

Gastroözofageal Reflü Hastalığı Tanısında Histolojik Bulgu Olarak Genişlemiş İntersellüler Aralık (Dilation Intercellular Spaces –DIS) ve Mikroskopik Özofajit

Aşkın ERDOĞAN¹, Rukiye VARDAR²

Department of ¹Gastroenterology, Georgia Regents University, GA, USA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

TANIM-PREVALANS

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) mide içeriğindeki asid-peptik sıvının, pankreas veya safra sıvısının özofagusa kaçışı sonucu ortaya çıkan semptomlar ve/veya komplikasyonlardır (1). GÖRH tanısı sıklıkla klinikte semptomların varlığı ile koyulmaktadır. GÖRH semptomları pirozis, regürjitasyon, ve göğüs ağrısı gibi özofageal, ya da öksürük, ses kısıklığı ve boğaz temizleme gereksinimi gibi ekstraözofageal olabilmektedir.

Günlük pirozis sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD'de) yapılan bir çalışmada %15 (2), bir başka çalışmada ise haftalık pirozis ve/veya regürjitasyon sıklığı %19.8 olarak bildirilmiştir (3). Romanya'da prevalans %15-20 arasında saptanmışken (4) Güney Çin'de yapılan popülasyon tarama çalışmasında haftalık pirozis ve/veya regürjitasyon sıklığı %6.2 olarak bulunmuştur (5). Ülkemizde Bor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise haftalık pirozis sıklığı %10, regürjitasyon %15.6, pirozis ve/veya regürjitasyon ise %20 olarak tespit

edilmiştir (6). Mungan ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da hastaların %43.6'sında seyrek, %22.6'sında sık ve %3.1'inde devamlı reflü olduğu bildirilmiştir (7).

PATOFİZYOLOJİ

GÖRH patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Normalde alt özofagus sfinkteri (AÖS) krural diafram ile beraber çalışarak anti-reflü bariyer olarak görev yapar. Bunun dışında his açısı, frenoözofageal ligament gibi mekanik bariyerler veya özofagus peristaltizmi (primer ve sekonder), tükürük, bikarbonat sekresyonu gibi luminal klirens mekanizmaları da mide içeriğinin özofagus ile olan temasını azaltmada koruyucu görev yapmaktadır (8). Reflüye neden olan en önemli mekanizma diafram krusunun inhibisyonu ile ilişkili olarak ve yutma olmadan gelişen 6 saniyeden uzun geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleridir (Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation -TLESRs)(9, 10). Ayrıca AÖS ve diafram krusunun

ayrılması sonucu oluşan hiatus hernisi ve sfinkter basınç düşüklüğü diğer nedenleri oluşturmaktadır. Bununla beraber semptomların birden fazla mekanizma ile ortaya çıktığı literatürde kabul görmektedir.

TANI

Tanı genelde semptomlar ve klinik ile konur ve endoskopi gibi ileri tetkik yöntemleri sıklıkla gerekli değildir. Ancak reflü hastalığı sorgu formunun kullanıldığı bir çalışmada semptom bazlı GÖRH tanısının duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile %62 ve %67 olarak saptanmıştır. Hastalar özofagusa ait pirozis ve regürjitasyon gibi klasik semptomlar olmadan da özofagus dışı semptomlar ile başvurabilmektedir (11). Faringolaringeal reflü olgularının %50'den fazlasında, pulmoner reflüsü olanların ise %30'unda klasik reflü semptomlarının olmaması tanıyı zorlaştırabilir veya geciktirebilir. Ayrıca semptomlar olmadan endoskopik olarak özofajit bulgusu da bulunabilmektedir. Bu grup hastalar literatürde "sessiz reflü" olarak tanımlanmaktadır.

Proton pompa inhibitörleri (PPI) ile deneme tedavisi güçlü asit baskılaması ve güçlü semptom kontrolü nedeni ile özellikle birinci basamakta GÖRH tanısında önemli yer tutmaktadır (12). PPI deneme tedavisi duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile 0.75-0.92 ve 0.55-0.90 arasında değişmektedir (4). Ancak 14 çalışmayı içeren bir meta-analizde 24 saatlik pH-metre standart referans olarak alındığında PPI deneme tedavisinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile 0.78 (95% CI, 0.66 - 0.86) ve 0.54 (95% CI, 0.44 - 0.65) olarak saptanmıştır (13). Bytzer ve arkadaşlarının yaptığı birinci basamak hastalarını içeren yakın tarihli "DIAMOND" çalışmasının verileri analiz edilmiştir (14). Endoskopik olarak reflü özofajit, pozitif 24 saatlik pH-metre testi veya semptom ile ilişkili olarak GÖRH saptanan hastalara esomeprazol (günde 1 kez 40 mg) 2 hafta süreyle verilmiştir. GÖRH olanlarda PPI'ne yanıt oranı %69, GÖRH olmayanlarda ise %51 olarak saptanmıştır. Beklendiği gibi özofajiti olan olgularda yanıt oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (57% - 35%; P = 0.002). Başka bir çalışmada ise PPI testi ne duyarlı ne de özgül olarak saptanmıştır (15). Kıscası PPI testinin duyarlılığı kabul edilebilir sınırlarda olsa da özgüllüğünün düşük olması nedeniyle GÖRH olan hastaları ayırmada başarısı sınırlıdır, ancak yine de birinci basamak test olarak halen geçerliliğini korumaktadır.

Endoskopi GÖRH tanısında kullanılan başka bir tanı yöntemi değildir. Endoskopik olarak saptanan erozyonlar GÖRH tanısı koydursa da tipik erozyonların bulunmaması tanıyı dışlamaz. GÖRH olgularının yaklaşık 2/3'ünde endoskopik olarak herhangi bir patolojik bulguya rastlanmaz. Endoskopi reflünün şiddeti (eroziv özofajit, Barrett özofagusu, striktür) hakkında bilgi vermesi yanı sıra viral özofajit, eozinofilik özofajit ve Crohn hastalığı gibi diğer nedenlere bağlı erozyonları GÖRH'dan ayırmada yardımcı olsa da literatürde endoskopinin GÖRH saptamada duyarlılığının düşük olduğu kabul edilmektedir. Gaddam ve arkadaşlarının valide edilmiş reflü anketi (16) ile GÖRH tanısı konan hastalarda yaptığı bir çalışmada, PPI tedavisi almayanlarda endoskopi pozitif olarak saptama (eroziv özofajit, Barrett özofagusu ve striktür) oranı %35 iken PPI alan hastalarda %15 bulunmuş, endoskopi negatif (non-eroziv reflü hastalığı-NERH, hipersensitif özofagus, fonksiyonel pirozis) saptama oranı PPI almayanlarda %55.4 ve PPI alanlarda %85 olarak saptanmıştır (17). Bu çalışma, endoskopinin eroziv özofajiti saptamada özellikle PPI kullanımı olan olgularda yetersiz olabileceğini ve duyarlılığının düşük olduğunu göstermiştir. PPI kullanmakta olan olgularda eroziv lezyonların iyileşmiş olma olasılığı nedeniyle GÖRH ön tanısı ile üst GİS endoskopik inceleme yapılan olguların raporunda PPI kullanmakta olup olmadığının da belirtilmesi uygun bir yaklaşım gibi gözükmektedir.

Son yıllarda klinik uygulamaya giren 24 saatlik çok kanallı intraözofageyal impedans pH-metre (MII-pH) de GÖRH tanısında altın standard tanı yöntemi olarak kabul edilmemektedir. Semptom ilişki olasılığı (SAP) ve semptom indeksi (SI) gibi semptomla ilişkili reflünün değerlendirildiği indeksler ile tanıya gitmek de suboptimaldir. Anormal SAP (>%95) ve SI (>%50) saptanması yüksek reflü oranları gerektirmekte ve günlük değişimler gösterebilmekte olduğundan GÖRH semptomları ile korelasyonu tam olmayabilmektedir (18). Ayrıca 24 saatlik MII-pH monitorizasyon sürecinde hastalar genellikle semptomlarını kayıt altına almamakta ve bu da semptom bazlı tanıyı güçleştirmektedir (19).

Diğer Tanı Metodları

Sayılan tanı metodları dışında endoskopik olarak uygulanan "Narrow Band Imaging" (NBI), konfokal laser endomikroskopi, mukozal impedans gibi endoskopik tetkikler ile baryum özofagogram, "Endoluminal Fonksiyonel Lumen Imaging Probe" (ENDOFLIP), tükrükte pepsin ve impedans özellikleri

(bazal impedans ile reflü sonrası yutmanın indüklediği peristaltik dalga) de tanıda yardımcı olabilmektedir.

Mikroskopik Değişiklikler

Endoskopik olarak makroskopik mukozal hasarın olmadığı ancak reflü yakınması olan olgularda yani NERH'da, mikroskopik düzeyde hasarlanma semptomlarının varlığı ile ilişkili olabilmektedir. GÖRH'da papiller uzama (elongasyon), intraepitelial eozinofiller ve nötrofiller, intraepitelial mononükleer hücreler, bazal hücre hiperplazisi, erozyonlar/nekroz, iyileşmiş erozyonlar, balonlaşmış hücreler, intrapapiller damar dilatasyonu ve genişlemiş intersellüler aralık [Dilation Intercellular Spaces (DIS)] gibi çeşitli histolojik değişiklikler tarif edilmiştir. Bu histolojik değişiklikler GÖRH olanların %23-%71'inde görülmekte yani hastaların tümünü kapsamamaktadır (20). Ayrıca herhangi bir reflü semptomu olmayan kişilerde yapılan bir çalışmada özofagusun distal 2.5 cm'sinden alınan biyopsilerin %57'sinde ve özofagusun distal 2.5 cm üzerinden alınan biyopsilerin %19'unda GÖRH'da da görülen bazal hücre hiperplazisi ve uzamış (elonge) papilla saptanmış olması histolojik bulguların GÖRH'a spesifik olmadığını düşündürmektedir (21).

DIS son zamanlarda NERH'da öne çıkan en önemli mikroskopik özelliktir. DIS düzensiz yuvarlak boşluklar ve hücrelerarası boşluğun yaygın olarak genişlemesidir (22). DIS morfolojik bulgulardan önce ortaya çıkan hücre hasarının en erken göstergesidir (23). Normalde epitelin bütünlüğü hücrelerarası bağlantı kompleksleri tarafından sağlanmaktadır. Bu kompleksler sıkı bağlantılar, adheran bağlantılar ve desmozomlardan oluşmaktadır (24). Asit ve pepsin bu bağlantılarda zarar vererek intersellüler boşlukların oluşmasına ve DIS'e neden olmaktadır. Deneysel olarak tavşan özofagus distaline asit perfüzyonu uygulanmış ve intersellüler mesafede genişleme saptanmıştır (25, 26). Asit veya asidifiye pepsin perfüzyonunun epitelin sıkı bağlantılarında zedelenme ve hücrel ve/veya parasellüler geçirgenlikte artışa yol açtığı sodyum-transport mekanizmalarında hasar ile osmolar regülasyonun kaybı (26), su ve elektrolitlerin (27) ayrıca dekstran gibi makromoleküllerin (27) geçişi sonucu intersellüler mesafede genişlemeye neden olduğu gösterilmiştir (24). Bağlantılarda hasar, daha fazla asidin basolateral membrana ulaşmasına varolan hasarın artışıyla sonuçlanır (28). Hayvan deneylerinden sonra pirozis yakınması ile başvuran hastalarda ve yakınması olmayan gönüllülerde yapılan bir çalışmada da hem eroziv özofajit hem de NERH'de transmisyon elekt-

ron mikroskopi ile intersellüler genişliğin arttığı (DIS) ve reflüksatin özofagus mukozası üzerinde oluşturduğu hasar gösterilmiştir (29).

DIS, reflü semptomu olan ancak endoskopik olarak makroskopik bulgusu olmayan kişilerde semptomları açıklayabilecek önemli bir patolojik bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. DIS çapı hem eroziv özofajit olgularında hem de NERH olanlarda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 0.8 μ m, 1 μ m ve 0.46 μ m). Pirozis yakınması olan 11 hastanın 8'inde gözlenirken kontrol vakalarının hiçbirinde 2.4 mikron ve üzeri genişleme saptanmamıştır (29). Bu sınırın sağlıklı kişileri NERH'dan ayırmada %100 özgüllük ve %73 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Saf asit dışında duodeno-gastro-özofageal reflü de DIS'e neden olabilmektedir. Duodeno-gastro-özofageal reflüsü olan kişilerde mide içi safra konsantrasyonu çok yüksek seviyelere çıkabilmektedir. Saf asit reflüsü (tipik semptomlar ve anormal 24-h-pH metre) olan hastalarda ve duodeno-gastro-özofageal reflüsü olanlarda yapılan bir çalışmada DIS çapı açısından fark bulunmamıştır (30). Intersellüler mesafedeki bağlantılar üzerine oluşan hasar aslında multifaktöriyeldir ve asit ile pepsin dışında başka faktörlerle de ortaya çıkabilmektedir. Safra tuzları (30, 31), akut fizyolojik stres (32), hipertonic solüsyonlar (33) ve %10'dan daha konsantre alkolün (34) de DIS oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (35).

DIS önceleri elektron mikroskobisi ile kantitatif olarak gösterilmiştir (24, 29, 30, 36, 37). Ancak Solcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektron mikroskobisi ve ışık mikroskobisinin DIS'i saptamada eşit olduğu ortaya konulmuştur (38). Işık mikroskobisi ile yapılan bir çok çalışmada da DIS gösterilebilmiştir (20, 23, 39-41).

İlk 2004 yılında bir araya gelen Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'dan konularında uzman gastrointestinal patoloğların oluşturduğu uluslararası bir grup tarafından "The Eshisto Project" adı altında 2011 yılında yayınlanan çalışmada daha önce taslak haline getirdikleri (42) GÖRH hastalarında ortaya çıkan histolojik lezyonları tanımlayacak kriterler oluşturulmuş ve bu kriterlerin uygulanması durumunda inter observer değişkenlik seviyesi belirlenmiştir (22). Ayrıca biyopsi örneğini değerlendirebilmek için birleştirilmiş ciddiyet skoru (Combined Severity Score-CSS) geliştirilmiş ve histolojik bulguları değerlendirebilmek için biyopsi materyalinde hangi alanın incelenmesi gerektiği tarif edilmiştir. Yine daha önce

Villanacci ve arkadaşları (40) ile Mastracci ve arkadaşlarının (43) tariflediği teknik ile ışık mikroskopisi kullanılarak DIS skorlanmıştır. Bu çalışma grubu tarafından etkilenen bölgenin önce küçük büyütme ile bulunmasının ve sonra yüksek büyütme ile incelenmesinin uygun olduğu bildirilmiştir. Yine erozyonun diğer bulguları değerlendirmeyi zorlaştırdığı öne

sürülerek erozyonun olduğu alanlardan kaçınılmasını, DIS'i değerlendirirken biyopsi materyalinin distalinde artefakt olarak ortaya çıkabileceğinden bu bölgede görüldüğünde değerlendirme dışı bırakılması gerektiği önerilmiştir (22, 38). DIS'in hücre içi vakuollerden ayrılmasının gerekliliği de vurgulanmıştır. DIS'in ciddiyetini gösterir skorlama Tablo 1'de

Tablo 1. Mikroskopik özofajitin kriterleri, tanım ve değerlendirme metodu ve ciddiyet skorlaması

Mikroskopik Lezyonların Değerlendirilmesi *		
Mikroskopik Kriterler	Tarif ve İnceleme Metodu (Büyütme)	Ciddiyet Skoru
DIS	- Düzensiz yuvarlak genişlemeler ve intersellüler boşlukta yaygın genişleme (x40) - Yapay hücre ayrılmasından ve hücre içi vakuollerden ayrılmalı - Küçük intersellüler boşluk= çapı < 1 lenfosit - Büyük intersellüler boşluk= çapı > 1 lenfosit	0 = ≤5 küçük boşluk 1 = ≥6 küçük ve ≤5 büyük boşluk 2 = ≥6 büyük boşluk
Bazal hücre hiperplazisi	Bazal hücre tabakasını ölç ve toplam epitel kalınlığına oran (%) olarak ver (x10)	0 = yok < %15 1 = %15-30 2 = >%30
Papiller uzama (elongasyon)	Papiller kalınlığı µm olarak ölç ve toplam epitel kalınlığına oran (%) olarak ver (x10)	0 = yok < %50 1 = %50-75 2 = >%75
Intraepitelial eozinofiller	En çok etkilenen yüksek büyütme alanda hücreleri say (x40)	0 = büyük büyütme alanında hiç hücre yok 1 = 1-2 hücre 2 = >2 hücre
Intraepitelial nötrofiller	En çok etkilenen yüksek büyütme alanda hücreleri say (x40)	0 = büyük büyütme alanında hiç hücre yok 1 = 1-2 hücre 2 = >2 hücre
Intraepitelial mononükleer hücreler	En çok etkilenen yüksek büyütme alanda hücreleri say (x40)	0 = 0-9 hücre 1 = 10-30 hücre 2 = >30 hücre
Erozyon/nekroz	Aşağıdakilerden en azından varlığının değerlendirilmesi: Nekroz, granülasyon dokusu (subepitelial fibrozis ve dilate kapillerler) veya nötrofiller ile beraber fibrin (x10)	0 = yok 1 = var
İyleşmiş erozyonlar	Nekroz yokluğunda granülasyon dokusunun ince rejeneratif epitel ile kaplanmasının varlığı (x10), fibrin ve nötrofiller	0 = yok 1 = var
Kombine ciddiyet skoru	Lezyonların ciddiyet skorlarının toplamı/ değerlendirilen lezyonların sayısı	0 - 0.25 (lezyon yok veya bir hafif lezyon) normal mukoza 0.5 - 0.75 (2-3 hafif lezyon veya 1 hafif ve 1 ciddi lezyon) hafif özofajit >1.00 (4 hafif lezyon veya >1 ciddi lezyon) ciddi özofajit

* Yerian ve arkadaşlarından uyarlanmıştır (22).

verilmiştir. DIS için uzmanların uzlaşma düzeyi %64 iken kombinasyonun ciddiyet skoru kullanıldığında uzlaşma düzeyi %77 olarak saptanmıştır (22).

DIS eroziv reflü hastalığı olanların %48-100'ünde (20, 38, 40), NERH vakalarının %68-80'ninde (38, 41), fonksiyonel pirozis grubunun %9-67'sinde (37, 39) ve sağlıklı gönüllülerin %8-30'unda (20, 29, 38, 41) biyopsi örneklerinde gösterilmiştir (44). Çalışmalar DIS ve mikroskobik özofajitin, NERH ile fonksiyonel pirozis ayırımında kullanılabileceğini de göstermektedir. Savarino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma (45) mikroskobik özofajitin varlığı ile eroziv özofajit ve NERH vakalarının fonksiyonel pirozis vakalarından ayırt edilebileceğini ortaya koymuştur ($P < 0.0001, P < 0.0001$). Bu çalışmaya göre mikroskobik özofajit prevalansının eroziv özofajit (%95), pH-pozitif NERH (%77) ve hipersensitif özofagusu (%65) olan hastalarda fonksiyonel pirozisi (%13) olanlara göre yüksek olduğu da gösterilmiştir. DIS prevalansı bu 3 grupta benzer saptanmış ve fonksiyonel pirozisten anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). Refrakter pirozis yakınması olan hastalarda da DIS GÖRH olanları fonksiyonel pirozisten ayırmada yararlı bulunmuştur (37). Haftada 2 kez kullanılan PPI'ne yanıtız pirozis yakınması olan hastalarda yapılan bir çalışmada fonksiyonel pirozis hastalarında DIS %9 bulunmuş, GÖRH olanlarda ise %60 saptanmıştır ($P = 0.014$). Ayrıca DIS çapının da GÖRH'da kontrol grubuna göre ($0.87 - 0.32 \mu\text{m}$, $P = 0.003$) ve fonksiyonel pirozis grubuna göre ($0.87 - 0.42 \mu\text{m}$, $P = 0.012$) anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir.

DIS varlığı eroziv reflü hastalığında ve NERH'da gösterildikten sonra PPI tedavisi ile gerileyip gerilemediği ve pirozis yakınmasının düzeliş düzelmediği merak konusu olmuş ve araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada 2 aylık PPI (esomeprazole) tedavisi sonrası DIS'in tamamen düzelmesi her zaman pi-

rozis yakınmasının düzelmesi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (46). Tedavi sonrasında DIS sebat eden hastalarda pirozisin de devam ettiği ortaya konulmuştur. Calabrese ve arkadaşlarının NERH ve eroziv özofajiti olan toplam 38 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 3 aylık omeprazol tedavisi sonrası 35 (%92.1) hastada pirozis ve DIS'te tam iyileşme görülmüş, 3 hastada ise piroziste ve DIS'te tam iyileşme olmamıştır. Bu 3 hastaya 3 ay daha tedavi verildiğinde 2 hastada mukozada tam iyileşme olurken (%97.4) 1 hastada hem DIS, hem de piroziste tam iyileşme saptanmamıştır (47). Bu çalışmanın verilerine göre DIS'in tam düzelmesine her zaman piroziste düzeliş de eşlik etmektedir. Bir başka çalışmada da DIS hem eroziv özofajit hem de NERH'da saptanmış ve 2 aylık günde çift doz omeprazol ($2 \times 20 \text{ mg}$) tedavisi sonrası eroziv özofajit grubunda DIS çapında anlamlı düzeliş olduğu gösterilmiştir (önce: 1.14 ± 0.15 , sonra: $0.51 \pm 0.18 \mu\text{m}$) (48).

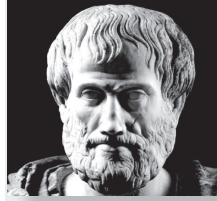
Sonuç olarak GÖRH'da endoskopinin normal olduğu NERH'da tanı için ek metodlara gereksinim vardır. NERH'da hastaların yaklaşık üçte ikisinde özofagusun mikroskobik olarak hasarlandığına yönelik bulgular vardır (49). Bu histolojik değişiklikler tek başına patognomik olmasa da son zamanlarda ön plana çıkan DIS başta olmak üzere histopatolojik bulgular NERH'nı fonksiyonel pirozisten ayırt etmede önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. DIS'in asit baskılayıcı tedavi (PPI) ile düzelmesine pirozis yakınmasının düzelmesi eşlik etmektedir. Ancak DIS'in düzelmediği olgularda diğer asit dışı nedenler ve mekanizmalar akla gelmelidir. Gelecekte, eozinofilik özofajitin tanısı için zaten kullanımda olan özofagus biyopsisi son zamanlarda valide edilmiş kriterler ışığında mikroskobik özofajitin tesbiti ve NERH tanısında daha yaygın kullanılacak, ayrıca özofagus hasarını göstermede önemli bir belirteç olacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20; quiz 1943.
2. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976;21:953-6.
3. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
4. Tutuian R. Update in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:243-7.
5. Chen M, Xiong L, Chen H, et al. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: a population-based study in South China. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:759-67.
6. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65.
7. Mungan Z, Onuk MD, Göral V, et al. Gastroözofageal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. *Turkish J Gastroenterol* 1999;10:101-8.
8. Orlando R. Reflux Esophagitis. *Textbook of Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: JB.Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

9. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988;29:1020-8.
10. Holloway RH, Boeckstaens GE, Penagini R, et al. Objective definition and detection of transient lower esophageal sphincter relaxation revisited: is there room for improvement? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:54-60.
11. Frye JW, Vaezi MF. Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:845-58, ix.
12. DeVault KR, Castell DO, American College of G. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
13. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518-27.
14. Bytzer P, Jones R, Vakil N, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2012;10:1360-6.
15. Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010;59:714-21.
16. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994;69:539-47.
17. Gaddam S, Wani S, Ahmed H, et al. The impact of pre-endoscopy proton pump inhibitor use on the classification of non-erosive reflux disease and erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1266-74.
18. Slaughter JC, Goutte M, Rymer JA, et al. Caution about overinterpretation of symptom indexes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:868-74.
19. Kavitt RT, Higginbotham T, Slaughter JC, et al. Symptom reports are not reliable during ambulatory reflux monitoring. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1826-32.
20. Takubo K, Honma N, Aryal G, et al. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:159-63.
21. Weinstein WM, Bogoch ER, Bowes KL. The normal human esophageal mucosa: a histological reappraisal. *Gastroenterology* 1975;68:40-4.
22. Yerian L, Fiocca R, Mastracci L, et al. Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto Project. *Dig Dis Sci* 2011;56:2656-65.
23. Vieth M, Fiocca R, Haringsma J, et al. Radial distribution of dilated intercellular spaces of the esophageal squamous epithelium in patients with reflux disease exhibiting discrete endoscopic lesions. *Dig Dis Sci* 2004;22:208-12.
24. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:629-36.
25. Carney CN, Orlando RC, Powell DW, Dotson MM. Morphologic alterations in early acid-induced epithelial injury of the rabbit esophagus. *Lab Invest* 1981;45:198-208.
26. Orlando RC, Powell DW, Carney CN. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Clin Invest* 1981;68:286-93.
27. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004;99:13-22.
28. Tobey NA, Hosseini SS, Caymaz-Bor C, Wyatt HR, Orlando GS, Orlando RC. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3062-70.
29. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-5.
30. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, et al. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:525-32.
31. Farre R, van Malenstein H, De Vos R, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008;57:1366-74.
32. Farre R, De Vos R, Geboes K, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007;56:1191-7.
33. Long JD, Marten E, Tobey NA, Orlando RC. Effects of luminal hypertonicity on rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 1997;273:G647-54.
34. Bor S, Caymaz-Bor C, Tobey NA, et al. Effect of ethanol on the structure and function of rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 1998;274:G819-26.
35. Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:190-4.
36. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005;100:543-8.
37. Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011;106:844-50.
38. Solcia E, Villani L, Luinetti O, et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch* 2000;436:207-16.
39. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2299-306.
40. Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R, et al. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001;64:1-8.
41. Bove M, Vieth M, Dombrowski F, et al. Acid challenge to the human esophageal mucosa: effects on epithelial architecture in health and disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:1488-96.
42. Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto project. *Hum Pathol* 2010;41:223-31.
43. Mastracci L, Spaggiari P, Grillo F, et al. Microscopic esophagitis in gastro-oesophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlations. *Virchows Arch* 2009;454:31-9.
44. van Malenstein H, Farre R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1021-8.

45. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol* 2013;48:473-82.
46. Tao J, Xiao YL, Chen MH, et al. [Changes of intercellular spaces of esophageal epithelium in patients with gastroesophageal reflux disease before and after esomeprazole treatment]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87:392-5.
47. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:537-42.
48. Xue Y, Zhou LY, Lin SR. Dilated intercellular spaces in gastroesophageal reflux disease patients and the changes of intercellular spaces after omeprazole treatment. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:1297-01.
49. Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:4-16.



ARISTOTELES (MÖ. 384-322)

İlk 9 her zaman değişir ama listelerin başında genelde Aristoteles bulunur. Kıta felsefenin ulaştığı her yere ulaşmıştır. İslam ve hristiyanlık felsefeleri onun felsefesi üzerine kuruludur desek yanlış olmaz. Herkesin ortak bir paydadada bulunduğu bir felsefe ortaya koymuştur. Filozof olduğu kadar fen bilimleriyle uğraşmış birçok bilimin ilk uygulayıcı olmuştur. Platon'un öğrencisidir. Lise adlı okulunu kurup psikoloji, politika, fizik, edebiyat eğitimleri vermiştir. Büyük İskender'in hocasıdır. Büyük İskender'de felsefesi görülebilir. İskender de aynen Aristoteles gibi, Batıdan çıkıp doğunun uç noktalarına kadar bir sentez oluşturabilmiştir. Aristo'nun "nedensellik" ve "mantık" açıklamaları felsefede uzun süren bir ilktir. Bilimsel çalışmayı sistemleştiren de odur. Bilimler Aristo'ya çok şey borçludur. Her konuda bir şeyler söyleyen çok kişi vardır ama her konuda bu kadar etkili olan sadece Aristoteles'tir.

<http://www.dmy.info/tarihte-en-etkili-10-filozof/>