

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NON EROZİV REFLÜ HASTALARININ İMPEDANS pH METRE
SONUÇLARINA GÖRE ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin BAKKAL TEMİ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

KOCAELİ - 2011

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NON EROZİV REFLÜ HASTALARININ İMPEDANS pH METRE
SONUÇLARINA GÖRE ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin BAKKAL TEMİ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞAKANI
Prof. Dr. Ahmet YILMAZ**

**Etik Kurul onayının tarih ve numarası:
Etik kurul Onayı: 10.12.2010 - KOÜ. İAEK 2010/49**

KOCAELİ - 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
SİMGE ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER ve RESİMLER	v
TABLolar	vi
1. AMAÇ ve KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GASTROÖZOFAGİAL REFLÜ HASTALIĞI TANIMI	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. REFLÜNÜN PATOGENEZİ	5
2.3.1. KORUYUCU MEKANİZMALAR	5
2.3.1.1. Antireflü bariyeri	5
2.3.1.2. Özofageal asit klirensi	6
2.3.1.3. Mukoza rezistansı	7
2.3.2 SALDIRGAN FAKTÖRLER	8
2.4. KLİNİK	8
2.5. GASTROÖZOFAGİAL REFLÜ KOMPLİKASYONLARI	11
2.6. REFLÜ TANISI	12
2.6.1. Yirmi dört saatlik özofagus pH ölçümü	13
2.6.2. Özofagial İmpedans	16

2.6.3. Özofageal Monometri.....	21
2.6.4. Endoskopi.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Hasta grubu.....	23
3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	23
3.3. İntralüminal özofageal impedans-pHmetre	24
3.4. Reflü formu değerlendirmesi.....	26
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. pH ‘ya Göre Reflü Sınıflaması	29
4.1.1. Hafif asit reflü, asit dışı reflü, asit reflü ve reflüsü olmayan hastaların klinik verilerle karşılaştırılması.....	29
4.1.2 Asit reflü, asit dışı reflü, reflüsü olmayan grupların klinik ve impedans pH-metre verileriyle karşılaştırılması.....	30
4.1.3. Asit reflü, asit dışı reflü, reflüsü olmayan grupların klinik verilerinin ortalamasıyla karşılaştırılması.....	32
4.2. Reflü olan maddenin fiziksel özelliğine göre sınıflaması.....	34
4.2.1. Klinik bulgularla karşılaştırma.....	34
4.2.2. İmpedans verileri ile karşılaştırma.....	36
4.3. Semptom ilişkili olasılık (“Symptom Associated Probability”: SAP) ile klinik ve impedans verilerinin karşılaştırılması.....	38

4.4. Yirmidört saat bolusa maruz kalma yüzdesi ve proksimal uzantılı reflü yüzdesinin klinik verilerle ilişkisi.....	42
4.5. Hastaların vücut kitle indeksleri ile klinik ve impedans-pH metre parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
4.5.1. İmpedans-pH metre verileri ile VKİ.....	44
4.5.2. Klinik bulgular ile VKİ.....	45
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	50
7. ÖZET.....	51
8. ABSTRACT	52
9. KAYNAKLAR	53
10. EK.1 HASTA DEĞERLENDİRME FORMU.....	61

SİMGE ve KISALTMALAR

GÖR :	Gastroözofagial reflü
GÖRH:	Gastroözofagial reflü hastalığı
RE:	Reflü özofajit
NERH:	Eroziv olmayan reflü hastalığı
PPI:	Proton pompa inhibitörü
AÖS:	Alt özofagus sfinkteri
GAÖSR:	Geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonu
MKİi:	Multikanal intraluminal impedans
SPSS:	Statistical Package for Social Science
VKİ:	Vücut kütle indeksi
SS:	Standart sapma
OR:	Odd's Ratio = Olasılık oranı
GA:	Güven aralığı
SAP:	Symptom Associated Probability = Semptom ilişkili olasılık
Hp:	<i>H. pylori</i>
Na:	Sodyum
Cl:	Klor
H:	Hidrojen
mmHg:	milimetre civa
n:	Hasta sayısı
HCO₃:	Bikarbonat

ŞEKİLLER ve RESİMLER

Şekil 1: Yirmi dört saatlik pH ölçümü a: Özofagial, b: gastrik + özofagial..... 14

Şekil 2: Sıvı, hava ve mikst tip reflü epizotlarının impedans yöntemi ile değerlendirilmesi (a-sıvı b-hava c- mikst tip reflü)..... 17

Şekil 3: Hastalarımızdan alınan asidik reflü örneği..... 19

Resim 1 a: Ohmega Ambulatuvar impedans-pHmetre cihazı..... 24

Resim 1 b: Sekiz impedans halkası ve 1 antimon pH ölçüm halkası içeren Versa Flex Z tek kullanımlık katater..... 24

TABLULAR

Tablo 1: Montreal sınıflamasına göre GÖRH ve ilişkili sendromlar.....	4
Tablo 2: Roma 3 kriterlerine göre NERH ve fonksiyonel heartburn için tanısal algoritma.....	11
Tablo 3: GÖR komplikasyonları.....	11
Tablo 4: Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında kullanılan tanısal testler.....	13
Tablo 5: DeMeester Skorlamasında kullanılan parametreler.....	15
Tablo 6: Farklı iletkenlikleri olan maddelerin ortalama impedans değerleri.....	16
Tablo 7: İntرالuminal impedans + pH monitorizasyonu endikasyonları.....	19
Tablo 8: Özofajit için güncel endoskopik evreleme.....	22
Tablo 9: Hastaların Demografik Özellikleri.....	27
Tablo 10: Hastaların Semptomlarının Sıklığı ve Şiddetinin Dağılımı.....	28
Tablo 11: Hastaların Semptomlarının Süresi.....	28
Tablo 12: İmpedans verileri.....	29
Tablo 13: Klinik Bulgular ve pH'ya Göre Reflü Tipleri.....	30
Tablo 14: Asit reflü, asit dışı reflü ve reflüsü olmayan grubun klinik veri karşılaştırması.....	31
Tablo 15: Asit reflüsü olan ve asit olmayan reflüsü olan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması.....	32

Tablo 16: Asit reflüsü olan hasta ve reflüsü olmayan hastalarının klinik verilerin ortalaması ile karşılaştırılması.....	33
Tablo 17: Asit dışı reflüsü olan ve reflüsü olmayan hastaların klinik verilerinin ortalaması ile karşılaştırılması.....	34
Tablo 18: Sıvı, gaz ve karma reflünün klinik bulgularla karşılaştırılması.....	35
Tablo 19-a: Sıvı, gaz ve karma reflünün impedans verileri ile karşılaştırılması.....	37
Tablo 19-b: Sıvı, gaz ve karma reflünün impedans verileri ile karşılaştırılması.....	38
Tablo 20: İmpedans SAP pozitif, negatifliğine göre klinik bulguların karşılaştırılması.....	39
Tablo 21: Asit SAP pozitif, negatifliğine göre klinik bulguların karşılaştırılması.....	40
Tablo 22: Asit SAP ve impedans SAP pozitifliğinin sürekli değişkenlere göre değişimi.....	41
Tablo 23: Yirmi dört saat bolusa maruz kalma yüzdesi, proksimal uzantılı reflü yüzdesinin ve DeMeester pozitifliğinin klinik verilerle ilişkisi.....	43
Tablo 24: VKİ'nin 25 ve üstü olanlar ile 25'in altında olanların impedans-pH metre parametrelerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 25: Hastaların klinik bulguları ile VKİ karşılaştırılması.....	45

1. AMAÇ VE KAPSAM

Gastroözofageal reflü (GÖR), mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasıdır. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasıyla gelişen sıkıntı verici semptom ve/veya komplikasyonların görüldüğü yaygın bir klinik durumdur.

GÖRH, endoskopik olarak saptanan özofagus hasarıyla birlikte reflü özofajit (RE) veya özofajit olmadan da tipik yakınmalarla ortaya çıkabilir. Eroziv olmayan reflü hastalığı (NERH); reflü semptomları olup, proton pompa inhibitörü (PPI) kullanmayan ve klasik endoskopide özofagusu normal saptanan hastalara konulan tanıdır (1).

GÖRH’de esas tanı semptomları ile konulmaktadır. Pirozis veya regürjitasyon gibi tipik semptomlarla gelen hastalarda tanı konulması güç değildir. Kilo kaybı, disfaji, odinofaji, hematemez, anemi, gaitada gizli kan pozitifliği (alarm belirtileri) olmayan 45 yaşın altındaki bir hastada pirosis veya regürjitasyon tek başına GÖRH tanısı koymak ve tedaviye başlamak için yeterlidir. Tanısal testler; atipik semptomları olan, yakınmalarına tedaviyle yanıt alınamayan, alarm semptomları olan hastalarda kullanılmalıdır (2,3).

Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında kullanılan tanısal testler: intraözofageal pH monitorizasyonu, ambulator bilirubin monitorizasyonu (safra reflüsü), ambulator impedans + pH monitorizasyonu, baryumlu özofagus grafisi, ampirik asit baskılayıcı tedavi, endoskopi ve özofagus biyopsisidir.

Günümüzde sıklıkla kullanılan 24 saatlik pH-metre ile sadece özofagusa olan asit reflüsü saptanabilmektedir. Özofagusa olan asit dışı reflü ölçülememektedir. Ancak asit dışı reflü de GÖRH’ün bir parçası olup hastalarda sıkıntı verici şikayetlere neden olmaktadır. Özofagus impedans-pH metre ise yeni geliştirilen bir tekniktir; her türlü reflüyü (gaz, sıvı, karma, asit ve asit dışı), reflünün seviyesini ve özofagusun klirens zamanını belirler.

Bu çalışmanın amacı, eroziv olmayan gastroözofageal reflü hastalarının impedans-pH metre ile değerlendirilip; asit reflü, zayıf asit reflü, asit dışı reflü ve reflüsü olmayan hastaların verilerinin klinik semptomlarla ilişkisinin

karşılaştırılmasıdır. Hastaların klinik verileriyle impedans-pH metredeki reflü parametreleri arasında ilişki araştırılacak, klinik verilerden tanıya ulaşılabilirlik incelenecektir. İmpedans-pH metre ile asit reflü dışındaki reflüler tespit edilip, bu testin GÖRH’de pH metreye göre tanı duyarlılığını arttırıp arttırmayacağı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroözofageal Reflü Hastalığı Tanımı

Mide içeriğinin özofagusa kaçışı gastroözofageal reflü olarak tanımlanır. Reflü olan materyal ise gastrik asit, pepsin, yiyecek, mideye regurjite olan duodenum içeriği (safra, pankreatik sıvı) kapsar. GÖR, gün içinde fizyolojik koşullarda özellikle yemeklerden sonra oluşur, gece genellikle oluşmaz. GÖR kişilerde şikayete neden olmaz ve mukozal hasar yapmaz. Gastroözofageal reflü hastalığı ise mideden özofagusa kaçan mide içeriğinin kişide sıkıntı verici şikayetlere ve/veya komplikasyonlara yol açması olarak tanımlanır (1). GÖRH göğüste yanma ve asit regürjitasyonu gibi semptomlar ile birlikte olan, mukozal hasar ile birlikte veya endoskopik hasar olmadan (eroziv olmayan) gelişen bir hastalıktır. Endoskopi sırasında hastaların çoğunda herhangi bir mukozal hasar görülmezken, diğerlerinde özofajit, peptik darlıklar ve Barrett özofagusu saptanabilir.

Tablo 1: Montreal sınıflamasına göre GÖRH ve ilişkili sendromlar aşağıda sunulmuştur.

Özofagusa ait sendromlar	Özofagus dışı sendromlar
a) Semptomatik sendromlar <ul style="list-style-type: none">- Tipik reflü sendromu- Reflü göğüs ağrısı sendromu b) Özofagus hasarı ile birlikte olan sendromlar <ul style="list-style-type: none">- Reflü özofajit- Peptik striktür- Barrett özofagus- Özofagus adenokarsinomu	a) İlişkisi kanıtlanmış sendromlar <ul style="list-style-type: none">- Reflü öksürük sendromu- Reflü larinjit sendromu- Reflü astma sendromu- Reflü dental erozyon sendromu b) İlişki ileri sürülen sendromlar <ul style="list-style-type: none">- Farenjit- Sinüzit- İdiyopatik pulmoner fibrozis- Tekrarlayıcı otitis media

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

GÖRH batı ülkelerinde en sık rastlanan gastrointestinal sistem hastalıklarındandır. Ülkemizdeki sıklığının da batı toplumları ile aynı oranlarda olduğu gösterilmiştir (4-5).

Ülkemizde Mungan ve arkadaşları tarafından dört şehirde 585 kişide yapılan anket bazlı çalışmada erişkinlerin %3.1'inde sürekli, %22.6'sında sık (≥ 1 /gün), %43.6'sında seyrek (< 1 /gün) reflü semptomu (pirozis ve/veya regürjitasyon) saptanmıştır (5). Serhat Bor ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı anket bazlı çalışmada hastaların günlük semptom sıklığı %3'ünde pirozis, %3,2'sinde de

regürjitasyon olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların en az haftada 1 kez olan şikayetlerinin sıklığı, %15,6 asit regürjitasyon ve %10 pirozis olarak verilmiştir (4). ABD’de toplum kökenli bir çalışmada insanların %44’ünün, en az ayda bir defa göğüste yanmadan yakındığı görülmüştür (6).

Erişkinlerde GÖRH sıklığı yaşla birlikte artar, bu artış 40 yaşından sonra özellikle belirgindir. Türkiye’de yapılan çok merkezli reflü çalışması GÖRHEN’e göre haftada bir kez göğüste yanma ve/veya regürjitasyon tarif eden 1421 GÖRH tanılı hastanın %35’inde eroziv özofajit saptanmış olup, bunların %61’i grade A, %34’ü grade B, % 4’ü grade C ve % 1’i grade D bulunmuştur. Endoskopik Barrett özofagusu hastaların %4,2’sinde görülürken, olguların sadece %0,4’ünde histopatolojik olarak Barrett metaplazisi saptanmıştır. Bu çalışmaya göre GÖRH ülkemizde batıdaki kadar sık görülmekte, ancak genelde hafif seyretmektedir (5,7).

Semptomlar açısından erkekler ile kadınlar arasında belirgin bir fark olmasa da özofajit ve Barrett özofagusu erkeklerde daha sık görülmektedir. Erişkinlerde GÖRH sıklığı yaşla birlikte artarken, yaşlanmaya paralel olarak GÖRH’ün komplikasyonlarının sıklığı da artmaktadır. Bu durum muhtemelen zaman içinde özofagustaki asit hasarının biriken etkisinden kaynaklanmaktadır (8).

2.3. Reflünün patogenezi

GÖRH patogenezi oldukça karmaşıktır. Koruyucu mekanizmalar (antireflü bariyerleri, özofagus asit klirensi ve doku direnci) ile mide kaynaklı (gastrik asidite, gastrik içeriğin hacmi, duodenal içerik) saldırgan faktörler arasındaki dengesizliğe dayanır.

2.3.1 Koruyucu mekanizmalar

2.3.1.1 Antireflü bariyeri

Antireflü bariyerini alt özofagus sfinkteri (AÖS), AÖS’nin intraabdominal yerleşimi, diyafragmatik kruslar, frenoözofageal ligamanlar ve His açısı oluşturmaktadır. Anti reflü bariyerinin esas parçası olan AÖS, özofagusun son 3-4 cm’lik kısmını içerir. Yemek dışında tonik olarak kapalıdır. Hiatal herni tarafından diyafragmatik kruslardan tamamen uzaklaştırılsa bile reflüyü önler (9). Proksimal

AÖS sınırı skuamakolumnar bileşkeden 1,5-2 cm kadar yukarıda, 2 cm uzunluğundaki distal segment ise karın boşluğu içinde yer almaktadır. AÖS'in bu yerleşimi karın içi basıncının yükseldiği durumlarda gastroözofageal bariyerin dayanıklılığını arttırır. Açken ve dinlenme esnasında GÖR'ü engellemek için 5-10 mmHg'lık bir basınç dahi yeterli iken, bu sırada AÖS basıncı 10-30 mmHg arasında bir basınçla kasılmaktadır (10). AÖS basıncı gün içinde belirgin farklılıklar gösterir; yemek sonrası en düşük değerlere inerken, geceleri en üst düzeye ulaşır. AÖS basıncı ilaçlardan, kandaki peptid ve hormonlardan, gıdalardan (özellikle yağlı) etkilenir.

Reflü patogenezinde en önemli faktör geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonlarıdır (GAÖSR). Proksimal midedeki gerilme reseptörlerinin vazovagal refleksi uyarması sonucunda alt özofagusta geçici gevşemeler olmaktadır. Normal insanlarda gün içinde saatte 1-4 kez kadar olabilen (ortalama 50-60 / 24 saat) bu olay insanlardaki fizyolojik reflünün hemen tamamından sorumludur. GAÖSR sırasında özofagus gövdesinde ilerleyen bir peristaltik dalga olmadığından bu geçici gevşemeler hemen daima asit reflüsü ile birliktelik gösterir. Normalde AÖS, yutma sonrası 5-10 sn süreyle gevşeyerek gıdaların mideye geçişine izin verir. Yutma ile oluşan AÖS gevşemesi ile GAÖSR arasında farklılıklar mevcuttur. GAÖSR; özofagus peristaltizmine eşlik etmez ve yutma sonrası oluşan gevşemelere kıyasla uzun sürelidir (5-10 sn karşı 20-30 sn) (11,12). Eroziv ve eroziv olmayan GÖRH de hasta olmayanlarla karşılaştırıldığında daha fazla geçici gevşeme olduğu tespit edilmiştir (13). Sliding tip hiatal herni veya alt özofagus sfinkterinde basınç düşüklüğü ve eşlik eden intraabdominal basınç artışı reflüyü ortaya çıkaran diğer nedenlerdendir (14). AÖS basıncı 10mm Hg'dan fazla ise kendiliğinden reflü olmaz. Kendiliğinden reflü oluşumu için AÖS basıncı 5 mmHg'dan daha az olmalıdır. Bu sık görülen bir durum değildir, daha çok ciddi özofajiti olan hastalarda görülür (15).

2.3.1.2. Özofageal asit klirensi

GÖRH'de mukozal hasarlanmanın ciddiyeti reflü olan maddenin özofagus mukozasıyla temas süresi ve materyalinin içeriğine bağlıdır. Özofageal klirens (temizlenme) mekanizmaları özofagus mukozasının reflü materyaline maruz kalma süresini kısaltır. Sağlıklı kişilerde bir reflü atağından sonra özofagusa kaçan reflü

materyalinin klirensi 3-5 dakikada tamamlanır. Özofagusun primer ve sekonder peristaltizmi, yutulan tükürük, özofagusun bikarbonattan zengin sekresyonları ve yer çekimi özofageal klirensi sağlayan mekanizmalardır. Sekonder peristaltizm özellikle gece uyku sırasındaki klirensi sağlaması bakımından önemlidir (15,16,17,18).

GÖRH semptomlarının oluşmasında, reflü olan asidik veya zayıf asidik içeriğin proksimal özofagusa kaçması önemli bir belirleyicidir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir, fakat proksimal özofagusun ağrı reseptörlerinin daha hassas olmasına ya da reflü olan içeriğin kümülatif bir etki oluşturmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (19).

pH metredeki total DeMeester skoru açısından yüksek ölçümler; non-eroziv reflü hastalığında (NERH) %45, eroziv özofajitte %75 ve Barrett özofagusta %92 olarak bulunmuştur. Ayrıca NERH grubunda yatay ve dikey pozisyonda aside olan maruziyet değişimleri diğer gruplara oranla çok azdır (20). Gece uykuda asit maruziyeti ise tüm GÖRH gruplarında benzerdir (21).

2.3.1.3. Mukoza rezistansı

Özofagus mukozası reflünün oluşturacağı hasarlanmaya karşı direnç gösterir. Direnç mekanizmaları; preepitelial, epitelial ve postepitelial olmak üzere üç ana grupta incelenebilir.

-Preepitelyal savunma sistemleri

Epitel yüzeyindeki mukus-bikarbonat-su tabakası olarak düşünülmeyle birlikte özofagusta yok sayılabilir.

-Epitelyal savunma sistemleri

Asıl savunma sistemidir. Hücre membranı ve hücreler arasındaki sıkı bileşkeler (zonula okludens-zonula adherens), H⁺ iyonlarının intersellüler aralığa difüzyonuna engel olmak suretiyle etki gösterirler. Epitelyal savunma sistemlerinde; hücre içi ve hücre dışındaki tampon sistemleri (proteinler, HCO₃, PO₄-3, karbonik anhidraz enzimi) ve H⁺ iyonunun hücre dışına atılmasını sağlayan iyon değiştirici

sistemler (bazolateral membran Na^+/H^+ ve Na bağımlı $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ pompası) ve epitel regenerasyonu bulunur.

-Postepitelyal savunma sistemleri

Mukozal kan akımıdır. Sigara, alkol, çok sıcak içecekler, yüksek oranda tuz ve baharat içeren hipertonic gıdalar, tetrasiklin, doksisisiklin, C vitamini, bifosfonatlar (alendronate) ve KCl gibi ilaçlar özofagus mukozasının aside direncini azaltabilirler (16,17,22).

2.3.2. Saldırgan Faktörler

Teorik olarak gastrik sıvıdaki hidroklorik asit, pepsin, safra asitleri (konjuge veya dekonjuge) ve pankreatik enzimler (tripsin, lipaz) özofagus epitelinde zedelenmeye yol açabilir. Ancak mide pH'sı asidik olduğunda asıl saldırgan etkenler, hidroklorik asit ve asit ortamda aktive olan pepsindir (23). Asit ortamda dekonjuge safra asitleri ve pankreatik enzimler etki gösteremezler. Konjuge safra asitleri asit ortamda potansiyel olarak zedeleyici olabilirlerse de GÖRH'e katkıları olmadığı ileri sürülmüştür (24). pH 4'ün altındaki reflü içeriğinin epitel ile temas süresi arttığında, epiteldeki hasar oranı buna paralel olarak artar (25). Birçok çalışmada, özellikle komplike reflü hastalarında duodeno-gastro-özofageal reflü olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Safra reflüsünün asit reflüsü ile birlikte pirozise neden olduğu (26), ayrıca asitle birlikte, asidin tek başına yaptığından daha fazla yakınmaya yol açtıkları bildirilmiştir (27). Özofajiti olan hastalarda özofajiti olmayanlara göre reflü olan safra miktarı artmış olarak bulunmuştur (28).

2.4. Klinik

En sık görülen yakınmalar pirozis, regürjitasyon ve yutma güçlüğüdür. Montreal sınıflamasında sıralanmış olan özofagus-dışı sendromlara ilişkin farklı yakınmalar da GÖRH' de görülebilir.

Pirozis, en tipik reflü semptomu olup retrosternal bölgede hissedilen rahatsız edici yanma hissidir, boyuna doğru yayılabilir ve genellikle yemeklerden sonra görülür, antiasit ile geçer. Yatma ve öne eğilme durumunda yangı hissi artar. Yirmi dört saatlik özofagus pH metre ile değerlendirildiğinde retrosternal yanma GÖRH

için %89 gibi yüksek bir özgülüğe sahip olmasına karşın, duyarlılığı sadece %38'dir (29).

Regürjitasyon daha çok yemek sonrası öne eğilmekle veya yatma ile ağıza mide asit içeriğinin gelmesidir. Gün içinde regürjitasyonu çok olan hastalarda genellikle AÖS basıncı düşüktür ve genellikle gastroparezi ve özofajit ile birliktelik gösterir. Klasik retrosternal yanmaya göre tedavi edilmesi daha zor bir semptomdur (29). Mide asidinin ağıza gelmesinden farklı olarak oral kavitenin acı, tuzlu bir sıvı ile dolması 'water brush' olarak adlandırılmaktadır. Bu, fizyopatolojisi çok iyi izah edilemeyen tükürük bezlerinin bir salgısıdır ve "özofagosaliver refleksi" oluşur (30).

Disfaji GÖRH olanların % 30'undan fazlasında bildirilmiştir. Genellikle alta uzun süreli retrosternal yanma vardır. Yavaş ilerleyici biçimde katılara karşı disfaji gelişir. Kilo kaybı çoğunlukla görülmez. Etiyolojide en sık sorumlu tutulan etkenler peptik striktür ve Schatzki halkasıdır. Diğer nedenler ise tek başına ciddi özofagus inflamasyonu, peristaltik disfonksiyon, Barrett özofagusu zemininde gelişen özofagus kanseridir (31)

Hastaların yaklaşık 2/3'ü tipik semptomlara sahiptir. Semptom şiddeti ile özofagusta mukozal hasar varlığı ve şiddeti arasında her hangi bir uyumluluk yoktur (32). Daha seyrek olarak odinofaji de görülebilmektedir. Kalp dışı göğüs ağrısı %14,5 sıklıkta görülmektedir.

GÖRH'de özofagus dışı reflü semptomları; pulmoner sorunlar (astım, atelektazi, kronik bronşit, kronik öksürük, aspirasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis), dişte mine kaybı, KBB ile ilgili sorunlar (sabahları ses kalınlaşması, vokal kord granülomu, kronik öksürük, kronik sinuzit, larenks kanseri, halitozis, globus, trakea-larenks stenozu) olarak sıralanabilir.

GÖRH uyku bozukluğuna neden olabilir. Bu durum uyku sırasında oluşan regürjitasyon ve pirozise bağlı olup antiasit tedaviye yanıt verir (1). Eroziv ve eroziv olmayan reflü hastalığı arasında semptomların ciddiyeti ve dağılımı açısından bir fark yoktur. NERH olan hastalarda, eroziv reflü hastalığı olanlara göre fonksiyonel dispepsi ve irritable barsak sendromu gibi fonksiyonel hastalıklar daha sık görülür (33).

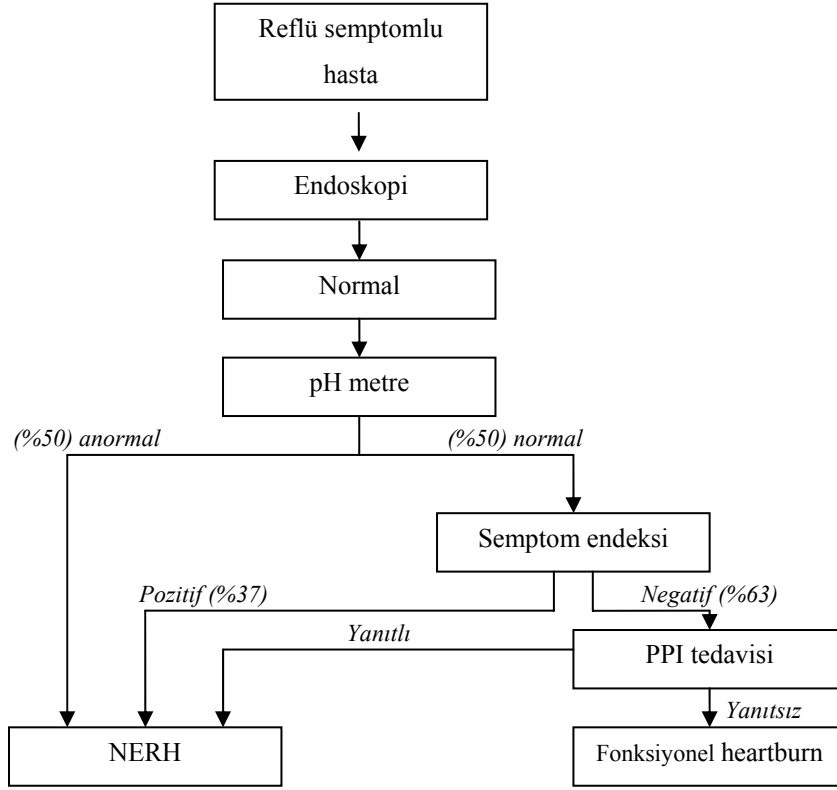
NERH’de safra asitlerinin rolü tam olarak bilinmemekle beraber eroziv reflü hastalığına göre daha az öneme sahip olduğu düşünülmektedir. İntraluminal impedans yöntemi sonuçlarına göre asit-dışı reflü sıklıkla postprandial dönemde olmakta ve reflü benzeri yakınmalara neden olabilmektedir (34).

NERH’de özofagusta aşırı duyarlılık olduğu düşünülmektedir. Aşırı duyarlılığın muhtemel üç mekanizması vardır; periferik sensitizasyon, santral sensitizasyon ve psikonöroimmün etkileşimler (35). Özofagus lümeninin balon ile distansiyonu veya asit perfüzyonu ile NERH olanlarda, sağlıklı kişilere göre daha çok semptom oluşmuştur. NERH olanların, eroziv özofajiti olanlara ve sağlıklı kişilere göre ağrı eşiğinin düşük olduğu ve sadece asit ile değil, salin perfüzyonu ile de daha çok semptom oluşturduğu görülmüştür (36-37). Özofagus hassasiyeti nedeniyle bu hastalarda pH 4’ün altında olmadan veya fizyolojik miktardaki reflü ile de semptomlar oluşabilir (38-39). Bir çalışmada NERH’de proksimal özofagusun asit perfüzyonuna daha hassas olduğu gösterilmiştir (40). Bu bulgu GÖRH’de, asidik reflünün proksimale ilerlemesi ile semptom oluşması arasındaki sıkı ilişkinin nedenlerinden biri olabilir.

Psikolojik stres ve emosyonel bozuklukların özofagus içi uyarının algılanmasını arttırdığı ve uyku bozukluklarının özofagus hipersensitivitesine neden olduğu gösterilmiştir (41).

Çalışmalar NERH hastalarının %30-50’sinde özofagusun aside maruziyetinin fizyolojik sınırlarda olduğu gösterilmiştir (38). Roma 2 komitesinin fonksiyonel özofagus hastalıkları tanımlamasına göre “fonksiyonel heartburn” patolojik gastroözofageal reflü, patolojik motilite bozukluğu veya yapısal bir hastalık yokluğunda epizodik retrosternal yanmadır (42). Fonksiyonel heartburn grubundaki hastalar ayrıca iki alt gruba ayrılmıştır. İlk grup fizyolojik sınırlardaki asit reflüsü ile semptomların sıkı ilişkili olduğu hastalardır ve “hipersensitif özofagus” olarak adlandırılır (38). Hipersensitif özofagusu olan hastalar PPI tedavisine kısmi yanıt verirler (43). Diğer grup ise (%60) asit reflüsü ile semptomların ilişkisinin olmadığı hastalardır. Roma 3 komitesinde NERH ve “fonksiyonel heartburn” grupları yeniden tanımlanmış, “hipersensitif özofagusu” olan hastalar ile PPI tedavisine yanıtlı semptom indeksi negatif olan hastalar NERH grubu içinde yer almıştır (44).

Tablo 2: Roma 3 kriterlerine göre NERH ve fonksiyonel heartburn için tanısal algoritma



2.5. Gastroözofageal reflü komplikasyonları

Tablo 3: GÖR komplikasyonları

Erozyon	Perforasyon
Ülserasyon	Mide içeriğinin aspirasyonu
Hemoraji	Barrett özofagusu
Peptik striktür	Adenokarsinom

GÖRH'nün önemli bir komplikasyonu Barrett özofagusu gelişimidir. GÖRH'e bağlı olarak distal özofagusdaki skuamöz epitelin, goblet hücresi içeren intestinal epitle yer değiştirmesi şeklinde gelişen metaplaziye Barrett özofagusu denilmektedir. Yapılan bir çalışmada semptomatik reflü nedeniyle endoskopi

yapılanların %6-12'sinde Barrett özofagusu saptanmıştır (45). Ancak bu oran yukarıda belirtildiği üzere ülkemizde çok düşüktür. Özofagusun adenokanserleri %80-100 oranında Barrett özofagusu zemininden gelişmektedir. Barrett özofagusunun varlığı adenokarsinom gelişme riskini normal kişilere göre 75 kat arttırmaktadır. Batıda son 20-30 yıl içinde peptik ülser ve antrum kanserinin azalmasına karşın GÖRH ile kardiyaya ve özofagusun adenokanseri artmıştır (46).

Masif hemoraji ve özofagus perforasyonu reflü özofajitin çok nadir komplikasyonlarından olup, genellikle derin özofagus ülserleri ve ciddi özofajitle ilişkilidir. Klinik olarak önemli hemoraji gastroözofagial reflü hastalarının %7-18'inde bildirilmiş olup, demir eksikliği anemisi nedenidir (47). Sitrüktürler daha çok yaşlı erkekler olmak üzere, tedavi edilmemiş reflü hastalarının %7-23'ünde görülmektedir (48). Disfaji genellikle katı gıdalarla oluşur, malign darlıkların aksine belirgin kilo kaybı görülmez (49)

2.6. Reflü tanısı

GÖRH'nın değerlendirilmesinde çok sayıda tanısal test vardır. Alarm semptomları (kilo kaybı, disfaji, odinofaji, hematemez, anemi, gaitada gizli kan pozitifliği) olmayan bir hastada pirozis veya regürjitasyon tek başına GÖRH tanısı ve tedaviye başlamak için yeterlidir. Tanısal testler tipik olmayan semptomları olan, yakınmalarına tedaviyle yanıt alınamayan, alarm semptomları olan ve 45 yaş üstündeki hastalarda kullanılmalıdır (2,3). Eroziv özofajit tanısı endoskopik yöntemlerle konulur.

Tablo 4: Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında kullanılan tanısal testler (50)

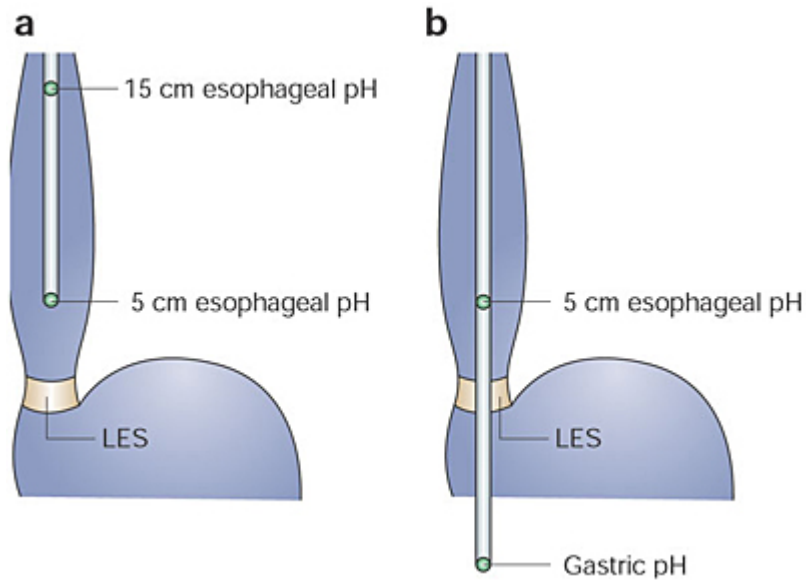
Reflü için kullanılan testler	Semptomları değerlendirmede kullanılan testler
<ul style="list-style-type: none">1- İntraözofageal pH monitorizasyonu2- Ambulatuvar bilirubin monitorizasyonu (safra reflüsü)3- Ambulatuvar impedans ve pH monitorizasyonu (asit olmayan reflü)4- Baryumlu özofagus grafisi	<ul style="list-style-type: none">1- Ampirik asit baskılayıcı tedavi2- Semptom analizi ile birlikte intraözofageal pH monitorizasyonu
Özofagus hasarının değerlendirildiği testler	Özofagus fonksiyonunun değerlendirildiği testler
<ul style="list-style-type: none">1- Endoskopi2- Özofagus biyopsisi3- Baryumlu özofagus grafisi	<ul style="list-style-type: none">1- Özofagus impedansı2- Özofagus manometrisi

2.6.1. Yirmi Dört Saatlik Özofagus pH Ölçümü

Yirmi dört saatlik özofagus pH izlemi patolojik reflüyü ve reflü miktarını saptamak için altın standarttır, ancak sadece asit içerikli reflüyü belirleyebilir (2,50). Bu yöntem GÖRH tanısı için hala en sık kullanılan yöntem olma özelliğini devam ettirmektedir. Günümüzde genel olarak 24 saatlik ölçümler yapılmaktadır. Bu testin avantajı hasta normal günlük aktivitelerine devam ederken ölçüm yapılabilmesidir. Ucunda pH değişikliklerine duyarlı sensör içeren özel bir kateterin burun yoluyla alt özofagus sfinkterinin 5 cm üstüne yerleştirilmesi ve buradaki pH değişikliklerinin 4-8 saniye aralıklarla kateterin dışarıda kalan, ucuna bağlanan taşınabilir bir dijital kaydediciye kaydedilmesi temeline dayanır. Kayıt bittiğinde bu bilgiler bir bilgisayara aktarılarak bu iş için yazılmış programlar aracılığıyla değerlendirme

yapılır. Aletin üzerindeki işaretleyici düğmesi sayesinde GÖR sırasındaki pozisyonel değişiklikler, yemek ve uyku esnasındaki değişiklikler fark edilip, semptomlar ile reflü epizodları arasında ilişki araştırılır.

Çift problu pH izleminde alt özofagus sfinkterin 5 cm proksimalinden ve bu probdan 15 cm daha proksimaldeki 2. sensörden ölçüm yapılır. Proton pompa inhibitörü kullanan ve reflü semptomları devam eden hastalarda kateterin alt sensörü mideye üstteki ise alt özofagus sfinkterinin 5 cm proksimaline yerleştirilir (Şekil 1). Bu şekilde PPI'lerinin etkinliği değerlendirilir.



Şekil 1: Yirmi dört saatlik pH ölçümü a: Özofagial, b: gastrik + özofagial

Günümüzde pH değerlendirmelerinde sıklıkla DeMeester skoru kullanılmaktadır. DeMeester ve arkadaşları fizyolojik ve patolojik reflüyü birbirlerinden ayırt etmek için normal insanlarla karşılaştırmalı bu skora sistemini 1974'de geliştirmiştir. Günümüzde kullanılan pH metre cihazlarının mevcut programlarında standart olarak hesaplanmakta ve skorlanmaktadır. Skorun >14.72 olması patolojik asit reflüsü olarak kabul edilmektedir.

Tablo 5: DeMeester Skorlamasında kullanılan parametreler şunlardır (50).

pH < 4 reflü epizodu sayısı
pH < 4 toplam zaman yüzdesi (%)
Ayakta pH < 4 zaman yüzdesi (%)
Yatarak pH < 4 zaman yüzdesi (%)
5 dakikadan daha uzun süreli reflü epizodlarının sayısı
24 saat içinde en uzun reflü epizodunun süresi

Reflü epizodları ile semptomlar arasındaki korelasyon semptomların reflüye bağlı olup olmadığını belirlemede faydalıdır. Bu korelasyon istatistiksel yöntemlerle belirlenebilir. “Semptom indeksi” semptomlar ile reflü arasındaki ilişkiyi değerlendiren sayısal bir skordur.

Amerikan Gastroenteroloji Derneğine göre 24 saatlik pH izleminin endikasyonları (51):

- 1- Antireflü cerrahi planlanan ve endoskopisi normal olan hastalarda özofagusa ait patolojik reflünün varlığını göstermek için,
- 2- Antireflü cerrahi yapıldıktan sonra anormal reflünün devam ettiğinden şüphelenilen hastalar,
- 3- Endoskopisi normal olan veya reflü semptomları PPI tedavisine yanıt vermeyen hastalar,
- 4- Kalp dışı göğüs ağrısı olan hastalarda reflü olup olmadığını saptamak için,
- 5- GÖRH'e bağlı olduğundan şüphelenilen otolaringolojik semptomları (larenjit, farenjit, kronik öksürük) olan hastaları değerlendirilmek için ve
- 6- Erişkin yaşta başlayan, reflüyle ilişkili olduğundan şüphelenilen alerjik olmayan astımlı hastalarda eş zamanlı GÖR'ün gösterilmesi için.

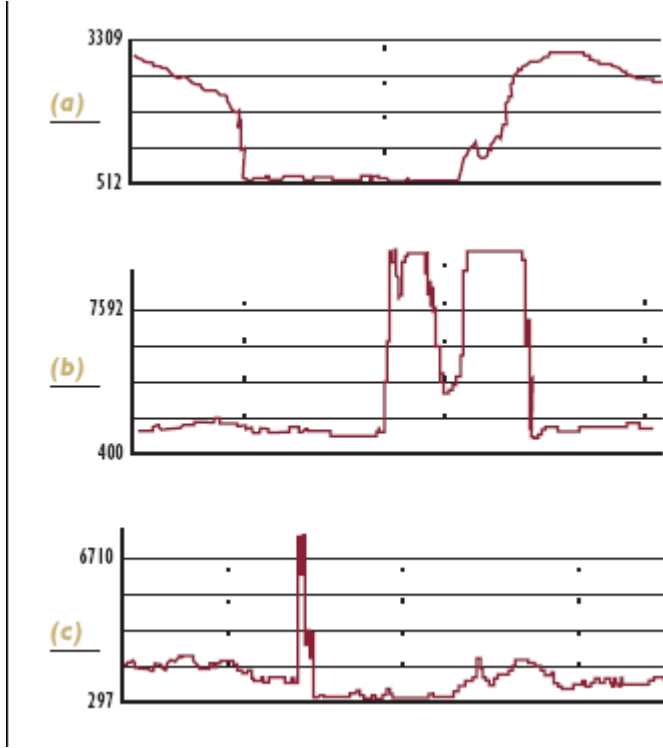
2.6.2 Özofajial İmpedans

İlk defa 1991’de Almanya’da Helmholtz enstitüsünde Silny tarafından multikanal intraluminal impedans (MKİİ) geliştirilmiştir (52). Prensibi elektriksel iletkenliğin ölçülmesidir. Sıvıların elektriksel iletkenliği katılardan ve katıların elektriksel iletkenliği de havadan daha fazladır. İmpedans “Ohm” ile ölçülür ve bitişik elektrotlar arasındaki akıma karşı direnci ölçer. Direnç elektriksel iletkenlikle ve iyonik konsantrasyonla ters orantılıdır. Örneğin hava gibi düşük iyonik konsantrasyonlu bolus yüksek impedans ölçümüne yol açarken, daha yüksek iyonik konsantrasyona sahip sıvı bolus daha düşük impedans ölçümüne yol açar. Özofagus duvarları arasında her zaman bir impedans vardır (bazal impedans). Özofagusta bazal impedans 1500-2000 Ohm’dur. Özofajit ve Barrett özofagusu gibi mukozadaki değişikliği olan hastalarda bazal impedans anormal olarak düşük bulunabilir. Özofagus boş olduğunda impedans yüksek saptanır ve hava geçişi impedansı artırırken, hacim bolusunun geçişi ile impedansta düşme olur. Teorik olarak impedans değerleri iki elektrot arasındaki kesit alanı (özofagus lümen çapı, bolus miktarı) ve elektrotların uzaklığı ile de ilişkilidir (52-53).

Tablo 6: Farklı iletkenlikleri olan maddelerin ortalama impedans değerleri

	(Ohm*cm, 1kHz)
Gastrik içerik	30-100
Safra	90
Tükürük	110
Süt/Yoğurt	300
İskelet kası	250-700
İçme suyu	1100
Kola	1100
Hava	10.000.000

Bolus sıvı, gaz veya mikst (gaz-sıvı) karakterde olabilir (Şekil 2).



Şekil 2: Sıvı, hava ve mikst tip reflü epizotlarının impedans yöntemi ile değerlendirilmesi (a-sıvı b-hava c- mikst tip reflü) (54).

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

b) Gaz reflü: İmpedans hızla yükselir (tipik olarak 5000 Ohm'un üzeri değerler) ve hızla bazale döner.

c) Mikst reflü: Gaz ve sıvı reflünün beraberliği görülür.

İmpedans kateterinde bir kaç ölçüm yerinin olması sayesinde özofagustaki bolusun hareket yönü saptanabilir. Proksimalden distale impedans değişikliğinin ilerlemesi yutkunma esnasında gözlenir. Distalden proksimale impedans değişikliğinin ilerlemesi ise reflüyü gösterir. Böylece reflü olan materyalin özofagustaki yükselme düzeyi saptanabilmektedir (55). MKİİ + pH monitorizasyonunda bolusun niteliği ve hareketinin yanında kateterin ucuna eklenen

pH sensörü sayesinde reflülerin pH'sı da saptanabilmektedir (56). İmpedans tekniği ile beraber pH sensörleri sayesinde reflünün asit, zayıf asit veya asit olmayan yapıda olduğu anlaşılabilir. İmpedans değerinde bazal değer % 50 veya üzeri düşme tipik olarak özofagus lümeninde bolus pasajı olduğunun göstergesidir. Bir impedans epizodu sayılabilmesi için en az ardışık 3 halka yükselmesi gereklidir (53).

Reflü ataklarının asit olup olmaması ilgili çeşitli sınıflamalar vardır.

Geleneksel Sınıflandırma

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

b) Asit olmayan reflü epizodu: Reflü sırasında pH 4'ün üzerinde kalır ve 1 birimden fazla düşmez.

c) Zayıf asit reflü epizodu: Reflü sırasında pH 4'ün üzerinde kalır ve 1 birimden fazla düşer.

d) Asit re-reflü epizodu (Süperimpoze reflü epizodu): Özellikle hiatal hernili hastalarda görülür. pH 4'ün altındayken daha da düşer (57).

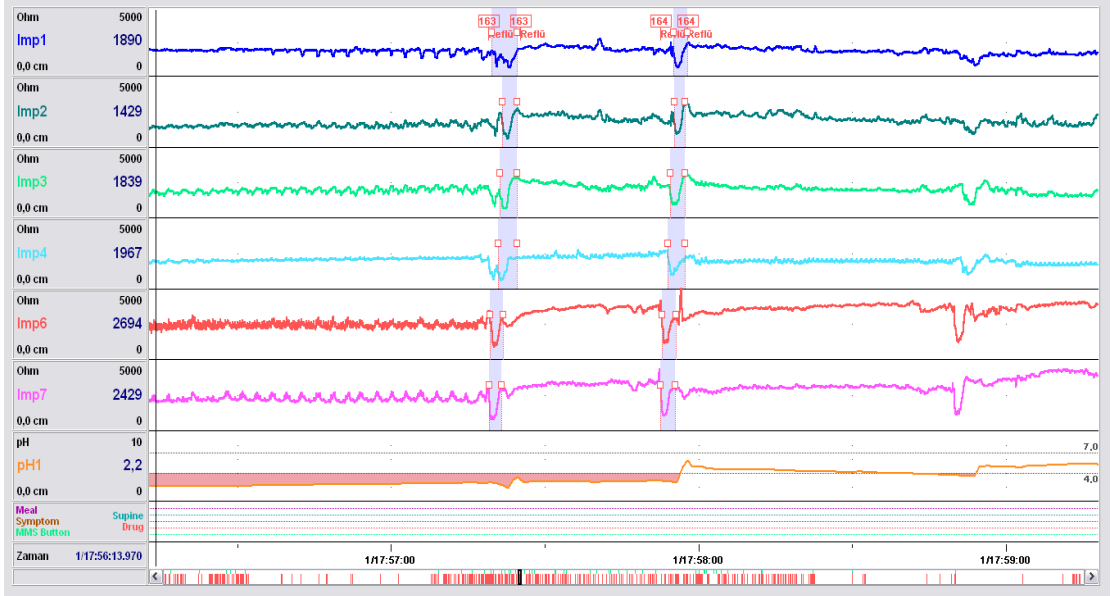
2004 konsensusuna göre sınıflandırma

a) Asit reflü epizodu: Reflü sırasında pH 4'ün altına düşer veya sürekli pH 4'ün altında kalır. Süperimpoze reflü bu grubun bir alt grubudur.

b) Zayıf asit reflü epizodu: Reflü sırasında pH 4-7 arasındadır ve en az 1 birimlik düşme olur.

c) Zayıf alkalin reflü: Reflü sırasında pH 7 ve üzerindedir (58).

Şekil 3: Hastalarımızdan alınan asidik reflü örneği



Araştırmalarda reflüyü göstermede en iyi yöntemin MKİİ olduğu ve MKİİ ile eş zamanlı pH ölçümü yapılmasının reflüyü ve karakterini saptamada daha yararlı olduğu bildirilmektedir. Shay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 19 GÖR hastası ve 10 sağlıklı gönüllüye yemek öncesi ve sonrası 2 saat eş zamanlı manometri, pH ve MKİİ ölçümü uygulanmış ve tüm hastalarda 973 reflü atağı saptanmıştır. Reflü ataklarının %96'sını MKİİ , %28'ini pH-metri göstermiştir (59).

Tablo 7: İntraluminal impedans + pH monitorizasyonu endikasyonları (60)

Asit sekresyonun inhibisyonuna rağmen reflü semptomları devam edenler
Sebebi açıklanamayan kronik öksürük
Ruminasyon şüphesi
Aşırı geğirme
Reflü semptomları ve aklorhidrisi olan (örn: atrofik gastrit) hastalar

MKİİ 'nin klinikteki avantajları (58,61,62).

1. MKİİ + pH metre ile reflü olan materyalin asit, zayıf asit veya asit olmayan bir reflü epizodu olduğunun saptanması, reflü epizotlarının sayı, yön, zaman yüzdelерinin (kayıt zamanına göre oranı) belirlenmesi,

2. Asidik olan ve olmayan reflü ile semptomların karşılaştırılması,
3. Özofagus dışı semptomları olanlarda reflünün özofagusta yüksekliğinin belirlenmesi,
4. Asidik klirens sağlanmadan yeniden oluşan reflünün saptanması,
5. Postprandial asidik ve asit olmayan reflü epizotlarının belirlenmesi,
6. Proton pompası inhibitörü alırken semptomları devam eden hastaların değerlendirilmesi,
7. GÖRH’de tıbbi, cerrahi ve endoskopik tedavilerin yararının belirlenmesi,
8. Bolus klirens zamanının saptanması,
9. Bebeklerde reflünün belirlenmesi (reflülerin çoğunluğu asit dışıdır).

Eroziv olmayan reflü hastalarının %30-50’sinde 24 saatlik pH metre normaldir (63). Bu hastalarda ve PPI tedavisine dirençli vakalarda impedans-pH metre kombinasyonu tek başına pH monitorizasyonuna göre reflüde daha yüksek tanısal değere sahiptir (60).

MKİİ’nin çeşitli kısıtlılıkları da vardır. Yirmi dört saatlik impedans-pHmetre konunun uzmanı doktorlar tarafından çok dikkatli bir şekilde analiz edilip yorumlanmalıdır. Bu analizler yeni başlayanlar için 2-4 saati bulabilmektedir. Bilgisayar analizleri yetersiz kaldığından el ile analiz şarttır. Otomatik analizlere hiçbir zaman güvenilmemelidir (64). MKİİ analiz yapan kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. Şu andaki koşullarda pH metre analizine göre 4-5 kat daha pahalı bir yöntemdir. Yapısal anormallikler hakkında bilgi vermez. Analizin otomatik olarak yapılmasını sağlayan bilgisayar programlarının daha da geliştirilmesiyle gözle bireysel yapılan değerlendirme ihtiyacında azalma sağlanabilir.

Baryumlu özofagus pasaj grafisiyle gastroözofageal reflü, hiatal herni ve peptik darlıklar görülebilir. Özofajiti saptamadaki duyarlılığı düşüktür. Endoskopi ile karşılaştırıldığında tanısal geçerliliği hafif özofajitte % 25, ağır özofajitte % 99 olarak saptanmıştır (65). Ülkemizde özofajitli hastalarda şiddetli özofajitin %5

sıklıkta görüldüğü unutulmamalıdır. Bu nedenle baryumlu özofagus pasaj grafisi rutin olarak GÖRH’de tanısal test olarak kullanılmamalıdır. Bununla beraber disfajili hastaların ilk değerlendirilmesinde başvurulan bir yöntem olabilir.

2.6.3. Özofageal Monometri

Özofagus manometrisinin GÖRH tanısında yeri yoktur, fakat antireflü cerrahi planlanan hastalarda ve seçilecek cerrahi tipinin belirlenmesinde önemlidir. Ayaktan pH metre problemlerinin doğru yere yerleştirilmesinde ve işlem öncesi AÖS seviyesinin belirlenmesinde de manometri kullanılabilir (2). Monometri ile reflü operasyonu öncesi akalazya ya da skleroderma gibi motilite bozuklukları ekarte edilebilir.

2.6.4. Endoskopi

GÖRH tanısı için endoskopinin duyarlılığı düşüktür, ancak özgülüğü %90-95 gibi oldukça yüksektir. pH metre ile anormal özofagus reflüsü tespit edilen hastaların ancak %20-60’ında endoskopik incelemede özofajit saptanmıştır (66). Aşağıdaki durumlarda endoskopi yapılmalıdır:

1.Alarm semptomlarının bulunması (disfaji, odinofaji, kilo kaybı, gastrointestinal kanama, kansızlık, daha önce ameliyat geçirme, ailede kanser öyküsü ve 50 yaş üzeri olma),

2.Beş yıldan uzun süredir reflü semptomu olması,

3.Özofagusta enfeksiyon (kandida gibi), peptik ülser, kanser düşünülmesi,

4.Varis şüphesi (portal hipertansiyon),

5.Reflüye ait komplikasyon gelişimi düşünülmesi (striktür, Barrett gibi) (2).

Tablo 8: Özofajit için güncel endoskopik evreleme

Los Angeles sınıflaması (67)	
Grade A	≤ 5 mm lineer mukozal hasar
Grade B	> 5 mm lineer mukozal hasarlar, ancak hasarlarda birleşme yok
Grade C	Mukozal hasar 2 veya daha fazla sayıda, bunlar birbirleriyle birleşme eğiliminde, ancak çepçevre değil (%75)
Grade D	Çepçevre uzanan mukozal hasarlar (Özofagus lümeninin %75'inden fazlası)
Not: Ülser, darlık, Barrett's metaplazisi varlığı her evrede ayrıca belirtilmelidir.	

Endoskopik bulgulara göre GÖRH, eroziv ve eroziv olmayan reflü hastalığı olarak ayrılır. NERH, tipik reflü semptomları ile birlikte, PPI tedavisi altında olmayan hastalarda konvansiyonel üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus hasarı bulunmaması olarak tanımlanır (1,68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim dalı tarafından Kocaeli Üniversitesi Etik Komitesinin izniyle retrospektif olarak gerçekleştirildi (KOÜ. İAEK 2010/49).

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Eylül 2009 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine klasik reflü semptomları olan (haftada en az bir defa olan pirozis ve/veya regürjitasyon):

- 18- 65 yaş arası,
- Reflü semptom anketi doldurmuş (Ek-1),
- Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagusu ve skuamokolumnar bileşkesi normal bulunmuş,
- Son 4 hafta içerisinde PPI veya H₂ reseptör blokeri kullanmayan,
- İmpedans incelemesi yapılmış veya yapılması planlanıp randevusu alınmış 40 hasta alındı.

3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- Üst gastrointestinal sistem cerrahisi geçirmiş olan hastalar,
- Mide çıkış darlığı olan hastalar,
- Gebelik ve laktasyon döneminde olan hastalar,
- Ciddi komorbid hastalığı olanlar,
- Geçirilmiş veya yeni oluşan angina pectoris varlığı,
- Malign gastrointestinal tümörü olan hastalar,
- Koagülopati ve kanama diyatezi bulunan hastalar.

3.3.İntralüminal özofageal impedans-pHmetre

Bu çalışmada değerlendirilen impedans ölçümlerinde mobil kayıt cihazı olarak Ohmega Ambulatuvar impedans-pHmetre, MMS ve kateter olarak da 8 impedans halkası ve 1 pH ölçüm halkası içeren “Unisensor K6011/E1/0633®” tek kullanımlık impedans-pHmetre kateterleri kullanılmıştır.



Resim 1a



Resim 1b

a) Ohmega Ambulatuvar impedans-pHmetre b) Sekiz impedans halkası ve 1 antimon pH ölçüm halkası içeren Versa Flex Z tek kullanımlık kateter

Kliniğimizde impedans yapılması planlanan hastaların, en az iki hafta önce proton pompa inhibitörleri, 1 hafta öncesi de antiasit ve H₂ reseptör blokerleri kesilmiştir. Hastalara takılacak impedans kateterinin sensörünün uygun yerini bulmak için motilite laboratuvarında AÖS yerini tayin etmek için manometrik ölçümleri impedans öncesi yapılmıştır.

Hastalar 12 saatlik açlığı takiben impedans işlemine alınmıştır. Teste başlamadan önce pH'ları 7 ve 1 olan solüsyonlarda kaydedici alet ve kateterlerin kalibrasyonu yapılmıştır. Lokal anestezi altında transnazal yoldan özofageal impedans-pH metre kateterinin pH probu alt özofagus sfinkterinin 5 cm üstünde olacak şekilde yerleştirilmiştir. Hastalara alet hakkında bilgi verilip, gıda ve ilaç

alımında, yatarken ve reflü gibi semptomları olduğunda basacakları düğmeler gösterilmiştir. Hastalar normal alışkanlıklarını bozmayacak şekilde gün içi aktivitelerine devam ederek 24 saatlik özofageal impedans-pH metre ile değerlendirilmiştir. Yirmi dört saatlik incelemenin ardından alet çıkarılıp, kayıt cihazı bilgisayara takılarak içindeki bilgiler aktarılmıştır. Kayıtlar özel bir program yardımıyla (MMS Investigation and Diagnostic Software®) analiz edilmiştir. Tüm kayıtlar motilite laboratuvarının bilgisayarında ilgili program altında el ile yorumlandı. El ile incelemede reflü epizotunun başlangıcı, distalden proksimale en az 2 kanalda bazal özofageal impedansın %50'den daha fazla ani düşüşü olarak, reflü epizotunun sona ermesi ise impedans değerinin başlangıç değerinin en azından %50'sine ulaşması olarak tanımlandı.

İmpedansta saptanan reflü pH'daki değişikliğe göre aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

Asit reflü: Reflü sırasında en az 4 saniye süre ile pH'nın 4'ün altına düşmesi veya pH 4'ün altında iken en az 4 saniye süre ile pH'da en az 1 birim düşüş (asid re-reflü) (süperimpoze reflü) meydana gelmesi olarak tanımlandı.

Zayıf asit reflü: En az 4 saniye süre ile pH'da en az 1 birim düşüşün görüldüğü, ancak reflü sırasında pH'nın 4-7 arasında kaldığı durum olarak tanımlandı.

Asit dışı reflü: Reflü sırasında pH'nın 7'nin üzerinde kalması olarak tanımlandı (69).

Her reflü epizotu kendi içinde sıvı, gaz ve karma reflü olarak sınıflandırıldı. İmpedans ile sıvı, gaz, karma, asit, zayıf asit ve asit olmayan reflü, toplam zamana göre pH < 4 geçen zamanın yüzdesi ve süresi , pH < 4 epizot sayısı , reflü periyot sayısı, 5 dakikadan uzun reflü periyot sayısı, en uzun reflü periyot süresi, ayakta ve yatarak olacak şekilde ayrı ayrı değerlendirildi. Proksimale uzanan reflü epizotu sayısı (AÖS'den 15cm yukarı uzanan reflü epizotu sayısı) ve yüzdesi, 24 saat bolus maruz kalma zamanı ve yüzdesi ve DeMeester skoru 24 saat süresince değerlendirildi.

Değerlendirmede normal değerler olarak Zerbib ve arkadaşlarının 2005 yılında sağlıklı insanlar üzerinde yapmış oldukları çalışma temel alındı (70).

3.4. Reflü Formu Değerlendirilmesi

Hasta grubundaki olgular için ilk görüşmede, Ege Üniversitesi tarafından valide edilen ve Türk popülasyonu için düzenlenmiş olan reflü formu dolduruldu (71). Bu formda bulunan regürjitasyon ve pirozis süresi, sıklığı ve şiddeti, göğüs ağrısı , yutma güçlüğü , hazımsızlık , şişkinlik, *H.Pylori* eradikasyonu, sigara parametreleri kullanıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for Social Science) 17,0 sürümü kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Analizlerde kategoriyel değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında “ki-kare testi” ve alt gruplarda hasta sayısının az olduğu durumlarda “Fischer’s exact” test uygulandı ve sonuçlar %95 güven aralığı ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde değişken dağılımının normal dağılım göstermemesi nedeniyle nonparametrik testlerden “Mann –Whitney U testi” kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya klasik reflü semptomları olan, endoskopisinde özofajiti olmayıp reflü anketi doldurmuş ve impedansı yapılmış 40 hasta alındı.

Çalışmaya alınan 40 hastanın yaş ortalaması $42\pm 13(22-65)$ yaş, 23'ü (%57,5) kadın, 17'si (42,5) erkekti. Hastaların vücut kütle indeksi (VKİ) ortalamaları $26,5\pm 4,7$ kg/m² (19,5-35,8 kg/m²) idi. Hastalardan 10'u (%25) sigara içerken, 1'i (%2,5) alkol kullanıyordu. Ailesinde reflü hastalığı olan 14 (%35) hasta vardı. Hastaların demografik özellikleri tablo 9 de görülmektedir.

Tablo 9: Hastaların Demografik Özellikleri

Genel Özellikler	n	%	Ortalama \pm SS
VKİ	40	100	26,54 \pm 4,65
Kadın	23	57,5	
Erkek	17	42,5	
Ailede reflü	14	35	
Sigara içen	10	25	
Alkol kullanan	1	2,5	
Alerji	9	22,5	

SS: Standart sapma

Hastaların semptom sıklığı, şiddet ve süresi tablo 10-11 da görülmektedir.

Tablo 10: Hastaların Semptomlarının Sıklığı ve Şiddetinin Dağılımı

Genel Özellikler		n	%
Pirozis sıklığı	Yok	3	7,5
	Haftada 1	13	32,5
	Haftada 2-6 gün	13	32,5
	Hergün	11	27,5
Pirozis şiddeti	Yok	3	7,5
	Hafif	7	17,5
	Orta	21	52,5
	Şiddetli	9	22,5
Regurjitasyon sıklığı	Haftada 1	11	27,5
	Haftada 2-6	22	55
	Hergün	7	17,5
Regurjitasyon şiddeti	Hafif	3	7,5
	Orta	28	70
	Şiddetli	9	22,5
Göğüs ağrısı		22	55
Yutma güçlüğü		16	40
Hazımsızlık		32	80
Şişkinlik		33	82,5

Tablo 11: Hastaların Semptomlarının Süresi

	Ortalama ± SS
Pirozis süresi (yıl)	4,12± 3,17
Regürjitasyon süresi (yıl)	3,80±2,85

İmpedans işlemi sonunda elde edilen parametrelere ait veriler Tablo 12’de görülmektedir.

Tablo 12: İmpedans verileri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Aralık
Toplam asit reflü yüzdesi	4,7	±5,2	3,2	0-21,6
Toplam asit reflü periyot sayısı	40,9	±38,2	30,5	0-173
Toplam 5 dakikadan uzun asit reflü periyot sayısı	1,9	±2,8	1	0-11
DeMeester skoru	15,1	±15,4	9,1	0,2-55,5
Toplam asit reflü sayısı	24,5	±22,5	15,5	0-96
Toplam hafif asit reflü sayısı	99,5	±100,8	71	6-463
Toplam asit olmayan reflü sayısı	2,7	±6,6	0,5	0-40
Toplam reflü sayısı	129,3	±99,4	98	17-480
Toplam sıvı reflü sayısı	30,8	±28,9	22,5	0-134
Toplam karma reflü sayısı	97,2	±89,8	63	6-462
Toplam gaz reflü sayısı	85,6	±87	67	1-403
Toplam 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi	2,1	±2,2	1,4	0,2-10,8
Toplam proksimal uzantılı reflü sayısı	92,3	±96,2	57	5-439
Toplam proksimal uzantılı reflü yüzdesi	34,7	±13,4	35	6,9-62

4.1. pH ‘ya Göre Reflü Sınıflaması

4.1.1.Hafif asit reflü, asit dışı reflü, asit reflü ve reflüsü olmayan hastaların klinik verilerle karşılaştırılması

İmpedans verilerine göre reflüler; asit, hafif asit ve asit dışı olarak sınıflandırıldı. Ayrıca bu verilerin klinik bulgularla ilişkisi araştırıldı. Pirozisi haftada 1’den fazla olan 24 hastanın 23’ünde hafif asit reflü saptanırken, pirozisi

haftada 1 ve daha az olan 16 hastanın 5'inde hafif asit reflü vardı (p=0,029; OR:10,46; GA:1,09-100,6). Hafif asit reflü ile başka bir klinik bulgu arasında ilişki saptanmadı. Analizler asit reflü, asit dışı reflü ve reflüsü olmayan hasta gruplarında tekrarlandığında bu reflü grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Klinik bulgular ve pH'ya göre reflü tipleri arasındaki ilişki Tablo 13'de sunulmuştur.

Tablo 13: Klinik Bulgular ve pH'ya Göre Reflü Tipleri

Klinik bulgu	Hafif asit reflü n=34			Asit dışı reflü n=3			Asit reflü n=16			Reflüsü olmayan n=5		
	P	OR	GA	p	OR	GA	p	OR	GA	p	OR	GA
Pirozis sıklığı	0,03	10,4	1,1-100,6	1,0	1,4	0,1-16,4	0,4	2,3	0,5-10,3	0,1	0,1	0,0-1,3
Pirozis şiddeti	0,2	3,9	0,6-23,4	0,6	0,7	0,6-0,9	0,7	1,7	0,3-8,7	0,1	0,2	0,0-1,2
Regürjitasyon şiddeti	0,3	3,3	0,6-19,4	0,5	0,7	0,6-0,9	0,7	1,4	0,3-7,1	0,1	0,2	0,0-1,4
Göğüs ağrısı	0,6	1,2	1,0-1,4	0,4	3,2	0,2-42,2	0,3	1,2	1,0-1,5	1,0	0,8	0,7-0,9
Yutma güçlüğü	1,0	1,4	0,2-8,7	0,6	3,3	0,3-39,7	0,3	2,9	0,1-16,2	0,6	0,3	0,0-3,3
Hazımsızlık	0,3	1,3	1,1-1,6	0,5	0,5	0,3-39,7	0,7	0,4	0,0-4,0	0,6	0,8	0,6-0,9
Şişkinlik	1,0	0,9	0,1-9,5	1,0	0,8	0,7-0,9	0,6	1,5	0,6-1,4	1,0	0,8	0,1-8,7
H.Pylori eradikasyonu	0,6	0,6	0,1-4,0	1,0	1,6	0,2-19,2	1,0	1,2	0,2-7,1	1,0	0,7	0,1-7,3
Sigara	1,0	1,8	0,2-17,6	0,6	0,7	0,6-0,9	0,4	3,3	0,4-30,1	0,3	0,7	0,6-0,9
İmpedans SAP+	0,3	0,4	0,1-2,2	0,5	0,7	0,5-0,9	0,7	1,8	0,3-10,4	0,6	1,7	0,2-11,9

OR: Olasılık oranı

GA: Güven aralığı

4.1.2. Asit reflü, asit dışı reflü ve reflüsü olmayan grupların klinik ve impedans pH-metre verileriyle karşılaştırılması

Hastaların mevcut reflüleri DeMeester skoru 14,72'nin üzerinde olanlar ile toplam asit reflü yüzdesi ≥ 4 olan grup birleştirilerek asit reflü grubu, diğerleri de asit dışı reflü grubu şeklinde ayrılarak yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Asit reflü, asit dışı reflü ve reflüsü olmayan grubun klinik veri karşılaştırması

Klinik bulgu	Asit reflü n= 18			Asit dışı reflü n=18			Reflüsü olmayan n= 4		
	P	OR	GA	P	OR	GA	P	OR	GA
Pirozis sıklığı	0,4	1,1	0,3-3,9	0,2	2,6	0,7-9,8	0,1	0,1	0,0-1,3
Pirozis şiddeti	0,5	2,3	0,5-10,8	1,0	1,3	0,3-5,6	0,1	0,2	0,0-1,2
Regürjitasyon şiddeti	0,3	2,9	0,6-13,0	0,1	1,0	0,2-3,9	0,1	0,2	0,0-1,4
Göğüs ağrısı	0,4	2,9	0,5-17,8	0,7	0,6	0,1-3,5	1,0	0,8	0,7-1,0
Yutma güçlüğü	0,9	1,1	0,3-3,9	0,4	1,7	0,4-6,4	0,6	0,3	0,0-3,3
Hazımsızlık	1,0	0,8	0,2-3,7	1,0	0,8	0,2-3,7	0,6	0,8	0,6-0,9
Şişkinlik	0,2	0,3	0,0-1,5	0,1	0,4	0,7-5,9	1,0	0,8	0,1-8,7
İmpedans SAP+	0,4	2,3	0,5-10,6	0,5	0,5	0,1-2,2	0,6	1,7	0,2-11,9
Asit SAP+	1,0	1,3	0,3-6,3	1,0	0,8	0,1-3,9	0,6	2,4	0,3-18,1

OR: Olasılık oranı GA: Güven aralığı

Reflüleri DeMeester skoru 14,72'nin üzerinde olanlar ve toplam asit reflü yüzdesi ≥ 4 olan grup birleştirilip yeni asit reflü grubu oluşturulduğunda; bu grubu sıvı, karma, gaz reflü grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı birliktelik saptamadık (sırasıyla $p=0,919$, $p =0,673$, $p =0,680$). Yine aynı grubu 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi ve toplam proksimal uzantılı reflü yüzdesi ile karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptamadık (sırasıyla $p =0,756$, $p =0,644$).

4.1.3. Asit reflü, asit dışı reflü, reflüsü olmayan grupların klinik verilerinin ortalamasıyla karşılaştırılması

Asit reflüsü ve asit dışı reflüsü olan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılmasında anlamlı sonuç bulunmadı.

Tablo 15: Asit reflüsü olan ve asit olmayan reflüsü olan hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

	Asit reflüsü olan hasta n=18 Ortalama	Asit dışı reflüsü olan hasta n=18 Ortalama	<i>p</i>
Pirozis sıklığı	1,8	1,9	0,6
Pirozis şiddeti	2,0	1,9	1,0
Regürjitasyon sıklığı	2,0	1,9	0,6
Regürjitasyon şiddeti	2,2	2,1	0,3

Asit reflüsü, asit dışı reflüsü ve reflüsü olmayan hastaların klinik semptomlarla karşılaştırılmasında da anlamlı sonuç bulunmadı.

Asit reflü ile reflüsü olmayan grup karşılaştırıldığında pirozis şiddeti anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0,04$). Asit reflüsü olan hastalarda pirozis sıklığı, regürjitasyon sıklığı ve regürjitasyon şiddeti ortalamaları yüksek olduğu halde, reflüsü olmayan gruptaki hasta sayısı az olduğundan, istatistiki anlamlılık tespit edilmedi (Tablo 16).

Tablo 16: Asit reflüsü olan hasta ve reflüsü olmayan hastalarının klinik verilerin ortalaması ile karşılaştırılması.

	Asit reflüsü olan hasta n=18 Ortalama	Reflüsü olmayan hasta n=4 Ortalama	<i>p</i>
Pirozis sıklığı	1,8	1,0	0,06
Pirozis şiddeti	2,0	1,2	0,04
Regürjitasyon sıklığı	2,0	1,5	0,15
Regürjitasyon şiddeti	2,2	1,7	0,10

Asit dışı reflüsü olan hastalar ile reflüsü olmayan hastaların klinik verilerin ortalaması ile karşılaştırıldığında asit dışı reflü ile pirozis sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,05$). Reflüsü olmayan gruptaki hasta sayısı az olduğundan diğer parametrelerle istatistiki anlamlılık elde edilememiş olabilir (Tablo 17).

Tablo 17: Asit dışı reflüsü olan ve reflüsü olmayan hastaların klinik verilerinin ortalaması ile karşılaştırılması

	Asit dışı reflüsü olan hasta n=18 Ortalama	Reflüsü olmayan hasta n=4 Ortalama	<i>p</i>
Pirozis sıklığı	1,9	1,0	0,05
Pirozis şiddeti	1,9	1,2	0,09
Regürjitasyon sıklığı	1,9	1,5	0,26
Regürjitasyon şiddeti	2,1	1,7	0,18

4.2. Reflü olan maddenin fiziksel özelliğine göre sınıflaması

4.2.1. Klinik bulgularla karşılaştırma

Hastalar reflü olan maddenin sıvı, gaz ve karma haline göre sınıflandırıldı. Hasta gruplarının klinik bulgularla ilişkisi araştırıldı.

Reflünün sıvı, gaz ve karma haliyle klinik semptomlar arasında ilişki saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Sıvı, gaz ve karma reflünün klinik bulgularla karşılaştırılması

Klinik bulgu	Toplam sıvı reflü n=13			Toplam gaz reflü n=33			Toplam karma reflü n=34		
	<i>p</i>	OR	GA	<i>p</i>	OR	GA	<i>p</i>	OR	GA
Pirozis sıklığı	0,5	1,8	0,44- 7,3	1,00	1,15	0,22- 6,02	0,20	3,67	0,58- 23,03
Pirozis şiddeti	1,0	1,2	0,24- 5,5	1,00	1,25	0,20- 7,74	0,63	1,63	0,25- 10,58
Regürjitasyon	1,0	1,4	0,30- 6,5	0,40	2,34	0,43- 12,78	1,00	1,39	0,22- 8,93
Göğüs ağrısı	0,6	0,4	0,04- 3,5	1,00	1,07	0,11- 10,91	0,57	1,21	1,04- 1,42
Yutma güçlüğü	0,9	0,9	0,24- 3,5	0,01	0,20	0,03- 1,20	0,37	3,95	0,42- 37,50
hazımsızlık	0,4	0,4	0,08- 1,9	0,31	1,32	1,09- 1,60	1,00	0,77	0,08- 7,71
Şişkinlik	0,7	0,6	0,11- 3,1	0,32	1,27	1,06- 1,52	0,28	2,90	0,42- 20,28
<i>H.pylori</i> eradikasyonu	1,0	0,9	0,18- 4,04	1,00	0,8	0,129- 4,952	0,629	0,615	0,095- 4,006
sigara	0,5	0,4	0,08- 2,4	0,05	0,167	0,029- 0,948	0,629	0,615	0,095- 4,006
İmpedens SAP	0,2	2,8	0,60- 13,4	1,00	0,842	0,128- 5,56	1,0	0,842	0,128- 5,56
Asit SAP	1,0	1,3	0,24- 6,7	1,00	1,75	0,173- 17,69	1,0	1,75	0,173- 17,68

OR: Olasılık oranı

GA: Güven aralığı

4.2.2. İmpedans verileri ile karşılaştırma

Reflünün sıvı, gaz ve karma haliyle impedans verileri analiz edildiğinde sıvı reflü ile hafif asit reflü arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$). Sıvı reflüsü olmayan hastalarda ortalama hafif asit reflü sayısı 77,26 iken, sıvı reflüsü olanlarda hafif asit reflü sayısı ortalaması 145,69 bulundu.

Gaz reflüsü olan hastalar impedans verileri açısından değerlendirildiğinde asit ve hafif asit reflü ile anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,005$). Gaz reflüsü olmayan hastalarda ortalama asit reflü sayısı 47,52 iken, gaz reflüsü olanlarda asit reflü sayısı 19,64 bulundu. Gaz reflüsü olmayanlarda ortalama hafif asit reflü sayısı 26,57 iken, gaz reflüsü olanlarda ortalama hafif asit sayısı 114,97 bulundu. Bu verilere göre gaz reflüsü olan hastalarda hafif asit reflü sayısı anlamlı olarak yüksek, buna karşılık asit reflü sayısı anlamlı oranda düşük olarak yorumlandı.

Karma reflü ile impedans verileri karşılaştırıldığında 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi ile karma reflü arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,016$). Karma reflüsü olmayan hastalarda 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi ortalaması 0,85 iken, karma reflüsü olanlarda 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi ortalaması 2,265 bulundu.

Karma reflü ile hafif asit reflü sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,01$). Karma reflüsü olmayanlarda hafif asit reflü sayısı ortalaması 14,83 iken, karma reflüsü olanlarda bu değer 114,44 bulundu.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte karma reflüsü olmayan hastalarda proksimal uzantılı reflü yüzdesi ortalaması 26,33 saptanırken, karma reflüsü olan hastalarda proksimal uzantılı reflü yüzdesi ortalaması 36,206 bulundu ($p=0,058$).

Diğer impedans verileriyle reflü halleri arasında yapılan karşılaştırmada anlamlılık saptanmadı (Tablo 19a-b).

Tablo 19-a: Sıvı, gaz ve karma reflünün impedans verileri ile karşılaştırılması

		24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi		Proksimal uzantılı toplam reflü yüzdesi		DeMeester	
		Ortalama	<i>p</i>	Ortalama	<i>p</i>	Ortalama	<i>p</i>
Sıvı Reflü	Olan	2.69	0.06	36.26	0.52	19	0.9
	Olmayan	1.74		33.99		13.13	
Gaz Reflü	Olan	1.99	0.48	36.13	0.09	14.47	0.51
	Olmayan	2.36		28.1		17.73	
Karma Reflü	Olan	2.27	0.16	36.21	0.06	14.87	0.94
	Olmayan	0.85		26.33		16.04	

Tablo 19-b: Sıvı, gaz ve karma reflünün impedans verileri ile karşılaştırılması

		Asit reflü		Hafif Asit Reflü		Asit Olmayan Reflü	
		Ortalama	<i>p</i>	Ortalama	<i>p</i>	Ortalama	<i>p</i>
Sıvı Reflü	Olan	23.25	0.16	145.69	0.005	4.62	0.39
	Olmayan	25.19		77.26		1.70	
Gaz Reflü	Olan	19.64	0.006	114.97	0.005	2.94	0.62
	Olmayan	47.57		26.57		1.29	
Karma Reflü	Olan	24.94	0.84	114.44	0.001	2.94	0.17
	Olmayan	22.17		14.83		1	

4.3. Semptom ilişkili olasılık (“Symptom Associated Probability”: SAP) ile klinik ve impedans verilerinin karşılaştırılması

İmpedans SAP pozitifliğine ve asit SAP pozitifliğine göre klinik veriler ve impedans verileri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 20-21-22)

Tablo 20: İmpedans SAP pozitif, negatifliğine göre klinik bulguların karşılaştırılması

Klinik bulgu	<i>p</i>	OR	%95 Güven Aralığı
Pirozis sıklığı	1.0	0.964	0.211-4.397
Pirozis şiddeti	0.397	3.176	0.33-30.62
Regürjitasyon şiddeti	1.0	1.4	0.232-8.605
Göğüs ağrısı	0.64	0.4	0.04-3.96
Yutma güçlüğü	0.411	1.875	0.415-8.467
Hazımsızlık	0.382	3.94	0.416-37.314
Şişkinlik	0.336	0.350	0.057-2.154
<i>H.pylori</i> eradikasyonu	1.0	0.980	0.194-4.94
Sigara	0.217	0.208	0.022-1.95

Tablo 21: Asit SAP pozitif, negatifliğine göre klinik bulguların karşılaştırılması

Klinik bulgu	<i>p</i>	OR	%95 Güven Aralığı
Pirozis sıklığı	0.431	2.357	0.396-14.041
Pirozis şiddeti	0.489	2.21	0.224-21.774
Regürjitasyon şiddeti	1.0	0.947	0.150-5.994
Göğüs ağrısı	1.0	0.571	0.057-5.775
Yutma güçlüğü	0.681	1.778	0.356-8.82
Hazımsızlık	0.643	2.72	0.281-26.347
Şişkinlik	1.0	1.75	0.173-17.686
<i>H.pylori</i> eradikasyonu	0.673	1.543	0.289-8.250
Sigara	0.394	0.304	0.032-2.902

Tablo 22: Asit SAP ve impedans SAP pozitifliğinin sürekli değişkenlere göre değişimi

	Asit SAP			İmpedans SAP		
	Pozitif	Negatif	<i>p</i>	Pozitif	Negatif	<i>p</i>
	Ortalama			Ortalama		
24 saat bolusa maruz kalma toplam yüzdesi	2.69	1.94	0.817	2.64	1.9	0.378
Proksimal uzantılı toplam reflü yüzdesi	33.16	35.02	0.785	35.08	34.35	0.860
DeMeester	18	15.53	0.450	20.58	14.2	0.273
Toplam asit reflü	24	23.84	0.933	24.70	23.52	0.624
Toplam hafif asit reflü	119.13	93.44	0.950	134.70	84.43	0.799
Toplam asit olmayan reflü	2	3.2	0.469	1.1	3.70	0.966

Hem asit SAP pozitif, hem impedans SAP pozitif olan hastalar ile negatif olan hastalar ayrı grup olarak değerlendirilip klinik parametrelere göre farklılıkları analiz edildiğinde hiçbir klinik bulguda anlamlılık saptanmadı.

4.4. Yirmi dört saat bolusa maruz kalma yüzdesi ve proksimal uzantılı reflü yüzdesinin klinik verilerle ilişkisi

Yirmi dört saat bolusa maruz kalma yüzdesi ile pirozis sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; pirozisi sık olmayanlarda 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi ortalaması 1,25 iken, pirozisi sık olanlarda ortalama 2,59 bulundu ($p=0,018$).

Pirozis şiddeti ile 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; pirozisi hafif olanlarda 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi ortalaması 1,12 iken, pirozisi şiddetli olanlarda ortalama 2,36 olarak bulundu ($p=0,05$). Yirmi dört saat bolusa maruz kalma yüzdesi ile diğer klinik bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Proksimal uzantılı reflü yüzdesi ile klinik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hazımsızlığı olanlarda proksimal uzantılı reflü yüzdesi ortalama 31,8 iken, hazımsızlığı olmayanlarda ortalama 46,3 bulundu ($p=0,009$). Diğer klinik bulgularla anlamlılık saptanmadı.

DeMeester skoruyla klinik bulgular karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 23).

Tablo 23: Yirmi dört saat bolusa maruz kalma yüzdesi, proksimal uzantılı reflü yüzdesinin ve DeMeester pozitifliğinin klinik verilerle ilişkisi

		24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi		Proksimal uzantılı toplam reflü yüzdesi		DeMeester	
		Ortalama	<i>p</i>	Ortalama	<i>p</i>	Ortalama	<i>p</i>
Sık pirozis	Var	2.59	0.018	36.35	0.151	16.57	0.761
	Yok	1.25		32.29		12.74	
Şiddetli pirozis	Var	2.36	0.05	34.89	0.673	17.25	0.134
	Yok	1.12		34.23		8.41	
Şiddetli regürjitasyon	Var	1.98	0.762	34.99	0.596	16.2	0.44
	Yok	2.25		34.04		11.8	
Göğüs ağrısı	Var	1.33	0.519	32.58	0.762	18.6	0.179
	Yok	2.18		35.1		14.4	
Yutma güçlüğü	Var	3.02	0.159	36.92	0.544	14.05	0.639
	Yok	1.59		33.67		15.52	
Hazımsızlık	Var	1.78	0.078	31.83	0.009	14.8	0.906
	Yok	3.15		46.3		16.01	
Şişkinlik	Var	1.83	0.423	33.3	0.226	13.65	0.328
	Yok	3.09		41.43		21.59	
<i>H.pylori</i> eradikasyonu	Var	1.7	0.584	34.48	0.851	16.63	0.382
	Yok	2.2		34.94		14.63	
Sigara	Var	2.34	0.815	30.39	0.261	19.87	0.165
	Yok	1.96		36.17		13.43	

4.5. Hastaların vücut kitle indeksleri ile klinik ve impedans-pH metre parametrelerinin karşılaştırılması

4.5.1. İmpedans-pH metre verileri ile VKİ

Çalışmamıza alınan hastalar vücut kitle indekslerine göre 25 ve üzerindekiiler fazla kilolu ve obez, 25 altı normal kilolu ve zayıf olarak iki grupta toplandı. Hastaların %60'ı (24 kişi) fazla kilolu ve obez, %40'ı (16 kişi) normal kilolu ve zayıf grupta yer aldı.

VKİ ile reflü olan materyalin kimyasal özelliği (hafif asit reflü, asit dışı reflü, asit reflü) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,668$, $p=0,262$, $p=0,436$).

VKİ ile reflü olan materyalin fiziksel özelliği (sıvı reflü, gaz reflü, karma reflü) karşılaştırıldığında yine istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,581$, $p=0,210$, $p=0,668$).

Hastaların VKİ ile impedans-pH metre parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 24’de görülmektedir.

Tablo 24: VKİ’nin 25 ve üstü olanlar ile 25’in altında olanların impedans-pH metre parametrelerinin karşılaştırılması

İmpedans-pH metre bulgusu	<i>p</i>	OR	GA
Hafif asit reflü	0,668	1,615	0,283-9,235
Asit dışı reflü	0,262	1,143	0,982-1,329
Asit reflü	0,436	1,667	0,459-6,056
Sıvı reflü	0,581	0,686	0,179-2,624
Gaz reflü	0,210	0,200	0,022-1,851
Karma reflü	0,668	1,615	0,283-9,235
DeMeester	0,792	1.190	0,325-4,356

4.5.2. Klinik bulgular ile VKİ

Hastaların klinik parametreleri VKİ’ne göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 25).

Tablo 25: Hastaların klinik bulguları ile VKİ karşılaştırılması

Klinik Bulgu	<i>p</i>	OR	GA
Pirozis sıklığı	0,693	1,296	0,358-4,699
Pirozis şiddeti	0,456	1,727	0,407-7,327
Regürjitasyon şiddeti	1,0	0,810	0,193-3,395
Göğüs ağrısı	0,668	0,619	0,108-3,539
Yutma güçlüğü	0,503	1,8	0,443-7,308
Hazımsızlık	0,439	0,429	0,075-2,457
Şişkinlik	1,0	1.514	0,221-2,457

5. TARTIŞMA

Gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) mideden özofagusa kaçan mide içeriğinin kişide sıkıntı verici şikayetlere ve/veya komplikasyonlara yol açması olarak tanımlanan klinik bir tablodur (1). Özellikle son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. GÖRH'de endoskopik olarak mukozal hasar görülebilmekle birlikte, hastalığın en sık formunu üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagusu normal görüntülenen noneroziv reflü hastalığı (NERH) oluşturur (72). GÖRH tanısında çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Son yıllarda hem reflü olan materyalin fiziki özelliğini, hem de pH'sını ölçebilen özofageal impedans-pH testi gündeme gelmiştir. Bu çalışmada NERH'de reflünün kimyasal ve fiziksel özellikleriyle tipik reflü semptomları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GÖRH tanısı için sık kullanılan yöntem 24 saatlik özofageal pH izlemi yöntemidir. Bu yöntemde yalnızca asit içerikli reflü ölçülebilmektedir. Hastalardan elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde 1974 yılında DeMeester ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir skorlama sistemi kullanılmaktadır. Buna göre toplam skor >14,72 ise patolojik reflü olarak değerlendirilmektedir (50). Çalışmamıza alınan 40 hastanın 16 tanesinde (%40) DeMeester skoru 14,72'nin üzerinde saptandı. Çalışmamızı sadece 24 saatlik özofagus pH monitorizasyonu ile yapmış olsaydık hastalarımızın yarısından azında (%40) patolojik reflü olduğunu kabul edecektik. Oysa çalışmaya impedans tetkiki ilavesiyle patolojik reflü oranı %87,5 gibi oldukça yüksek değerlere çıktı. Sonuçlar impedans-pH ölçümünün NERH'de tanısallık duyarlılığı belirgin olarak arttırdığını ortaya koydu. Böylece özofagus impedans-pHmetre yöntemiyle, pH metre ölçümünde reflü gurubuna girmeyen, ancak gerçekte reflüsü olan hastaların tanınabileceği belirlenmiş oldu.

GÖRH'de pirozis ve regürjitasyon gibi tipik semptomlardan özellikle pirozisin asit reflüye bağlı olduğu kabul edilmektedir. Oysa çalışmamızda hafif asit reflüsü ile pirozis sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,029$). Savorino ve ark.'nın yaptığı reflü karakteriyle semptom ilişkisinin incelendiği çalışmada asit dışı reflünün de semptomları arttırdığı gösterildi (73). Bu bulgular reflü olan materyalin oluşturduğu volümün de semptom oluşumunda etkisini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hastaların %7.5'inde sadece hafif asit reflü, %2,5'inde sadece asit reflü, %77.5'inde kombine (asit ve hafif asit) reflü tespit edildi. Hastalarımızın %12,5'inde ise impedans ve pH ölçümü normal bulundu. Bu gruplandırma Zerbib ve arkadaşlarının 2005 yılında sağlıklı insanlar üzerinde yapmış oldukları çalışma temelinde (70) ve motilite laboratuvarımızın kriterleri göz önüne alınarak yapıldı. Hastalarımızın tamamı NERH grubunda olup, büyük bir bölümünde (40 hastanın 34'ü) hafif asit reflü vardı. Çalışmamız Farrazzoni ve ark. (74) NERH'de asit reflüsünün eroziv reflü hastalığına göre daha az olduğu savını destekler nitelikteydi. Farrazzoni ve ark. yaptıkları bu çalışmaya özofajitli ve özofajitsiz toplam 220 hasta alınmış olup, toplam asit reflü yüzdeleriyle eroziv özofajiti olan hastalar arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Bu veriler de asit reflünün GÖRH'de özofajit gelişmesi ihtimalini arttırdığını desteklemektedir.

Çalışmaya aldığımız 40 NERH hastasından 37'si tetkik edildikleri 24 saat içinde semptom bildirmiş olup, bu hastaların asit SAP pozitifliği %24,2 iken, asit dışı reflü SAP pozitifliği %30,3 olarak bulundu. Savorino ve ark 2008 yılında 150 NERH hastasını impedans-pH monitorizasyonu ile incelediği çalışmada asit reflü için SAP %15 pozitif iken, asit dışı reflü için % 12 pozitif bulmuşlardır (75). Bu sonuçlar eroziv olmayan reflü hastalığının tanısını koymada sadece pH-metrenin duyarlılığının düşük kaldığını, impedans-pH monitorizasyonu ile de duyarlılığın artırılabilirliğini düşündürmektedir. Hastaların reflüsü olduğu halde pH -metre tetkikiyle tanınamayıp “fonksiyonel heartburn” olarak kabul edilmesi tanı yetersizliği oluşturmakta iken, impedans pH-metre ile tanı alanındaki bu boşluk kapanabilir ve böylece de önceleri “fonksiyonel heartburn” olarak sınıflanan reflü hastaları da tanınabilir.

İmpedans-pH monitorizasyonu reflü olan materyali asit, hafif asit, asit dışı şeklinde ölçülebilen bir tetkik olmakla birlikte, aynı zamanda reflü olan bolusun fiziksel özelliğini de değerlendiren bir tetkiktir. Bu sayede sıvı, gaz ve karma reflü ölçülebilmektedir. Değerlendirdiğimiz hastalarda gaz ve karma reflü sayısı ortalamaları sırasıyla $85,60 \pm 87$ (1-403) ve $97,15 \pm 89,8$ (6-462) bulunurken, sıvı reflü ortalaması $30,8 \pm 28,9$ (0-134) (diğerlerinden oldukça düşük) olarak bulundu. Savorino ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan 168 NERH ve 58 özofajitli

hastanın reflü karakteriyle semptom ilişkisinin incelendiği çalışmada NERH'de gaz ve karma reflü sıklığını artmış olarak bulmuşlardır (73). Bizim bulgularımız da bunu destekler nitelikteydi. Bu verilerle gaz ve gaz+sıvı reflü karmasının özofajit oluşturmada semptom oluşturmada etkili olabileceği söylenebilir.

Savorino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proksimal uzantılı reflü yüzdesi eroziv özofajitli hastalarda NERH hastalarından fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada, gönüllü sağlıklı insanlarda NERH grubunun proksimal uzantılı reflü yüzdesinin karşılaştırılması ile arada istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (73). Bu çalışmada proksimal uzantılı reflü yüzdesi ortalama 24 bulunmuştur. Çalışmamızda proksimal uzantılı reflü yüzdesi ortalaması $34,73 \pm 13,36$ (6,9-62) bulundu. Aynı çalışmada 24 saat bolus maruz kalma zamanı (dakika) NERH'de ortalama 14 dakika iken, bu oran sağlıklı gönüllülerde ortalama 12 dakika bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmamızda 24 saat bolus maruz kalma zamanı ortalama $30,7 \pm 31,6$ (4-157) dakika idi.

GÖRH ve şişmanlık son yıllarda sık karşılaşılan önemli sağlık problemlerindedir. Obeziteyle GÖRH birlikteliği sık görülmektedir. Hatta GÖRH düşünülen kilolu hastalarda kilo verilmesinin şikayetleri azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Hastalara GÖRH tanısı konulduğunda yaşam tarzı değişiklikleri içinde kilo kaybı mutlaka önerilenlerdendir. Ancak obezite ile reflü hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sonuçları çelişkilidir. Çelebi ve arkadaşlarının 2010 yılında bu amaçla yaptıkları ve 207 hastanın alındığı pH-metre yöntemiyle değerlendirilen GÖR hastalarının VKİ ≥ 25 ve 25'den küçük olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendiği çalışmada, fazla kilolu ve obez hastalarda asit reflü sayısı, uzun asit reflü sayısı, toplam pH skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76). Biz de çalışmamıza katılan hastaları VKİ ≥ 25 (toplam 24 hasta, %60) ve 25'den küçük (16 hasta, %40) olarak ayırarak inceledik. Bu iki grubun asit reflü, hafif asit reflü ve asit dışı reflüleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. Yine hastaların reflü olan bolusun fiziksel özelliğine göre (sıvı, gaz, karma) VKİ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmadı. Hastaların şikayetleri ile VKİ arasında da ilişki saptanmadı. Sonuçlardaki farklılık, çalışmamıza alınan hastaların eroziv olmayan reflü hastaları olmaları ve hasta sayısının azlığı ile de ilgili olabilir.

Günümüzde hala çoğu merkezde dirençli semptomları olup da asit baskılama tedavisine yanıt alınamayan ve endoskopisinde özofajiti bulunmayan hastalar klasik olarak pH-metre yöntemi ile değerlendirilmektedir. Bu yöntemle göre de asit reflüsü olan hastalar GÖRH kabul edilmektedir. pH-metre yöntemi ile asit reflüsü olmayan hastaların ise GÖRH olmadığı ve dolayısıyla da cerrahi operasyondan yarar görmeyeceği söylenebilir. Oysa aynı tür hasta popülasyonuna impedans-pH yöntemi uygulanıp daha fazla hastada GÖRH için objektif veri elde edilebilir, hastaların tedavileri planlanabilir ya da cerrahi endikasyonlar tartışılabilir.

Gastroözofagial reflü hastalığı tanısında çok sayıda tetkik kullanılmakla birlikte altın standart olarak kabul edilen bir test yoktur. Alarm semptomları olmayan 45 yaşın altındaki bir hastada tek başına tipik semptomlarla klinik tanı konulup ampirik olarak asit baskılayıcı tedavi başlanılabilir. Ancak bu çalışmadan da anlaşıldığı üzere klinik semptomların sıklık ve şiddeti ile reflü arasında direkt bağlantı bulunamamıştır. Bu çalışma ile ayrıca klinik bulguların impedans pH-metre verilerini öngöremediği ortaya konulmuştur. Klinik parametrelere bakarak reflü hastalığının şiddetini ve klinik tipini tespit etmek mümkün görülmemektedir. Yalnızca pH-metre ölçümüyle asit dışı reflü hastalarının tanısının yetersiz kaldığı, bu nedenle endoskopik olarak özofajit tespit edilmeyen NERH’de tanıda ilk tercihin mümkünse impedans pH-metre olması önerilmelidir.

Sonuç olarak impedans pH-metre yöntemi invaziv, zaman alıcı ve şu anki yazılımıyla el ile yorumlama gerektiriyor olsa da, NERH’de tanı ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde ilk seçilecek yöntem olmalıdır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

İmpedans verilerine göre reflüler; asit, hafif asit ve asit dışı olarak sınıflandırılıp, bu verilerin klinik bulgularla ilişkisi araştırıldığında pirozisi hafta da 1'den fazla olan hastaların %95,8'inde hafif asit reflü vardı. Pirozis sıklığı ile diğer reflü türleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hafif asit reflü ile pirozis sıklığı arasındaki ilişki göz önüne alınırca reflünün oluşturduğu volümün de şikayetlere neden olduğu ve bunu saptamada impedans ölçümünün oldukça önemli olduğu görüldü.

Reflünün sıvı, gaz ve karma haliyle impedans verileri analiz edildiğinde sıvı ve gaz reflüde hafif asit reflü sayısı anlamlı olarak artmış bulundu. Karma reflüsü olan hastalarda 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesinde artış saptandı.

Pirozis sıklığı ile 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; pirozisi sık olanlarda 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi fazla bulundu.

Klinik parametrelerden pirozis dışındakilerin, impedans pH metre verilerini gösterir nitelikte olmadığı ve tetkiksiz olarak reflü tanısı koymayı öngörmediği tespit edildi.

Çalışmaya alınan hasta sayısı artırılmasıyla reflü saptanmayan hasta sayısı da artırılarak istatistiki değerlendirmede anlamlı sonuçların artacağı düşünüldü.

Ülkemizde hastalarımızın semptom-reflü ilişkisini yeterince kavrayamadığı ve bu nedenle semptom olasılık ilişkisi değerlendirmede zorluk bulunduğu görüldü.

Çalışmamızda %40 hastada DeMeester skoru 14,72'nin üzerinde saptandı. İmpedans tetkiki sonuçlarıyla patolojik reflü oranı %87,5 gibi oldukça yüksek değerler çıktı.

Sonuç olarak yalnızca pH-metre ölçümüyle asit dışı reflü hastalarının tanısının yetersiz kaldığı ve bu hastaların büyük bir oran oluşturduğu göz önünde bulundurulursa NERH tanısında ilk tercihin impedans pH-metre olması önerilmelidir.

7. ÖZET

Çalışma Biçimi: Retrospektif çalışma

Amaç: Non eroziv reflü hastalığına (NERH) sahip hastaları, impedans-pH sonuçlarına göre; asit reflü, zayıf asit reflü, asit dışı reflü ve reflüsü olmayan gruplara ayırarak verilerinin klinik semptomlarla ilişkisinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza reflü semptomu olan konvansiyonel endoskopi ile özofajit saptanmamış 40 hasta alındı. Hastaların impedans pH metre işlemi öncesi AÖS yeri tespit edildi ve sonrasında 24 saatlik impedans pH metre ölçümü yapıldı. Hastaların impedans verileri el ile tek tek yorumlandı. Hastaların klinik şikayetleriyle impedans verileri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hastaları impedans verilerine göre incelediğimizde %87,5 hastada patolojik oranda reflü tespit edildi. Hastalar asit reflü (%40), hafif asit reflü (%85) ve asit dışı reflü (%7,5) şekilde ayrıldığında pirozis sıklığı ile hafif asit reflü arasında anlamlılık bulundu ($p=0,029$). Yine pirozis sıklığı ile 24 saat bolusa maruz kalma yüzdesi arasında anlamlılık saptandı ($p=0,018$). Hafif asit reflüsü olan hastaların gaz ve karma reflüsü anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,01$).

Çıkarımlar: NERH'de asit dışı reflü asit reflüden daha fazla saptanmakta, asit dışı reflülerde klasik reflü şikayetlerine neden olabilmektedir. Reflü olan maddenin kimyasal özelliğinin yanı sıra fiziksel özelliği de GÖRH'de rol oynamaktadır. Klinik semptomlar impedans pH metre sonuçlarını öngörememektedir. Bu nedenlerle NERH tanısında impedans-pH metre ilk seçilecek yöntem olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Non eroziv reflü hastalığı, impedans-pH metre

8. ABSTRACT

Study Design: Retrospective study

Aim: We aimed to classify non-erosive reflux disease patients into acid reflux, weak acid reflux, non acid reflux and no reflux groups according to pH impedance results and to evaluate the relationship between pH impedance monitoring results and clinical findings.

Material and Methods: 40 patients with reflux symptoms and without esophagitis on conventional endoscopy are included in our study. Lower esophageal sphincter of patients were determined before impedance monitoring then 24 hour impedance pH monitoring was done. Impedance monitoring results of patients were interpreted manually one by one. The relationship between symptom questionnaire and impedance pH monitoring results of patients were evaluated.

Results: According to impedance evaluation, pathological reflux were seen in 87.5% of patients. After patients were classified into acid reflux (40%), weak acid reflux (45%) and non acid reflux (15%) groups, the frequency of heartburn was found significantly higher in weak acid reflux group ($p=0,029$). The frequency of heartburn was found correlated with the percentage of 24 hour bolus exposure ($p=0,018$). Mixed and gas reflux rates were more frequent in weak acid reflux group ($p=0,01$, $p=0,005$ respectively).

Conclusions: Weak acid reflux is seen more frequently than acid reflux in non erosive reflux disease. Weak acid reflux and also non-acid reflux may lead to classical reflux symptoms. In addition to chemical features of reflux material physical properties of refluxate may play a role in GERD pathogenesis. Clinical symptoms do not predict the results of impedance pH monitoring therefore impedance-pH monitoring should be the first choice in the diagnosis of NERD.

Key Words: Non-erosive reflux disease, impedance pH monitoring

KAYNAKLAR

1. 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(8)**:1900-20
2. DeVault, Kenneth R, Donald O. Castell; Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; **100**:190–200
3. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, Ferenci P. *GERD 2003- a consensus on the way ahead.*
4. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a lowincome region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**:759–65
5. Mungan Z, Demir K, Onuk MD, Göral V. Gastroözofagiyal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. *Turk J Gastroenterol.* 1999; **10**: 101-106.
6. A Gallup Organization National Survey. *Heartburn across America.* Princenton, NJ: The Gallup Organization, 1988
7. Bor S, Vardar R, Vardar E, Takmaz S, Mungan Z. Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (GORHEN). *Gastroenterology* 2008; **134**:4, Suppl 1, 600
8. Johnson DA, Fenerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; **126**: 660-664
9. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: Hiatal hernia, low esophageal sphincter or both? *Ann Intern Med* 1992; **117**:977-982
10. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1547-1552

11. Poudereux P, Verdier E, Kahrilas PJ. Patterns of esophageal inhibition during swallowing, pharyngeal stimulation, and transient LES relaxation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; **284**:G242-7
12. Holloway, RH, Penagini, R, Ireland, AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995; **268**:G128
13. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; **109**:601-10
14. Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci.* 2003; **326(5)**: 274-8
15. Dobrucali A. Özofagus hastalıkları. *İç Hastalıkları-Cerrahpaşa*. Ed: Hamuryudan V, Sonsuz A. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005, S:742-782.
16. Long JD, Orlando RC: Esophagus. Sleisenger M, Friedman LS (Eds): *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders, New York, 2002, s:551-671
17. Orlando RC, Dobrucali A: Gastroesophageal reflux disease. Feldman M, Orlando RC (Eds): *Atlas of esophageal disease*. Current Medicine, Philadelphia, 2002, S: 91-116
18. Fass R, Wong WM. Gastroesophageal reflux disease. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Eds: Weinstein W, Hawkey CJ, Bosch J. Elsevier-Mosby, Spain, 2005, pp:157-178
19. Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D et al. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009; **21**:253-258
20. Shapiro M, Green C, Faybush EM et al. The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro- oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **23**:321-329

21. Dickman R, Parthasarathy S, Malagon IB, et al. Comparisons of the distribution of oesophageal acid exposure throughout the sleep period among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26**:41-48
22. Orlando RC. Current understanding of the mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 2006; **66 Suppl**:1-5
23. Tobey NA, Hosseini S, Caymaz-Bor C, Wyatt HR et al. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*, 2001; **96**:3062–70
24. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owen RW. Composition of gastroesophageal refluxate. *Gut* 1991; **32**:1093–9
25. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA, Complications of GERD. *Ann Surg*, 1992; **216**:35
26. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, et al. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut*. 1987; **28**:1484–1488
27. Bachir GS, Collis JL. Effect of perfusion of bile salts and controls. *Thorax* 1976; **31**:271–277
28. Kelly WD, MacLean LD, Perry JF, et al. A study of patients following total and near-total gastrectomy. *Surgery*. 1964; **35**:964-64
29. Klauser AG, Schindlebeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; **335**: 205-208
30. Mungan Z. Özofagus Hastalıkları. *Gastroenterohepatoloji*, Ed. A. Ökten. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001, 1-35
31. Jacob P, Kahrillas PJ, Vanagunos A. Peristaltic dysfunction associated with non obstructive dysphagia in reflux disease. *Dig Dis Sci* 1990; **35**: 939-942
32. Talley NJ: Review article: gastro-oesophageal reflux disease- how wide is its span? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20 (Suppl. 5)**: 27–37

33. Irvin M, Modlin, Richard H, Hunt, Peter Malfertheiner et al. Non-Erosive Reflux Disease-Defining the Entity and Delineating the Management. *Digestion* 2008; **78(1)**:1-5
34. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*. 2001; **120**:1599–1606
35. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008; **57**:674-683
36. Miwa H, Minoo T, Hojo M, et al. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20(suppl 1)**:112-117
37. Nagahara A, Miwa H, Minoo T, et al. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-esophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**:891-895
38. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H. Non-erosive reflux disease (NERD)–acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; **17**:537–545
39. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; **18**:605–613
40. Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with nonerosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**:396-403
41. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007; **133**:1787-1795
42. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; **58**:295-309

43. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux - the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997; **40**:587-590
44. Drossman D. *Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3rd ed.* McLean, VA: Degnon Associates, Inc., 2006:369-418
45. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1569-1591
46. Brown LM, DeVessa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; **11**: 235-256
47. Da Costa N, Guillaume C, Merle C, et al. Bleeding reflux esophagitis: A prospective 1-year study in a university hospital. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**:47-51
48. Richter JE. Peptic strictures of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; **28**:875-891
49. El-Serag HB; Sonnenberg A. Association of esophagitis and esophageal strictures with diseases treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1997; **92**:52-56
50. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; **326**:300-308
51. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *J Clin Gastroenterol* , 2003; **37(1)**:14-22.
52. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil* 1991; **3**:151-162.
53. Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira MC, Hauser B. Will esophageal impedance replace pH monitoring? *Pediatrics* 2007; **119**: 118-122.
54. Bayrakçı B, Valitova E, Bor S. Özofageal intraluminal impedans; yeni bir oyuncak mı, reflünün kitabı yeniden mi yazılacak? *Güncel Gastroenteroloji* 2008; **12**: 1-9

55. Tutuian R, Castell DO. Clinical application of impedance-manometry for motility testing and impedance-pH for reflux monitoring. *Business Briefing: US Gastroenterology Review* 2005.
56. 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.
57. Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non acid gastroesophageal reflux: Documenting it's relationship to symptoms using multichannel impedance. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2005; **116**: 321-324
58. Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastroesophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non acid and gas reflux. *Gut* 2004; **53**: 1024-1031
59. Shay S, Richter J. Direct comrasion of impedance, manometry, and pH probe detecting reflux before and after a meal. *Dig Dis Sci* 2005; **50**: 1584-90.
60. Bredenoord AJ, Tutuian R, Andrea JP, et al. Technology review: Esophageal impedance monitoring. *Am J Gastreterol* 2007; **102**: 187-194
61. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. *Dig Liver Dis* 2004; **36**: 565-569.
62. van Wijk MP, Benninga MA, Omari TI. Role of the multichannel intraluminal impedance technique in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **48**:2-12
63. MantyenT, Farkilla M, Kunonamo I, et al. The impact of upper GI endoscopy referral volum on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease and it's complications: A 1-year cross sectional study in a referral area with 260.000 inhabitants. *Am J Gastroenterol* 2002; **10**: 2524-2529

64. Clouse RE, Richter JE, Heading RC, et al. Functional esophageal disorders. *Gut* 1999; **45(suppl 2)**: II 31-36.
65. DeVault, KR, Castell, DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; **155**:2165.
66. Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrintest Endosc Clin North Am* 1994; **4**: 677-698
67. Lundell LR, Dent J, Bennet JR, et al: Endoscopic assesment of oesophagitis: Clinical and functional correlation and further validation of Los Angles classification. *Gut* 1999; **45**:172
68. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR; Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; **112**:1448–56
69. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH and impedance. *Gut* 2005; **54**: 449-454
70. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, et al. Normal values and day to day variability of 24 hours ambulatory impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22**: 1011-1021
71. Kitaçioğlu G, Mandıracıoğlu A, Bor S. Pscometric and methodological characteristics of culturely adjusted GERD questionnaire. *Dis Esoph* 2004; **17**:228-34.
72. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic rewiev. *Gut* 2005; **54**:710-717
73. E. Savarino, R Tutuian, P Zentilin Characteristic of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease:Study using combined impedance-pH off therapy *Am J Gastreterol* 2010; **105**:1053-1061

74. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of esophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux esophagitis or non erosive reflux disease. *Alimentary Pharmacology Ther* 2003; **18**:1091-8
75. E. Savarino, P Zentilin, R Tutuian The role of nonacid reflux in NERD: Lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy *Am J Gastroenterol* 2008; **103**:2685-2693
76. A Çelebi, G Şirin, U Korkmaz Özofagusun 24 saatlik pH-metre izlemine hastanın vücut kitle indeksinin etkisi var mı? *Akademik Gastroenteroloji* 2010; **9**:11-15

EK.1 HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:

Yaş Cinsiyet: () Erkek () Kadın

Boyunuzcm Kilonuzkg

1. En son bitirdiğiniz okul

- a) Yüksek Okul (Üniversite)
- b) Lise, Ortaokul
- c) İlkokul
- d) Okur-yazar
- e) Okur-yazar değil

TIBBİ ÖYKÜ

1. Son bir yıl içinde göğüs kemiğinizin arkasında yanma veya ağrı oldu mu? (Yemek borusunda) (Lütfen mide ağrısı veya kalp ağrısını saymayın)

- i. Hayır (Lütfen 5. soruya gidiniz)
- ii. Evet (Devam ediniz)

2. Bu şikayetiniz ne zamandır var?

- a. Son altı aydan beri
- b. 7 ay – bir yıl
- c. 1 ile 2 yıl
- d. 2 ile 5 yıl
- e. 5 ile 10 yıl
- f. 10 ile 20 yıl
- g. 20 yıldan fazla

3. Son bir yıl içerisinde kaç kere bu şikayetiniz oldu?

- a. Ayda birden az
- b. Ayda bir
- c. Ayda birkaç kez
- d. Haftada bir
- e. Haftada birkaç kere
- f. Her gün

4. Göğüs kemiğinizin arkasında yanma veya ağrı şikayetiniz günlük yaşantınızı etkiliyor mu?

- a. HAFİF Aklıma gelmez ise fark etmem
- b. ORTA Rahatsız ediyor ama günlük yaşantımı etkilemiyor
- c. AĞIR Günlük yaşantımı etkiliyor
- d. OLDUKÇA AGIR Günlük yaşantımı çok fazla etkiliyor

5. Son 1 yıl içinde hiç ağzınıza acı, ekşi su veya yedikleriniz geldi mi?

- 1. Hayır (Lütfen 9. soruya gidiniz)
- 2. Evet (Devam ediniz)

6. Bu şikayetiniz ne zamandır var?

- a. Son altı aydan beri
- b. 7 ay – bir yıl
- c. 1 ile 2 yıl
- d. 2 ile 5 yıl
- e. 5 ile 10 yıl
- f. 10 ile 20 yıl
- g. 20 yıldan fazla

7. Son bir yıl içerisinde bu şikayetiniz hangi sıklıkta oldu?

- a. Ayda birden az
- b. Ayda bir
- c. Ayda birkaç kez
- d. Haftada bir
- e. Haftada birkaç kere
- f. Her gün

8. Bu şikayetiniz günlük yaşantınızı etkiliyor mu?

- a. HAFİF Aklıma gelmez ise fark etmem
- b. ORTA Rahatsız ediyor ama günlük yaşantımı etkilemiyor
- c. AĞIR Günlük yaşantımı etkiliyor
- d. OLDUKÇA AGIR Günlük yaşantımı çok fazla etkiliyor

9. Son 1 yıl içinde hiç göğsünüzde ağrı oldu mu?

- 1. Hayır (Lütfen 13. soruya gidiniz)
- 2. Evet (Devam ediniz)

10. Göğüs ağrısı şikayetiniz ne zamandır var?

- a. Son altı aydan beri
- b. 7 ay – bir yıl
- c. 1 ile 2 yıl
- d. 2 ile 5 yıl
- e. 5 ile 10 yıl
- f. 10 ile 20 yıl
- g. 20 yıldan fazla

11. Son bir yıl içerisinde göğüs ağrısı şikayeti hangi sıklıkta oldu?

- a. Ayda birden az
- b. Ayda bir
- c. Ayda birkaç kez
- d. Haftada bir
- e. Haftada birkaç kere
- f. Her gün

12. Doktor bu göğüs ağrısı şikayetinin kalbinizle ilgili olduğunu söyledi mi?

- a. Hayır
- b. Evet Hangi tetkikler yapılarak?.....

13. Son 1 yıl içinde yemek yerken lokmalar yemek borunuza takıldı mı veya yutmanızda güçlük oldu mu?

- 1. Hayır (Lütfen 17. soruya gidiniz)
- 2. Evet (Devam ediniz)

14. Bu şikayetiniz ne zamandır var?

- a. Son altı aydan beri
- b. 7 ay – bir yıl
- c. 1 ile 2 yıl
- d. 2 ile 5 yıl
- e. 5 ile 10 yıl
- f. 10 ile 20 yıl
- g. 20 yıldan fazla

15. Son bir yıl içerisinde yutma güçlüğü şikayetiniz hangi sıklıkta oldu?

- a. Ayda birden az
- b. Ayda bir
- c. Ayda birkaç kez
- d. Haftada bir
- e. Haftada birkaç kere
- f. Her gün

16. Yemeği yutarken göğsünüzde (yemek borunuzda) ağrı oluyor mu?

- a. Hayır
- b. Evet

17. Son bir yıl içinde mide ağrısı şikayetiniz oldu mu? (Lütfen adet sancuları, göğse yayılan yanmalar ve göğüs ağrısını saymayınız)

- 1. Hayır (Lütfen 20. soruya gidiniz)
- 2. Evet (Devam ediniz)

18. Bu şikayetiniz ne zamandır var?

- a. Son altı aydan beri
- b. 7 ay – bir yıl
- c. 1 ile 2 yıl
- d. 2 ile 5 yıl
- e. 5 ile 10 yıl
- f. 10 ile 20 yıl
- g. 20 yıldan fazla

19. Son bir yıl içerisinde bu şikayetiniz hangi sıklıkta oldu?

- a. Ayda birden az
- b. Ayda bir
- c. Ayda birkaç kez
- d. Haftada bir
- e. Haftada birkaç kere
- f. Her gün

20. Sık geğirme şikayetiniz var mı?

- a. Hayır b. Evet

21. Son bir yıl içinde parlak kırmızı renkte kan kustunuz veya mide kanaması geçirdiniz mi?

- a. Hayır b. Evet

22. Son bir yıl içerisinde hangi sıklıkta mideniz bulandı?

- a. Ayda birden az
b. Ayda bir
c. Ayda birkaç kez
d. Haftada bir
e. Haftada birkaç kere
f. Her gün
g. Hiç

23. Son bir yıl içerisinde hangi sıklıkta gerçekten kustunuz?

- a. Ayda birden az
b. Ayda bir
c. Ayda birkaç kez
d. Haftada bir
e. Haftada birkaç kere
f. Her gün
g. Hiç

24. Size daha önce hiç yemek borusu ya da mide rahatsızlığınız olduğu söylendi mi?

- a. Hayır b. Evet

Hangi hastalık olduğu söylendi.....

Ne zaman?.....

25. Son bir yıl içerisinde toplam süresi üç ayı geçen hıçkırığınız oldu mu?

- a. Hayır b. Evet

26. Son bir yıl içinde öksürdüğünüz günlerin toplamı 3 ayı aşar mı?

- a. Hayır b. Evet

Günde kaç kez?

Haftada kaç gün?

27. Alerjiniz var mı?

- a. Hayır b. Evet Neye?.....

28. Son bir yıl içerisinde toplan süresi 3 ayı aşan ses kısıklığınız oldu mu?

- a. Hayır b. Evet

29. Size hiç doktor tarafından kronik (müzmin) farenjit veya larenjit tanısı konuldu mu?

- a. Hayır b. Evet

Reflü ile ilişkili olabileceği söylendi mi? (E) (H)

30. Yukarıdaki sıralananlardan başka yakınmalarınız var mı?

Aşırı yellenme () Hazımsızlık () Şişkinlik ()

Kabızlık () İshal () Diğer.....

31. Son bir yıl içerisinde herhangi bir mide ilacı kullandınız mı?

- a. Hayır b. Evet İlaç ismi.....

32. Size hiç midenizde mikrop olduğu belirtilerek antibiyotikli bir tedavi verildi mi?

- a. Hayır b. Evet Ne zaman.....

Hangi ilaçlarla?.....

33. Son bir yıl içerisinde düzenli bir ilaç kullanımınız oldu mu? (Doğum kontrol hapı, aspirin, tansiyon, romatizma ilacı denilen ağrı kesiciler, kalp, tiroid, kabızlık, ishal ve benzeri ilaçlar)

a. Hayır b. Evet İlaç ismi veya isimleri.....

.....

34. Aile üyelerinden birinin (anne, baba, kardeşler, çocuklar, eş) reflü hastalığı, göğüs arkasında yanma veya rahatsızlık veya yemek borusu hastalığı var mı?

a. Hayır b. Evet Kimde?.....

Hangi hastalık?.....

35. Hiç düzenli sigara içtiniz mi? (bir ay boyunca günde en az bir sigara)

a. Hayır b. Evet

Kaç yıl içtiniz?.....

Şu anda günde kaç paket içiyorsunuz?.....

Bıraktıysanız ; Ne kadar oldu.....

Günde kaç paket içtiniz.....

36. Son bir yıl içerisinde haftada ortalama kaç kere alkollü içecek içtiniz?

(Bir birim alkol: Bir şişe veya kutu bira=Bir bardak şarap=Bir kadeh yüksek alkollü içecek)

a. Hiç veya haftada 1 den az

b. Haftada 1-2

c. Haftada 3-6

d. Haftada 7-10

e. Haftada 10'dan fazla