



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu



Cilt: 3 Sayı: 12
Aralık 2016

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni



Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni, doktorlara ve diğer sağlık hizmet sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

www.akilcilac.gov.tr

EDİTÖR Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL ÇALAMAK DÜZELTMEN Uzm. Dr. Kubilay ORANSAY ÇEVİREN Ecz. Emre Umut GÜRPINAR	Yayın Kurulu Dr. Hakkı GÜRSÖZ Doç. Dr. Hakan EROĞLU Ecz. Mesil AKSOY Prof. Dr. Ahmet AKICI Dr. Dyt. Pınar GÖBEL Dr. Ecz. Melda KEÇİK Uzm. Dr. Ali Boray BAŞCI	Bilimsel Danışma Kurulu Prof. Dr. Ayşe GELAL
--	---	--

İLETİŞİM ADRESİ: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5 PK
06520 Çankaya/ANKARA

Tel:+90 (312) 218 30 00 F:+90 (0312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

İçindekiler

Editörün Önsözü3

Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığı Tedavisinin Yönetimi.....4

Charlotte Keung, Geoffrey Hebbard (*Aust Prescr 2016;39:6–10*)

Çeviren: Ecz. Emre Umut GÜRPINAR

Editörün Önsözü

Gastro-özofajiyal reflü hastalığı en yaygın görülen gastrointestinal durumlardan biridir ve önemli bir morbidite sebebidir. Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Aralık 2016 sayısında çevirisi yapılmış olan makalede, gastro-özofajiyal reflü hastalığında tedavi yaklaşımları ile ilgili dikkat edilmesi gereken hususlar ele alınmıştır.

Gastro-Özofajiyal Reflü Hastalığı Tedavisinin Yönetimi

(Australian Prescriber dergisinin izniyle orijinal metinden çevrilmiştir.)

Orijinal makaleye aşağıdaki bağlantı üzerinden ulaşılabilir.

Charlotte Keung, Geoffrey Hebbard (*Aust Prescr* 2016;39:6–10)

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-management-of-gastro-oesophageal-reflux-disease>

Özet

Eğer kişinin başka ciddi bir hastalığı yoksa, gastro-özofajiyal reflü hastalığı öncelikle 4-8 hafta süresince uygulanacak olan proton pompası inhibitörü ile yönetilebilmektedir. Bu ilaçlar en uygun etki için yemekten 30-60 dakika öncesinde alınmalıdır.

Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, asit supresyon tedavisi bırakılmaya çalışılmalıdır. Semptomların tekrar ortaya çıkması halinde, semptomları kontrol altına alan en az doz kullanılmalıdır. Ağır eroziv özofajiti, özofagus tutulumlu skleroderma veya Barrett özofagusu olan hastalarda uzun süreli proton pompası inhibitörü tedavisi gerekmektedir.

Yaşam tarzı değişikliği stratejileri gastro-özofajiyal reflü hastalığının tedavisine yardımcı olabilir. Etkililik için kilo kaybı en önemli kanıtı sahip yaşam tarzı değişikliğidir.

Proton pompası inhibitörü tedavisine cevap alınamıyorsa, daha iyi bir incelemeye ve uzman görüşüne ihtiyaç duyulmalıdır. Atipik semptomlar veya ciddi hastalığa ait olabilecek belirtiler de araştırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: endoskopi, gastro-özofajiyal reflü hastalığı, Histamin H2 antagonistleri, proton pompa inhibitörleri

Giriş

Gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) mide içeriğinin özofagusa geri gelmesi ile karakterize olan ve diğer bazı semptomlara ve komplikasyonlara da yol açabilen bir hastalıktır. Bu, asemptomatik fizyolojik reflüden ve fonksiyonel göğüs yangısından (heartburn) farklıdır. Bu durumlarda semptomlar GÖRH'ü andırır ancak asit reflüsünden bağımsızdır.

GÖRH Avustralya'da en yaygın olarak görülen gastrointestinal hastalıktır. Popülasyonun yaklaşık %10-15'inde görüldüğü tahmin edilmektedir ve bu prevalansın obezite nedeniyle giderek arttığı tahmin edilmektedir.¹⁻³ Obeziteye ek olarak risk faktörleri;

ilerlemiş yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, yağlı diyet, şekerli ve tuzlu diyet ve sigara kullanımını içermektedir.

Patofizyoloji

Alt özofagus sfinkterinin defektif fonksiyonları, çoğunlukla geçici alt özofagus gevşemeleri süresince alt özofagusta aşırı asit maruziyetine sebep olur.

Vakaların çoğunda bu durum midede yanma hissine ve gastro-özofajiyal regürjitasyona sebep olur. Buna karşın küçük ama önemli bir azınlıkta ise peptik özofajitin komplikasyonları oluşabilmektedir. Bunların başlıcaları; özofagus striktürleri, Barrett özofagusu ve nadiren özofagus adenokarsinomu olup GÖRH'ü olan hastalarda bunların görülme sıklığı genel popülasyona oranla 5 kat artmaktadır.²

Hiatal herni, istatistiksel olarak gastro-özofajiyal reflüyle ilişkili olmasına karşın hiatal herninin varlığı GÖRH için ne gereklidir ne de yeterlidir. Hiatal herninin tedavisi cerrahi tedaviyle ilgilidir ancak bu, medikal tedaviye yaklaşımı etkilememektedir.

İlk Değerlendirme

GÖRH'ün varsayımsal bir teşhisi, midede yanma hissi ve regürjitasyonun tipik semptomlarına dayanılarak yapılabilir. Her iki semptom da %49 duyarlılığa ve %74 özgüllüğe sahiptir.⁴

Midede yanma hissi, yemekle ilişkili olarak retrosternal alanda artan bir yanma hissi olarak tanımlanır, ancak bu tanım sıklıkla yanlış anlaşılabilir.^{4*} Hekimler bunun farkında olmalı ve bu terim kullanıldığında tartışılan semptomların kaynağını açıklığa kavuşturmalıdırlar. Regürjitasyon, mide bulantısı veya öğürtü hissi olmadan mide içeriğinin boğaza veya ağıza, gelmesi olarak tanımlanır.⁴ Diğer spesifik olmayan semptomlar kusma, anoreksi, disfaji, öksürük ve diğer solunum yolu veya orofarenjiyal semptomlardır. Onaylanmış çeşitli semptom tabanlı anketler mevcut olmasına karşın, bunların kullanımı çoğunlukla araştırma çalışmalarıyla sınırlıdır.⁴ Semptomlar ve özofajitin şiddeti arasındaki kolerasyon zayıftır ancak eğer

"kırmızı bayraklar" (Kutu 1) olmadan tipik semptomlar mevcutsa, o zaman ilk değerlendirmede gastroskopi yapılmasına gerek yoktur ve ampirik tedavi başlatılabilir.

Tanı sonrası hastalarda proton pompası inhibitörleri (PPI) sıklıkla denenmektedir. Her ne kadar bu ilaçlar duyarlı veya özgül olmasalar da ilk olarak PPI'lerin denenmesi maliyet-etkindir ve hangi hastaların tedaviye yanıt vereceğini tahmin etmede yararlıdır. Tedavi 4-8 hafta sürmelidir. Başarılı olmayan bir deneme tanıyı dışlamasa da, olasılığı azaltır ve diğer tanı seçeneklerinin düşünülmesinin önünü açar.

İleri İncelemeler

Asit supresyonu tedavilerine yanıt vermeyen, "kırmızı bayrak" semptomlarına veya kronik semptomlara sahip hastalarda ileri incelemeler gerekebilir.⁹

Endoskopi

Gastroskopinin başlıca rolü komplikasyonları araştırmak ve diğer tanıları dışlamaktır. Bu yüzden sadece belli durumlarda endikedir ve olumsuz sonuç alındıysa tekrar edilmemelidir (Kutu 2). Reflü semptomları olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde normal makroskopik bulgular görülür ve endoskopinin normal olarak değerlendirilmesi GÖRH

tanısını dışlamaz.⁹ Gastroskopi, Barrett özofagusu ve eroziv GÖRH'ü dışlayabilir ve bu da hastaya, tedavi odağının semptom kontrolü üzerinde olacağını ve ileri bir endoskopi yapılmasının gerekli olmadığını bildirmeyi sağlar.

Eozinofilik özofajit, özellikle 20'li ve 30'lu yaşlardaki erkeklerde, gıda alerjisi olanlarda, disfajinin eşlik ettiği atopisi olanlarda veya GÖRH'ün refrakter semptomlarının gözleendiği durumlarda akla gelmelidir. Eozinofilik özofajiti dışlamak için biyopsi gerekebilir.¹¹ Barrett özofagusu için yapılan rutin taramanın mortaliteyi iyileştirdiğine veya maliyet-etkin olduğuna ilişkin bir veri bulunmamaktadır.¹² Buna karşın bu taramaların, daha önce endoskopik bir inceleme geçirmemiş kilolu, 50 yaşın üzerindeki beyaz ırk erkekler gibi yüksek risk gruplarında önemli bir rolü olabilmektedir.

Baryumlu Pasaj Grafisi

GÖRH'ün rutin tanısında baryumlu pasaj grafisinin herhangi bir rolü bulunmamaktadır. Pozisyon veya abdominal basınç ile indüklenen gastro-özofajiyal reflü bulguları, GÖRH için ne hassastır ne de spesifiktir.⁵

Özofajiyal Manometri ve pH Çalışmaları

Bu çalışmalar yalnızca tedaviye dirençli veya

Kutu 1 Gastro-özofajiyal reflü'de "Kırmızı Bayraklar"*

Tekrarlayan kusma
Disfaji veya odinofaji
Kilo kaybı
Gastrointestinal kan kaybının kanıtı
Örneğin; hematemez, demir eksikliği veya anemi
Belirtilerin süresi > 5 yıl veya < 6 ay
Epigastrik kitle
Yaş > 50 yıl

*Kırmızı bayraklar, daha fazla değerlendirme gerektiren belirtiler ve semptomlardır.

Kutu 2 Gastro-özofajiyal reflü'de Gastroskopi İçin Endikasyonlar

Kırmızı bayraklar (bkz. Kutu 1)
Proton pompa inhibitörü tedavisinin yeterli şekilde denenmesine karşın devam eden semptomlar
Özofagus striktürlerinin dilatasyonu gibi komplikasyonların tedavisi
Anti-reflü cerrahisi girişimi öncesi ve sonrası hastaların değerlendirilmesi
Yüksek riskli hastalarda Barrett özofagusunun taranması
(Örneğin; 50 yaşından büyük fazla kilolu erkeklerde, ancak taramanın sonuçları iyileştirdiğine ilişkin kanıtlar yoktur)

ameliyat için değerlendirilen az sayıdaki hastalarda gereklidir.^{13,14} Genellikle bir uzman görüşüne ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer İncelemeler

Helicobacter pylori enfeksiyonu GÖRH'e neden olmaz. Aslına bakılırsa GÖRH, Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinomuna karşı düşük oranda da olsa koruyucudur. Dolayısıyla *Helicobacter pylori* eradikasyonu GÖRH semptomlarını gidermede etkili değildir.²

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

GÖRH'ün farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarından biri olan kilo verme ile, semptomların azaltılması arasında doza bağımlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.³ Vücut kitle indeksindeki 3,5 kg/m²'lik bir azalma, sık karşılaşılan semptomların ortaya çıkma riskinde yaklaşık %40'lık bir düşüşe neden olabilmektedir.¹

Eğer hastada gece görülen semptomlar varsa, diğer yaşam tarzı değişiklikleri arasında yatak başının yükseltilmesi ve yatmadan 2-3 saat önce yemeklerden kaçınılması bulunur.¹⁰ Reflüyü tetikleyen spesifik gıda gruplarının rutin olarak tamamen ortadan kaldırılması önerilmemekle birlikte, hastalar semptomlarını tetikleyen spesifik gıdalardan kaçınmalıdırlar. Tütün ve alkolün bırakılması önerilir, ancak bu önerinin -bazı hastalarda faydalı olabileceği halde- semptomlara genel olarak iyi geldiği gösterilememiştir.¹⁰ Antikolinergik veya düz kas gevşetici özelliklere sahip ilaçlar, kimyasal özofajite neden olarak reflü semptomlarını şiddetlendirebilir (örneğin; bifosfonatlar).

Asit Baskılama Tedavisi

Çoğu hasta bir hekime gitmeden önce, antiasitler veya H2-reseptör antagonistleri gibi tezgah üstü ilaçları denemektedir. (ÇN: *H2 reseptör antagonistleri ve diğer ilaçlar Türkiye'de hekim reçetesi ile temin edilmektedir*). Bu tedaviler etkili olursa, genellikle yaşam tarzı değişiklikleri eklenerek devam edilebilir. Basit önlemlere karşın semptomlar devam ediyorsa ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiliyorsa, bir PPI denenmesi uygundur (Şekil). Bu, bir dereceye kadar tanının doğrulanmasını sağlar ve uygun olmayan yanıt durumunda, daha fazla araştırmanın gerekli gerektirdiğini belirler.

Farmakoloji

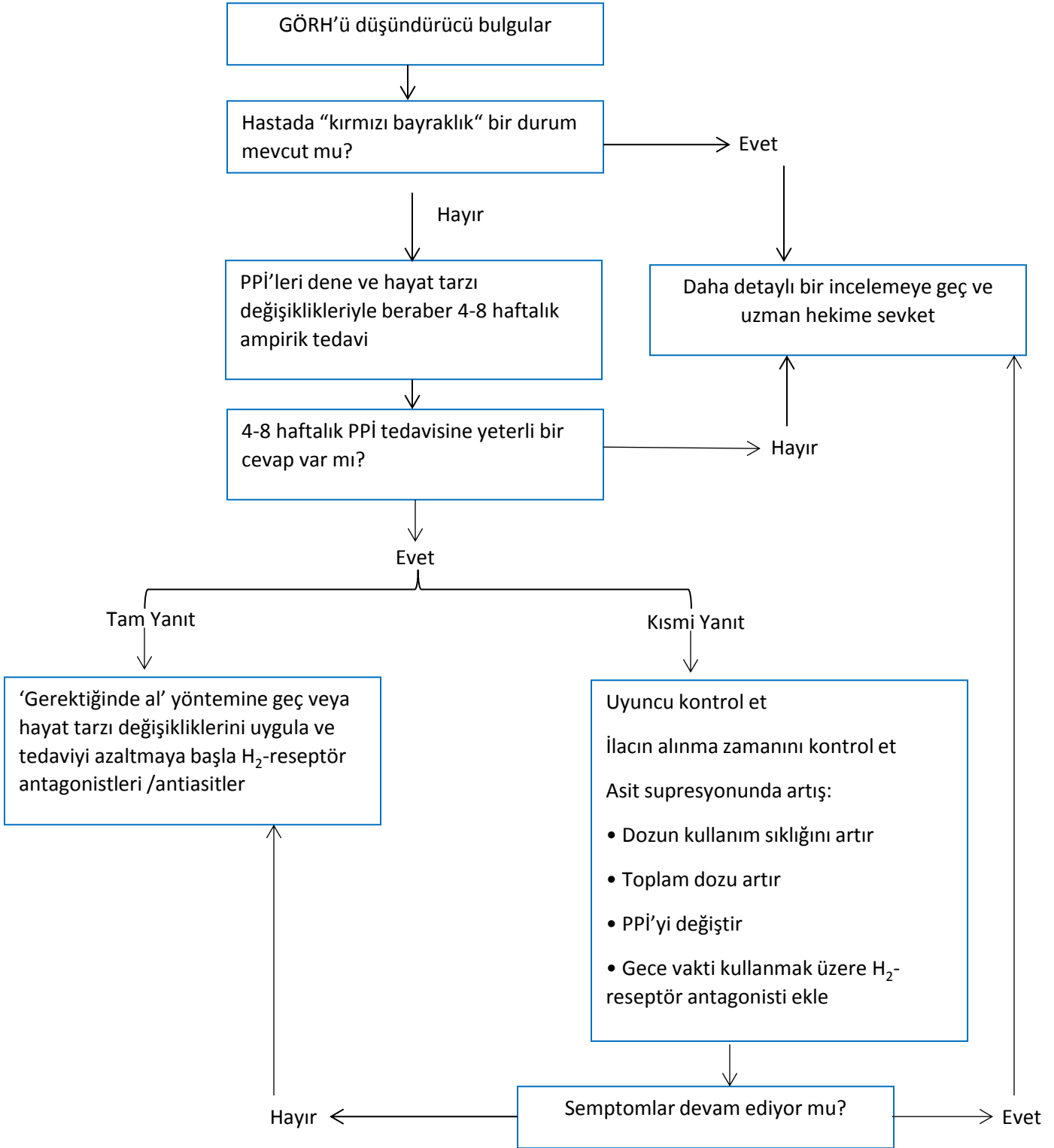
PPİ'ler asit baskılamada H2-reseptör antagonistlerine göre daha güçlüdür. Geri dönüşümsüz olarak proton pompalarına bağlanarak asit sekresyonunun son ortak yolağını bloke ederler (H⁺ / K⁺ -ATPaz değişimi). Bu, H2-reseptör antagonistlerinin kullanımı ile karşılaştırıldığında eroziv özofajitin iyileşmesine daha çok olanak verir (%84 ± %11'e karşı %52 ± %17).¹⁵ PPİ'lerin plazma yarılanma ömürleri kısadır (çoğunlukla 1-2 saat) ve sadece proton pompalarının aktif olduğu süreçte (postprandiyal dönemde) etkilidir. Bu nedenle uygulama zamanı çok önemlidir. Etkinin en fazla olduğu zaman, PPİ konsantrasyonunun en yüksek olduğu yemek yeme anındadır. Proton pompasının inaktivasyonu geri dönüşümsüz olduğu için, ilacın biyolojik yarılanma ömrü plazma yarılanma ömründen önemli ölçüde daha uzundur. Sonuç olarak, asit supresyonunda bir artış gerekiyorsa, günün ilerleyen saatlerinde alınan ikinci bir doz (örneğin akşam yemeğinden önce), sabah dozunu ikiye katlamaktan daha etkilidir.

Tedaviye günde bir kez ve yemekten 30-60 dakika önce olacak şekilde başlanır. H⁺/K⁺ ATPaz, uzun süren açlık döneminden sonra en fazla miktarda olacağından ilacın kahvaltıdan önce alınması önerilmelidir. İlaç metabolizması bireyler arasında farklılık gösterir ve bazı hastalar bir ilaca diğerine göre daha iyi yanıt verebilmelerine karşın, semptomların hafifletilmesi hemen hemen eşdeğerdir. Bireyler arasındaki en önemli farklılıklar, sıklıkla dozun uyumu ve zamanlaması ile aynı zamanda birim doz başına düşen PPİ miktarıyla ilgilidir.

İdame Tedavisi

GÖRH'ün tipik semptomlarına sahip olan ve 4-8 haftalık PPİ tedavisine cevap veren aynı zamanda antiasit kullanan, yaşam tarzı değişikliklerini benimseyen hastalarda doz "ihtiyaç duyduğunda al" a dönüştürülebilir veya ilaç tercihi daha az potent ve PPİ'lere alternatif olan H2-reseptör antagonistlerine dönüştürülebilir. PPİ'nin geri çekilmesinden sonra asit salınımı bir süre artabilir, ancak semptomlar yaklaşık bir aylık bir süre boyunca azalacaktır; sonrasında tekrarlayan semptomlar altta yatan reflü hastalığına bağlı olacaktır.¹⁶ Gerektiğinde PPİ kullanan bazı hastalar için bu tedavi yeterli olacaktır, ancak hastaların %75-90'ında altı ay içinde hastalık tekrarlamaktadır.⁵ Bu, tedavinin başarısızlığı değil,

Şekil: Gastro-özofajiyal Reflü Hastalığı Tedavisinin Yönetimine Yaklaşım



durumun kronik doğasını yansıtır. GÖRH olan hastalarda izlem gastroskopisi gerekli değildir.

Diğer bir yaklaşım PPI'nin dozunu daha kontrollü bir şekilde düşürmektir. Doz, semptomları kontrol altında tutan en az doza düşürülür. Bu, 'gerekliliği olduğunda al' tedavisine geçmeyi amaçlayanlar için ilacın doz veya sıklığı açısından basamaklı bir geçiş olacaktır. Bu yaklaşım hastaların yaşam tarzı değişikliği için daha fazla çalışmasına ve kendi semptomlarının kontrolü için uygun olan en az dozu bulmalarına yardımcı olacaktır. Kayda değer eroziv özofajit (Los Angeles C, D dereceleri), skleroderma özofagus veya Barrett özofagusu bulguları olan hastalar, asemptomatik olsa bile PPI tedavisi uygulanmaya devam edilmelidir.¹⁷

Karşı (Advers) Etkiler

PPI'nin olası karşı etkilerinin başlıcaları baş ağrısı ve diyaredir (% 2'den az). Diğer nadir görülen ancak önemli karşı etkiler ise interstisyel nefrit, hipomagnezemi, azalmış B12 vitamini absorpsiyonu, Clostridium difficile enfeksiyonu riskinde artma ve olası toplum kökenli pnömonidir.⁷⁻¹⁰ PPI'ler ile osteoporotik kırıklar arasındaki ilişki, muhtemelen ilerlemiş yaş ve komorbidite gibi paylaşılan risk faktörlerine bağlı olabilir.^{18,19}

Yapılan randomize bir çalışmada, PPI ve klopidogrel gibi tienopiridinleri alan hastalarda kardiyovasküler olay riskinde artış olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt bulunamamıştır.^{10,20} Ayrıca iki ilacın dozlarının ayrılmasının kardiyak riski değiştirdiğine ilişkin hiçbir kanıt bulunmamaktadır.²¹ Etkileşim konusunda büyük endişeler varsa rabeprazol gibi daha az sitokrom P450 (CYP) enzimi ile daha az metabolize edilen sahip bir PPI kullanılabilir.

Dirençli Semptomlar

Hastaların yaklaşık %20-30'u PPI tedavisine tamamen yanıt vermemektedir ve dirençli semptomlara sahiptir.²² Yapılacak ilk adım özellikle asit supresyonuna bir yanıt alınamamışsa tanının gözden geçirilmesidir. Gecikmiş gastrik boşalma, fonksiyonel dispepsi ve fonksiyonel mide yanma hissi, GÖRH ile karıştırılabilen yaygın durumlardır. Uygun olmayan bir cevap almanın başlıca başka nedenleri ise uyum sorunu ve uygun olmayan dozlamının yapılmasıdır.²² PPI'lere uyunç genellikle kötüdür ve kalıcı semptomları olanlarda %46-55 oranında bildirilmektedir. Ayrıca PPI'lerin

farmakokinetiği hakkında zayıf bir anlayış bulunmakta olup aile hekimlerinin yaklaşık %70'inin, gastroenterologların ise %20'sinin, dozların ne zaman alınması gerektiği konusunda hastayı yanlış bilgilendirdikleri ortaya konulmuştur.²³

Asit baskılamasını artırmaya yönelik seçenekler arasında, dozun günde ikiye çıkarılması¹⁰ veya CYP2C19 enzimiyle metabolize olanlar gibi farklı bir farmakokinetiğe ve farmakogenetik özelliğe sahip PPI'leri denemek yer alır.^{15,24} Tedavinin daha da yoğunlaşması, gece saati alınabilecek bir H2-reseptör antagonisti (2-6 hafta içerisinde taşifilaksi gelişebilir) veya mukozal bir koruyucu ile sağlanabilir. Bununla birlikte, GÖRH tedavisinde prokinetik ilaçların veya sükralfat gibi koruyucu mukozal bir yüzey maddesinin kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır.¹⁰

İlaç Tedavisi Yönetimi

GÖRH hastalarında tıbbi tedaviye direncin en önemli sebebi, devam eden asitsiz reflü veya zayıf asit reflüsüdür.¹⁵ Baklofen, alt özofajiyal sfinkterin geçici gevşemelerini inhibe ederek reflü olaylarının sayısını azaltabilse de elde uzun süreli veriler bulunmamaktadır.¹⁵ Ayrıca hastalarda %63'e varan oranlarda uyusukluk hali gibi karşı etkiler görülmektedir.¹⁶ Diğer ilaçlar konusunda yapılan çalışmalar devam etmektedir ancak üretimde şu an için herhangi bir "oyun değiştirici" ilaç görünmemektedir.

Cerrahi Tedavi

Anti-reflü cerrahisinin endikasyonları; maksimum medikal tedaviye karşı refraktör semptomlarla seyreden GÖRH, tedaviye uyumsuzluk ve medikal tedaviye yanıt vermeyen semptomatik komplikasyonlardır.²⁶ Laparoskopik fundoplikasyon en sık yapılan cerrahi işlemdir ve iyi seçilmiş hastalarda oldukça etkilidir.

Fundoplikasyon, alt özofajiyal sfinkter kavşağının etrafında gastrik (fundus) doku kafesi yapılması demektir.²⁵ Bu, çeşitli mekanik faktörler yoluyla fonksiyonları geliştirir ve aynı zamanda patofizyolojide yer alan refleksleri de değiştirir. İşlemin etkili olabilmesi için semptomların GÖRH'e bağlı olması gerekmekte olup bu nedenle uygun hasta seçimi esastır. Hasta seçiminde ameliyatın başarılı olacağına en güçlü ön göstergeleri anormal 24 saat pH skorları, GÖRH'ün klasik semptomlarının görülmesi ve PPI'lerin daha evvel denenmiş

olmasıdır.²⁶ Başarısızlığı öngören faktörler ise PPI tedavisine yanıt eksikliği ve atipik semptomlar olmasıdır. Cerrahi girişim, Barrett özofagusunun belirgin olarak gerilemesine yol açmaz veya özefajiyal adenokarsinom riskini azaltmaz. Gastrik bypass ameliyatının, özellikle Roux-en-Y işleminin veya laparoskopik gastrik bantlamanın, GÖRH semptomlarını azalttığına ilişkin kanıtlar vardır. Bu etkinliğin, en azından bir kısmı hastanın kilo kaybetmesinden kaynaklanmaktadır.³ Bunun aksine, mide küçültme/tüp mide ameliyatı (sleeve gastrektomi) sıklıkla reflü semptomlarını arttırır veya reflüye zemin hazırlar.

Endoskopik Yönetim

GÖRH için birkaç endoskopik işlem vardır, ancak semptomatik rahatlamanın süresi ve patolojik reflünün tam olarak düzeltilmemesi nedeniyle kullanımları sınırlıdır.²⁶ Diğer yeni tedaviler arasında implante edilebilir elektrik stimülatörleri ve alt özofajiyal sfinkterin çevresine genişletilebilir bir manyetik halka yerleştirilmesi bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu konulardaki deneyimlerimiz sınırlıdır ve bunlar tedavide yerini henüz bulamamıştır.

Sonuç

GÖRH en yaygın görülen gastrointestinal durumlardan biridir ve önemli bir morbidite sebebidir. Tipik semptomları olan hastalarda tedavi, PPI'lerin denenmesiyle birlikte semptomların varlığına dayanılarak yürütülür. Tedaviye yanıt alındıktan sonra tedaviyi azaltmak gerekmektedir. "Kırmızı bayrak" durumu varsa, GÖRH komplikasyonları varsa veya ilaç tedavisine yanıt yoksa daha fazla araştırılması gerekir.

Kaynaklar

1. Boeckstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014;63:1185-93. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306393>
2. Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:1-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.006>
3. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:161-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.009>
4. Estores DS. Symptom predictability in gastroesophageal reflux disease and role of proton pump inhibitor test. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:27-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.002>
5. Fock KM, Poh CH. Gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol* 2010;45:808-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-010-0274-9>
6. Poh CH, Navarro-Rodriguez T, Fass R. Review: treatment of gastroesophageal reflux disease in the elderly. *Am J Med* 2010;123:496-501. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.07.036>
7. Achem SR, DeVault KR. Gastroesophageal reflux disease and the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:147-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.004>
8. Madanick RD. Extraesophageal presentations of GERD: where is the science? *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:105-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.007>
9. Sharma VK. Role of endoscopy in GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:39-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.12.003>
10. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-28. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
11. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516-22. [http://dx.doi.org/10.1067/S0016-5107\(03\)01870-4](http://dx.doi.org/10.1067/S0016-5107(03)01870-4)
12. Sharma P, McQuaid K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, et al.; AGA Chicago Workshop. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-30. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.010>
13. Mello M, Gyawali CP. Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:69-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.005>
14. Carlson DA, Pandolfino JE. Acid and nonacid reflux monitoring. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:89-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.003>
15. Vela MF. Medical treatments of GERD: the old and new. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:121-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.12.001>
16. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:515-22. <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2012.746395>
17. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:105-12. <http://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v5.i3.105>
18. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.113>

19. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, Goltzman D, Jamal SA, Kreiger N, et al.; CaMos Research Group. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1361-9. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.200>
20. Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6:17-21. <http://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v6.i2.17>
21. Kenngott S, Olze R, Kollmer M, Bottheim H, Laner A, Holinski-Feder E, et al. Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: separate intake and a non-omeprazole PPI the solution? *Eur J Med Res* 2010;15:220-4. <http://dx.doi.org/10.1186/2047-783X-15-5-220>
22. Vakil N, Niklasson A, Denison H, Rydén A. Symptom profile in partial responders to a proton pump inhibitor compared with treatment-naïve patients with gastroesophageal reflux disease: a post hoc analysis of two study populations. *BMC Gastroenterol* 2014;14:177. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-14-177>
23. Richter JE. Current diagnosis and management of suspected reflux symptoms refractory to proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10:547-55.
24. Mejjia A, Kraft WK. Acid peptic diseases: pharmacological approach to treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009;2:295-314. <http://dx.doi.org/10.1586/ecp.09.8>
25. Subramanian CR, Triadafilopoulos G. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:41-53. <http://dx.doi.org/10.1093/gastro/gou061>
26. Kim D, Velanovich V. Surgical treatment of GERD: where have we been and where are we going? *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:135-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.12.002>