

# Gastroözofageal Reflü Hastalığında Medikal Tedavi mi Yoksa Cerrahi Tedavi mi?

Oya UYGUR BAYRAMIÇLI, A. Melih ÖZEL

*Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul*

**G**astroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) tüm dünyada yetişkinlerin %10-30'unda görülür. Türkiye'deki insidans Ege bölgesinde yapılan çalışmalarda %20'lerde, İngiltere'de ise %29'larda bulunmuştur (1). GÖRH özellikle 40 yaşından sonra daha ciddi semptomlar ile ortaya çıkar ve diğer gastrointestinal sistem hastalıkları ile birlikte de (irritabl barsak sendromu, fonksiyonel dispepsi) olabilir.

GÖRH kronik ve rekürren bir hastalık olduğu için özellikle hastaların yaşam kalitesi üzerinde etkilidir. Tedavi almayan reflü hastasının yaşam kalitesi miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezlikli, diabetes mellituslu, hipertansif ve peptik ülserli hastaların yaşam kalitesi kadar düşük olarak bulunmuştur (2).

GÖRH Montreal'de toplanan uluslararası bir uzlaşma grubunun raporuna göre artık mide içeriğinin reflüsü ciddi semptomlara ve/veya komplikasyonlara yol açıyorsa hastalık olarak tanımlanmakta ve eğer haftada iki gün veya daha fazla süre hafif semptomlar varsa veya haftada bir günden fazla orta veya şiddetli semptom varsa ciddi semptom olarak kabul edilmektedir (3). GÖRH Montreal Çalışma grubuna göre iki grupta sınıflanmaktadır (Tablo 1).

GÖRH komplikasyonlara da yol açabilir (Tablo 2) ve yeni bir çalışmada mortaliteyi artırdığına dair veriler de ortaya konmuştur (4). Finlandiya'da 1987-2000 arasında yapılan popülasyon bazlı bu çalışmada GÖRH'e bağlı mortalite yıllar içinde 0.18/100 000'den 0.46/100 000'e yükselmiş ve bu dönemde gerek PPI kullanımı ve gerekse cerrahi sıklığı artmış bu-

lunmuştur. GÖRH'le ilişkili nedenlerden ölen 213 hastanın 180'ine medikal tedavi verilmiş; ölüm nedenleri ise endoskopi komplikasyonu (n=4), özofajite bağlı hemoraji (n=82), aspirasyon pnömonisi (n=41, ülser perforasyonu (n=25), özofagus ruptürü (n=15) ve striktür (n=13) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre antireflü cerrahi yapılan vakaların 33 tanesi ölümlerle sonuçlanmıştır (24 erkek, 9 geç postop komplikasyon nedeniyle). Tüm bunlar göz önüne alındığında GÖRH tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

GÖRH'de tedavinin hedefleri semptomlarda rahatlama, rekürrensi önleme (yani idame tedavisi), tedaviye uyumu artırma, ciddi komplikasyonları önleme ve yaşam kalitesini artırarak hasta memnuniyetini sağlamak olarak özetlenebilir. GÖRH'de medikal tedavide antasitler, alginik asit, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, motilite artırıcılar ve proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Medikal tedavinin esasını kronik bir hastalık olan GÖRH'de ilaçların da kronik kullanılması gereği oluşturur. Cerrahi tedavide laparoskopik yöntemlerin kullanıma girmesiyle oldukça yaygın olarak kullanıma girmiştir. Bugün medikal tedavi de artık bir PPI çağından bahsetmek mümkündür. Diğer ilaçlara kıyasla GÖRH tedavisinde PPI'ler en etkin ilaçlardır.

Tüm PPI'ler intragastrik asiti 24 saat süreyle etkin bir şekilde süpürse ederler ve terapötik kazançları diğer ilaç gruplarından üstündür (5). PPI ler pantoprazol (40-80 mg), esomeprazol (20-40 mg), lansoprazol (30-60 mg), omeprazol (20-40 mg) ve rabeprazol (20-40 mg) olarak sınıflanırlar. PPI grupla-

**Tablo 1.** Montreal sınıflaması (Vakil ve ark, 2006)

ÖZOFAGİAL SENDROMLAR	EKSTRA ÖZOFAGİAL SENDROMLAR
<ul style="list-style-type: none"><li>• Semptomatik Sendromlar<ul style="list-style-type: none"><li>• Tipik Reflü Sendromu</li><li>• Göğüs ağrısı Sendromu</li></ul></li><li>• Özofagial Mukozal Hasar İle<ul style="list-style-type: none"><li>• Reflü Özofajit</li><li>• Striktür</li><li>• Barrett Özofagusu</li><li>• Özofagial Ade Nakarsinom</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İlişkisi Olduğu Kanıtlanmış<ul style="list-style-type: none"><li>• Öksürük</li><li>• Larenjit</li><li>• Astım</li><li>• Dental Erezyonlar</li></ul></li><li>• İlişkili olduğu Öne Sürülen<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinüzit</li><li>• Farenjit</li><li>• Pulmoner fibrozis</li><li>• Rekürren Otitis Media</li></ul></li></ul>

**Tablo 2.** Reflünün Komplikasyonları

Komplikasyon	Sıklık
• Özofagus ülserleri	% 2-7
• Özofagial kanamalar	% 2
• Özofagus striktürleri	% 4-20
• Özofagus perforasyonları	% 0.2
• Barrett özofagusu	% 10-15
• Özofagus kanseri	?

rı birbirleri ile çok sayıda çalışmada karşılaştırılmışlardır, ancak farklılıkları küçük ve klinik olarak belirsiz anlamlılıktadırlar. Gralnek ve ark (6) 10 randomize klinik çalışmanın meta-analizini yapmışlar ve 15316 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu hastalara 8 haftalık esomeprazol veya diğer PPI'ler ile tedavi verildiğinde esomeprazol grubunda özofajit iyileşme olasılığı %5 daha fazla ve 4 hafta sonunda esomeprazol ile semptom rahatlaması %8 daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç klinik açıdan anlamlı olmasa da şiddetli özofajit hastalarında anlamlı olabilir olarak yorumlanmıştır. Dolayısıyla GÖRH tedavisinde PPI'leri arasında klinik kullanım açısından anlamlı bir fark yoktur.

Medikal tedavi ile laparoskopik cerrahi tedavinin birbirlerine olan üstünlüklerinden ve yerinden bahsederken cerrahi tedavinin PPI'ler ile kıyaslanması uygun olacaktır.

Medikal tedavi ile cerrahi tedavinin GÖRH tedavisindeki yerini tartışmak için öncelikle sorunun doğru sorulması gerekir. Yani GÖRH'de PPI mi yoksa cerrahi tedavi mi yapılmalı sorusu kaba bir genellemedir. Buradaki soru (lar) aslında PPI'ler özofageal sendromlarda cerrahiden üstün mü? (ero-

ziv vs noneroziv GÖRH?), ekstraözofageal sendromlarda üstün mü?, PPI'lere refrakter hastalarda cerrahi gerçekten etkin mi?, PPI tedavisine yanıt cerrahi yanıtın prediktörü mü? Nonasit reflüde PPI mi yoksa cerrahi mi?, PPI ve cerrahinin uzun süreli sonuçları nelerdir? Maliyet-etkinlik analizi nasıldır? Hasta memnuniyeti ve "bireyselleştirilmiş tedavi" den bahsedilebilir mi? şeklinde olmalıdır.

## PPI'LER ÖZOFAGEAL SENDROMLARDA CERRAHİDEN ÜSTÜN MÜ?

Özofageal sendromlu ve noneroziv GÖRH (NERD) olanlarda semptomlar hafif-orta şiddette ise asit baskılayıcı tedavi verilmesi önerilmektedir. Bu tedavi H<sub>2</sub>RA veya tercihen PPI ile yapılabilir. Tedavi step-up veya step-down şeklinde olabilir ve tedavi optimal olarak 8 hafta süreyle yapılmalıdır. Daha sonra da hastaya uzun süreli idame tedavisi inilebilecek en düşük dozda yapılmalıdır (7).

Özofageal sendromlu ve eroziv GÖRH (ERD) olanlarda PPI'lerin özofajitin iyileşmesinde H<sub>2</sub>RA'lerinden daha etkili oldukları gösterilmiştir ve PPI'ler daha hızlı bir iyileşme sağlarken daha yüksek doz PPI ile daha da çabuk iyileşme olmaktadır. Bu nedenle önerilen tedavi GÖRH + orta/ağır şiddette özofajiti olan hastalarda mutlaka PPI verilmesi, günde tek doz yetmezse çift doza çıkılması ve uzun süreli hatta yaşam boyu tedavi yapılmasıdır (7).

Vieth ve ark (8)'nin yaptığı ProGERD çalışmasında esomeprazol verilen 720 eroziv reflü hastası (ERD) ve 435 noneroziv reflü hastası (NERD) PPI'lerin histoloji üzerindeki etkisi açısından değerlendirilmiştir. Hastalarda PPI alırken Z çizgisi ve bunun 2 cm üzerinden biyopsiler alınmış ve PPI tedavisinden sonra NERD ve ERD hastalarında bazal membran kalınlığı ve papillaların uzunluğu özellikle de özofajit derecesi LA grade C ve D olanlarda anlamlı derecede azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre PPI'lerin özofageal mukozada histolojik düzelme yaptıkları da söylenebilir.

Özofageal sendromlu hastalarda PPI ile tedavi alırken hastalık oldukça stabil seyrederek 2751 hastanın 5 yıl takip edildiği ve primer semptomun pirozis olduğu bir çalışmada hastalar bazal olarak NERD ve ERD olarak gruplanıp ve 2-8 haftalık esomeprazol ile indüksiyon tedavisi sonrası takip edildiklerinde

- NERD hastalarının %5.9'unda
- LA grade A/B özofajitli hastaların %12.1'inde
- LA grade C/D özofajitli hastaların %19.7'sinde

5 yıl sonra endoskopik olarak Barret geliştiği bildirilmiştir. Bugünkü klinik tedavi ve takiple hastaların büyük çoğunluğunun 5 yıllık takipte stabil seyrettikleri ve başka bir tedaviye gereksinim duymadıklarını söylemek olasıdır (9).

Özofageal sendromlu GÖRH hastalarında uzun süreli PPI kullanımının etkinliği başka bir çalışmada daha değerlendirilmiştir (10). Omeprazol ile sürekli tedavi (20 - 60 mg/d) alan hastalarda 11 yıl boyunca PPI kullanılması özofajiti tedavi etmekte yeterli olmuş ve nükslerde doz artırıp azaltarak uygun ve yeterli idame tedavisi yapılması sağlanmıştır. Hastaların %100'ünde uzun süreli etkinlik ile birlikte yapılan yıllık endoskopik kontrollerde de hiçbir histolojik değişiklik saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmalara dayanarak kronik PPI kullanımının özofageal GÖRH hastalarında en etkin tedavi olduğu söylenebilir.

Özofageal sendromlu hastalarda laparoskopik antireflü cerrahinin (LARS) etkinliği ile omeprazol ile yapılan tedavinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada hastalar 5 yıl takip edilmişler, 122 hastaya LARS, 133 hastaya omeprazol tedavisi uygulanmıştır. Yazarlar sonuç olarak bu hastalarda LARS tedavisinin semptomları daha iyi kontrol ettiğini ancak tedavi sırasında omeprazol dozunda artış yapılmasına izin verildiğinde etkinlik açısından her iki tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını söylemişlerdir (11). 11 Avrupa ülkesinde 2001 -2009 yılları arasında akademik merkezlerde sürdürülen bir çalışmada (the LOTUS randomized clinical trial) kronik GÖRH olan hastalara LARS veya esomeprazol tedavisi uygulanmış, LARS grubunda 248, esomeprazol grubunda 266 hasta çalışmaya alınıp 5 yıl takip edilmiş. LARS grubunda 180, ilaç grubunda 192 hasta çalışmayı tamamlamış. 5 yıllık remisyon oranları esomeprazol grubunda daha yüksek (%92 ye %85) bulunmuştur. Bu çalışma grubundaki hastalarda çalışma sırasında PPI dozunda artışa izin verilmiştir; ayrıca tüm hastalar çalışma başlamadan önce bir PPI ile remisyona girmiş olan hastalardır. Her iki kolda güvenlik ve yan etki profilleri aynı bulunmuştur (12).

Bu çalışmalara göre PPI'lere ilaç uyumsuzluğu veya intoleransı olan hastada PPI'ye alternatif olarak LARS düşünülebilir.

## **PPI'LER EKSTRAÖZOFAGEAL SENDROMLARDA CERRAHİDEN ÜSTÜN MÜ ?**

Ekstraözofageal semptomlar Montreal Çalışma Grubuna göre artık;

- GÖRH ile ilişkisi olduğu kanıtlanmış semptomlar (Öksürük, larenjit, astım, dental erozyonlar)
- İlişkili olduğu öne sürülen semptomlar (Sinüzit, farenjit, pulmoner fibrozis, rekürren otitis media) olarak gruplanmaktadır.

Biz burada GÖRH ile ilişkili olduğu kanıtlanmış semptomlardan bahsedeceğiz. PPI'lerin ekstraözofageal sendromlar üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Aslında GÖRH'deki ekstraözofageal sendromların doğal seyri konusunda da tartışmalar vardır. ProGERD çalışmasında 6215 hastaya başlangıçta 8 haftalık esomeprazol verildikten sonra hastalar takip eden prastisyene yönlendirilmiş ve hastaya gerekikçe farklı PPI'ler verilmiştir. 2 yıl takip sonrası 4404 hasta değerlendirildiğinde başlangıçta 570 hastada kronik öksürük ve 454 hastada larengeal semptomlar varken öksürüklerin %63'ü, larengeal semptomların %74'ü 2. yılın sonunda ortadan kalkmış, hatta solunum şikayeti persiste edenlerin bile reflü skorları gerilemiştir (Reflux Disease Questionnaire). Multivariant analizlerde GÖRH tipinin (NERD, ERD, Barrett), PPI grubunun ve GÖRH süresinin ekstraözofageal semptomların rezolüsyonu ile ilişkisi gösterilememiştir (13).

AGA'nın yayınladığı önerilere göre larenjit ve astım gibi ekstraözofageal semptomlarla gelen GÖRH hastalarında eğer birlikte konkomitan özofageal sendrom varsa günde bir veya 2 kez PPI (veya H<sub>2</sub>RA) tedavisi akut olarak ve idame tedavisi olarak önerilmektedir. Oysa GÖRH'e bağlı öksürük şikayeti olanlarda PPI önermek için yeterli kanıt yoktur (7). Larenjit ve astımlı hastalarda LARS genellikle solunum semptomlarını ortadan kaldırır (özellikle tipik reflü semptomları da olanlarda) ancak solunum semptomlarının özofageal motilite bozukluğuna bağlı olduğu hasta alt grubunda LARS etkinliği çok iyi değildir (14).

GÖRH ile ilişkili astımlı hastalar üzerinde yapılmış 24 bildiri sistematik olarak gözden geçirildiğinde (çoğu olgu serileri ve kontrolsüz çalışmalar) LARS yapılanlarda astım semptomlarında %79 düzelleme, astım ilacı kullanımında %88 azalma ve solunum fonksiyonlarında %27 düzelleme olduğu görülmektedir (15). Başka bir çalışmada da LARS'ın steroid bağımlılığını azalttığı gösterilmiştir (16). Ancak cerrahi tedavinin bu hastalardaki rolü hala çok tartışmalıdır.

Gerek medikal tedavi gerekse cerrahi tedavi pulmoner fonksiyonlarda bir düzelleme sağlamamıştır. Cochrane Databazına

göre GÖRH ile ilişkili öksürüğü olan ve 11 çalışmada değerlendirilen 383 hastanın hiçbirinde PPI tedavisinin öksürük üzerinde belirgin bir etkisi ortaya konamamıştır ve olumlu etki alt grup analizlerinde oldukça önemsiz oranda saptanmıştır (17). AGA'nın önerilerine göre bugün larenjit ve astım gibi ekstraözofageal semptomları olan ancak konkomitan özofageal sendromu olmayan hastalarda akut tedavide veya idame tedavisinde PPI'ler tavsiye edilmemelidir. Reflüye bağlı öksürük sendromu olanlarda tek veya çift doz PPI kullanımını tavsiye edecek yeterli kanıt yoktur (7).

Reflüye bağlı göğüs ağrısı sendromunun toplumda insidansı %23-33'tür. En iyi klinik strateji hastanın 4 haftalık ampirik çift doz PPI tedavisi almasıdır (18). Eğer geçmezse bu hastaların impedans pH metre ile tetkik edilmeleri gerekir. Göğüs ağrısı semptomlarında öncelikle iskemik kalp hastalığı ekarte edilmelidir! Göğüs ağrısı olan ve geniş kardiyak inceleme sonrası refere edilen 35 hastaya 1 hafta 2x20 mg rabeprazole veya plasebo çapraz olarak verilmiş, hastalar pH metre ve endoskopi ile gruplanmıştır. 16 (%46) hasta GERD pozitif, 19 (%54) hasta GERD negatif çıkmıştır. GERD pozitif olanlar rabeprazol döneminde daha çok iyileşme göstermiş oysa GERD negatif grupta fark bulunmamıştır. Eski çalışmalarda aynı etki omeprazol ile de gösterilmiştir (18). AGA'ya göre reflüye bağlı göğüs ağrısı sendromu olan hastalarda kardiyak etyoloji dikkatli bir şekilde dışlandıktan sonra günde çift doz ampirik PPI tedavisi verilmelidir (7).

## **PPI'LERE REFRAKTER HASTALARDA CERRAHİ GERÇEKTEN ETKİN Mİ ?**

GÖRH tedavisinde PPI'lere yanıtız hastalar demeden önce başarısızlığın diğer nedenlerinin dışlanması (yani ilaç uyumsuzluğu, yanlış zamanlama, eksik doz, yanlış tanı, yetersiz asit supresyonu, büyük hiatal herni, hipersekresyon, gecikmiş mide boşalması) gereklidir (19). PPI'lerin metabolizması genetik polimorfizm gösterir ve metaboizmalarındaki esas enzim P 450'nin 2C19 isoformudur. PPI metabolitleri inaktiftir bu nedenle, yavaş metabolize edenlerde etki daha hızlı ve kuvvetli olmalıdır.

Japonya'da yapılan bir çalışmada IV omeprazol ile 5.5 üzerinde gastrik pH elde etmek için geçen ortalama sürenin yavaş ve heterozigot kişilerde daha kısa, homozigotlarda daha uzun olduğu bulunmuştur (20). Ancak bunun klinik anlamı önemli değildir. Gene başka bir çalışmada 205 ERD'li reflü

hastasında CYP2C19 genotipi ve endoskopik iyileşme oranına bakılmış ve arada bir ilişki saptanmamıştır (21).

PPI alanların yaklaşık %10-40'ında tedaviye refrakterlik saptanmıştır ve bazen dozu artırmak veya başka bir PPI'ye geçmek etkili olabilir.

PPI'ye refrakter hastalarda LARS uygulama kararı sanıldığı kadar kolay değil! Çünkü ağırsif PPI tedavisine cevapsız olanlarda cerrahi tedaviye de cevap alınmayacaktır. Galmiche ve ark'nın LOTUS çalışmasında PPI'lerin ve LARS'ın 5 yıllık başarı oranları birbirine yakın bulunmuştur, ancak hastaların hepsi bazal durumda PPI'ye yanıt vermiş hastalardır yani PPI'ye yanıt veren hastalar aslında cerrahi tedaviye de en iyi yanıt vereceklerdir ve bu anlamda PPI'ye alınan yanıt cerrahi tedaviye alınacak yanıtın bir prediktörüdür (12). PPI'lerin çok etkili olmadığı diğer hasta gruplarında örneğin büyük hiatal hernisi olanlar, atipik semptomu olanlar, vücut kitle indeksi yüksek olanlarda da LARS etkili olmamaktadır.

## **NONASİT REFLÜDE PPI Mİ CERRAHİ Mİ?**

Nonasit reflü pH değeri >4.0 olan gastrik içeriğin reflüsü olarak tanımlanır. PPI alıp şikayeti geçmeyen ve GÖRH şikayeti olan hastalarda sıklıkla regürjitasyon ve öksürük ile presente olur. GÖRH olup PPI almasına rağmen hastaların %40'ında persistan semptomlar olmakta ve bunların da %40'ında nonasit reflü görülmektedir (22). Nonasit reflü hastalarında da gerek PPI'ler gerekse LARS etkili değildir. Antireflü mekanizmayı güçlendirerek etkili olan cerrahi yöntemin etkinliğini değerlendiren çalışmalar kontrolsüz ve küçük çaplıdır. Hem asit hem nonasit reflüsü olan 15 hastada yapılan bir çalışmada postoperatif impedans ile semptomatik düzelme ortaya konmuştur, ancak çalışma grubu çok küçüktür (23). Baclofen, sitalopram gibi medikal tedaviler denenmektedir (24).

## **PPI'LER VE LAPAROSKOPİK CERRAHİNİN UZUN SÜRELİ SONUÇLARI**

Laparoskopik antireflü cerrahinin en önemli sorunu postoperatif disfaji (preoperatif disfaji hastasına dikkat!), kısa özofagus varlığı, gaz ve bazı hastalarda revizyonun (%10-15 oranında) gerekmesidir. Ancak uzun süreli etkinliği %90-95 arasındadır (25). Uzun süreli PPI kullanımı bir medikal tedavi başarısızlığı kabul edilirken, LARS sonrası objektif reflüsü olup tekrar PPI almaya başlayan hasta oranlarını bildiren çalışmalar yoktur (26). Bazı çalışmalarda postop hastaların yaklaşık



%30'unda tekrar PPI kullanımının olduğu ve bunun da çoğunlukla reflü dışı nedenlerden kaynaklandığı bildirilmektedir (27). GERD için laparoskopik Nissen operasyonu uygulanmış hastalarda 2-3 yıl sonraki ilaç kullanımı 94 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Hastaların %94'ü operasyon sonucundan memnun iken %39'u hala anti reflü ilaç almaya devam ediyor, %62'si PPI, %22'si H<sub>2</sub>RA, %16'sı diğer ilaçlar alırken %70'i devamlı ilaç kullanıyormuş. Postop ilaç alanların %47'sinin bunu uygun olmayan endikasyonla, çoğunlukla şişkinlik için aldığı gösterilmiştir (28).

Gastroözofageal reflü hastalığı kronik bir hastalık olduğu için PPI'lerin de uzun süreli kullanımı gereklidir. Bu da uzun vadede yan etkileri olabileceğini akla getirmektedir. PPI'lerin minör yan etkileri yapılan çalışmalarda %1-3 oranında saptanmıştır ve plasebodan farklı değildir. Bu yan etkiler başağrısı, bulantı, ishal, kaşıntı ve döküntü gibi yan etkilerdir.

Amerikan Gastroenteroloji Derneği mevcut tüm güvenlik verilerini değerlendirerek 2008 yılında yayınladığı kılavuzda kronik PPI kullanan hastalarda kemik dansitometresi, Ca desteği gibi rutin önlemler alınmasının gerekli olduğuna dair yetersiz veri olduğunu söylemektedir (7). Ancak bu kılavuzdan sonra yayınlanan bazı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Uzun süreli PPI kullanımı B12 vitamininin malabsorpsiyonuna yol açar. Mide asidinin azalması diyetdeki proteine bağlı vitaminin ayrılmasını zorlaştırır ya da bakteriyel çoğalma kolaylaşarak B12 vitamininin emilimini bozabilir. Ancak kısa süreli PPI kullanımı yiyecekteki proteine bağlı B12 düzeyini fazla düşürmez. PPI'lerin yaşlılarda, Zollinger Ellison Sendromlu hastalarda ve kistik fibrozisli çocuklarda B12 eksikliği yaptığına dair bazı veriler mevcuttur (29).

Magnezyum ve kalsiyum malabsorpsiyonu da daha büyük bir sorun oluşturabilir. İki büyük çalışmada PPI tedavisi ile kalça kırığının arttığını bulunmuştur. Risk yüksek doz ve uzun sürede en yüksektir ve in vitro çalışmalar omeprazolün osteoklasttaki proton pompalarını inhibe ederek kemik dansitesini azalttığını göstermektedir (30). 11 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde PPI'ler ile kırık riski arasındaki ilişki araştırılmış ve PPI kullananlarda kullanmayanlara kıyasla kalça kırığı riskinin arttığı saptanmıştır (RR 1.30, %95 KI 1.19-1.43) (31). Özellikle Mg eksikliği yapan diğer ilaçlar ile kullanıldığında PPI'lere bağlı hipomagnezemiye dikkat etmek gerekmektedir.

PPI kullanımı sırasında gastrik asit azalması ve patojenlerin üst GI trakta daha kolay kolonize olmaları nedeniyle pnö-

moni riskinde artış olabileceği belirtilmiştir. 31 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta-analizde esomeprazol veya H<sub>2</sub>RA kullanan 28000 hasta değerlendirilmiş ve PPI ve H<sub>2</sub>RA kullanımı ile pnömoni dahil herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu gelişim riski arasında artmış risk saptanmıştır (32). Bu özellikle son 48 saatte veya son 30 günde PPI'ye başlanmış kişilerde daha yüksektir.

Uzun süreli PPI kullanan hastalarda optimal sürelerde ve gereken en düşük dozlarda ilaç kullanılması ve riskli hasta gruplarında ek önlemler alınması daha akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

## MALİYET - ETKİNLİK ANALİZİ

Geniş bir hasta grubu üzerinde yapılan ve medikal tedavi ile cerrahi tedavinin maliyetini kıyaslayan bir çalışmada medikal tedavinin toplam maliyeti 8.798 ABD doları, cerrahi tedavinin toplam maliyeti 10.475 ABD doları olarak hesaplanmış ve tüm istatistiksel analizlerde anlamlı sonuç elde edilmiştir. Bu çalışmaya göre uzun süreli PPI tedavisi GÖRH ve şiddetli özofajiti olan hastalarda tercih edilen strateji olmalı ve uzman görüşüne değil, uzun süreli veri toplanması esasına dayanarak yapılan çalışmalar tercih edilmelidir (33).

Nordic GORD Study Group'un yaptığı başka bir çalışmada 154 hastaya omeprazol verilmiş (20 veya 40 mg/gün) ve 144 hastaya LARS uygulanmış ve sonra 5 yıllık toplam maliyet analizi hesaplanmıştır. Doğrudan medikal masraflar (ilaç ücreti, cerrahi, vizitler ve muayene) Danimarka, Norveç ve İsveç'te anlamlı derecede daha düşük bulunmuş ve dolaylı masraflar da eklenince cerrahi tedavinin maliyeti anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (34).

## HASTA MEMNUNİYETİ

GÖRH'lü hastaların tedavi konusundaki memnuniyetleri hastanın tedaviye uyumu açısından kritik önem taşır. 1970-2007 arası literatür taraması yapılarak 11 çalışmanın analiz edildiği bir değerlendirmede PPI alan hastaların diğer medikal tedavilere göre tedaviden daha memnun oldukları ortaya konmuştur. Ayrıca eğer hastalar ciddiye alınıp semptomlar araştırılmışsa daha memnun olmakta oysa rezidüel semptomlar kalmışsa memnuniyet derecesi düşmektedir (35).

Şiddetli GÖRH olan ardışık 150 hastaya LARS yapılan bir çalışmada ameliyattan önce, postoperatif 3 ay, 1 yıl ve 3 yıl sonra Gastrointestinal Quality of Life Index'i (GIQLI) adlı anket hastalara uygulanmış. LARS'dan 3 yıl sonra cerrahiye bağlı

yan etkiler ve cerrahi sonuç ile ilgili hasta memnuniyeti değerlendirilmiştir. 3 yıl sonunda GIQLI skoru 90.1 +/- 8.9 puandan 123.7 +/- 9.8 puana yükselmiş. Hastaların yüzde doksansekizi cerrahi tedaviden memnuniyetini mükemmel veya iyi olarak değerlendirmiş ve gerekirse tekrar ameliyat olabileceğini söylemiştir (36). İyi seçilmiş hasta gruplarında hasta memnuniyeti gerek PPI gerekse LARS ile yüksek görünmektedir.

Sonuç olarak AGA'nın (**AGA Medical Position Statement on GERD**) kılavuzuna göre (7),

- Özofageal GÖRH sendromlarında PPI seçkin tedavidir; uzun süreli ve optimal dozda verilmelidir.
- Nonkardiyak göğüs ağrısında kardiyak nedenler ekarte edildikten sonra ampirik çift doz PPI uygun bir tedavi yöntemidir.
- Ekstraözofageal reflü sendromlarında eğer birlikte GÖRH varsa PPI tedavisi önerilebilir.
- Kronik PPI kullanımının yan etkileri açısından bugün spesifik testler (örneğin kemik dansitometresi, Ca replasma-

nı, *H. pylori* taramaları vs) yapılmasını önerecek yeterli kanıt yoktur.

*Cerrahi endikasyonları;*

- Özofageal sendromlu hastalarda PPI ve cerrahi aynı etkinlikte görünüyorsa daha yüksek güvenlik nedeni ile PPI tedavisi önerilmelidir.
- Eğer özofageal sendromlu hasta PPI tedavisine yanıt veriyor ancak ilacı tolere edemiyorsa cerrahi bir alternatiftir.
- Özellikle PPI tedavisine rağmen şiddetli regürjitasyonu olan özofageal GÖRH hastalarında cerrahi önerilebilir.

Hasta memnuniyeti birçok faktöre bağlı karmaşık bir konudur. Hasta memnuniyetini etkileyen faktörler tedavi şekli olduğu kadar, hastanın genel iyilik hali, hekimin yaklaşımı ve hasta-hekim iletişiminin kalitesidir. GÖRH'de tedavi yaklaşımı konusundaki bilgilerimiz arttıkça hem hasta memnuniyeti artacak hem de "kişiye özel tedaviler" biçimlendirmemiz mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bor S, Mandracioğlu A, Kitapçıoğlu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65.
2. Borgaonkar MR, Irvine EJ. Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. *Gut* 2000;47:444-54.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
4. Rantanen TK, Sihvo EI, Räsänen JV, Salo JA. Gastroesophageal reflux disease as a cause of death is increasing: analysis of fatal cases after medical and surgical treatment. *Am J Gastroenterol* 2007;102:246-53.
5. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-esophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002095.
6. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1452-8.
7. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi M, et al. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383.
8. Vieth M, Kulig M, Leodolter A, et al. Histological effects of esomeprazole therapy on the squamous epithelium of the distal oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;20:313-9.
9. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care--the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:154-64.
10. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
11. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:172-9.
12. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:1969-77.
13. Jaspersen D, Labenz J, Willich SN, et al. Long-term clinical course of extra-oesophageal manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease. A prospective follow-up analysis based on the ProGERD study. *Dig Liver Dis* 2006;38:233-8.
14. Johnson WE, Hagen JA, DeMeester TR, et al. Outcome of respiratory symptoms after antireflux surgery on patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 1996;131:489-92.
15. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999;116:766-74.
16. Spivak H, Smith CD, Phichith A, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: fundoplication decrease need for systemic steroids. *J Gastrointest Surg* 1999;3:477-82.
17. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-7.
18. Dickman R, Emmons S, Cui H, 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;22:547-55.

19. Vardar R. Gastroözofageal reflü hastalığı. Güncel Gastroenteroloji 2012;16:26-32.
20. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Initial 48-hour acid inhibition by intravenous infusion of omeprazole, famotidine, or both in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. Clin Pharmacol Ther 2006;80:539-48.
21. Schwab M, Klotz U, Hofmann U, et al. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical and pharmacokinetic data. Clin Pharmacol Ther 2005;78:627-34.
22. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and nonacid 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. del Genio G, Tolone S, del Genio F, et al. Total fundoplication controls acid and nonacid reflux: evaluation by pre- and postoperative 24-h pH-multichannel intraluminal impedance. Surg Endosc 2008;22:2518-23.
24. Vlazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2011 May 31. [Epub ahead of print]
25. Dassinger MS, Torquati A, Houston HL, et al. Laparoscopic fundoplication: 5 year follow up. Am Surg 2004;70:691-4.
26. Schwaitzberg SD. Surgical management of gastroesophageal reflux in adults. www.uptodate.com, 2012.
27. Madan A, Minocha A. Despite high satisfaction, majority of gastro-esophageal reflux disease patients continue to use proton pump inhibitors after antireflux surgery. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:601-5.
28. Bonatti H, Bammer T, Achem SR, et al. Use of acid suppressive medications after laparoscopic antireflux surgery: prevalence and clinical indications. Dig Dis Sci 2007;52:267-72.
29. Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:651-68.
30. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947-53.
31. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med 2011;124:519-26.
32. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011;183:310-9.
33. Arguedas MR, Heudebert GR, Klapow JC, et al. VA Cooperative Study Group. Re-examination of the cost-effectiveness of surgical versus medical therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: the value of long-term data collection. Am J Gastroenterol 2004;99:1023-8.
34. Myrvold HE, Lundell L, Miettinen P, et al. Nordic GORD Study Group. The cost of long term therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a randomised trial comparing omeprazole and open antireflux surgery. Gut 2001;49:488-94.
35. Bytzer P. What makes individuals with gastroesophageal reflux disease dissatisfied with their treatment?. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7: 816-22.
36. Granderath FA, Kamolz T, Schweiger UM, Pointner R. Quality of life, surgical outcome, and patient satisfaction three years after laparoscopic Nissen fundoplication. World J Surg 2002;26:1234-8.



### Topkapı Çınarı (Davud-i Kayseri Çınarı)

Osmanlı döneminin ilk medreselerinden olan Süleyman Paşa Medresesi'nden Davud-i Kayseri'nin günümüze ulaşamayan mezarının bu çınarın dibinde olmasından ötürü, "Davud-i Kayseri Çınarı" olarak da binen Topkapı Çınarı, İznik'in kuzey doğusunda Alaaddin Mısri Sokağı'nın yanında evler arasında yükselmektedir. Kentin bu yöresinde surlarda tuğla kemerli tali kapıya "Topkapı" denmesinden dolayı, çınar da bu isimle anılmaktadır

Çınar gövdesinin içi tamamen çürüyüp boşalmıştır. 6 ana kolu günümüze kalmıştır. Gövde toprağa 1 m. kala genişleyip yayılarak 20 m.lik çevre ölçüsüne ulaşmıştır. Çınarın gövdesinin kuzey kısmındaki yarık altta 2,5 m, üstte 1,25 m.dir. Doğusundaki yarık ise 0,5 m. dir. Yarıklardan gövde içine girilmesine engel olmak için çekilen dikenli tellerin gövdeye bağlantı kısımları ağacın genişlemesiyle örtülmüş ve teller gövdenin içinden çıkıyor gibi bir görünüm kazanmıştır. Gövde içindeki oyukun güney-kuzey uzantısı 6 m.ye, doğu batı uzantısı 4 m.ye ulaşmıştır. Ağacın iç kısmının yaklaşık 24 m2 genişliğinde bir oda görünümü vardır.

Günümüzde çevresinin beton binalarla dolması, sorumsuz kişilerce içine ve çevresine çöp dökülmesi ve damlara zarar veriyor gerekçesi ile bazı kollarının kesilmesi, doğa tarihinin bir parçasını oluşturan, 550 yıllık geçmişe sahip bu anısal çınarın dallarının kurumasına, yapraklarının gelişemeyerek dökülmesine neden olmaktadır.