

Endoskopi Negatif Reflü Hastalığı'nda Tedavi

Ahmet Tarık EMİNLER¹, Bilal TOKA¹, Cengiz KARACAER², Mustafa İhsan USLAN¹, Aydın Şeref KÖKSAL¹, Erkan PARLAK¹

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

GİRİŞ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özofagusa kaçışı sonucu ortaya çıkan rahatsız edici semptom (retrosternal yanma veya regürjitasyon) ve/veya komplikasyonlar olarak tanımlanmaktadır (1). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda özellikle Batı ülkelerinde GÖRH prevalansı %20'lere kadar çıkmaktadır (2). Hastalığın hem hayat kalitesi hem de iş gücü kaybı üzerine belirgin olumsuz etkisi olması nedeniyle patofizyolojisi, tanısı ve tedavisi üzerinde yapılan çalışmalar halen ilgi çekmeye devam etmektedir (3,4).

TANIM

Gastroözofageal reflü hastalığında her zaman semptom ile endoskopik tespit edilen özofageal lezyon birlikteliği gözlenmez. Eroziv özofajiti (EÖ) olan hastaların bir kısmında semptom görülmezken, tipik reflü semptomları olan hastaların %50-85'inde endoskopik olarak özofageal erozyon bulgusu izlenmez. Endoskopik bulgu tespit edilmeyen bu alt grup endoskopi-negatif reflü hastalığı (ENRH), semptomatik GÖRH ya da daha yaygın ifade ile non-eroziv reflü hastalığı (NERH) olarak tanımlanmaktadır.

2009 yılında toplanan Vevey Konsensüs toplantısı sonucunda ENRH; yakın zamanda asid-baskılayıcı tedavi olmaksızın, kon-

vansiyonel endoskopik yöntemler ile özofageal erozyon/kırılma tespit edilmeyen rahatsız edici tipik reflü semptomları ile karakterize GÖRH'nın bir alt grubu olarak tanımlanmıştır (5). NER hastaları GÖRH popülasyonu içerisinde genellikle zayıf, genç ve hiatal hernisi olmayan bayan hastalar olarak göze çarpmaktadır (6). Klinik pratikte GÖRH hastalarının birçoğunun endoskopi-negatif olduğu gözlenmektedir ve proton pompa inhibitörleri (PPI) ile yapılan çalışmalarda eroziv özofajitli hastalara göre tedavi yanıtının ENRH'nda daha az olduğu tespit edilmiştir (7). ENRH'nin doğal seyri ile ilgili güncel görüş, hastalığın daha şiddetli forma ilerlemesinin sık olmadığı ve zamanla Barrett özofagus geliştiğine dair kanıt olmadığı yönündedir (8).

Alt grubu içerisinde ENRH'nın da bulunduğu ENRH, prezentasyon, patofizyoloji ve yaklaşım açısından birkaç alt grup hastalığı da içeren bir hastalık grubunu tanımlamaktadır. Özofagus asid maruziyetini ve bunun semptomlarla ilişkisini ölçen 24 saatlik özofageal pH monitorizasyonu ile reflü materyalinin mahiyetini açığa çıkaran çok kanallı intralümenal impedans yöntemlerinin birlikte kullanılması sonucunda GÖRH spektrumu daha iyi açıklanmış ve özellikle PPI-direncilli hastalardaki patoloji anlaşılır hale gelmiştir (Tablo-1) (9).

Tablo 1. Tipik reflü semptomları olan hastaların sınıflaması (9 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Sınıflama	Distal Özofagus Asid Maruziyeti	Semptom İlişkisi	PPI Cevabı
Eroziv özofajit	Artmış	(+)	İyi
Barrett özofagus	Artmış	(+)	İyi
NERH			
Asid reflü ilişkili	Artmış	(+)	İyi
Zayıf-asid ilişkili	Artmamış	(+)	Orta
Non-asid ilişkili	Artmamış	(+)	Kötü
Fonksiyonel heartburn	Artmamış	(-)	Kötü

PATOGENEZ

Non-eroziv reflü hastalığı tedavisinde yaşanan zorlukların daha iyi anlaşılması için NERH'nin patogenezinde düşünülen farklı mekanizmaların bilinmesi gerekmektedir. GÖRH'nin patofizyolojisinde rol alan alt özofagus sfinkter basıncının oluşturduğu anti-reflü bariyer, özofagus asid klirensi, özofagus mukozal bütünlüğü gibi kompleks ve multifaktöriyel nedenler NERH patogenezi için de geçerlidir. Ancak NER olan hastalarda gastrik reflü materyalinin özofagus mukozası üzerindeki etkileri halen tam olarak anlaşılmış değildir. Normal özofagus mukozasının bu materyalden korunma amacıyla efektif bir bariyer oluşturduğu bilinmektedir. NERH'nda özofagus mukozasında tespit edilen mikroskobik değişiklikler bu bariyerin hastalık patogenezindeki olası yerini düşündürmektedir. Bu değişiklikler ile ilgili üzerinde en çok durulan bulgu dilate hücrelerarası boşlukların (DHB) tespit edilmesidir. Hastalarda bozulmuş mukozal bütünlük ve artmış asit duyarlılığının en önemli mekanizması olarak bu bulgu düşünülmüştür (10). DHB nedeniyle artan mukozal geçirgenlik, gastrik reflü materyalinin (asid ya da non-asid) intersellüler boşlukta sonlanan sensitif özofageal nosiseptörlere ulaşmasına neden olur (11). Bunun sonucunda ise tipik reflü semptomu olan substernal yanma şikayeti ortaya çıkmaktadır. Invitro çalışmalarda DHB'nin, özofagus epitelinin asid maruziyeti sonucu oluştuğu ve GÖRH'nda PPI tedavisi ile genellikle kaybolduğu gösterilmiştir (12). Yine bu hastalarda ortaya konulan diğer önemli patofizyolojinin visseral hipersensitivite olduğu düşünülmüştür. Visseral hipersensitivitenin altında üç ana mekanizmanın olduğuna inanılmaktadır: Periferik duyarlılaşma, santral duyarlılaşma ve psikonöroimmün ilişki (13).

TANI

Tipik reflü semptomları olan bir hastada GÖRH tanısının konulması pratik olarak kolay olmakla beraber özellikle endoskopi yapıp erozyon tespit edilmeyen reflü semptomlu hastalarda gerçek NERH ile diğer fonksiyonel özofagus hastalıkları arasında ayırım yapılması için ilave yöntemlere ihtiyaç doğmaktadır.

Reflü hastalarında erozyon tayininde rutin olarak kullandığımız beyaz ışık gastroskoplara yerine NERH olan kişilerde hasarlanmanın daha hafif olabileceği düşüncesi ile yüksek rezolüsyonlu magnifiye endoskopi (14) ve lügol kromoendoskopi (15) ile beraber dar band görüntüleme [narrow band imaging (NBI)] (16) yöntemleri kullanılarak bu hastalarda özofagogastrik bileşkede görülen minimal değişikliklerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Böylece NERH tanısının erken dönemde konulması ve tedaviye yanıtın takibi açısından değerli bilgilerin alınabileceği düşünülmüştür.

24 saatlik pH monitörizasyonunun GÖRH'nin tanısındaki sınırlı rolü tartışılmakta iken, NERH'nda bu yöntemin rolü son derece değerlidir. Özellikle son dönemde bu yöntemle çok kanallı intraluminal impedans yönteminin eklenmesi ile beraber daha önce belirttiğimiz ENRH spektrumu içerisinde hastaların hangi kategoride yer aldıklarının tespiti mümkün olmuştur (17).

TEDAVİ

Bilindiği gibi GÖRH'nda tedavi hedefleri; semptomların rahatlatılması, varsa özofajitin iyileştirilmesi ve komplikasyonlardan (striktür, Barrett vb) korunma olarak özetlenebilir. Bu amaçla uygun hayat tarzı değişiklikleri ile beraber antiasidler,

aljinat, sukralfat, anti-sekretuar ilaçlar (H_2 reseptör antagonistleri, PPI), geçici alt özofagus sfinkter gevşemesini (LESF) inhibe eden ajanlar (Baclofen) ya da prokinetik ajanlar kullanılmaktadır. Ayrıca uygun hastalarda cerrahi ya da endoskopik tedavi yöntemleri de tercih edilebilmektedir. Günümüzde PPI'lar GÖRH tedavisinde kullanılan en etkin ve yararlı ilaçlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Genellikle 8-12 haftalık günde tek doz PPI tedavisi hastaların semptomlarında belirgin düzelme sağlamakta olup özellikle eroziv özofajitli hastalarda daha yüksek semptomatik iyileşme gözlenirken NERH'nda bu oranın daha düşük olduğu göze çarpmaktadır (%56 vs %37) (18).

Asiditenin derecesi ve özofagusa asid maruziyeti süresinin NERH semptomatolojisinde ve tedaviye yanıtta en önemli belirleyiciler olduğu gösterilmiştir (19). Bu nedenle NERH tedavisinde yine PPI gibi anti-sekretuar ilaçların uygun şekilde ve dozda kullanılması tedavide birinci basamak olarak düşünülmektedir. NERH'nda semptomlarda rahatlama ile ilgili yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda PPI tedavisi plesabo ya da H_2 reseptör antagonistlerine göre anlamlı derecede daha yararlı bulunmuştur (20). PPI'ların etkinliği açısından aralarında fark bulunmamış olup aynı zamanda yarı doz kullanımının da hızlı semptom rahatlama ve kalıcı rahatlama açısından etkin olduğu gösterilmiştir (21).

Non-eroziv reflü hastalarında PPI tedavisi ile semptomatik iyileşme sağlandıktan sonra hastaların 2/3'ünde nüks görülmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda PPI idame tedavisi ihtiyacı mevcuttur (22). İdame stratejisi olarak sürekli (yıllar) tedavi, intermitant (aralıklı/haftalar) tedavi ve on-demand (ihtiyaca göre /günler) tedavi stratejileri sayılabilir. NERH'nda progresyonun daha nadir görülmesinden dolayı bu hastalarda tedavi semptomların varlığına göre yönlendirilebilir. Bu nedenle on-demand tedavi stratejisi bu hastalarda uygun bir yaklaşım olarak düşünülmelidir. Nitekim erken dönemde yapılan çalışmalarda da, güncel meta-analizlerde de PPI on demand tedavi yaklaşımı, semptomsuz gün sayısını sağlama açısından plesabo ve H_2 reseptör antagonistlerine üstün, sürekli PPI stratejisi ile de eşit etkinlikte bulunmuştur (23-25). Kolay olması, stabil asid kontrolü sağlaması, maliyet etkinliği ve rebound hiperasidite şansını azaltması gibi avantajları mevcut olan bu uygulama günümüzde en sık tercih edilen yaklaşımdır.

2-4 haftalık standart tek doz PPI kullanımı sonrası rahatlama sağlanamayan hastalarda ilk olarak ilaç kompliyansı ve uygun alınma zamanı (ilk öğünden 30 dk önce) mutlaka sorgulanmalıdır. Standart PPI dozunu günde 2 defaya çıkarmak sık kullanılan bir pratik olmakla beraber bu yaklaşımın ek yararlığı ile kanıtlar sınırlıdır. Yine hastalar arasında biyoyararlanım açısından genetik bir takım farklılıklar olabileceği düşünülmesiyle PPI etken maddesinin değiştirilmesinin faydalı olabileceği düşünülmüştür (26). Genel olarak tek ya da çift doz PPI tedavisinin 12 haftaya tamamlanması standart yaklaşım olarak gözükmektedir. Bu tedaviden fayda görmeyen hastalar refrakter GÖRH olarak tanımlanır ve bu hastaların birçoğu NERH grubu içerisinde yer alır (27). Uygun PPI tedavisine yanıtız bu hastalarda özofageal pH (\pm impedans) monitorizasyonu ile patolojik asid reflü (NERH), asid-sensitif (hipersensitif) özofagus ve fonksiyonel heartburn ayırıcı tanısının yapılarak tedavinin planlanması gerekmektedir (28). Güncel bir meta analizde bu yaklaşımla tanısı konulan gerçek NER hastalarında standart PPI tedavisine yanıtın eroziv özofajitli hastalarla aynı olduğu gösterilmiştir (29). Aynı zamanda safra asid reflüsü, anormal özofageal motilite, gastrik motilite bozuklukları da bu hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler olarak belirtilmektedir.

Non-eroziv reflü hastalarında PPI tedavisine yanıtız hastaların tedavisi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda üzerinde en çok durulan konular genel itibarıyla asid baskılanmasının geliştirilmesi, geçici alt özofagus sfinkter relaksasyon oranlarının düşürülmesi, özofageal sensitivitenin azaltılması, özofagus motilitesinin iyileştirilmesi ve gastrik boşalmanın hızlandırılması olarak sayılabilir.

Asid baskılanmasının iyileştirilmesi amacıyla üretilip henüz ülkemizde piyasaya sunulmayan iki PPI türeviden biri olan dexlansoprazole MR, lansoprazolun R-enantiomeri olup dual gecikmeli salınım özelliğine sahiptir. Bu özelliği sayesinde diğer PPI'lerden farklı olarak, plazma konsantrasyonu ve farmakodinamik etkilerinin süresi daha uzun olup, öğünlerden bağımsız olarak günün herhangi bir saatinde alınabilmektedir (30). NERH ile ilgili yapılan çalışmalarda dexlansoprazole MR 30 mg/gün tedavisinin retrosternal yanma şikayetinin tedavisinde plasebodan daha yararlı olduğu gösterilmiştir (31). Hızlı salınımlı omeprazol sodyum bikarbonat ise yatarken verildiğinde gece boyunca pH kontrolünü sağlayarak reflü hastalarının gece semptomlarında rahatlama sağladığı gösterilen

diğer bir PPI türevi (32) olup NERH tedavisi ile ilgili çalışması mevcut değildir.

Geçici alt özofagus sfinkter relaksasyon (tLESR) oranlarının artışı reflü hastalığı patogenezinde önemli bir role sahip olmakla beraber tedavisi konusunda maalesef yeterli gelişmelerin gösterilemediği bir alan olarak göze çarpmaktadır. Bu konu ile ilgili daha önce çalışılan baklofen ve son zamanlarda çalışılan lesogaberan tedavileri ile ilgili yapılan PPI add-on çalışmalarında tedaviye iyi yanıt oranları görülmüştür (33,34). Ancak bu grup ilaçların özellikle santral sinir sistemi üzerine olan yan etkileri nedeniyle klinik pratikte kullanımları sınırlı ölçüde kalabilmiştir.

Günde çift doz standart PPI tedavisine yanıt vermeyen hastaların neredeyse yarısında fonksiyonel heartburn saptanmış olup, PPI tedavisine yanıtızlığın en sık nedeni olarak bu durum gösterilmiştir (35). Fonksiyonel heartburn; GÖRH'na benzer şekilde retrosternal yanma şikayetleri ile beraber anormal özofagus asid temasının, semptom ilişkili fizyolojik özofageal asid temasının ve özofagus motilite kusurunun klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak tespit edilmediği fonksiyonel özofagus hastalığı olarak tanımlanabilir (36). Hastalık patofizyolojisinde özofageal hipersensitivite (özofagus mukozasına asid ya da non-asid kimyasal temas veya mekanik gerilmeye karşı ağrı hissi eşliğinin düşük olması) en önemli rolü oynamaktadır. Hastaların tedavisinde ağrı algısını değiştirmek amacıyla çeşitli ağrı modülatörleri kullanılmaktadır. Bu amaçla trisiklik antidepressanlar, selektif serotonin re-uptake inhibitörleri, serotonin-norepinefrin re-uptake inhibitörleri ve trazodone gibi çeşitli antidepressan ajanlar ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (37).

Bilindiği gibi asid reflüsü pH <4.0 olan gastrik içerik reflü materyalini tanımlarken, pH 4.0-7.0 "zayıf asidik", pH > 7.0 "zayıf alkali" reflü materyali olarak tanımlanmış olup, pratik olarak pH > 4.0 olduğu durumlar non-asid reflü olarak tanımlanmaktadır. Amerika'da popülasyonun %40'ının GÖRH semptomlarına sahip olduğu, GÖRH grubunun %40'ında PPI'ya rağmen semptomların devam ettiği, bu grupta da %40 oranında non-asid reflü olduğu düşünülmektedir (38). Reflü semptomları olup yapılan pH/impedans çalışmalarında özofagusa zayıf asid ya da non-asid kimyasal maruziyet tespit edilip semptom ilişkisi pozitif olan grup hipersensitif özofagus olarak tanımlanmaktadır. Bu hasta grubunda da PPI tedavisi ile genellikle yüz güldürücü sonuçlar elde edilememektedir.

Non-asidik reflüsü olan hastalarda üzerinde durulan patolojik mekanizmalardan birisi olan duodenogastroözofageal reflü, duodenal içeriğin önce mideye daha sonra da anti-reflü mekanizmalarında yetersizlik dolayısıyla özofagusa reflü olması olarak tanımlanabilir. Bu hastalarda reflü olan içerikteki bilirubin miktarının ölçülmesi amacıyla Bilitec yöntemi tanımlanmıştır (39). Yapılan deneysel çalışmalar, reflü materyali içerisindeki safra asidinin refrakter retrosternal yanma şikayetinin potansiyel etkeni olabileceğini göstermiştir. Safra tuzlarının özofagusa perfüzyonunun retrosternal yanmayı provoke ettiği gösterilmiş olup (40), safra tuzları ve tripsin içeren non-asidik reflü materyalinin özofagus bariyer fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir (41). Reflü materyalinin özofagusa geçmesinin azaltılmasına yönelik tLESR inhibitörü tedavileri klinik etkinlik sağlamakla beraber daha önce belirtildiği gibi santral sinir sistemi üzerine olan yan etkileri nedeniyle pratik kullanımı halen sınırlıdır (42). Bu hastalarda kolestimamin gibi safra bağlayıcı ajanlar ya da ursodeoksikolik asid gibi kolestatik karaciğer hastalıkları tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ile ilgili tedavide faydalı olduklarına dair elimizde yeterli kanıt mevcut değildir (43).

Özofagus ve gastrik motilitenin hızlandırılmasına yönelik tedaviler de PPI tedavisine daha az yanıt veren NERH grubu için düşünülen tedavi modaliteleri içerisinde yer alır. Domperidon, metoklopramid, betanekol gibi prokinetik ajanlar ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilse de önemli yan etkileri nedeniyle bu ilaçların kullanımı pratik kullanımda yerini alamamıştır (44). Uzakdoğu Asya'da iki yeni prokinetik ajan ile yapılan çalışmada da, PPI tedavisine eklenen bu ilaçların, hastaların reflü semptomlarında iyileştirme konusunda olumlu sonuç vermediği tespit edilmiştir. (45,46).

Mide asidi ile birleştiğinde özofagus mukozası üzerinde anti-reflü bariyer görevi gören bir köpük halini alan sodyum-aljinat tedavisinin NERH'ında PPI ile eşdeğer ölçüde tedavi başarısı sağladığı gösterilmiştir (47). Yine anti-asid özelliği olan Hydrotalcid'in de NERH'ının on-demand tedavisinde hızlı etkisi ve maliyet etkin olması nedeniyle tercih edilebileceği düşünülmüştür (48). Son zamanlarda anti-ülser ve sitoprotektif özellikleri olması nedeniyle reflü hastalarında etkin olabileceği düşüncesiyle yapılan çalışmalarda; rapamipide etken maddesi efektif bulunmamakla beraber, irsogladine maleate'in reflü semptomları ve hayat kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (49,50).

Yeni Medikal Tedaviler

Hyaluronik asit ve kondroitin sülfat kombinasyonunun yüksek biyoadhezif kapasiteye sahip bir bileşenle (poloksamer 407) karışım şeklinde piyasaya sunulan tamamen doğal yeni bir ajan, NERH olan bireylerde özellikle kardinal semptom olan retrosternal yanma şikayeti konusunda hızlı ve etkin bir tedavi seçeneği sunmuştur (51). Hyaluronik asid, yumuşak bağ doku içerisinde doğal olarak bulunan ve epitel hücre dönüşümü, re-epitelizasyonun temini ve ülser iyileşmesinde mukozal hidrasyon gibi etkilere sahipken; kondroitin sülfat da paryetal hücrelerin mukus sekresyonunun ana komponenti olup gastroduodenal mukozanın pepsin tarafından oluşturulan hasarını azaltmaktadır. Biyoadhezif bariyer de özofagus epitelini etkin bir biçimde olabildiğince uzun süreli kaplayarak var olan maddelerin etkin olabilmemesini ve özofagus mukozasının asiditeden korunmasını sağlamaktadır.

Gastrik ve intestinal mukoza koruması ve tamiri açısından kritik rolü olduğu gösterilen hidrojen sülfid ile yapılan hayvan çalışmalarında, bu maddenin özofagus mukozası üzerinde de belirgin koruyucu etkinliğinin olduğu ve hidrojen sülfid türevlerinin NERH tedavisinde umut verici bir seçenek olabileceği düşünülmüştür (52).

Gelecekte özellikle NERH grubunu içeren PPI dirençli GÖRH olan hastaların tedavisinde; metabotropik glutamat reseptör 5 antagonistleri (örn AZD2066) gibi yeni tLESR inhibitörleri ile potansiyel olarak tLESR'ını inhibe ettiği düşünülen cannabinoid reseptör agonistleri, reflü inhibitörleri olarak üzerinde çalışılacak ilaç grupları olarak gözükmektedir. Bir diğer tedavi hedefi olarak özofageal sensitivitenin azaltılması amacıyla özofagustaki ağrı hissi yollarında iletiden sorumlu ol-

duğu düşünülen "transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1)" gibi reseptörleri hedefleyen tedaviler de güncel olarak üzerinde durulan konulardan birisidir (53).

Cerrahi ve Endoskopik Tedaviler

NERH olan bireylerde antireflü cerrahisinin rolü tartışmalıdır. Bu hastalarda cerrahi ciddi, kapsamlı bir inceleme ile en son tercih olarak ele alınmalıdır. Çünkü NERH benign ve genelde progresyon göstermeyen bir süreçtir ve anti-reflü cerrahinin ciddi yan etkileri ile karşılaşılabilir (5). Yine bu hasta grubunda endoskopik reflü tedavileri ile ilgili bilgiler sınırlı olup, yapılan 19 hastalık bir Japon çalışmasında, endoluminal gastroplikasyon yapılan olgularda semptomlarda rahatlama, uzun dönemde ilaç kullanma ihtiyacında azalma tespit edilmiş olup genel olarak işlemin güvenli olduğu belirtilmiştir (54).

SONUÇ

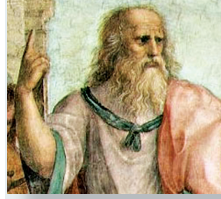
Endoskopi-negatif reflü hastalığı denilince akla gelen non-eroziv reflü hastalığı, GÖRH'nin en sık fenotipik prezentasyonu olarak görülmektedir. Eroziv özofajit ile aralarında fizyolojik, patofizyolojik, anatomik ve hatta histolojik farklılıklar bulunmaktadır. Bununla beraber NERH'ında, eroziv özofajitin aksine progresyon nadir olup genellikle yüksek oranda değişken ve çoğu zaman tahmin edilemeyen tedavi yanıtları gözlenir. Endoskopisinde erozyon saptanmayan tipik reflü semptomları olan hastalarda, özofageal pH/çok kanallı impedans yöntemi kullanılarak yapılacak ayırıcı tanı endoskopi-negatif hastaların tedavisinde izlenmesi gereken en önemli strateji olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. "The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus," Am J Gastroenterol 2006;101:1900-20.
2. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2014;63:871-80.
3. Wiklund I, Carlsson J, Vakil N. Gastroesophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. Am J Gastroenterol 2006;101:18-28.
4. Bruley des Varannes S, Ducrotté P, Vallot T, et al. Gastroesophageal reflux disease: impact on work productivity and daily-life activities of daytime workers. A French cross-sectional study. Dig Liver Dis 2013;45:200-6.
5. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease--the Vevey NERD Consensus Group. Digestion 2009;80:74-88.
6. Zhang JX, Ji MY, Song J, et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2013;19:8408-19.
7. Chen CL, Hsu PI. Current advances in the diagnosis and treatment of nonerosive reflux disease. Gastroenterol Res Pract 2013;2013:653989.
8. Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. Am J Gastroenterol 2006;101:2457-62.
9. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. Am J Gastroenterol 2008;103:2685-93.

10. Triantos C, Koukias N, Karamanolis G, Thomopoulos K. Changes in the esophageal mucosa of patients with non erosive reflux disease: How far have we gone? *World J Gastroenterol* 2015;21:5762-7.
11. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in non erosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005;100:543-8.
12. Ravelli A, Villanacci V, Cadei M, et al. Dilated intercellular spaces in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:589-93.
13. Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21.
14. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, et al. Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis* 2004;22:221-7.
15. Yoshikawa I, Yamasaki M, Yamasaki T, et al. Lugol chromoendoscopy as a diagnostic tool in so-called endoscopy-negative GERD. *Gastrointest Endosc* 2005;62: 698-703.
16. Sharma P, Wani S, Bansal A, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007;133:454-64.
17. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1956-63.
18. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-64.
19. Kobeissy AA, Hashash JG, Jamali FR, et al. A randomized open-label trial of on-demand rabeprazole vs ranitidine for patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:2390-5.
20. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD002095.
21. Mönnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, et al. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole. *Digestion* 2007;75(Suppl 1):62-8.
22. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-28.
23. Lind T, Havelund T, Lundell L, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis - a placebo controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-14.
24. Kobeissy AA, Hashash JG, Jamali FR, et al. A randomized open-label trial of on-demand rabeprazole vs ranitidine for patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:2390-5.
25. Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195-204.
26. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, et al. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:50-6.
27. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
28. Khan MQ, Alaraj A, Alsohaibani F, et al. Diagnostic utility of impedance-pH monitoring in refractory non-erosive reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:497-505.
29. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJ, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:747-57.
30. Lee RD, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1001-11.
31. Fass R, Chey WD, Zakko SF, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1261-72.
32. Orbelo DM, Enders FT, Romero Y, et al. Once-daily omeprazole/sodium bicarbonate heals severe refractory reflux esophagitis with morning or nighttime dosing. *Dig Dis Sci* 2015;60:146-62.
33. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al. Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397-402.
34. Shaheen NJ, Denison H, Björck K, et al. Efficacy and safety of lesogabran in gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Gut* 2013;62:1248-55.
35. Sharma N, Agrawal A, Freeman J, et al. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:521-4.
36. Fass R. Functional heartburn. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2014;10:381-3.
37. Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:251-9.
38. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55:1398-402.
39. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE. Validation studies of Biletec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994;267:G1050-7
40. Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Miner PB Jr. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci* 2005;50:81-5.
41. Björkman EV, Edebo A, Oltean M, Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1118-26. (Abstract)
42. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397-402.
43. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:79-94.

44. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:86-96.
45. Park CH, Kim HS, Lee SK. Effects of the new prokinetic agent DA-9701 formulated with Corydalis tuber and Pharbitis seed in patients with minimal change esophagitis: a bicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:338-46.
46. Tominaga K, Kato M, Takeda H, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study. *J Gastroenterol* 2014;49:1392-405.
47. Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1054-64.
48. Xiao YL, Nie YQ, Hou XH, et al. The efficacy, safety and cost-effectiveness of hydrotalcite versus esomeprazole in on-demand therapy of NERD: A multicenter, randomized, open-label study in China. *J Dig Dis* 2013;14:463-8.
49. Adachi K, Furuta K, Miwa H, et al. A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:1609-17.
50. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Irsogladine maleate and rabeprazole in non-erosive reflux disease: A double-blind, placebo-controlled study. *World J Gastroenterol* 2015;21:5023-31.
51. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:3272-8.
52. Zayachkivska O, Havryluk O, Hrycevyh N, et al. Cytoprotective effects of hydrogen sulfide in novel rat models of non-erosive esophagitis. *PLoS ONE* 2014;9:e110688.
53. Bashashati M, Hejazi RA, Andrews CN, Storr MA. Gastroesophageal reflux symptoms not responding to proton pump inhibitor: GERD, NERD, NARD, esophageal hypersensitivity or dyspepsia? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:335-41.
54. Tokudome K, Funaki Y, Sasaki M, et al. Efficacy of endoluminal gastroplication in Japanese patients with proton pump inhibitor-resistant, non-erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5940-7.



PLATON (EFLATUN) (MÖ. 427-347)

Sokrates'in öğrencisidir. Sokrates'in düşüncelerini bize aktaran da odur. Atina'daki Akademi'nin kurucusudur. Birçok aydın ve filozof burada yetişerek dünyaya bilgi götürmüştür. Alanında ilk ve tek tir. Filozofların iktidara geçmesi gerektiğini söylemiş, bu amaçla felsefi yönetim tarzını anlattığı "Devlet" adlı eserini ortaya koymuştur. <http://www.dmy.info/platonda-devlet/> Yalnızca Akademi bile onu tepelere taşımaya yeter. Batı felsefesinin tümü Platon'a kadar köklendirilebilir. Önemli politik teorilerinin yanında "formlar" teorisi göze çarpar. "Maddi dünyadaki her şey değişir. Algılarımız da onlar gibi değişkendir. Bu yüzden dünyanın gerçekliği zayıftır. Dünyadaki her şey formdur. Bunların bir de algıya bağlı olmayan "idea" ları vardır. Bir tanrı dünyayı yaratmış olabilir. Biz onun ürünüyüz ve ondan daha gerçek değiliz. Yeni bir şey öğrenmeyiz, sadece hatırlarız. ""

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