

# Özofageal Intraluminal İmpedans;

## Yeni bir oyuncak mı, reflünün kitabı yeniden mi yazılacak?

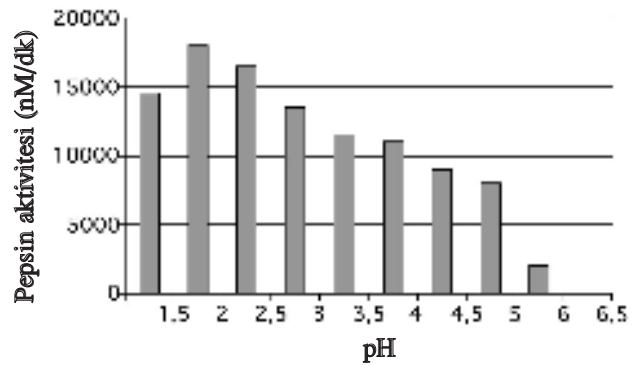
Berna BAYRAKÇI, Elen VALİTOVA, Serhat BOR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Namık Kemal Mentesh Gastroenteroloji Kliniği, Ege Reflü Çalışma Grubu, İzmir

**G**astroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) özofagus gastrik içeriğin reflüsüne bağlı semptom veya lezyonların varlığı olarak tanımlanır (1). Reflü olan materyal ise gastrik asit, pepsin, yiyecek, regürjite olan duodenal içeriği (safra, pankreatik sıvı) kapsar. Özofageal mukoza tek başına mide asidine dirençlidir. GÖRH olgularının %64 (GÖRHEN) ile %82'si noneroziv reflü hastalığına sahiptir ve bu hastaların %30-50'sinde 24 saat intraözofageal pH-metri normaldir (2). Bu kadar düşük duyarlılıktaki bir tekniğin altın standart olarak kabul edilmemesi gerekir.

Geleneksel olarak 24 saat intraözofageal pH-metride sınır değer pH<4 olarak kabul edilmiştir. Bunun nedeni pH'ın 4'ün üzerine çıkması durumunda pepsinogen pepsine dönüşümünün çok az olduğu varsayımıdır. Son zamanlarda pepsin aktivasyonunun pH 6.5'a kadar sürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca başta özofagopulmoner reflü olmak üzere değişik sorunların zayıf veya nonasit reflüleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Eğer hasta asit süpresif tedaviye cevap vermiyorsa asit reflünün devam ettiği, zayıf-non asit reflü olduğu veya semptomun reflüyle ilişkili olmadığı düşünülmelidir. Bu nedenle pH 4-7 arasının ölçümü önemlidir (3) (Şekil 1).

pH≥4 olan reflüyü göstermede sintigrafi kullanılmıştır. Ancak bu yöntemde radyasyona maruz kalınır ve kısa monitörizasyon süresi mevcuttur. Bu amaçla kullanılmış olan diğer bir teknikse Bilitec'tir. Bilitec duodenogastroözofageal reflü (DGÖR) içerisindeki bilirübini spektrofotometrik olarak gösterir. Bilirübin absorbanı  $\geq 0,14$  olan zaman yüzdesi belirtilir. Eş zamanlı intraluminal çok kanallı impedans-pH ve Bilitec takıldığında Bilitec non-asit reflünün sadece %10'unu göstermiştir. Üstelik sağlıklı kişilerde zayıf asit reflü sık, DGÖR ise nadirdir (4). Bu nedenle zayıf ve non-asit reflü ölçümünde yeni tekniklere gereksinim duyulmuştur.

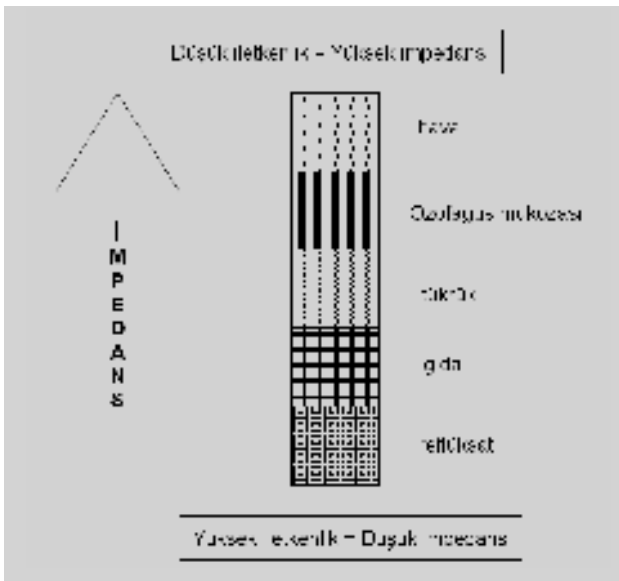


Şekil 1. Pepsin aktivitesi üzerine pH'ın etkisi.

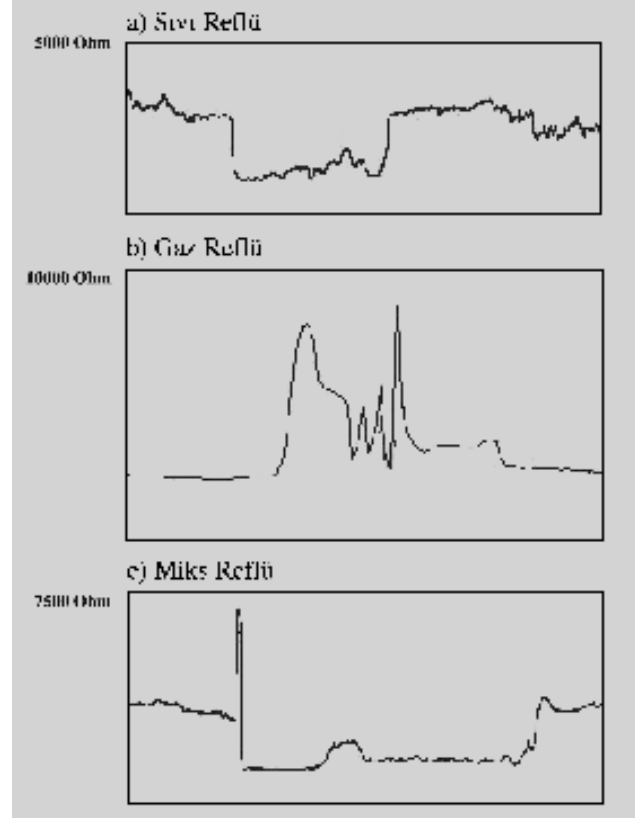
## İNTRALUMİNAL İMPEDANS

1991’de Almanya’da Helmholtz Enstitüsünde Silny tarafından geliştirilmiştir. 2 elektrot arasında elektrik akımına karşı dirençteki değişiklikleri temel olarak gastroözofageal reflüyü saptar. Radyasyon kullanmadan özofagusta bolus hareketini değerlendirme fırsatını vermiştir. Manometri veya pH-metri ile kombinasyonu daha fazla bilgi toplamayı sağlar. İmpedans alterne akım devresinde elektrik akımına karşı direncin ölçümüdür. İzolatör (kateter gövdesi) tarafından ayrılan 2 metal (çelik) ring alterne akım jeneratörüne bağlanır. Kapalı devrede 2 metal ring arasında elektrik şarjı çevredeki izolator alanda yol alır. İmpedans çevredeki ortama (luminal içerik, mukoza, duvar kalınlığı) ve yatay kesit alanına bağlıdır. Elektriksel impedans iletkenliğin zıttıdır. Çevrede hava varsa 2 ring arasında neredeyse hiç akım olmaz. Bu nedenle elektrotlar arasında impedans çok yüksek ölçülür (Şekil 2). Özofagusta bazal impedans 1500-2000 Ohm’dur. Mukozadaki değişikliğe bağlı olarak örneğin özofajit veya Barrett özofagusu olan hastalarda bazal impedans anormal olarak düşük olur. Yatay kesit alanına bağlı değişim ise bolus geçişinde lümenin açılıp impedansın düşmesi, lümen kapandığında ise artmasıyla örneklendirilebilir (5-7).

Bolus sıvı, gaz veya miks (gaz-sıvı) karakterde olabilir (Şekil 3) (5, 7).



Şekil 2. Farklı iletkenlikleri olan maddelerin impedans değişimi.



Şekil 3. Sıvı, hava ve miks reflü epizotunun impedans yöntemiyle değerlendirilmesi. [a] sıvı b) hava c) miks reflü] (Ege ÜTF, gastroenteroloji kliniği motilite laboratuvarı impedans verilerinden alınmıştır)

**a) Sıvı bolus:** Elektrik akımının sıvı bolus yoluyla artmasıyla impedans düşer. Bolus peristaltik dalgayla temizlendiğinde impedans artar. Kas kontraksiyonu esnasında azalan çap ile impedans bazal değerinin üzerine çıkar. Daha sonra bazal değerine düşer.

**b) Gaz bolus:** İmpedans hızla yükselir (tipik olarak 5000 Ohm?) ve hızla bazale döner.

**c) Miks bolus:** Gaz ve sıvı bolusun kombinasyonu gözükür.

## ÇOK KANALLI İNTRALUMİNAL İMPEDANS (ÇKİİ)

Tek kateterde birkaç ölçüm yerinin kullanılması özofagusta bolus hareketinin yönünü görmeyi sağlar. Proksimalden distale impedans değişikliğinin ilerlemesi yutkunma esnasında gözlenir. Distalden proksimale impedans değişikliğinin ilerlemesi ise reflüyü gösterir. Böylece reflü olan materyalin özofagustaki yükselme düzeyi saptanabilmektedir (7).

## KOMBİNE İNTRALUMİNAL ÇOK KANALLI İMPEDANS + PH MONİTORİZASYONU

Bu yöntem özofageal materyalin niteliğini, hareketini belirleyebilmenin yanında ayrıca pH sensörleri sayesinde reflünün asid, zayıf asit veya nonasid yapıda olduğunu saptar (Şekil 4) (8). Reflü ataklarının asiditesiyle ilgili sınıflandırmada bir terim karmaşası söz konusudur. Yayınlarda hangi sınıflandırmanın kullanıldığına dikkat etmek gereklidir. Bu sınıflandırmalar aşağıda verilmiştir.

### Geleneksel Sınıflandırma:

**a) Asit reflü epizotu:** Reflü sırasında pH 4'ün altına düşer.

**b) Non-asit reflü epizotu:** Reflü sırasında pH 4'ün üzerinde kalır ve 1 üniteden fazla düşmez.

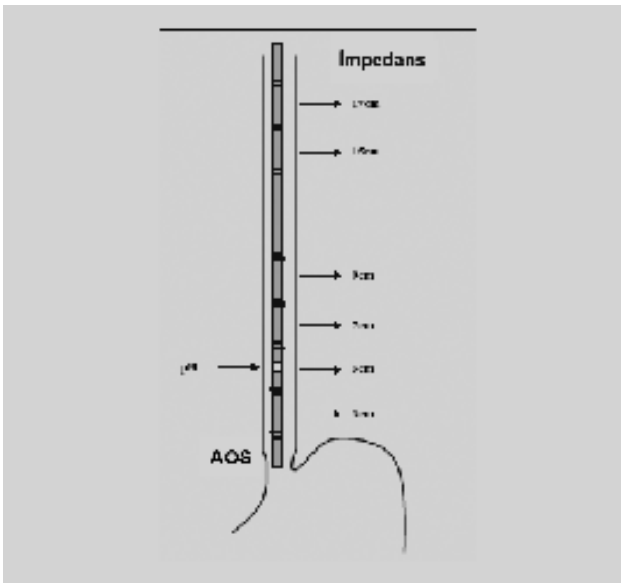
**c) Minör asit reflü epizotu:** Reflü sırasında pH 4'ün üzerinde kalır ve 1 üniteden fazla düşer.

**d) Asit re-reflü epizotu:** pH 4'ün altındayken daha da düşer. Özellikle hiatal hernili hastalarda önemlidir (5).

### 2002 konsensusuna göre sınıflandırma:

**a) Asit reflü epizotu:** Reflü esnasında pH 4'ün altına düşer.

**b) Süperimpoze reflü epizotu:** Asit re-reflü epizotu.



Şekil 4. Kombine İmpedans-pH Kateteri.

**c) Zayıf asit reflü epizotu:** Reflü esnasında pH 4 ve üzerinde, 7'nin altındadır.

**d) Non-asit reflü epizotu:** Reflü esnasında pH 7 ve üzerindedir (9).

### 2004 Konsensusuna göre sınıflandırma (Şekil 5):

**a) Asit reflü epizotu:** Reflü esnasında pH 4'ün altına düşer veya sürekli pH 4'ün altında kalır. Süperimpoze reflü bu grubun bir subgrubudur.

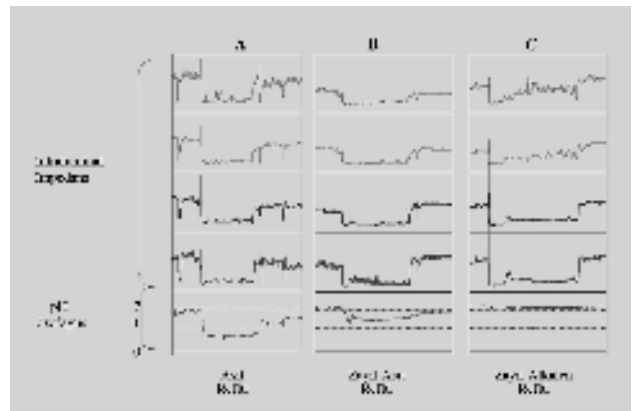
**b) Zayıf asit reflü epizotu:** Reflü esnasında PH 4 ile 7 arasındadır ve PH'da en az 1 ünite düşme olur.

**c) Zayıf alkalen reflü:** Reflü esnasında pH 7 ve üzerindedir (6).

Not: 2004 konsensusunda non-asit reflü, reflü epizotu esnasında pH değişikliği olmaması veya 1Ü'den az değişiklik olması olarak tanımlanmıştır. Bazı yayınlarda ise pH 4 ve üzerindeki tüm değerler non-asit reflü olarak tanımlanmıştır (10). Fakat bu tanımlama en başta temel bilimsel yaklaşıma aykırıdır. Çünkü 'non-asit' kavramı pH=7 ile başlar.

### Reflüyü saptamada ÇKİİ güvenilirliği

Shay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 19 GÖR hastası ve 10 sağlıklı gönüllüye yemek öncesi ve sonrası 2 saat eşzamanlı manometri, pH ve ÇKİİ ölçümü uygulanmış ve tüm hastalarda 973 reflü ataklığı saptanmıştır. Reflü ataklarının %96'sını ÇKİİ,



Şekil 5. A) Asit reflü epizodu: Reflü esnasında pH 4'ün altına düşer veya sürekli pH 4'ün altında kalır. Süperimpoze reflü bu grubun bir subgrubudur. B) Zayıf asit reflü epizodu: Reflü esnasında PH 4 ile 7 arasındadır ve PH'da en az 1 Ü düşme olur. C) Zayıf alkalen reflü: Reflü esnasında pH 7 ve üzerindedir. (Ege ÜTF, gastroenteroloji kliniği motilite laboratuvarı impedans verilerinden alınmıştır)

%28'ini pH-metri göstermiştir (11). Araştırmacılar reflüyü göstermede en iyi yöntemin ÇKİİ olduğunu ve ÇKİİ ile eş zamanlı pH ölçümü yapılmasının reflüyü ve karakterizasyonunu saptamada daha yararlı olduğunu belirtmektedir.

## SAĞLIKLI KİŞİLERDE ÇKİİ

Kombine impedans ve pHmetri ile öncelikle fizyolojik reflüler anlaşılmasına çalışılmış ve sağlıklı kişilerde çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca patolojik değerleri tanımlayabilmek için öncelikle normal değerler bilinmelidir. Shay ve ark.nın yaptığı bir çalışmada sağlıklı kişilerde zayıf asit reflü daha çok postprandial dönemde görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada asit reflüler değerlendirildiğinde impedanstaki bolus bittiğinde asidik pH'nın bir süre daha devam ettiği görülmüştür (volüm klirensi:10sn; asit klirensi: 23sn). Bu asit klirensinde mukozal asit nötralizasyonunun da gerektiğini göstermiştir (9). Zentilin ve ark. ilk çalışmaya benzer olarak postprandial ilk saatte reflülerin %68'ini zayıf asit, %32'sini asit karakterde bulmuştur (12). Sağlıklı kişilerde Amerika, Belçika, Fransa ve İtalya'da yapılan çalışmaların sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir (13). Bu farklılıklar toplumlar arasındaki genetik farklılıklardan veya yeme alışkanlıklarından kaynaklanabilir. Sadece Zentilin tarafından İtalya'da yapılan çalışmada hastaların diyeti standardize edilmiştir (2300 kcal, %32 yağ, %16 protein, %52 karbonhidrat). Dikkate değer başka bir konu özellikle gaz reflülerin tanımlanmasındaki karmaşadır. ÇKİİ'da sıvı reflü retrograt olarak en az 2 distal ölçüm segmentinde %50 düşüş olarak tanımlanır. Shay ve Zentilin tarafından yapılan çalışmada gaz reflü bir segmentte impedansın >7000 Ohms ol-

masıyla birlikte birbirini takip eden 2 bölgede impedansta eş zamanlı >3000 Ohms artış olması olarak tanımlanmıştır. Zerbib tarafından yapılan çalışmada ise gaz reflü en az 2 segmentte impedansta eş zamanlı >5000 Ohms artış olarak tanımlanmıştır. Öncelikle gaz reflünün standart tanımlanmasının yapılması gerekmektedir ve bu miks reflü tanımını da etkileyecektir. Ayrıca gaz reflülerin önemi tam olarak anlaşılammıştır. Bu nedenlerle son çalışmalarda gaz reflüleri sıvı içerikli reflülerden ayrı olarak değerlendirme eğilimi vardır.

## GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI OLANLARDA ÇKİİ

Kombine impedans-pH metri ile sağlıklı kişiler incelendikten sonra GÖR semptomu olan ve olmayan kişiler arasındaki farkın ne olduğu anlaşılmasına çalışılmıştır. Sifrim ve ark. 28 sağlıklı gönüllüye ve 30 GÖR hastasına ÇKİİ-pH uygulamış ve hastalarla kontroller arasında total reflü epizot sayısını benzer (46 vs 40) bulmuştur. GÖR hastalarında asit reflü belirgin daha yüksek sayıda (22 vs 13) ve daha uzun süreli olarak saptanmıştır (45 vs 24 sn). Non-asit reflünün asidik reflüye göre daha fazla sıvı karakterde olduğu bulunmuştur. Asidik reflü non-asit reflüye göre proksimal segmentlere daha fazla yükselmiştir. Hastalarda minör asit reflü ve non-asit reflü kontrollerde göre daha fazla proksimal segmentlere çıkmıştır. Yaş, özofajitin şiddeti, hiatal herni ve ekstraözofageal semptomların varlığı asit-non-asit reflü dağılımını etkilememiştir (14). Sifrim ve ark. yaptığı başka bir çalışmada asit reflü gibi zayıf asit reflünün de geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (15).

Bredenoord ve ark. 32 GÖR hastasına 24sa ÇKİİ-pH uygulamıştır. 1807 reflü epizotu ve 301 semptom kaydedilmiştir. Bu semptomların 203'ü reflü epizotuyla ilişkili bulunmuştur. Semptomatik reflü epizotları daha büyük pH düşüşü, daha düşük pH, daha fazla proksimale yükselme, daha uzun volüm ve asit klirens zamanı, daha yüksek özofageal kümülatif asit ile temas zamanıyla ilişkili bulunmuştur. Semptomatik reflü epizotlarının %14.8'i zayıf asit karakterde saptanmıştır. Regurjitasyon ve pirozisle ilişkili reflü

**Tablo 1.** 24 saat impedans-pH monitörizasyonunun yayınlanan normal değerleri

	N	Asid (pH<4)	Zayıf asidik (pH 4-7)	Zayıf alkalen (pH>7)	Total
Shay	60	18 (59)	9 (26)	0 (1)	30 (73)
Zerbib	72	22 (50)	11 (33)	3 (15)	44 (75)
Zentilin	25	18 (51)	14 (38)	4 (18)	16 (48)

Numaralar median değerleri, parantez içindeki rakamlar %95 güvenlik aralığını göstermektedir.

atakları karşılaştırıldığında regürjitasyonla ilişkili reflü ataklarının daha proksimale ulaştığı görülmüştür, diğer veriler benzer bulunmuştur (16).

Bredenoord ve ark. yaptığı başka bir çalışmada semptom ilişki olasılığının (SAP) sadece pH ölçümü ile değerlendirildiğinde %67 iken ÇKİİ-pH ile değerlendirildiğinde %77'ye olduğu görülmüştür (17). Bu hastaların semptomlarından sadece asit reflülerin sorumlu olmadığını, zayıf asit reflülerin de semptomlara yol açabileceğini göstermiştir.

## ZAYIF ASİT REFLÜYÜ ETKİLEYEN UNSURLAR

Zayıf asit reflü gıda ile asit tamponlanmasına bağlı olarak postprandial dönemde daha sık oluşmaktadır. Emerenziani ve ark. yemek yerken %65 asit, %29 zayıf asit, %5 zayıf alkalin reflü epizotu kaydederken postprandial %51 asit, %41 zayıf asit, %7 zayıf alkalin reflü epizotu kaydetmişlerdir (18). Wildi ve ark. 20 sağlıklı gönüllüye standart yemekleri 2 ayrı günde 5 ve 30 dk'da yedirmişler ve 2 sa ÇKİİ-pH ölçümü yapmışlardır. Yemek 5 dk'da yendiğinde median 14, 30 dk'da yendiğinde 10 reflü atağı saptanmıştır. Hızlı yemek yemek postprandial ilk saatte reflü epizotu sayısını ve asıl olarak non-asit reflüleri artırmıştır (19). Kliniğimizde GÖR hastalarında ÇKİİ-pH kullanılarak yapılan çalışmada postprandial 3 saatte asit reflü atağı sayısı hızlı yiyen grupta yavaş yiyen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.04). Bu fark özellikle patolojik asit reflüsü olan hastalardan kaynaklanmaktaydı. Zayıf asit reflülerde ise yeme hızıyla değişen anlamlı bir fark elde edilmedi.

## GÖRH TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ÇKİİ

### Proton Pompa İnhibitörleri

Tamhankar ve ark. 6 sağlıklı gönüllüye başlangıçta ve omeprazol 20 mg 2x1 ile 7 gün tedavi sonrasında 24 sa ÇKİİ-pH ölçümü yapmışlardır. Tedavi öncesi ve sonrası reflünün ortalama epizot sayısı (18→16), süresi (4.7→3.6 dk) benzer bulunmuştur. Tedavi sonrasında asit reflü epizotu azalırken (%63→%2)

non-asit reflü epizotu artmış (%15→%76), minör asit reflü değişmemiştir (%22→%22). PPI tedavisi ile pH>4 olan reflü atakları artmıştır (%37→%98) (20). Bu çalışma PPI tedavisinin reflü sayısını değiştirmediyi fakat reflü olan materyalin içeriğini asitten zayıf asit veya non-asite kaydırıldığını göstermiştir. Bu sonuç PPI tedavisinin piroziste regürjitasyona göre daha başarılı olmasını da açıklamaktadır.

Başka bir çalışmada Vela ve ark. tarafından pirozisi olan 12 hastaya reflüjenik yemekten sonra 2 saat ÇKİİ-pH ölçümü yapılmıştır. Hastaya omeprazol 20 mg 2x1 ile 7 gün tedavi verildikten sonra ölçüm tekrarlanmıştır. PPI tedavisi önce ve sonrasında toplam reflü epizot sayısında değişiklik olmamıştır (217→261). %45 asidik, %55 nonasidik olan reflü beklenene üzere %3 asidik, %97 nonasidik reflüye dönüşmüştür. Pirozisteki azalma hem asit hem de non-asit reflü sırasında regürjitasyon artışıyla dengelenmiştir (%20→67; %26→88). Total semptom sayısı PPI alımı ile ilişkisiz bulunmuştur. Hastalarda yalnız asit reflü baz alındığında semptom indeksi (SI) negatif iken, buna non-asit reflüler de eklendiğinde pozitif olmuştur. Non-asit reflüyle ilişkili en sık semptomlar ise regürjitasyon ve öksürük olarak kaydedilmiştir (21).

Başka bir çalışmada çift doz PPI alırken şikayetleri devam eden 168 hastaya ÇKİİ-pH uygulanmıştır ve 18 (%11) hastada anormal distal özofagus asit maruziyeti saptanmıştır. 967 asit, 4138 zayıf asit, 466 zayıf alkalin reflü atağı kaydedilmiştir. 168 hastanın 144'ünde semptom oluşmuş ve bunların 69'unda (%48) semptom indeksi (SI) pozitif olarak saptanmıştır. SI pozitifliği 16 hastada asit, 53 hastada non-asit reflüyle ilişkilendirilmiştir (22). Bu sonuçlar PPI tedavisi alırken semptomları devam eden hastalarda asit reflüden daha çok non-asit reflünün semptomlara yol açtığını göstermektedir.

ÇKİİ değişik durumlarda çalışma amaçlı kullanılmıştır.

### Aljinik Asit

Zentilin ve ark. tarafından 10 GÖR hastasına reflüjenik yemek sonrasında 1 saat bazal ve 1 saat 10 ml al-

jinat tedavisinden sonra ÇKİİ-pH ölçümü uygulanmıştır. İlk saatteki 112 reflü atağı (84 asit, 28 non-asit), aljinattan sonra 85 reflü atağına (26 asit, 59 non-asit) düşmüştür. Aljinatın non-asit reflü üzerine etkisi gösterilememiştir. Aljinat asit reflü sayısını, ph<4 olduğu zamanın yüzdesini, reflünün proksimale yükselmesini azaltmıştır (23). Bu da aljinatın astım, öksürük gibi atipik semptomların tedavisinde faydalı olabileceğini göstermiştir. Şu anda kliniğimizde de aljinatın GÖRH üzerine etkisi araştırılmaktadır. Bu çalışmanın ön sonuçları özellikle hiatal hernisi bulunan olgularda aljinik asitin zayıf asit ve asit reflü ataklarını belirgin azalttığını ortaya koymuştur. Aynı etki hiatal herni bulunmayan GÖRH olgularında da (daha az anlamlı olsa da) gözlenmektedir.

### **Baklofen**

GABA B agonisti baklofen geçici özofagus alt sfinkter relaksasyonunu azaltır. Vela ve ark. tarafından 9 sağlıklı gönüllü ve 9 pirozisi olan hastaya reflüjenik yemek sonrası plasebo ve baklofen 40mg tedavisi vererek 2 saat ÇKİİ-pH ölçümü yapılmıştır. Baklofenin postprandial asit (70→15) ve pH?4 olan epizot sayısını (20→5) ve bunlarla ilişkili semptomları belirgin azalttığı gösterilmiştir (24).

### **Nissen Fundoplikasyonu**

Preoperatif değerlendirmede sık karşılaşılan sorunlardan birisi tipik semptomları ve PPI yanıtı olmasına karşın üst gastrointestinal endoskopisi ve 24 sa intraözofageal pH-metrisi normal bulunan olgulardır. PPI yanıtı olmadığı hastalardaki semptomların asit değil zayıf asit veya non-asit reflülerle ilişkili olmasından kaynaklanabilir ve bu hastalar cerrahi veya endoskopik tedavi yöntemlerinden fayda görebilirler. Bu olgularda impedansın operasyon endikasyonlarına katkıda bulunup bulunmayacağı ilginç bir gözlem olacaktır. Ayrıca postoperatif sorunları devam eden olguların da daha detaylı değerlendirilmesi sağlanabilecektir.

Mainie ve ark. PPI'a dirençli semptomları olup ÇKİİ-pH ölçümünde asit veya non-asit reflü görülen ve nissen fundoplikasyonu uygulanan 19 hastayı değerlendirmiştir. Cerrahiden önce 18 hastada SI pozitif

saptanmış ve hastalar operasyon sonrası ortalama 14 ay takip edilmiştir. SI pozitif olan 17 hastanın 16'sı takipte asemptomatik olmuş veya belirgin düzelmiştir. Bir hasta takipten çıkmış ve SI negatif olan hastanın semptomları 9 ay sonra tekrarlamıştır (25).

Ayrıca bir başka çalışmada laparoskopik fundoplikasyonun GÖR üzerine etkisini incelemek amacıyla 36 fundoplikasyonlu hasta ile 72 sağlıklı gönüllünün ÇKİİ-pH verileri karşılaştırılmıştır. Opere olan hastalarda median GÖR sayısı, özofageal asit maruziyeti, proksimale ulaşan reflü sayısı sağlıklı gönüllülere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Asit reflü epizotları asıl olarak sağlıklı kişilerde görülürken, cerrahiden sonra görülen reflü ataklarının hemen hepsi non-asit karakterde saptanmıştır (26). Operasyonun sadece bariyer etkisi olması, asit salınımına etkisinin bulunmaması nedeniyle bu sonucu açıklamak zordur.

Bredenoord ve ark. tarafından 2007'de yapılan çalışmada 14 GÖR hastasına operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonra ÇKİİ-pH uygulanmıştır. Operasyon sonrası asit reflü sayısı ortalama 47'den 1,8'e (-%96), zayıf asit reflü sayısı 25'ten 2,3'e (-%92) düşmüştür. Gaz reflüleri 24,2'den 11,3'e (-%53) gerilemiştir. Gaz reflülerdeki azalma sınırlara göre daha az olmuştur (27).

## **EKSTRAÖZOFAGEAL REFLÜ SORUNLARINDA KULLANIMI**

### **Faringolaringeal Reflü**

Faringolaringeal reflü (FLR) gerek tanı, gerekse tedavide GÖRH'nin en zor komponentlerinden birisidir. Tanıda hastanın yakınmaları ve Kulak Burun Boğaz uzmanının gözü gibi nonspesifik bulgular kullanılmaktadır. 24 saat intraluminal pH-metrinin takılma yeri ve normal değerleri üzerinde fikir birliği yoktur ve çoğu çalışmada katkısının olmadığı gözlenmiştir. Aynı sorunlar tedavide de sürmektedir. PPI çalışmalarının neredeyse tamamı plasebo ile eşit sonuç vermiştir. Bu nedenle tanı ve tedavide impedansın önemli katkılar sağlaması beklenebilir.

Kawamura ve ark. tarafından 10 sağlıklı gönüllü, 11

GÖR hastası ve 10 FLR (larenjit) hastası 24 saat faringoözofageal ÇKİİ-pH (2 kateter, 1 kateter distal özofagusta, 1 kateter farinkste) ile geleneksel sınıflandırmaya göre değerlendirilmiştir. Distal özofagusta total reflü sayısı 3 grupta da aynı bulunmuştur. FLR hastalarında proksimal özofagusta total ve asidik reflü sayısı kontrol grubundan belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Tüm olgularda farinksteki reflü sayısı proksimal özofagustakinden anlamlı olarak düşüktür. Farinkste toplam 566 reflü atağı gözlenmiştir ve bunların 563'ü gaz karakterindedir. Dörtüüzaltmışında faringeal pH'da değişiklik olmamış, 101'inde minör asit reflü saptanmıştır (28). Bu çalışma farinkse ulaşan reflülerin neredeyse tamamının gaz içeriğinde olduğunu göstermiştir. Bu gaz reflüleri ya non-asit ya da zayıf asit karakterindedir. Farinkste asit reflü görülmemiştir. Bu sonuç FLR'de PPI tedavisinin başarısızlığını açıklayabilmektedir.

### Özofagopulmoner Reflü

Özofagopulmoner reflü kronik öksürük ve astıma katkı gibi iki farklı GÖRH komponentini barındırır. Faringolaringeal reflüyle benzer sorunlar burada da söz konusudur. Sorunlar en başta öksürüğün tanımında ve saptanmasında başlamaktadır. Bu amaçla değişik "öksürük saptayıcı" cihazlar geliştirilerek öksürük-reflü ilişkisi araştırılmaktadır.

Sifrim ve ark. tarafından 22 kronik öksürüklü hastaya 24 saat ÇKİİ-pH uygulanmış ve toplam 966 reflü atağı kaydedilmiştir (575 asit, 328 zayıf asit, 63 zayıf alkalin reflü epizodu). Her hastada ortalama 24 (5-29) öksürük atağı gelişmiştir. Öksürüğün %30,6'sı reflüyle ilişkili, %69,4'ü reflüyle ilişkisiz olarak saptanmıştır. Reflüyle ilişkili öksürüğün %49'unu reflünün indüklediği öksürük (%65 asit, %29 zayıf asit, %6 zayıf alkalin reflü) oluşturmuştur. 10 hastada (%45) reflü ve öksürük arasında semptom ilişki olasılığı pozitif saptanmıştır. Öksürük 5 hastada asit, 3 hastada zayıf asit, 2 hastada hem asit hem de zayıf asit reflüyle ilişkili bulunmuştur (29).

Tutuian çift doz PPI ve/veya H2RA alan ve öksürüğü devam eden 50 hastaya 24 sa ÇKİİ-pH uygulanmıştır. 49 hastada yani olguların neredeyse tümünde

pHmetrik inceleme normal bulunmuştur. Median 8 (3-21) öksürük atağı görülmüştür. 13 (%26) hastada öksürük ve tümü non-asit olan reflü atakları arasındaki SI pozitif bulunmuştur. SI pozitifliği erkek cinsiyet, genç yaş ve daha az öksürük atağıyla ilişkilendirilmiştir. SI pozitif olan 6 hastaya nissen fundoplikasyonu uygulanmış ve bu hastaların hepsi izlemde asemptomatik kalmıştır (30).

Pulmoner semptomlar mikroaspirasyon ve özofago-trakeobronşial refleksiyle oluşabilir. Bu nedenle zayıf asit veya non-asit reflüyle pulmoner semptomların oluşabileceği düşünülmektedir. Asit süpresif tedavi yalnızca gastroözofageal reflüksatın kimyasal kompozisyonunu değiştirmektedir ve bariyer etkisi yoktur. Bu bilgiler özofagopulmoner reflüsü olan hastalarda kombine ÇKİİ-pH uygulamanın tanı ve tedaviyi yönlendirmede önemini ortaya koymaktadır.

### ÇKİİ-PH TESTİNİN KLİNİK ENDİKASYONLARI

ÇKİİ-pH yeni bir yöntemdir ve hala bu yöntemle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte Tutuian tarafından aşağıdaki endikasyonlarda uygulanması önerilmektedir (31).

- Asit süpresif tedaviye rağmen persistan semptomları olan hastalar
- Reflü semptomları ve aklorhidrisi olan (örn. atrofik gastrit) hastalar
- Asıl olarak postprandial semptomları olan hastalar
- Reflü semptomları ve sık gıda alımı olan hastalar (örn. İnfant) .

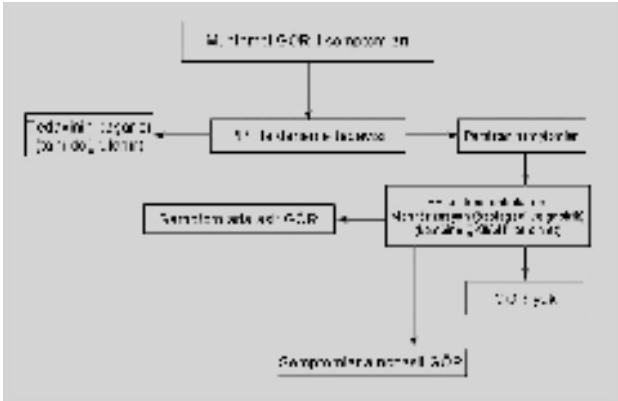
Bunlara ek olarak kliniğimizde uyguladığımız ve reflü çalışma grubunun onayladığı diğer endikasyonlar şunlardır:

- Tipik GÖRH semptomları bulunan ve PPI tedavisine iyi yanıt veren, endoskopik veya cerrahi tedavi yapılması düşünülen fakat 24 saat pH-metrisi normal olan hastalar
- Ekstraözofageal semptomları ön planda olan hastalardır.

## REFLÜDE TANISAL ALGORİTM

Olası GÖRH semptomları olan hastalara öncelikle PPI deneme tedavisi verilmesi önerilmektedir. Tedavi başarılı olursa tanı doğrulanır. Eğer deneme tedavisine rağmen semptomlar devam ediyorsa PPI alırken ambulatuvar monitörizasyon (özofageal ve gastrik) yapılması planlanır ve bu işlem için kombine ÇKİİ-pH kullanılması tercih edilir. Bu testin sonucunda asit reflünün devam ettiği, zayıf-non-asit reflü olduğu veya reflü atağı olmadığı görülebilir. Asit reflü devam ediyorsa medikal tedavinin dozu artırılabilir veya endoskopik-cerrahi girişimler planlanır. Zayıf-non asit reflüde de endoskopik-cerrahi girişimler düşünülmelidir. Reflü atağı saptanmayan hastalarda GÖRH tanısı dışlanmış olur (5, 7, 31) (Şekil 6).

Literatürde algoritm bu şekilde belirtilse de kullanılan ÇKİİ-pH kateterlerinde distalde tek pH ölçüm



Şekil 6. Reflüde tanisal algoritm

yeri mevcuttur. Bu nedenle ÇKİİ-pH yöntemi ile hem özofageal hem de gastrik ölçüm yapılamaz. Eğer özofageal ve gastrik ölçüm aynı anda yapılmak isteniyorsa pH kateterlerini tercih etmek gerekecektir. Bu durumda zayıf-non-asit reflü gösterilemezken ilaç direnci gösterilebilir.

## HANGİ MERKEZLER TARAFINDAN KULLANILMALIDIR?

Ülkemizde 2008 yılı başları dikkate alınırca 8 merkezde (üçü Çocuk Sağlığı veya Çocuk Cerrahisi) 9 impedans cihazı vardır. GÖRH ile ilgili bilimsel araştırma yapan merkezlerde bulunması şarttır. Reflü cerrahisi endikasyonlarını “bilimsel olarak” ortaya koyan cerrahi merkezlerin bulunduğu Gastroenteroloji Kliniklerine özellikle önerilebilir. Pediatrik GÖRH olgularında önem taşır. Hatırlanması gereken mevcut bilgisayar analizlerinin yetersiz kaldığı ve el ile analizin ŞART olduğudur. Otomatik analizlere hiçbir anlamda güvenilemez. Bu analizler yeni başlayanlarda 2 saati bulmaktadır. Bu nedenle konuyu iyi bilen ve zaman ayırabilecek kişilerin uygulaması hataları engelleyebilir.

Başlıktaki sorulara dönersek her ikisine de “hayır” demek olası. GÖRH tanı araçları yönünden ciddi sorunlar bulunan bir klinik antite olduğundan bu teknolojinin önemli katkılar sağlayacağı açıktır. Fakat veriler reflüde yepyeni ufukların açıldığını söyleyecek kadar iddialı da değildir.

## KAYNAKLAR

1. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1982; 51: 24-9.
2. Mantynen T, Farkkilla M, et al. The impact of upper GI endoscopy referral volume on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease and its complications: A 1 year cross-sectional study in a referral area with 260. 000 inhabitants. Am J Gastroenterol 2002; 10: 2524-9.
3. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, et al. Activity/stability of human pepsin: Implications for reflux attributed laryngeal disease. Laryngoscope 2007; 117: 1036-9.
4. Tack J, Bisschops R, Koek G, et al. Dietary restrictions during ambulatory monitoring of duodenogastroesophageal reflux. Dig Dis Sci 2003; 48: 1213-20.
5. Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non-acid gastroesophageal reflux: Documenting its relationship to symptoms using multi-channel intraluminal impedance. Transactions of the American Clinical and Climatological Association 2005; 116: 321-4.
6. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas P.J. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. Gut 2004; 53: 1024-31.
7. Tutuian R, Castell DO. Clinical application of impedance-manometry for motility testing and impedance-pH for reflux monitoring. Business Briefing: US Gastroenterology Review 2005.
8. 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.



9. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. 24-h ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1037-43.
10. Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux: differences, prevalence and clinical relevance. *Eur J of Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 823-30.
11. Shay S, Richter J. Direct comparison of impedance, manometry, and pH probe detecting reflux before and after a meal. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1584-90.
12. Zentilin P, Itratano E, Dulbecco P. Normal values of 24-h ambulatory intraluminal impedance combined with pH-metry in subjects eating a Mediterranean diet. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 226-32.
13. Zerbib F, Des Varannes SB, Roman S. 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; 15: 22: 1011-21.
14. Sifrim D, Holloway R, Silny J. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-98.
15. Sifrim D, Holloway R, Silny J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 647-55.
16. Bredenoord A J, Weusten BL, Curvers W. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006; 55: 313-8.
17. Bredenoord A J, Weusten B L, Timmer R. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 453-9.
18. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K. Gastric fullness, physical activity, and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1251-6.
19. Wildi SM, Tutuian R, Castell DO. The influence of rapid food intake on postprandial reflux: studies in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1645-51.
20. Tamhankar AP, Peters JH, Portale G., Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: new insights using multichannel intraluminal impedance technology. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 888-96.
21. Vela MF, Comacho-Lobato L, Srinivasan R. Simultaneous intragastric impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: 1599-606.
22. Mainie I, Tutuian R, Shay S. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-402.
23. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E. 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.
24. Vela MF, Tutuian R, Katz PO. 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.
25. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A. 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.
26. Roman S, Poncet G, Serraj I, et al. Characterization of reflux events after fundoplication using combined impedance-pH recording. *Br J Surg* 2007; 94: 48-52.
27. Bredenoord AJ, Draaisma WA, Weusten BC, et al. Mechanism of acid, weakly acid and gas reflux after antireflux surgery. *Gut* 2007 Sep 25.
28. Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, et al. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1000-10.
29. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54: 449-54.
30. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, et al. Nonacid reflux with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006; 130: 386-91.
31. Tutuian R, Castell D. O. Diagnosis of GERD: Multichannel intraluminal impedance. *Practical Gastroenterology* March 2005.