

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

**SİGARA BIRAKILMASININ
ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM SEMPTOMLARI
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Dr. Okan DURSUN

Bilim Uzmanlığı

2011

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

**SİGARA BIRAKILMASININ
ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM SEMPTOMLARI
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Dr. Okan DURSUN

Bilim Uzmanlığı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Altay ÇELEBİ
Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet Yılmaz

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nındaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, destek veren sayın Doç. Dr. Altay Çelebi' ye, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Yılmaz' a, İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli tüm öğretim üyelerine, özellikle danışman hocam Doç Dr. Altay Çelebi' ye tez hastalarımın sağlanmasında bana yardımcı olan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Füsun Yıldız'a ve tez döneminde yardımlarını benden esirgemeyen eşime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. SİGARA VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	3
2.1.1. GÖR Epidemiyoloji.....	5
2.1.2. GÖR Oluşmasına Yol Açan Sebepler	5
2.1.2.1. Alt Özefagus Sfinkteri	5
2.1.2.2. Diafram ve Hiatus Hernisi	7
2.1.2.3. Özefageal Klirens	7
2.1.2.4. Mukoza Direnci	7
2.1.2.5. Mide Boşalım Hızı.....	8
2.1.2.6. Reflü Materyalinin Toksisitesi.....	9
2.1.2.7. Helicobacter Pylori (Hp) ile GÖRH Arasındaki İlişkiler	9
2.1.3. GÖR Hastalığı Kliniği.....	10
2.1.3.1. Özefageal Semptomlar	11
2.1.3.2. Özefageal Komplikasyonlar	12
2.1.3.2.1. Striktür	12
2.1.3.2.2. Barrett metaplazisi	12
2.1.3.2.3. Özefagus Kanseri	13
2.1.3.3. Ekstraözefageal Semptomlar ve Komplikasyonlar	13
2.1.4. GÖRH tanısı	14
2.1.4.1. Endoskopi	14
2.1.4.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzlemi	15
2.1.4.2.1. Amerikan Gastroentoloji Derneği'nin Belirlediği 24 Saatlik pH İzlem Endikasyonları	15
2.1.4.2.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzleminde Kullanılan Parametreler.....	15
2.1.4.3. Özofageal Manometri	16
2.1.4.4. Özefageal İmpedans.....	17

2.1.4.5. Yüksek Doz Proton Pompa İnhibitörü (PPI) Testi	17
2.1.4.6. Gastroözefageal Sintigrafi	17
2.1.4.7. Histoloji	17
2.2. SİGARA VE PEPTİK ÜLSER	19
2.3. SİGARA VE (NONÜLSER)DİSPEPSİ.....	22
3. MATERYAL VE YÖNTEMİ.....	23
3.1 ARAŞTIRMA EVRENİNİN SEÇİMİ.....	23
3.2 BİREYLERİN BELİRLENMESİ	23
3.3 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	23
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	35
7. ÖZET	36
8. ABSTRACT.....	37
9. KAYNAKLAR	38

SİMGE VE KISALTMALAR

AÖS	: Alt Özefagus Sfinkteri
CD	: Cluster Of Differentiation
EEL	: Erozyon ve/veya Eksüdatif Lezyon
EGF	: Epidermal Growth Factor
ERH	: Eroziv Reflü Hastalığı
GABA- β	: Gamma-Aminobütirik Asit-beta
GÖR	: Gastroözefageal Reflü
GÖRH	: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
GÖR-p	: Patolojik gastroözefageal reflü
GÖR-pd	: Patolojik distal gastroözefageal reflü
GÖR-pp	: Patolojik proksimal gastroözefageal reflü
GÖS	: Gastroözefageal sintigrafi
H2RA	: H2 Reseptör Antagonisti
HCL	: Hidroklorik Asit
HGD	: High Grade Dysplasia
Hp	: Helicobacter Pylori
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
IL-1ra	: İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti
LA	: Los Angeles
LGD	: Low Grade Dysplasia
NERH	: Non-eroziv Reflü Hastalığı
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
REM	: Rapid Eye Movement
TLESR	: Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation
VİP	: Vazoaktif İntestinal Peptid
BMI	: Body Mass Index

TABLÖLAR

Tablo 1. Sigaranın etiyojijisinde ve patojenezinde rol oynadığı gastrointestinal patolojiler	3
Tablo 2. GÖRH ile ilişkili sendromlar	4
Tablo 3. GER ile ilişkili ekstraözefageal semptom ve komplikasyonlar	13
Tablo 4. Gastroözefageal reflü tanısında kullanılan testler	14
Tablo 5. Peptik ülser hastalığında risk faktörleri	19
Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri	25
Tablo 7. Sigarayı bırakan ve bırakmayan hastaların cinsiyete göre dağılımı	26
Tablo 8. Hastaların başlangıçta ki bazı GERD ve GİS semptomları	26
Tablo 9. Sigarayı bırakanlar ve içenlerde BMI değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 10. Sigara içen ve içmeyenlerde BMI farkının karşılaştırılması	27
Tablo 11. Sigara içenlerde öncesi sonrası semptom karşılaştırılması	28
Tablo 12. Sigara içmeyenlerde öncesi sonrası semptom karşılaştırılması	29
Tablo 13. Hastalarda acı su semptomunun karşılaştırılması	29
Tablo 14. Hastalarda göğüs ağrısı semptomunu karşılaştırılması	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sigaranın gastrointestinal sistem fonksiyonları ve hastalıkları üzerinde pek çok etkisi mevcuttur. Sigaranın gastrointestinal sistem hastalıkları üzerindeki etkileri genelde olumsuz yöndedir. Bu durumun tek istisnası ülseratif kolit hastalığında nikotinin gösterdiği olumlu koruyucu etkilerdir. Sigaranın üst gastrointestinal sistem (GİS) semptomlarına etkisini inceleyen bu çalışmanın amacına uygun olarak burada esas olarak reflü hastalığı, peptik ülser ve fonksiyonel dispepsi incelenecektir.

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özefagus içine reflüsü sonucu, mide sekresyonunun içerdiği asit ve pepsinin özefagusta yol açtığı histopatolojik zedelenme (reflü özefajit) ve meydana gelen semptomların (pirozis, regurjitasyon gibi) oluşturduğunu klinik tablo olarak tanımlanabilir.

GÖRH patogenezinde; reflüye yol açan mekanizmalar olarak şunlar ileri sürülmektedir.

- ✓ Geçici alt özefagus sfinkteri relaksasyonları
- ✓ Hipotansif alt özefagus sfinkteri
- ✓ Hiatus hernisi
- ✓ Özefagusun asit klirensinin bozulması.

Özefagustan asidin uzaklaştırılması (özefagusun asit klirensi) iki önemli faktöre bağlıdır. Birincisi; özefagusun peristaltik kontraksiyonları yoluyla sağlanır. İkinci önemli faktör ise asidi nötralize eden tükürük salgısıdır.

Sigara başlıca iki yolla GÖRH üzerinde olumsuz etki göstermektedir:

- ✓ Tükürük salgısını azaltarak
- ✓ Alt özefagus sfinkter basıncını azaltarak

Sigara hiposalivasyon yol açar. Bu mekanizma ile özefagus asit klirens süresi uzamasına sebep olur. Hatta gastroözefageal reflü hastalığının semptomları olmasa dahi sigara içenlerde sigara içmeyenlere oranla asit klirens zamanının %50 daha uzamış olduğu saptanmıştır. Ayrıca tükürük miktarı, sigara içenlerde içmeyenlere

oranla %60 daha azdır. Sigara içiminin bu etkisi büyük ölçüde akut değildir. Bu etkiler uzun süren etkilerdir. Ancak, sigara içildikten hemen sonra akut olarak tükürük miktarı hafifçe azalır.

Ayrıca sigara içimi ülser hastalığı ve ülserin komplikasyonları için önemli bir risk faktörüdür. Klinik çalışmalar; sigara içiminin hastalığın ortaya çıkmasını arttırdığını; ülser iyileşmesini geciktirdiğini, nükslerin ve komplikasyonların gelişimini arttırdığını gösteren pek çok güçlü kanıt sağlamaktadır.

Sigara içen hastalarda peptik ülser riski 2 kat artar. Buna neden olan faktörler aşağıda belirtilmiştir.

- ✓ Gastrik asid sekresyonunu arttırması
- ✓ Duodenogastrik reflüyü arttırması
- ✓ Duodenogastrik prostoglandin üretimi azaltması

Bu çalışmanın amacı sigaranın üst GİS semptomları üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.SİGARA VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Sigaranın gastrointestinal sistem fonksiyonları ve hastalıkları üzerinde pek çok etkisi mevcuttur. Bu bölümde sigaranın değişik gastrointestinal hastalıklar üzerindeki bilinen etkilerini ve etki mekanizmaları incelenecektir.

Sigaranın etiolojisinde ve patogenezinde rol aldığı gastrointestinal patolojiler gastrointestinal sistemin benign ve malign hastalıkları olarak 2 grupta incelenebilir (Tablo 1).

Sigaranın gastrointestinal sistem hastalıkları üzerindeki etkileri genelde olumsuz yöndedir. Bu durumun tek istisnası ülseratif kolit hastalığında nikotinin gösterdiği olumlu koruyucu etkilerdir.

Tablo 1. Sigaranın etiolojisinde ve patogenezinde rol oynadığı gastrointestinal patolojiler

Sigara ilişkili benign hastalıklar	GÖRH
	Peptik ülser
	Crohn hastalığı
	Ülseratif kolit
Sigara ilişkili malign hastalıklar	Özefagusun yassı hücreli kanseri
	Pankreas kanseri
	Hepatosellüler karsinoma

Bu çalışmanın amacına uygun olarak burada esas olarak reflü hastalığı, peptik ülser ve fonksiyonel dispepsi incelenecektir.

Sigaranın gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) üzerinde genelde olumsuz etkileri vardır. Bu nedenle gastroözefageal reflü hastalığının ilaçsız tedavisinde hastaların sigarayı bırakmaları kuvvetle önerilir.

Gastroözefageal reflü hastalığı ve sigara ilişkilerini gözden geçirmeden önce; bu hastalığın tanımını, toplumsal önemini ve patogenezini kısaca açıklamak GÖRH sigara ilişkilerini anlamak gereklidir.

2006 Montreal sınıflamasına göre GÖRH, mide içeriğinin özefagusa doğru yer değiştirmesi nedeniyle gelişen, sıkıntı verici yakınma ve/veya komplikasyonların görüldüğü klinik durumdur (1). Sağlıklı bireylerde de reflü görülebilir ve fizyolojik reflü adı verilir. Fizyolojik reflü kısa süreli, semptoma yol açmayan, bazen uykunun REM fazında, özellikle postprandial dönemde oluşan, gün içinde 10-15 kez olabilen ve özefagusta hasara neden olmayan reflüdür (2-3). Yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek şekilde haftada iki ya da daha fazla retrosternal yanma veya endoskopide mukozal zedelenme (erozyon veya ülser) ‘Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH)’ olarak kabul edilir. Özefagusta endoskopik ve/veya histopatolojik yöntemlerle saptanabilen bir hasarlanmanın varlığı ise ‘reflü özefajit’ olarak adlandırılır. Özefagusta mukozal hasar olmaksızın haftada iki gün veya daha fazla reflü semptomları olan GÖRH ise ‘noneroziv reflü hastalığı’ (NERH) olarak adlandırılır (4).

Montreal sınıflamasına göre GÖRH ve ilişkili sendromlar Tablo 2’de gösterilmiştir (1).

Tablo 2. GÖRH ile ilişkili sendromlar

1) Özefageal sendromlar	2) Özefagus dışı sendromlar
a) Semptomatik sendromlar ✓ Tipik reflü sendromu ✓ Reflü ilişkili göğüs ağrısı	a) İlişkili olan ✓ Reflü öksürük sendromu ✓ Reflü larenjit sendromu ✓ Reflü asthma sendromu ✓ Reflü dental erozyon sendromu
b) Özefagus zedelenmesiyle birlikte ✓ Reflü özefajit ✓ Reflü darlığı ✓ Barrett özefagus ✓ Özefagus adenokarsinomu	b) İlişkili olduğu ileri sürülen ✓ Farenjit ✓ Sinüzit ✓ İdiyopatik pulmoner fibrozis ✓ Tekrarlayıcı otitis media

2.1.1. GÖR Epidemiyoloji

GÖRH oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen (toplumun yaklaşık %20'si) hastaların çoğu basit diyet değişiklikleriyle veya antiasitlerle sağladıkları geçici semptomatik rahatlama nedeniyle hekime müracaat etmezler. Bu nedenle klasik kitaplarda GÖRH'nın toplumdaki yeri bir buzdağına benzetilmiştir. Hekime müracaat eden vakaların tüm hastaların ancak %10-15'ini oluşturduğu düşünülmektedir.

Haftada en azı bir kez pirozis ve/veya asit regürjitasyon prevalansı batıda %10-20 iken Asya'da %5'tir (5). Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda haftada en az bir kez pirozis ve/veya asit regürjitasyonu %20 bulunmuştur (5). Haftada en azı bir kez pirozis ve/veya asit regürjitasyon prevalansı İngiltere'de %18 (6), İtalya'da %7,7 ve %6,6 (7), Çin'de ise %4,8 bulunmuştur (8). Ege bölgesinde Bor ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada haftalık pirozis %10, regürjitasyon %15,6, GÖRH ise %20 bulunmuştur (9, 10).

2.1.2 GÖR Oluşmasına Yol Açan Sebepler

Patolojik gastroözefageal reflünün oluşması için reflüye karşı koruyucu ve reflüyü kolaylaştırıcı mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması gerektiği üzerinde durulmaktadır. Özefagusa kaçan mide içeriğindeki en zararlı madde, mide asididir. Ancak asitle birlikte pepsin, safra ve pankreas enzimlerinin de bulunması özefagustaki hasarlanmanın şiddetini artırmaktadır. Aksine; salgılanan tükürük, içerdiği bikarbonat ve büyüme faktörleri nedeniyle özefagus mukozasını reflünün zararlı etkisinden koruyucu etkiye sahiptir. Özefagus mukozasının aside duyarlılığı her insanda farklıdır. Aynı şiddette aside maruz kalma sonrasında özefagusta oluşan hasarlanmanın derecesi ve semptomların şiddeti de değişik olmaktadır (11-12).

2.1.2.1 Alt Özefagus Sfinkteri

GÖR'yü önlemede en önemli bariyer alt özefagus sfinkteridir (AÖS). AÖS normal insanlarda 15-40 mmHg arasında değişebilen bir istirahat basıncına sahiptir. Yutkunma ile birlikte gıdaların özefagusdan mideye geçişini sağlamak amacıyla

AÖS basıncı düşer ve 3-6 saniye kadar düşük kaldıktan sonra tekrar istirahat basıncına ulaşır. AÖS basıncı nörojenik, miyojenik ve hümorale mekanizmaların kontrolü altındadır. Yağlı yiyecekler, sigara ve bazı ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, beta adrenerjik blokerler, nitratlar ve antikolinerjikler) AÖS basıncını düşürürler. AÖS basıncı 10 mmHg nin altında olması halinde reflü sıklığı artarken basıncın 5mmHg altına düşmesi hemen her zaman gastroözefageal reflü ile birlikte (13). Normalde AÖS basıncı diurnal bir ritim gösterir, uyku sırasında basınç daha yüksek, yemek sonrasında daha düşüktür. Fizyolojik reflü gün içinde ve özellikle postprandial periyotta olurken noktürnal reflü görülmez. GÖR hastalarının %60-70'inde noktürnal reflü bulunur. AÖS yutkunma olmadan da özellikle yemek sonrası dönemde ve uykunun REM fazında olmak üzere kısa süreli olarak (genellikle <5dk) gevşeyebilir. Normal insanlarda gün içinde saatte 1-4 kez kadar olabilen bu olay (ortalama 50-60 kez / 24 saat) AÖS'nin geçici gevşemeleri (TLESR) olarak adlandırılır ve normal insanlardaki fizyolojik reflünün hemen tamamından sorumludur. AÖS, postprandial periyod dışında günün diğer vakitlerinde ve uykunun REM fazı dışındaki diğer dönemlerinde de gevşeyebilir ki bu durum AÖS'nin uygun olmayan geçici gevşemeleri olarak adlandırılır. TLESR oluşumunu tetikleyen mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak kardiyak gerilmesi ile uyarılan mekanoreseptörlerin ve kolesistokininin, NO, VIP gibi nonadrenerjik ve nonkolinerjik mediatörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda GABA-β reseptörlerinin alt özefagus sfinkterinin gevşemesinde önemli rol oynadığı ve bir GABA agonisti olan baklofenin postprandial TLESR ve reflü atak sayısını ve özefagusun aside maruz kalma süresini %40 oranında azalttığı gösterilmiştir (14, 12).

2.1.2.2 Diafram ve Hiatus Hernisi

Sağ diyafragma krusu AÖS'nin üst yarısını bir halka şeklinde çevreleyerek adeta bir eksternal sfinkter gibi rol oynar. Kayan tipte (*sliding*) hiatal herni varlığında diyafragmanın bu fonksiyonu kaybolur. Ayrıca özefagusun mide ile oblik bir ekseninde birleşmesi (His açısı), özefagus ve midenin birleşme bölgesindeki mukozal kıvrımlar, AÖS uzunluğu ve özefagusun karın içi basınca maruz kalan intraabdominal segmentinin uzunluğu alt özefagus sfinkterine katkıda bulunan diğer mekanik faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda hiatus hernisi olanlarda distal özefagusta peristaltik aktivitenin zayıfladığı, asit klirensinin azaldığı ve TLESR sıklığının arttığı gösterilmiştir. GÖR hastalarının yaklaşık yarısında kayıcı tipte hiatus hernisi bulunur.

2.1.2.3 Özefageal Klirens

GÖRH'da mukozal hasarlanmanın şiddeti, reflü materyalinin içeriğine ve mukoza ile temas süresine bağlıdır. Özefageal klirens mekanizmaları özefagus mukozasının reflü materyaline maruz kalma süresinin kısalmasını sağlar. Sağlıklı bir insanda bir reflü atağından sonra özefagusa kaçan reflü materyalinin klirensi 3-5 dakikada tamamlanır. Özefagusun primer ve sekonder peristaltizmi, tükürük, submukozal glandlardan salgılanan bikarbonattan zengin sekresyonlar ve yer çekimi özefageal klirensi sağlayan başlıca mekanizmalardır. Tükürük, yüksek miktarda bikarbonat ihtiva etmesi sayesinde özefagusa kaçan asidi nötralize eder ayrıca içerdiği epidermal büyüme faktörü (EGF) vasıtasıyla epitel rejenerasyonunu hızlandır (11, 12, 15, 16).

2.1.2.4 Mukoza Direnci

Özefagus mukozası hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleriyle reflünün oluşturacağı hasarlanmaya karşı direnç gösterir. Direnç mekanizmaları preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal olmak üzere üç grupta incelenebilir. Epitel yüzeyindeki mukus-bikarbonat-su tabakası, preepitelial savunma mekanizmaları olup özefagusdaki preepitelyal savunma mekanizmaları mide ve duodenumdaki benzer yapıdan çok daha zayıftır. Preepitelyal savunma mekanizmalarının özefagusta zayıf

oluşu luminal asiditenin direkt olarak yüzey epiteline ulaşması anlamına gelmektedir. Hücre membranı ve hücreler arasındaki sıkı bileşmeler (zonula okludens-zonula adherens, 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⁺'a bağımlı Cl⁻/HCO₃ pompası) ve epitelin rejenerasyonu gibi özellikler epitelyal savunma sistemleridir. Oksijen, HCO₃ ve diğer maddelerin mukozaya ulaşmasını ve H⁺, CO₂ ve diğer metabolik artıkların mukozadan uzaklaştırılmasını sağlayan mukoza kan akımı ise postepitelyal savunma sistemini oluşturur. Sigara, alkol, çok sıcak içecekler, fazla tuz ve baharat içeren gıdalar, tetrasiklin, doksisisiklin, C vitamini, bifosfonatlar ve potasyum klorür(KCl) gibi ilaçlar özefagus mukozasının aside direncini azaltabilirler (11, 14, 15).

2.1.2.5 Mide Boşalım Hızı

Gecikmiş mide boşalımı nedeniyle artan gastrik volüm TLESR sıklığını ve gastreözefageal basınç farkını artırarak GÖR'ü artırabilir. Bazı çalışmalarda GÖR hastalarının yaklaşık 1/3 inde katı maddelerin mideden boşalımında gecikme olduğu saptanmışsa da bu konu halen tam olarak açığa kavuşmamıştır. Mide boşalımı belirgin olarak gecikmiş olan reflü hastalarında tıbbi ve/veya cerrahi tedaviye cevap yetersiz olabilir. Mide ve duodenum tümörleri, duodenuma dışardan bası yapabilecek tümörler, peptik striktüre yol açmış duodenum ülserleri ve şiddetli gastroparezide de tedaviye dirençli GÖR'ün bulunabileceği unutulmamalıdır ve bu hastalarda primer nedenin tedavisi ile GÖR'nün düzelebileceği akılda tutulmalıdır. (11, 14).

2.1.2.6 Reflü Materyalinin Toksisitesi

Özefagusa kaçan mide içeriğinde hidroklorik asittir (HCL), pepsin, konjuge ve nonkonjuge safra tuzları ve tripsin gibi pankreatik enzimler bulunur ancak bunlar içinde en önemlisi ve en zararlı olanı HCL'tir. Özefajitin şiddeti özefagusun aside maruz kalma süresi ile doğrudan ilişkilidir. Buna rağmen hastaların ancak bir bölümünde mide asit sekresyonu artmıştır. Mide asit sekresyonunun çok fazla olduğu *Zollinger Ellison* sendromunda reflü özefajiti sık görülür. Pepsin, GÖRH'da HCL ile oluşan hasarlanmayı artırıcı rol oynamaktadır.

2.1.2.7 Helicobacter Pylori (H. pylori) ile GÖRH Arasındaki İlişkiler

1- H. pylori enfeksiyonunun GÖRH gelişimine karşı koruyucu etkileri:

Mide asit sekresyonunun azalması: Bakterinin mide korpusunda oluşturduğu kronik gastrit sonucunda gelişebilen atrofik gastrit, midedeki M3 reseptör sayısında azalma, IL-1 sekresyonunda artış gibi sebepler nedeniyle mide asit sekresyonu azalabilir (12, 15, 16).

Mide asidinin nötralizasyonu: Bakteri tarafından sentezlenen amonyak asidi nötralize ederek mide içi pH'yı yükseltir (12, 15, 16).

2- H.pylori enfeksiyonunun GÖRH oluşumunu kolaylaştırıcı etkileri:

AÖS istirahat basıncında ve *TLESR* sıklığında artış: Kardiadaki H.pylori enfeksiyonu nedeniyle açığa çıkan sitokinler ve prostoglandinlerin etkisiyle AÖS basıncı azalabileceği ve *TLESR* sıklığında artış olabileceği ileri sürülmüştür (12, 15, 16).

Hipergastrinemi ve asit sekresyonunun artması: Antrum ağırlıklı H.pylori enfeksiyonu sırasında antrumdaki gastrin salgılayan G hücrelerinin uyarılması ve somatostatin salgılayan D hücrelerinin sayı ve fonksiyonunun azalması mide asit sekresyonunu artırabilir (12, 15, 16).

Mide boşalımında gecikme: H.pylori enfeksiyonu sırasında mide boşalımında gecikme olduğu bazı çalışmalarda gösterilmişse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulgular desteklenmemiştir (12, 15, 16).

Özefagus mukozasında hasarlanma ve mukozanın aside duyarlı hale gelmesi: Kardia ve distal özefagusta kolonize olabilen bakteri tarafından oluşturulan sitotoksinler, fosfolipaz ve amonyağın özefagus mukozasını asit etkisine duyarlı hale getirebileceği düşünülmüştür (12, 15, 16).

2.1.3. GÖRH Hastalığının Kliniği

GÖRH semptomları çok sayıda ve çeşitlidir. Retrostrenal yanma (heartborn/pirozis), hastaların genellikle boğaza doğru ekşi-acı bir su gelmesi şeklinde tanımladıkları regürjitasyon hastalığın en yaygın semptomlarıdır. Tipik yada kardinal semptomlar olarak adlandırılır. Pirozis genellikle yemekle, öne eğilmekle ya da yatar pozisyonda ortaya çıkar. Daha çok retrosternal bölgede yanma hissi şeklinde olup, bazen yukarıya doğru yayılır. Diğer bir semptom olan regürjitasyon ise, mide içeriğinin özefagus boyunca ağza doğru gelmesidir. Diğer semptomlar ise disfaji, odinofaji ve sık sık geçirerek gaz çıkartmadır. Tedavi edilmeyen GÖRH yaşam kalitesini bozabilir ve özefajit, ülser, striktür, hemoraji, Barrett özefagus ve adenokansere yol açabilir. Öte yandan GÖRH'le ilişkili semptomlar özefagusa sınırlı kalmayarak özefagus dışı sistemleri de etkiler. GÖRH'ün semptomları ve komplikasyonları özefageal ve ekstraözefageal olmak üzere iki grupta incelenebilir (17).

2.1.3.1. Özefageal Semptomlar

En sık görülen yakınmalar pirozis, regürjitasyon ve disfajidir. Pirozis sıklıkla yemekten 1-2 saat sonra epigastriumdan başlayıp, retrosternal bölge ve boğaza doğru yayılan öne eğilmekle veya sırt üstü yatmakla artan yanma hissidir. Regürjitasyon, çaba sarfetmeksizin, bulantı, öğürme veya karın kaslarında kasılma olmaksızın, asidik mide içeriği ve birlikte az miktarda gıdanın farinkse ulaşmasıdır. Bazı hastalar pirozisle birlikte ağızlarının tuzlu ve berrak bir sekresyonla dolduğundan şikayetçi olabilirler. ‘*Waterbrash*’ olarak adlandırılan bu durumun özefagusa asit reflüsü sırasında refleks olarak tükürük sekresyonunun artmasından ileri geldiği kabul edilmektedir. Yutma güçlüğü, uzun süren pirozis varlığında, reflü özefajit ve ilaçlara bağlı özefajiti olan hastalarda görülebilir ve proton pompa inhibitörleri (PPI)’ne iyi yanıt verir. Odinofaji nadiren görülür, eğer varsa özefagus ülserlerinin varlığını düşündürür. Disfaji ve odinofaji alarm semptomlarıdır ve endoskopi andikasyonu vardır. GÖRH’da göğüs ağrısı anjina pektoris taklit edebilir. Anjina pektoris tipinde ağrı tanımlayan hastaların %25-30 kadarında göğüs ağrısını açıklayacak bir sebep bulunamaz ve bu hastaların yarısına yakın bir kısmında ağrıdan GÖR veya özefagusun motor fonksiyon bozukluğu sorumludur (18-19). Bulantı nadiren görülür, varsa diğer nedenlerin de araştırılması gereklidir (4 ,21). Semptomların şiddeti ile özefagusta oluşan mukozal hasar varlığı ve şiddeti arasında korelasyon yoktur (22).

2.1.3.2 Özefageal Komplikasyonlar

GÖRH'ün özefageal komplikasyonları (21, 17, 23).

- ✓ Özefageal erozyonlar ve ülserler
- ✓ Kanama
- ✓ Özefageal striktür
- ✓ Barret özefagus
- ✓ Adenokarsinom

2.1.3.2.1. Striktür

Gastrik içeriğin özefagusa doğru devamlı yer değiştirmesi mukozal hücre tabakasında bozulmaya, hasara ve erozyonlara neden olarak ülserasyon, kanama ve striktür ile sonuçlanabilir (24). Özefagusta oluşan hasar tamir edilirken artmış fibrozis indüklenir ve sonucunda striktür oluşur. Özefagus duvarı kalınlaşarak lümeni daraltır (21, 25). Ciddi reflü özefajiti olanların %10'unda özefageal striktür bulunur (21). Genellikle kardiyoözefageal bileşkede veya özefagusun 1/3 alt kısmında oluşur. Peptik striktürün başlıca belirtisi progresif karakterde olan disfajidir ancak dar bölgede özefagusun çapı 12 mm'nin altına inmedikçe semptom vermez. Özefagus pasaj grafisi ve endoskopi ile tanı koyulur.

2.1.3.2.2. Barrett metaplazisi

GÖRH olanların bir kısmında özefageal mukozada goblet hücreleri içeren intestinal metaplazili kolumnar epitel gelişir (24, 26). Bu duruma Barrett özefagus denilmektedir ve özefageal adenokarsinom için risk faktörü olduğu varsayılmaktadır (21, 26, 27). Barrett özefagusu genellikle uzun süren GÖRH sonucunda meydana gelmektedir. Semptomatik reflü veya reflü özefajiti olan hastalarda Barrett özefagus prevalansı % 11-12 bulunmuştur (28).

2.1.3.2.3. Özefagus Kanseri

Barrett epitelinden adenokansere dönüşüm intestinal metaplazidisplazi ve insitu kanser evrelerini takiben gelişir. Displazi şiddetine göre düşük veya yüksek dereceli (*LGD ve HGD*) ve kesinlik kazanmayan displazi olmak üzere üç gruba ayrılır. Barrett metaplazisi olan hastaların 1/3'ünde LGD, %2-5'inde de HGD'ye rastlanır. LGD'li hastaların %10-30'unda 5 yıl içinde HGD'ye, HGD'li hastaların da %15-60'ında 5 yıl içinde kansere dönüşebildiği gösterilmiştir (29-30).

2.1.3.3. Ekstraözefageal Semptomlar ve Komplikasyonlar

En yaygın ekstraözefageal semptomlar, göğüs ağrısı (%14,5), kronik öksürük (%13), laringeal bozukluklar (%10,4), astım (%4,8)'dir (31).

Ekstraözefageal semptom ve komplikasyonlar Tablo 3'te verilmiştir (32).

Tablo 3. GER ile ilişkili ekstraözefageal semptom ve komplikasyonlar

Pulmoner	Otolaringolojik	Diğer
KOAH	Ses kısıklığı	Göğüs ağrısı
Astım	Vokal kord ülserasyonu	Dental erozyon
Öksürük	Larenjit	Uyku bozukluğu
Tekrarlayıcı pnömoni	Sinüzit	Ağız kokusu
Akciğer absesi	Otalji	
Kronik bronşit	Otitis media	
Uyku apne		

2.1.4. GÖRH tanısı

GÖRH tanısı klinik bir tanıdır. Dikkatli bir anamnezle pirozis ve regürjitasyon, tek başına GÖR tanısı ve tedaviye başlamak için yeterlidir (33). Tanı, başlanan tedavi ile doğrulanabileceği gibi objektif testlerle de ortaya konulabilir. Tanısal testler atipik semptomları olan, yakınmaları tedaviye yanıt vermeyen, belirti ve bulguları doku hasarını (örneğin disfaji, odinofaji, hematemez, anemi, kilo kaybı, gizli kan pozitifliği) gösteren hastalarda kullanılmalıdır (4,1,34,35). GÖR tanısında kullanılan testler Tablo 4’te verilmiştir (23, 34, 36).

Tablo 4. Gastroözefageal reflü tanısında kullanılan testler

1. Reflüyü gösteren:	24 saatlik pH monitorizasyonu
	Gastroözefageal sintigrafi
	Baryumlu özefagografi
	İntraluminal impedans ölçümü
2. Semptomları değerlendiren:	Yüksek doz PPI testi
	pH metrenin semptomlarla korelasyonu
	Bernstein testi
3. GER in patogenezine yönelik:	Özefageal manometri
	Sintigrafi
4. Özefagus hasarını belirleyen:	Özefageal biyopsi
	Endoskopi
	Baryumlu özefagografi

2.1.4.1. Endoskopi

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi reflüye bağlı mukozal hasarın varlığını göstermek için en sık kullanılan yöntemdir (23, 36).

2.1.4.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzlemi

24 saatlik özefageal pH izlemi endoskopide özefagusta zedelenme saptanmayan hastalarda patolojik reflüyü saptamak için altın standarttır (34, 36, 37). İşlem taşınabilir bir dijital kaydediciye bağlı kateterin ucuna monte edilmiş pH probu ile yapılır. pH probu alt özefageal sfinkterin 5cm üzerinden nazal olarak yerleştirilmekte ve asite duyarlı sensörlerle pH'yı ölçerek kaydetmektedir (37, 38). Normalde özefagus içindeki pH'nın 4 veya üzerinde (pH 6-7) olması gerekir ve pH'nın 4'ün altına düşmesi reflü epizodu olarak kabul edilir.

Normal bir insanda 24 saatlik sürede özefagus içinde pH, 4'ün altında geçen toplam sürenin 60 dk'nın altında olması (24 saatlik toplam sürenin %4'den azı) ve 5 dk'dan uzun süren reflü epizodunun bulunmaması gerekir (39).

2.1.4.2.1. Amerikan Gastroentoloji Derneği'nin Belirlediği 24 Saatlik pH İzlem Endikasyonları (38)

- ✓ Antireflü cerrahi planlanan, endoskopisi normal olan hastalarda özefagusa patolojik reflünün varlığını göstermek,
- ✓ Antireflü cerrahi yapıldıktan sonra anormal reflünün devam ettiğinden şüphelenilen hastalar,
- ✓ Endoskopisi normal olan veya reflü semptomları PPI tedavisine yanıt vermeyen hastalar,
- ✓ Non-kardiyak göğüs ağrısı olan hastalarda reflü olup olmadığını saptamak,
- ✓ GÖRH'e bağlı olduğundan şüphelenilen otolarenkolojik semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde
- ✓ Erişkin yaşta başlayan, reflüyle ilişkili olduğundan şüphelenilen non-allerjik astımlı hastalarda eş zamanlı GÖR'ün gösterilmesinde kullanılmaktadır.

2.1.4.2.2. 24 Saatlik Özefageal pH İzleminde Kullanılan Parametreler (36)

- ✓ Total reflü epizodu sayısı
- ✓ pH<4 olduğu zaman yüzdesi (ayakta)
- ✓ pH<4 olduğu zaman yüzdesi (yatarak)
- ✓ pH<4 olduğu zaman yüzdesi (total)

- ✓ En uzun reflü süresi
- ✓ pH<4 olduğu 5 dakikadan uzun süren reflü epizodu sayısı

Sonuçların değeriendirilmesinde 1974 yılında De Meester ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir skorlama sistemi kullanılmaktadır. Toplam skor >14,75 ise anormal GÖR olarak değeriendirilir. PH monitorizasyonu patolojik reflünün belirlenmesi yanında hastanın semptomlarının reflü ile ilgili olup olmadığını göstermesi bakımından da ayrı bir öneme sahiptir. Ayrıca tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavinin etkinliğinin araştırılmasında da kullanılabilir. Asit reflüsü yanında safra tuzlarına veya bilirübine duyarlı sensörler kullanılarak alkaleen reflü varlığı da araştırılabilir (39).

2.1.4.3. Özofageal Manometri

GÖRH tanısında yeri yoktur, bu tetkik ayırıcı tanıda, antireflü cerrahi planlanan hastalarda ve seçilecek antireflü cerrahi tipinin belirlenmesinde önemlidir (36, 35). Manometride alt özofagus sfinkter basıncının 10 mmHg altında seyretmesi ve peristaltik dalga şiddetinin 30 mmHg ve altında olması reflü potansiyelini göstermesi bakımından anlamlıdır. Son yıllarda pH metrik ve manometrik ölçümleri aynı anda yapabilen ambulatuvar sistemler kullanılmaya başlanmıştır (11, 12).

2.1.4.4. Özefageal İmpedans

GÖRH tanısında kullanılabilecek bir diğer testtir. İmpedans monitorizasyonu sırasında özefagusda proksimalden distale veya distalden proksimale doğru olan bütün hareketler, özefagus içindeki muhtevanın cinsi (katı veya sıvı gıda veya hava gibi) ve pH'sı ölçülebildiğinden reflünün cinsi (asit veya alkalen), yönü ve reflü–semptom ilişkisi hakkında daha doğru ve ayrıntılı bilgi edinilmektedir. Bu testin kullanılmaya başlamasıyla asit supresif tedaviye dirençli reflü hastalarının ancak %10' unda semptomların asit reflüsü atakları ile ilişkili olduğu, %40-50'ında asit olmayan reflü ile ilişkili olduğu, %40'ında da reflü veya semptom-reflü ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir (40-41).

2.1.4.5. Yüksek Doz Proton Pompa İnhibitörü (PPI) Testi

GÖRH tanısında ampirik yüksek doz PPI testi oldukça avantajlıdır. Semptomlar genelde 7-14 gün içinde günde 2 doz (2x1) PPI tedavisine cevap verir ve tedavi kesildiğinde tekrar başlar. Sensitivitesi %78, spesifitesi %86 bulunmuştur (4 ,34 ,36).

2.1.4.6. Gastroözefageal Sintigrafi

Gastroözefageal sintigrafi (GÖS) son yıllarda açıklanamayan solunum yakınmaları olan hastalarda GÖR'ün değerlendirilmesinde etkili olduğu gösterilen noninvaziv bir testtir. Ayrıca geç akciğer imajlarının alınması ile mikroaspirasyonları gösterebilmektedir (42, 43).

2.1.4.7. Histoloji

Histopatolojik incelemenin GÖRH tanısında değeri oldukça sınırlıdır (44, 45). Pirozis yakınması olan GÖRH hastalarının yaklaşık % 50-60'ında özefagus mukozası normal görünümündedir. Reflü özefajitden önceki en erken histolojik bulgu özefagus epitelinde intersellüler aralıkların genişlemesidir ve ancak elektron mikroskopu ile tesbit edilebilir. Bu durum GÖRH da özefagus epitelinde H⁺ iyonuna karşı parasellüler geçirgenliğin arttığını gösteren bir bulgudur. Işık mikroskopu ile saptanabilen erken bulgular ise;

- ✓ Özefagus epitelinin bazal tabakasında hiperplazi,
- ✓ Papillalarda (*rete* çıkıntıları) uzama ve hafif eozinofil infiltrasyonudur
- ✓ Özefajitin şiddeti arttıkça inflamasyonun diğer bulguları olan ödem, polimorf nükleer ve eozinofil hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ekstrasvazyon, epitelyum nekrozu, epitel kaybı ve ülserasyonlar görülmeye başlar.

Eozinofilik hücre infiltrasyonunun belirgin olması (>20 eozinofil/bir büyük büyütme alanı) GÖRH ile aynı semptomları verebilen bir hastalık olan 'eozinofilik özefajit'i düşündürmelidir.

2.1.5 Sigara başlıca iki yolla GÖRH üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir:

- ✓ Sigara tükürük salgısını azaltır.
- ✓ Sigara alt özefagus sfinkterinin basıncını azaltır.

Sigara tükürük salgısında azalmaya (hiposalivasyon) yol açar. Bu mekanizma ile özefagusun asitten temizlenme süresinin (özefagus asit klirens süresi) uzamasına sebep olur (46.47). Ayrıca tükürük miktarı, sigara içenlerde içmeyenlere oranla %60 daha azdır. Sigara içiminin bu etkisi büyük ölçüde akut değildir. Bu etkiler uzun süren etkilerdir. Ancak, sigara içildikten hemen sonra akut olarak ta tükürük miktarı hafifçe azalır (47). Bilindiği gibi antikolinergik özellikleri olan ilaçlar da tükürük miktarını azaltırlar ve ağız kuruluşuna yol açarlar. Benzer şekilde sigaranın tükürük üzerindeki etkilerinin de antikolinergik etkisinden kaynaklandığı saptanmıştır.

Sigara ayrıca nikotinin alt özefagus basıncını azaltıcı etkisi yolu ile de reflüyü ortaya çıkarabilir veya artırır (48.49).

Barrett mukozası ve sigara ilişkisi: GÖRH'nin önemli bir komplikasyonu Barrett mukozası gelişimidir. Barrett mukozası özefagusun adenokarsinomlarının büyük kısmının nedeni olan premalign bir patolojidir. Birçok Barrett özefagusu olgusunun anamnezinde sigara kullanımı olsa da sigara ve Barrett epitel gelişimi arasındaki ilişki tam olarak gösterilmemiştir (50).

2.2. SİGARA ve PEPTİK ÜLSER

Peptik ülser, gastrointestinal mukozada ,mide sıvısındaki asit peptik aktivitenin bir sonucu olarak muskularis mukozayı geçecek şekilde olan mukoza defektidir.

Sigara içmenin peptik ülser hastalığında; komplikasyon gelişimi, persistens ve nükse yol açan önemli bir risk faktörü olduğunu destekleyen güçlü kanıtlar vardır. Bu nedenle geleneksel olarak peptik ülserli hastaların sigara içimini kesmeleri istenir. Ancak 1980’li yıllardan sonra –peptik ülser hastalığında önemli bir devrim oluştu. Bu devrim peptik ülserin etiyolojik faktörü H.pylori'nin keşfedilmesidir. H.pylori eradikasyonu ile peptik ülser nüksü büyük oranda azalırken, bu grup hastalarda (H.pylori negatif) nüks açısından sigara yine önemli bir etken olarak kalmıştır (51).

Ülser hastalığında iyileşme ve nüksleri etkileyen uzun bir risk faktörleri listesi mevcuttur (Tablo 8). Bu faktörlerin içinden bazıları (H.pylori enfeksiyonu, NSAI ilaç kullanımı, sigara içimi) gibi reversibl faktörlerdir. Bu değiştirilebilecek faktörlerin ortadan kaldırılması hastalığın seyrini olumlu yönde etkilemektedir (51).

Tablo 5. Peptik ülser hastalığında risk faktörleri (Hp dışında)

Olumlu faktörler	Risk faktörleri
İntermitten semptomlar	Sık nüksler geçirme
Sigara içmeme	Tedaviye dirençli ülser hastalığı
NSAI ilaçların kullanılmaması	Sigara içme (özellikle fazla miktarda)
Komplikasyon gelişmemiş olması	Komplikasyonların gelişmiş olması
Kolay iyileşme	Devam eden NSAI ilaç kullanımı
	Dev ülserlerin mevcudiyeti
	Antikoagülan tedavi alma
	Deformite ve skarlar gelişmesi

Başta sigara olmak üzere risk faktörleri; H.pylori eradike edilmedikçe ülser hastalığı üzerinde olumsuz etkilerini göstermeye devam ederler. Ancak H.pylori eradike edildikten sonra sigaranın ve diğer risk faktörlerinin peptik ülser hastalığı üzerindeki olumsuz etkileri büyük ölçüde azalır (52).

Ülser hastalığında günümüzde kabul gören en önemli kurallar;

- ✓ Ülserin altında yatan nedeni saptamak.(NSAI, H.pylori enfeksiyonu veya daha nadir nedenler, gastrinoma gibi).
- ✓ H.pylori enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen ülser hastalığında antibiyotikleri içeren tedavi rejimleri ile H.pylori enfeksiyonunun ortadan kaldırmaktır.

Sigara içimi ülser hastalığı ve ülserin komplikasyonları için önemli bir risk faktörüdür. Klinik çalışmalar; sigara içiminin hastalığın ortaya çıkmasını arttırdığını; ülser iyileşmesini geciktirdiğini, nükslerin ve komplikasyonların gelişimini arttırdığını gösteren pek çok güçlü kanıt sağlamaktadır (51). Epidemiyolojik çalışmalar sigara içen kişilerde hem duodenal hem de gastrik ülserin daha sık geliştiğini göstermektedir (53.54).

Sigara ülser iyileşmesini yavaşlatmaktadır. Çok sayıda kontrollü çalışma; sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında, hem duodenal ülser hem de gastrit ülser hastalığında sigara içenlerde iyileşmenin olumsuz şekilde etkilendiğini göstermektedir. Diğer yandan da bu araştırmalar sigaranın ülser hastalığı üzerindeki bu olumsuz etkilerinin kalıcı olmadığını, sigarayı kesmekle ortadan kalktığını göstermektedir (55).

Sigara ülser nükslerini artırır. Pek çok kontrollü çalışma sigara içenlerde ülser nükslerinin arttığını göstermektedir. Sigara içen ve içmeyenler arasındaki bu farklılık özellikle plasebo ile tedavi edilen olgularda ve antisekretuar ilaçlar ile yapılan idame tedavisi kesildiği veya uygulanmadığı zaman çok belirgindir (56.57).

Sigara içimi, peptik ülser hastalığında, kanama, perforasyon, pilor stenozu gibi komplikasyonların gelişme ihtimalini ve cerrahi gereksinimini arttırmaktadır (58.59).

Ülser hastalığından ölüm oranları sigara içenlerde, daha fazladır. Bu durum hem erkek hem de kadınlar için geçerlidir. Mortalite oranlarındaki artışın nedenleri açık değildir. Mortalite artışının, sigara içen kişilerde sigaraya bağlı pulmoner ve kardiyak problemlerin sonucu mu, yoksa sigara içen şahıslarda peptik ülser hastalığının daha şiddetli seyretmesinden mi kaynaklandığı kesin olarak bilinmemektedir (60).

Değişik antiülser İlaçlar ile yapılan aktif ülser tedavisi, sigaranın bu zararlı etkilerini azaltmaktadır; fakat tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Misoprostol (61) ve sukrolfat (62) sigaranın olumsuz etkilerini antisekretuar ajanlara göre daha etkili bir şekilde azaltır.

Ülser hastalığında sigara içimine bağlı olumsuz etkiler, içilen sigara miktarı ile artmaktadır. Günde 10 adet sigaradan daha az içenlerde risk orta derecededir. Buna karşın günde 30 adetten daha fazla sigara içenlerde iyileşme belirgin bir şekilde inhibe olmaktadır ayrıca bu şahıslarda 3 ay içinde nüksler %100'e ulaşmaktadır (58.63).

Ülser hastalığı üzerinde sigaranın olumsuz etkilerinin nasıl olduğu hakkında değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Ancak sigaranın ülser hastalığı üzerindeki kötü etkilerinden sorumlu olduğu ileri sürülen mekanizmalardan hiçbirisi kesin olarak kanıtlanmamıştır.

İleri sürülen mekanizmalar şunlardır.

- ✓ Sigara duodenumun asidifikasyonunun artmasına yol açan midenin boşalmasını çabuklaştırır.
- ✓ Sigara bazal ve maksimal asit sekresyonunu arttırır.
- ✓ Sigara pankreatik bikarbonat sekresyonunu azaltır.
- ✓ Sigara gastroduodenal motilitenin değişmesi sonucu olarak duodenogastrik reflüyü arttırır.
- ✓ Sigara pepsinojen 1 sekresyonunu arttırır.
- ✓ Sigara kan akımını değiştirir.
- ✓ Sigaranın mide prostaglandin sekresyonunda azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür.
- ✓ Hayvan modellerinde nikotinin, değişik nedenlerle oluşan zararlanmanın yol açtığı hiperemiyi inhibe ettiği gösterilmiştir.
- ✓ İdame tedavisine ve iyileşme cevabına sigara içenlerde oluşan kısmi direnç, antiisekretuar ajanlara azalmış cevabın neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum ilaçların absorpsiyonunun azalması sonucu oluşuyor olabilir.

Sonuç olarak sigaranın ülser hastalığı üzerindeki etkilerini tek bir faktörle açıklamak zordur.

2.3. SİGARA ve FONKSİYONEL DİSPEPSİ

Dispepsili hastalara sigara, alkol ve kahveden uzak durmaları önerilmekte ise de kontrollü çalışmalarda sigaranın non-ülser dispepsi için risk faktörü olduğunu ve kronik dispepsiye sebep olduğunu gösteren bulgular saptanamamıştır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA EVRENİNİN SEÇİMİ

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi göğüs hastalıkları sigara bırakma polikliniğine başvuran hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Bu bölüme başvuran hasta grupları basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile araştırma kapsamına alınmıştır.

3.2. BİREYLERİN BELİRLENMESİ

Bu araştırmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları sigara bırakma polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arasında yer alan sigara kullanan 150 kişi çalışmaya alınmıştır.

Sigara bırakma polikliniğine gelen gönüllü hastalara üst GİS hastalık semptomları olsun veya olmasın ilk başvuru ve takiplerinin 6. ayında üst GİS semptomları ile ilgili anket formu dolduruldu (EK-1). Ankette özellikle pirozis, ağza acı su gelme, dispeptik yakınmalar, mide ağrısı, nefes darlığı, kuru öksürük, ishal, konstipasyon gibi semptomlar ve vücut kitle indeksi takibi yapıldı. Sigarayı bırakan hastalarda 6. ayın sonunda üst GİS semptomlarında ki değişiklikler saptandı. Sigarayı bırakmayan hastaların 6. ay anket sonuçları ise kontrol grubu olarak alındı. Ankette hastaların sigarayı bırakma yöntemleri sorgulandı. Nikotin bağımlılık düzeyi (NBD)'i *Fagerström* nikotin bağımlılık testi ile belirlendi (EK-2).

Çalışmaya alınan, ölçütlere uygun hastaların dosyaları tarandı. Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunda onaylandı (ETİK KURUL ONAY NUMARASI VE TARİHİ).

3.3 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- ✓ 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olmak
- ✓ Uzun süreli PPI kullanıyor olmak

- ✓ GIS sistemi etkileyen kronik ilaç kullanıyor olmak
- ✓ Gebelik
- ✓ Malignensi
- ✓ Geçirilmiş GIS operasyonu öyküsü

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastalarla ilgili sayısal ve kategorik verilerin frekansları ölçüldü. Başlangıç değerleri ve takipteki 6. ay değerleri sayısal olanlarda karşılaştırma *Paired Sample t Test* ile yapılırken, kategorik değerlerde bu karşılaştırmalar için *McNemar testi* kullanıldı. BMI farkı sigara içen içmeyenlerde *Independent Sample t Test* ile karşılaştırıldı. Sigara içen içmeyenlerde semptomlarda iyileşme olup olmadığı *Ki-kare testi* ile karşılaştırıldı. Başlangıç ve 6. ay değerlendirmelerinde anlamlı fark olan semptomlar üzerine etkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için *Logistic Regresyon* analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için *SPSS for Windows 16.0* (Chicago, USA) istatistik programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların sayısı, yaş, VKI, sigara başlama yaşı, eğitim durumları, nikotin bağımlılık düzeyleri ve sigarayı bırakma yöntemleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hasta sayısı 150 ve yaş ortalaması 40.9, sigaraya başlama yaşı ortalama 18.7 olarak saptandı. Buna göre hastaların %64 ü çok yüksek ve yüksek düzeyde sigara bağımlısı ve %44 ü çok düşük ve düşük düzeyde nikotin bağımlısı olarak saptandı.

Ayrıca hastaların % 64 ü ilaçsız % 23 ü ilaç kullanarak ve %10 i band kullanarak sigarayı bırakmayı denedi. Kullanılan tablet ve band tedavilerinin kullanım sırasında dispeptik yakınmalar gibi yan etkileri olmaları nedeniyle bu ilaçlar 3 ay süre ile kullanıldı.

Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta Sayısı	150	
Yaş (yıl) (ort ± SD)	40.9 (±12.4)	
BMI (kg/m ²) (ort ± SD)	26.2 (±3.6)	
Başlangıç Yaşı	18.7 (±6.7)	
Eğitim	İlkokul	38 (%25.3)
	Ortaokul	8 (%5.3)
	Lise	73 (%48.7)
	Üniversite	26 (%17.3)
NBD (Nikotin bağımlılık düzeyi)	Çok düşük	22 (%14.7)
	Düşük	22 (%14.7)
	Orta	34 (%22.7)
	Yüksek	40 (%26.7)
	Çok yüksek	24 (%16.0)
Yöntem	İlaçsız	97 (%65)
	İlaçlı	34 (%23)
	Band	15 (%10)
	Diğer	4 (%2)

Çalışmaya alınan toplam 150 hastanın 6 aylık takibi sonrasında sigarayı bırakmayanların sayısı 92(%61), sigarayı bırakan hastaların sayısı 58(%39) olarak tespit edildi. Sigarayı bırakanların 25’i bayan 33’ü erkek olarak belirlendi (Tablo7).

Tablo 7. Sigarayı bırakan ve bırakmayan hastaların cinsiyete göre dağılımı

	SİGARA İÇEN	SİGARA İÇMEYEN
ERKEK	50	33
BAYAN	42	25

Tablo 8’de çalışmaya alınan 150 hastanın başlangıçta ki GÖRH ve diğer üst GİS semptomları sıklığı sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Pirozis sıklığı % 16.7, ağza acı su veya ekşi su gelme şikayeti %30.7, mide ağrısı %33.3, öksürük %40, göğüs ağrısı %13.3, nefes darlığı %32.7 (bunun % 10 eforla, %10 mevsimsel nedenli) olarak saptandı.

Disfaji, odinofaji, bulantı, kusma, ses kısıklığı ve kabızlık, gaz şikâyeti gibi dispeptik yakınmalar %10 un altında saptandı.

Tablo 8. Hastaların başlangıçta ki bazı GÖRH ve üst GİS semptomları.

PİROZİS	25 (%16.7)
REGÜRJİTASYON	46 (%30.7)
GÖĞÜS AĞRISI	20 (%13.3)
MİDE AĞRISI	50 (%33.3)
ÖKSÜRÜK	60 (%40)
NEFES DARLIĞI	49 (%32.7)
BULANTI	16(%10.7)
KUSMA	3(%2.0)
GAZ	12(%8.0)

Sigarayı bırakanların başlangıçta ki VKI 26.17 ve 6. ay sonunda 27.26 olarak saptandı. Başlangıca göre 6. ayda VKI’inde belirgin artış olduğu gözlemlendi. ($p<0.001$). Sigara içenlerde ise başlangıçta ki VKI ortalaması 26.32 ve 6. ay sonunda 26.43 olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların başlangıç ve 6. ay BMI değerlerinin karşılaştırılması

	İLK BMI (KG/M ²)	6. AY BMI (KG/M ²)	P
S. içmeyen (N:58)	26.1 ± 4.5	27.2 ± 5.2	<0.001
S. içenler (N:92)	26.3 ± 2.9	26.4 ± 1.9	>0.05

Independent sample t test

Sigarayı bırakan hastaların VKI inde ki artış içmeye devam edenlere göre anlamlı olarak fazla bulundu.

Tablo 10. Hastaların BMI farkının karşılaştırılması (Paired sample T test)

DURUM	N	BMI FARK (ORT ± SD)
İÇİYOR	92	0.1152 (±0.36852)
İÇMİYOR	58	1.0862 (±1.38468)

p<0.001, Independent Samples Test

Tablo 11’de sigara içmeye devam eden hastalarda başlangıç ve 6. ay sonunda ki semptomların değerlendirilmesi gösterilmiştir.

Tablo 11. Sigara içenlerde öncesi sonrası semptom karşılaştırılması (McNemar Testi)

	İLK BASVURU	6. AY	P
PİROZİS (+)	15	14	1.000
PİROZİS (-)	77	78	
REGÜRJİTASYON (+)	65	71	.031
REGÜRJİTASYON (-)	27	21	
MİDE AĞRISI (+)	33	27	.070
MİDE AĞRISI (-)	59	65	
SES KISIKLIĞI (+)	2	1	1.000
SES KISIKLIĞI (-)	90	91	
FARANJİT (+)	10	9	1.000
FARANJİT (-)	82	83	
SİSKİNLİK (+)	16	11	.063
SİSKİNLİK (-)	76	81	
KABIZLIK (+)	12	12	1.000
KABIZLIK (-)	80	80	
GAZ (+)	5	1	.125
GAZ (-)	87	91	

Tablo 12’de sigarayı bırakan hastalarda başlangıç ve 6. ay sonunda ki semptom değerlendirme sonuçları verilmiştir. Regürjitasyon şikayetinin p:0.007 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre regürjitasyonda anlamlı azalma saptandı.

Tablo 12. Sigarayı bırakan hastalarda öncesi sonrası semptom karşılaştırılması

	İLK BASVURU	6. AY	P
PİROZİS (+)	10	5	.125
PİROZİS (-)	48	53	
REGÜRJİTASYON (+)	19	8	.007
REGÜRJİTASYON (-)	39	50	
MİDE AĞRISI (+)	17	12	.070
MİDE AĞRISI (-)	41	46	
SES KISIKLIĞI (+)	2	1	1.000
SES KISIKLIĞI (-)	56	57	
FARANJİT (+)	10	7	.250
FARANJİT (-)	48	51	
SİSKİNLİK (+)	17	13	.289
SİSKİNLİK (-)	41	45	
KABIZLIK (+)	11	9	.625
KABIZLIK (-)	47	49	
GAZ (+)	7	5	.625
GAZ (-)	51	53	

Sigarayı bırakan hastalarda 6. ayda regürjitasyon, pirozis, mide ağrısı sıklığı azalmakla birlikte bunlardan sadece regürjitasyondaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 13 incelendiğinde regürjitasyon şikayeti sigara içen hastalarda başlangıçta 28 kişiyken (%30.4) 6 ay sonra 13 kişide (%13) ünde iyileşme saptandı. Sigara içmeyen hastalarda ise başlangıçta 22 kişide (%38) bu semptom varken 6 ay sonunda 19 kişide (%32.8) iyileşme saptandı. Bu sonuçlara göre sigarayı bırakanlarda regürjitasyon belirgin olarak azalmaktadır. (P=0.008)

Tablo 13. Hastalarda regürjitasyon semptomunun karşılaştırılması

		İYİ. YOK	İYİ. VAR	ŞİK. YOK	TOPLAM
İÇİYOR	N	15 (%16.3)	13 (%14.1)	64 (%69.6)	92 (%100)
İÇMİYOR	N	3 (%5.2)	19 (%32.8)	36 (%62.1)	58 (%100)

Pearson Chi square test, $p=0.008$

Tablo 14’de göğüs ağrısı şikayeti sigara içenlerde 10 hastada (% 10.9) saptandı. Sadece 3 kişide düzelme oldu. Sigara içmeyen hastalarda da 9 hastada (%15.5) saptandı ve 6 hastada düzelme oldu. Sigarayı bırakmanın göğüs ağrısı üzerine etkisi görülmedi.

Tablo 14. Hastalarda göğüs ağrısı semptomunu karşılaştırılması

		İYİ. YOK	İYİ. VAR	ŞİK. YOK	TOPLAM
İÇİYOR	N	7 (%7.6)	3 (%3.3)	82 (%89.1)	92 (%100)
İÇMİYOR	N	3 (%5.2)	6 (%10.3)	49 (%84.5)	58 (%100)

Pearson Chi square test, $p=0.185$

Regürjitasyondaki azalma üzerine etkisi olan faktörler logistic regresyon analizi ile değerlendirildiğinde sigaranın bırakılmasının bağımsız tek faktör olduğu gözlemlendi. (OR 5.829; 95%Cl 1.239-27.499). Bu sonuca göre sigara bırakılması ağıza acı su gelmesi şikayetini 5.8 kat azaltmaktadır.

5. TARTIŞMA

Sigara kullanan 150 hastanın alındığı ve sigarayı bırakan 52 hasta ile sigaraya devam eden 98 hastanın başlangıç ve 6. ay verilerinin incelendiği bu çalışmada sigarayı bırakanlarda VKİ'nde artış anlamlı olarak bulundu. Diğer taraftan sigarayı bırakanlar ve 6. ayda hala sigaraya devam edenlerin üst GIS semptomları karşılaştırıldığında, regürjitasyonun sigarayı bırakanlarda anlamlı derecede azaldığı görüldü. Regürjitasyon üzerine sigaranın bırakılması bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Bizim sonuçlarımıza göre sigaranın bırakılması regürjitasyon şikayetini 5.8 kat azaltmaktadır.

Toplumda regürjitasyon veya pirozis şikayetinin görülme sıklığı ortalama % 20 iken çalışmaya alınan hastaların başlangıçta ki regürjitasyon sıklığı % 30.7 ve pirozis sıklığı %17.7 olarak saptandı. Sigara içen hastalarda reflü semptomlarının sıklığının genel popülasyona göre daha fazla olduğu görüldü. Diğer özefageal semptomlar disfaji, odinofaji şikayetleri %5 in altındaydı. Extra özefageal reflü semptomları olan faranjit %13.3, öksürük % 40, ses kısıklığı %2.7 olarak saptandı. Burada öksürüğe sigaranın katkısında unutulmamalıdır.

Kahrilas ve Gupta 1989 yılında yaptıkları çalışmada sigaranın tükürük salgısında azalmaya (hiposalivasyon) yol açtığını göstermişler. Bu mekanizma ile özefagusun asitten temizlenme süresinin (özefagus asit klirens süresi) uzamasına neden olduğunu hatta gastroözefageal reflü hastalığının semptomları olmasa dahi sigara içenlerde sigara içmeyenlere oranla asit klirens zamanının %50 daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tükürük miktarı, sigara içenlerde içmeyenlere oranla %60 daha azdır. Sigara içiminin bu etkisi büyük ölçüde akut değildir. Bu etkiler uzun süren etkilerdir. Ancak, sigara içildikten hemen sonra akut olarak da tükürük miktarı hafifçe azalır (64).

Bilindiği gibi antikolinergik özellikleri olan ilaçlar da tükürük miktarını azaltırlar ve ağız kuruluğuna yol açarlar. Benzer şekilde sigaranın tükürük üzerindeki etkilerinin de antikolinergik özelliğinden kaynaklandığı saptanmıştır (65).

Sigaranın reflü semptomlarının artmasına neden olan bir diğer sebebi ise nikotinin alt özefagus basıncını azaltıcı etkisidir.

2001 yılında Smit ve ark. yaptığı çalışmada sigara içen 15 hastanın 24 saatlik pH metre takibinde sigara içilen periyotta distal özefagus pH'nın 4' ün altında olma yüzdesinin sigara içilmeyen periyotta ki pH'ın 4' ün altında olma yüzdesinden daha fazla olduğu bulunmuş (66).

Yine Kahrilas ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları sigara içmeyen, asemptomatik sigara içen ve semptomatik sigara içen hastalarda 24 saatlik pH metre ve elektromyografi elektrodları ile yaptıkları çalışmada alt özefagus sfinkterinin sigara içen her iki grupta da anlamlı derecede relaksasyona uğradığı saptandı (67).

K. Dua ve E. Bardan'ın 2006 yılında yaptığı bir çalışmada akut ve kronik sigara içiminin faringoglottal kapanma refleksine etkileri araştırılmış. Çalışmada sigara içiminin üst özefagus sfinkter refleksini bozduğu ve faringeal yutma refleksini olumsuz etkilediğini bulmuştur. Çalışmaya 10 sigara içen ve 10 sigara içmeyen hasta alınmış. Kronik sigara içen hastalarda bu refleksin anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiş. Bu çalışmada extraözefageal reflü semptomları olan öksürük, ses kısıklığı ve disfaji gibi semptomların kronik sigara içiminde anlamlı derecede arttığı ve bunun nedeninin üst özefageal sfinkter refleksinin azalması ve faringeal yutma refleksinin olumsuz etkilenmesi olduğu bildirilmiştir. (68).

Bizim çalışmamızda takibin 6. ayında sigarayı bırakan bireylerde başlangıça göre regürjitasyonun belirgin azaldığı gözlemlendi. Mide ağrısı şikayeti başlangıçta %33.3 iken 6. ay sonunda her iki grupta da anlamlı bir azalma olmadı. Hastaların üst GİS endoskopileri olmadığı için mide ağrısının etyolojisi konusunda bir değerlendirmede bulunamamaktayız. Yapılan bir çok çalışmada sigaranın Helicobacter pylori enfeksiyonunu kolaylaştırdığı ayrıca mide ve duodenal bikarbonat sekresyonunun azalttığı, duodenogastrik reflüyü arttırdığı ve gastrik asit sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (69).

Sigara içmenin peptik ülser hastalığında; komplikasyon gelişimi, direnç ve nükse yol açan önemli bir risk faktörü olduğunu destekleyen güçlü kanıtlar vardır.

Ancak 1980’li yıllardan sonra peptik ülser hastalığında önemli bir devrim oluştu. Bu devrim peptik ülserin etiyolojik faktörü H.pylori’nin keşfedilmesidir. H. pylorinin eradikasyonu ile hastalığın tedavisinde sağlanan dramatik değişiklikler ile ülser nüksleri azalmıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda tütün kullanımının Helicobacter pylori ile ilgisi kesin olarak kanıtlanmamış olsa da immün sisteme zarar verdiği ve Helicobacter pylori infeksiyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

Malcolm ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışma sigara içmenin duodenal ülser ve gastrik ülser ile yakından ilişkili olduğunu gösterdi. Yüz sekiz duodenal ülserli hastanın 56 sının (%51.8) ve gastrik ülseri olan 43 hastanın 21 inin (%48.8) düzenli sigara içen hastalar olduğu saptandı. Yapılan bu çalışmada sigara ile helicobacter pylori arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (69).

2008 yılında Marakoğlu ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada 355 kişide C-14 üre nefes testi ile yapılan çalışmada 277 hastada Hp pozitif saptandı. Bu hastaların 170’ i sigara içiyordu. Hp negatif 78 kişinin ise 34 ü sigara içiyordu.. Bu çalışmada Helicobacter pylori ve sigara arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirildi. (70).

Batterman ve Ehrenfeld 1996 da sigara içmeyenlerin veya sigara içmeyi bırakanların sigarayı halen içenlere göre antiasit tedavisine daha iyi cevap verdiklerini göstermişlerdir. Çok sayıda kontrollü çalışma; sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında, hem duodenal ülser ham de gastrit ülser hastalığında sigara içenlerde iyileşmenin olumsuz şekilde etkilendiğini göstermektedir. Diğer yandan bu araştırmalar sigaranın ülser hastalığı üzerindeki olumsuz etkilerinin, kalıcı olmadığını, sigarayı kesmekle ortadan kalktığını göstermektedir (71).

Van Deventer ve Elashoff 1989 da sigaranın ülser nükslerini arttırdığını göstermişlerdir. Ülser hastalığının iyileşmesini geciktiren faktörler aynı zamanda idame tedavisi almayan hastalarda veya tedaviyi kesen hastalarda ülser nükslerine de yol açarlar. Pek çok kontrollü çalışma sigara içenlerde ülser nükslerinin arttığını göstermektedir. Sigara içen ve içmeyenlerler arasındaki bu farklılık özellikle plasebo

ile tedavi edilen olgularda ve antisekretuar ilaçlar ile yapılan idame tedavisi kesildiği veya uygulanmadığı zaman çok belirgindir (72).

1984 yılında Mc Carthy'nin yaptığı çalışmada sigara içimi, peptik ülser hastalığında, kanama, perforasyon, pilor stenozu gibi komplikasyonların gelişme ihtimalini arttırır. Ülser hastalığında sigara içimine bağlı olumsuz etkiler, içilen sigara miktarı ile artmaktadır. Günde 10 adet sigaradan daha az içenlerde risk orta derecededir. Buna karşın günde 30 adetten daha fazla sigara içenlerde iyileşme belirgin bir şekilde inhibe olmaktadır. Bu şahıslarda 3 ay içinde nüksler %100'e ulaşmaktadır (73).

Çalışmamızda sigaranın bırakılmasının VKİ'ni arttırmasına rağmen GÖRH septomlarından regürjitasyonu anlamlı derecede azalttığını saptadık. Pirozis semptomu sigaranın bırakılması ile azalmakla birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun dışında ki dispeptik yakınmalarda sigara bırakıldıktan sonra ki 6. ayda bırakmayanlara göre ve hastaların başlangıç semptomlarına göre anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu sonuçların olası nedenleri için; sigarayı bırakanlarda tükürüğün tampon edici gücünün artması, istirahat AÖS basıncının artması, gastrik asit sekresyonunun azalması ileri sürülebilir. Üst GİS endoskopisi ve gastrik + özefageal pH ölçümleri ile birlikte çalışılabilecek bu grup hastalarda reflü semptomlarında ki azalmanın nedeni araştırılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Toplumda regürjitasyon veya pirozis şikayetinin görülme sıklığı ortalama % 20 iken çalışmaya alınan hastaların başlangıçta ki regürjitasyon sıklığı % 31 ve pirozis sıklığı %18 olarak saptandı. Sigara içen hastalarda reflü semptomlarının sıklığının genel popülasyona göre daha fazla olduğu görüldü. Diğer özefageal semptomlar disfaji, odinofaji şikayetleri %5 in altındaydı. Extra özefageal reflü semptomları olan faranjit %13.3, öksürük % 40, ses kısıklığı %2.7 olarak saptandı. Burada öksürüğe sigaranın katkısında unutulmamalıdır.

Sigara kullanan 150 hastanın alındığı ve sigarayı bırakan 52 hasta ile sigaraya devam eden 98 hastanın başlangıç ve 6. ay verilerinin incelendiği bu çalışmada sigarayı bırakanlarda VKI'nda artış anlamlı olarak bulundu. Diğer taraftan sigarayı bırakanlar ve 6. ayda hala sigaraya devam edenlerin üst GİS semptomları karşılaştırıldığında, regürjitasyonun sigarayı bırakanlarda anlamlı derecede azaldığı görüldü. Regürjitasyon üzerine sigaranın bırakılmasının bağımsız etkisinin olduğu gözlemlendi. Sigaranın bırakılması ağza acı su gelmesi şikayetini 5.8 kat azaltmaktadır.

Sonuç olarak; tipik reflü semptomları olan hastalara medikal tedavinin yanında sigara içiyorlarsa sigarayı bırakmaları önerilebilir. Sigaranın kesilmesinin GÖR semptomlarına etkisinin daha iyi anlaşılması ve sonuçların teyid edilmesi için pH metre ve endoskopi gibi yöntemlerle yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Sigaranın gastrointestinal sisteme etkisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sigaranın üst GİS semptomlarına etkisini açıklamada tükürük salgısını azaltması, alt özefagus sfinkter basıncını düşürmesi, mukozal oksijenizasyonu azaltması, duodenogastrik prostaglandin üretimini azaltması gibi çeşitli faktörler sorumlu tutulmuştur. Biz bu çalışmamızda sigara içimini bırakan hastalar ile içmeye devam edenlerin üst GİS semptomları açısından başlangıca göre farklılık gösterip göstermediğini araştırmayı planladık.

Sigara bırakma polikliniğine başvuran ve asit azaltıcı tedavi almayan 6 aylık takip süresini tamamlayan ardışık 150 hastanın sonuçları aşağıda verilmiştir. Hastaların polikliniğe ilk başvurularında hazırlanan üst GİS semptomlarına ait anket formlarını doldurmaları istendi ve 6 ay sonra sigarayı bırakan ve içmeye devam eden hastalar tarafından başlangıçtaki semptom formu yeniden doldurularak tarafımızdan değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 150 hastanın takiplerinin 6. ayında 58'i (%39) sigarayı bırakırken kalan 92'si (%61) halen devam etmekteydi. Sigarayı bırakan grupta devam edenlere göre VKİ'yi anlamlı düzeyde artmış bulundu. Sigarayı bırakan hastalarda devam edenlere göre pirozis ve regürjitasyon sıklığı azalmış olarak bulunmakla birlikte sadece regürjitasyonda ki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sigara bırakan hastalarda 6. ayda başlangıca göre VKİ'yi anlamlı düzeyde artmış bulundu, regürjitasyonda ise anlamlı olarak azalma görüldü. Sigaraya devam eden hastalarda semptomlar açısından başlangıca göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

8. ABSTRACT

There are several studies have been done about the effects of smoking to gastrointestinal system. Many factors such as decrease in saliva secretion, reduce the lower esophagus sphincter pressure, decrease in mucosal oxygenation, decrease in production of duodeno-gastric prostaglandin account for the effects of smoking to GIS symptoms. In our study, we planned to research if there is a difference at upper GIS symptoms between patients who still smokes and patients who give up smoking comparing to beginning.

The results of sequential 150 patients visiting “Stop-Smoking Services”, having no acid reduction curing and completing 6 months observation period are given below. Filing up the survey form about upper GIS symptoms is requested from the patients at their first visit to the services. After 6 months, same forms are filled up by the patients. The comparison between patients who still smokes and patients who give up smoking is done according to answers given in the forms, and the results are evaluated by us.

At 6th month of the treatment, 58 of 150 patients (% 39) gave up smoking, the rest (% 61) of the patients continued smoking. It is observed that VKI is significantly increased at the group who give up smoking comparing to others. Pirozis and regurgitation frequency is found to be reduced at the patients giving up smoking comparing to others. In additon to that result, only reduction in regurgitation is fount statistically meaningful.

It is seen that regurgitation is significantly reduced at the 6th month of treatment comparing to the beginning at the patients giving up smoking. However, no meaningful difference is observed in terms of symptoms at the patients who continue smoking.

9. KAYNAKLAR

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20.
2. DiMarino AJ, Jr., Cohen S. Clinical relevance of esophageal and gastric pH measurements in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 27-36.
3. Younes Z, Johnson DA. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 809-30.
4. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, Ferenci P, Fock KM, Holtmann G, et al. GERD 2003: A consensus on the way ahead. *Digestion*. 2003; 67: 111-7.
5. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-7.
6. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003; 52: 1085-9.
7. Valle C, Broglia F, Pistorio A, Tinelli C, Perego M. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1848-52.
8. Hu WH, Wong WM, Lam CL, Lam KF, Hui WM, Lai KC, et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2081-8.
9. Bor S, Mandıracıoğlu A, Kitapçıoğlu G, Caymaz C. Gastroözofagiyal reflü prevalansı. *Turk J Gastroenterol* 2000; 11: 30- 78

10. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:759-65.
11. Long J, Orlando RE, Sleisenger M, Friedman L. *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders, New York 2002; 551-671.
12. Dobrucalı A. Özefagus hastalıkları. İç Hastalıkları-Cerrahpaşa Ed: Hamuryudan V, Sonsuz A İstanbul Medikal Yayıncılık 2005; 742-782.
13. Orlando R. Current understanding of the mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 2006; 66: 1-5.
14. Orlando RC. Current understanding of the mechanisms of gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* 2006; 66: 1-5.
15. Orlando R, Dobrucali A. Gastroesophageal reflux disease Feldman M, Orlando RC (Eds): *Atlas of esophageal disease*. Current Medicine, Philadelphia 2002: 91- 116.
16. Fass R, Wong W. Gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 157-178.
17. Spechler SJ. Clinical manifestations and esophageal complications of GERD. *Am J Med Sci* 2003; 326:279-84.
18. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:640-7.

19. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001496.
21. Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract* 2005; 59: 346-55.
22. Bor S, Vardar R. Türkiye’de Gastroözofagiyaal reflü sendromu. Adilna Sanovel yayımı İstanbul 2001.
23. Cappell MS. Clinical presentation, diagnosis, and management of gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 2005; 89:2 43-91.
24. Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, Yuki M, Ono M, Kawamura A, et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1191-6.
26. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, Ferraris R, Marchi S, Ravelli P, et al. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer* 2002; 97: 225-9.
27. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996; 110:614-21.
28. McNamara D, O'Morain C. Gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*: an intricate relation. *Gut* 1999; 45 Suppl 1:113-7.
29. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122:1569-91.
30. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131:1392-9.

31. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15;17: 1515-20
32. Malagelada JR. Review article.: supra-oesophageal manifestations of gastrooesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 43-8.
33. Jones R. Gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 211: 35-8.
34. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200.
35. Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F, Hasler W, et al. *Gastroenteroloji Lippincott Williams& Wilkins* 2002.
36. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326:300-8.
37. Madan K, Ahuja V, Gupta SD, Bal C, Kapoor A, Sharma MP. Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 30-7.
38. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 14-22
39. Dobrucalı A. Gaströzofagial Reflü Hastalığı ve Teşhis ve Tedavide Karşılaşılan Sorunlar. *Türkiye'de sık karşılaşılan hastalıklar II, Sindirim Sistemi Hastalıkları* 2007; 9-30.

40. Shay S, Sifrim D, Tutuian R. Multichannel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of patients with persistent GERD symptoms despite PPI: a multicenter study *Gastroenterology* 2003; 124 suppl1 A-537.
41. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751-60.
42. Bestetti A, Carola F, Carnevali-Ricci P, Sambataro G, Tarolo GL. ^{99m}Tc-sulfur colloid gastroesophageal scintigraphy with late lung imaging to evaluate patients with posterior laryngitis. *J Nucl Med* 2000; 41: 1597-602.
43. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest* 2006; 130:1520-6.
44. Richter JE, (Ed) BL. *Clinical Practice of Gastroenterology*. Churchill Livingstone 1999; 2-150.
45. Heading R, Castell D. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: *The Esophagus*. Eds: Castell DO, Richter JE. LW&W company, Philadelphia, 4th edition 2004; pp: 381-388.
46. Kjellen G, Tibbling L. Influence body position, dry and water swallows, smoking, and alcohol on esophageal acid clearing. *Scand J. Gastroenterol* 1978;13:283
47. Kahrilas PJ, Gupta RR. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med* 1989;114:431
48. Dennish GW, Castell DO. Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter *N Engl J Med* 1971;284:1136

49. Kahrilas PJ, Gupta RP. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 1990;41:4
50. Kapan M, Göksoy E. Barrett özefagusu. In Göksoy E, Mungan Z, Şentürk H(ed) *Aktuel Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. İstanbul Özlem grafik matbaacılık, 2001; 13
51. Soll AH. peptik ülser and Its complication. in Feltmann M(ed). *Gastrointestinal and liver disease, Pathophysiology/ diagnosis/ management*. Edition Volume 1 Philadelphia: WB Saunders Company 1998;653
52. Borady TJ, George LL, Brandl S, Smoking does not contribute to duodenal ülser relaps after *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1390
53. Friedman GD, Siegelau AB, and Seltzer CC. Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ülser. *N Eng J Med* 1974; 290:469
54. Stemmermann GN, Marcus EB. Relative impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ülser risk prospective study of Japanese men in Hawaii. *Gastroenterology* 1989;96:1419
55. Batterman RC, and Ehrenfeld I. The influence of smoking upon the management of the peptic ülser patient. *Gastroenteroloji* 1949;12:575
56. Van deventer GM, Elashoff JD, A randomized study of maintenance therapy with ranitidine to prevent the recurrence of duodenal ulcer. *N Eng J M* 1989;320:113
57. Reynolds AB, Daniel J. Identification of a new catenin. The tyrosine kinase substrate p120 associates with E-cadherin complexes 1994;14:8333
58. McCarthy DM. Smoking and ulcers time to quit. *N Engl J Med* 1984;311:726
59. Ross AHM, Smith MA. Late mortality after surgery for peptic ulcer. *N.Engl. J. Med* 1982;307:519

60. Okada M, Yao T. Predictors of duodenal ulcer healing during treatment with cimetidine. *GUT* 1990;31:758
61. Lam SK. Prostaglandins, smoking, and duodenal ulcers. *Lancet* 1987;1:212
62. Lam SK, Hui WN, Lau WY. Sucralfate overcomes arverse effect of cigarette smoking on duodenal ulcer healing and prolongs subsequent remission. *Gastroenterology* 1987;92:1193
63. Korman MG, Hansky J. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *GEnterology* 1963;85:871
64. Kahrilas PJ, Gupta RR. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med* 1989;114:431
65. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux and its complications in Feldman M(ed): Sleisenger & fordtran's *Gastrointestinal Liver Disease*:WB Saunders Company 1998;504.
66. Smit CF, Copper MP. Effect of cigarette smoking on gastropharyngeal and gastroesophageal reflux. *Akademik medical center .The netherland*. 2001; 2001 Feb;110(2):190-3.
67. Kahrilas PJ. Gupta RP. Mechanisms of acid reflux asociated with cigarette smoking. *Gut* 1990;41:4
68. Dua K, Bardan M. Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex. 2006 .51; 771-5
69. Malcolm C. Bateson .Cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection. *Porsgrad Med J*.(1993) 69, 41-44

70. Marakoğlu K. Smoking as an important factor increasing risk of Helicobacter pylori Turk J Gastroenterol 2008; 19 (2): 133-141
71. Batterman RC, and Ehrenfeld I. The influence of smoking upon the management of the peptic ũlser patient. Gastroenteroloji 1949;12:575
72. Van deventer GM, Elashoff JD, A randomized study of maintenance therapy with ranitidine to prevent the recurrence of duodenal ulcer. N Eng J M 1989;320:113
73. McCarthy DM. Smoking and ulsers time to quit. N engl JMed 1984;311:726

