

Reflü materyalindeki en önemli zararlı ajan mide asididir. Diğer ajanlar; pepsin, safra tuzları (konjuge ve dekonjuge) ve pankreatik enzimlerdir (tripsin, lipaz). Ayrıca sıcak ve hipertonic gıdalar, bazı ilaçlar ve alkol de agresiv güçler arasında yer almaktadırlar.

Asit pH'da reflü materyalinin majör iritan ajanı, hidrojen iyonlarıdır. Bunların injuri yapıcı kapasitesi, konsantrasyonuna ve mukozayla olan temas zamanına bağlıdır. Asit kontakt zamanı olarak adlandırılan bu parametre, 24 saatlik pH ölçümleriyle saptanabilmektedir. Bu zamanın normalde, total izleme süresinin yaklaşık olarak % 7'sini geçmesi gerekmektedir (8). Bu zaman ne kadar fazlaysa özofajit gelişme riski de o kadar fazladır. Mukozal hasarın derecesi; luminal pH 2'den küçük ise ve ayrıca reflü materyalinde pepsin ve konjuge safra tuzları da varsa artmaktadır. Geniş kapsamlı bir çalışmada (9) GÖRH vakalarında asit sekresyon oranının sağlıklı kişilerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Ancak Zollinger-Ellison sendromu bulunan hastalardaki özofajitten, primer sorumlu olarak mide asidini ön plana çıkarmak söz konusudur. Hücre düzeyinde özofajit gelişimi, epitelyal hücrelere hidrojen iyonlarının geçişi ve bunun sonucu olarak, hücresel asidifikasyon ve hücre nekrozu şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Safra tuzları (unkonjuge) ve pankreatik enzimler, gastrik pH'nın nötral veya alkali olduğu kişilerde majör iritan olarak ortaya çıkarlar, asidik ortamda etkili değildirler. Bu durum mide ameliyatlı ve atrofik gastritlerde görülebilir ve alkalen reflü özofajit olarak adlandırılır (10).

Hipertonik gıdalar, pirozisi artırmaktadırlar. Alkollü ve kolalı içecekler de hipertonicler ve GÖRH gelişimine katkıda bulunabilirler. Alkolün, özofagus epiteli üzerindeki etkisi konusunda çelişkili yayınlar mevcut olmakla birlikte, genel kanı, alkolün GÖRH'lı kişilerde zararlı olduğu yönündedir (10). Bor ve arkadaşlarının deneysel bir çalışmasında (11) % 10 etanolün 10 dk. uygulanıp, ortamdaki uzaklaştırılmasını takiben, ortama normalde zararlı olmayan pH 2 asidin eklenmesiyle, hücre transport fonksiyonları bozulmuştur.

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, potasyum, demir preparatları, bazı antibiyotikler ve aleondronate gibi ilaçlar, özofagus epiteli üzerinde hasar oluşturabilirler.

Genetik: Mohammed ve arkadaşlarının ikizler üzerinde yaptıkları bir çalışmada (121) monozygot ikizlerde, diziyot ikizlere göre GÖRH'nın aynı anda

bulunma oranı daha yüksek bulunmuş ve GÖRH'nın etyolojisinde genetik faktörlerin de rolü olabileceği ileri sürülmüştür.

GÖRH ve *Helicobacter pylori* arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda çok sayıda araştırma yapılmakta olup hala açıklığa kavuşmamıştır ve tartışmalar devam etmektedir. Hp prevalansının GÖRH'da normal popülasyona göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (107,106). Bazı çalışmalarda Hp eradikasyonundan sonra reflü semptomlarında belirgin artış olduğu, GÖRH insidansının arttığı ve asit süprese edici ilaçların dozlarını artırmaya ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (108-111).

Hp'nin GÖRH'yı kötüleştirilebileceğini düşünenlere göre, kardıya ve fundusun inflamasyonu sonucu Hp, vagal aracılı reseptörleri uyarak transient altözofagus affinler ve lileziya (TAÖSR) sıklığını artırabilir; Hp infeksiyonu prostoglandin, sitokin, nitrik oksit gibi alt özofagus basıncını azaltan maddelerin salınımına yol açabilir; antral predominant Hp gastritinde asidite artıp reflü semptomlarını da artırabilir, antral motilite bozulup gastrik distansiyon artabilir (112). Fakat genel kanı Hp'nin GÖRH'nın gelişiminde rolü olmayacağı yönündedir. Epidemiyolojik veriler, Hp infeksiyonu ve GÖRH arasında ters bir korelasyon olduğu yönündedir. Bu yöndeki görüşe göre Hp parietal hücrelerin asit salgılamasını baskılamakta ve azaltmaktadır. Hp tedavisi edilince de asit salgılanması normale dönmektedir. Mikroorganizmanın çevresinde amonyak vardır, oluşturulan bu amonyakın asidi nötrale edici etkisi vardır. Hp infeksiyonu olanlarda düşük dereceli de olsa bir hipergastrinemi vardır ki bu durum, alt özofagus tonusunu artırmaktadır (112). Özellikle CagA (+) Hp suşlarının daha ciddi korpus gastriti oluşturduğu ve gastrik asit seviyesini daha fazla düşürdükleri ve bu yüzden CagA (+) suşları, GÖRH'yı önlemede daha etkili oldukları ileri sürülmektedir (113).

*Defansif sistem; antireflü bariyerler, luminal klrens mekanizmaları ve doku direncinden oluşmaktadır:

1-Antireflü bariyerler (AB):

Alt özofagus sfinkteri (AÖS) en mühim komponentidir. Ayrıca frenikoözofageal ligament, akut his açısı, diyafragmatik kruslar, mukozal rozet ve AÖS'ün lokalizasyonu da rol oynamaktadır (12).

AÖS; 2.5-3.5 cm uzunluğundadır. Muskularis propriası, dışta longitudinal ve daha içte sirküler kaslardan ibarettir. Z hattı sfinkterin alt sınırındadır. AÖS

bölgesindeki bağı dokusu ve nöronal yoğunluk, özofagusun diğer yerlerinden daha fazladır. Z hatındaki intraluminal basınç, AB'nin gücünü yansıtır. GÖR, AÖS basıncı düşük olduğunda gerçekleşir. Bu basınç normalde 15-35 mmHg kadardır. Diaphragmanın maksimum kontraksiyonları esnasında ise genellikle 100 mmHg'ye çıkar. AB; sadece istirahat durumunda değil, aynı zamanda intraabdominal basınç artışında da reflüyü önlemektedir. İntraabdominal basınç arttığında AÖS basıncı da artmaktadır (12).

AÖS'ün yetersiz hale gelmesine yol açan üç temel mekanizma ileri sürülmektedir. Bunlar; transient alt özofagus sfinkter relaksasyonları (TAÖSR), hipotansif AÖS, AÖS'ün hiatal herni örneğinde olduğu gibi anatomik olarak bozulması (13). AÖS relaksasyonu, yutmaya karşı normal bir cevaptır ve primer peristaltizm ile koordine edilir. Bu yüzden pek çok reflü epizotunun yutmaya bağlı relaksasyon sırasında oluşması beklenebilir. Fakat bunun nadir olduğu (% 5-10) gösterilmiştir (14). Bu oranın düşük olmasında relaksasyon süresinin kısa oluşu ve reflü oluşsa bile, arkadan gelen peristaltik dalga ile reflü muhteviyatının hemen mideye geri dönüşü rol oynamaktadır. Doğrudan yutma ile ilişkili reflü epizotlarının çoğunda, defektif özofageal peristaltizm söz konusudur. Yani peristaltik dalga özofagusu tümüyle kat edememekte, relaksasyon süresi uzamakta ve reflü oluşmaktadır (15).

Reflü epizotlarının yaklaşık % 60'ı yutma ile doğrudan ilişkili olmayan AÖS relaksasyonları sırasında oluşur ki buna, TAÖSR adı verilir (15). Bu relaksasyonlar, yutmayı takiben oluşan relaksasyonlardan daha uzun sürerler. Asemptomatik gönüllülerde TAÖSR'ün yaklaşık % 35'i reflüye yol açarken, bu oran reflü özofajiti olanlarda % 65 bulunmuştur (14). Gastrik distansiyon, TAÖSR'ü provoke eden güçlü bir uyandır. Parsiyel ya da inkomplet yutmanın yol açtığı faringeal aktivite de uyancı olabilir (15). TAÖSR, midenin gıda ya da gaz ile gerilmesi sonucu ortaya çıkan fizyolojik bir cevap gibi görünmektedir. GÖRH'da TAÖSR'ün kontrolünde defekt olduğu da ileri sürülmektedir (16).

AÖS disfonksiyonunun diğer bir ama kalıbı, defektif bazal AÖS basıncıdır. Bundan defektif nöral kontrolün sorumlu olabileceği veya düz kas disfonksiyonunun sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (15). GÖR'ü önlemede en önemli bariyer AÖS'dür. Düşük basınca sahip zayıf bir sfinkter (<10 mmHg), reflüyü önlemede başarılı olamaz. Ancak GÖRH'lı hastaların küçük bir bölümünde bu derece düşük

basıncı AÖS söz konusudur (17). AÖS basıncını azaltan pek çok faktör söz konusudur (gastrik distansiyon; kolesistokinin; yağ, çikolata, kafein gibi bazı gıda maddeleri; alkol; sigara; çeşitli ilaçlar; özofajit; sistemik sklerozis; gebelik ve menstrüasyon dönemleri). Bu faktörlere bağlı olarak pek çok hastada belirgin AÖS hipotansif periyotları söz konusu olmaktadır. Bu esnada reflü atakları da karnın içi basıncında ani artışa yol açan durumlarda (stress reflü) veya bunun eşlik etmediği durumlarda (serbest reflü) ortaya çıkmaktadır (13).

Gastrik boşalma hızının GÖRH'da rolü olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Postprandial dönemde mide volümünü belirleyen faktörler; alınan gıda ve sıvı miktarı, tükürük ve mide asit sekresyon miktarı, duodenogastrik reflü ve gastrik boşalım hızıdır. Gastrik boşalım hızının azalması durumunda mide distansiyonunun artacağı ve bunun da TAÖSR sıklığını ve reflü sayısını artıracığı görüşü kabul görmektedir (18).

Sliding tip hiatal herni ve reflü özofajit arasındaki ilişki tartışmalıdır. Hiatus hernili hastaların ancak % 50-60 kadandanda özofajit mevcutken, ciddi özofajiti bulunan hastaların büyük çoğunluğunda herni mevcuttur (15). Herni, AÖS fonksiyonlarını yetersiz hale getirerek GÖRH oluşumuna katkıda bulunuyor olabilir, ayrıca özofageal luminal klirensini de güçleştirerek özofajit oluşumunu kolaylaştırabilir (19).

2-Luminal klirens mekanizmaları:

Bu mekanizmalar; yer çekimi, özofageal peristaltizm, tükürük sekresyonu ve özofageal glandların sekresyonudur (20).

a-Yer çekimi: Reflü, ayaktayken oluştuğunda, yer çekimi bolus klirensine katkıda bulunur. Hastalar yatarken yataklarının baş kısmını bir miktar kaldırırlarsa bu faktör yine az da olsa iş görebilir.

b-Özofageal peristaltizm: Bolusun temizlenmesinde önemli rol oynar. Fakat uykunun REM safhasında çalışmaz (20). Özofageal peristaltizmdeki çeşitli bozukluklar ve düzensizlikler klirensi yetersiz hale getirebilmektedir (20).

c-Tükürük sekresyonu: Luminal klirensde önemli rol oynamaktadır. Tükürük salgılanma hızı normalde 0.5 ml/dk.dır. Tükürük; asidi dilüe eder, mekanik olarak temizler ve aynı zamanda nötralize eder. Yaklaşık 7 ml tükürük, 1 ml 0.1 N HCl'i nötralize etme kapasitesine sahiptir. Bu kapasitenin % 50'ünden içeriğindeki bikarbonata bağlıdır ve PGE2 gibi maddeler de doku iyileşmesinde rol oynamak-

tadırlar. Uyku esnasında tükürüğün sekresyonu durduğundan bu faydalı etkileri ortadan kalkmaktadır (13). Normalde reflü oluştuğunda peristaltik dalgalarla asit, mideye geri gönderilmekte, ancak yaklaşık 1 ml kadan özofagusta kalmakta, bu da tükürük sayesinde temizlenmektedir. Reflü özofajiti olanlar ve sağlıklı kontrol grubu arasında tükürük fonksiyonları ve kompozisyonları bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (21). Özofagus, aside maruz kaldığında refleks yolla, tükürük sekresyonu artmaktadır. Sigara içenlerde hiposalivasyon söz konusudur. Sigara tiryakiliği ile reflü özofajit arasında kuvvetli bir epidemiyolojik ilişki vardır (22).

d-Tükürüğün yanısıra: Özofageal submukozal glandaların bikarbonattan zengin sekresyonu da rezidüel asidin dilüsyon ve nötralizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Bu sekresyon da tükürükte olduğu gibi, lümendeki asit tarafından stimüle edilmektedir. Bu sekresyon, pH 2 bile olsa, 5 dk. içinde rezidüel asidi nötrale edebilmektedir (23).

Reflü hasarının oluşmasında, özofageal asidifikasyon süresi, reflü sıklığından daha fazla öneme sahiptir (24). Bu tespit, luminal klirensin, özofajit patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda bolüs klirensinin ve tükürük sekresyonunun GÖRH hastalarında, kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmişse de (21,25), bazı çalışmalarda da asit klirensinde gecikmeye yol açan peristaltik anormalliklerin var olduğu gösterilmiştir (17, 26).

GÖRH olanlarda reflü, uykudan ziyade gündüz uyanırken ortaya çıkmaktadır (123). Fakat uyku esnasında luminal klirens mekanizmaları çalışmadığından, özellikle uzun süreli reflülerin oluşması, özofajit gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır (20).

Sağlıklı kişilerde, uykuda oluşan özofageal asidifikasyonu, genellikle bir uyanma periyodu izler, böylece luminal klirens mekanizmaları işlemeye başlar. Özofajitli kişiler, özofageal asidifikasyon sırasında, sağlıklı kişilere göre uykudan daha hızlı uyanırlar. Bu durum tahminen epitelin H⁺ uyanısına karşı artmış permeabilitesine bağlıdır (20). Fakat aside bağlı uyanma zamanı bakımından, hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır (27).

Özofagus epitelinin preepitelyal savunma mekanizmaları, gastrik duodenal epitelinkine göre daha zayıftır. Özofagusta bir müküs tabakasının varlığı kesin olarak gösterilememiştir. Fakat epitelin hemen üzerinde durgun bir su tabakası vardır. Bu tabaka bikarbonat iyonlarını tutarak alkalen bir or-

Tablo 1. Özofagus doku direncinin komponentleri

A-Preepitelyal defanslar
1-Müküs tabakası
2-Durgun su tabakası
3-Yüzeysel bikarbonat iyon konsantrasyonu
B-Epitelyal defanslar
Fiziki bariyerler
4-Hücre membranları
5-İntersellüler junctional kompleks
Fonksiyonel komponentler
6-Asidifikasyona karşı sellüler defans
a) Epitelyal transport
b) İntersellüler tamponlama (esas proteinler, bikarbonat iyonları)
7-Epitelyal tamir
a) Epitelyal restitution
b) Hücre çoğalması
C-Postepitelyal defans
8-Kan akımı
a) Koruyucu ajanların dağılımı (O ₂ , bikarbonat, metabolik substratlar)
b) Zararlı ajanların uzaklaştırılması (CO ₂ , H ⁺ , metabolik atıklar, hücresel artıklar).

tam oluşturur. Bu sayede, penetre olan H⁺ kısmen tamponlanmış olur (10). Özofagus epitelinin çok katlı yassı epitel ve sıkı oluşu nedeniyle kandan lümeneye bikarbonat geçişi zayıftır. Preepitel savunma mekanizmalarının zayıflığı nedeniyle, asıl savunma görevi epitele düşmektedir.(10)

Özofagusun epitel defansı, yapısal ve fonksiyonel komponentlerden ibarettir. Yapısal komponentler, hücre membranlarını ve intrasellüler junctional kompleksi kapsar ki bunlar, H⁺'nin epitel içine difüzyon hızını sınırlayarak aside karşı koruma sağlarlar. Özofagusun fonksiyonel komponentleri tam olarak karakterize edilememiştir. Özofagus hücreleri, tamponlama ve H⁺'nu atabilme kapasitesine sahiptirler. Özofagus hücrelerinin H⁺'nu tutabilme kapasitesi, intrasellüler proteinlerin tamponlama kapasitesine bağlıdır (20).

Özofagusun, aside karşı postepitelyal defansı, kan dolaşımı tarafından tamamlanır. Kan dolaşımı; oksijen, besin unsurları ve bikarbonatı getirip; H⁺ ve CO₂'i uzaklaştırmak suretiyle asit-baz dengesine dinamik bir tarzda katkıda bulunur. Özofagusun asit ile karşılaşması, özofagus kan akımını artırmaktadır (20).

Özofagus epitelinin asit ile uzun süre teması sonucunda doku direncini sağlayan mekanizmaların yetersiz hale gelmesi durumunda doku hasarının oluşması kaçınılmazdır. Epitelin tamir hızı da injurinin derecesini etkileyecektir. Özofagus epitelinin çoğalma yeteneği sınırlıdır. Bu yetenek sadece bazal tabaka hücrelerinde mevcuttur ve epitelin yenilenmesi de buradan başlar. Bundan dolayı, GÖRH'nin en mühim histopatolojik bulgusu bazal hücre hiperplazisidir (20). Özofagus epitelinin kendini tamir işi, mideye göre oldukça yavaş olup, günler ve haftalarca sürebilir.

Epidermal Growth Faktör (EGF), tükrük bezlerince salgılanan 53 aminoasitli bir hormondur. EGF reseptörleri, midenin yanı sıra, özofagus hücrelerinde de mevcuttur ve EGF'nin bu hücrelerde DNA sentezini uyardığı gösterilmiştir (28).

Noneroziv özofajitli hastaların yanısına yakınında, eroziv özofajitlilerin de üçde bir kadarında asit kontakt zamanı normal sınırlar içerisinde (20). Asit kontakt zamanının normal oluşu, antireflü ve luminal klirens mekanizmalarının normal olarak çalıştığını gösterir. Bu kişilerde saptanan özofajitin nedeninin doku direncindeki defektler olduğunu ileri sürmek, en akılcı yaklaşım olacaktır. Reflü materyalinin aşırı zararlı olma ihtimali (Zollinger-Ellison sendromunda olduğu gibi) ise çok azdır (20).

İntraluminal elektriksel impedans çalışmalarının klinik kullanıma girmesiyle birlikte yapılan gözlemler, GÖRH'nin patogenezi hakkında değişikliklere yol açabilecektir (29, 30, 31). Bu teknik, 24 saatlik pH monitörizasyonu ile birlikte uygulanabilmektedir. Bu teknik, oluşan tüm reflüleri (asit olsun ya da olmasın), reflünün gaz mı, sıvı mı olduğunu, reflünün dağılımını ve hızını saptayabilmektedir. Sifrim ve arkadaşların çalışmasında (30) GÖRH'li kişilerde ve sağlıklı kontrol grubunda bu teknik kullanılarak reflü araştırması yapılmış ve pH'ya bakılmaksızın oluşan reflü epizotlarının sıklığının her iki grupta da benzer olduğu, GÖRH grubunda sadece asit reflülerin daha sık olduğu ve daha uzun sürdüğü gösterilmiştir. Vela ve arkadaşlarının çalışmasında da (31), omeprazol kullanılarak asit reflü epizotlarının dramatik olarak azaldığı, fakat total reflü sayısının değişmediği gösterilmiştir.

Bu yeni bulgular, GÖRH'nin patogenezi motor bozuklukların ve yetersiz antireflü bariyerin oynadığı rolün azalmasına ve özellikle luminal klirens mekanizmalarından ziyade, doku direncindeki bozuklukların ön plana çıkmasına yol açacak gibi

görülmektedir. Doku direncindeki bozuklukların nedenleri hayat tarzıyla ilgili olabilir. Deneysel çalışmalar; mukozanın asidin yanı sıra aynı zamanda, sigara, alkol, sıcak ya da hipertonic solüsyonlar veya çeşitli ilaçlara maruziyeti durumunda reflü injurisine daha hassas hale geldiğini göstermiştir (20, 32-34). Ayrıca yaşlanma da doku direncinin azalmasında rol oynuyor olabilir (20).

Özofageal hipersensitivite: Tipik GÖRH semptomlarına sahip olduğu halde, 24 saatlik pH çalışmalarında, endoskopileri ve histopatolojileri normal olan hastalar mevcuttur (60). Bu hastalardaki pirozinin sebebi bilinmemektedir, fakat artmış özofageal sensitivite ya da visseral hiperaljezi ile ilişkili olabilir. Bu kişilerin ağrı eşikleri düşük olup, normalde oluşan reflü periyotlarına aşırı cevap vermektedirler. Bu vak'aları iritabl özofagus olarak da adlandırmak mümkündür. Yapılan bir çalışmada bu hastaların % 89'unda Bernstein testi (+) bulunmuş ve % 52'sinde de balon distansiyonu ile düşük ağrı eşiği olduğu saptanmıştır (61). Hipersensitif özofagusun tedavisinde antireflü tedavilerin dışında visseral analjezik özelliğe sahip ilaçların (örneğin, kappa opioid agonist olan fedotozine) kullanılması gündeme gelebilecektir (118).

GÖRH'ya zemin hazırlayan durumlar

Bu durumlar, ya reflü materyalinin zararlı etkisini artırarak ya da özofageal defans mekanizmalarından biri ya da birkaçını bozmak suretiyle GÖRH'ya zemin hazırlamaktadırlar (20).

Zollinger-Ellison sendromu, reflü materyalinin zararlı etkisini artırır.

Gebelik, skleroderma, diabetes mellitus ve uzun süreli nazogastrik intubasyon özofagusun defans mekanizmalarını bozarak etkili olurlar. Gebelikte dolaşımda fazlaca bulunan östrojen ve progesteron, AÖS üzerinde relaksan etki yaparlar. Sklerodermada düz kas atrofi vardır. Diabetes mellitusta nöromusküler disfonksiyon vardır. Bütün bu olaylar, özofagus gövdesinde ve AÖS'de disfonksiyona, bu da reflü epizotlarında artışa ve luminal asit klirensinde gecikmeye yol açarak GÖRH'ya zemin hazırlarlar (20).

KLİNİK TABLO

Semptomları oldukça çeşitli ve değişken olup, en önemlileri retrosternal yanma ve regürjitasyondur (Tablo 2). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada regürjitasyon % 90, retrosternal yanma % 73, geğirti % 50 olarak saptanmıştır (35).

Retrosternal yanma ve regürjitasyon, GÖRH'nin en sık rastlanan patognomonik semptomları olup, çok kere tanı için bu iki semptomun varlığı yeterli olabilmektedir.

Disfajinin patogenezi multifaktöriyeldir. Peptik striktür, kanser Ca ve ring gibi anatomik faktörler ekarte edilirse disfaji, özofagus dismotilitesine atfedilebilir.

Odinofaji, az görülen semptomlardan olup mevcudiyeti, özofajit veya ülser gibi bir mukozal hastalığı düşündürür.

Atipik göğüs ağrıları kalp ile ilgili araştırmalar normal çıktığı taktirde özofagus araştırılmalıdır. Kalp ile ilgili araştırmaların tamamen normal bulunduğu hastaların %36-73'ünde özofagus ile ilgili hastalıkların (GÖRH, motor bozukluklar) varlığı gösterilmiştir (36-38). Nonkardiyak göğüs ağrısı (NKGa)'nın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Özofagus ve kalbin nöral ileti yolları yakın ilişki içindedir. Özofagus mukozasındaki aside duyarlı kemoreseptörlerin reflü ile uyanılması ve özofagus duvarındaki basınç değişiklikleri sonucu mekanoreseptörlerin uyanılması patogeneizde rol alabilir. Bu hastalarda özofageal hipersensivite de söz konusu olabilir; intraözofageal geal balon distansiyonuyla, kontrol grubuna göre daha düşük volümlerde ağrı ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda geçirme refleksindeki bozukluklar da, patogeneizde rol oynayabilir (39, 40).

GÖRH'lı pekçok hastada dispepsinin overlap semptomları bulunabilir. Noar ve arkadaşlarının çalışmasında (121), 67 GÖRH'lı hastada gastrik nöromusküler bozukluklar araştırılmış ve bunların % 42'sinde disritmiden gastropareziye kadar değişen gastrik nöromusküler bozukluklar saptanmıştır. Bu durum GÖRH tedavilerinde ve endoluminal tedaviler uygulanırken gözönüne alınmalıdır.

Tablo 2. GÖRH'nin muhtemel semptomları ve prezantasyonları

A-Göğüs : Retrosternal yanma *, regürjitasyon *, disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı.
B-Ağız – boğaz: Diş çürükleri, gingivitis, ağız kokusu, hipersalivasyon, boğaz ağrısı, kulak ağrısı, globus, larenjit ve ses kısıklığı, postnazal akıntı, sinüzit, farenjit, larinks ca?
C-Pulmoner: Öksürük, wheezing, nefes darlığı, pulmoner aspirasyon ve pnömoni, astma, apne ve ani infant ölümü, bronşit, ateletaksi, pulmoner fibrozis.
D-Gastrik: Geğirtir, erken doyma, şişkinlik, bulantı,
E-Diğer: Akut ve kronik gastrointestinal kan kaybı, hıçkık.

* En sık görülen semptomlar

Çeşitli araştırmalarda, GÖRH ve pulmoner semptomlar ya da komplikasyonlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (41-44). Bir astmalı hastanın semptomları özellikle gece ortaya çıkıyorsa, orta yaşta başlamışsa ve anamnezinde allerji yoksa akla GÖRH gelmelidir. Bu hastalarda astmanın sebebi olarak pulmoner aspirasyon ve özofagustaki vagal afferent liflerin uyanması ile ilişkili olarak refleks bronşial konstriksiyon suçlanmaktadır (45).

Yapılan araştırmalar, idyopatik larenjitlerin bir kısmından GÖRH'nin sorumlu olduğunu göstermiştir (46-48). El-Serag ve arkadaşları laringeal ya da faringeal kanseri olan hastalarda, GÖRH'nin kontrol grubundakilere göre 2 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (49). Fakat GÖRH'yı bu kanserler için bir risk faktörü olarak kabul etmek henüz erkendir.

SEYİR VE KOMPLİKASYONLAR

GÖRH'nin klinik seyri oldukça değişkendir. Şikayetleri hafif olup kendiğilinden düzelen veya basit tedbirlere ve antasitlere kolayca cevap veren hastalar olduğu gibi, semptomları günlük aktivitelerini bozacak kadar sık ve devamlılık gösteren hastalar da vardır. Semptomların özelliği ne olursa olsun, reflünün yol açtığı mukozal hasarın derecesi ile paralellik göstermezler. Çok ciddi ve uzun süreli semptomları olanlarda çok hafif mukozal değişiklikler olabildiği gibi; ciddi komplikasyonlara yol açmış özofajitlere, semptomu olmayan veya hafif semptomları olanlarda rastlamak mümkündür.

Non-eroziv reflü hastalığı olanlarda yapılan bir çalışmada, tedavi kesildikten 6 ay sonra yapılan kontrolde hastaların % 42'si asemptomatik olarak bulunmuştur. Hastaların % 15'inde noneroziv form, eroziv forma dönüşmüştür ki bunları önceden pH metre sonuçlarıyla tahmin etmek mümkün değildir (57). Non eroziv hastalığı olanlarda komplikasyonların gelişme riski de çok azdır ya da yoktur (20). Non-eroziv form, tüm reflü hastalarının yarıdan fazlasını oluşturmaktadır.

Eroziv hastalığı olanlarda tedavinin kesilmesini takiben, relaps oranı % 80'dir (58). % 20'si de en azından 1 yıl remisyonda kalmaktadır. GÖRH'nin klinik seyri yavaş ilerlemektedir ve bu ilerleme medikal tedavi ile durdurulabilmektedir. Hasarlık iyi tedavi edilmediği taktirde çeşitli komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bunların ekstra özofageal olanlarından klinik tablo bölümünde bahsedilmiştir. Özofageal komplikasyonlar ise şunlardır (59):

1- Özofageal ülser: Sık rastlanır (%5). Kanamaya, penetrasyona, perforasyona, striktüre yol açabilir.

2- Barrett's epitel ve kanser (sıklığı % 8-20).

3- Kanama: Massif üst GİS kanamalarının % 6-7'sinden GÖRH sorumludur. Diffüz mukozal incelme, ülserasyon ve erozyon nedeni ile kan damarlarının açınması kanamaya yol açmaktadır.

3- Striktür: Genellikle 1-2 cm uzunluğundadırlar. Katı gıdalara karşı disfajiye yol açarlar. GÖRH'da ort. % 10'luk striktür insidansı söz konusudur (% 7-23). Peptik striktürler, özofagusun tüm striktürlerinin yaklaşık % 70 kadarnı oluştururlar.

4- İnflamatuvar polip?

5- Schazki halkası?

AYIRICI TANI

1- Non-ülser dispepsi, gastrit, peptik ülser.

2- Kardiya ca, mide ca.

3- Akalazya.

4- Koroner kalp hastalıkları.

5- Kolelityazis.

6- Özofagusun motor hastalıkları.

7- Diğer özofajitler: Enfeksiyon, radyasyon, ilaçlar.

TANI YÖNTEMLERİ

Reflü özofajit düşünülen hastalarda doğru tanıya varabilmek için geliştirilmiş pek çok test vardır (Tablo 3). Klinik pratikte tanıyı koyup tedaviye başlamak için testlerin pek çoğu gereksizdir. Rekurrent postprandial retrosternal yanma anamnezi ve regürjitasyon; GÖRH tanısının konulması ve tedavisinin başlatılması için çok kere yeterlidir. Fakat tanının şüpheli olduğu hallerde, doku injürisinin tayini gerektiğinde, alarm semptomların mevcudiyetinde, tedaviye yeterli cevap alınamayan hallerde, Barrett's özofagus ve malignite şüphesinde, bu testlerden birine ya da birkaçına başvurmak gerekebilmektedir (Tablo 3), (20).

Reflüyü saptamada, baryumlu grafilerin sensitivitesi % 10 ila 50 arasında değişmektedir (50). Bu yüzden GÖRH tanısındaki yeri kısıtlı olmakla birlikte; disfaji, striktür, hiatus hernisi ve özofageal ringlerin tanısında kıymetlidir (51). Orofaringeal motilitenin değerlendirilmesinde ve özofagus cerrahi öncesinde de özofagus grafisi değerlidir.

Ambulatuvar intraözofageal pH monitörizasyonu,

Tablo 3. GÖRH tanısında kullanılan testler (20)

A-Reflü için testler

1-Baryumlu grafiler

2-Tuttle (standart asit reflü) test

3-Ambulatuvar intraözofageal pH monitörizasyonu

4-Ambulatuvar intraözofageal impedance monitorizasyonu

5-Radionüclide sintigrafi

6-Ambulatuvar intraözofageal bilirubin monitorizasyonu (Bilitec 2000)

B-Semptomları değerlendirmek için

1-Bernstein testi

2-Ambulatuvar intraözofageal pH monitörizasyonu

3-Empirik asit supresyon tedavisi

C-Özofageal hasarı değerlendiren testler

1-Baryumlu grafiler

2-Endoskopi ve biyopsi

3-Özofageal potansiyel fark ölçümü

D-Özofajitin patogenezini değerlendiren testler

1-Asit klirens testi

2-Radionüclide sintigrafi

3-Özofageal manometri

4-Gastrik analizler

GÖRH tanısında altın standarttır (52). Sensitivite ve spesifitesi % 93 civarındadır. Bu teknik atipik semptomları olanlarda (ör. açıklanamayan göğüs ağrısı, pulmoner ve otolaringolojik semptomlar), non-eroziv reflü hastalığı tanısında, medikal tedaviye iyi cevap vermeyenlerde ve cerrahi düşünülen vakalarda endikedir. Non-eroziv reflü hastalığında sensitivite %50 civarındadır. Ekstraözofageal hastalıkların araştırırken 2 ya da 3 problemleri kullanılmaktadır. Tanıda en önemli parametre total asit kontakt zamanıdır. Bu teknikte reflü ataklarıyla, semptomları arasında ilişki olup olmadığını da saptamak mümkündür (20).

Ambulatuvar intraözofageal impedans monitörizasyonu tekniği, yeni kullanıma girmiş bir tekniktir (29-31). İmpedans, bir yerin ya da dokunun elektrik akımına karşı değişken olarak gösterdiği dirençtir. Özofagusa yerleştirilen bir çift halka elektrot vasıtasıyla ölçülür. Böylece pH'ya bakılmaksızın oluşan her sıvı reflü (impedansda azalma olur) ve her gaz reflü (impedansda artış olur) saptanmış olur. Bu tekniğin pH ölçümleriyle birleştirilmesiyle hastaları daha iyi değerlendirmek mümkündür olacaktır.

Ambulatuvar intaözofageal bilirubin monitörizasyonu; Bilitec 2000 adı verilen bir intraluminal fiberoptic prop kullanılarak yapılan, reflü materyalinde bilirubin saptama tekniğidir (53). Bilirubin major safra pigmenti olduğundan, bilirubinün özofagusta saptanması, duodenogastroözofageal reflünün saptanmasında indirekt bir marker olarak kabul edilmektedir. Yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Radionuclide sintigrafinin sensitivitesi % 14 ile 100 arasında değişmekte olup, reflü tayininde nadiren kullanılmaktadır (54).

Bernstein testinin GÖRH hastalığında sensitivitesi % 32-100, spesifitesi de % 40-100'dür (20). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada bu oranlar sırasıyla % 61 ve % 25 olarak bulunmuştur (35). Atipik göğüs ağrıları sensitivitesi % 7-27, spesifitesi % 83-94'tür (20). Bu testin klinik kullanımı azalmış olmakla birlikte non-eroziv reflü hastalığı tanısında kullanılabilir.

Proton pompa inhibitörleriyle (PPI) yapılan asit supresyon tedavi denemeleri (ör.4 hafta süreyle günde 2 kez 20 mg omeprazole) semptomların, örneğin atipik göğüs ağrılarının GÖRH'ya bağlı olup olmadığını ortaya koyabilir (20). Tedaviye cevap yoksa, tedavi süresince 24 saatlik pH monitörizasyonu yapılarak, özofageal asidifikasyonun yeterli kadar suprese edilip edilmediği saptanır. Yeterli supresyona rağmen, semptomlar devam ediyorsa, GÖRH dışındaki sebepler araştırılır. Supresyon yeterli değilse PPI dozu artırılarak, gözlem devam ettirilir (20).

Endoskopi ve biyopsi; reflüye bağlı injurinin ortaya konulmasında kullanılan altın standartlardır (20). GÖRH'da endoskopide; normal görünümülü mukozaya, eritem, ödem, friabilite, eksuda, erozyonlar, ülserler, striktürler ve Barrett's epiteli saptanabilir. Bu endoskopik bulgular; hafif, orta ve şiddetli özofajit şeklinde sınıflamak mümkün olduğu gibi, Savary-Miller ve Los Angeles klasifikasyonlarını da kullanarak (55,56) sınıflandırmak mümkündür.

Biyopsi her zaman gerekli değildir. Fakat Barrett's özofagus şüphesi varsa, infeksiyöz ya da neoplastik hastalıklarla ekarte etmek gerekiyorsa, atipik semptomları olanlarda mukozal hasarı olup olmadığını kanıtlamak için biyopsi gerekebilir. Rekurren pirozisi olanlarda sıklıkla endoskopik görünüm normaldir. Bu durumda özofagus alt uçtan alınan random biopsiler, hastalığın morfolojik kanıtını ortaya koyabilir (20). Önemli histolojik değişiklikler; papiller yükseklikte artış, bazal hücre hiperplazisi, bazal tabakada kalınlaşma ve intraepi-

telyal eozinofillerin varlığıdır. Reflü hasarının diğer markını, dilate intersellüler boşlukların varlığıdır (20).

Özofageal potansiyel fark ölçümü, mukozal hasarı değerlendiren testlerden olup, pratikte pek kullanılmamaktadır.

Özofageyal manometri, GÖRH tanısında rutin kullanılmamaktadır. AÖS basıncı 6 mmHg'dan daha düşük olanlarda, tedavi bırakıldığında hastalığın nüks şansı yüksektir. Bu tür vakalar cerrahi için değerlendirilebilirler. Bir de cerrahi tedavi düşünülen GÖRH vakalarında, motilite bozukluklarını araştırmada faydalıdır (20).

TEDAVİ

GÖRH'da tedavinin gayesi; hastanın semptomlarını ortadan kaldırmak, varsa özofajiti iyileştirmek, komplikasyonları önlemek ve varsa tedavi etmek ve relapsları önlemektir.

GÖRH, yavaş seyirli bir hastalık olduğundan, medikal tedavi, cerrahi tedaviden önce gelmektedir. Medikal tedavi ise üç kategoriye ayrılmaktadır: Hayat tarzının değiştirilmesi, ilaç tedavisi ve endoskopik tedaviler.

HAYAT TARZININ DEĞİŞTİRİLMESİ

Bütün hastalarda tedavinin başlangıç kısmını oluşturur (20).

- 1- Yatağın baş kısmının yükseltilmesi
- 2- Sigara ve alkolün bırakılması
- 3- Yağlı gıdaların azaltılması
- 4- Her öğündeki yiyecek miktarının azaltılması
- 5- Yatmadan en az 3 saat önce yiyecek ve içecek alımının kesilmesi
- 6- Şişmanların zayıflatılması
- 7- Dar giysi ve korselerden kaçınılması
- 8- AÖS basıncını düşüren gıda (çikolata, baharat, kahve, çay, kolalı içecekler, domates, asitli meyve suları) ve ilaçlardan kaçınılması (antikolinergikler, teofilin, diazepam, narkotikler, kalsiyum kanal blokerleri, beta adrenerjik agonistler, progesteron, alfa adrenerjik antagonistler).
- 9- Sakız çiğnemek: Sarasiek ve arkadaşları, tükürük sekresyonunu ile ilgili olarak özofajitli ve sağlam kişilerde yaptıkları araştırmada, sakız çiğnemenin; tükürüğün volümünü ve kapsadığı inorganik ve or-

ganik koruyucu faktörlerin sekresyonunu çok belirgin olarak artırdığını göstermişler ve sakız çiğnemenin GÖRH tedavisinde terapötik bir yaklaşım olabileceğini ileri sürmüşlerdir (114).

10- Relaksasyon eğitimi: Mc Donald-Haile'nin çalışmasında semptomları stres esnasında artan hastalarda relaksasyon eğitiminin, klasik tedaviye ek olarak kullanılacak faydalı bir yaklaşım olabileceği sonucu çıkarılmıştır (116).

İLAÇ TEDAVİSİ

İlaç tedavisinde gaye, agresiv faktörlerin etkisini azaltmak ve defansif faktörlerin gücünü artırmaya yöneliktir. Bu maksatla çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır:

a-Antasitler ve aljinik asit: Reçeteye tabi ilaçlar olmadığından halk arasında en yaygın kullanılan ilaçlardır. Sıvı formları daha etkilidir. Etkileri 30 dk içinde başlar ve özofageal asidifikasyonu 90 dk boyunca önlerler (62). Tek başlarına özofajiti iyileştiremezler. Hafif seyirli vakalarda ya da yardımcı ilaç olarak kullanılırlar. Antasit ve aljinik asit kombinasyonu olan Gaviscon, aljinatın mekanik olarak reflüyü önlemede yardımcı olması dolayısıyla tercih edilmektedir (63).

b-H2 reseptör antagonistleri: Semptomatik hastalarda ilk basamak tedavisi olarak kullanılabilirler. Ancak eroziv özofajit tedavisinde yetersiz kalırlar. Günde en azından 2 kez antireflü dozunda uygulanmalıdır. Ör. idame tedavisi için günde iki kez ranitidin 150 mg verilmelidir (20).

c-Prokinetik ajanlar: Kolinerjik bir agonist olan betahanechol, dopamin antagonistleri olan metoclopramide ve bir serotonin reseptör agonisti olan cisaprid bu grupta yer alırlar. Bunların hiçbirinde FDA onayı yoktur. Cisaprid, kardiyak yan etkilerinden dolayı yasaklanmıştır. Diğerleri de ancak yardımcı ilaç olarak kullanılabilirler, ama faydaları azdır (81).

d-Sucralfate: Epiteli asit injurisine karşı topikal olarak korur, idame tedavisinde faydalı olabilmektedir, ancak FDA onayı yoktur (20).

e-Baclofen: Gamma-amino bütirik asit (GABA); santral sinir sistemi içerisinde bulunan önemli bir inhibitör transmittedir ve bunun TAÖSR'e etkili olduğuna inanılmaktadır. Lidums ve arkadaşlarının 20 sağlıklı kişi üzerinde GABAB agonisti olan baclofen ile yaptıkları çalışmada, baclofenin TAÖSR'ü inhibe etmek suretiyle reflüyü anlamlı

olarak azalttığını gösterilmiştir (115). Bu ilaç hakkında henüz yeterli bilgi birikimimiz yoktur.

f-Proton pompa inhibitörleri: Piyasada omeprazole, lansoprazole, pantoprazole esomeprazole ve rabeprazol mevcuttur. Bu ilaçlar asit sekresyonunun son ortak yolu olan H, K-ATPazını spesifik olarak inhibe ederler. Özofajitli vakaların % 74-97'sinde 8-12 haftalık tedavi sonrasında tam iyileşme söz konusudur (67). Eroziv özofajit varlığında ve H2 reseptör antagonistlerine refrakter GÖRH'da ilk seçilecek ilaç grubudur. İlk ikisi için FDA onayı mevcuttur (20). İlaç bırakılınca nüks oranı yüksek olduğundan (64), yıllarca idame tedavisi gerekebilmektedir.

PPI grubu ilaçlarla, semptomlar ve özofajit; H2 reseptör antagonistlerine göre daha çabuk iyileşmektedirler.

Eşdeğer dozlar kullanıldığında, farklı proton pompa inhibitörlerinin benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (65). Başlangıçta asit inhibisyonu bakımından farklılıklar olsa bile, birkaç gün sonra bu fark ortadan kalkmaktadır (66). Farklar, yan etki profilleriyle ilgili olabilir. Ayrıca pantoprazolun ilaç ve gıda etkileşiminin olmadığı bildirilmiştir (124).

PPI'lerin uzun süreli kullanımında, emniyetli olup olmadıkları konusu halen tartışılmaktadır. Başlangıçta kuvvetli asit supresyonunun, sistemik enfeksiyon riskini artıracak, nitrosamine üretiminin artıp, gastrik kanser riskinin artacağı, kronik hipergastrineminin gastrik karsinoid riskinde artışa yol açabileceği yolunda endişeler vardı. Fakat bugüne kadar, bu düşünceleri destekleyen kanıtlar ortaya çıkmadı (20). Sadece Hp enfeksiyonu olanlarda, uzun süreli asit supresyonu sonucunda Hp enfeksiyonunun daha çabuk ilerleyip, gastrik atrofi gelişimini hızlandırabileceği bildirilmiştir (68, 69). Ayrıca uzun süreli PPI kullanımı sonucunda multipl fundik gland poliplerinin oluşabileceği (70, 71) ve tedavinin kesilmesinden sonra ya da Nissen fundoplikasyonunu takiben bu poliplerin spontan rezeksiyona uğradığı bildirilmiştir (72). 11 yıla kadar takiplerin yapıldığı bir çalışmada, kronik PPI kullananlarda korpus gastriti ve argyrophil hücre hiperplazisi dışında, displazik ya da neoplastik değişikliklere rastlanmamıştır (73). Uzun süreli PPI tedavisinin Campylobacter gastroenteritine ve Vit B12 malabsorpsiyonuna yol açması muhtemeldir. (74, 75). En ucuz PPI preparatı esas alındığında, Aralık 2002 tarihi itibarıyla yurdumuzdaki 1 yıllık PPI kullanım maliyeti yaklaşık 200 milyon TL civarındadır.

Medikal tedaviye direnç: Yeterli dozda PPI verilmesine rağmen, 12 haftada reflüyle ilişkili semptomların devam etmesi ya da mukozal lezyonların iyileşmemesi durumunda tedaviye dirençten bahsedilir (76). PPI'lerin gastrik asiditeyi kontrol etmede yetersiz kalışının çeşitli sebepleri vardır. PPI'lerin oral biyoyararlılığı kişiden kişiye değişmektedir ve ilaç, gıda ya da antasitlerle birlikte alındığında da azalmaktadır (76). Gastrik korpusu tutan Hp infeksiyonu olanlarda PPI'lerin asit supresif etkisi artmıştır. Öyleyse Hp(-) hastalarda PPI'lerin standart dozları gastrik asiditeyi kontrol etmede yetersiz kalabilmektedir (77). PPI'ler, hepatik cytochrome P-450 2 C enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Genetik varyasyonlara bağlı olarak enzim kapasitesindeki değişikliklerden dolayı da, ilaçların etkinliği kişiden kişiye farklı olabilmektedir (76). Küçük bir hasta grubu vardır ki bunlarda ilacın normal kan seviyesine rağmen, ilaca karşı rezistans söz konusudur (gastrik pH'nın 4'ten küçük olduğu süre, 24 saatlik gözlemin % 50'sinden fazladır). Bunlarda muhtemelen proton pompasında bir bozukluk vardır (78). Gastrik asit, hipersekresyonu olanlarda da ilacın etkinliği azalabilir.

PPI'lere direnç, en yaygın olarak geceleyin saat 12 ile sabah 6 saatleri arasında görülmektedir. Geceleyin hastaların çoğunluğunda gastrik pH 1 saatten fazla 4'ün altında kalmaktadır ki buna "nokturnal asit breakthrough"(nokturnal asit atağı) denilmektedir. Bu durum muhtemelen histamin reseptörleriyle ilgilidir ve tedavi yetersizliğine yol açmaktadır (79). Nokturnal asit atağı (NAA), GÖRH vakalarında sık görülmektedir (% 50-70). Bununla birlikte bu atakların hastaların semptomlarından sorumlu olma oranları % 13 civarındadır (79,120). Dolayısıyla NAA saptanan hastaların çoğunluğu PPI dozunun artırılmasından veya tedaviye H2R antagonistlerinin eklenmesinden fayda görmeyecektir. Bireyler arası varyasyonlardan dolayı, klinisyen ilaç dozunu hastanın klinik tablosuna ve gastrik pH cevabına göre ayarlamalıdır.

Yeterli asit supresyonuna rağmen, bazı vakalarda tedavi başarısız kalabilir. Bu hastaların bir kısmında sensitif özofagus söz konusudur (76). Şayet 24 saatlik pH metre; gastrik asidite kontrolünün yeterli olduğunu ve semptomların özofageal asidifikasyonla ilişkili olmadığını gösteriyorsa, şunlar düşünülmelidir (76):

- GÖRH tanısı yanlıştır.
- GÖRH'lı hastalarda başka semptomlar vardır. Reflü semptomları düzelince, diğer semptomlar ön plana çıkmış olabilir.

• Bazı hastalar yavaş iyileşirler ki bunların özofajitlerinin iyileşmeleri ve asemptomatik hale gelmeleri 12 haftayı aşabilir.

• Gastrik staz, AÖS disfonksiyonu veya inefektif özofageal peristaltizm, persistan semptomlara katkıda bulunuyor olabilir.

• Nonasit gastroözofageal reflü; bazı hastalarda regürjitasyona ve solunum yolları ile ilgili semptomlara yol açıyor olabilir.

• Peptik striktürlerin varlığında da semptomlar devam eder.

Reflü özofajiti olanlarda semptomların kontrol altına alınmama oranı % 10-20 bulunmuştur ki, bunlar özellikle, nokturnal asit atakları olanlardır (76).

Tedaviye refrakter görünen hastalara, en az 1 hafta süreyle günde 2 kez PPI verilmesine rağmen hala semptomatik iseler, mide asidite ölçümü ile birlikte; tedavi altındayken 24 saatlik pH metre ve gerekiyorsa impedans ölçümleri de yapılmalıdır.

ENDOSKOPİK TEDAVİLER

1-Radiofrekans tedavisi (Stretta prosedürü): AÖS bölgesine kontrollü radiofrekans enerjisinin uygulanması esasına dayanmaktadır (80). A.B.D.'de FDA onayı mevcuttur.

Dört kanallı bir radiofrekans (RF) enerji jeneratörü ve kateter sistemi (Stretta) vasıtasıyla, enerji uygulanmaktadır. Dokuda oluşan ısı devamlı izlenmektedir ve doku ısısı 47°C yi bulduğunda enerji kesilmektedir. İğne elektrotlar Z hattının 2 cm üzerine yerleştirilirler.

Tedavinin gayesi RF enerjisiyle kollagen kontraksiyonunu sağlayarak AÖS'ü kuvvetlendirmektir.

Bu tedavi için uygun adaylar; 24 saatlik pH metre ile patolojik reflüsü ortaya konulmuş, semptomatik olan ve semptomları medikal tedaviye cevap veren, fakat ilaç kesilince nüks eden ve endoskopilerinde Savary-Miller Grade II'den daha ağır lezyonu olmayan hastalardır. Ayrıca hastaların özofagus peristaltizmi normal olmalı ve AÖS basınçları da 5 mmHg'nin üzerinde olmalıdır. Belirgin disfajisi olan, belirgin hiatal hernisi olanlar da uygun adaylar değildir (92).

Bu tedavinin uygulandığı 21 özofajitli hastanın, 17'sinde 6.ayın sonunda özofajitin iyileştiği gözlenmiştir (80). 14 aya kadar varan takiplerde de iyi sonuçlar bildirilmektedir (81).

Komplikasyon olarak hafif ateş, göğüs ağrısı ve süperfişyal özofagial mukozal injuri gözlenmiştir. Yani önemli bir komplikasyonu yoktur. Bu yöntem henüz yeni olduğundan uzun süreli takip sonuçlarını ve karşılaştırılmalı sonuçları bilmiyoruz.

2-Endoskopik gastroplikasyon tedavisi: Bard firmasının geliştirilen özel bir endoskopik sistemle Z hattının altına, diafragmatik hiatus civarına 2-3 dişi atılarak uygulanan bir yöntemdir (82, 87, 88). Sonuçları konusunda çelişkili çalışmalar mevcut olmakla birlikte, ümit vadecici gelişmeler vardır. Abou-Rebyeh'ın 14 vakalık serisinde % 71 vakada De-Meester skorunda düzelleme olduğu bildirilmiştir (83). Tartışmalar devam etmektedir.

3-Endonetics firmasının geliştirilen Gatekeeper sistemi: İlk olarak Fockens tarafından 9 hasta üzerinde dehidrate hidrojel implantasyonu yapılmış ve 6 hastada başarılı bulunmuştur (84). Bu konuda çokmerkezli prospektif bir çalışma devam etmekte olup, sonuçları henüz yayınlanmamıştır (85).

4-Etilen-vinil alkolün AÖS bölgesine endoskopik implantasyon yöntemi: Yeni bir yöntem olup, Deviere ve arkadaşları tarafından 15 hastaya uygulanmış, 13'ünde AÖS basınçları anlamlı olarak yükselmiş ve buna paralel olarak da reflü semptomlarında düzelleme gözlenmiştir (86). Bu konuda da geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

5-Bir akrilat türevinin mikroküreciklerini içeren jellatinöz implant: AÖS bölgesine enjeksiyonu 10 hasta üzerinde denenmiş ve iyi sonuçlar alınmıştır (93).

CERRAHİ TEDAVİ

Genel endikasyonlar şunlardır (20):

- 1- Medikal tedavinin yetersizliği,
- 2- Özellikle genç hastalarda ömür boyu tedavi gerekliliği,
- 3- Reflüye bağlı aspriasyon pnömonisinin gelişmesi,
- 4- Reflüye bağlı ekstraözofageal semptomların medikal tedavi ile kontrol altına alınamaması,
- 5- High-grade displazili Barrett's epitelinin mevcudiyeti,
- 6- Dilatasyonlara cevap vermeyen striktür varlığı,
- 7- Büyük hiatus hernisinin varlığı.

Belsey ve Nissen fundoplikasyonları ile Hill prosedürü GÖRH tedavisinde kullanılan operasyonlar-

dır. Ortalama başarı oranları % 85 civarındadır. Başarılı operasyon, daimi bir başarıyı garanti etmez. Uzun takip sonuçları % 10 civarında nüks bildirmektedir (20). Antireflü cerrahinin morbidite oranları ise % 1'den azdır (20). En yaygın komplikasyonları disfaji (% 12) ve gaz-bloat sendromudur. Bu operasyonların laparoskopik şekilleri tercih edilmektedir.

Bütün hastalar için ideal tek bir operasyon şekli yoktur. Hastanın durumuna uygun olan ameliyat seçilmelidir. Özofagusun boyu ve motilitesi normal ise en çok tercih edileni, laparoskopik Nissen fundoplikasyonudur. Bunda 360 derecelik fundik çevirme söz konusudur. Bu açı 270 derece olursa adı Toupet olur ve özofagial motor bozukluğu olanlarda tercih edilir. Rosetti-Nissen modifikasyonunda kısa gastrik damarlar bağlanmaz (20).

Belsey Mark IV: Transtorasik yaklaşımla yapılan, parsiyel bir fundoplikasyondur. Özofagusun full mobilizasyonuna izin verir ve motilite bozukluklarında tercih edilir.

Hill gastropeksi: Bir fundoplikasyon değildir, gastroözofagial bileşkenin rekonstrükte edilerek, reflüyü önleyici bir valv sistemi oluşturulur. Özellikle önceden gastrik rezeksiyon yapılmış olanlarda tercih edilir. Teknik olarak zordur. Özofagusun motilite bozukluklarında tercih edilebilir.

Angelchik protezi: Ciddi komplikasyonları nedeniyle tercih edilmemektedir.

Kısa özofagus, morbid obezite, geçirilmiş yaygın abdominal cerrahi durumunda ve evelüasyon gerektiren pulmoner hastalıkların eşlik ettiği durumlarda transtorasik yaklaşım tercih edilmelidir.

Operasyon düşünülen vakalarda önceden endoskopi, 24 saatlik pH metre, özofagus grafisi ve manometrik çalışma mutlaka yapılmış olmalıdır.

Antireflü cerrahi, PPI tedavisi ile kıyaslayan ve 5 yıllık takipleri içeren bir çalışmada (89), PPI'nın yeterli dozda uygulandığında, cerrahi ile benzer başarı oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.

Vakil'in çalışmasında (90) laparoskopik fundoplikasyona uygulanan hastaların memnuniyet oranı % 57, antireflü ilaç kullanmaya ihtiyaç duyma oranı % 27 ve yeni gastrointestinal semptomların gelişme oranı da % 67 olarak bulunmuştur.

Specher'in çalışmasında (91) medikal ve cerrahi tedavi uygulanan hastaların uzun süreli takiplerinde medikal gruptakilerin % 92'si 9-10 yıl sonra ilaç kullanmaya devam ederken, cerrahi grubunda bu oran % 62 olarak bulunmuştur.

asidifikasyonu değerlendirmek için tedavi süresince 24 saatlik pH metre uygulanmalıdır.

Şayet pH metre sonuçları normal çıkarsa, semptomlar ya asit ile ilişkili değildir ya da hipersensitif özofagus söz konusu olabilir (20). PH metre bozuk çıkarsa, dozaj yetersizdir ya da nokturnal asit atakları söz konusudur. Nokturnal asit atakları olanlara, çift doz PPI'ya ilaveten gece yatmadan önce 300 mg ranitidin verilmesi rağbet gören bir uygulamadır. Ancak 2002 yılında yayınlanan bir araştırma da H2 reseptör blokerlerine 1 hafta sonra tolerans geliştiğinden, etkisinin kalmadığı vurgulanmaktadır (117). Yani bu uygulamada da tereddütler söz konusudur. Tedaviye cevap veren hastalarda, tedavinin durdurulmasıyla nüks gelişme oranları oldukça yüksek olduğundan (% 80-90) idame tedavisinin ne kadar sürdürüleceği tartışmalıdır. Başlangıçta özofajiti olanlarda nüks daha sık ve daha erken ortaya çıkmaktadır. %10-20 hastada nüks gelişmediğinden ya da geç geliştiğinden, ilk kez GÖRH tedavisi alanlarda 3-6 ay sonra tedavi kesilip, hasta izlenir. Nüks görülmezse problem yoktur demektir. Şayet nüks 3 aydan sonra ortaya çıkıyorsa, intermittant tedavi uygulanır. 3 aydan daha önce nüks geliyorsa, ya ilaç devamlı kullanılır ya da hasta antireflü cerrahi açısından değerlendirilir. Kronik tedavide olan hastalara hiç olmazsa bir kez Barrett's epiteli araştırılması için endoskopi yapılmalıdır. Şekil 2.de GÖRH'da medikal tedavi yaklaşımı özetlenmiştir

BARRETT'S ÖZOFAGUS

Başta mide asidi olmak üzere zararlı substansların özofagus mukozasındaki ciddi injurileri sonucunda, GÖRH'nin önemli bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar.

Barrett's özofagusunun diagnostik kriteri, goblet hücrelerinin özofagusta bulunmasıdır.

Etiyopatogenez: Barrett's özofaguslu hastalarda özofagusa asit reflü epizotlarının süresinin ve sıklığının arttığı gösterilmiştir (94). Safra asitlerinin distal özofagusta hasar yaptığı gösterilmiş ve bu hasarın asit mevcudiyetinde arttığı bildirilmiştir (95). Hastalığın süresi, beyaz ırk ve erkek cinsiyet; kanser gelişimi için majör risk faktörleridir; sigara ve obezite ise zayıf risk faktörleridir (103).

Barrett's özofaguslularında Hp sıklığının az olduğu ve Hp enfeksiyonunun GÖRH'yi ve Barrett's gelişimini azalttığı bildirilmiştir (96, 97). Fakat bu konu tartışmalıdır.

Morris ve arkadaşları, 52 Barrett's li hastanın doku örneklerinde yaptıkları araştırmada displazi bulunmayan vakaların % 75'inde, low-grade displazili hastaların % 83'ünde, high-grade displazili ve adenokanserli hastaların % 100'ünde COX-2'nin ekspresyon'unu saptamışlardır (98). Bu sonuçtan, belki COX-2 inhibitörleri kullanılarak Barrett's li hastalarda malignite riskinin azaltılabileceği fikri çıkarılabilir.

Displazi bulunan Barrett's lilerde, adenokarsinoma yaklaştıkça p53 mutasyon sıklığının arttığı gösterilmiştir (99). Belki p53 tayini, risk tayininde bir biomarker olarak kullanılabilir. Yeni doğanlarda, heterotropik gastrik epitel artıklarına rastlanabilir ki bunlar "inlet patch" olarak adlandırılırlar ve subkrikoidal bölgede lokalize olurlar. Bunlar Barrett's epiteli olarak kabul edilmemektedirler.

-Barrett's epiteli, GÖRH'lı vakaların % 10-15 kadarcında görülmektedir (20). Otopsi serilerinde % 1-2 rastlanmaktadır. Barrett's epitelinde ca.gelişme insidansı 100.000 hastada 500'dür (normal popülasyondan 30-125 kat daha fazla) (20). Barrett's metaplazili hastaların % 0.5-1'inde adenoca gelişmektedir (103).

Schnell ve arkadaşları 75 high-grade displazili vakayı 7.3 yıl izlemişler ve bu periyod sırasında hastaların % 16'sında kanser gelişmiş, diğerlerinde stabil kalmış ya da regrese olmuşlardır (100).

-Tanı için biyopsi alınırken 2 cm.lik aralıklarla her dört kadrandan jumbo forsepsle biopsi alınmalıdır. Visibl lezyonlar varsa öncelik buralara verilmelidir. Tanı özellikle 5 yılı aşan semptomatik beyaz erkeklerde 5.dekat civarında konulmaktadır. Vakaların % 23-40 kadan semptomsuzdur (101). Barrett's epitelinin gelişmesiyle hastanın reflü şikayetlerinde azalma olur, zira epitel aside dayanıklıdır. Biyopsi sayısı arttıkça tanı daha kolay konulmaktadır. Magnifikasyon endoskopi ve kromoendoskopi de kullanılabilir. Fluorescence endoskopi, optical coherence tomografi, light-scattering spectroscopy gibi teknikler de Barrett's ve displazi tanısında yardımcıdır (102). AÖS'ün anatomik ayırımında zorluklar olabileceğinden, kısa segment Barrett's özofagus tanısı zordur. Bu yüzden, mümkünse manometri rehberliğinde biyopsi alınmalıdır. Gastrik rugal kıvrımların başlangıcının 2 cm üzerinden alınan biyopsilerde intestinal epitelin mevcudiyeti, kısa segment Barrett's için yeterlidir (20).

-Tedavi ve takip: Adeno ca gelişme riski nedeniyle Barrett's metaplazili hastalar 2-5 yıl arasında,

low-grade displazili hastalar 6-12 ayda bir takip edilmelidirler. High grade displazili hastalarda aynı anda ca. bulunma şansı yüksek olduğundan (% 30-50) bu hastalar ya operasyona verilmeli, ya da 2-3 ayda bir takip edilmelidirler (20, 103).

Medikal tedavinin ya da antireflü operasyonların Barrett's epitelini gerilettiğine dair bulgular net değildir. Bu yüzden hastanın şikayeti yoksa, PPI tedavisine gerek olmayabilir.

Malignite riskine rağmen, Barrett's özofaguslu çoğu hastalar normal bir hayat sürmekte ve başka nedenlerle ölmektedirler (104, 105). Bu yüzden

Barrett's özofaguslu hastalarda, tedavi yöntemlerini displastik lezyonlu olanlar için tercih etmek daha uygundur (20).

High-grade displazilerde özofagogektomi uygulanabilir. Ancak mortalitesi % 7 civarındadır. Bundan dolayı çeşitli tedavi yöntemleri denenmekte ve araştırılmaktadır. Bunlar arasında laserle yapılan tedaviler, multipolar elektrokoagulasyon uygulamaları, fotodinamik tedavi ve endoskopik mukozal rezeksiyon sayılabilir. Ablatif tedavilerde ümit verici sonuçlar olmakla birlikte uzun dönem sonuçları henüz alınmadığından, kesin konuşmak için erkendir (102).

KAYNAKLAR

1. Ogorek CP. Gastroesophageal reflux disease. In: Haubrich w.s., Schaffner F, Berk JE, Bockus HL, Gastroenterology. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1995, sh:445.
2. De Vault KR. Current management of gastroesophageal reflux disease. The gastroenterologist 1996, 4, 24-32.
3. Castell DO: Introduction to pathophysiology of gastroesophageal reflux. In castell DO, Wu WC, Ott DJ (eds). Gastro-esophageal reflux disease. Pathogenesis, diagnosis, therapy. New York, Futura Publishing, 1985, 3-9.
4. Kahrilas PJ: Gastroesophageal reflux disease. JAMA 1996, 276, 983-988.
5. Bor S, Mandracioğlu A, Kitapçıoğlu G et al: Gastroesophageal reflux disease in an urban population in Turkey: A model of a developing nation with high H.Pylori prevalence. Gastroenterology 2001, 120, A-233.
6. Alper A, Dağalp K, Karaeren N, Battal A, Gülşen M ve ark: GATA Gastroenteroloji Kliniğinde yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopi sonuçlarının SSK hastalarıyla karşılaştırılması (toplam 31123 vaka). X.Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 3-7 Ekim 1993, Bursa, 330 no.lu bildiri.
7. Rasmussen CW: A new endoscopic classification of chronic esophagitis. Am J Gastroenterol 1976. 65, 409.
8. Caestecker JS, Heading RC: Esophageal pH monitoring. In Mc Callum RW, Mittal RK, Gastroenterology clinics of North America. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1990, 19; 3, 645-669.
9. Hirschowitz B.I. A critical analysis, with appropriate controls of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. Gastroenterology 1991; 101; 1149.
10. Bor S: Gastroözofajiyal reflü sendromu etyopatogenezinde özofagus epitel direncinin önemi. Çavuşoğlu H, Bor S. Ed. Türkiye'de gastroözofajiyal reflü sendromu. Adilna Sanovel yayını 2001, 7-29.
11. Bor S, Caymaz-Bor C, Tobey NA, Abdunour-Nakhoul S, Orlando RC: Esophageal exposure to ethanol increases the risk of acid damage in rabbit esophagus. Dig Dis Sci. 1999; 44(2): 290-300.
12. Mittal R.K.: Current concepts of the antireflux barrier. In: Mc Callum R.Q., Mittal R.K.: Gastroenterology Clinics of North America. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1990, 19; 3, 501-516.
13. Kahrilas PJ: Pathophysiology of reflux esophagitis. In: Rose BD. Up to date (on CD), 2001.
14. Mittal RK, Mc Callum RW: Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. Gastroenterology 95: 593, 1988.
15. Holloway R.H., Dent J: Pathophysiology of gastroesophageal reflux. IN Mc Callum R.W, Mittal R.K. Gastroenterology clinics of North America. Philadelphia W.B.Saunders Company, 1990, 19; 3, 517-535.
16. Wyman JB, Dent J, Dodds WJ, et al: Gastric distension, belching and triggering of TLESR in reflux oesophagitis. Aust NZ J Med 18; 191, 1988.
17. Kahrilas PJ, Dodds QJ, Hogan WJ, et al: Peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. Gastroenterology 1986; 91, 897.
18. Mc Callum R.W.: Gastric emptying in gastroesophageal reflux and the therapeutic role of prokinetic agents. In Mc Callum R.Q, Mittal R.V. Gastroenterology clinics of North America. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1990, 19; 3, 501-516.
19. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. Gastroenterology 1991; 100, 596.
20. Orlando R.C.: Reflux esophagitis. In Yamada T. Text book of gastroenterology (on CD), Lippincott Williams and Wilkins, 1999, Ch.SP.

21. Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A: Solizory secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 1982, 83, 889-895.
22. Kahrilas P.J.: Esophageal motor activity and acid clearance. In Mc Callum R.W, Mittal R.K. *Gastroenterology Clinics of North America* Philadelphia. W.B.Saunders Company, 1990; 19; 537-550.
23. Meyers RL, Orlando RC. In vivo bicarbonate secretion by human esophagus. *Gastroenterology* 1992; 103, 1174.
24. Schindlbeck NE, Heinrich C, Konig A, et al. Optimal thresholds, sensitivity and specificity of long-term pH metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93, 85.
25. Kjell'en G, Brudin Z, H'ankansson HO: Is scintigraphy of value in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J gastroenterol* 1991; 26: 425.
26. Williams D, Thompson DG, Marples M, et al. Identification of an abnormal esophageal clearance response to intraluminal distension in patients with esophagitis. *Gastroenterology* 1992; 103, 943.
27. Freidin N, Fisher MJ, Taylor W, et al: Sleep and nocturnal acid reflux in normal subjects and patients with reflux oesophagitis. *Gut* 1991; 32: 1275.
28. Marti U, Burwen S.J.: Biological effects of EGI, with emphasis on the gastrointestinal tract and liver: An update. *Hepatology*, 9, 126, 1989.
29. Sifrim D, Silny J, Holloway RH, Janssens JJ. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: A study using intraluminal electrical impedance. *Gut*, 1999; 44: 47-54.
30. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Zerut A, Janssens J: Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recording. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-1598.
31. Vela MF, Comecho-Lobato Luciana, Srinivasan R, Tutuion R, Ratz PO, Castell DO. Simultaneous introesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: 1599-1606.
32. Orlando RC, Bryson JC, Powell DW. Effect of cigarette smoke on esophageal epithelium of the rabbit. *Gastroenterology* 1986, 91, 1536.
33. Chung RSK, Johnson GM, Denbasten L. Effect of sodium tauracholate and ethanol on hydrogen ion absorption in rabbit esophagus. *Am.J Dig Dis* 1977; 22: 282.
34. Long JD, Marten E, Tobey NA, Orlando RC. Effects of Luminal hypertonicity on rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 1997; 273, G647.
35. Gülşen M, Dağalp K, Gürbüz A.K., ve ark.: GÖRH düşünülen kişilerde Bernstein testi, endoskopik ve histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması. *Gastroenteroloji*, 1994, 5, 1, 49-53.
36. Peters L, Maas L, Petty D.: Spontaneous noncardiac chest pain. Evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988, 94, 878-886.
37. Breumelhof R, Nadorp JH, Aklemans LM: Analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology*, 1990, 99, 1257-1264.
38. Adamek RJ, Wegenor M, Wienbeck M: Esophageal motility disorders and their coexistence with pathologic acid reflux in patients with noncardiac chest pain. *Scand J Gastroenterol* 1995, 30, 833-838.
39. Kahrilas PJ, Doods WJ, Hogan WJ: Dysfunction of the belch reflex. A cause incapacitating chest pain. *Gastroenterology* 1987, 93, 818-822.
40. Waterman DC, Castell DO: Chest pain and inability to belch. *Gastroenterology* 1989, 96, 274-275.
41. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T: Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology*, 1990, 99: 613-620.
42. Tobin R, Porter A, Mayeto Y: Gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Gastroenterology*, 1997, 112, A 313.
43. Yönetçi N, Çavuşoğlu H: Gastroözofajiyal reflü sendromu ve bronşiyal astma. *Gastroenteroloji* 1992; 3; 125-128.
44. Wetscher GJ, Glaser K, Hinder RA: Respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery. *Am J Surg* 1997, 174, 639-642.
45. Monsfield LE, Stein MR: Gastroesophageal reflux and asthma: A possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978, 41, 224.
46. Devere CW, Benner K, Cohen J: Gastroesophageal reflux and laryngeal disease. *Arch Surg* 1993; 128, 1021-1025.
47. Jacob P, Kahrilas PJ, Herson G: Proximal esophageal pH metry in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1991, 100, 305.
48. Harlan GA, Valenzuela JE, Perez A, Ribalta G: Can ENT specialists diagnose gastroesophageal reflux disease related laryngitis? *Gastroenterology* 1997, 112, A 141.
49. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A: Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterology* 2001; 96, 2013-2018.
50. Ott DJ, Dodds WJ, Wu WC, et al: Current status of radiology in evaluating for gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 1982; 4, 365-375.
51. Chen YM, Ott DJ, Gelfand DW, et al: Multiphasic examination of the esophagogastric region for strictures, rings, and hiatal hernia: Evaluation of the individual techniques. *Gastrointest Radiol* 1985, 10, 311.

-
52. Kahrilas PJ, Quigley EMM: Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*, 1996; 110, 1982.
53. Vaezi MF, La Camera RC, Rithter E. Bilitec 2000 ambulatory duodenogastric reflux monitoring system: Studies on its validation and limitations. *Am J Physiol*. 1994, 267, G 1050.
54. Menin RA, Malmud LS, Peterson RP, et al. Gastroesophageal scintigraphy to assess the severity of GERD. *Ann Surg* 1980, 191, 66.
55. Tytgat G.N.J.: Endoscopic diagnosis and staging of reflux esophagitis and hiatus hernia. *Motility*; 1989, 6, 14.
56. Proposed endoscopic classification of reflux disease. 10. World Congresses of Gastroenterology. Los Angeles, 1994, USA p:6-21.
57. Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastroesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991, 32, 845.
58. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al: Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988, 95, 903.
59. Kozarek RA: Complications of reflux esophagitis and their medical management. In: Mc Callum RW, Mittal R.K. *Gastroenterology clinics of North America*. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1990, 19, 3, 713-731.
60. Trimble KC, Douglas S, Piyde A, Heading RC. Clinical characteristics and natural history of symptomatic but not excess gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci*, 1995; 40; 1098.
61. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL et al: Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999, 94, 628.
62. De Vault KR: Overview of medical therapy for GERD. In:Katz P.O. *Gastroenterology clinics of North America*. Philadelphia, W.B.Saunders Com. 1999, 28-4, 831-845.
63. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jocoby HI: Review article: Alginate-raft formulation in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther*.2000, 14, 669-690.
64. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al: Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988, 95, 903.
65. Hatlebakk JG, Berstad A, Corling L, et al: Lansaprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux esophagitis. Results of a scandinavian multi centre trial. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28, 224.
66. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Pounder RE: A placebo- controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*.1998, 12, 1079.
67. Castell DO, Richter JE, Robinson M, Sontag SJ, Haber MM. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group *Am J Gastroenterol*. 1996, 91, 1749.
68. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol, et al: Atrophic gastritis and Hp infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334, 1018.
69. Eissele R, Brunner G, Simon B, et al: Gastric mucosa during treatment with lansoprazole. Hp is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology* 1997; 112, 707.
70. Chou Hiry U, Boyce HW, Coppola D: PPI-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency and endoscopic, histologic and ultrastructural characteristics. *Am J Clin Pathol* 1998, 110, 615-621.
71. El Zimaity HM, Jackson FW, Graham DY. Fundic gland polyp developing during omeprazole therapy. *AM J Gastroenterol* 1997, 92, 1858-60.
72. Kazantsev GB, Schwesinger WH, Heim-Hall J: Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with lansoprazole and Nissen fundoplication: A case report. *Gastroint endosc*, 2002, 55,4.
73. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J: Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease. Efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118, 661.
74. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. Omeprazole as a risk factor for *Campylobacter* gastroenteritis. Case-control study *BMJ* 1996, 312, 414.
75. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG: Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin. *Ann Intern Med*, 1994, 120, 211.
76. Hatlebakk JG, Katz PO, Castell DO: Management of the refractory patient. In: Katz PO. *Gastroenterology clinics of North America*. Philadelphia, W.B.Saunders Com. 1999, 28, 4; 847-860.
77. Katz PO, Silman J, Katzka D, et al: Hp infection increases nocturnal acid control on proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998, 93, 1641.
78. Leite L, Lambrecht N, Sachs G, et al: Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acid pump. *Gastroenterology*, 1995, 108, A 147.
79. Katz PO, Anderson C, Khoury R, et al: Gastroesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on PPI. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12, 1231-1234.
80. Utley DS, Kim M, Vierra MA, Triadafilopoulos G: Augmentation of lower esophageal sphincter pressure and gastric field pressure after radiofrequency energy deliver to the gastroesophageal junction: A porcine model. *Gastrointest Endosc*. 2000, 52,81.

81. Noar M, Knight S, Bidlack D: Long term experience with the stretta procedure in medically refractory GERD patients: The first 14 months. *DDW, 2002, W 1577.*
82. Gordon D: New endoscopic strategies after middle ground for treating GERD. *Gastroenterology, 2000, 119,3.*
83. Abou-Rebyeh H, Hoepffner N, Osmanoğlu E et al: Endoscopic suturing is able to reduce pathological acid reflux in gastroesophageal reflux disease. *DDW, 2002, W 1588.*
84. Fockens et al: *Am J Gastroenterol, 2001, 96, 812.*
85. Lehman GA, Watkins JZ, Hieston K et al: Endoscopic GERD therapy with Gatekeeper system. Initiation of a multicenter prospective randomized trial. *DDW 2002, W1597.*
86. Deviere J, Pastorelli A, Louis H et al: Endoscopic implantation of a biopolymer in the lower esophageal sphincter for gastroesophageal reflux a pilot study. *Gastroint endosc, 2002, 55, 3, 335-341.*
87. Filipi CJ, Edmundowicz SA, Gastout CJ et al: Transoral endoscopic suturing for GERD: A multicenter trial (abstract) *Gastroenterology 2000, 118, A 4469.*
88. Swain P, Park PO, Kjellin T et al: Endoscopic gastroplasty for GERD (abstract). *Gastroenterology 2000, 118, A4470.*
89. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE et al: Continued (5-year) follow-up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in GERD. *Am Coll Surg, 2001, 192, 172-179.*
90. Vakil N, Trembl S, Shaw M, Kirby R: The outcome of laparoscopic fundoplication for reflux disease in community practice in the USA. *Gastroenterology 2001; 120, A16.*
91. Spechler SJ, Lee E, Abnen D et al: Long-term outcome of medical and surgical therapies for GERD: Follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA 2001, 285, 2331-2338.*
92. Tradafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant T et al: Radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc 2001, 53, 407-415.*
93. Fretis C, Benakis P, Dimoulou C et al: Endoscopic implantation of plexiglas microspheres for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc 2001, 53, 423-426.*
94. Naet AP, Naet AP, Savary M, Ozello L et al: Columnar-lined lower esophagus: An acquired lesion with malignant predisposition. *J Thorac Cardiovasc Surg, 1975, 71, 826.*
95. Waring JP, Legrand J, Chinichian A et al: Duodenogastric reflux in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci, 1990, 35, 759.*
96. Vieth M, Masoud B, Meining A, Stolte M: H.pylori infection protection against Barrett's mucosa and neoplasia: *Digestion 2000, 62, 225-231.*
97. Weston AP, Badr AS, Topalovski M et al: Prospective evaluation of the prevalence of gastric H.pylori infection with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol 2000, 95, 387-394.*
98. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, et al: Cox-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol 2001, 96; 990-996.*
99. Younes M, Ertan A, Lechago LV, et al: p53 accumulation in a specific marker of malignant potential in Barrett's metaplasia. *Dig Dis Sci, 1997, 42, 697.*
100. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G et al: Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology 2001, 120, 1607-1619.*
101. Herlihy KS, Orlando RC, Bryson JC, et al: Barrett's esophagus clinical, endoscopic, histologic, manometric and electrical potential difference characteristics. *Gastroenterology, 1984; 86, 436.*
102. Koop H: Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy 2002, 34(2): 97-103.*
103. Reynolds JC, Waronker M, Pacquing M.S., Yassin RR: Barrett's esophagus. In: Tazs PO. *Gastroenterology clinics of North America, Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1999, 28, 4, 917-945.*
104. Vonder Burgh A, Dees J, Hop WCJ, Van Blankenstein M: Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut 1996, 39, 5.*
105. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS: The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined esophagus *N Engl J Med 1985, 313, 857.*
106. Werdmuller BFM, Loffeld RJ: H.pylori infection has no role in pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci, 1997, 42, 103-105.*
107. Mihara M, Haruma K, Kamada T: Low prevalence of H.Pylori infection in patients with reflux esophagitis. *Gut 1996, 39 (suppl 2), A 94.*
108. Sacca N, Medici DE, Rodino S et al: Reflux esophagitis. A complication of H.pylori eradication therapy? *Gut 1996, 30 (suppl 3). A 35.*
109. Labent J, Blum AL, Bayerdörffer E, et al: Curing H.pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology, 1997; 112, 1442-1447.*
110. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U: Efficacy of omeprazole one year after cure of H.pylori infection in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol 1997, 92, 576-581.*
111. Günsör F, Aydın A, Ersöz G, et al: H.pylori eradikasyonundan sonra gastroözofajial reflü sendromu. *Turkish J Gastroenterol 1999; 10; 411-418.*
112. Metz DC, Kraser JA: Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. In Katz PO *Gastroenterology Clinics of North America, Philadelphia, W.B.Saunders Com, 1999, 28, 4, 971-985.*
113. Chow WH, Blaser MJ, Blot WH et al: An inverse relation between Cag A strains of H.pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res 1998, 58, 588-590.*

-
114. Sarosiek J, Scheurich CJ, Marcinkiewicz M, Mc Callum RW. Enhancement of salivary esophagoprotection: Rationale for a physiological approach to GERD. *Gastroenterology* 1996, 110(3): 675-681.
 115. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, Dent J, Holloway RH: Control of transient lower esophageal sphincter relaxation and reflux by the GABAB agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology* 2000, 118 (1), 7-13.
 116. McDonald-Haile J, Bradley LA, Bailey MA, et al: Relaxation training reduces symptom reports and acid exposure in patients with GERD. *Gastroenterology*, 1994, 107(1), 61/69.
 117. Fachler W.K., Ours TM, Vaezi MF, Richter LE: Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002, 122 (3), 625-632.
 118. Hasler WL: Visceral analgesia: An emerging concept for managing functional gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1998, 115(4), 1023-1024.
 119. Mohammed I, Cherkas L, Riley SA, et al: Genetic influences in gastro-esophageal reflux disease. A twin study (abstract). DDW 2002, San Francisco, T-1114.
 120. Banwait KS, Dimarino M, Dimarino A, et al: Persistent symptomatic gastroesophageal reflux while on PPI therapy; the acid rebound myth (abstr.) DDW 2002, San Francisco, S 1273.
 121. Noar M, Koch KL, Xu L: Spectrum of gastric neuromuscular dysfunction in patients with GERD and dysmotility-like functional dyspepsia (abstr) DDW 2002, San Francisco, T 1118.
 122. Poplawski C, Shoczylas T, Asadi M, Mc Callum R, Sarosiek J The upper esophageal mucosal buffering capacity in patients with reflux esophagitis is significantly impaired: Its pathogenetic implications (abstr.) DDW 2002, San Francisco T 1119.
 123. Johnson LF, De Meester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. *Am J Gastroenterol* 1974, 62, 325.
 124. Bardhan K.D.: Pantoprazole: A new proton pump inhibitor in the management of upper gastrointestinal disease. *Drugs of Today*. 1999, 35(10):773-808.
 125. Türkçapar A.G., Erkek A.B.: Özofageal reflü hastalığının tedavisinde uyguladığımız laparoskopik Nissen fundoplikasyon operasyonunun uzun dönem sonuçları. 19. UGH, Antalya, 2002 (SB 8/1).