

Ekstra-özofageal reflü hastalığı

Yasemin H. Balaban¹, Halis Şimşek²

¹Uzman Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

²Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

Gastroözofageal reflü (GÖR) hastalığı, prevalansı en yüksek gastrointestinal sistem hastalıklarından biri olmasına rağmen heterojen bir spektrumu içermekte ve tanıda standart oluşturan bir metot bulunmamaktadır [1]. Genval Çalışma Grubu'nun tanımlamasına göre "GÖR komplikasyonlarına bağlı fiziksel risk altında bulunan ya da reflü-semptomları nedeniyle klinik anlamlı düzeyde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bozulan tüm bireyler" GÖR hastasıdır [2]. Endoskopik olarak özofajit bulguları saptanan hastada eğer GÖR hastalığının tipik semptomları olan pirozis (retrosternal yanma, ağrı), regürjitasyon (bulantı ya da öğürme olmaksızın mide-özofagus içeriğinin ağza gelmesi) ve disfaji (yutma güçlüğü) bulunuyorsa tanı için ileri tetkik gerekmemektedir. Ancak GÖR spektrumunda yer alan diğer hastalar, örneğin; tipik GÖR semptomları olmasına rağmen endoskopisi normal hastalar (nonerozif GÖR) ya da atipik semptomları bulunan ve GÖR tedavisinden fayda gören hastalar (ekstra-özofageal reflü) tanıda güçlükler doğurmaktadır [1].

GÖR'ün özofagus dışında da komplikasyonlara neden olabileceği ilk kez 20. yüzyılın başlarında fark edilmiş olmasına rağmen son 20 yıla kadar bu konuda fazla çalışma yapılmamıştır. Ekstra-özofageal reflü (EÖR) ile eş anlamlı kullanılan diğer tanımlamalar "supra-özofageal reflü" ve "larengo-farengeal reflü"dür. EÖR çok sayıda değişik akciğer, kulak burun boğaz, diş hastalıkları ve nonkardiyak göğüs ağrısı ile ilişkilendirilmiştir (Tablo 1). EÖR ile ilişkisi en iyi gösterilmiş hastalıklar astım, kronik öksürük ve larenjittir. EÖR ile ilişkili hastalıklar heterojen bir grup olmakla birlikte birtakım ortak özellikler göstermektedir [3]:

- Bu hastalıkların EÖR ile ilişkisi kuvvetli olmakla birlikte nedensel ilişki tartışmaya açık olup, epidemiyolojik verilere dayanmaktadır.

- Bu hastalıkların patogeneğinde GÖR'ün rolü ile ilişkili iki teori mevcuttur [3-5]:

- a. Mikroaspirasyon:* Asit ve pepsinin ekstra-özofageal dokuda direkt hasar oluşturması.

- b. Özofageal refleks mekanizmaları:* Solunum yolları ve özofagusun embriyolojik gelişimi yakından ilişkilidir ve her ikisi de vagus siniri ile inerve edilir. Bu nedenle özofagusun uyarılması vagus siniri yoluyla bronkospazm, öksürük ve göğüs ağrısı gibi ekstra-özofageal olayları tetikleyebilmektedir [3].

- Bu hastalarda GÖR hastalığının tipik bulguları genellikle bulunmadığı için GÖR hastalığı gözardı edilir. GÖR hastalığı düşünülse bile tanıda güçlükler mevcuttur. GÖR hastalığının komplikasyonları yoksa endoskopi ve özofagus grafisi normaldir. Endoskopi ve özofagus grafisinde patoloji saptansa dahi bu her zaman GÖR ile ekstra-özofageal semptomlar arasındaki nedensel ilişkiyi göstermez. Özofageal -özellikle dual- pH metre (bir prob alt özofagus sfinkterden 5 cm, diğeri 20 cm

Tablo 1. GÖR ile ilişkili ekstra-özofageal hastalıklar**Pulmoner**

Astım
 Hırıltılı solunum (wheezing)
 Kronik öksürük
 Rekürren pnömoni
 Pnömonit
 Akciğer apsesi
 Infantlarda apne
 Infantlarda bronkopulmoner displazi
 Ani infant ölümü
 Infantlarda siyanoz
 Rekürren krup
 Obstrüktif uyku apnesi
 İdiyopatik pulmoner fibrozis
 Kronik bronşit

Kulak burun boğaz

Larenjit
 Boğaz ağrısı
 Ses kısıklığı
 Sürekli boğaz temizleme hissi
 Globus
 Boğulma (choking) hissi
 Larengeal kontak ülsörleri
 Larengomalazi
 Posterior glottik eritem ve ödem
 Larengeal granülom
 Larenks kanseri
 Farenks kanseri
 Larengospazm
 Sinüzit
 Stridor
 Subglottik stenoz
 Farengeal darlık (tightness)
 Vazomotor rinit

Diğer

Halitozis
 Dental erozyonlar
 Sandifer sendromu (infantlarda boynun eğik tutulması/tilting)

Nonkardiyak göğüs ağrısı

yukarıda) EÖR tanısında önemli ve duyarlılığı yüksek bir metottur. Ancak pH metre ile dahi EÖR ve semptomları arasında nedensel ilişki tam değildir. Respiratuar semptomlar ile GÖR ilişkisini saptamada optimal tanı metodunun larenkoscopi ve farengeal pH monitö-

rizasyonunun birlikte kullanılmasının olduğu belirtilmektedir [6]. Ancak bu metotlar araştırma aşamasındadır ve her merkezde rutin uygulanmamaktadır. Diğer yandan tanıda en etkili yöntem asit süpresyon testidir [3]: Proton pompa inhibitörleri (PPI; omeprazol, lansaprazol, pantaprozol, rabeprazol, esomeprazol) günde iki kez, üç ay süreli tedavi. Asit süpresyon testi cevap-sız olan hastalara ise pH metre yapılmalı ve GÖR saptanırsa PPI dozu arttırılmalıdır. Bu yöntemin etkinliği astım hastalarında gösterilmiş olmakla birlikte diğer EÖR semptomlarında da etkili olması kuvvetle muhtemeldir. GÖR hastalığının etkin medikal tedavisi ile ekstra-özofageal semptomların düzelmesi bu hastalıkların patogenezinde EÖR'nin rolünü desteklemektedir.

• EÖR semptomlarının tedavisi zordur ve bu nedenle GÖR hastalığından daha uzun süreli (üç-altı ay), yüksek düzeyde asit süpresyonu gerektirir [3,7]. EÖR hastalarında cerrahinin medikal tedaviye üstünlüğü ile ilişkili yayınlar bulunmakla birlikte bu çalışmalarda medikal tedavide PPI'ların ya hiç kullanılmamış ya da tedavi için gerekli doz ve sürelerden kısa kullanılmış olması nedeniyle sonuçlar tartışmaya açıktır [3,6,8,9]. Tipik GÖR semptomlarında olduğu gibi EÖR semptomlarında da cerrahi tedaviye cevabın en iyi preoperatif göstergesi, medikal tedaviye pozitif cevap alınmasıdır. Farengeal pH monitörizasyonu patolojik olan hastalarda cerrahi daha başarılıdır [6]. Optimal cerrahi adayları genç, özofagus motilitesi normal ve alt özofagus sfinkter basıncı düşük hastalardır. Komplike olmayan GÖR hastalarında laparoskopik funfoplikasyon tercih edilirken, hiatal herni, kısa özofagus, peptik strüktür saptanan ve ikinci kez opere olanlarda açık cerrahi tercih edilmelidir.

Astım

Astım sıklığı giderek artmakta ve dünya popülasyonunun %5-10'unu etkilemektedir. İlk kez GÖR ile astım arasındaki ilişki, hiatal herni ya da GÖR nedeniyle cerrahi geçiren hastaların bir kısmında astımın "kür" olması ile dikkati çekmiştir. Astım hastalarında GÖR hastalığı prevalansı kullanılan tanı metoduna göre %34-90 arasında değişmektedir. Endoskopik çalışmalarda astımlıların %43'ünde özofajit saptanırken, pH metre kullanıldığında %82 oranında GÖR saptanmaktadır. Astımlı hastaların %82'si tipik GÖR semptomları tariflerken, tedaviye dirençli astım hastalarının %24'ünde "sessiz GÖR" saptanmıştır [3].

GÖR ile ilişkili astım "gastrik astım" olarak da tanımlanmaktadır. GÖR'ün mü astıma yoksa astımın mı GÖR'e neden olduğu tartışma konusudur. Özellikle astım tedavisinde kullanılan beta-blokerlerin, teofilin ve

steroidlerin GÖR'ü arttırarak kısır bir döngüye yol açabileceği akıld tutulmalıdır. Kesin olan gerçek tedaviye dirençli astım (üç ay ya da daha uzun süreli günde > 10 mg prednizolon tedavisi gerektiren), allerjik olmayan astım, orta ya da şiddetli GÖR hastalığı ile birlikte olan astım ve noktürnal astım olgularında GÖR'ün nedensel rolü dikkate alınmalıdır [3].

Gastrik astım tedavisinde yaşam şekli değişikliklerinin yanı sıra medikal tedavide PPI kullanılmaktadır. Omeprazol %75 oranında astım semptomlarını iyileştirmekte ve yeni kuşak PPI'nın etkinliğinin de benzer olduğu öngörülmektedir. Cerrahi tedavi ile ise astım semptomları hastaların %34'ünde kaybolmakta, %42'sinde azalmaktadır. Gerek medikal gerekse cerrahi tedavi ile semptomatik kontrol başarılsa da akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelme olmamaktadır [9,10].

Kronik öksürük

Kronik öksürük, üç-sekiz haftadan uzun süreli semptomu olan hastaları tanımlar ve en sık nedenler astım, postnazal akıntı ve GÖR hastalığıdır. Kronik öksürük hastalarının %10-40'ında altta yatan tek neden ya da nedenlerden biri GÖR'dür ve bu hastaların %43-75'inde tipik GÖR semptomları bulunmadığı için GÖR hastalığı "sessiz"dir [3,4].

Öksürük refleksi sadece respiratuar ağaçtan değil, kulaklar, sinüsler, nazofarenks, orofarenks, diyafram, özofagus ve mideden de uyarılır. Bu nedenle kronik öksürük ayırıcı tanısında 1981 yılında tanımlanan ve 1990 yılında modifiye edilen "anatomik yaklaşım" kullanılmaktadır. Detaylı öykü [anjyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ya da reseptör blokleri, aspirin kullanımı] ve fizik incelemeden (postnazal akıntı, ronkus) sonra akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri ve endikasyonu olan diğer testler (bronkoskopi, endoskopi, pH monitörizasyonu) istenmelidir.

Genellikle noktürnal öksürüğün GÖR için tipik olduğu düşünülür. Geçici alt özofagus relaksasyonu uyku da baskılandığı için uyku sırasında herhangi bir nedene bağlı öksürük daha nadir olarak oluşur. Ancak manometrik çalışmalarla alt özofagus sfinkter basıncı düşük olan kişilerde proksimal GÖR'ün ve noktürnal öksürüğün daha sık olduğu gösterilmiştir [4].

Yüksek doz PPI ile iki hafta süreli tedavi ile semptomların düzelmesi GÖR ilişkili kronik öksürük için tipiktir. Az miktarda asit reflüsü bile öksürük refleksini uyurabileceğinden asit süpresyonun maksimum düzeyde olması tedavide önemlidir. Tipik GÖR semptomu bulunmayan hastalarda ya da asit süpresyon testi cevapsız olan hastalarda pH metre tanı için kullanılmalıdır.

Asit süpresyon testi cevapsız ve pH metre testi pozitif olan hastalar fundoplikasyon tedavisine aday olabilir [3,5].

Larengeal hastalıklar

Larenjit: Otolarengoloji kliniğine başvuran hastaların %4-10'unda GÖR hastalığı ile ilgili semptom ve/veya bulgular mevcuttur. "Larengofarengal reflü (LFR)" en sık kullanılan tanımlama olmakla birlikte pek çok farklı tanımlama mevcuttur (Tablo 2). Tipik GÖR semptomları hastaların %43'ünde saptanır. LFR hastaları sıklıkla ses kısıklığı, afoni, öksürük, sık sık boğaz temizleme ve boğazda yabancı cisim hissi gibi şikayetlerle başvurur. Tanı için larenoskopik inceleme ile "Reflux Finding Score (RFS)" hesaplanması ve proksimal pH metre faydalıdır [3,11,12]. Özofajitten farklı olarak patolojik incelemenin larenjit tanısında değeri yoktur [11]. Larenjit tanısında en etkili metot asit süpresyon testinin gerekli olgularda pH metre ile birlikte kullanılmasıdır.

Kanser: EÖR'nin farenks ve larenks kanserleri ile ilişkisi konusunda literatür bilgileri çelişkili olmakla birlikte genel görüş ilişki olmadığı şeklindedir [3,13,14].

İdiyopatik pulmoner fibrozis

Nedeni bilinmeyen progresif fibrozis ile seyreden bir akciğer hastalığıdır. Genellikle 50 yaş üstü erişkinlerin hastalığıdır. Prognozu kötü olup, tanıdan sonra ortanca yaşam süresi dört yıldır. Bu hastalarda tipik GÖR semptomları olmamasına rağmen GÖR, diğer nedenlere bağlı akciğer hastalığı olanlardan daha sıktır. Ancak GÖR ve hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. GÖR tedavisinin idiyopatik pulmoner fibrozisin seyri üzerine etkisini değerlendiren prospektif çalışma

Tablo 2. GÖR'e bağlı larengeal hastalıkları tanımlamada kullanılan terimler

- Larengofarengal reflü
- Posterior larenjit
- GÖR
- Özofagofarengal reflü
- Reflü larenjit
- Gastroözofageal-larengeal reflü
- Supra-özofageal reflü
- Farengo-özofageal reflü
- Ekstra-özofageal reflü
- Asit larenjit
- Peptik larenjit

devam etmektedir [15]. Bu çalışmanın sonuçları patogenezi GÖR'ün rolüne ışık tutacaktır.

Diğer akciğer hastalıkları

Obstrüktif uyku apnesi olan hastaların yaklaşık yarısında GÖR saptanmakla birlikte neden-sonuç ilişkisi henüz aydınlatılmamıştır. Antireflü tedavinin apne ve hipopne sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir [3].

GÖR yenidoğanlarda, mental retarde olanlarda ve yoğun bakım hastalarında pnömoni gelişimi için bir risk faktörüdür. Türkiye'den yapılan bir çalışmada, pediatrik yaş grubunda tekrarlayan pnömoni olgularının %15'inde altta yatan nedenin GÖR olduğu saptanmıştır [16].

Diş hekimliği ile ilişkili hastalıklar

Diş gıcırdatma (nokturnal bruxizm), GÖR ile ilişkili bulunmuş ve tedavide PPI'nın L-dopadan daha etkili olabileceği öngörülmüştür [17].

Dental erozyonlar EÖR ile ilişkili bulunurken, diş çürükleri ve periodontal hastalıklar ile ilişki saptanamamıştır [18]. GÖR hastalarında uyarılmış tükürük akışı azalmıştır. GÖR, dental erozyonları arttırmakla birlikte GÖR şiddeti ile erozyon miktarı arasında ilişki bulunmamaktadır. Artmış dental erozyonlar GÖR hastalarında diş sayısının azalmasına neden olmaktadır [19].

Sonuç olarak; GÖR'ün sadece özofagusu ilgilendiren bir hastalık değil akciğer, solunum yolları, oral kavite ve hatta kardiyak bulgular verebilen bir hastalık olduğu gözardı edilmemelidir. EÖR hastalarında sıklıkla tipik GÖR semptomları bulunmamaktadır. Endoskopi, pH metre testi ve larengoskopi tanıda yetersiz kalabilmektedir. EÖR düşünülen hastalarda asit süpresyon testi yapılması ve asit süpresyon testi cevapsız hastalarda pH metre testi ile GÖR aranması bugün için önerilen tanısal yaklaşımdır. Tipik GÖR hastalarından farklı olarak semptomların medikal tedaviye dirençli olacağı ve daha uzun süreli tedavi gerektireceği unutulmamalıdır. Uygun seçilmiş hastalarda cerrahi, medikal tedaviye alternatif başarılı bir tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 7th ed. Pennsylvania: Saunders, 2002: 599-622.
2. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: Long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. Am J Gastroenterol 2003; 98: 987-99.

3. Napierkowski J, Wong KH. Extraesophageal manifestations of GERD. Am J Med Sci 2003; 326:285-99.
4. Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. Am J Med 2003; 115:45-8.
5. Fontana GA, Pistolesi M. Cough 3: Chronic cough and gastroesophageal reflux. Thorax 2003; 58:1092-5.
6. Munoz JV, Herrenos B, Sanchiz V, et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-esophageal reflux disease. Dig Liver Dis 2003; 35:461-7.
7. Duffy JP, Maggard M, Hiyama DT, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication improves quality of life in patients with atypical symptoms of gastroesophageal reflux. Am Surg 2003; 69:833-8.
8. Oelsclager BK, Pellegrini CA. Surgical treatment of respiratory complications associated with gastroesophageal reflux disease. Am J Med 2003; 115:72-7.
9. Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough. Am J Med 2003; 115:65-71.
10. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: Long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. Am J Gastroenterol 2003; 98: 987-99.
11. Weaver EM. Sociation between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: A systematic review of evidence. Am J Med 2003; 115:81-9.
12. Belafsky PC. Abnormal endoscopic pharyngeal and laryngeal findings attributable to reflux. Am J Med 2003; 115:90-6.
13. Çifçi E, Güneş M, Köksal Y, İnce E, Doğru Ü. Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a university hospital. J Trop Pediatr 2003; 49:212-5.
14. Geterud A, Bove M, Ruth M. Hypopharyngeal acid exposure: An independent risk factor for laryngeal cancer? Laryngoscope 2003; 113:2201-5.
15. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: Experience with specific therapy for diagnosis and treatment. Chest 2003; 123:679-84.
16. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Med 2003; 115: 60-4.
17. Miyawaki S, Tanimoto Y, Araki Y, et al. Association between nocturnal bruxism and gastroesophageal reflux. Sleep 2003; 26:888-92.
18. Munoz JV, Herreros B, Sanchiz V, et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastroesophageal reflux disease. Dig Liver Dis 2002; 35:461-7.
19. Güngör S. Gastroözofageal reflü (GÖR) hastalarında gözlenen dental erozyonların dişhekimliğindeki önemi ve ağız içindeki erozyon risk faktörlerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü Konservatif Diş Tedavisi Programı. Ankara, 2001.