

Gastroözofageal Hastalığı ve Asit Cebi Kavramı

Murat KIYICI

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa

A sit cebi “The acid pocket” ilk kez 2001 yılında gösterilmiştir. Sağlıklı bir erişkinde yağlı ve geniş hacimli bir öğün sonrasında midenin proksimalinde biriken ileri derecede asidik ve tamponlanmamış mide sıvısı “asit cebi” olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1). Fletcher ve ark. Gastroenteroloji’deki makalelerinde bazen özofagusun mideden daha asidik olabildiği gözlemine dayanarak planladıkları bir çalışmayı yayınlamışlardır (1). Bu çalışmada dispeptik hastaların midelerine yerleştirilen bir pH kateterinin yavaşça çekildiğinde midede pH 4-5 ölçülürken, özofagal sfinkterinin hemen altında 2’ye düştüğü ve sonra özofagusta 6-7’ye yükseldiğini gösterdiler. Özofagus sfinkterinin altındaki bu alan özofagus ve midenin diğer kesimlerinden daha asidik olup mide lümenindeki gıdaların üzerinde yüzen asit dolu bir ceptir. Daha sonraki çalışmalarda sintigrafi veya magnetik rezonans (MR) görüntüleme eşliğinde kateterle veya Bravo

kapsülü ile yapılan uzun süreli pH-metri kayıtlarında bu bulgular teyit edilmiştir. Asit cebinin kalınlığı yaklaşık 2-3 cm’dir. Eğer alt özofageal sfinkter kapalı ise buradaki ince asit tabakasına ‘asit filmi’ de denmektedir. Ghosh ve ark. kapalı olan alt özofagus sfinkterinde yer alan bu asit filminin reflü ataklarını kolaylaştırmadaki rolü üzerine bir matematiksel model ortaya koymuşlardır (2). Bu modele göre reflü atağının başlaması kapalı özofageal sfinkterdeki asit filminin kalınlığı ile ileri derecede ilişkilidir. Eğer asit filminin kalınlığı 0.4 mm’yi geçerse özofagogastrik bileşkenin reflüye karşı koruyucu etkisi tamamen kaybolmaktadır.

Yemekten sonra 10-15 dakika içinde midede asit salgısı artarak hızlıca midenin proksimalinde asit birikimi olmaya başlar. Bu herkesde görülen fizyolojik bir fenomendir. Gastrik asidin neden mide lümenindeki gıda ile karışmayıp üzerinde biriktiği net olarak açıklanamamıştır. Aslında mide fizyolojisinde mide



Şekil 1. Asit cebinin postprandial sintigrafik görüntüleri: **A.** 99mTeknesyum perteknetat ile işaretlenmiş asit cebi, **B.** 113 mندیyum ile işaretlenmiş aljinat+antacid karışımı, **C.** İki sintigrafik çalışma üst-üste konduğunda asit cebi ile aljinat+antacid karışımının nasıl birlikte yer aldığını görülebilmektedir. Rohof ve ark. dan adapte edilmiştir (acidpocket.co.uk)

asidinin gıda ile karışarak sindirime yardım ettiği ileri sürülmekteydi. Ancak midenin fundusunda kuvvetli peristaltik dalgaların olmaması nedeniyle bu karışımın yeterince olmaması da mümkündür (3). Asit cebinin varlığı hem sağlıklı bireylerde, hem de gastroözofageal reflü hastalarında gösterilmiştir. Ancak GÖRH hastalarında, sağlıklı bireylere oranla, mideden özofagusa daha sık gastrik asit reflüsü olduğu bildirilmektedir (4). Buradaki en önemli faktör hiatal herni varlığıdır. Bu durumda midenin proksimali (ve dolayısıyla asit cebi) toraks boşluğuna girdiği için diafragmanın reflüye karşı koruyucu etkisi kaybolmaktadır. Özellikle büyük hiatal hernisi (>3 cm) olan hastalarda asit cebi alt özofagus sfinkterinin üzerine kadar çıkarak distal özofagusta yaklaşık 6 cm kadar yukarı uzanmaktadır. Beaumont ve ark. asit cebinin GÖRH hastalarında daha fazla supradiafragmatik pozisyonda yer aldığını göstermişlerdir (5).

Asit cebinin gösterilmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır. Öncelikle Fletcher ve ark. yaptığı gibi mideye yerleştirilen pH kateterinin yavaşça çekilmesi sırasında asit cebin alt ve üst sınırları belirlenebilir. İkinci yöntem olarak sintigrafi ile asit cebinin gösterilmesidir. Bu yöntemde dolaşıma verilen radyoaktif işaretli belirteç mide fundusundaki asit salgılayan hücreler tarafından mide lümenine verilir ve böylece asit cebinin hem varlığı, hem de yeri gösterilebilir. Son yöntem ise MR görüntülemidir. MR ile midenin içindeki gıdalar ile asit cebi dansite farkından dolayı net bir şekilde gösterilebilir.

Hâlihazırda midedeki asit cebinin GÖRH dışında herhangi bir hastalık ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak ileri derecede asidik olan bu materyalin displazi ve kanser ile ilişkisi olabileceği konusunda spekülasyonlar yapılmaktadır.

Proton pompası inhibitörleri (PPI) ile yapılan tedavi ile asit cebi hem volüm olarak azalmakta, hem de asidin pH'sı 2'den 4-5'e yükselmektedir (6). Böylece asit daha az kostik bir hale gelmektedir. Aslında PPI tedavisi ile tüm reflü ataklarının değil, asit reflüsü ataklarının azaldığı bilinmektedir. Prokinetik ajanlar proksimal midenin tonusunu arttırlar ve böylece asit cebini distale iterek reflü ihtimalini azaltırlar. Bir çalışmada azitromisin'in 3 cm'den küçük hiatal hernisi olan hastalarda asit cebinin pozisyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Fakat 3 cm'den büyük hiatal hernili hastalarda bu etki saptanamamıştır (7). Diğer bir seçenek ise asit cebinin üzerinin doğal bir polisakarit polimeri olan aljinat ile örtülmesidir. Bu madde asit ile karşılaştığında dakikalar içinde düşük dansiteli akışkan olmayan bir jel haline gelir ve burada pH'sı neredeyse nötr

olan ve 'sal' şeklinde yüzen köpüksü bir tabaka meydana getirir (8). Aljinatın bir sal şeklinde yüzmesinin sebebi; içindeki sodyum bikarbonatın pH değişikliği sonrasında karbon dioksit salması ve bunun jel içinde tutulmasıdır. Diğer basit antasitler ise proksimal midede 'yüzmeyip' aksine distal mideye kadar 'batarlar' (9). Aljinat sonrasında asit reflüsü ataklarının azaldığı rapor edilmiştir. Postprandial asit maruziyetinin azaltılmasında aljinat + antasit formülasyonu, tek başına antaside göre daha etkindir (10). Aljinat + antasit formülasyonunun ana etkisi postprandial asit cebinin üzerinde beraberce yerleşerek onu nötralize etmek ve özofagusa doğru deplasmanını önlemektir. Böylece asit cebi bir şapka ile örtülmüş gibi özofagustan uzak tutulabilmektedir (Şekil 1). İlginç bir şekilde aljinat preparatının asit reflüsü ataklarını önlerken, non-asit reflüsü ataklarına anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (11).

GABA-β agonistlerinin, fundoplikasyon ile fiziki bariyerin kuvvetlendirilmesinin, yeni kuşak PPI'ların, aljinat gibi bariyer oluşturan ajanların refrakter GÖRH hastalarında da denenmesi gerekmektedir. PPI'lara cevap vermeyen refrakter GÖRH hastalarının bir kısmında tablodan "persistan zayıf asit reflüsü" sorumludur. Bu hasta grubunda aljinat preparatlarının etkisi bilinmemektedir. Asit cebini hedefleyen başka tedavi modaliteleri de mevcuttur. Kombine pH-metri + Bilitec (safra reflüsü ölçümü yapar) kateterleri ile yapılan bir çalışmada eritromisin proksimal midenin tonusunu arttırarak asit cebinin yüksekliğini azaltmıştır, ancak aynı zamanda asit cebi içindeki safra miktarının arttığı tespit edilmiştir (12). Bunun tersine mide üzerine gevşetici etkisi olan sumatriptan asit cebinin varoluş süresini uzatmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; Rohof ve ark. azitromisin'in asit cebini daha distaldeki bir pozisyona ittiğini ve toplam reflü atağı sayısı değişmemesine rağmen, asit reflüsü olaylarının sayısının azaldığını göstermişlerdir (13). GABA_A agonisti baklofen sağlıklı gönüllülerde asit cebinin büyüklüğünü azaltmakta ve GÖRH hastalarında da özofagogastrik bileşkenin açısını değiştirmektedir (14). Antireflü cerrahisi sonucunda meydana gelen anatomik değişiklikler de asit cebinin oluşumunu anlamlı şekilde önlemektedir (15).

Asit cebinin varlığı, pozisyonu, önemi ve GÖRH ile ilişkisi birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu nedenle son yıllarda GÖRH tedavi seçeneklerinin asit cebi üzerine etkisi değerlendirilmektedir. Yapılacak randomize kontrollü çalışmalarla bu konunun açığa kavuşturulması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121(4):775-783.
2. Ghosh SK, Kahrilas PJ, Brasseur JG. Liquid in the gastroesophageal segment promotes reflux, but compliance does not: a mathematical modeling study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295:G920–G933.
3. Goetze O, Treier R, Fox M, et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:725, e42.
4. Grigolon A, Cantú P, Bravi I, et al. Subcardial 24-h wireless pH monitoring in gastroesophageal reflux disease patients with and without hiatal hernia compared with healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2714-2720.
5. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010;59:441–451.
6. Rohof WO, Bennink RJ, Boeckxstaens GE. Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1101-1107, e1.
7. Rohof WO, Bennink RJ, de Ruigh AA, et al. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut* 2012;61:1670–1677.
8. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, et al. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:669–690.
9. Sweis R, Kaufman E, Anggiansah A, et al. Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1093–1102.
10. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJPM, et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1585–1591.
11. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, 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.
12. Boeckxstaens V, Bisschops R, Blondeau K, et al. Modulation of the postprandial acid and bile pockets at the gastro-oesophageal junction by drugs that affect gastric motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1370–1377.
13. Rohof WO, Bennink RJ, de Ruigh AA, et al. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut* 2012;61:1670–1677.
14. Curcic J, Schwizer A, Kaufman E. Effect of baclofen on the mechanism of reflux protection in healthy volunteers and patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) assessed by magnetic resonance imaging (MRI) and high-resolution manometry (HRM): a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2012; 142(Suppl 1):S92.
15. Herbella FA, Vicentine FP, Del Grande JC, et al. Postprandial proximal gastric acid pocket in patients after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2011;25:3198–3201.



JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

İnsan kendini yalnızca insanda tanır.