

Yirmidört-Saat İntraözofajial pH Monitorizasyonu: Gastroözofajial Reflü Tanısındaki Önemi ve Yeni Bir 24-Saat İntraözofajial pH Bileşik Skor Yöntemi

TWENTY-FOUR-HOUR INTRAESOPHAGEAL pH MONITORING:
IT'S UTILITY IN DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX AND A NEW METHOD FOR
24-HOUR INTRAESOPHAGEAL pH COMPOSITE SCORE

Mehmet İŞLER, Nadir YÖNETÇİ, Hanefi ÇAVUŞOĞLU

Ege üniversitesi Tıp Fakültesi, Namık Kemal Menteş Gastroenteroloji Kliniği, Bronova, İZMİR

ÖZET

Ambulatuvar 24-saat intraözofajial pH-metri'nin, gastroözofajial reflü (GÖR) tanısındaki başarısını değerlendirmeyi amaçladık; ayrıca bu yazıda yeni bir pH-metre bileşik skor sistemi sunuyoruz. Çalışmaya 21-70 yaşları arasında 23 sağlıklı kontrol (13 K, 10 E) ve 25-80 yaşları arasında 37 GÖR vakası (19K, 18 E) alınmıştır. pH-metri çalışmasından 7 gün önce, gastroözofajial reflüyü etkilediği bilinen ilaçlar kesilmiş ve çalışma sırasında da kullanılmamıştır. pH monitorizasyonu, bir portabl dijital verikayıtçı (Gastrograph Mark I) ve buna bağlanan, 3 mm çapındaki mide sondasının ucuna monte edilmiş, kombine cam elektrod (440-M4; Ingold, Urdorf, Switzerland) ile yapılmıştır. GÖR grubundaki vakaların %59'unda makroskopik olarak ve biyopsi ile eroziv özofajit saptanmıştır. Kontrol grubu pH-metre parametrelerinin 97.5'uncu percentil normalin üst sınırı olarak alındığında, 24-saat intraözofajial pH parametrelerinin GÖR tanısındaki sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları sırasıyla şöyle bulunmuştur: pH 4 un altındaki % zaman %89, %96, %91; pH4'ün altındaki alan (pHxdk) %86, %96, %90; reflü sayısı %86, %96, %90; 5 dakikadan uzun reflü sayısı %78, %100, %87; enuzun reflü süresi (dk) %78, %96, %85. Bileşik skor sistemi ile, test sensitivitesi %92 ve doğruluk oranı %93'e çıkarken, %96 spesifisite korunmuştur. Sonuç olarak, 24-saat intraözofajial pH monitorizasyonu, GÖR sendromu tanısında oldukça sensitif ve spesifik bir testtir ve bileşik skor sistemi, yöntemin test yeteneğini arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofajial reflü, Yirmidört-saat intraözofajial pH monitorizasyonu, Bileşik skor sistemi.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6:295-302

Geliş Tarihi: 14.03.1995

Yazışma Adresi: Dr. Hanefi Çavuşoğlu
Ege Üniversitesi Hastanesi,
Namık Kemal Menteş
Gastroenteroloji Kliniği,
35100, Bornova, İZMİR

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

The aims of the present study were to evaluate the accuracy of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux (GER) and to declare a new method of composite scoring system. Twenty-three healthy volunteers aged 21-70 years-old (13F/10M) and 37 patients with GER disease aged 25-80 years-old (19 F/18 M) were included in the study. Medications influencing the GER were discontinued at least 7 days before and during the study period. Studies of 24-hour intraesophageal pH monitoring were performed using a combined glass electrode (440-M4; Ingold, Urdorf, Switzerland) connected to a portable digital data recorder (Gastrograph Mark I). Erosive esophagitis was diagnosed in 59% of the cases with GER both macroscopically and with biopsy. Sensitivity, specificity and accuracy rate of 24-hour pH monitoring parameters in the diagnosis of GER are in the following: 89%, 96%, 91 % for the total percent time with pH below 4; 86%, 96%, 90% for the area under pH 4 (pHxmin); 86%, 96%, 90% for the number of total reflux episodes; 78%, 100%, 87% for the number of reflux episodes longer than 5 minutes; 78%, 96%, 85% for the duration of longest episodes (mm). The sensitivity was 92%, specificity 96%, and accuracy rate 93% using the composite scoring system. In conclusion, 24 hour intraesophageal pH monitoring showed both a high sensitivity and specificity in the diagnosis of GER further increasing the diagnostic capability of composite scoring system.

Key Words: Gastroesophageal reflux, Twenty-four-hour intraesophageal pH monitoring, Composite scoring system.

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6:295-302

Gastroözofajial reflü (GÖR) sendromu, çoğu zaman düşünülp incelenmediği için tanı konulamayan bir hastalıktır. GÖR'ün radyolojik demonstrasyonu, sensitivitesi düşük, hatalı pozitif sonuçları yüksek bir yöntem (1); gastroözofajial sintigrafi, tanı doğruluğu değişken bir testtir (2). Endoskopi, GÖR'ü değil onun bir sonucu olan özofajiti gösterir. GÖR'ü değerlendirmek için Miller

295

ve Doberneck (3) tarafından kliniğe sokulan sürekli intraözofajial pH monitorizasyonu, portabl digital veri kayıt sistemlerinin yaygın olarak kullanıma girmesi ile birlikte 24 saatlik süreyi kapsayacak şekilde yaygınlaşmıştır. Son 20 yılı aşan zaman dilimi, uzun süreli intraözofajial pH monitorizasyonunun, GÖR tanısında en hassas ve en özgül yöntem olduğunu göstermiştir (4-10).

Yirmidört saat intraözofajial pH monitorizasyonu, tüm 24 saatlik sürede GÖR'ün objektif olarak nicelen-dirilebilmesini sağlarken, bazı soruları da beraberinde getirmiştir. Hangi intraözofajial pH düzeyinin fizyolojik/patolojik ayrım eşiği olarak kullanılacağı sorunu, bugün büyük ölçüde çözümlenmiş ve sınır değeri olarak pH<4 düzeyinin, asemptomatik grupla GÖR'lü hastaların ayrımını en iyi yapan eşik değeri olduğu gösterilmiştir (11-13). Araştırmacılar zorlayan diğer bir soru şu olmuştur: Farklı pH-metri parametrelerinde fizyolojik ve patolojik reflüyü ayıran eşik değeri nasıl bulunmalıdır? GÖR tanısında bir altın standard olmaması, araştırmacıları pH-metre verilerinin önce normalini tanımlamaya ve normalin üzerindeki de patolojik olarak sınıflandırmaya yöneltmiştir. pH-metri parametrelerinin kontrol grubu ortalamasına 2 SD eklenerek elde edilen değer, birçok çalışmada, normal-patolojik ayrımını gösteren eşik değeri olarak kullanılmıştır. (8,9,14-16). Daha yeni çalışmalarda, kendi pH parametre değerlerinin normal dağılım göstermediğini beirten bazı yazarlar, normalin üst sınırını belirlemek için normal dağılım göstermediğini belirten bazı yazarlar, normalin üst sınırını belirlemek için normal dağılım göstermeyen değişkenlerde de kullanılabilecek formüller aramışlardır. Bazı yazarlar, bu amaçlar receiver operating characteristic curve (ROC) analizi'ni kullanırken (17), bazıları, percentil'lerden yararlanma yoluna gitmişlerdir (11,18).

intraözofajial pH monitorizasyonunda bir başka sorun da, farklı pH parametrelerinin reflünün değişik özelliklerini yansıtmaması ve normal popülasyonda çok farklı sınırlar içinde bulunmalarıdır.

Farklı parametrelerin fizyolojik durumdan ayrıldığı oranda GÖR tanısına katkıda bulunduğu bir bileşik skor sistemi Johnson ve DeMoester (14,15) tarafından önerilmiş ve hazırladıkları skor tablosu başka çalışmalarda da kullanılmıştır (8-10). Bununla birlikte, Johnson ve DeMeester'in kendi kontrol grubu değerlerinden kaynaklanan skor puanların başka araştırmalarda kullanılması, metodolojik ilkelere uygunluk açısından tartışmaya açık bir konudur.

Bu çalışmada, kendi popülasyonumuzda, ambuatuar 24 saat intraözofajial pH-metri'nin GÖR tanısındaki başarısını değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca burada, Johnson ve DeMeester'in bileşik skor sisteminin mantığını temel alan, fakat skor puanların üretilebilmesi daha anlaşılır bir ilkeye dayanan yeni bir bileşik skor elde etme yöntemi sunuyoruz.

MATERYAL VE METOD

VAKALAR: Çalışmada, kontrol grubu olarak 21-70 yaşları arasında (ort.±SD, 44.3±12.2 yıl) 23 gönüllü (13 kadın, 10 erkek) alınmıştır. GÖR grubu, 25-80 yaşları arasında (45.4±12.5 yıl), 19'u kadın, 181 erkek 37 vakadan oluşuyordu (Yaş ve cins açısından p>0.05). Diabetes mellitus, bağ dokusu hastalığı, alkolizm, nörolojik bozukluğu olanlar çalışmaya alınmamıştır. Gönüllü kontrol grubuna alınan bireylerde aranan özellikler şunlardı: Daha önce ve halen, pirozis, asit regürjitasyonu, epigastrium ve göğüs ağrısı semptomları bulunmaması, mide asidini inhibe ya da nötralize eden ilaç kullanma ihtiyacı duymamış olması; sindirim kanalı ve biliyer sistem operasyonu geçirmemiş olması. Ayrıca, özofagus grafisi ve özofagogastroduodenoskopide patoloji gözlenenlerle, özofagus baryum kaçıışı gösterilenler bu gruptan dışlanmıştır.

GÖR grubu'na, en az 6 aydan beri pirozis ve asit regürjitasyonu yakınmaları olan; radyolojik olarak üst gastrointestinal sistemi normal, fakat reflü pozitif ve gastroduodenoskopik bulguları normal vakalar alınmıştır. Tüm vakalar, diğer incelemeler ve pH-metri çalışması için hospitalize edilmiştir.

ENDOSKOPI: Kontrol ve GÖR grubundaki tüm hastalara endoskopi, Olympus GIF-1T10 endoskop ile yapılmıştır. Endoskopide, özofagus mukozası normal ise, grade 0; mukozada eritem varsa grade I; birbiriyle birleşmemiş erozyonların varlığında grade II; erozyonların birbiriyle birleşmesi ve/veya çepçevre yüzeye ülserasyon bulunması durumunda grade III; derin ülser ve/veya striktür varlığı grade IV özofajit şeklinde derecelendirilerek, grade II ve üstü eroziv özofajit olarak tanımlanmıştır. Diafragmatik krura ile Z çizgisi arasındaki mesafenin 2 cm'yl aşması hiatal herni lehine değerlendirilmiştir.

pH-METRİ: pH-metri çalışmasından bir hafta önce, gastroözofajial reflüye etki ettiği bilinen ilaçlar kesilmiş ve çalışma sırasında da kullanılmamıştır. Bütün çalışmalar, bir portabl dijital veri kayıtcı (Gastrograph Mark I) ve buna bağlanan, 3 mm çapındaki mide sondasının ucuna monte edilmiş, kombine cam elektrod (440-M4; Ingold, Urdorf, Switzerland) ile yapılmıştır. Gastrograph, sondanın ucundaki cam ve referans elektrod arasındaki gerilim farkını ölçmekte ve 6 sn boyunca ölçülen 24 potansiyelin ortalamasını alarak bunu pH değerine dönüştürüp bu bilgiyi depolamaktadır. Elektrodun rijid kısmı 4.0 mm çapında ve 22.0 mm uzunluğundaydı. Her testten önce elektrod ve kayıt sistemi, pH'sı 7.0 ve 4.0 olan solüsyonlarda invitro kalibre edilerek, pH-1.7 olan test solüsyonunda kontrol edilmiştir. Kalibrasyondaki %10'luk sapmalar tolere edilebilir kabul edilmiş, daha büyük sapmalarda kalibrasyon tekrarlanmıştır. Yatar pozisyonundaki hastaya, burun yoluyla yutturulan elektrod, mideye kadar ilerletilmiş, daha sonra özofagusa yavaşça geri çekilirken, ani pH değişim noktasının 5 cm proksimaline yerleştirilmiştir.

Tablo 1. Beş pH parametresi için hazırladığımız, bulunan değerlere karşı gelen skor puanları gösteren cetvel'den bir kesit. Beş skor puanının toplamı ile bileşik skor elde edilmektedir.

% zaman pH<4 (Total)		pH<4'ün Altındaki Alan (pHxdk)		Total Reflü Sayısı		5 dk'dan Uzun Reflü Sayısı		En Uzun Reflü Süresi (dk)	
Değer	Skor	Değer	Skor	Değer	Skor	Değer	Skor	Değer	Skor
0	0.45	0	0.83	0	0.10	0	0.35	0	0.26
0,1	0.54	1	0,93	1	0.15	1	2.48	0.1	0.32
0,2	0,63	2	1.04	2	0,21	2	4.60	0.2	0.3?
8.0	7.97	29	3.84	29	1,64	10	21.60	5	2.85
8.1	8.07	30	3.95	30	1,69	11	23.70	5.1	2.91
40	38.09	150	16.40	150	8.06	20	42.80	10.0	5.44

(Vakaların tümünde intragastrik pH 4'ün altındaydı). Daha sonra, sondanın dışarda kalan kısmı, burun ve yanağa bantlanarak stabilize edilmiştir. Çalışma sırasında, hastaların yaklaşık 9 saat yatmaları ve 15 saat ayakta veya oturur pozisyonda kalmaları istenerek, her türlü aktiviteleri ve pH<4 olan içecekler hariç diyetleri serbest bırakılmıştır. Ek olarak sigara, alkol, kahve ve çiklet çiğnemeye izin verilmemiştir. Vakalar çalışma sırasında banyo yapmamışlardır.

24 saat pH kaydında, yemek, yatma, oturma, ayakta kalma dönemleri alt gruplar olarak kaydedilmiştir, tüm veriler total zamanın verileri olarak alınmıştır, bir reflü epizodu, intraözofajial PH'in 4.0'ün altına düşmesi olarak tanımlanmıştır. Depolanan bilgilerin kompüter transformasyonundan sonra. 24 saatlik pH eğrisi ve şu pH parametreleri yazdırılmıştır: (a)24 saatte özofagus pH'sının 4.0'ün altında olduğu zamanın yüzdesi (% zaman pH<4), (b) Total reflü süresi (dk), (c) pH 4.0'ün altındaki eğrinin alanı (pHxdk). (d) Total reflü sayısı, (e) 5 dakikanın üzerindeki reflü sayısı, (f) En uzun reflünün süresi (dk). İlk iki parametre, özofagusun asitle karşılaşma süresini nicelendirmektedir. Diğer çalışmalarda da tercih edilmiş olduğu için, biz bun'ardan % zaman pH<4 parametresini kullandık.

Bu parametrelerden ayrıca şu iki gösterge türetilmiştir: (a) Ortalama asit klirens süresi (OKS)- Total reflü süresi (dk)/ Total reflü epizodu sayısı; (b) Reflü epizodlarının sıklık-süre indeksi (SSI)-Saat başına düşen reflü epizodu sayısı/Saat başına düşen ortalama reflü süresi (10,11,13).

İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME: Tüm nicel veriler, ortalamatSD olarak sunulmuş ve farklı grupları karşılaştırmada unpaired t testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Cins farklılaşmasının önemi, x² testi ile araştırılmıştır. pH-metri parametrelerinin normal dağılım gösterip göstermediklerini anlamak için, Minitab istatistik paket programında, her parametrede, değişkenlerin normal skorları (n scores) hesaplanarak, değişkenler ve normal skorlar arasında lineer korelasyon araştırılmıştır (19).

BİLEŞİK SKOR PUANIN HESAPLANMASI: Beş temel pH parametresindeki değişkenler, hem kontrol hem de hasta gruplarında çok farklı sınırlar içinde dağılmaktadırlar, farklı birimleri vardır ve farklı nitelikleri ölçmektedirler. Farklı pH parametrelerinden elde edilen verileri kolektif bir değerle ifade etmeye yarayacak bir bileşik skor sistemi oluşturduk. Sistemin, her parametreye tanı yeteneği ölçüsünde tanıya katkıda bulunma imkanı vermesini ve bileşik skoru saptama yönteminin kolayca üretilebilir olmasını amaçladık.

İlk adımda, kontrol grubumuzda pH parametreleri standardize edilmiştir. Bu her bir parametredeki değişkenlerin (x-u)/a formülü ile "standard normal dönüşümü" yapılarak sağlanmıştır. .X: Bulunan değer, Kontrol grubu ortalaması, o. Kontrol grubu SD) (20). Ancak, veriler işleme konduğunda ortaya çıkması mümkün negatif değerlerle çalışmanın güç olacağını düşünerek, saptanması muhtemel en düşük değer olan sıfır'a karşı gelen skor değeri negatiflikten kurtaracak en yakın tam sayı (k sabiti) skor değerlere eklenmek suretiyle skor puanlar elde edilmiştir. Örneğin, kontrol grubumuzda, % zaman pH<4 parametresinin ort.ıSD'u, 1.65*1,06'dır. Bu parametre için bir vakada bulunan değer'in sıfır olduğu var sayılırsa [(0-1,65)/1,06]- i 56 elde edilecektir. Sonucun negatif değerlerden kurtulması için k sabiti olarak 2 eklendiğinde skor puanı sıfır 0.44 olmuştur. Örneğin bulunan değer 1.7 ise skor puanı [(1.7-1.65)/1,06]+2=2.05 olarak saptanmıştır!. Boy* lece, kontrol vakaların pH-metri değerlerinin skor dönüşümleri yapılarak, her parametre, ortalaması "0" veya "k" (verilen örnek için 21 ve SD u 1 olan dağılıma getirilmiştir. Bu yolla elde edilen skor puanları, bulunan değerlerin büyüklüğü ile tam bir lineer korelasyon göstermiştir (r-1).

ikinci adımda, kontrol grubunda he» parametre için, değişkenlerin mutlak değerleri yerine sko» puanları konarak, bunların toplanmasıyla he' korno' vakasının bileşik skor puanı elde edilmiştir.

Üçüncü adımda, kontrol grubundaki parametrelerin ortalama ve SD'unu kullanmak yoluyla, s'fırdan başlayan ve ihtiyaca göre dar veya geniş aralıklarla ar-

Tablo 2. Yirmiüç sağlıklı kontrol ve 37 gastroözofajial reflü vakasında 24 saat pH-metre bulguları.*

pH Parametresi	Ortalama	SD	Median	Min	Max	97.5 Percentil
% zaman pH<4	1.65 12.67	1.06 8.96	1.4 10.5	0.2 0.5	3.6 40.2	3.50
ph<4 AA	11.26 135.30	9.62 116.11	9 96	1 5	34 435	33.5
Reflü Sayısı	35.78 216.59	18.84 137.36	33 187	4 28	83 571	72.6
5 dk>RS	0.30 5.89	0.47 5.62	0 4	0 0	1 14	1
En uzun R Süresi	3.35 25.40	1.93 23.79	3 20.63	0.35 1.37	7.40 103.8	7.33
SSİ	1.46 92.87	1.17 133.0	0.97 47.44	0.01 0.29	3.44 683.2	3.43
OKS (dk)	0.59 0.79	0.38 0.51	0.48 0.61	0.11 0.05	1.63 2.72	1.4
Bileşik Skor	9.00 65.15	3.72 44.08	9.21 57.07	3.42 5.18	16.73 163.66	15.47

* Üst satırlarda normal kontrol grubu, alt satırlarda gastroözofajial reflü (GÖR) grubu verileri sunulmuştur. Normal ve GÖR grupları arasında farklılaşma OKS parametresinde anlamlı değil ($p>0.05$), diğer parametrelerde $p<0.00001$ düzeyinde anlamlı (Mann Whitney U testi). % zaman pH<4:pH 4'ün altındaki zamanın yüzdesi; pH<4 AA: pH 4'ün altında kalan alan-pH x dk olarak; 5 dk>RS: Beş dakikadan uzun süren reflü epizodlarının sayısı; En uzun R süresi: En uzun süren reflü epizodunun dk olarak süresi; SSİ: Reflü epizodu sayı-süre indeksi (metne bakınız); OKS: Ortalama klirens süresi (metne bakınız).

tan sayı dizilerinin skor puanları hesaplanarak, günlük kullanıma hizmet eden bir cetvel hazırlanmıştır (Tablo 1). GÖR hastalarının pH parametre değerlerine karşılık gelen skor puanları bu cetveldен bulunmuş, 5 parametrenin skor puanları toplanarak, her GÖR hastasının bileşik skoru elde edilmiştir.

Dördüncü aşamada, kontrol grubu bileşik skorlarının 95'inci, 96'ncı ve 97.5'uncu percentilleri normalin üst sınırı (eşik değer) olarak kullanıldığı zaman, normal ve GÖR gruplarında her parametrenin gerçek pozitif, yalancı pozitif, gerçek negatif ve yalancı negatif test sonuçları belirlenmiş ve en iyi sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranını (accuracy rate) veren eşik değer tespit edilmiştir.

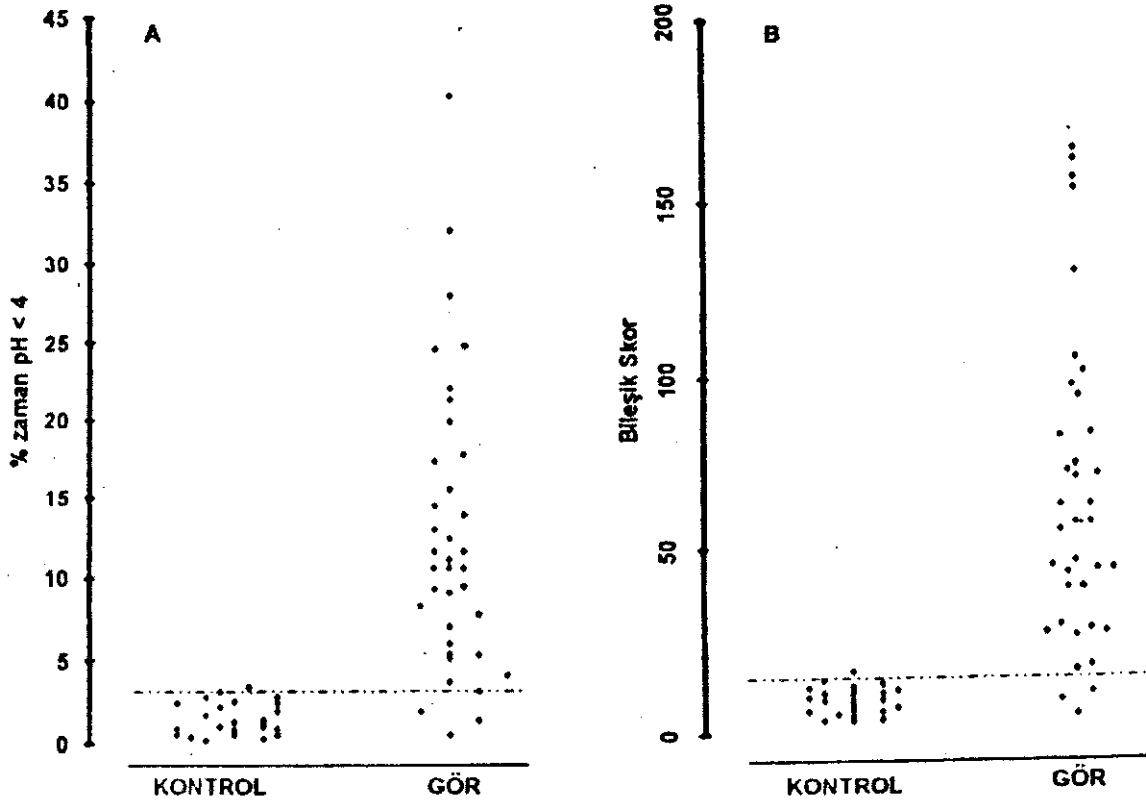
BULGULAR

GÖR grubundan 22 (%59) vakada, makroskopik olarak ve biyopsi ile eroziv özofajit saptanmıştır. Hiçbir hastada 10 mm.'lik endoskopun girişini engelleyen striktür ve hiatal herni gözlenmemiştir. Yirmidört saat intraözofajial pH monitorizasyonu bulgularımız Tablo 2'de sunulmuştur. Tablo, GÖR hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla sayıda reflü epizodu gözlendiğini ve özofagusun önemli derecede daha fazla süre asitle karşılaştığını sergilemektedir.

Normal kontrol grubu pH-metre parametreleri ve bunlardan türetilen SSİ, OKS ve bileşik skor değişken-

lerinin 95'inci, 96'ncı ve 97.5'uncu percentilleri, fizyolojik ile patolojik reflü'yü ayırmakta eşik değer olarak kullanıldığında: 95'inci percentil eşik değer alınır, 96 ve 97.56uncu percentillere göre, total reflü sayısı parametresinin sensitivitesindeki 3 puan artış hariç, diğer parametrelerde ve bileşik skorda sensitivite oranlarının değişmediği, buna karşın, çoğu parametrenin spesifitesinde ortalama 5 puan düşme olduğu gözlenmiştir. 97.5'uncu percentil eşik değer alınır, 96'ncı percentile göre, "en uzun reflü süresi" parametresinin spesifitesini beş puan ve doğruluk oranı 2 puan daha artmıştır. (Veriler sunulmamıştır). Bu gözlemler ışığında, biz bütün reflü parametrelerinde ve bileşik skor sisteminde normalin üst sınırını gösteren eşik değer olarak, kontrol grubu 97.5'uncu percentillerini kullanmaya karar verdik.

Şekil 1'de, 23 kontrol ve 37 GÖR vakasında, pH 4'ün altında bulunduğu % zaman (%zaman pH<4) parametresi ve bileşik skor bireysel değerleri sunulmuştur. Temel reflü parametrelerinden türev göstergeler elde edilmeden ve bileşik skor oluşturulmadan incelendiğinde, % zaman pH<4 parametresinin en sensitif (%89), 5 dakikadan uzun reflü sayısı ve en uzun reflü epizodu süresi parametrelerinin ise en az sensitif olduğu (%78) saptanmıştır. Beş dakikadan uzun reflü sayısı parametresi %100 ile en spesifik kriter olarak dikkati çekmiş, diğer parametrelerin tümü %96 spesifik bulunmuştur. Türetilen göstergelerden OKS'nin sensitif



Şekil 1. Yirmiüç kontrol ve 37 GÖR'lü vakada (A) pH 4'ün altındaki % zaman parametresi ve (B) bileşik skor bireysel değerleri.

Tablo 3. Değişik pH parametreleri ve bileşik skorun GÖR tanısı için sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif ve negatif prediktif değerleri ile, doğruluk oranları.

arametre	Eşik Değer	Gerçek Pozitif	Yalancı Negatif	Yalancı Pozitif	Gerçek Negatif	Sens. (%)	Spes. (%)	(+)Pre. (%)	(-)Pre. (%)	Accu. (%)
% zaman pH<4	%3.50	33	4	1	22	89	96	97	85	91
H<4 AA (pHxdk)	33.50	32	5	1	22	86	96	97	81	90
Reflü Sayısı	72.60	32	5	1	22	86	96	97	81	90
5 dk>RS	>1	29	8	0	23	78	100	100	74	87
En uzun RS. (dk)	7.35	29	8	1	22	78	96	97	73	85
SSİ	1.46	34	3	1	22	92	96	97	88	93
Ortalama klrens süresi (dk)	0.60	3	34	1	22	8	96	75	39	41
Bileşik Skor	15.50	34	3	1	22	92	96	97	88	93

ISALTMALAR: Sens: Sensitivite, Spes: Spesifisite, (+)Pre: Pozitif prediktivite, (-)Pre: Negatif prediktivite, Accu: Accuracy rate (doğruluk oranı), % zaman pH<4: pH 4'ün altındaki zamanın yüzdesi, pH<4 AA: pH 4'ün altında kalan alan, 5 dk>RS: Beş dakikadan uzun süren reflü epizodlarının sayısı; En uzun RS: En uzun süren reflü epizodunun süresi; SSİ: Reflü epizodu sayı-süre indeksi (metne bakınız); OKS: Ortalama klrens süresi (metne bakınız).

İmaktan son derece uzak olduğu görülürken, SSİ ve bileşik skor sistemi ile sensitivite %92'ye çıkmış ve >96 spesifisite korunmuştur. En yüksek test doğruluk oranı da (accuracy rate), bileşik skor sistemi ve SSİ elde edilmiştir (%93) (Tablo 3).

Ayrıca, pH parametrelerinin en sensitif olanlarının, diğer parametreleri de kapsayıp kapsamadığı araştırılmıştır. Örneğin, vakaların 2'sinde (%5) total reflü sayısı parametresi ve bir vakada (%3) en uzun reflü süresi parametresi pozitif olduğu halde, tek parametre bazında

Tablo 4. GÖR grubunda, bir pH parametresi ile negatif test sonucu saptandığı zaman, diğer parametrelerde pozitiflik saptanma oranları.

NEGATİF TEST SONUCU					
POZİTİF TEST SONUCU	% zaman pH<4	pH<4AA (pHxdk)	Reflü Sayısı	5 dk>RS	En uzun R S. (dk)
% zaman pH<4		1 (%3)*	3 (%8)	4(%11)	5(%14)
pH<4AA(pHxdk)	0 (%0)		2(%5)	4(%11)	5 (%14)
Reflü Sayısı	2 (%5)	2(%5)		6 (%16)	6(%16)
5 dk>RS	0(%0)	1 (%3)	3 (%8)		1 (%3)
En uzun RS. (dk)	1 (%3)	2 (%5)	3 (%8)	1 (%3)	

* Vaka sayısı (%)

en sensitif olan % zaman pH<4 parametresinin, bu vakalarda negatif olduğu gözlenmiştir. Ayrıntılı bulgular Tablo 4'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

YİRMİDÖRT SAAT İNTRAÖZOFAJİAL pH-METRENİN TANI DEĞERİ: Kullandığımız beş temel pH parametresinden, pH 4'ün altındaki % zaman kriteri, en hassas (%89) parametre olarak dikkati çekerken, beş dakikadan uzun reflü sayısı, en özgül (%100) ve pozitif prediktivitesi en yüksek (%100) parametre olarak gözlenmiştir. pH 4'ün altındaki alan ve total reflü sayısı parametreleri de oldukça hassas (%86) ve özgül (%96) bulunmuştur. Bileşik skor sistemi ile 24 saat intraözofajial pH monitorizasyonu, %92 sensitivite ve %93 test doğruluk oranına ulaşmaktadır. Sürekli intraözofajial pH-monitorizasyonunun, Johnson ve DeMeester'in bileşik skor sistemi ile de parametrelerin tek tek ele alınmasına göre test yeteneği daha artmış olarak, %84-96 sensitivite, %90-100 spesifisite gösterdiği saptanmıştır (8-10,14,21). Bulgularımız da ortaya koymaktadır ki, bileşik skor sistemi, parametrelerin tek tek ele alınmasına göre, test hassasiyetini en az 3 puan arttırmıştır. Bir testin hassaslık ve özgüllüğünü belirlerken, yöntemsel seçimlerin de rolü vardır, örneğin, kontrol ve hasta popülasyonunun seçimi ve normalin üst sınırının saptanma biçimi etkilidir. Sadece semptomlar GÖR tanı kriteri olarak kullanılırsa, özofagusun motor hastalıkları, koroner kalp hastalığı, peptik ülser, safra kesesi hastalıkları olanlar da bu gruba girerek, testin hassasiyetini düşürürler. Endoskopi, GÖR sonucu gelişen özofajiti ortaya koymakta en iyi yöntem olmasına karşın, tipik reflü semptomları olan hastaların hemen hemen yarısında makroskopik özofajit yoktur (9,22,23). Böylece, sadece eroziv özofajitli hastaların GÖR grubuna dahil edilmesi hassasiyeti hatalı olarak artırır. Bu durum, literatürdeki değişik duyarlılık ve özgüllük oranlarını açıklamaktadır.

Yirmidört saat intraözofajial pH-metre parametrelerinin birkaçından türetilmiş göstergeler de önerilmiştir. Örneğin, bazı yazarlar bir skora tasarımı olarak, kayıt süresindeki reflü sayısının, reflü süresi ile çarpımının verdiği değeri kullanmışlardır (4,11,13,24).

Stanciu ve ark (4), akşam 6.00-sabah 10.00 arası ortaya çıkan total reflü sayısını, ortalama reflü süresi (dk) ile çarparak, elde ettikleri ürün veya skorun, çalışma popülasyonlarında %90 sensitivite sağladığını bildirmişlerdir. Bununla beraber bir başka çalışmada, daha uzun bir dönemde (24 saat), saat başına düşen ortalama reflü epizodu sayısının, saat başına düşen ortalama kümülatif reflü süresi ile çarpımı ile elde edilen skor (reflü epizodu sıklığı-süre indeksi-SSİ), sadece %76 sensitivite göstermiştir (13). Eroziv özofajitli GÖR hastalarının alındığı bir çalışmada ise, %zaman pH<4, SSİ ile birlikte aynı düzeyde en iyi iki parametre olarak bulunmuştur (11). Bulgularımıza göre de SSİ, bileşik skora eşdeğer bir tanı yeteneği ortaya koymuş, halbuki OKS, çok düşük bir duyarlılık göstermiştir.

KAYDEDİLEN pH-METRE PARAMETRELERİNİN SEÇİMİ: Johnson ve DeMeester (14), semptomatik hastalarda erek (ayakta veya oturur) dönemde reflünün daha sık ve klirensinin hızlı; supin (yatar) pozisyonda ise, daha az sıklıkta, fakat klirensinin daha yavaş olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular ışığında, -ve kontrollerde nadiren gözlemlendiği için-, 5 dakikadan uzun süren reflü epizodu sayısı ve en uzun reflü süresini klirensle ilgili iki parametre olarak almışlar; total, erek ve supin dönemlerde ayrı ayrı olarak asitle karşılaşma süresini (%zaman pH<4) ve total reflü epizodu sayısını da içeren altı pH-reflü parametresi önermişlerdir. Bu paket, birçok araştırmacı tarafından yaygın olarak kullanılmış, vakaların yemek, yatma, uyuma ve ayakta kalma vs. dönemleri de kaydedilerek, bu dönemlerdeki reflü olaylarının özellikleri araştırılmıştır (8-10, 16). Biz, pH-metri monitorizasyon kaydını, her vaka tarafından kolayca uyum sağlanamadığı için, aktivite durumlarına, ayakta veya yatar pozisyonda olmalarına göre düzenlemedik. Gerçekte, bir çok çalışmada, GÖR tanısında en iyi sensitivite-spesifisiteyi sağlayan parametrenin özofagusun asitle total karşılaşma süresi (total %zaman pH<4) olduğu gösterilmiştir (9,11,14-17). Bu parametre yanında, supin pozisyondaki % zaman pH<4 gibi pozisyona bağlı parametreler de total %pH<4'e yakın veya eşit sonuçlar vermişlerse de, ilk elde GÖR tanısının konmasında gerekli olmadıkları kanısındayız. Diğer yandan, bizim pakete eklediğimiz ve test doğruluk ora-

nını %90 bulduğumuz, fakat başka serilerin çoğunda kullanılmayan pH 4'ün altındaki alan parametresi, kanımızca, intraözofajial pH'nın derinliğini de yansıttığı için gözardı edilmemesi gereken bir parametredir.

BİR BİLEŞİK SKOR SİSTEMİ KULLANMAK GEREKLİ MİDİR? Yirmidört saat intraözofajial pH monitorizasyon parametrelerini kombine eden bir bileşik skor sistemine bazı açılardan gerek var gibi görünmektedir. Farklı pH parametreleri, değişik hassaslık özgülük ve doğruluk oranlarına sahiptir (Tablo 3). Her parametresi açıkça patolojik olan vakalarda sorun olmasa bile, sınırdaki vakaların tanısında bileşik skor, karar vermeyi bir kritere bağlamaktadır. En sensitif parametrelere göre, patolojik GÖR kapsamında olmayan bazı vakalar, daha az sensitif olan parametrelerde patolojik GÖR sınırlarına girebilmektedir (Tablo 4). Öte yandan, GÖR un derecesini kolektif olarak tanımlayan bir bileşik skor, tedavinin başarısını izlemekte ve ilaç araştırmalarında gereksinim duyulan objektif bir kriterdir.

JOHNSON VE DEMEESTER'İN BİLEŞİK SKOR SİSTEMİ VE ÖNERDİĞİMİZ YÖNTEM: Yirmidört saat intraözofajial pH-metre parametrelerini ilk kez Johnson ve DeMeester (14) kombine ederek değerlendirmiştir. Bu yazarlar, 24 saat intraözofajial pH monitorizasyonu bileşik skor sistemini oluştururken, asemptomatik kontrol grubunda her parametre için elde edilen SD'u, o parametrenin skorlama ünitesi olarak almışlardır onların verilerine göre, bizim verilerimizde olduğu gibi. normal kişilerde, örneğin, 24 saatlik total reflü epizodu sayısı, geniş bir değerler spektrumu gösteriyordu. Yani, vakalar arası büyük değişkenlik vardı ve SD büyüyordu. Tersine, sözkonusu yazarların yine orijinal verilerine göre, normal kişilerde supin dönemde reflü süresi ve bireyler arası değişkenlik azdı (SD daha dar). Yazarlar, normal popülasyon verilerinden elde edilen SD'u skorlama ünitesi olarak kullanmak suretiyle, semptomatik hastalardaki her bir parametrenin, fizyolojik reflüden ayrılış ağırlığını belirlemeyi amaçlamışlardır. Önce hastadan elde edilen değeri, o parametre için kontrol SD'nuna bölerek bir puan saptamışlar ve bu puanı skor olarak kullanmak için, ikinci aşamada, her bir parametrenin sıfır noktasının oluşturulması gerektiğini düşünmüşlerdir. Bunu ise, her parametrenin normal popülasyon ortalama değerinin 2 SD altına teorik bir sıfır çizgisi oturtarak yapmışlardır. Johnson ve DeMeester, yeni bir sıfır çizgisini, elde edilen skor puan. ilgili parametrenin gerçek sıfır değerinin hafif altında veya üstünde kalacağı için gerekli görmüşlerdir. Yazarlar, son adımda, altı parametrenin skor puanların toplanması ile vakaların bileşik skorunu elde etmişler ve "patolojik bileşik skor"u belirlemek için de, orijinal serilerindeki 15 normal kontrolün bileşik skor ortalamasının 2 SD üstünü eşik değer olarak almışlardır.

Çalışmamızda kullanmak için başlangıçta. DeMeester'in önerdiği skor sistemini, kendi popülasyon verilerimize göre kurmak istedik. Fakat, teorik sıfır nok-

tasının belirlenmesinde kullanılan 2 SD'inin seçilmesinin nedeninin açık olmaması ve sistemin açıklaması ile verilen örneklerdeki sonuçlara (15,25) ulaşmamamız bizi yeni bir arayışa yöneltti. Bunu başarmak için önce, ortalaması ve SD'ları farklı pH parametrelerini $(x-p)/0$ formülü ile ortalaması sıfır (veya k), SD'u 1 olan normal standard dağılıma getirdik (20). Böylece, bir pH parametre değeri, (a) reel mutlak değer büyük olduğu ölçüde büyük, (b) kontrol grubu ortalama değeri büyük olduğu ölçüde küçük, (c) kontrol grubu standard deviasyonu büyük olduğu ölçüde küçük (veya tersi) skor puanına sahip olmuştur. Bu şekilde, elde edilen skor değerleri, hastadan elde edilen değer "normal"e yakınlık ve "normal" den ayrılış "bilgisi" ni içinde bulundururken, bir yandan da skorlanmış farklı parametre değerleri toplanabilirlik kazanmışlardır. pH parametrelerimiz normal dağılım göstermekteydi. Bununla beraber, normal dağılıma uymayan serilerde bile, bu işlemi objektif bir standardizasyon aracı olarak kullanmak mümkündür.

Burada 5 temel pH parametresini temel alan bir bileşik skor sistemi türettik. Ancak, her çalışmacının, bu parametrelere bağlı kalmaksızın aynı ilkelerle, daha fazla veya daha az sayıdaki parametreden, kendi bileşik skor sistemini kurması mümkündür. Johnson ve DeMeester'ın bileşik skor sisteminin izah edildiği yazıların (15,25) 2. tablosunda supin dönemdeki % zaman pH<4 parametresinde birkaç değer için atanan puan ve skorlar örnek olarak verilmiştir. Ne ilginçtir ki, onların aynı parametre için söz konusu referansın 1. tablosunda sundukları kontrol grubu ortalama ve SD verilerini önerdiğimiz formülde kullandığımızda (k sabiti olarak 1 ekleyerek), söz konusu yazının 2. tablosunda verilen skorları bulduk, fakat bu uyumu izah edemedik.

FARKLI POPÜLASYONLARDA ELDE EDİLEN

BULGULAR: Doğal olarak, 24 saat intraözofajial pH monitorizasyonu sonuçları fizik aktivite düzeni, diyet, yemek zamanları, sigaraya, alkole izin verilip verilmemesi gibi durumlardan, reflü paterni değişeceği için etkilenecektir. Bu nedenle, her ne kadar bazı merkezlerin (18,21,26) pH parametre normal değerleri karşılaştırıldığında bir benzerlik dikkati çekmiş ise de. her merkezin kendi yöntemlerine göre elde ettiği kontrol grubu değerlerini kullanması ideal olmalıdır. Örneğin bizim normal popülasyonumuzda, özellikle reflü sayısı, diğer bazı merkezlerinkinden ortalama birbuçuk kat daha yüksek, en uzun reflü süresi daha düşüktür (9.14.27). Öte yandan, hastanede yatan hastalarla, poliklinik hastalarını da ayrı tutmayı gerekli kılan nedenler vardır. Hastalar hospitalize edildiğinde, aktivitesi yatak odası ile dinlenme veya televizyon odası arasında sınırlıdır, daha fazla yatma eğilimindedirler. Hastane yemekleri, genellikle daha az lipid içerikli ve miktarca daha azdır. Yemek miktarı ve yağ içeriğinin azalması, gastrik distansiyonun azalması nedeni ile asit reflüye yol açabilir.

Sonuç olarak, (a) 24-saat intraözofajial pH monitorizasyonu, GÖR sendromu tanısında oldukça duyarlı ve özgül bir testtir ve bileşik skor sistemi, pH monito-

rizasyonunun farklı parametrelerini kolektif olarak değerlendirilen bir kriter sunarken yöntemin test yeteneğini de arttırmaktadır, (b) Skor puanların (x-u)/o eşitliği ile saptanması, bileşik skor sisteminin üretilmesini kolaylaştırmaktadır, (c) Patolojik GÖR'ün tanısında, benzer yöntemlerin kullanıldığı kontrol grubu verilerinin esas alınması gereklidir.

Teşekkür: Yardımlarından ötürü E.Ü. Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Bilimleri Bölüm Başkanı Sn. Prof. Dr. Şaban Eren'e, aynı bölümden Sn. Doç. Dr. Serdar Korukoğlu ve Sn. Timur Köse'ye teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Ott DJ, GeKand DW, Wu WC. Reflux esophagitis: Radiographic and endoscopic correlation. *Radiology* 1979;130:583-8.
- Cowan RJ. Gastroesophageal scintigraphy. In: Castell DO, Wu WC, Ott DJ (Eds). *Gastroesophageal Reflux Disease. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing, 1985:185-207.
- Miller FA, Doberneck RC. Diagnosis of the acid-peptic diathesis by continuous pH analysis. *Surg Clin North Am* 1967; 47:1325-34.
- Stanciu S, Hoare RC, Bennett JR. Correlation between manometric and pH tests for gastroesophageal reflux. *Gut* 1977;18:536-40.
- DeMeester TR, Johnson LF. The evaluation of objective measurements of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management. *Surg Clin N Am* 1976;56:39-53.
- DeMeester TR, Ching-I Wang, Johnson LF, Skinner DB. Comparison of clinical test for detection of gastroesophageal reflux. *Eur Surg Res* 1979; 11 (suppl 2): 13.
- Fink SM, McCallum RW. The role of prolonged esophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *JAMA* 1984; 252:1160-4.
- DeMeester TR, Wang C-I, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsich P, Bermudez G, et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:656-70.
- Pujol A, Grande L, Ros E, Pera C. Utility of inpatient 24-hour intraesophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1988;33:1134-40.
- Johnson LF, DeMeester TR. Evaluation of elevation of the head of the bed, bethanecol, and antacid foam tablets on gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1981; 26:673-80.
- Johnson F, Joelsson B, Isberg P-E. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1987; 28:1145-50.
- Wallin L, Madsen T. Twelve-hour simultaneous registration of acid reflux and peristaltic activity in the esophagus: A study in normal subjects. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:561-6
- Vitale GC, Cheadle WG, Sadek S, Michel ME, Cushieri A. Computerized 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring and esophagogastro duodenoscopy in the reflux patient. *Ann Surg* 1984; 200:724-8.
- Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62:325-32.
- Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intrasophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8 (Suppl 1): 52-8.
- Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, Wu WC, Castell DO, Sinclair JW, Richter JE. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33:1127-33.
- Schindlbeck NE, Heinrich C, KönicA, Dendorfer A, Pace F, Müller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93:85-90.
- Richter JE, DeMeester TR, Wu WC, Sinclair JW, Schan C, Bradley LA. Normal 24-hour esophageal pH values: Influence of age and gender. *Gastroenterology* 1990; 98: A112.
- Minitab Reference Manual. Minitab, Inc., 3081 Enterprise Drive State Collage, PA 16801, USA, 1985:45-7.
- Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Basic and Clinical Btostatistics*. New Jersey: Appleton & Lange, 1990; 78.
- DeMeester TR, Stein HJ. Ambulatory 24 hour esophageal pH monitoring-What is abnormal? In: Richter JE (Ed). *Ambulatory Esophageal pH Monitoring: Practical Approach and Clinical Applications*. New York, Tokyo: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1991:81-92.
- Johnson LF, De Meester TR, Haggit RC. Endoscopic signs for gastroesophageal reflux objectively evaluated. *Gastrointest Endosc* 1976; 22:151 -5.
- Branicki FJ, Evans DF, Jones JA, Ogilvie AL, Atkinson M, Hardcastle JD. A frequency-duration index (FDI) for the evaluation of ambulatory recordings of gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 1984; 71:425-30.
- Johnson LF. Methods of data analysis. In: Richter JE (Ed). *Ambulatory Esophageal pH Monitoring: Practical Approach and Clinical Applications*. New York, Tokyo: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1991:67-79.
- Emde C, Garner A, Blum AL. Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: Current status and recommendations. *Gut* 1987; 28:1177-88.
- Mattox HE, Richter JE. Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 1990; 89:345-56.