

Gastroözofageal reflü hastalığı ve tedavisi

Dr. Levent DEMİRTÜRK, Dr. Yusuf YAZGAN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Gastro Özofageal Reflü (GÖR); mide muhtevasının mideden özofagusa herhangi bir zaman ve kişide, semptom ve harabiyet yapmaksızın geçişidir (1). İlk defa 1935 yılında Asher Winkelstein tarafından ortaya konulmuştur (2). GÖR hastalık olmayıp, fizyolojik bir olaydır. GÖR, özofagus, orofarinks, larinks ve solunum sisteminde hasar yaparak patolojik hale gelirse Gastro özofageal reflü hastalığından (GÖRH) bahsedilir. Gastrointestinal sistemi tutan en sık hastalıklardan biri olup (3), yılda yaklaşık 3 milyon kişi GÖRH nedeni ile tedavi edilmektedir (4).

ÖZOFAGUS SAVUNMASI

a. Anti Reflü Bariyer; alt özofagus sfinkteri (AÖS), özofagusun karn içindeki bölümü, diafragmatik krura, frenoözofageal ligament, mukozal birleşimler ve keskin açılanmadan oluşur (1,5,6). AÖS ve diafram, kardio özofageal bileşkede (KÖB) oluşun 10-30mmHg'lık yüksek basıncın oluşumundan sorumludur. Bu yüksek basınç bölgesi mide (5mmHg[↑]) ve özofagus (5mmHg[↓]) gibi komşu iki basınç bölgesini ayırarak reflüyü önler (1,6).

Uzun yıllar GÖR'nün sürekli düşük AÖS basıncına bağlı olduğu ifade edilmiştir. Gerek reflülü gerekse normal şahıslarda özofagus motilite ölçümleri AÖS tonusundaki devamlı bozukluktan daha ziyade, reflülerin çoğunlukla yutmaya bağlı olmayan geçici AÖS relaksasyonu esnasında meydana

geldiği gösterilmiştir. Geçici AÖS relaksasyonunun (GAÖSR) tanımlanması hastaların çoğunda normal istirahat AÖS basıncına sahip olmasına açıklık getirmiştir. Reflü hastalığında AÖS disfonksiyonunda vurgulanan görüş, AÖS'deki gerginlikten (basınç) daha ziyade, AÖS'in kontrolüne doğru yön değiştirmiştir. Bu değişiklik reflü'nün mekanizmasının anlaşılması ve tedavi stratejileri için önemlidir. Buna göre bazal AÖS basıncını arttıran bir ilacın GAÖSR ilişkili reflünün tedavisinde büyük fayda sağlayacağı ümit edilmemelidir. Bazı çalışmalarda reflü hastalığı olanlarda, reflü ataklarının %63-74'ünden GAÖSR'in sorumlu olduğu gösterilmiştir (7-9). AÖS relaksasyonu 6-8 sn iken, GAÖSR hemen daima 10 saniyeden daha uzun sürelidir. GAÖSR'in tetiğini çeken başlıca uyanlar; mide gerilmesi, farengeal entubasyondur. GAÖSR dik pozisyonda, stabil uyku döneminde (derin uyku döneminde artar), genel anestezide, soğuk stresinde azalır. GAÖSR sayısı normal şahıslarda 2-6/saat iken, reflülü hastalarda, 3-8/saat'dir. Normal şahıslarda asit reflüsünün %40-50'si, GÖRH'li hastalarda %60-70'i GAÖSR ile birliktedir (7).

Daha önceleri hiatus hernisi ile eş anlamlı olarak kullanılan GÖRH ile hiatus hernisi arasındaki ilişki açık değildir. Hiatus hernili hastaların bir kısmında GÖRH gözlenmemektedir. Bu farklılık birlikte AÖS etkinliğinin azalıp azalmaması ile açıklanabilir (1,10).

b. Asit Klirensi; Amaç reflü olan mide muhtevası ile epitel arasındaki temas süresini kısaltmaktır. Klirensde etkili faktörler; yer çekimi, özofagusun peristaltizmi, tükürük ve özofagus sekresyonlarıdır (1). Yaklaşık 7ml tükürük 0. 1N HCL nötralize edebilir. Asit nötralizasyon kapasitesi tükürüğün yapısında mevcut olan bikarbonata bağlıdır. Tükürük salgılama hızı yaklaşık 0. 5ml/dk dir (11). Özofagus peristaltizmi derin uyku, göz hareketlerinin hızlı olduğu dönemde (REM) görülmez. Özofagus tarafından yapılan bikarbonat sekresyonu lümendeki asit tarafından sekrete ettirilebilir. Bikarbonat miktarı pH 2'de dahi asiti 5 dakikada nötralize etmeye yeterlidir. Özofagus harabiyetinde özofagusun asidifikasyon süresi, reflü sıklığından daha iyi korelasyon gösterir. Bu durum reflü özofajit'in patogeneğinde lümendeki klirens anormalliklerinin önemli olduğunu düşündürmektedir. GÖRH'de asit klirensini 1'-5' geciktiren peristaltik anormallikler belirlenmiştir (1,11).

Reflü sonucu oluşan özofagus distansiyonu sekonder peristaltizmde uyanıcı olarak rol oynayabilir. Bu durum özofagus klirensinde önemli bir komponent olarak görülür. Her ne kadar primer ve sekonder peristaltizm özofagus volumünü azaltsa da primer peristaltizm özofagusun tam boşalımı için gereklidir. Özofajit ile peristaltik disfonksiyon arasında korelasyon olduğunu gösteren motilite çalışmalarını mevcuttur (12). Ancak motor disfonksiyonun neden veya sonuç olup olmadığı açık değildir. Hastalarda tükürük ve bikarbonat sekresyonu bazal seviyelerinin normal olduğu gösterilse de, kontrol grubuna göre asite bağlı tükürük ve bikarbonat sekresyonu daha azdır (2). Yaşlanmanın ve sigara içilmesinin (antikolinergik etkiye bağlı), asite bağlı tükürük ve bikarbonat sekresyonunu azaltabildiği belirtilmektedir (2,13).

İnsanlarda sağlıklı özofagus pH 1. 2' de harabiyet oluşmadan 30' tolerans gösterebilir. Bu durumda asit klirensindeki gecikmenin tahrip etkisinin nasıl olduğu açık değildir. Pepsinin varlığı dahi harabiyeti açıklamaz. Her ne kadar pepsin, harabiyet oranını artırır da zamanın çoğunda pH 3 ve üzerinde olup, bu pH da pepsinin etkisi az veya yoktur (1). Kedi ve köpek özofagusunda tek başına asit veya asit+pepsinin mukozal hasar oluşturduğu gösterilmiştir (14). Bunun yanında hayvan ve insan çalışmalarında duodenogastroözofageal reflünün sadece asit ve pepsini ihtiva etmediği birlikte bulunan safra ve pankreatik salgıların belirgin rol oynayabileceği belirtilmektedir (4).

c. Doku Direnci; Zararlı maddelere karşı harabiyeti en aza indirmede rol oynayan dinamik mukozal yapılar ve fonksiyonların grubudur. Bu yapısal fonksiyonlar; preepitelyal (dokunun luminal yeri), epitelyal (hücre tabakası), postepitelyal yapılarıdır (1, 15).

Preepitelyal defans; ne iyi belirlenmiş mukus tabakası, ne de bikarbonat sekrete edecek hücre kapasitesi vardır. Lümen-yüzey pH gradienti sadece 1/10'dur (15,16)

Epitelyal defans; yapısal komponenti, hücre içine ve arasına H⁺ geçişini sınırlar. Fonksiyonel komponent, H⁺'nin tamponlanmasıdır. Asidite tamponlama kapasitesini aşarsa H⁺ iki transmembran protein etkisi ile (Na-H değiştirici, Cl/HCO₃ değiştirici) kalınır. Hücre içi pH çok yükseldiğinde sitoplazmadan HCO₃ salınır (1).

Postepitelyal defans; kan akımı ile HCO₃, O₂, metabolik besinler temin edilirken, CO₂, H⁺, metabolik ürünler, hücre artıkları ve diğer zararlı maddelerin uzaklaştırılması sağlar. Buna bağlı olarak dokunun aşırı gerginlik, yüksek ısı, alkol gibi zararlı etkenlerle uzun süreli temasını önler. Ayrıca Özofagus bezleri HCO₃ oluşturmadığı için muhtemelen yüzey bikarbonat sekresyonu da bu yolla sağlanır (17,18). Erozif reflü özofajitin birlikte olduğu GÖRH'li hastalarda, mukozal hasarın oluşumu veya ilerlemede özofagus'un koruyucu komponentinde yetersizlik mevcuttur. Ancak bu yetersizliğin GÖRH'li tüm hastalarda bulunan bir bulgu olup olmadığı veya sadece özofajitli hastalardaki karakteristik bir özellik olup, olmadığı hususunda bilgiler azdır. Merek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, endoskopi negatif GÖRH'li hastalarda, asemptomatik kontrollere göre daha yüksek glukokonjugat (özellikle müsin) ve proteinden zengin özofagus sekresyonu olduğunu, preepitelyal bariyerin güçlendirilmesi ile erozif özofajit gelişiminin önlenemediği belirtilmiş, ayrıca bikarbonatsız tamponlar ve TGFα düşüklüğünün de GÖRH semptomlarını ve histolojik değişlikleri iletebileceği ileri sürülmüştür (15).

Özofagusda onarım, hücre replikasyonu ve tamiri ile gün ve haftalar arasındadır. Bu onarım, bazal hücre hiperplazisi ile belirgin olup, reflü özofajitin işaretidir. Hızlı hücre "turnover"ı epidermal "growth" faktör için reseptör dansitesinde artışla gösterilebilir. Reflü özofajit genelde motor hastalık olsa da bir kısmında doku rezistansındaki defekt ile açıklanabilir. Doku rezistansındaki defekte,

sigara, alkol, sıcak veya hipertonic solusyonlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) rol oynayabilir. Çevresel faktörlere epitelyumun karşı koymasında yaşlanma rol oynayabilir (1).

Mide boşalımında gecikme, mide distansiyonuna, bu da alt özofagus sfinkterinin geçici relaksasyonuna neden olarak GÖR'nün artışına katkıda bulunabilir. Reflü özofajitli hastalarda mide boşalımı ile ilgili yapılan çalışmalarda; mide boşalımında gecikme tesbit edilenler yanında (19,20,21), farklılık bulunmadığını belirten çalışmalar mevcuttur (22,23). Stacher ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, total mide boşalım gecikmesinden daha ziyade, proksimal mide boşalımında gecikmenin reflü özofajite katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (24). Mide boşalımında gecikme ile reflü özofajit arasındaki ilişki, Helikobakter pilori (Hp) eradikasyonu sonucu mide boşalımındaki artış ile ilgili çalışmalar karşılaştırıldığında çelişki varmış gibi görülebilmektedir (25,26). Helikobakter pilori eradikasyonu vakalarında reflü semptomlarının arttığı ile ilgili görüşler göz önüne alındığında, ya Hp ile mide boşalımı arasında, ya da mide boşalımı ile reflü arasındaki çalışmaların ileri evluasyonları uygun olacaktır.

Klinik Bulgular

"Heartburn" (Retrosternal yanma), GÖRH'in en önemli semptomudur. En iyi yukarı doğru yayılan, yemek yemekle, eğilmekle, yatmakla artan retrosternal bölgedeki yanıcı ağrı olarak tanımlanır (2,27). Mide muhtevasının yemekten sonra asiditesinde belirgin düşme nedeni ile yemekten sonraki yanma şikayeti sürpriz gelebilir. Zira özofagusda 2.5 üzerindeki pH nadiren semptom oluşturur ve asite bağlı sekresyonun tetiğini çekmede yetersizdir. Jonathan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, bu hususa açıklık getirici niteliktedir. Bu araştırmacılar yemekten sonra tamponlanmamış mide salgısının gastroözofageal, skuamokolumnar bileşkede bulunduğunu saptamışlar ve muhtemelen hastalığın bu bölgede oluşmasına katkı sağladığını belirtmişlerdir (28).

Postural regurjitasyon; ağız içine mide muhtevasının pasif olarak kaçışıdır. Mide asitinin etkisi ile oluşan ekşimsi tadı ile özofagusdan regurjite olan (akalazyza, mekanik obstruksiyon) içerikten ayırt edilebilir. Yemekle birlikte oluşan huzursuzluk, acı, yatınca uzanınca duyulan acıya göre daha masum bir tabloyu gösterip, yatınca, uzanınca duyulan acı daha ciddi özofajitin bulgusu olabilir (2).

Ağızda tuzlu suyun birikmesi; özofagus içine asit kaçması ile vagal refleks sonucu oluşan tükrük bezi sekresyonudur.

Disfaji; komplike reflü hastalığı bulgusu olup, sıklıkla darlık veya kanser göstergesidir.

Odinofaji; akut mukozal yıkım sonucudur. GÖRH'da nadirdir. Dinofaji varlığında, özofajit'in alternatif nedenleri, enfeksiyon (kandida, herpes, CMV), ilaçlar (Tetrasiklin, KCL, kinin, C vit, alendronat) veya radyasyondan şüphelenilmelidir (1).

Son zamanlarda GÖRH'in klasik semptomları "heartburn" ve regurjitasyon olmadan, özofagus dışı semptomlarının gözleendiği birçok kişi tanımlanmıştır. Bir çalışmada baş ve boyun semptomlu hastalarda "Heartburn" insidansı %20-43 olarak rapor edilmiş, sadece %18'inde özofajit saptanmıştır (5).

GÖRH'de pulmoner semptomlar ve hastalıklar; astım, öksürük, pulmoner fibrozisdir (29).

Otolaringolojik semptom ve bulgular; ses kısıklığı, öksürük, larenjit, subglottik stenoz ve larinks kanseri olup (29), larengofarengeal reflülü hastalarda en sık gözlenen semptom boğazda düğümlenme, yumru (globus) hissidir. Tıkanma hissi, servikal ağrı, sürekli boğaz temizleme hissi, halithozis, farinksde gerilme, boğaz ağrısı da larengoözofajiyal reflü semptomları içine dahil edilebilmektedir (5).

Diğer özofagus dışı semptom ve bulgular; kalp dışı göğüs ağrıları, diş erozyonları, sinüzit, faranjit, sleep apne ile birlikte görülebilir (29).

Kronik öksürük nedeni ile değerlendirilen hastaların %10'unda problemin nedeni reflüdür (30). Öksürük, trakea, bronş veya larinks reseptörlerinin aspirasyon ile doğrudan uyanılması veya reflü olan materyalle özofagusda asite hassas duyuşal sinirlerin temasından sonra özofagobronşiyal refleks yol aracılığı ile oluşur. Bu son mekanizma astıma bağlı öksürük yanında GÖRH'e bağlı öksürük vakalarının çoğundan sorumludur (29,30). L. Benini ve arkadaşları, reflü özofajitli hastalarda öksürük eşiğinin öksürüğün yokluğunda dahi azaldığını, bu durumun asiditenin şiddeti ile değil, larenksin inflamasyonu ve özofagusun asite teması ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir (30).

GÖRH'e bağlı astım vakalarının patogeneğinde çoğunlukla, özofagus içindeki mekanosensitif afferent liflerin az bir asitle dahi stimülasyonu ile havayolu reaktivitesinin tetiğinin çekilmesidir.

Astım hastalarının %30-90'ında GÖRH ve özofagus içinde patolojik miktarda asit gösterilmiş, ancak neden sonuç ilişkisi tam olarak ispatlanamamıştır. Astımlı hastaların 1/3-1/2' sinde GÖRH ile ilişkili diğer semptomlar yoktu (29,31). Astımlıların %80' ine yakın kısmında alt özofagus sfinkter anormalliliği görülmektedir. GÖRH'in tetiğini çektiği astım ile ilgili ipuçları

- Erişkinlik çağında görülen astım
- Yemeklerden sonra, yatınca ve egzersizden sonra kötüleşen astım
- Geceleyin kötüleşen astım olarak değerlendirilebilir (31).

B. Avidan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada astımlılarda tüm öksürük ve "wheezing"lerin yaklaşık yarısının özofagus asit reflüsü ile birlikte olduğunu belirtmişlerdir (32). Uygun tedavilere cevap vermeyen astımlılarda, GÖRH'dan şüphelenilebilir. Hastaların bir kısmında asit reflü tedavisi astma semptomlarını kaldırabilir, diğerlerinde astım tedavisine ihtiyacı azaltır. Şüphelenilen hastalarda ampirik tedavi uygulanır. Semptomlar dirençli ise, başarılı tedaviden sonra tekrarlıyorsa tanı testleri uygulanabilir (31).

GÖRH' in otolaringolojik bulguların (vokal kord noduleri, larenjit, laringospazm, ses kısıklığı, disfoni, subglottik stenoz, larenks kanseri, globus) mekanizması muhtemelen aralıklı nokturnal gastroözofageal-farengeal reflüye ve üst hava yollarının reflü materyali ile temasına bağlıdır. Üst özofagus basıncı geceleyin daha düşüktür. Ayrıca diğer koruyucu ve nötralize edici mekanizmalar (öksürük ve tükürük) geceleyin baskılanmış durumdadır. Böylece GÖRH' de kulak, burun ve boğaz bulgularının çoğu büyük oranda gece reflüsünün derecesine bağlıdır. Mide salgısı ile temas eden larenks, farenks veya oral epitelde ödem ve inflamasyon oluşur. Az miktarda dahi mide muhtevasının aralıklı olarak larenks ve farenksle teması semptomların veya hastalığın oluşmasında yeterli olabilir. Bu görüş proksimal reflülü hastaların %15-20'sinde distal özofagusun asitle temasının normal olduğunun tesbiti ile desteklenmektedir. GÖRH'in pulmoner semptomu olan hastalarda olduğu gibi (astım ve öksürük), GÖRH'e bağlı kulak, burun, boğaz hastalık bulguları olan hastaların yarısından daha azında GÖRH'in klasik semptomları (yanma, regurjitasyon) vardır. GÖRH ile larenks kanseri arasında ilişki olduğu bazı araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (29,33).

GÖRH'in KBB semptomlarını değerlendirmede direkt veya indirekt larengoskopi uygulanabilir. Arytenoid, intraaritenoid bölge veya epiglottis'in larengeal yüzeyinde eritem, intraaritenoid alanda kalcium taşı görünümü gerçek vokal kordların ödemi, vokal kordların granülom veya kontakt ülser gibi inflamatuvar lezyonları, hipofarinksde biriken sekresyonlar görülebilir. Ampirik tedaviden fayda görmeyen veya tekrarlayan semptomlu veya komplikasyonlu hastalarda, aşağıda belirtilen tanı testleri uygulanabilir. Ancak altın standart, farenks ve özofagus asit yerleştirilen iki proba 24 saatlik pH monitorizasyonudur. Bu uygulama GÖRH'e bağlı otolaringolojik komplikasyonları anlamamıza yardımcı olmuştur (5). Yorulmaz ve arkadaşları tarafından yapılan 30 vakalıklı çalışmada, KBB kliniğine başvuran hastalar arasında şikayetlerine göre reflü insidansını ses kısıklığında %89, öksürükte %33, globus'da %63, boğaz ağrısında %50 olarak saptamışlardır (34).

Tanı Testleri

1-Baryum Çalışmaları: Spesifik olsa da sensitivitesi düşük olup, İntraözofageal pH testi ile reflü saptanan hastaların %40'ında radyolojik olarak GÖRH saptanmıştır (35). Özofagusun tahrip tipini değerlendirmede endoskopiden daha az sensitif ve spesifiktir. Ülserler, darlıklar, herni, çift kontrastla erozyonlar tesbit edilebilir. Orta özofagus darlıkları veya ülserleri alt özofagus'un kolumnar (Barrett) epitel ile döşeli olduğunu fikrini verebilir (1,35).

2-Standart Asit Testi (Tuttle Testi); Ambulatuvar pH monitorizasyonundan sonra terkedilmiştir (1).

3-Bernstein Testi; Dik pozisyonunda özofagus ortasına yerleştirilen nazogastrik sondadan 15' 100-120 damla/dk serum fizyolojik, daha sonra 6ml/dk hızda 45' 0.1 N HCL infüze edilir. Asit infüzyonu ile septom oluşup, salin ile düzeliyorsa test pozitif kabul edilir (36). Testin reflü hastalığı için sensitivitesi %32-100, spesifitesi %40-100'dür. Atipik göğüs ağrılı hastalarda sensitivitesi %7-27, spesifitesi %83'dür (1). Anjiyografi ile koroner damarların normal görünmesinin koroner kalp hastalığını kesin ortadan kaldırmayacağı da akıldan tutulmalıdır (37)

4-Ampirik asit Baskılanma Tedavisi; günde çift doz PPI kullanımı ile (gerektiğinde semptomları devam edenlerde pH monitorizasyonu ile asitin yeterli düzeyde baskılanıp, baskılanmadığının kontrolü ile) semptomların devamlılığına göre GÖRH tanısı konur (1).

5-Endoskopi ve Biyopsi; Şiddetli GÖRH'nin ve komplikasyonların tanı ve takibinde, tedaviye cevap vermeyen hastaların kontrolünde endikedir (38). Özofajit için akut inflamasyon spesifik olup, sıklıkla kronik inflamasyon ile birlikte (1). GÖRH'nin yaklaşık %60'ında endoskopide lezyon gözlenmezken,%30'unda özofajit,%10'unda Barret özofagus saptanabilir (39).

6-Ambulatuvar Özofagus İçi pH Monitorizasyonu; Günlük aktivitenin devam ettiği fizyolojik ortamlarda yapılır. Hastalara pH'sı 4'ün altında yiyecek içecek almamaları, sigara ve alkolden kaçınmaları belirtilir. İşlemden 5 gün önceden itibaren asit baskılayıcı ilaçları, 48 saatten önceden itibaren AÖS'i etkileyen ilaçları kesilir. pH'nın 4'ün altına düşmesi asit sıvısının mideye reflüsünü gösterir (40). Şiddetli hastalıklı hastalarda %93 sensitiviteye, %93 spesifiteye sahip olduğu erozyon oluşmamış hastalarda (minimal hastalıklı) hastaların %50 ve üzerindeki kişilerde testin normal bulunabileceği belirtilmektedir (1). İşler ve arkadaşları Johnson ve DeeMeester'in bileşik skor sistemini temel alan, yeni bir bileşik skor elde etme yöntemi ile testin sensitivitesini %92, spesivitesini %96 olarak saptamışlardır (41). Tüm bunların ışığında; Halen özofagus içi pH ölçümü GÖRH tanısında çok önemli yere sahiptir. Ancak özellikle hafif şiddetli hastalarda testin negatif bulunabileceği göz önüne alınmalıdır.

7- Radyonüklid ⁹⁹Tc Sintigrafisi; Pahalı bir yöntem olup, klinik kullanım için yeterli sensitiviteye sahip değildir (42).

Ayrıcı Tanı

Kolelithiazis, peptik ülser, gastrit, anjina pektoris ve özofagus'un motor hastalıkları özellikle göz önüne alınmalıdır.

Komplikasyonlar

Darlık; genelde alt özofagusda 1-4 cm uzunluğunda olup, zaman içinde daha uzun bir segmenti tutabilir. Darlık üst ve orta özofagusda da olabilir. Darlığın nedeni endoskopi ile ortaya konulmalıdır (1).

Barret Özofagus (BÖ); distal özofagusun çok katlı yassı epitelinin midenin fundus mukozasına veya kardiya mukozasına veya intestinal mukozaya benzeyen metaplastik değişikliklere uğraması olarak tarif edilebilir (4,43). GÖRH'li hastaların yaklaşık %10'unda adenokarsinomun gelişiminde premalin lezyon olan Barret özofagus gelişir (4). GÖRH'li hastalarda özofagus içine reflü olan

materyal içindeki safra asitlerinin konsantrasyonu özofagusdaki mukoza tahribi ile korelasyon gösterir. Ancak Barret özofaguslu hastalarda mide ve duodenumun birlikte reflüsü normal şahıslardan daha fazladır. Hayvan deneylerinde, duodenoözofageal anastomozun oluşturulması özofajit'e neden olmuştur (44). Duodenum içeriğinin özofagus içine reflüsü ile özofagusda COX2 varlığının arttığı, inflamasyon ile mukozanın kalınlaştığı, hücre proliferasyonuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Selektif COX 2 inhibitörlerinin reflü ilişkili hastalıkları önleme ve tedavide yerinin olup olmadığının gösterilmesinin bu ilişkiyi belirlemede yol gösterici olacağı belirtilmektedir (44,45). Richter, asit ve safra tuzlarının birlikte BÖ gelişimi sinerjistik etkisinin olduğunu belirtmiştir (45). Benjamin Avidan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, peptik ülser nedeni ile uygulanan mide cerrahisinin kısa veya uzun segment BÖ için risk faktörü olmadığını, bu nedenle de asitsiz safra reflüsünün özofagus mukozasını tahrip etmede yetersiz olduğunu belirtmişlerdir (46). M F Dixon ve arkadaşları, reflü materyali içinde safran varlığının özofagus içinde özelleşmiş intestinal metaplazi ve malinenin gelişiminde önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (47). Bugün için yaygın görüş, BÖ'nün karsinogenezinde asit anahtar ve tek faktör olup, asit dışı reflünün (özellikle duodenogastroözofageal reflü) tek başına özofagus tahribine neden olmadığı doğrultusundadır. Böylece BÖ'nde asit baskılayıcı tedavinin etkili ve sürekli uygulanmasının kanseri önleyeceği düşünülür. Bunun yanında, etkin asit baskılanması uygulaması ile özofagusa ulaşan safra asitlerinin etkisini artırarak adenokarsinom insidansının artışına katkıda bulunduğu da iddia edilmektedir (4).

Deneysel ve klinik bulgulara dayanarak BÖ'ün 3 farklı basamakta oluştuğu belirtilmektedir: 1-Başlangıç fazı; Genetik olarak yatkın olanlarda aşikar veya gizli reflü ile distal özofagusda tahrip ve yeni hücre fenotipinin oluşması. 2-Formasyon fazı; yeni hücre genotipinin belirlediği değişik uzunluk ve alanın oluşumu. 3-Progresyon fazı; metaplastik epitel sessiz kalır veya displaziye, sonuçta invazif adenokarsinoma ilerler (4). Lagergren J. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GÖRH ile Özofageal kanser arasında kuvvetli ilişki olduğu (48) belirtilirken, GÖRH ile mide kardiyanın adenokarsinomu arasında ise zayıf ilişki olduğu belirtilmiştir (49).

Barrett mukozasının teşhisi için kesin histolojik kriter

yoktur. Son zamanlarda cytotkeratin (CK)7 ve 20'nin uzun veya kısa segment Barrett mukozası ile gastrik intestinal metaplazi arasındaki ayırmda faydalı olduğu belirtilmiştir (50). A Couvelard ve arkadaşları, GÖRH hastalarından makroskopi olarak sağlam görünen gastroösofageal bileşkedeki alınan biyopsilerde CK 7/20 araştırılmasının, GÖR'ye bağlı intestinal metaplazi ile, Hp gastritine bağlı intestinal metaplazinin ayırt edilebileceği buna bağlı olarak hastaların daha sonra BÖ ve belki de adenokarsinom gelişmi yönünden takip programına alınabileceğini ortaya koymuşlardır (51).

BÖ'lu hastaların takibi yönünde, Eckardt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, BÖ'lu hastalarda yaşam süresinin, benin özofagus hastalıklarından veya genel popülasyondan farklı olmadığını belirtmişler, BÖ'nda kanser riskinin literatürde abartılı olduğunu ileri sürmüşlerdir (52). Henry J. Blinder, BÖ'da takibin tutarlı olduğunu (53), Y. Romero (54), Richter (45), BÖ'da displazi ve kanserin erken tanımlanması için endoskopik takibin faydalı olacağını belirtmişlerdir.

Kanama ve Perforasyon; derin ülser varlığında nadiren gelişen komplikasyonlardır.

TEDAVİ

α-Tıbbi tedavi iki grupta ele alınır.

Yaşam Düzeninde Değişiklikler; yatak başının 10 cm yukarı kaldırılması, sigara ve alkolün kesilmesi, az yenilmesi, yağlı gıdalardan kaçınılması uygun olur. Kafeinli, kafeinsiz kahve, çay, kolalı içecekler, domates, portakal suyu, diğer turunçgil ürünleri, sarımsak, soğan alınmamalıdır. Reflüyü arttırıcı ilaçlardan sakınılmalıdır. Yemek yedikten üç saat içinde uzanılmamalıdır (1, 5).

İlaç Tedavisi

Tekrarlayan yanması olan hastalar, disfaji, odinofaji, kilo kaybı, GIS kanama bulguları gibi alarm semptomların varlığında erken endoskopi yapılmalıdır. Tekrarlayıcı yanması veya larengeofarengeal reflüden şüphelenilen hastalar yaşam tarzındaki değişikliklerle birlikte ampirik olarak tedavi edilebilir (5).

Antiasitler; Aşın antiasit kullandığı belirlenen hastaların büyük bir kısmında gerçekte reflü hastalığı mevcuttur. Antiasitler GÖRH'nin semptomlarının azaltılmasında köşe taşı oluşturmakla birlikte, özofajit tedavisinde etkin değildir. GÖRH'da en etkin antiasit formülasyonu ve dozu

bilinmemektedir. 1 antiasit tablet (asit nötralizasyon kapasitesi 30mmol) verildiğinde 35. ,12. ,2. dakikalarda mide içi pH sırası ile 2,3 ve 4'ün üzerinde gözlenmektedir (55). Günde 4 antiasit tablet ile tedavi mide içi asiti 2X400mg/gün cime-tidinden daha az düşürdüğu tesbit edilmiştir (56). Doz arttırmak yan etkileri de birlikte getirebilir. Tedaviye tad, kötü koku, ishal, kabızlık nedeni ile uyumsuzluk olabilir. Böbrek yetmezlikli hastalarda magnezyum, alüminyum toksisitesi kullanımını sınırlar. Tuz kısıtlanması gereken durumlarda düşük sodyumlu antiasitler önerilir. Şiddetli semptomu olmayan hastalarda semptomatik amaçlı olarak antiasitler göz önüne alınabilir (55).

Antiasit-Alginat Kombinasyonu; antiasitler gibi semptom iyileşmesi veya daha şiddetli hastalarda takviye olarak kullanılabilir. Antiasitteki uyanlar bu ilaç için de geçerlidir (1,55).

Prokinetikler; tüm prokinetikler yanmanın kontrolünde orta derecede etkilidir. Asit baskılayıcı ajanlarla kullanılmadığı sürece erozyonların iyileşmesinde faydası azdır. GAÖSR üzerine etkisi yoktur. Asit baskılayıcı ajanlarla birlikte kullanıldığında asit reflüsüne karşı etkinin güçlendiği gösterilmiştir (57). Akut ve idame tedavide FDA onayı yoktur (1).

Sukralfat; modern antireflü tedavisinde yeri yoktur (58).

H2 Reseptör Blokörleri; Özellikle şiddetli özofajitli hastalarda faydasının beklenenden daha az olduğu, idame tedavisinde standart doz H2 reseptör blokörlerinin (örneğin ranitidin 2X150mg) relapsı önlemediği belirtilmektedir. Bu ilaçların etkisini sınırlayan birtakım nedenler; tolerans (zaman içinde etkisinin azalması) ve toklukta mide asit baskılanmasının yeterli olmamasıdır. Doz artışı etkisini arttırmakla birlikte bu durum hasta uyumunu azaltır ve tedavi maliyetini yükseltir. Prokinetiklerle birlikte verilmesi, PPI ile tedaviden daha az etkili, daha pahalıdır. Ancak emniyetli profili nedeni ile, hafif özofajitli hastalarda ihtiyaç duyulduğunda alınabilmesi ve bu hastalarda etkili olabilmesi yönleri ile de göz önüne alınması gereken ilaçlardır (58).

Proton Pompa inhibitörleri, remisyonun idamesinde olduğu gibi özofajit'in hızlı ve etkin iyileşmesinde de histamin H2 reseptör antagonistlerinden (H2RA) daha etkin olsa da daha pahalıdır. Bunun yanında alternatif tedavilerin başansı hastalığın şiddetine bağlıdır. Böylece anahtar tedavi fikrinde amaç, en etkin tedavinin

belirlenmesinden ziyade daha az pahalı etkin tedavinin uygulanması olmalıdır (59).

Aktif hastalığın kontrolünde; basamak çıkma ve basamak inme tedavileri kullanılır. Basamak çıkmada; peptik ülser hastalığındaki standart dozda 1-4 hafta H2RA kullanımı, başansızsa antireflü dozda, bu da başansızsa PPI'nün standart dozuna geçilmesidir. Başarılı tedavi kriteri, semptomların kontrolüdür. Etkili dozda tedavi 8-12 hafta devam eder. Standart dozda PPI ile semptomlar kontrol edilemezse tanıyı teyit, komplikasyonları belirlemek için mide asidinin teyidi, Hp tesbiti için endoskopi yapılmalıdır. Endoskopi GÖRH ile uyumlu ve mide asiditesi tesbit edilirse (pH <4) PPI tedavisi günde iki kez verilmelidir. Çift doz da yetersizse 24 saatlik pH monitorizasyonu yapılmalıdır. Asit kontrolünün yeterli olduğu belirlenirse semptomların GÖRH ile ilişkisiz olduğu söylenebilir. Basamak inme tedavisinde, benzer prosedürün tersi olarak, standart doz PPI ile başlanır, başarılı ise H2RA'ye geçilir. PPI tedavisi başansızsa çift doz PPI tedavisine geçilir. Bu da başansızsa üstteki endoskopi, gerekirse pH monitorizasyon prosedürlerine geçilir (1). John M. Inadom ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada basamak inme tedavisinin hastaların çoğunda başarılı olduğu, yaşam kalitesini etkilemeksizin maliyeti azaltabileceği belirtilmiştir (60). 40 mg omeprazol'un 12 hafta kullanımında şiddetli erozif özofajitli hastaların %86'sının iyileştiği belirtilmektedir. H2RA tedavisine cevap vermeyen GÖRH'li hastalarda uygulanan omeprazol (≥20mg) ile ortalama 6. 5 yıllık takipte omeprazol'un idamesinin etkinliği ve emniyetli olduğu vurgulanmaktadır (59). Lars Lundell ve arkadaşları Hp infekte GÖRH hastalarında 3 yıllık asit idame tedavisinde korpus mukozasının glanduler atrofisinin ve intestinal metaplazinin gelişmediğini bildirdiler (61). J labenz, GERD'li ve Hp (+) hastalarda uzun süreli PPI tedavisinin değişmez olarak korpus gastritini ağırlaştırdığını ve sonuçta atrofik gastrite neden olacağını ifade etmektedir. Hp infeksiyonlu hastalarda omeprazol'un 10 yıl risk oluşturmadan kullanılabilirliğini, ancak bunun daha ilerisinin bilinmediğini Hp eradikasyonu ile daha uzunca bir süre rahatlıkla PPI'nin kullanılabileceğini, ayrıca Hp eradikasyonunun reflü semptomlarını düzeltebileceğini de belirterek GERD'de Hp eradikasyonunun gerekli olduğunu savunmuş (62), J W Freston, PPI'ile uzun süreli anti reflü tedavisinde Hp infeksiyon varlığının korpus glanduler atrofisine neden

olduğunun gözlemlendiğini belirten çalışmaların kontrolsüz çalışmalar olduğunu, kontrollü çalışmalarda bu düşüncenin ortaya konulmadığını, bu nedenle de Hp eradikasyonunu gereksiz olduğunu belirtmiştir (63).

Hp eradikasyonunun tedavideki etkinliğini değerlendirmede ise 4 haftadan sonra ancak 8 haftayı geçmeyecek şekilde yanma ve regurjasyon bulgularının Hp (+) hastalarda daha fazla düzeldiği, bunun da üreaz aktivitesi ve korpus gastrinin oluşumu ile ilgili olabileceği belirtilmektedir. Ancak bunun dışında gerek PPI idame dozunda, ne de PPI kullanımı esnasında relaps sıklığında Hp varlığının rol oynamadığı belirtilmektedir (64). Paul Moayyedi ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda Hp eradikasyon tedavisinin GÖRH hastalarında relaps üzerine herhangi etkisi olmadığını belirtmişlerdir (65). Y Yamaji ve arkadaşları da, reflü özofajit'de Hp'nin koruyucu rolünün gastrik atrofisinin gelişmesine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (66). V J Warburton ve arkadaşları cag A Hp'nin özofagus hastalıkları için koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir (67).

Daha önceleri, PPI tedavisi uygulanan hastaların bir bölümünde, özellikle geceleyin asit kaçıışı olduğu (64), yatmadan önce H2RA uygulamasının gece asit kaçışını önleyebileceği, doz artımına da gerek bırakmayabileceği belirtildi (68). Oysa PPI idame tedavisi ile yapılan çalışmalar sonuçların en az antireflü cerrahi kadar etkili olduğunu göstermektedir (64). PPI grubu ilaçların birbirleri arasındaki farklılıkları yönünden yapılan çalışmalarda, R Corinaldesi ve arkadaşları GER tedavisinde Pantoprazol'un, omeprazol kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir (69). Bir başka çalışmada da, GER tedavisinde özofajit'in iyileşmesi yönünden 4 ve 8 haftalık tedavi sonuçlarının, Lansoprazol, Pantoprazol ve Omeprazol'un birbirine yakın sonuçlarının olduğu belirtilmiştir (70).

Klikenberg ve arkadaşları 11 yıl süresince omeprazol uygulanan hastaların mide korpus biyopsilerinin hiçbirinde displazi veya neoplazi gözlenmediğini ifade etmişlerdir (59). Ancak maalesef PPI ile GÖRH idame tedavisinde relaps sayısı kontrol altına alınsa bile BÖ ilerlemesinin önlenemediği belirtilmektedir (64).

GAÖSR inhibe eden atropin, morfin, nitrik oksid sentetaz inhibitörleri belirlenmiştir. Ancak bu ajanların klinik kullanımında istenmeyen sonuçları mevcuttur. Son zamanlarda Gama aminobutirik asit (GABA) tip B reseptör agonisti baclofen'in

GAÖSR yi inhibe ettiği gösterilmiştir (71). Q Zhang ve arkadaşları tarafından baclofen ile yapılan çalışmada da baclofen'in GAÖSR 'in inhibisyonu ile GÖR ataklarını belirgin olarak baskıladığı, GABAB agonistlerinin reflü hastalığının tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (3).

T Y Oh ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda reflü özofajitte oksidatif stresin önemli rol oynadığını bu nedenle reflü özofajit'in önlenmesinde veya asit supresyonu ile reflü özofajit'in tedavisinde antioksidan tedavinin göz önüne alınması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (72).

Tüm bunların ışığında; GÖRH'da tıbbi tedaviye karar vermede klinik sınıflama veya endoskopik görünüm temel taşı oluşturmaktadır. Pirozis sayısı haftada 2den az ise hafif, haftada 2'den fazla ancak hergün değil ise orta, pirosis hergün ise ağır olarak GÖRH' da klinik sınıflama oluşturulabilir (73). Hafif vakalarda antiasit veya H2 reseptör blokörleri ile tedavinin başlanması, tedaviye cevapsız vakalarda PPI'lerinin göz önüne alınması, klinik olarak orta ve şiddetli veya endoskopide özofajit'in tesbit edildiği vakalarda doğrudan PPI tedavinin başlanması, relapsın önlenmesi için idame tedavinin göz önüne alınması, yaşam kalitesini bozmayan seyrek relapslarda idame tedavilerin tekrarlanması, yaşam kalitesini etkileyecek

vasıfta sık nüks durumlarında tıbbi tedavi dışındaki diğer tedavi seçeneklerinin göz önüne alınması uygun yaklaşım olacaktır (58).

b. Endoskopik Uygulamalar

Gastroözofageal bileşkenin endoskopik sütürle veya lokal submukozal elektrokoagulasyonla gerginleştirilerek GÖRH'deki etkinliği ve emniyeti ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (45).

c. Cerrahi

PPI'lerinin asit reflüsünü belirgin olarak azaltabildiği ancak antireflü cerrahinin bütünlüğü bozulan antireflü bariyerin fonksiyonunu başarılı olarak onardığı belirtilmektedir (45). Ortiz ve arkadaşları (74), Katz ve arkadaşları (75) anti reflü cerrahinin BÖ'un displazi ve kansere ilerlemesini önleyebileceğini belirtirken, daha sonra yapılan çalışmalarda (45) ve son olarak Viemin Ye ve arkadaşları (49) tarafından yapılan çalışmalarda antireflü cerrahisinden sonra da özofagus ve kardiyadenokarsinom gelişme riskinin yüksek olarak kaldığını bildirmişlerdir. H E Myrvold ve arkadaşları medikal tedavi ile açık reflü ameliyatının 5 yıllık maliyeti üzerine yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada medikal tedavinin bu süreçte daha ekonomik olduğunu ifade etmişlerdir (76).

KAYNAKLAR

1. Orlando RJ. Reflux esophagitis, In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powel DW, eds. Textbook of Gastroenterology, Chapter 58, 3rd ed (CD-ROM version), Lippincott Williams&Wilkins 1999.
2. Ogorek CP. Gastroesophageal Reflux Disease. Bockus 5th Edition Volume 1 Chapter 34 W. B Saunders Company 1995:445-67.
3. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH:Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABAB agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Gut 2002;50:19-24.
4. Triadafilopoulos G: Acid and Reflux in Barrett's Esophagus: A Tale of Two Evils. Gastroenterology 2001;121:1502-5
5. Ahuja V, Yench MW, Lassen LF:Head and Neck Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. American Academy family of Physicians. AFP Home Page September 1, 1999:1-11.
6. Mittal RK.Current concepts of the anti-reflux barrier.Gastroenterol clin North Am 1990;19:501-16.
7. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J: Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation. Gastroenterology 1995;109:601-10.
8. Dent J, Holloway RH,Tooouli J,Dodds WJ.Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux.Gut 1988;29:1020-8.
9. Mittal RK,McCallum RW.: Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter on patients with reflux esophagitis. Gastroenterology 1988; 95: 593-9.
10. Zaridze DG,Blettner M,Trepeznikov NN,Kuvshinov J,Metiakin EG.:Survey of a population with a high incidence of oral and esophageal cancer.Int J Cancer 1985; 36: 153.
11. Kahrilas PJ.GERD revisited:Advances in pathogenesis. Hepato-Gastroenterology1998;45:1301-7.
12. Dodds WJ,Dent J,Hogan WJ:Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis.N Engl J Med 1982;307:1547.
13. Schlesinger PKDonahue PE,Schimid B,Layden TJ:Limitations of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting.Gastroenterology1985;89:797-804.
14. Vaezi MF,Singh S,Richter JE.Role of acid and duodenogastic reflux in esophageal mucosal injury:A review of animal and human studies. Gastroenterology1995;108:1897-907.
15. Merek M,Kyung H.,Tomasz Z.,Cezary P.,William G.,George G.G.,Jerzy S.: The Potential Role of the Esophageal Pre-Epithelial Barrier Components in the Maintenance of Integrity of the Esophageal Mucosa in Patients With Endoscopically Negative Gastroesophageal Reflux Disease. The American Journal of Gastroenterology 2000;95:1652-60.

16. Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: Esophageal epithelial resistance. In: Castell DO, ed. *The Esophagus*. Little Brown Inc., Boston 1995; 455-68.
17. Tobey NA. Systemic factors in esophageal mucosal protection. *Digestion* 1995; 56: 38-44.
18. Meyers RL, Orlando RC. In vivo bicarbonate secretion by human esophagus. *Gastroenterology* 1992; 103: 1174-8.
19. Cunningham KM, Horowitz M, Riddell PS. Relations among autonomic nerve dysfunction, oesophageal motility and gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1991; 32: 436-40.
20. Corinaldesi R, Mattioli S, Stanghellini V. Gastric acid secretion and emptying of solids and liquids in patients with severe reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1989; 96: A100.
21. Cucchiara S, Minella R, Campanozzi A. Effects of omeprazole on mechanisms of gastroesophageal reflux in childhood. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 293-9.
22. Shay SS, Egli D, McDonald C. Gastric emptying of solid food in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1987; 92: 459-65.
23. Keshavarzian A, Bushnell DL, Sontag S. Gastric emptying in patients with severe reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 738-42.
24. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, Schneider C, Hoffman M, Wöfl G, Stacher-Janotta G. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut* 2000; 47: 661-6.
25. Başak M, Demirtürk L, Yazgan Y, ve ark. Nonülser Dispepsili Hastalarda Helikobakter Piloninin Mide Motilitesine Etkisi. *T Klin J Gastroenterohepatol* 1998; 9: 7-11.
26. Marzio L, Di Felice F, Laico MG. Gastric and gallbladder emptying in dyspeptic patients with Helicobacter Pylori positive and negative gastritis. *Italian J Gastroenterol* 1991; 23: 73.
27. Lawrence A, Szarka, Giles R, Locke. Practical Poiters For Grappling with GERD: Postgraduate Medicine 1999; 105: 1-10.
28. Fletcher J, Wirz A, Young R, Vallance R, McColl KEL. Unbuffered Highly Gastric Juice Exist at the Gastroesophageal Junction After a Meal. *Gastroenterology* 2001; 121: 775-83.
29. Fennerty MB. Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease. *Presentations and Approach to Treatment. Gastroenterology Clinix of North America* 1999; 28: 861-73.
30. I. Benini MF, Sembeniini C, Olivieri M, Micciolo R, Zuccali V. Cough threshold in reflux oesophagitis: influence of acid and of laryngeal and oesophageal damage. *Gut* 2000; 46: 762-7.
31. Brown E, Evans M, Ferdman R. Treatment Updates-A Clinical Series for Phsicians. *Immunology allergy, Children Hospital Angeles November 1997: 1-3, A: 7 Asthma and Gastroesophageal Reflux Disease. Htm*
32. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Temporal association coughing or wheezing and acid reflux in asthmatics. *Gut* 2001; 49: 767-72.
33. Kufman A. Editorial: Comments on the Controversy About Reflux in Laryngology. *Center For Voice Disorders of Wake Forest Universty January 6, 1996 (23. 10. 2000, http://www. bgs. edu/voice/paradigm. html)*
34. Yorulmaz İ, Küçük B, Palabıyıköğlü M. GastroÖzofajiyal reflünün Kulak-Burun-Boğaz ile ilgili belirti ve bulguları. *Güncel Gastroenteroloji* 1998 ; 2-3: 237-49.
35. Cleveland RH. Questions. *AJR* 1995; 164: 1548
36. Gülşen M, Dağalp K, Gürbüz AK, Karaeren N, Uygurur C, Bağcı S, Alper A. Göstroözefajial reflü hastalığı (GÖRH) düşünülen kişilerde bernstein testi ile endoskopik ve pistopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması. *Gastroenteroloji* 1994; 5: 49-53.
37. Brush JE, Cannon RO, Schenke. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302.
38. Silverstein FE, Tytgat GNJ. *Gastrointestinal endoscopy*. 3th edition. Mosby Pub. Ltd. 1997: 38-46.
39. Fitzgerald RC, Onwuegbusi BA, Bajaji-Elliot M, Saeed IT, Burnham WR. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. *Gut* 2002; 50: 451-9.
40. Johnson LF. Historical perspectives on esophageal pH monitoring. *Ambulatory esophageal pH monitoring. Practical approach and clinical applications* Igakuhoin Med Publ Inc New York 1991: 1-12
41. İşler M, Yönetici N, Çavuşoğlu H. 24 saat intraözofajial pH monitorizasyonun Gastroözofajial reflü tanısındaki önemi ve yeni bir 24 saat intraözofajial pH bileşik skor yöntemi. *Gastroenterohepatol* 1995; 6: 87-94.
42. Salo J, Kiviliasko E. Role of luminal H+ in the pathogenesis of experimental esophagitis. *Surgery* 1982; 38: 427.
43. Yazgan Y, Demirtürk L. Barret Özofagusu. *Güncel Gastroenteroloji* 1999; 3: 168-78.
44. Zhang F, Altorki NK, Wu YC, Soslow RA, Subbaramiah K, Dannenberg AJ. Duodenal Reflux Induces Cyclooxygenaz-2 in the Esophageal Mucosa of Rats: Evidence for Involvement of Bile Acids. *Gastroenterology* 2001; 121: 1391-8.
45. Richter JE. Antireflux Surgery and Adenocarcinoma of the Esophagus: Let the Truth Be Told. *Gastroenterology* 2001; 121: 1506-7.
46. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Gastric Surgery is not a Risk for Barrett's Esophagus or Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1281-5.
47. Dixon MF, Neville PM, mapstone NP, Moayyedi P, Axon ATR. Bile reflux gastritis and Barret's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001; 49: 359-63.
48. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren o. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Eng J Med* 1999; 340: 825-31.
49. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk of Adenocarcinomas of the Esophagus and Cardia in Patients With Gastroesophageal Reflux Diseases and After Antireflux Surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-93.
50. Ormsby AH, Vaezi MF, Richter JE. Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short segment Barret's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 119: 683-90.
51. Couvelard A, Cauvin JM, Goldfain D, Rotenberg A, Robaszkievitz M, Flejou JF. Cytokeratin immunoreactivity of intestinal metaplasia at normal oesophagogastric junction indicates its aetiology. *Gut* 2001; 49: 761-6.
52. Eckardt VF, Kanzler G, Bernhard G. Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled study. *Am J Med.* 2001; 111: 33-7.
53. Blinder HJ. Does Surveillance Endoscopy Improve Life Expectancy in Those With Barrett's Esophagus? *Gastroenterology* 2001; 121: 1516-22.
54. Y. Romero. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2000; 46: 754-5.
55. Hatlebakk JG, Berstad A. Pharmacokinetic Optimisation in the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 31: 386-406.

-
56. Weberg R, Berstad A, Osnes M. Comparison of low-dose antacids, cimetidine and placebo on 24 hour intragastric acidity in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1810-4.
57. Inauen W, Emde C, Weber B, Callum RW. Effects of ranitidine and cisapride on acid reflux and oesophageal motility in patients with reflux oesophagitis: a 24 hour ambulatory combined pH and manometry study. *Gut* 1993; 34: 1025-31.
58. Galmiche JP, Letessier E, Scarpignato C. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults. *BMJ* 1998; 316: 1720-3.
59. Klikenberg-Knol EC, Neils F, Dent J, et al. Long-term Omeprazole Treatment in resistant Gastroesophageal Reflux Disease: Efficacy, Safety and Influence on Gastric Mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
60. Inadomi JM, Jamal R, Murata HG, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM, Swanson KM: Step-Down Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1095-100.
61. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, Hatlebakk J, Havu N: Lack of Effect of Acid Suppression Therapy on Gastric Atrophy. *Gastroenterology* 1999; 117: 319-26.
62. Labenz J. Should we eradicate *Helicobacter pylori* before long term antireflux therapy? *Gut* 2001; 49: 5: 614-6.
63. Freston JW. Should we eradicate *Helicobacter pylori* before long term antireflux therapy? *Gut* 2001; 49: 5: 616-7.
64. Kuipers EJ, Meuwissen SGM: The Efficacy and Safety of Long-term Omeprazole Treatment for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 795-801.
65. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon ATR. *Helicobacter pylori* Eradication Does Not Exacerbate Reflux Symptoms in Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-6.
66. Y Yamaji, T Mitsushima, H Ikuma, M Okamoto, H Yoshida, T Kawabe, Y Shiratori, K Saito, K Yokuchi, M Omata. Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects. *Gut* 2001; 49: 335-40.
67. V J Warburton-Timms, A Ccharlett, RM Valori, J S Uff, N A Shepherd, H Bar, C A M McNulty. The significance of cag A *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis. *Gut* 2001; 49: 341-6.
68. Peghini PL, Kat PO, Castel DO. Ranitidine controls nocturnal acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; 115: 1335-9.
69. R Corinaldesi, M Valentini, J Belaiche, R Colin, H Geldof, C Maier. pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 666-71.
70. KD Bardhan. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor in the management of upper gastrointestinal disease. *Drugs of Today* copyright 1999; 35: 773-808.
71. Tack J, Sifrim D: Anti-relaxation therapy in GORD. *Gut* 2002; 50: 6-7.
72. Oh TY, Lee JS, Ahn BO, et al. Oxidative stress is more important than acid in the pathogenesis of reflux oesophagitis in rats. *Gut* 2001; 49: 364-71.
73. Bor S., Vardar R. Gastroözofajial Reflü Sendromunun Medikal Tedavisi. *Türkiyede Gastroözofajial Reflü Sendromu*. Edit. Çavuşoğlu. Adilna Sanovel AŞ: 2000: 77-99.
74. Ortiz A, Martinez LF, Parrilla P, et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: long term results of a prospective study. *Br J Surg* 1996; 83: 274-6.
75. Katz D, Rothstein R, Schned A, et al. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 536-41.
76. H E Myrvold, L Lundell, P Miettinen, SA Pedersen, B Liedman, J Hatlebakk, R Julkunen, K Levander, M Lamm, C Mattson, J Carlsson, N O Stahlhammar. The cost of long term therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a randomised trial comparing omeprazole and open antireflux surgery. *Gut* 2001; 49: 488-94.