalı, yoksa hastada reflü dışı başka bir nedenin varlığı mı araştırılmalıdır? Bu durumda endoskopi yapılması gereken ilk tanısal yöntemdir. Barrett metaplazi, striktür veya diğer alternatif üst gastrointestinal tanılar endoskopi ile konulabilir. Endoskopi normal ve GÖRH söz konusu değilse ciddi tedavilere girişmeden önce (antireflü cerrahi gibi) fonksiyonel göğüs yanması ("functional heartburn"), atipik akalazya veya distal özofageal spazm gibi olasılıklar düşünülmelidir. Böylesi hastalarda ikinci sırada yapılması gereken test özofagusun manometrik incelemesidir. PPİ tedavisine cevapsız bu hastalarda üçüncü sırada impedans pH ölçümleri yapılmalıdır. Bu noktadan sonra semptomları devam eden hastalarda (biyopsi de dahil olmak üzere endoskopik inceleme normal, manometerisi normal ve özofagusa asid ölçümleri normal olan) hipersensitivite veya fonksiyonel sendromlar düşünülmelidir.

5. Göğüs Ağrısı Olup Da Reflü Hastalığı Şüphesi Olan Hastaların Tedavisi Nasıl Olmalıdır?

Bu hastalarda kardiyak bir neden ortadan kaldırıldıktan sonra günlük iki doz halinde PPİ tedavisi ampirik olarak verilmelidir.

İskemik kalp hastalığından ayırt edilemeyen göğüs ağrısında neden, reflü hastalığı olabilir. Morbidite ve mortalitesi her zaman için daha önemli olan iskemik kalp hastalığı mutlaka detaylı olarak araştırıldıktan sonra GÖRH ile ilgili yaklaşıma geçilmelidir. Unutulmamalıdır ki, bu hastalarda özofagusun motor hastalıkları da olabilir. Dolayısıyla 4 haftalık ampirik PPİ tedavisinden fayda görmeyen hastalarda özofagus manometrik inceleme, pH-metre veya impedans çalışmaları yapılmalıdır.

6. Özofagus dışı reflü semptomları (astım, larenjit, öksürük) gösteren hastalara en uygun başlangıç tedavisi ne olmalıdır?

Özofageal reflü belirtileri ile birlikte özofagus dışı reflü belirtileri gösteren hastalarda hem akut ve hem de idame tedavisi olarak günlük bir veya iki kez PPİ tedavisi verilir.

Kronik öksürük, larenjit ve astımın GÖRH ile birliktelik gösterebileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bununla beraber bu tablolar birden fazla etiyolojik ve etiyopatogenetik mekanizmalarla ortaya çıktıkları için GÖRH'nın rolü nonspesifiktir, nedensel bir ilişki (astımlı veya larenjitli bir hastada reflü olsa dahi) her zaman için tartışmalıdır. Yapılan tek randomize kontrollü çalışma, antisekretuvar tedavi verilen özofageal semptomla birlikte larenjit ve astımı olan GÖR hastalıklı hastalarda, tedavinin her iki durum üzerinde de (hem özofageal semptomlar ve hem de astım-larenjit) olumlu etkiler oluşturduğunun gösterilmesine aittir. Mevcut veriler aşağıdaki sonuçları telkin etmekte ve desteklemektedir;

a. Bu sendromlarla GÖRH arasında olası bir ilişki mevcuttur,
b. Birlikte özofagus ile ilgili semptom/belirti yoksa ekstraözofageal GÖR sendromları nadirdir,
c. Ekstraözofageal GÖR sendromları multifaktöryeldir,
d. Sadece ekstraözofageal sendromların varlığında reflü tedavisi yapılması önerilmez.

Özofagus dışı semptomların non-spesifikliği, GÖRH'nın etiyolojik tanısında kullanılan testlerin (pH-metre, larengoskopi ve endoskopi gibi) özgüllük ve duyarlılığının az olması nedeniyle ampirik PPİ tedavisi en makul ve pratik yaklaşımı oluşturmaktadır. En sık uygulanan yaklaşım 3-4 ay süreyle günde çift doz PPİ kullanımıdır. Aslında özofagus dışı reflü sendromlarında PPİ tedavisinin

dozu ve süresi ile ilgili yapılmış kontrollü çalışma mevcut değildir. Çift doz kullanımla ilgili öneriler astım ve larenjit üzerine yapılan kontrolsüz çalışmalara aittir.

Özetle, özofagus dışı reflü belirti şüphesi (öksürük, larenjit, astım gibi) olan olgularda GÖRH etiyolojik bir neden olabilir. Bununla beraber ayrıntılı incelemeler yapılmadan bu belirtilerin tek nedeninin GÖRH olduğunu kabul etmek ve ona göre tedaviyi planlamak uygun bir yaklaşım değildir. Bununla beraber hastalarda özofagusa ait belirtiler de varsa spesifik testler yapılmadan da 2 ay süreyle, günde çift doz PPİ tedavisi ampirik olarak uygulanabilir.

7. GÖRH ilerleyici bir hastalık mıdır? Yani özofajiti olmayan semptomatik hastalarda özofajit ve Barrett metaplazisi gelişir mi? Yoksa bunlar farklı hastalıklar mıdır? Eğer hastalık ilerlerse bu hangi oranda, hangi hastalarda olur? Endoskopik takip gerekir mi?

GÖRH'nın doğal seyrine ait farklı iki görüş vardır. İlki GÖRH'nın progressif bir hastalık olduğu, etkili bir takip ve tedavinin yapılmadığı hastalarda bugün eroziv olmayan hastalığın yarın eroziv hale dönüştüğü, bunun ise daha sonra Barrett özofagusuna aday olduğu düşünülmektedir. Diğerinde ise GÖRH'nin farklı fenotipik karakterler gösteren bir hastalık spektrumu olduğu, bunların da eroziv olmayan hastalık, eroziv özofajit ve Barrett özofagusu şeklinde ifade edilebileceği ileri sürülmektedir. Dolayısıyla da burada bir hastalığın diğerine dönüşmesi olağan dışı bir durumdur ve hastalık aynı durumda devam eder. Bazen GÖRH olguları eroziv olmayan bir özofajitten eroziv özofajite ilerleme gösterebilirse de (eldeki kısıtlı veriler ışığında) bu 20 yıllık periyot içerisinde oldukça yavaştır. Önemli bir nokta da, kronik GÖRH semptomu gösteren hastaların endoskopik olarak takip edilmelerinin kanser riskini azalttığı gösterilememiştir.

8. Tipik Özofageal Reflü Sendromlu Hastalarda (özofajitle birlikte veya onsuz) İdame Tedavi Endikasyonu Nedir? Antisekretuvar Tedavi Ne Zaman ve Nasıl Azaltılmalı veya Kesilmeli?

a. Özofajit olan hastalarda uzun süreli PPİ tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır. Uzun süreli tedavide doz, hastanın semptomlarının kontrol altına alındığı minimum dozla sürdürülmelidir.
b. Diğer yandan böylesi hastalarda (daha önce eroziv özofajiti saptanmış olan) PPİ tedavisinin günlük değil de daha seyrek olarak verilmesi önerilmemektedir.

Eroziv özofajiti olan hastalarda idame tedavisi verilmemesi sıklıkla nüksle sonlanır. Bazen PPİ dozunda azaltma yapılması dahi nükse neden olabilir. Hatta yapılan çalışmalarda idame tedavide PPİ yerine H_2RA verilmesinin 2 kat daha fazla nükse yol açtığı bulunmuştur. Eroziv olmayan hastalıkta günlük idame tedavisinin rolü açık değildir. Yapılan çalışmalarda özofajit olmayan ve başlangıç PPİ tedavisine cevap veren özofagusla ilgili semptomu olan GÖRH'na sahip hastalarda tedavinin PPİ, H_2RA veya plasebo ile sürdürülmesinin bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur.

Araştırılmamış GÖR hastaları veya özofageal semptomu olup da özofajiti olmayan GÖR hastaları ihtiyaç hissettikleri sürece ilaç kullanmaları ("on-demand regimen") tedavide etkili bulunmuştur. Özofajiti olan hastalarda ise bu tür yaklaşım sıklıkla nükse neden olduğu, dolayısıyla da bu grup hastalarda sürekli tedavinin daha uygun olacağı belirtilmektedir. İyileşmiş olan mukozanın bu iyilik halinin sürdürülmesi için PPİ tedavisinin sürekli verilmesi gerektiği, tedavinin kesilmesi durumunda ise semptomların yeniden başlayacağı ifade edilmektedir. Bununla beraber sürekli verilen antisekretuvar tedavinin GÖRH'nın doğal seyrini değiştirdiğine ait yeterli veri bulunmamaktadır. Keza aralıklarla ortaya çıkan özofageal erozyonların veya semptomların hastalığın gelecekte ciddi sonuçlar doğuracağına ait de veri bulunmamaktadır.

Özetle, kronik PPİ tedavisi reflülü olguların çoğunda semptomların kontrol altına alınması için gereklidir. Olguların çoğu PPİ dozunun azaltılarak sürdürülmesinin tolere ederken, çok az bir bölümünde spontan remisyon söz konusudur. Semptomların ve/veya eroziv hastalığın nüksü (tedavinin kesilmesi ile birlikte olan riskler açısından değerlendirildiğinde) Barrett özofagus gelişiminin nedeni olarak kabul edilmemektedir.

9. Özofagus dışı (öksürük, larenjit, astım) semptomu olan GÖRH'da idame tedavide ne yapılmalıdır? Antisekretuvar tedavi ne zaman ve nasıl azaltılmalı, nasıl ve ne zaman kesilmelidir?

a. Özofagusa ait belirtilerle birlikte, özofagus dışı (öksürük, larenjit, astım) belirtisi olan GÖRH'da, gerek akut ve gerekse idame tedavi olsun günde 1 veya 2 defa PPİ verilir.

b. Bununla beraber özofagusa ait belirtisi bulunmayan ve sadece özofagus dışı (öksürük, larenjit, astım) belirtisi olan GÖRH'da idame tedavi önerilmez.

Özofagus dışı reflü sendromuna sahip GÖRH non-spesifikliği nedeniyle hastaların çoğunda 8 haftalık ampirik PPİ tedavisine rağmen semptomlar devam eder. PPİ tedavisinin sürdürülme kararı birlikte varsa özofageal sendromlu GÖRH'nın şiddeti ve ona eşlik eden mukozal hasarın durumuna göre verilir. Eğer birlikte özofageal sendromlu GÖRH yoksa PPİ tedavisi kesilmeli, diğer tanısal ve/veya tedavi yaklaşımları değerlendirilmelidir. Günlük iki defa verilen idame ampirik PPİ tedavisinin astım, öksürük veya larenjiti düzelttiğine ait herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla da bu hastalarda idame tedavisi ancak birlikte özofageal sendroma ait GÖRH varsa yoksa da tamamen hekimin tercihine göre değişiklik arz eder.

10. Sürekli olarak asid inhibisyonu yapılmasının klinik sonuçları nelerdir? Potansiyel yan etkilerin ortaya çıkartılması amacıyla spesifik testler H.pylori taraması v.s) yapılmalımıdır?

PPİ kullanımı esnasında rutin olarak kalsiyum verilmesi, kemik yoğunluğu ölçümü, *H.pylori* taraması ve diğer rutin testler önerilmez.

PPİ'leri gastrik asid sekresyonunu belirgin olarak azaltırken, reaktif olarak gastrin sekresyonunu artırırlar. Sonuç olarak uzun süreli kullanımda sekonder hipergastrinemi, hipoklorhidri ve hatta aklorhidri riski artar. Diğer etkileri arasında potansiyel ilaç etkileşimleri sayılabilir. Ayrıca yeterli delil olmamakla beraber kalsiyum emilimini azaltmak suretiyle (kalça) kırıklara yol açtığı da ileri sürülmüştür. Bir diğer ileri sürülen ilişki de (PPİ kullanımı ile birlikte) *Clostridium difficile* koliti ve bakteriyel gastroenterit sıklığının artmasıdır.

11. GÖRH'na sahip hastaların uzun süreli tedavilerinde endoskopinin rolü nedir ve endoskopi yapıldığında mukozal biyopsi alınmalı mıdır?

GÖRH olan bir hastada disfaji semptomu varsa endoskopik değerlendirme sırasında biyopsi de alınmalıdır. Biyopsiler şüpheli metaplazi veya displazi alanları ile normal görünümlü mukozal alanlardan alınmalıdır (eozinofilik özofajiti de değerlendirmek için en az 5 biyopsi örneği alınmalıdır).

GÖRH değerlendirmek amacıyla yapılan rutin endoskopik işlemlerde özofagus kanser riskini azaltmak amacıyla biyopsi önerilmez.

Barrett özofagusu ve displazi taraması (50 yaş üstü hastalar veya 5-10 yıl üzerinde göğüste yanma yakınması olan hastalarda özofagus adenokarsinom mortalitesini azaltmak) amacıyla yapılan endoskopik değerlendirmelerde de biyopsi önerilmez (hekim isterse yapabilir, kural olarak herkese önerilmez).

Reflünün tanısında endoskopinin duyarlılığı oldukça düşüktür. GÖRH'da endoskopik değerlendirme esas itibariyle tedavi yetersizliğinde ve komplikasyonların (Barrett özofagusu, özofagus adenokarsinomu varlığının araştırılmasında yapılır.

12. Antireflü cerrahi tedavi endikasyonları nelerdir ve bu tedavinin etkisi nedir?

a. GÖRH olan bir hastada antireflü cerrahi ve PPİ tedavilerinin aynı etkiye sahip oldukları düşünülüyorsa, güvenilirliği daha fazla olduğu için başlangıç tedavisi olarak PPİ tedavisi seçilmelidir.
b. Hasta bu tedaviye cevaplı, fakat tedaviyi tolere edemiyorsa alternatif olarak antireflü cerrahi önerilebilir.

Ayrıca antireflü cerrahi;
c. PPİ tedavisine rağmen sıkıntı verici semptomları devam eden (regürjitasyon gibi) hastalara önerilebilir.
d. Özofagus dışı belirtisi olan GÖRH'da PPİ tedavisine rağmen semptomlar devam ediyorsa antireflü cerrahi düşünülebilir.

Her iki durumda da hastalara cerrahinin faydaları yanı sıra cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek yeni belirtilerle (özellikle yutma zorluğu, şişkinlik ve gaz çıkartamama gibi) ilgili bilgi verilmelidir.

Antireflü cerrahi,
a. Tıbbi tedaviyi tolere edebilen ve semptomları kontrol altında olan hastalara önerilmez.
b. Özofajitli reflülü hastalarda striktür, Barrett ve de adenokarsinom gelişimini engellemek amacıyla yapılmaz.

Göğüste yanma ve geğirtinin ortadan kaldırılmasında antireflü cerrahi PPİ tedavisine bir miktar üstünlük gösterir. Bununla beraber antireflü cerrahiden 5 yıl sonra hastaların %30 tıbbi tedaviye yeniden başlarlar. Gözlemsel verilere ışığında antireflü cerrahinin özofagus dışı belirtiler üzerine olan etkilerine bakıldığında (PPİ ile antirefü cerrahinin karşılaştırıldığı kontrollü çalışma yok); seçilmiş hastalarda antireflü cerrahi reflüye bağlı öksürük ve astım tedaviden fayda görürler.

Not: Bu yazı AGA klavuzundan yararlanılarak hazırlanmıştır….