

Gastroözofageal reflü sendromu etyopatogenezinde özofagus epitel direncinin önemi

Dr. Serhat BOR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Namık Kemal Menteş Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

24

saatlik intraözofageal pHmetri çalışmaları gastroözofageal reflünün (GÖR) gelişmiş ülkelerde daha fazla olmak üzere tüm dünyada yaygın bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Pirozis epidemiyolojik çalışmalarında gastroözofageal reflü sendromunun (GÖRS) klasik semptomu olarak kullanılmaktadır ve spesifitesi %92'dir (1). ABD'de ev kadınlarının %29.1'inde ayda bir, 335 hastane çalışanın da ise %7'sinin gündে bir, %35'inin ayda bir, pirozis yakınması olduğu belirtilmektedir (1, 2). Semptomatik Amerikalılarda %7 endoskopik eroziv özofajit saptanmıştır. İsviçre'de 377 erişkinde sıklığı %21 olarak bildirilmiştir (3). İnsidensinin yükseliğine karşın GÖRS etyopatogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu yazında GÖR etyopatogenezine -klasik yaklaşımından farklı olarak- özofageal motilité bozukluğundan çok özofagus epitel direnci yönünden yaklaşılacaktır. Öncelikle özofagus savunma mekanizmaları gözden geçirilecek daha sonra çeşitli zararlı maddelerin özofagus epitelini üzerine etki mekanizmaları, laboratuar ve klinik çalışmaları özetlenecektir.

GÖR'yu önlemede ilk iki aşama alt özofagus

sfinkteri, his açısı, frenoözofageal ligament gibi mekanik bariyerler veya özofagus peristaltizmi (primer ve sekonder), tükürük, bikarbonat sekresyonu gibi luminal klirens mekanizmalarıdır (4). Bu bariyerler gastrik kapsamın özofagus epiti ile temas süresini kısaltırlar. Temas süresi özofajit gelişimi için önemli bir özellik olup uzun süre temas normal bir özofagus epitelinde hasar oluşturabilir. Bunun yanısıra savunma mekanizmaları yetersiz bir epitelde göreceli olarak kısa bir temas süresi de hasar ortaya çıkarabilir.

Mekanik bariyerler ve luminal klirens mekanizmaları uzun yıllar GÖRS'dan sorumlu etkenler olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla bu iki mekanizmanın sendromun etyopatogenezini tümüyle açıklayamadığı ortaya koyulmuştur. Nedenleri şu şekilde özetlenebilir:

- Özofagus içine asit infüzyonu yapılması ile özofajitli ve kontrol olguları arasında motilité farklılığı saptanmaz (5).
- GÖRS olguları ile bunların tedaviye dirençli veya komplikasyon gelişmiş alt gruplarında basal ve pentagastrin ile stimüle edilmiş asit-pepsin sekresyonları kontrollerden farklı de-

ğıldır (6-8).

- Uykuda yani patolojik GÖR'nun en önemli olduğu dönemde özofageal asit klirensi yavaşlamış ve yutma sıklığı azalmıştır (9).
- Sağlıklı kişiler ile GÖRS olgularının tüketirik bikarbonat içerikleri arasında fark olup olmadığı tartışılmıştır (10).
- Özofagus sintigrafisi ile yapılan çalışmalar da GÖRS olgularında asit klirensinin yetersiz olduğu konusunda tatmin edici sonuçlar alınmamıştır. Kjellen GÖRS olgularının sadece %4'ünde klirenste azalma gözlemiştir (11). Eriksen'in bir çalışmasında özofageal transit zamanı ile uzamış reflü sayısı arasında ilişki saptanmışsa da, semptom skoru ve endoskopik özofajit sıklığı arasında ilişki bulunmuştur (12).

- Özofagusa kısa süreli (4 gün, günde 0.5-1 saat) asit infuzyonu yapılan in vivo hayvan deneylerinde motilite bozukluğu ile birlikte mukoza hasar oluşmuş, iyileşmenin ardından motilite normale dönmüştür (13, 14).
- İnsanlarda yapılan motilite çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir (15-23). Bu yayınlarla ilgili çok sayıda eleştiri getirilmiştir:

-Öncelikle çalışmalarda seçilen populasyonların hastalık (pirozis) süreleri uzundur (7.3-12.5 yıl) (20-22) veya bildirilmemiştir (15, 17-19). Bir kısmında ileri derecede özofajiti bulunan olgular seçilmiştir (19). Bu olgularda H^+ 'in uzun süreli etkisi sonucu özofageal sinir lifleri ve/veya düz kas hücrelerinde irreversible hasar ortaya çıkmış olabilir. Tedaviden sonra mukoza lezyonlarının düzelmesi nöron ve/veya kas hasarının gerilediğini göstermez.

-Yapılan çalışmalarda ciddi metodolojik hatalar olduğu yakınlarda yapılan kapsamlı bir çalışmada vurgulanmıştır (23). Coğunda hasta sayısı 15'den azdır (16, 17, 19, 20, 22), uygun kontroller secilmemiş veya gruplar arasında yeterli sex, yaş uyumu sağlanamamıştır (15, 16, 18, 20, 22). Hafif dereceli reflü özofajit tanımında fikir birliği yoktur. Özofageal biyopsi alınmadan noninflamatuar GÖRS tanısı koyulmuştur (16). Hiatus herni-

li olgular rastgele çalışma grubuna alınmış fakat sonuçları ayrıca değerlendirilmemiştir (17, 18).

-Çalışmaların çoğu laboratuar şartlarında ve kısa süreli (1 saat) ölçümle yapılmıştır. Bu grup olgular sadece fizyolojik olmayan bir ortamda ve kısa süreli değerlendirmenin sonucunu yansıtır. Stasyoner manometri ile 1 saat ve ayrıca ambulatuar manometri ile 24 saatlik ölçüm yapılan, Savary-Miller 1-2. derece özofajit olgularının alındığı, geniş kapsamlı bir çalışmanın sonucunda "saptanan motilite bozuklukları ile düşük dereceli özofajit patogenezinde yetersiz özofageal peristaltizmin esas faktör olduğu söylenemez" denilmiştir (23).

- GÖRS'da çok çeşitli motilite bozuklukları bildirilmiş olmakla birlikte bunların luminal asit klirensini geçiktirdikleri gösterilememiştir (15, 16).
- 24 saatlik intraözofageal pHmetri ile fizyolojik asit reflüsü saptanan olgularda da özofajit gelişir (24). Patolojik reflü olmayı ilk iki aşama savunma mekanizmalarının (mekanik bariyerler ve lüminal klirens) normal olduğunu ortaya koymaktadır. Yani normal sınırlarda (fizyolojik) olarak kabul edilebilecek bir asit reflüsü dahi epitel savunma mekanizmalarının yetersizliğinde harabiyet oluşturabilir.
- pH 2-4 gibi asit değerleriyle uzun (patolojik) süre temas eden normal özofagus epitelinde hasar oluşmaz (25).
- Yine 24 saatlik intraözofageal pHmetri bulguları (asit reflüsünün şiddeti) tedaviye yanıtın önceden tahmin edilmesine olanak tanımadır (26).
- Özofajit bulunmayan reflü olgularında da orofaringeal ve pulmoner komplikasyonlar gelişebilir (27).
- Asit inhibisyonu tedavisinin kesilmesi kısa sürede semptomların yinelemesine neden olur (28).
- Hiatus hernisi bulunan olgularda mekanik alt uç bariyeri tamamen ortadan kalkmasına

karşın özofajit saptanmayabilir (4).

- Ethanolün özofagus epiteli üzerine etkisi uzun yıllar sadece motilite bozukluğu ile açıklanmaya çalışılmışsa da yapılan çalışmalarda bizzat ethanolün doku üzerinde belirgin hasar oluşturduğu gösterilmiştir (Ethanol bölümünü bakınız).

Sonuç olarak; olasılıkla epitel hasarı ilk ortaya çıkmakta, ilerleyen hasar nöron ve kas yapısını etkileyerek motilite kusurunu doğurmaktadır. Motilite bozukluğu da hasarın şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır. H^+ ile uzun süre temas sonucu hasar irreversibl şekilde dönmektedir.

Mekanik bariyerler ve luminal klirens mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda üçüncü aşama defans mekanizması olarak epitel direnci devreye girer. Bu mekanizma gerçekten önemli olup koruyucu etkisi in vitro çalışmalarında da gösterilmiştir. Örneğin özofagus epiteliinin in vitro asid pH 2 ile 3-5 saat süreyle sürekli karşılaşılmasına ile elektrofiziolojik değişiklik saptanmaz. Doku histopatolojik olarak normaldir veya minimal hasar görülür (25). İnsan çalışmalarında da sağlıklı kişilerin özofaguslarının 30 dakika süreyle pH 1.6 asit verilmesi semptom oluşturmaz (4).

Epitel savunma mekanizmaları üç gruba ayrılabilir (Tablo 1).

PREEPİTELİAL SAVUNMA MEKANİZMALARI

Gastroduodenal epitelden farklı olmak üzere özofagusta bir mukus tabakasının varlığı kesin olarak gösterilememiştir ve tartışmalıdır. Buna karşılık epitelin hemen üzerinde bir hareketsiz su tabakası vardır. Kalınlığı gastrointestinal epitelin diğer bölgelerinde 300-800 μm olarak bulunmuştur. Bu tabaka bikarbonat iyonlarını tutarak alkanen bir ortam oluşturur. Böylece penetre olan H^+ kısmen tampone edilmeye çalışılır (29).

Çeşitli nedenlerle özofagus epitelinin preepitelial savunma mekanizmalarının önemi gastroduodenal epitelden azdır (30-33);

Tablo 1. Özofagus epiteli savunma mekanizmaları (34)

I) Preepitelial savunma mekanizmaları

Mukus tabakası,
Hareketsiz su tabakası,
Yüzey bikarbonat konsantrasyonu.

II) Epitelial savunma mekanizmaları

Fiziksel bariyerler
Hücre membranları
İntersellüler bileşke yapıları
Siki bileşkeler
Intersellüler lipid veya musin
Fonksiyonel komponentler
Asidifikasyona karşı hücresel yanıt
Intrasellüler tampon mekanizmaları
Temel yapı proteinleri
Bikarbonat
Epitelial transport mekanizmaları
(Na^+/H^+ degistirici gibi)
Epitelial yenilenme mekanizmaları
Epithelial restitüsyon
Hucre replikasyonu

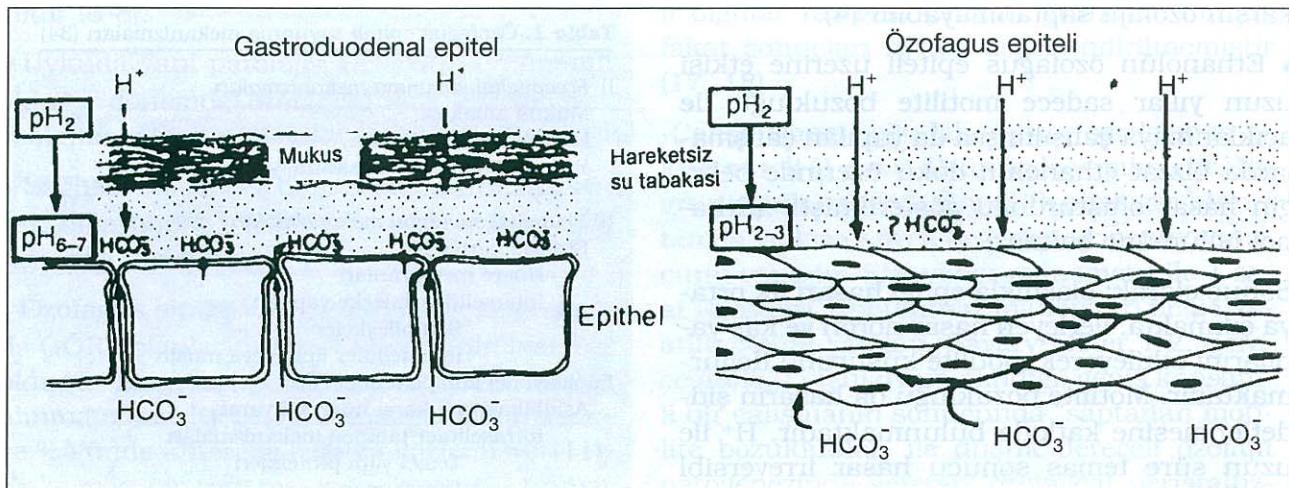
III) Postepitelial savunma mekanizmaları

Kan akımı
Koruyucu maddelerin taşınması
Oksijen
Metabolik besleyici maddeler
(Substrates (nutrients))
Bikarbonat iyonları
(Ekstrasellüler tamponlama)
Zararlı maddelerin uzaklaştırılması
 CO_2
 H^+
Metabolik son ürünler
Hücresel debris

- Mukus tabakası yoktur,
- Özofagus epitelinin histopatolojik olarak çok katlı yassı ve elektrofiziolojik olarak "sıki" karakterde epitel oluşу nedeniyle kandan lümene bikarbonat geçisi az ve yavaştır,
- Bikarbonat salgılayan bezler yetersiz ve aktiviteleri kan akımına bağlıdır.

Gerçekten de mikroelektrot çalışmaları ile midede lumen pH'sı 1.5-2 arasında iken epitelin hemen üzerinde 6-7'ye yükseldiği gösterilmiştir. Fakat özofagusta lumen pH'sının ikiye inmesi durumunda epitel hücrelerinin yüzey pH'sı 2-3'e düşer (Şekil 1) (34).

Preepitelial savunma mekanizmalarının yetersizliği nedeniyle asıl savunma görevi epitele düşmektedir.

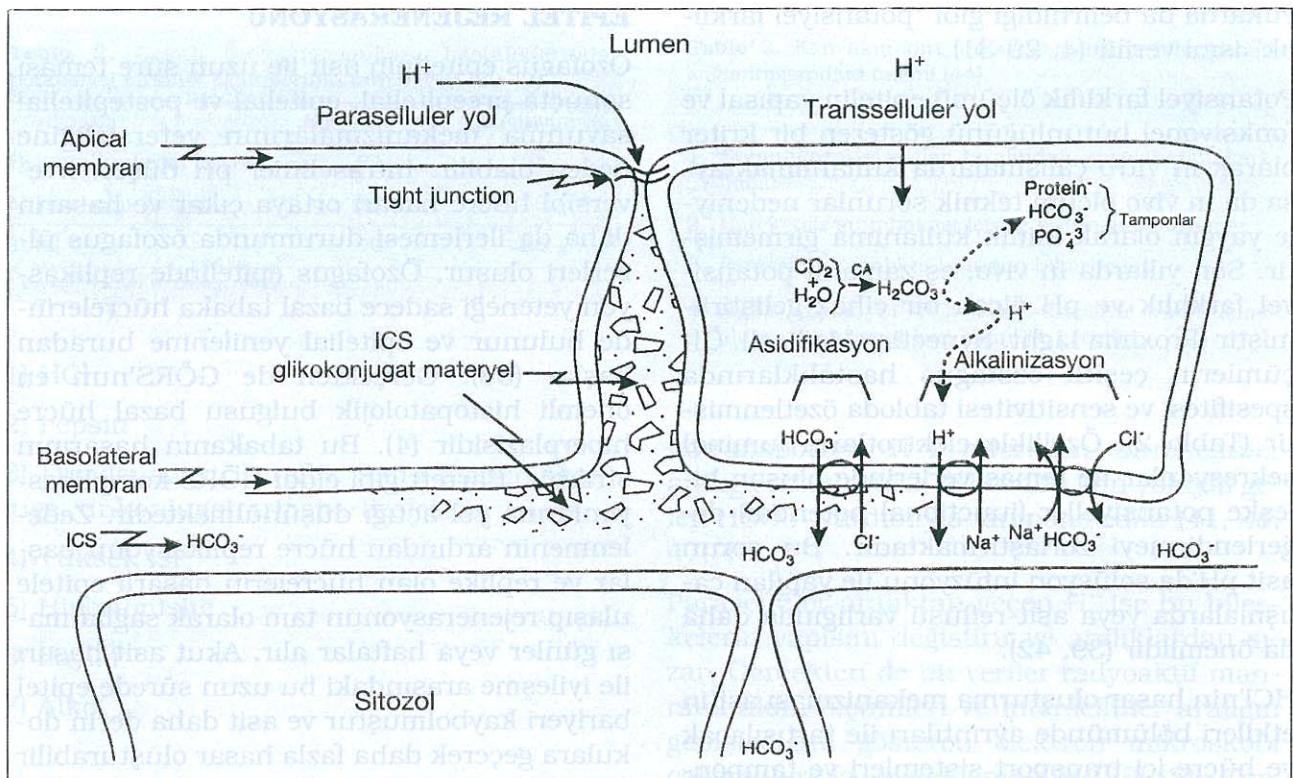


Şekil 1. Özofagus epители ile mide-duodenum epitelinin preepitelial defans mekanizmalarının karşılaştırılması. Mide-duodenum epitelinin özellikle mukus tabakası H^+ ve pepsinin geriye difüzyonunu önlediği gibi bikarbonatın dokunun hemen üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturmasını da sağlar. Ayrıca dokunun özelliği nedeniyle lümene bikarbonat sekresyonu kolaydır. Sonuçta asidik ortamın varlığında epitelin hemen üzerinde ölçülen pH değeri mide-duodenumda 6-7 iken özofagusta 2-3'e düşer (34).

EPİTELİAL SAVUNMA MEKANİZMALARI

Özofagus epители keratinize olmayan çok katlı yassı epiteldir. Proksimal ve distal bölgelerde bikarbonat sekrete eden az sayıda submukozal bez vardır. Epitel 25-30 hücre tabakasından oluşur ve üç tabakaya ayrılır. En alt tabakayı oluşturan St. Basale'de proliferasyon yetenegine sahip hücreler bulunur. Ortada 5-12 hücre tabakasından oluşan St. Spinosum ve en üstte 5-10 katlı bir kısım hücrelerin ölü olduğu St. Corneum vardır. Özofagus epitelinin diğer gastrointestinal epitelden ayıran çok önemli bir özelliği "sıkı" epitel olmasıdır. Yani Stratum Corneum tabakasının özellikle hücreler arası bileşkeleri lümendeki iyon ve moleküllerin dokuya girişlerini engelleyecek şekilde sağlam ve kuvvetli bir ağ oluşturur ve transepitelial elektriksel rezistans $1500-2000 \Omega\text{cm}^2$ gibi yüksek değerlerde bulunur (35). Bu engellemede dokunun başlıca iki elemanı görevlidir; hücre membranları ve intersellüler bileşke yapılar (Şekil 2). Hücre apikal membranlarının direnci doku lar arasında büyük farklılıklar oluşturmadığından doku direncini belirleyen esas faktör hücreler arası bileşkelerdir (36). Özofagus epitelinde hücreler arası bileşkelerin özellikleri hakkında bilgiler çok kısıtlı olmakla birlikte esas olarak sıkı bileşkeler ile lipid veya musin tipi bir materyelden oluşturukları düşü-

nülmektedir. Sıkı bileşkeler negatif yüklü proteinler olduklarıdan genellikle katyonları olan permeabilitesi anyonlardan yüksektir. Sadece H^+ bir istisna olup bizzat iyonun kendisi dokunun katyonlara gösterdiği kısmi permeabiliteyi azaltır ve böylece özofagus epitelinin H^+ 'a karşı geçirgenliği azalmış olur (36, 37). Tavşan özofagus epitelinde yapılan bir çalışmada parasellüler permeabiliteyi değerlendirmek üzere horseradish peroxidase ve ionic lanthanum kullanılmıştır. Bu maddeler lumen tarafına koyulduklarında parasellüler girişleri ilk birkaç hücre tabakası ile sınırlı kalırken serosal tarafa eklenmeleri halinde St. Basale ve St. Spinosum'dan serbestçe geçtikleri ve lümenden sadece 7-9 hücre tabakası önce durdukları görülmüştür (35). Yani lüminal tarafın geçirgenliği serosal taraftan çok daha az olmuştur. Gerçekten de tavşan özofagus epitelinde invitro histopatolojik ve elektrofiziolojik parametrelerde zararlı etki oluşturacak pH düzeyi; luminal yönde ikinin, serosal yönde 6.5'un altıdır (38). Bu; özofagus epitelinin serosal tarafının, başka bir deyişle bazolateral membranın aside direncinin çok az olduğunu gösterir. Böylece mikroskopik olarak özofagus epitheli normal olmasına karşın pirozis yakınması bulunan olgularda elektron mikroskopik olarak parasellüler aralığın genişlediğini gös-



Şekil 2. Asitin zararlı etkisine karşı özofagus epitel hücresinde bulunan çeşitli savunma mekanizmaları (4).

CA: Karbonik anhidraz, ICS: Hücreler arası boşluk

teren bulgular önem kazanmaktadır (40). Gerçekten de yapılan çalışmalarla asidin öncelikle parasellüler aralıktan sızarak güçlü apikal membran yerine bazolateral membranı etkilediği ve hasarı belirgin arttırdığı gösterilmiştir (38, 41).

EPİTELİAL TRANSPORT

Epitel transportunun bir defans mekanizması olarak önemine deðinilmeden önce temel epitelial transport karakteristikleri gözden geçirilecektir. Özofagus epiteli lümen negatif olmak üzere insanlarda *in vivo* -15 mV ve tavşanlarda -30 mV potansiyel farklılık gösterir (36, 39, 42). Tavşan özofagus epiteli çok katlı yassı epitel olup birçok yönyle insan epiteline benzediðinden epitel çalışmalarında özellikle tercih edilmektedir (önemli farklılığı bikarbonat sekresyonu bulunmamasıdır). Yapılan *in vitro* çalışmalarla bu potansiyel farklılığının esas olarak lümenden kana doğru

Na^+ transportundan kaynaklandığı gösterilmiştir (36). Na^+ ; lumen ve hücre arasındaki konsantrasyon farkının yardımıyla apikal membranındaki Na^+ kanallarını kullanarak ve pasif olarak hücre içine girer. Bir kısmı hücreler arası bileþkeleri kullanarak komþu hücrelere geçerken bir kısmı da bazolateral membrana yerleşmiş Na^+/K^+ ATPase ile intersellüler aralığa taþınır (43). Hücreler arası sıkı bileþkeler Na^{+} 'un geriye difüzyonunu önlediği için yukarıda anlatıldığı şekilde sürekli serozal yöne doğru ilerletilir ve St. Corneumu geçer. St Spinozumun ilk birkaç tabakasından sonra sıkı bileþkeler bulunmadığı için (35) parasellüler aralığı da kullanarak ilerler ve kana geçer. Na^+ 'un partneri olan Cl^- de ise durum farklıdır. Aktif taþınma mekanizması olmadığından bu iyon pasif olarak iletilir. Parasellüler aralığın anyonlara daha az geçirgen oluşu da hareketlerini kısıtlar. Sonuçta Cl^- epitelde Na^+ dan daha yavaş ilerler. Böylece epitelin iki tarafı arasında sürekli bir elektrik yükü farklılığı ortaya çıkar. Buna

yukarda da belirtildiği gibi "potansiyel farklılık" ismi verilir (4, 29-31).

Potansiyel farklılık ölçümü epitelin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü gösteren bir kriter olarak in vitro çalışmalarında kullanılmaktay- sa da in vivo ölçüm teknik sorunlar nedeniyle yaygın olarak klinik kullanımına girmemiş- tir. Son yıllarda in vivo, eş zamanlı potansiyel farklılık ve pH ölçen bir cihaz geliştiril- miştir (Proxima Light, Synectics Medical). Öl- çümlerin çeşitli özofagus hastalıklarında spesifitesi ve sensitivitesi tabloda özetlenmiş- tir (Tablo 2). Özellikle elektrotların luminal sekresyonlar ile temas yerlerinde oluşan bi- leşke potansiyeller (junctional potential) de- ğerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu sorun asit pH'da solüsyon infüzyonu ile yapılan çalışmalarda veya asit reflüsü varlığında daha da önemlidir (39, 42).

HCl'nin hasar oluşturma mekanizması asitin etkileri bölümünde ayrıntıları ile tartışılacak ve hücre içi transport sistemleri ve tampon- lama mekanizmaları bu kısımda gözden geçi- rilecektir.

POSTEPİTELİAL SAVUNMA MEKANİZMALARI

Postepitelial savunma mekanizmalarının temelini özofagusun zengin kan akımı oluşturu- rur. Kan akımı oksijen, metabolik besleyici maddeler ve HCO_3^- temin ederken diğer yan- dan da CO_2 , H^+ , metabolizma son ürünlerini, hücresel debris ve diğer zararlı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar. Böylece dokunun hipertonusite, yüksek ısı (hipotermi?), alkol gibi zararlı etkenlerle uzun süreli temasını da önler. Kan akımı hücre yenilenmesinde ve ayrıca doku asit-baz dengesinin korunmasında da rol alır. Özofagus bezleri olasılıkla HCO_3^- oluşturmamakta ve kan HCO_3^- 'ini alıp yüzeye nakletmektedirler. Yani yüzey bikarbonat sekresyonu kan akımı tarafından kar- şılanır. Yukarıda da belirtildiği gibi parasel- luler aralıktan sızan H^+ 'ları kandan interstis- yel sıvuya geçen HCO_3^- tarafından tampone edilir (44, 45) (Tablo 3).

EPİTEL REJENERASYONU

Özofagus epitelinin asit ile uzun süre teması sonuça preepitelial, epitelial ve postepitelial savunma mekanizmalarının yetersizliğine neden olabilir. İntrasellüler pH düşer, irre- versibl hücre hasarı ortaya çıkar ve hasarın daha da ilerlemesi durumunda özofagus ül- serleri oluşur. Özofagus epitelinde replikasyon yeteneği sadece basal tabaka hücrelerinde bulunur ve epitelial yenilenme buradan başlar (38). Gerçekten de GÖRS'nun en önemli histopatolojik bulgusu basal hücre hiperplazisidir (4). Bu tabakanın hasarının striktür, Barrett gibi ciddi GÖRS komplikasyonlarına yol açtığı düşünülmektedir. Zede- lenmenin ardından hücre replikasyonu baş- lar ve replike olan hücrelerin hasarlı epitele ulaşıp rejenerasyonun tam olarak sağlanma- sı günler veya haftalar alır. Akut asit hasarı ile iyileşme arasındaki bu uzun sürede epitel bariyeri kaybolmuştur ve asit daha derin do- kulara geçerek daha fazla hasar oluşturabilir (32, 38).

Gastroduodenal epitelde iyileşme ise özofa- gustan tümüyle farklıdır. Burada hasarlı bölg- genin tamiri replikasyondan çok hücrelerin hasarlı kısma hızla göç edip zemini örtmele- ri ile gerçekleşir ve bu işlem 30-60 dakika gi- bi çok kısa bir sürede tamamlanır. Özofagus- ta bu şekilde bir iyileşme mekanizması gös- terilememiştir. Ayrıca lokal prostoglandin sa- linimi mukus ve bikarbonat sekresyonu ile lokal kan akımını artırr. Özofagus hücreler-inin prostaglandin salgıladığı gösterilmişse de epitel hücrelerinin mukus ve bikarbonat sekrete edemeleri nedeniyle koruyucu et- kisi yetersizdir (32). Tükürük yoluyla gelen epitel growth faktörün de özofagus epitelinde DNA sentezini artırdığı gösterilmiştir. Bu hücreler epitel growth faktör reseptörleri bu- lundurlar. Ayrıca H^+ basal hücre tabaka- sında DNA sentez aktivitesini gösteren Timi- din tutulumunu yani hücre replikasyonunu artırr (46).

CEŞİTLİ ZARARLI MADDELERİN ÖZOFAGUS EPİTELİNE ETKİLERİ

Özofagus epiteli üzerine zararlı etkisi bulun- duğu gösterilen maddeler:

Tablo 2. Çeşitli özofagus mukoza hastalıklarında potansiyel farklılık ölçümlerinin tamı değeri (39,42)

	Spesifisite %	Sensitivite %
Belirgin mukozal lezyon	94	94
Mikroskopik özofajit	96	50
Total	96	85

* Ozofajit, kanser ve Barrett özofagus

- 1) HCl
- 2) Pepsin
- 3) Duodenogastrik reflü: Safra asitleri (konjuge, unkonjuge), tripsin, lizolesitin
- 4) Yüksek ıslı
- 5) Hipertonisite
- 6) İlaçlar
- 7) Alkol

ASİD

GÖRS'da esas hasarı H^+ oluşturur. Bu nedenle H^+ 'in intra ve ekstrasellüler tamponlanması büyük önem taşır. Yukarıda özetlenen savunma mekanizmaları paralelinde özellikle tavşan özofagus epitelinde yapılan çalışmalarla bir aside bağlı zedelenme modeli geliştirilmiştir (7) (Şekil 2). Bu modele göre H^+ dokuya iki yoldan sizabilir:

* Hücre membranları boyunca (Transsellüler)

* Hücrelerarası araliktan (Parasellüler).

Luminal H^+ hücre içine olasılıkla Na^+ kanallarıyla girer ve burada tümü negatif yüklü olan intrasellüler çeşitli proteinler, fosfat ve bikarbonat tarafından tamponlanır. Intraselüler bikarbonatın iki kaynağı vardır; Na^+ 'a bağımlı Cl^-/HCO_3^- pompası tarafından intersellüler araliktan getirilir veya karbonik anhidraz yardımıyla hücre içinde oluşturulur. Ayrıca hücrenin aşırı alkalinizasyonunu engelleyici Na^+ 'dan bağımsız bir Cl^-/HCO_3^- mekanizmasının varlığı da gösterilmiştir. Intraselüler tampon mekanizmalarının yetersizliğinde hücre membranında bulunan Na^+/H^+

Tablo 3. Kan akımının özofagus epiteline bikarbonat sağlanmasındaki önemi (44)

1. Submukozal glandlar tarafından salgılanan bikarbonat
2. Hareketsiz su tabakası içinde bulunan bikarbonat
3. Parasellüler aralıkta bulunan bikarbonat
4. Na^+ 'a bağımlı Cl^-/HCO_3^- değiştiricisiyle hücre içine alınan bikarbonat kan akımı ile getirilir.

kotransporteri H^+ 'i hücreden intrasellüler aralığa uzaklaştırır ve burada kan yoluyla gelen HCO_3^- yardımıyla tamponedilir (41, 43, 47, 48).

Parasellüler araliktan geçen H^+ ise bu bileşkelerin yapısını değiştirir ve aralıklardan sızar. Gerçekten de bu veriler radyoaktif manitol akım ölçümleri ve intersellüler aralığın genişlediğini gösteren elektron mikroskobi çalışmalarıyla desteklenmiştir (38). St. Corneumun en üst hücre tabakalarını geçen H^+ bu kısımda diğer epitelial savunma mekanizmalarının da katkısı ile durdurulmaya çalışılır. Özofagus kan akımının H^+ etkisiyle artmasıyla dokuya başta bikarbonat olmak üzere artan miktarlarda oksijen ve besleyici maddeler sağlanır. Olasılıkla glandüler bikarbonat sekresyonu da artar ve lümendeki H^+ tamponlanmaya çalışılır. Kandan gelen bikarbonat parasellüler araliktaki H^+ tampon ettiği gibi yukarıda anlatıldığı şekilde hücre içine alınarak hücre pH'sının stabilize edilmesine katkıda bulunur.

Asit dışındaki diğer maddelerin özellikle pepsin ve safra asitlerinin asit bulunmayan ortamlarda özofagus epителиne zararlı etkilerinin düşük olduğu bilinmektedir. Mide asidinin bulunmadığı çeşitli patolojik durumlarda (atrofik gastrit, postgastrectomi) tek başlarına da zararlı olabilirler. Fakat düşük pH'da unkonjuge safra asitleri insolubl ve pankreas enzimleri inaktiftir. Bu nedenle mide pH'sinin asidik olduğu durumlarda tek başlarına önemleri düşüktür. Bu maddeler asidin zararlı etkisini önleyen defans mekanizmalarının bir kısmını bozarlar ve dokuyu

asitin zararlı etkisine açarlar. Bu nedenle genel olarak "Bariyer kırcılar" olarak adlandırılırlar (50) (Şekil 3).

PEPSİN

Proteolitik bir enzim olan pepsin aside bağlı özofagus hasarına katkıda bulunan önemli bir yandaş madde olarak kabul edilmektedir. Pepsinin etkisi yukarıda da belirtildiği gibi asit ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Bu etki için göreceli olarak düşük asit konsantrasyonları dahi yeterlidir. Enzimatik aktivitesi için gerekli optimal pH 3'ün altında olduğundan tek başına özofajit oluşturuğu etkisi hakkında yorumda bulunmak zordur (49).

İn vivo hayvan modellerinde de in vitro çalışmalar benzer sonuçlar elde edilmistir; köpek ve kedi özofagusunda yapılan çalışmalarla pH 1-1.3 asidin tek başına veya pH 1.6-2 asidin pepsin ile birlikte mukozal hasar oluşturduğu gösterilmiştir (50).

Asit-pepsinin özofagus epители üzerine etkileri hakkında yapılan klinik çalışmalarla ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Pepsinin önemini vurgulayan çalışmalarla 0-2 pH değerlerinde asit ve pepsinin birlikte özofajit şiddetini artttırığı (50), ayrıca özofajit olgularının özofagus aspirasyon sıvılarında sağlıklı kontrollere oranla asit ve pepsin oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna karşın Hirschowitz özofajitli ve Barrett, striktür gibi komplikasyon gelişmiş olgularda pepsin konsantrasyonu ve asit sekresyonunu kontrollerden farklı bulmamıştır (6-8).

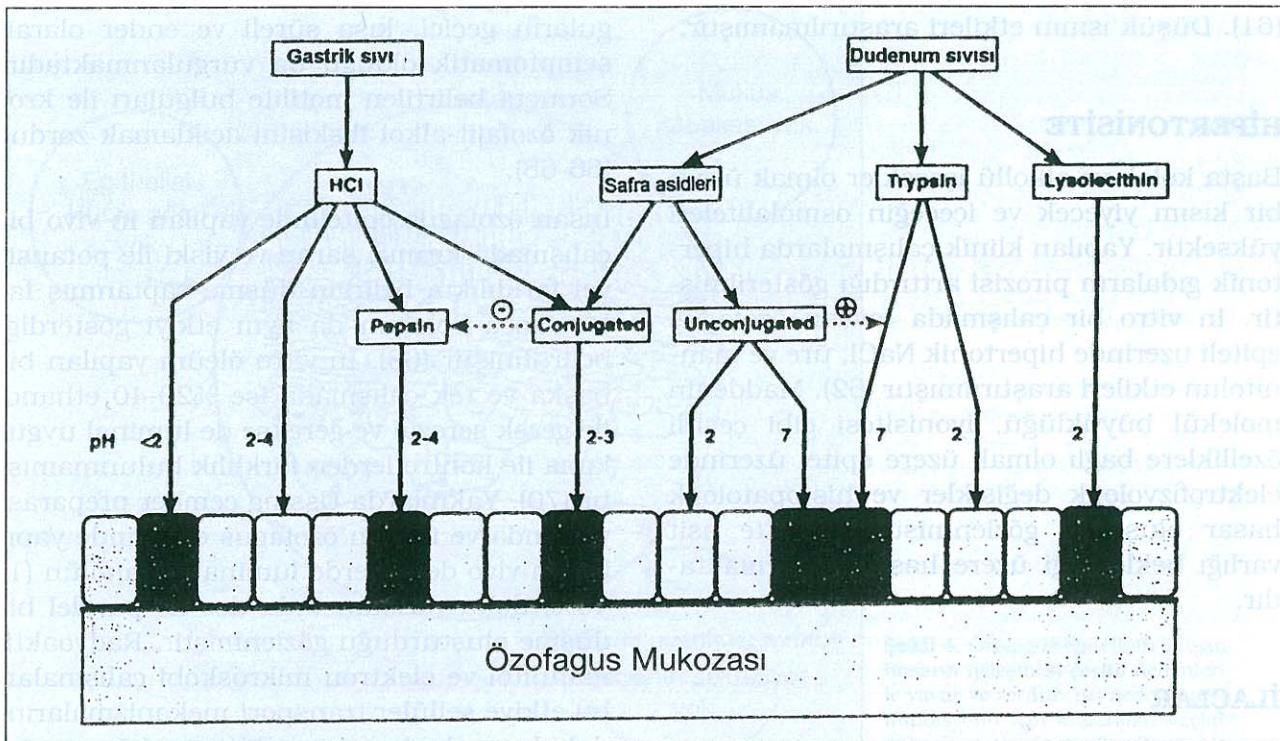
Sonuçta özofagus epители hasarı ile asit (\pm pepsin) reflü süresi ve sıklığı arasında net bir ilişkinin bulunmadığı söylenebilir (50). Burada esas faktör reflüye karşı koyan özofageal savunma mekanizmalarının gücüdür.

DUODENOGASTRİK REFLÜ

Safra asitleri: Safra asitlerinin insan özofagus epители üzerindeki etkisiyle ilgili çok sayıda çalışma olmakla birlikte önemi konusunda fikir birliği yoktur (51, 52, 55, 56). Bunun

nedeni hayvan modellerinde elde edilen bulguların çelişkili olması ve insan çalışmalarında aynı sonuçların gösterilememesidir (50). Safra'nın reflü olan materyelde saptanmasının zorluğu nedeniyle ilk çalışmalar in vivo ve in vitro hayvan modellerinde yürütülmüştür. Konjuge safra asitleri etkisini düşük pH'da gösterirken, unkonjuge grubun zararlı etkisi pH 5-8'de oluşur (49, 53). Konjuge safra asitlerinin H^+ 'in geriye difüzyonunu pH 4 gibi bu iyonun tek başına penetrasyonu için gerekli olandan 100 kat düşük bir konsantrasyonda bile artttırdıkları gösterilmiştir (50). Etki; konsantrasyon, temas süresi, fizikokimyasal karakteristikleri (konjuge, unkonjuge) gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Diğer bir çok bariyer kırcı gibi safra asitlerinin de paraseptil permeabiliteyi artttırdıkları gösterilmiştir. Bunun yanısıra serbest radikal oluşumunu ve apikal membranların katyon geçirgenliğini arttırlar. Safra asitlerinin özofagus epители üzerindeki zararlı etkisi büyük oranda H^+ bağılsa da tek başına hasar oluşturabilecekleri de belirtilmektedir (30, 49, 53, 54).

Klinik çalışmalarla esas sorun safra asidi reflüsünü saptayabilecek bir altın standart olmayışıdır. Çalışmalar önceleri aspire edilen özofagus sekresyonlarında safra asitlerinin varlığının gösterilmesiyle başlamıştır. Fakat bu teknik ile uzun süreli ölçüm yapılmamaktadır. Sintigrafi maliyeti, kısa süreli ölçüm yapılabilmesi ve radyasyon riski nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. 24 saatlik intraözofageal pHmetride $pH > 7$ 'nin spesifik bir kriter olmadığı kesin olarak gösterilmiştir (55, 56). Bu nedenle yeni teknikler geliştirilmektedir. Safrada bulunan bilirubine hassas bir fiber-optik spektrofotometre olan, eş zamanlı pH'nin da ölçülebildiği, portatif ve 24 saatlik kayıtabilen bir araç; Bilitec 2000 (Synectics Medical) klinik kullanıma girmiştir. Hassasiyeti ve güvenilirliği önce üretici firma kaynaklı yayınlar ve ardından bağımsız araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (51, 57, 58). Fakat teknik çeşitli yönleriyle eleştirlmektedir; bilirubinin tek başına safra asitlerini temsil etmeyeceği belirtilmektedir (İstisna da olsa Gilbert ve



Şekil 3. Özofagus mukoza hasarından sorumlu çeşitli maddelerin şematik gösterimi. Siyah hücreler zedelenmeyi temsil etmektedir. Zararlı etki için unkonjuge safra asitleri ve tripsin dışındakilerde HCl varlığı gerekmektedir (50).

(+) aditif etki., (-) inhibitör etki

Dubin-Johnson hastalarında kullanılamaz). Cihaz bilirubinin dalga boyunu ölçüğünden bu dalga boyunu taşıyan gıdalara da hassastır, özel diyet gerektirir. Ayrıca pH'nın 3.5'un altında olduğu durumlarda safra reflülerinin en azından %30'unun ölçülemeyeceği gösterilmiştir. Çünkü asit ortamda bilirubinin monomer formları dimere dönüşür ve cihaz bu dalga formuna hassas değildir. Yakınlarında intestinal sekresyonların sodyum içeriğinin gastrik sekresyonlardan yüksek olduğundan yola çıkılarak geliştirilen ve elektrot yardımıyla simültane olarak mide ve özofagus sekresyonlarının sodyum içeriğini ölçen başka bir teknik geliştirilmiştir (59).

Bu gelişmiş tekniklerin kullanıldığı klinik çalışmalarda başlarda öne sürülen duodenogastrik reflünün tek başına özofagus epitel hasarı oluşturabileceği ve Barrett özofagus nedeni olabileceği görüşü sorgulanmaya başlanmıştır. Omeprazol tedavisinin kombinasyonu ve duodenogastrik reflü bulunan olgular-

rı tedavi ettiği gösterilmiştir (60). Sonuçta eş zamanlı HCl ve safra asidi reflüsünün GÖR şiddetini daha da artıracığı ve Barrett özofagus gibi ciddi komplikasyonların temel nedeni olabileceği öne sürülmektedir (51, 52).

Tripsin: Pepsinden farklı olarak tripsin aktivitesi alkalen ortamda ortaya çıkar (pH 5-8). Anasidite varlığında diğer bariyer kirıcı etkenlerle birlikte epitel hasarı oluşturabilir. Önemilarındaki veriler çelişkilidir (49, 52, 54).

ISI

Klinikte sıcak yiyecek ve içeceklerin reflü semptomlarını artırdığı sıkılıkla göze çarpmaktadır. Yüksek ısının özofagus epitelini üzerinde etkisini gösteren tek bir yayılmış mevcut olup burada invitro tavşan özofagus epitelinde yüksek ısının dokunun transport ve defans fonksiyonlarını bozduğu ve luminal

asite hassasiyeti artırdığı bildirilmektedir (61). Düşük ısının etkileri araştırılmamıştır.

HİPERTONİSITE

Başta kolalı ve alkollü içecekler olmak üzere bir kısım yiyecek ve içeceğin osmolaliteleri yüksektir. Yapılan klinik çalışmalarla hipertonik gıdaların pirozisi artırdığı gösterilmiştir. In vitro bir çalışmada tavşan özofagus epitelinde hipertonik NaCl, üre ve manitolun etkileri araştırılmıştır (62). Maddenin molekül büyülüğu, iyonisitesi gibi çeşitli özelliklere bağlı olmak üzere epitel üzerinde elektrofizyolojik değişikler ve histopatolojik hasar oluştugu gözlenmiştir. Birlikte asit varlığı beklentiği üzere hasarı artırmaktadır.

ILAÇLAR

Antibiyotikler, KCl, demir preparatları, analjezikler, aleondronate gibi çeşitli ilaçlar özofagus epitelini üzerinde hasar oluşturabilir. Kronik epitel hasarına yol açmadıklarından yazının kapsamı dışında tutulmuşlardır.

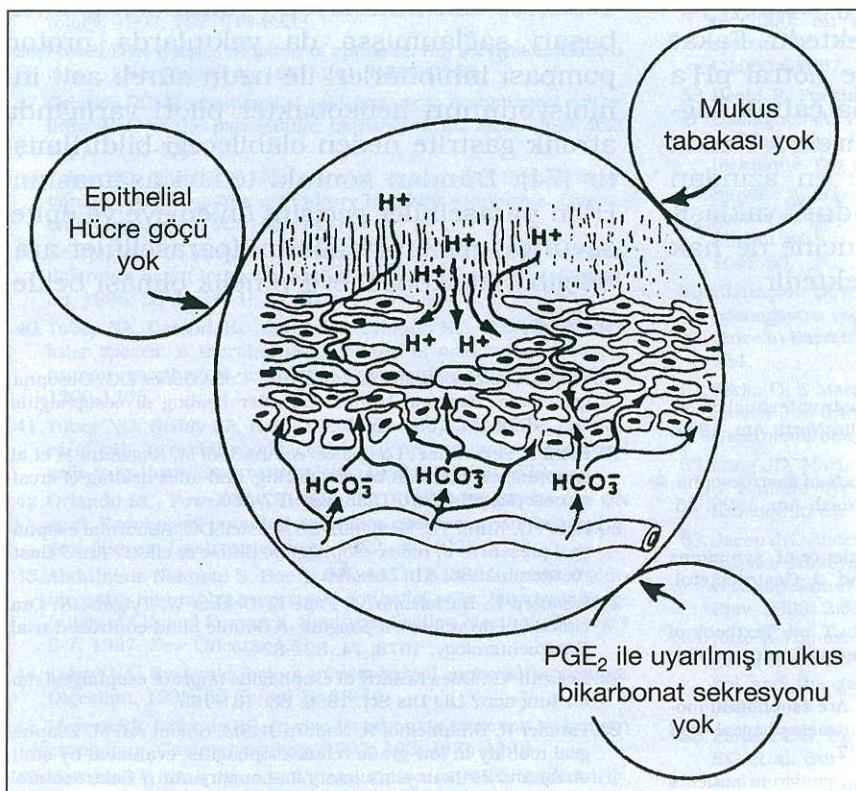
ALKOL

Alkolün özofagus epitelini zararlı etkileri bulunduğu sürekli vurgulanmaktadır. İlginç olarak gerek epidemiyolojik veriler çok sınırlıdır (63-65) ve gerekse de in vitro, in vivo hayvan deneyleri ile elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Konu üzerindeki çalışmalar daha çok alkollü içkilerin ve veya ethanolün özofagus motilitesi üzerine etkisiyle ilişkilidir (66-68). Gerçekten de akut alkol alımı alt özofagus sfinkter basincını azaltır ve kontraktiliteyi inhibe eder. Bu etkinin fonksiyonel boşalma kusuru oluşturarak özofagus GÖRS'a predispoze ettiği belirtilmektedir. Kronik alkol kullanımının motiliteye etkileri ise tümüyle farklıdır. Alt özofagus sfinkter basinci ve peristaltik kontraksiyonların amplitüdleri artar. Etkinin kronik kullanımı ve direkt etkinin ötesinde santral sinir sisteminde olduğu gibi bir "kesilme sendromu" ile

ortaya çıktıgı ileri sürülmektedir. Ayrıca bulguların geçici, kısa süreli ve ender olarak semptomatik olduğu da vurgulanmaktadır. Sonuçta belirtilen motilite bulguları ile kronik özofajit-alkol ilişkisini açıklamak zordur (66-68).

İnsan özofagus epitelinde yapılan in vivo bir çalışmada kırmızı şarap ve viski ile potansiyel farklılıkta belirgin düşme saptanmış fakat Coca-Cola'nın da aynı etkiye gösterdiği belirtilmiştir (69). In vitro ölçüm yapılan bir başka ve tek çalışmada ise %20-40 ethanol ile gerek serozal ve gerekse de luminal uygulama ile kontrollerden farklılık bulunmamıştır (70). Yakınlarda Ussing çember preparasyonunda ve tavşan özofagus epitelinde yapılan in vivo deneylerde luminal ethanolün (1-40%) doku rezistansında doz ile paralel bir düşme oluşturduğu gözlenmiştir. Radyoaktif manitol ve elektron mikroskobi çalışmaları bu etkiye sellüler transport mekanizmalarındaki hasar kadar parasellüler aralığın genişlemesinin de katkıda bulunduğu ortaya koymustur. Etki ethanol hipertonisitesinden bağımsızdır. Dokulara ethanol koyulup 5-60 dakikalık aralarla beklenip daha sonra ethanolun ortamdan uzaklaştırılmasıyla oluşan hasarın reverzibilitesi araştırılmıştır. %10 ethanol ile 10 dakika, %40 ethanol 5 dakika karşılaşmanın dokunun elektrofizyolojik parametrelerinde olumsuz etki oluşturduğu izlenmiştir. Sürenin uzaması durumunda etki irreverzibildir (71). İlginç bir bulgu %10 ethanolün 10 dakika uygulanıp ortamdan uzaklaştırmasının ardından normalde özofagus epitel üzerinde zararlı etkisi olmayan pH 2 asidin eklenmesinin hücre transport fonksiyonlarını bozduğunu gösterilmesidir. Yani doku üzerinde zararlı etkisi olmayan bir asit konsantrasyonu kısa süreli ve geçici ethanol ile temas ardından zararlı şekilde dönüştürmektedir (72).

Özofagus epitelini mg/doku olarak karaciğere yakın miktarlarda alkol dehidrogenaz (ayrıca önemli oranlarda sitokrom p-450) bulundurup asetaldehid dehidrogenaz ise sadece düşük aktiviteli 2. alt grubunu kapsar. Bu nedenle özofagustan absorbe edilen ethanolün



Sekil 4. Özofagus epitelinin oluşan hasarın iyileşmesi çeşitli nedenlerle yavaş ve zordur. Bu nedenle asit inhibisyonu için kullanılan ilaçlar yüksek dozlarda verilmeli ve pH nötral olmalıdır (32).

hızla asetaldehide dönüşüp daha ileri aşamalara metabolize edilemeyeceği ve dokuda birikeceği, sonucta asetaldehidin alkole bağlı özofagus epitel hasarından sorumlu olabileceği iddia edilmektedir (73). Henüz bu konuda yapılmış çalışma yoktur.

SONUÇ

GÖRS etyopatogenezinde uzun yıllar mekanik bariyerler ve luminal klirens mekanizmalarındaki bozukluklar ön planda tutulmuş olup bunun bir nedeni de klinikte özofagus motilité ölçümelerinin göreceli kolaylığıdır. Özofagus epitel direnci ise mide epitel direnci ve sitoproteksiyon mekanizmalarındaki ilerlemelerin tersine uzun yıllar geri planda kalmıştır. Son yıllarda bu konudaki bilgi birikiminin artmaya başlaması, diğer koruyucu mekanizmalardaki bozuklukların hastalığın fizyopatolojisini yeterli açıklayamaması ve son olarak da tedavideki ilerlemeler epitel direncinin popularitesini arttırmıştır. Gerçekten de sisaprid gibi özofagus ve mide motili-

tesini düzenlemekte başarılı olan bir ilaç, GÖRS tedavisinde omeprazol veya yüksek doz H_2 blokerleri kadar başarılı bulunmuştur.

GÖRS'da mide ve duodenum asit-peptik hastalıklarına oranla niçin daha yüksek dozlar da ve potent asit inhibisyonunun gerektiği yakınlarda özofagus epitel rezistansı yönünden tartışılmıştır (32). Epiteller arasındaki belirgin farklılıklar nedeniyle gastrik asit sekresyonu GÖRS'da daha yüksek oranlarda inhibe edilmelidir. Bu farklılığı epitel direnci dışında bir mekanizma ile açıklamak zordur. Yukarıda da tartışılmış olan mekanizmalar yani yüzey hücrelerinden mukus ve bikarbonat sekresyonunun yokluğu (veya yetersizliği), prostaglandin salınımındaki yetersizlikler, zedelenmeden sonra etkili bir mukus bariyeri oluşturulamaması ve epitelial hücre göçü yolu ile erezyonların iyileştirilememesi özofagus epitelinin mide-duodenum epitelden zayıf olduğu yönlerdir (Sekil 4). Bu nedenle mide pH'sini 3-4 gibi değerlere yükseltten standart H_2 bloker tedavisinde reflü olan

materyelin hasar oluşturma ve iyileşmeyi yavaşlatma / önleme gücü sürdürmektedir. Fakat proton pompası inhibitörleri ile nötral pH'a ulaşılması ile iyileşme çok daha çabuk sağlanır ve semptomlar hızla düzelir. Yazında özetlenen bulgular paralelinde en azından "GÖRD bir motilite bozukluğuudur" yaklaşımının değişmesi ve epitel direncine de hak ettiği önemin verilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Locke GR. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in North America. *Gastroenterology Clin North Am.* 1996; 25: 1-20.
- Richter JE. Typical and atypical presentation's of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology Clin North Am.* 1996; 25: 75-102.
- Rath M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol.* 1991; 26: 73.
- Orlando RC. Reflux Esophagitis. In: Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology.* Second Edition. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1995: 1214-1242.
- Richter JE, Johns DN, Wu WC, Castell DO. Are esophageal motility abnormalities produced during the intraesophageal acid perfusion test? *JAMA,* 1985; 253: 1914-1917.
- Hirschowitz BI. Gastric secretion of acid and pepsin in patients with esophageal stricture and appropriate controls. *Dig Dis Sci.* 1996; 41: 2115-2122.
- Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology.* 1991; 101: 1149-1158.
- Hirschowitz BI. Acid and pepsin secretion in patients with esophagitis refractory to treatment with H₂ antagonists. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27: 449-452.
- Orr WC, Robinson MG, Johnson LF. Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1981; 26: 423-427.
- Sarosiek J, McCallum RW. What role do salivary inorganic components play in health and disease of the esophageal mucosa? *Digestion,* 1995; 56 (suppl 1): 24-31.
- Kjellen G, Brudin L, Hakansson HO. Is scintigraphy of value in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol.* 1991; 26: 425-430.
- Eriksen CA, Sadek SA, Cranford C, Sutton D, Kennedy N, Cuschieri A. Reflux oesophagitis and oesophageal transit: evidence for a primary oesophageal motor disorder. *Gut,* 1988; 29: 448-452.
- Higgs RH, Castell DO, Eastwood GL. Studies on the mechanism of esophagitis-induced lower esophageal sphincter hypotension in cats. *Gastroenterology,* 1976; 71: 51-57.
- Biancani P, Barwick K, Selling J, McCallum R. Effects of acute experimental esophagitis on mechanical properties of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology,* 1984; 87: 8-16.
- Williams D, Thompson DG, Marples M, Heggie L, O'Hanrahan T et al. Identification of an abnormal esophageal clearance response to intraluminal distention in patients with esophagitis. *Gastroenterology,* 1992; 103: 943-953.
- Kahrlas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology,* 1986; 91: 897-904.
- Kahrlas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology,* 1988; 94: 73-80.
- Tedavide asit inhibisyonu yönünden istenen başarı sağlanmışsa da yakınlarda proton pompası inhibitörleri ile uzun süreli asit inhibisyonunun helikobakter pilori varlığında atrofik gastrite neden olabileceği bildirilmişdir (74). Bundan sonraki tedavi aşamasının H⁺'in parasellüler geçişini önlemeye ve epitel savunma mekanizmalarını (parasellüler aralığı gibi) güçlendirmeye yönelik olması beklenebilir.
- Singh P, Adamopoulos A, Taylor RH, Colin-Jones DG. Oesophageal motor function before and after healing of oesophagitis. *Gut,* 1992; 33: 1590-1596.
- Baldi F, Ferrarini F, Longanesi A, Angeloni M, Ragazzini M et al. Oesophageal function before, during, and after healing of erosive oesophagitis. *Gut,* 1988; 29: 157-160.
- Katz PO, Knuff TE, Benjamin SB, Castell DO. Abnormal esophageal pressures in reflux esophagitis: Cause or effect? *Am J Gastroenterol.* 1986; 81: 744-746.
- Wesdorp E, Bartelsman J, Pape K, Dekker W, Tytgat GN. Oral cimetidine in reflux esophagitis: A double blind controlled trial. *Gastroenterology,* 1978; 74: 821-824.
- Eckardt VF. Does healing of esophagitis improve esophageal motor function? *Dig Dis Sci.* 1988; 33: 161-165.
- Timmer R, Breumelhof R, Nadorp JHSM, Smout AJPM. Esophageal motility in low-grade reflux esophagitis, evaluated by stationary and 24-hour ambulatory manometry. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 837-841.
- Schlesinger PK. Diminished esophageal acid sensitivity in patients with advanced esophagitis. *Gastroenterology,* 1987; 92: 1622.
- Salo J, Kivilaakso E. Role of luminal H⁺ in the pathogenesis of experimental esophagitis. *Surgery,* 1982; 92: 61.
- Pace F, Santalucia F, Porro GB. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut,* 1991; 32: 845-848.
- Deschner WK, Benjamin SB. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. In: Castell DO, ed. *The Esophagus.* Little Brown Inc., Boston 1995; 557-570.
- Klinkenberg-Knol EC, Jansen JBMJ, Lamers CBHW, Nelis F, Meuwissen SGM. Temporary cessation of long-term maintenance treatment with omeprazole in patient with H₂-receptor-antagonist-resistant reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 1990; 25: 1144-1150.
- Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: Esophageal epithelial resistance. In: Castell DO, ed. *The Esophagus.* Little Brown Inc., Boston 1995; 455-468.
- Goldstein JL, Schlesinger PK, Mozwecz HL, Layden TJ. Esophageal mucosal resistance: A factor in esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990, 19: 565-587.
- Tobey NA, Orlando RC. Mechanisms of acid injury to rabbit esophageal epithelium: role of basolateral cell membrane acidification. *Gastroenterology* 1991; 101:1220-1228.
- Orlando RC. Why is the high grade inhibition of gastric acid secretion afforded by proton pump inhibitors often required for healing of reflux esophagitis? An epithelial perspective. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 1692-1696.
- Kiviluoto T, Mustonen H, Kivilaakso E. Effect of barrier-breaking agents on intracellular pH and epithelial membrane resistances: Studies in *Necturus* antral mucosa exposed to luminal acid. *Gastroenterology,* 1989; 96: 1410-1418.
- Tobey NA. How does the esophageal epithelium maintain its integrity. *Digestion,* 1995; 56 (Suppl 1): 45-50.
- Orlando RC, Lacy ER, Tobey NA, Cowart K. Barriers to paracel-

- lular permeability in rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1992; 102: 910-923.
36. Powell DW. Barrier function of epithelia. *Am J Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol 4)*. 1981; 241: G275-G288.
37. Orlando RC. Mechanisms of acid damage to oesophageal epithelium: Role of the paracellular pathway. *J Int Med.* 1990; 228: suppl 1, 53-57.
38. Tobey NO, Powell DW, Schreiner VJ, Orlando RC. Serosal bicarbonate protect against acid injury to rabbit esophagus. *Gastroenterology*, 1989; 96: 1466-1477.
39. Scarpignato C, Micali B, Galmiche JP. Transmucosal potential difference as an index of esophageal mucosal integrity. *Digestion*, 1995; 56 (Suppl 1): 51-60.
40. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intracellular spaces: A morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelia. *Gastroenterology*, 1996; 111: 1200-1205.
41. Tobey NO, Reddy SP, Keku TO, Cragoe EJ, Orlando RC. Studies of pH in rabbit esophageal basal and squamous epithelial cells in culture. *Gastroenterology*, 1992; 103: 830-839.
42. Orlando RC, Powell DW, Bryson JC, Kinard HB III, Carney CN et al. Esophageal potential difference measurements in esophageal disease. *Gastroenterology*, 1982; 83: 1026-1032.
43. Abdulnour-Nakhoul S, Bor S, Orlando RC. Mechanisms of sodium entry into rabbit esophageal epithelial cells. American Federation of Clinical Research, Southern Section Meeting, February 5-7, 1997. New Orleans, LA.
44. Tobey NA. Systemic factors in esophageal mucosal protection. *Digestion*, 1995; 56 (Suppl 1): 38-44.
45. Meyers RL, Orlando RC. In vivo bicarbonate secretion by human esophagus. *Gastroenterology*, 1992; 103: 1174-1178.
46. DeBacker A, Haentjens P, Willems G. Hydrochloric acid. A trigger of cell proliferation in the esophagus of dogs. *Dig Dis Sci.* 1985; 30: 884-890.
47. Tobey NO, Reddy SP, Khalbuss WE, Silvers SM, Cragoe EJ jr, Orlando RC. Na⁺-dependent and-independent Cl⁻/HCO₃⁻ exchangers in cultured rabbit esophageal epithelial cells. *Gastroenterology*, 1993; 104: 185-195.
48. Layden TJ, Schmidt L, Agnone L, Lisitza P, Brewer J, Goldstein JL. Rabbit esophageal cell cytoplasmic pH regulation: Role of Na⁺/H⁺ antiport and Na⁺ dependent HCO₃⁻ transport systems. *Am J Physiol.* 1992; 263: G407-G413.
49. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Alkaline esophagitis: A comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit mucosa. *Gastroenterology*. 1983; 85: 621-628.
50. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: A review of animal and human studies. *Gastroenterology*, 1995; 108: 1897-1907.
51. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 1996; 111: 1192-1199.
52. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owen RW, Cooper MJ. Composition of gastro-oesophageal refluxate. *Gut*, 1991; 32: 1093-1099.
53. Harmon JW, Johnson LF, Maydonovitch CL. Effects of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci.* 1981; 26: 65-72.
54. Salo A, Kivilaakso E. Role of bile salts and trypsin in the pathogenesis of experimental alkaline esophagitis. *Surgery*, 1983; 93: 525-532.
55. Singh S, Bradley LA, Richter JE. Determinants of oesophageal "alkaline" pH environment in controls and patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut*, 1993; 34: 309-316.
56. Gotley DC, Appleton GV, Cooper MJ. Bile acids and trypsin are unimportant in alkaline esophageal reflux. *J Clin Gastroenterol.* 1992; 14: 2-7.
57. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE. Validation studies of Bili-tec-2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol)*. 1994; 267: G1050-G1057.
58. Bechi P, Pucciani F, Baldini F, Cosi F, Falciai R, Mazzanti R, Castagnoli A, Passeri A, Boscherini S. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci.* 1993; 38: 1297-1306.
59. Smythe A, O'Leary D, Johnson AG. Duodenogastric reflux after gastric surgery and in gastric ulcer disease: continuous measurement with a sodium ion selective electrode. *Gut*, 1993; 34: 1047-50.
60. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastric esophageal reflux: Relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 1994; 107: 747-754.
61. Sikka D, E Marten, NA Tobey, RC Orlando. Effect of heat on the barrier and transport functions of rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 110: A258.
62. Long JD, Marten E, Koves G, Tobey NA, Orlando RC. The effect of luminal hypertonicity on esophageal epithelial and barrier function in the rabbit. *Gastroenterology* 1996; 110: A181..
63. Jacop JH, Riviere A, Mandard AM, Munoz N, Crespi M et al. Prevalence survey of precancerous lesion of oesophagus in a high risk population for oesophageal cancer in France. *Eur J Cancer Prev.* 1993; 2:53
64. Kato I. The extent of the problems and the epidemiological aspects of alcohol drinking. In: Preedy VR, Watson RR, eds. *Alcohol and the gastrointestinal tract*. First ed. CRC Press USA, 1996: 1-17
65. Zaridze DG, Blettner M, Trepeznikov NN, Kuvshinov J, Metiakin EG et al. Survey of a population with a high incidence of oral and esophageal cancer. *Int J Cancer*, 1985; 36: 153
66. Keshavarzian A, Polepalle C, Iber FL, Durkin M. Esophageal motor disorder in alcoholics: Result of alcoholism or withdrawal? *Alcoholism*, 1990; 14: 561.
67. Keshavarzian A, Fields JZ. Gastrointestinal motility disorders induced by ethanol. In: Preedy VR, Watson RR, eds. *Alcohol and the gastrointestinal tract*. First ed. CRC Press USA, 1996: 235-253.
68. Silver VS, Worner TM, Korsten MA. Esophageal function in chronic alcoholics. *Am J Gastroenterol.* 1986; 81: 423-427
69. Rubinstein E, Hauge C, Sommer P, Mortensen T. Oesophageal and gastric potential difference and pH in healthy volunteers following intake of Coca-cola, red wine and alcohol. *Pharmacol-Toxicol* 1993; 72:61-65.
70. Fromm D, Robertson R. Effects of alcohol on ion transport by isolated gastric and esophageal mucosa. *Gastroenterology* 1976; 70: 220-225.
71. Bor S, Marten E, Tobey NA, Abdulnour-Nakhoul S, Orlando RC. Effect of ethanol on the structure and function of rabbit esophageal epithelium. American Federation of Clinical Research, Southern Section Meeting, February 5-7, 1997. New Orleans, LA.
72. Bor S, Tobey NA, Abdulnour-Nakhoul S, Marten E, Orlando RC. Effect of ethanol on acid damage in rabbit esophageal epithelium. American Federation of Clinical Research, Southern Section Meeting, February 5-7, 1997. New Orleans, LA.
73. Pares X, Farres J. Alcohol and aldehyde dehydrogenases in the gastrointestinal tract. In: Preedy VR, Watson RR, eds. *Alcohol and the gastrointestinal tract*. First ed. CRC Press USA, 1996: 41-55.
74. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HPM, et al. Atrophic gastritis and helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *New Eng J Med.* 1996; 334: 1018-1022.