

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NON-EROZİF REFLÜ HASTALIĞININ TANISINDA
YÜKSEK REZOLÜSYONLU ENDOSKOPİ VE
FICE (FUJINON INTELLIGENT CHROMO ENDOSCOPY)
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Alev SELEK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOCAELİ - 2010

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NON-EROZİF REFLÜ HASTALIĞININ TANISINDA
YÜKSEK REZOLÜSYONLU ENDOSKOPİ VE
FICE (FUJINON INTELLIGENT CHROMO ENDOSCOPY)
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Alev SELEK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı Öğretim Üyesi: Prof.Dr. Sadettin HÜLAGÜ

KOCAELİ – 2010

Etik Kurul onayının tarih ve numarası:
Etik kurul Onayı: 03.02.2009 - KOU İAEK 3/19-2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGE ve KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER	iv
TABLolar	vi
1. AMAÇ ve KAPSAM.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ TANIMI.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	4
2.3.1. Savunma mekanizmaları.....	5
2.3.2. Anti reflü bariyeri.....	5
2.3.3. Özofagus asit klirensi.....	7
2.3.4. Doku direnci.....	7
2.3.5. Saldırgan mekanizmalar.....	9
2.4. KLİNİK.....	10
2.4.1. Özofageal semptomlar.....	10
2.4.2. Ekstaözofageal semptomlar.....	11
2.5. TANI.....	12
2.5.1. 24 saatlik özofageal pH ölçümü.....	13
2.5.2. Kombine çok kanallı impedans ve pH ölçümü.....	15
2.5.3. Özofageal monometre.....	15
2.5.4. Özogagografi.....	15
2.5.6 Endoskopi.....	16
2.5.6.1. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinin tarihsel gelişimi.....	16
2.5.6.2. Yüksek rezolüsyonlu video endoskoplar.....	20
2.5.6.3. Kromoendoskopi.....	21
2.5.6.4. Narrow band görüntüleme (NBI).....	21
2.5.6.5. FICE (Fuji Intelligent Chromo Endoscopy).....	22
2.5.6.6. Konfokal lazer endomikroskopi.....	25

2.5.6.7. GÖRH tanısında yeni endoskopik yöntemlerin değerlendirilmesi..	25
2.5.7. GÖRH tanısında histolojik bulgular.....	26
2.5.7.1. Rejenerasyon artışı.....	27
2.5.7.2. İntraepitelial inflamatuvar infiltrasyon.....	27
2.5.7.3. Hücreler arası boşluğun dilatasyonu (DIS).....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Hasta grubu.....	28
3.2. Kontrol grubu.....	28
3.3. Çalışma dışı bırakma kriterleri.....	28
3.4. Reflü formu değerlendirmesi.....	29
3.5. 24 saatlik Özofageal pH ölçümü.....	29
3.6. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi.....	30
3.7. Histolojik Değerlendirme.....	31
3.8. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Magnifiye Endoskopi ve FICE Bulguları.....	35
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	53
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT.....	56
9. KAYNAKLAR	57
10. EK.1 HASTA DEĞERLENDİRME FORMU.....	69

SİMGELER ve KISALTMALAR

- AÖS:** Alt özofagus sfinkteri
CCD: Charge coupled device
Cl: Klor
CO₂: Karbondioksit
DIS: Dilatation of intercellular spaces
dk: Dakika
FICE: Fujinon intelligent chromo endoscopy
GÖB: Gastroözofageal bileşke
GÖR: Gastroözofageal reflü
GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı
H: Hidrojen
H₂: Histamin 2
HCl: Hidroklorik asit
HCO₃: Bikarbonat
KBB: Kulak Burun Boğaz
Kr: Kronik
LA: Los Angeles
LES: Alt özofagus sfinkteri (Lower esophageal sphincter)
mmHg: Milimetre-civa
MMS: Medical Measurement System
n: Hasta sayısı
Na: Sodyum
NBI: Narrow Band Imaging
NERH: Non-erozif reflü hastalığı
PPI: Proton pompa inhibitörü
SPSS: Statistical Package for Social Science
SS: Standard sapma
TLESR: Geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonları
TRPV1: Transient receptor potential vanilloid tip 1
H&E: Hematoksilen ve eozin

ŞEKİLLER

Şekil 1: Anatomik reflü bariyeri.....	5
Şekil 2: Özofageal ve ekstraözofageal sendromlar.....	12
Şekil 3: 24 saatli pH ölçümü a Özofageal b gastrik.....	15
Şekil 4: Roma 3 kriterlerine göre NERH ve fonksiyonel heartburn için algoritma...	18
Şekil 5: Skuamokolumnar bileşkenin konvansiyonel endoskopik görüntüsü	20
Şekil 6: Skuamokolumnar bileşkenin magnifiye endoskopik görüntüsü.....	20
Şekil 7: Skuamokolumnar bileşkede villoz mukozal paternin NBI ile görünümü...	22
Şekil 8: FICE ile vasküler yapılardaki belirginleşme.....	22
Şekil 9: Konvansiyonel endoskopik görüntünün FICE görüntüsüne dönüştürülmesi	23
Şekil 10: Skuamokolumnar bileşkede mukozal hasarın FICE yeşil (a), kırmızı (b) ve mavi (c) dalga boyu görüntüleri.....	24
Şekil 11: Fuji EG-490ZW5 (yüksek rezolüsyonlu magnifiye, FICE modeli) endoskopların uç kısmı ve şeffaf başlık takılmış hali (a), endoskopi ünitesi (b).....	25
Şekil 12: Apikal mukozal kırılma (ok), magnifiye endoskopi (a) ve FICE yeşil dalga boyu (b) görüntüleri	36
Şekil 13: a skuamokolumnar bileşkeye paralel horizontal kırılma, b yakından görüntüsü.....	36
Şekil 14: Magnifiye endoskopi ile skuamokolumnar bileşkedeki viliform kolumnar mukozanın uzantısı olarak, skuamoz mukozadaki üçgen şekilli girinti.....	36

Şekil 15: Üçgen şekilli viliform mukoza verteksinde apikal mukozal kırılma, magnifiye endoskopi görüntüsü.....	37
Şekil 16: Skuamokolumnar bileşke üzerinde pallisad bölgede damarlanma artışı, magnifiye endoskopi + FICE kırmızı (a) ve mavi dalga boyu (b) görüntüleri,.....	37
Şekil 17: Skuamokolumnar bileşke boyunca vaskülarite artışı, magnifiye endoskopi + FICE kırmızı dalga boyu görüntüleri	38
Şekil 18: Skuamokolumnar bileşkede mukozal paternin korunduğu fakat vaskülarite artışının olduğu alan, magnifiye endoskopi + FICE kırmızı (a) ve mavi dalga boyu (b) görüntüleri.....	38
Şekil 19: Skuamokolumnar bileşke üzerinde skuamoz mukozada beyaz oval patern yapısı, magnifiye endoskopi görüntüleri.....	39
Şekil 20: Skuamokolumnar bileşke altındaki viliform kolumnar mukoza , magnifiye endoskopi + FICE kırmızı (a) ve mavi dalga boyu (b) görüntüleri.....	39
Şekil 21: Magnifiye endoskopi ile skuamokolumnar bileşke altındaki skuamoz epitel adacıkları b Aynı bölgenin daha yakından görünümü	40
Şekil 22: Skuamoz epitelde papiller uzama b Skuamoz epitelde papiller uzama ve bazal hücre hiperplazisi	43
Şekil 23: Skuamoz epitelde bazal hücre hiperplazisi.....	43
Şekil 24: Skuamoz epitelde granülosit infiltrasyonu	44

TABLolar

Tablo 1: Montreal sınıflamasına göre GÖRH'de klinik.....	3
Tablo 2: Reflü semptomlarının sıklığı.....	11
Tablo 3: GÖRH tanısında kullanılan testler.....	13
Tablo 4: GÖRH tanısında Savary Miller sınıflaması.....	17
Tablo 5: GÖRH tanısında Los Angles sınıflaması	17
Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri.....	33
Tablo 7: Hasta grubunda pirozis ve regurgitasyon semptomlarının süresi, sıklığı ve şiddetinin dağılımı,	34
Tablo 8: De Meester skoruna ve semptom indeksine göre pH ölçümü pozitif ve negatif olan hastaların pH ölçümü parametrelerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 9: Endoskopik bulguların hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı	40
Tablo 10: Anlamlı fark bulunan endoskopik bulguların dağılımı.....	41
Tablo 11: Mukozal kırılma saptanan hastaların kırılma bölgelerinin histolojik verilerinin gruplara göre dağılımı	42
Tablo 12: Skuamokolumnar bileşkede kırılma görülmeyen bölgelerden alınan biyopsilerin histolojik verilerinin gruplara göre dağılımı	45

1. AMAÇ VE KAPSAM

Gasroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özofagusa doğru reflüsü nedeniyle gelişen, sıkıntı verici semptom ve/veya komplikasyonların görüldüğü klinik durumdur. GÖRH toplumda çok yaygın olarak görülen bir hastalıktır, sıklıkla pirozis ve regürjitasyon şeklinde kendini belli eder. GÖRH’te esas tanı semptomları ile konulmaktadır, tipik semptomlarla gelen hastalarda tanı konulması güç değildir ancak atipik semptomları olan hastalarda tanı için ileri testlerin yapılması gereklidir.

Endoskopi ve 24 saatlik özofageal pH ölçümü GÖRH tanısında en sık kullanılan yöntemlerdir. Reflü semptomları olan hastaların %60’ından fazlasında üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofajit bulgusu saptanmamaktadır, ayrıca 24 saatlik pH ölçümü de her zaman tanı koydurucu değildir. Reflü semptomları ile birlikte, PPI kullanmayan ve konvansiyonel üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus hasarı bulunmayan bu grup non-erozif reflü hastalığı (NERH) olarak tanımlanır. Roma 3 kriterlerine göre oluşan algoritimde bu hastalarda pH metre ve PPI’e cevap da tanıda kullanılmaktadır.

NERH hastalarında tanıda altın standart bir yöntem olmayışı araştırmacıları yeni endoskopik yöntemler ve histolojik değerlendirmelere yönlendirmiştir. 1991 yılında geliştirilen yüksek rezolüsyonlu magnifiye endoskoplar, endoskopi esnasında mukoza yüzeyinin mikro yapısı ve vaskülaritesinin detaylı şekilde değerlendirilebilmesine olanak vermektedir. Bu teknolojik gelişmenin, NERH’in endoskopik tanısına önemli oranda katkı sağlayabileceği, biyopsi ihtiyacını azaltabileceği veya patolojik bulguların en belirgin olduğu alanlardan örneklem yapılmasına olanak sağlayabileceği düşünülmektedir. Endoskopik ve histolojik bulgular kombine edildiğinde yeni endoskopik yöntemlerin NERH tanısındaki değeri artacaktır.

Endoskopik boyama yöntemlerinin yeni endoskopik yöntemler ile birlikte kullanımı tanı gücünü artmıştır. Lugol solüsyonu, metilen mavisi ve indigo karmen ile kromoendoskopi, NBI ve FICE yeni tanı yöntemleri olarak sayılabilir fakat literatürde bu yöntemler kullanılarak yapılan çok az çalışma vardır.

Yapılan çalışmalarda özofagustaki minimal mukozal değişikliklerin kabul görmüş bir sınıflaması yoktur. Mukozal değişikliklerin semptomlar, asit reflüsü ve histoloji ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmaların sayısı yetersizdir. NERH tanısı ve bu hastaların fonksiyonel heartburn hastalarından ayırımı için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı, klinik olarak tipik GÖRH ile uyumlu, PPI kullanmayan ve konvansiyonel endoskopisi normal olan nonerozif reflü hastaları ve kontrol grubunda magnifiye endoskopi ve FICE ile görülen mukozal değişikliklerin önemi ve tanıdaki değeri ile bu değişikliklerin semptomlar, pH ölçümleri ve histoloji ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ TANIMI

Montreal 2006 konsensusuna göre GÖRH, mide içeriğinin özofagusa doğru reflüsü nedeniyle gelişen, sıkıntı verici semptom ve/veya komplikasyonların görüldüğü klinik durumdur (1). Gastroözofageal reflü fizyolojik olarak da oluşmakta olup GÖRH ile birbirinden kesin sınırlarla ayırmak bazı olgularda güç olabilmektedir. Ancak fizyolojik reflü genellikle postprandial dönemde oluşur ve uykuda nadiren görülür, kısa süreli ve asemptomatiktir (2). Patolojik reflü atakları ise yakınmalara neden olur ve/veya mukozal zedelenme ya da komplikasyonlarla ilişkilidir.

Tablo 1: Montreal Sınıflamasına Göre GÖRH’de Klinik

Özofageal sendromlar	Özofagus dışı sendromlar
<p>a) Semptomatik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">- Tipik reflü sendromu- Reflü göğüs ağrısı sendromu <p>b) Özofagus hasarı ile birlikte olan sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">- Reflü özofajit- Peptik striktür- Barrett özofagus- Özofagus adenokarsinomu	<p>a) İlişkisi kanıtlanmış sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">- Reflü öksürük sendromu- Reflü larinjit sendromu- Reflü astma sendromu- Reflü dental erozyon sendromu <p>b) İlişki ileri sürülen sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">- Farenjit- Sinüzit- İdiyopatik pulmoner fibrozis- Tekrarlayıcı otitis media

Sıkıntı verici tipik reflü semptomları; haftada en az iki gün olan hafif-orta şiddette veya haftada en az bir gün olan ağır şiddette regurgitasyon ve/veya pirozis olarak tanımlanmaktadır (1).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Reflüye bağlı semptomlar batı toplumlarında en sık görülen gastrointestinal problemdir. Gelişmiş ülkelerde toplumun %10'unda her gün, %40'ında ise en az ayda bir kez pirozis görülmektedir. Haftada en azından bir kez pirozis ve/veya asit regurgitasyonu prevalansı batıda %10-20 iken Asya'da %5'tir (3). Ülkemizde Mungan ve arkadaşları tarafından dört şehirde 585 kişide yapılan anket bazlı çalışmada erişkinlerin %3.1'inde sürekli, %22.6'sında sık ($\geq 1/\text{gün}$), %43.6'sında seyrek ($< 1/\text{gün}$) reflü semptomu (pirozis ve/veya regurgitasyon) saptanmıştır (4). Bor ve arkadaşlarının Ege Bölgesinde yaptığı çalışmada haftalık pirozis %10, regurgitasyon %15.6, GÖRH %20 bulunmuştur (5,6).

Reflü sıklığında zaman içinde görülen artışın sebepleri arasında değişen yeme alışkanlıkları, obezite sıklığında artış ve Helikobakter pylori insidansında azalma suçlanmaktadır, beden kitle indeksi artışı ile GÖRH arasında sıkı ilişki olduğu da gösterilmiştir (7,8). Ayrıca GÖRH'de hiatal herni, erkek cinsiyet, sigara içimi, ileri yaş ve metabolik sendromlu olmak erozif özofajit gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (9).

Reflü özofajit ve NERH'in devam eden tek bir hastalık olduğu görüşü, epidemiyolojik özelliklerinin, patofizyolojik karakterlerinin ve tedavi yanıtlarının farklı olduğunun anlaşılması ile değişikliğe uğramıştır (10,11).

Yapılan çalışmalarda pH ölçümleri ile erozif özofajit arasında ilişki olmadığı görülmüştür (12). NERH takibinde erozif özofajit oluşma sıklığı Labenz'in çalışmasında %25.5, Sontag'ın çalışmasında %0 ve Bardhanın çalışmasında %4.4 olarak bulunmuştur ve bu hastalarda genellikle hafif şiddette özofajit geliştiği bildirilmiştir (13,14,15).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

GÖRH multifaktöryel patogenezi olan bir hastalıktır. Özofagus epitelinin gastrik içerik ile teması sonrası oluşmaktadır. Bu da reflüden koruyucu mekanizmalar ile reflü gelişimini kolaylaştıran faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu gerçekleşmektedir (16).

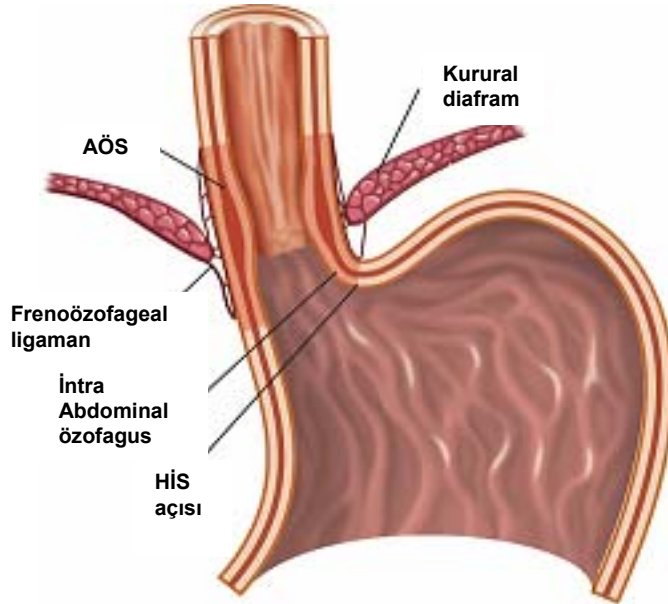
2.3.1. Savunma Mekanizmaları

Özofagusun reflüye karşı savunma sistemi üç bileşenden oluşmaktadır:

- 1) Özofagusa olan reflünün sıklığını ve içeriğin hacmini azaltan mekanik antireflü bariyeri
- 2) Reflü olan gastrik içerik ile özofagus epitelinin temas süresini azaltan lüminal temizleme mekanizmaları
- 3) Reflü içeriğindeki asit/pepsinin yol açacağı hasarı sınırlayan doku direnci.

2.3.1.1. Antireflü Bariyeri

Antireflü bariyer anatomik bir komplekstir. Alt özofagus sfinkteri (AÖS), diyafram krus'u, AÖS'nin karın içindeki yeri, farenözofageal ligaman ve keskin His açısından oluşur (şekil 1).



Şekil 1: Anatomik antireflü bariyeri

Distal özofagusun 1-3.5 cm'lik kısmındaki sirküler kas tabakası AÖS'ni oluşturacak şekilde özelleşmiştir. Normalde karın boşluğundan göğüs boşluğuna doğru pozitif bir basınç gradiyenti mevcuttur. AÖS istirahat halinde kasılmış halde

olup mide basıncından 10-30 mmHg daha yüksek bir basınç oluşturarak reflü oluşmasını engeller. Özofagus göğüs boşluğundan karın boşluğuna diyaframın sağ krus'undaki özofageal hiatusdan geçerek ulaşır. Sağ krus AÖS'ni çevreler, özellikle fiziksel efor sırasında sfinkteri destekler. İspirasyonda ve diğer intraabdominal basıncının arttığı durumlarda kasılarak eksternal sfinkter benzeri bir işlev görür (17,18).

Reflü patogenezinde en önemli faktör geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonlarıdır (TLESR). Proksimal midedeki gerilme reseptörlerinin vazovagal refleksi uyarması sonucunda alt özofagusta geçici gevşemeler olmaktadır. Geçici relaksasyonlar asemptomatik bireylerde gün içinde geçirme sırasında ve postprandiyal olarak görülmektedir. TLESR sırasında özofagus gövdesinde ilerleyen bir peristaltik dalga olmadığından bu geçici relaksasyonlar hemen daima asit reflüsü ile birliktelik gösterir. Fizyolojik olarak TLESR, yutma sonrası midede biriken havanın dışarı atılmasını sağlar. Normalde AÖS, yutma sonrası 5-10 sn süreyle gevşeyerek gıdaların mideye geçişine izin verir. Yutma sonrası oluşan AÖS gevşemesi ile TLESR arasında farklılıklar mevcuttur, TLESR; faringeal kasılma olmadan oluşur, lümeni kapatan özofagus peristaltizmine eşlik etmez ve yutma sonrası oluşan gevşemelere kıyasla uzun sürelidir (>5-10 vs 20-30 sn), ve diyaframın inhibisyonu ile sonlanır (19,20). Eroziv ve non-eroziv GÖR hastalarında normal bireylere kıyasla daha fazla geçici relaksasyon olduğu tespit edilmiştir (21). Sliding tip hiatal herni veya alt özofagus sfinkterinde basınç düşüklüğü ve eşlik eden intra abdominal basınç artışı reflüyü ortaya çıkaran diğer nedenlerdendir (22).AÖS basıncı 10mm Hg'dan fazla ise spontan reflü olmaz fakat intra abdominal basınç artışı ile oluşan stres reflüsü oluşur. Spontan reflü oluşumu için AÖS basıncı 5 mmHg'dan daha az olmalıdır. Bu sık görülen bir durum değildir, daha çok ciddi özofajiti olan hastalarda görülür (23).

AÖS basıncı ve distal amplitüd kontraksiyonları NERH'nda sağlıklı kişilere göre hafif azalmıştır fakat nadiren 10 mmHg'nın altına düşer, eroziv özofajitli hastalarda ise basınç anlamlı olarak daha düşüktür (24).

2.3.1.2. Özofagus Asit Klirensi

GÖR'yü engellemekteki ikinci faktör özofagus asit klirensidir. İki bileşeni vardır; volüm klirensi ve asit klirensi. Volüm klirensi peristaltizm ile sağlanır. Primer peristaltizm yutma ile oluşurken sekonder peristaltizm asit reflüsünün oluşturduğu özofagus distansiyonu ile oluşur. Peristaltik kontraksiyonların düşük basınçlı olması (<30 mmHg), tüm özofagus boyunca iletilmemesi veya hiç olmaması ile peristaltik disfonksiyon oluşur. Peristaltik disfonksiyon sıklığı özofajitin ciddiyetine bağlı olarak artar. NERH'nda primer peristaltizm bozukluğu, sağlıklı kişilere oranla fazla değildir fakat sekonder peristaltizm sağlıklı kişilere göre daha azdır (25). Asit klirensi, tükürük ve özofagus submukozal bezlerinin salgısı ile olur. Tükürük, özofagosalivari refleks ile özofagusun asit ile teması sonrası salınır. Büyük miktardaki asit volümünü nötralize edemese de peristaltizm sonrası kalan az miktardaki asidi nötralize eder (26). Özofagus lümenine reflü olan asit, özofagus submukozal bezlerini uyarır ve asit nötralizasyonunu sağlayan bikarbonattan zengin salgı salgılanır. GÖRH'lü bazı hastalarda özofagosalivari refleks ve özofagus bikarbonat sekresyonu bozulmuştur (27,28).

GÖRH semptomlarının oluşmasında, reflü olan asidik veya zayıf asidik içeriğin proksimal özofagusa migrasyonu önemli bir belirleyicidir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir fakat proksimal özofagusun ağrı reseptörlerinin daha hassas olmasına yada reflü olan içeriğin kümülatif bir etki oluşturmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (29).

Anormal pH ölçümleri NERH'nda %45, erozif özofajitte %75 ve Barret's özofagusta %92 olarak bulunmuştur ayrıca NERH grubunda yatay ve dikey pozisyonda asit maruziyet değişimleri diğer gruplara oranla çok azdır (30). Gece uykuda asit maruziyeti ise tüm GÖRH gruplarında benzerdir (31).

2.3.1.3. Doku Direnci

Doku direnci, yapısal ve fonksiyonel mukozal faktörler yoluyla zedelenmeyi en aza indirmeye çalışır. Doku direnci üç kısma ayrılabilir: pre-epitelyal, epitelyal, post-epitelyal.

Özofagustaki pre-epitelial direnç zayıftır. Özofagusta iyi gelişmiş bir mukus tabakası yoktur ve lüminal yüzey hücrelerinin, tampon olacak bikarbonat salgı kapasitesi yeterli değildir. Mide ve duodenumdaki lümen-yüzey pH gradiyenti 1:1000-1:10,000 iken bu oran özofagusta 1:10 kadardır (32). Tamponlama kapasitesindeki bu fark, GÖRH hastalarında peptik ülserle kıyasla neden daha fazla asit supresyonu gerektiğini açıklar (33,34).

Epitelial savunma asıl savunma hattı olup, yapısal ve fonksiyonel bileşenlerden oluşmaktadır. Yapısal bileşenler hücre zarı ve hücrelerarası bağlantı kompleksinden oluşur, bunlar hücreler arasında HCl difüzyonunu azaltırlar. Reflü ilişkili zedelenmeye karşı bariyer fonksiyonunun stratum corneum tabakasında glikoproteinden zengin matriks içerisindeki sıkı bağlantılar (35) ve e-cadherin moleküllerinin ekstrasellüler kısımlarının birbirine adhezyonu ile oluşan intersellüler bağlantı kompleksinden (36) oluştuğu saptanmıştır.

Doku direncinin fonksiyonel bileşenleri ise epitelial hücrelerin asiti taşıyabilme ve tamponlayabilme kapasiteleriyle ilişkilidir. Hücre içi tamponlama fosfatlar, proteinler, bikarbonat ve son olarak karbonik anhidraz ile sağlanır (37). Tamponlama kapasitesi aşıldığında asit hücreden iki transmembran proteini aracılığı ile uzaklaştırılır: Na⁺/H⁺ değiştirici ve Na⁺ bağımlı Cl⁻/HCO₃⁻ değiştirici. Reflüye bağlı hücre asidifikasyonu sonrası bu pompalar hücre dışı Na⁺ veya HCO₃⁻ ile H⁺ iyonunu değiştirirler (38). Hücre içi pH'ı daha fazla düzenleyemeyen hücreler, volüm düzenleme yeteneğini kaybederler. Ödem oluşur, balon hücreleri gelişir ve hücre ölümü gerçekleşir.

Yeni yapılan çalışmalarda, hücreler arası boşluktaki genişlemenin, asit ve duodenal reflüye bağlı oluşan hücre hasarının en erken bulgusu olduğu düşünülmektedir (39). Eroziv reflü ve NERH hastaları arasında hücreler arası boşluğun genişlemesi konusunda bir fark saptanmamıştır. Proton pompa inhibitörleri kullanıldığında hücreler arası boşluktaki genişleme, 3-6 ay içinde tamamen geri dönüşlüdür (40).

Post-epitelial savunma sistemi esas olarak kan akımı ile sağlanır. Kan akımı oksijen, besinler ve bikarbonat sağlar, H⁺ ve CO₂' yi uzaklaştırarak epitelial mukozal dirence destek olur.

Ancak tüm bu mukozal direnç mekanizmalarının sınırlı bir kapasitesi olup, bu kapasite asit, alkol, yüksek ısı, yüksek osmolalite veya sigara ürünleri aracılığı ile aşıldığında hastalık ortaya çıkmaktadır (41).

2.3.2. Saldırgan Mekanizmalar

Teorik olarak gastrik sıvıdaki, hidroklorik asit, pepsin, safra asitleri (konjuge veya dekonjuge) ve pankreatik enzimler (tripsin, lipaz) özofagus epitelinde zedelenmeye yol açabilir. Ancak mide pH' sı asidik olduğunda asıl saldırgan etkenler, hidroklorik asit ve asit ortamda aktive olan pepsindir (42). Hayvan çalışmalarında, tek başına asidin pH 3'ün altında bile minimal hasara neden olduğu fakat pepsin eklenmesi ile küçük miktarlarda bile hasarın arttığı gösterilmiştir (43). Asidik ortamda dekonjuge safra asitleri ve pankreatik enzimler etki gösteremezler. Asit ortamda konjuge safra asitleri potansiyel olarak zedeleyici olabilirlerse de GÖRH' ye katkısı olmadığı ileri sürülmüştür (44). pH 4'ün altındaki reflü içeriğinin epitelyum ile temas süresi arttığında epiteldeki hasar oranı paralel olarak artar (45). Birçok çalışmada, özellikle komplike GÖRH hastalarında duodeno-gastro-özofageal reflü olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Safra reflüsünün asit reflüsü ile birlikte pirozise neden olduğu (46), ayrıca asitle birlikte, asidin tek başına yaptığından daha fazla yakınmaya yol açtıkları bildirilmiştir (47). Özofajiti olan hastalarda özofajiti olmayanlara göre reflü olan safra miktarı artmış olarak saptanmıştır (48). NERH'nda safra asitlerinin rolü tam olarak bilinmemektedir fakat erozif reflü hastalığına göre daha az öneme sahip olduğu düşünülmektedir. İntرالuminal impedans yöntemi çalışmalarının sonuçlarına göre asit-dışı reflü sıklıkla postprandiyal dönemde olmakta ve asit reflüsü olmaksızın da yakınmalara neden olabilmektedir (49).

NERH'nda özofageal aşırı duyarlılık olduğu düşünülmektedir. Aşırı duyarlılığın muhtemel üç mekanizması vardır; periferik sensitizasyon, santral sensitizasyon ve psikonöroimmün etkileşimler (50). Özofagus lümenin balon ile distansiyonu veya asit perfüzyonu ile NERH olanlarda, sağlıklı kişilere göre daha çok semptom oluşmuştur. NERH olanların, erozif özofajiti olanlara ve sağlıklı kişilere göre ağrı eşiğinin düşük olduğu ve sadece asit ile değil salin perfüzyonu ile de daha çok semptom oluşturduğu görülmüştür (51,52). Özofagus hassasiyeti nedeniyle bu hastalarda pH 4'ün altında olmadan veya fizyolojik miktardaki reflü ile

de semptomlar oluşabilir (53,54). Bir çalışmada NERH'nda proksimal özofagusun asit perfüzyonuna daha hassas olduğu gösterilmiştir (55). Bu bulgu GÖRH'nda, asidik reflünün proksimale ilerlemesi ile semptom oluşması arasındaki sıkı ilişkinin nedenlerinden biri olabilir.

Özofageal hipersensitiviteye neden olan birçok reseptör tanımlanmıştır. TRPV1 (transient receptor potential vanilloid tip 1) ve prostoglandin E-2 reseptörleri, asit ile uyarılan, aside hassas iyon kanallarının up regülasyonunu sağlar (56,57).

Psikolojik stres ve emosyonel bozuklukların özofagus içi uyarımın algılanmasını arttırdığı ve uyku bozukluklarının özofagus hipersensitivitesine neden olduğu gösterilmiştir (58).

2.4. KLİNİK

Gastroözofageal reflü hastalığı semptomları özofageal ve ekstra-özofageal semptomlar olarak iki grupta incelenebilir (59,60):

2.4.1. Özofageal Semptomlar

En sık görülen özofageal semptomlar: Pirozis, regurjitasyon ve disfajidir. Pirozis ve regurjitasyon GÖRH'ün en temel semptomlarıdır. Pirozis yemekten 1-2 saat sonra epigastriumdan başlayıp, retrosternal bölge ve boğaza doğru yayılan yanma hissidir. Regurjitasyon ise hastanın bulantı veya öğürme olmaksızın ağzına birden acı, ekşi su gelmesi hissidir (59). Hastaların yaklaşık 2/3'ü tipik semptomlara sahiptir. Semptom şiddeti ile özofagusta mukozal hasar varlığı ve şiddeti arasında korelasyon yoktur (60). Daha seyrek olarak odinofaji de görülebilmektedir. Non kardiyak göğüs ağrısı %14,5 sıklıkta görülmektedir.

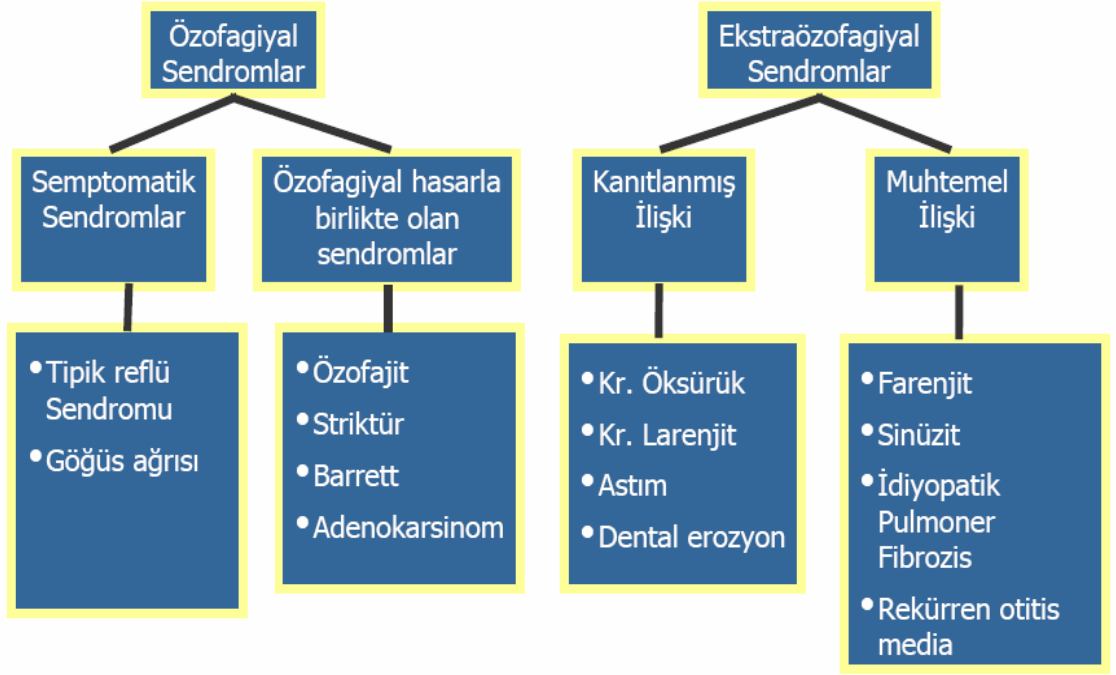
Tablo 2: Reflü Semptomlarının Sıklığı

Semptom	Sıklığı (%)
Regürjitasyon	60
Pirozis	68
Odinofaji	10
Geğirti	49
Disfaji	30

2.4.2. Ekstraözofageal Semptomlar

GÖRH çok geniş organ sistemini ve dokuyu etkileyebilir. En yaygın ekstraözofageyal semptomlar; kronik öksürük (%13), laringeal bozukluklar (%10,4), astım (%4,8)'dir (61). Astımı olan erişkinlerin %30-90'ında reflü semptomları yada özofagusa patolojik asit reflüsü bulunmuştur (62,59). KBB uzmanlarına başvuran hastaların %4-10'unda reflü semptomları bulunmuştur.

Montreal GÖRH tanım ve klasifikasyonu konsensus raporuna göre GÖRH semptom ve bulgularına göre özofageal ve ekstraözofageal sendromlar olarak iki farklı gruba ayrılmıştır.



Şekil 2: Özofageal ve ekstra özofageal sendromlar

GÖRH uyku bozukluğuna neden olabilir. Uyku sırasında oluşan regürjitasyon ve pirozis uyku bozukluğuna neden olur ve antiasit tedaviye yanıt verir (1). Erozif ve nonerozif reflü hastalığı arasında semptomların ciddiyeti ve dağılımı açısından bir fark yoktur. NERH olan hastalarda, erozif reflü hastalığı olanlara göre fonksiyonel dispepsi ve irritable barsak sendromu gibi fonksiyonel hastalıklar daha sık görülür(64).

2.5. TANI

Alarm semptomları olmayan bir hastada pirozis, tek başına GÖRH tanısı ve tedaviye başlamak için yeterlidir. Tanısal testler atipik semptomları olan, yakınmaları tedaviye yanıt vermeyen, alarm semptomları olan (kilo kaybı, disfaji, odinofaji, hematemez, anemi, gaitada gizli kan pozitifliği) hastalarda kullanılmalıdır (2,65). NERH'nın tanısı tamamen endoskopik tanı yöntemlerine dayanır. GÖRH tanısında kullanılan testler tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3: GÖRH Tanısında Kullanılan Testler

Reflüyü Saptayan Testler	Semptomları Değerlendiren Testler
24 saatlik pH ölçümü	Yüksek Doz PPI Testi
Baryumlu özofagografi	pH ölçümünde semptom indeksi
Çok kanallı intraluminal impedans	Bernstein testi
GÖRH'ün Patogenezine Yönelik Testler	Özofagiya Hasarı Denetleyen Testler
Özofagiya manometri	Endoskopi
Sintigrafi	Baryumlu inceleme
	Endoskopik biyopsi

2.5.1. 24 Saatlik Özofageal pH Ölçümü

24 saatlik özofageal pH izlemi patolojik reflüyü ve reflü miktarını saptamak için altın standarttır, ancak sadece asit içerikli reflüyü belirleyebilir (2,66). Bu testin avantajı hasta normal günlük aktivitelerine devam ederken ölçüm yapılabilmesidir. İnceleme taşınabilir bir dijital kaydediciye bağlı kateterin ucuna monte edilmiş pH probu ile yapılır. pH probu alt özofageal sfinkterin 5 cm üzerine nazal olarak yerleştirilir. Çift probu pH izleminde alt özofageal sfinkterin 5 cm proksimalinden ve bu probdan 15 cm daha proksimaldeki 2. sensörden ölçüm yapılır. Proton pompa inhibitörü kullanan ve reflü semptomları devam eden hastalarda kateterin alt sensörü mideye üstteki ise alt özofagus sfinkterinin 5 cm proksimaline yerleştirilir (Şekil 3). Bu şekilde proton pompa inhibitörlerinin etkinliği değerlendirilir.

Amerikan Gastroenteroloji Derneğine göre 24 saatlik pH izleminin endikasyonları (67):

1- Antireflü cerrahi planlanan, endoskopisi normal olan hastalarda özofagusa patolojik reflünün varlığını göstermek için.

2- Antireflü cerrahi yapıldıktan sonra anormal reflünün devam ettiğinden şüphelenilen hastalar.

3- Endoskopisi normal olan veya reflü semptomları proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisine yanıt vermeyen hastalar.

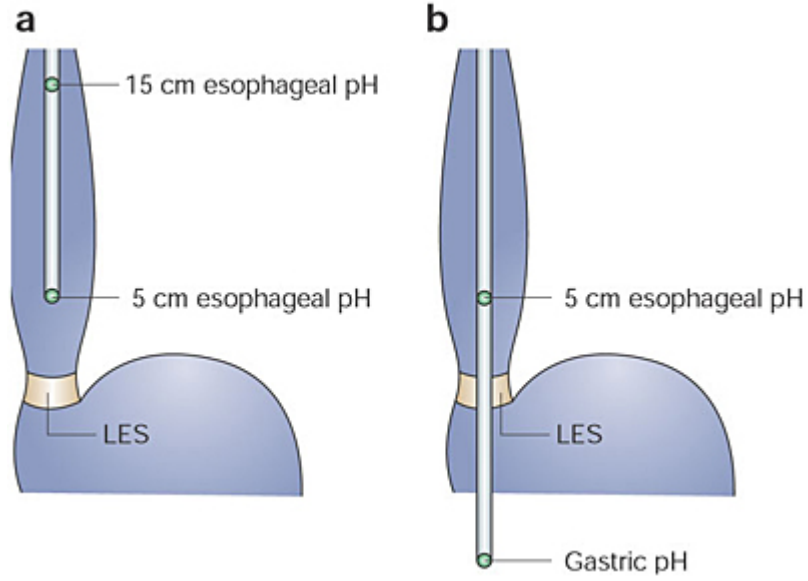
4- Non-kardiyak göğüs ağrısı olan hastalarda reflü olup olmadığını saptamak.

5- GÖRH'e bağlı olduğundan şüphelenilen otolaringolojik semptomları (larenjit, farenjit, kronik öksürük) olan hastaların değerlendirilmesinde.

6- Erişkin yaşta başlayan, reflüyle ilişkili olduğundan şüphelenilen nonalerjik astımlı hastalarda eş zamanlı GÖR'ün gösterilmesinde.

24 saatlik özofageal pH izleminde şu parametreler kullanılır: Total reflü epizodu sayısı, $\text{pH}<4$ olduğu zaman yüzdesi (ayakta), $\text{pH}<4$ olduğu zaman yüzdesi (yatarak), $\text{pH}<4$ olduğu zaman yüzdesi (total), en uzun reflü süresi, $\text{pH}<4$ olduğu 5 dakikadan uzun süren reflü epizodu sayısı (66).

Hastalardan elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde 1974 yılında De Meester ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir skorlama sistemi kullanılmaktadır. Buna göre toplam skor $>14,72$ ise patolojik reflü olarak değerlendirilir (66). Reflü epizodları ile semptomlar arasındaki korelasyon semptomların reflüye bağlı olup olmadığını belirlemede faydalıdır. Bu korelasyon istatistiksel yöntemlerle belirlenebilir. "Semptom indeksi" semptomlar ile reflü arasındaki ilişkiyi değerlendiren sayısal bir skordur.



Şekil 3: 24 saatlik pH ölçümü **a:** Özofageal, **b:** gastrik

2.5.2. Kombine Çok Kanallı İmpedans ve pH İzlemi

GER'nün saptanmasında ve reflü epizodlarının içeriğinin belirlenmesinde en duyarlı metottur. Bu metotla özofagusta farklı dirençteki katı, sıvı ve gaz içeriğin aşağı ve yukarı hareketleri impedans değişiklikleri kaydedilerek ortaya konabilir. Birlikte katetere eklenen pH probuyla da yukarı doğru olan yer değişikliğinin asit reflü olup olmadığı konusunda bilgi sahibi olunur. (68,69).

2.5.3. Özofageal Monometri

Özofageal manometrinin GÖRH tanısında yeri yoktur fakat antireflü cerrahi planlanan hastalarda ve seçilecek cerrahi tipinin belirlenmesinde önemlidir. Monometri ile reflü operasyonu öncesi akalazya ya da skleroderma gibi motilite bozuklukları ekarte edilir. Ambulatuvar pH metri problemlerinin doğru yere yerleştirilmesinde, işlem öncesi AÖS seviyesinin belirlenmesinde de manometri kullanılabilir (2).

2.5.4. Özofagografi

Baryumlu grafilerde, distal üçte bir özofagus mukozasında granüler veya nodüler görünüm saptanarak reflü özofajiti tanısı konulabilir. Hafif dereceli

GÖRH’de baryumlu grafilerin kullanımı sınırlıdır. Endoskopi ile karşılaştırıldığında tanısal geçerliliği hafif özofajitte % 25, orta özofajitte % 82, ağır özofajitte % 99 olarak saptanmıştır (70). Baryumlu grafiler peptik striktürün saptanmasına çok yararlıdır. Özellikle katı gıdaları yutmada güçlüğü olan hastalarda, antireflü cerrahisi planlanan hastalarda preoperatif olarak faydalıdır.

2.5.6. Endoskopi

2.5.6.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Tarihsel Gelişimi

Harold Hopkins ve Narinder Kapany tarafından 1954 yılında ince cam fibrillerin ışığı taşıyabildiğinin gösterilmesi sonrası fiberoptik teknoloji hızla gelişmiş ve 1957 yılında Hirschowitz tarafından ilk fibergastroskop geliştirilmiştir. 1960 yılından sonra ticari olarak üretilmeye başlanan fibergastroskoplarda görüntü 20000 ila 40000 arasında değişen sayıda ince cam fibriller aracılığı ile taşınmakta olup, ksenon gibi halojenli bir kaynaktan elde edilen yüksek intensiteli ışık ise endoskopun ucuna ayrı bir fiber yumağı ile ulaştırılmakta idi (71). 1983 yılından itibaren görüntünün elde edilmesinde ve taşınmasında fiberoptik teknoloji yerini, charge coupled device (CCD) olarak isimlendirilen kompleks ünitelere bırakmıştır. CCD, fotodiod veya piksel olarak isimlendirilen görüntü elemanlarından oluşan bir ünite olup, ışığın (foton) bu fotodiodlara çarpması sonucu elektronlar saçılır ve bir elektriksel yük ortaya çıkar. Endoskop ucunda, piksellere çarpan ışığın parlaklığı ile orantılı olarak ortaya çıkan elektriksel yük, amplifiye edilerek dijital olarak kodlanmaktadır. Tüm piksellerden gelen bu dijital uyarılar videoendoskop görüntüsü olarak yapılandırılmakta ve hareketli bir görüntü sağlanabilmesi için bu olay saniyede 30 kez tekrarlanmaktadır(72).

Konvansiyonel endoskopik görüntüler ile özofajitin derecelendirilmesinde birçok sınıflama tanımlanmıştır fakat hiçbiri tüm dünyaca kabul görmüş değildir. Savary-Miller sınıflaması Avrupa’da kullanılmaktadır, fakat hem Avrupa’da hem Amerika’da kabul gören ve iyi düzenlenmiş sınıflama Los Angles sınıflamasıdır. (73,74)

Tablo 4: GÖRH Tanısında Savary-Miller Sınıflaması (73)

Savary-Miller sınıflaması	
Grade 1	Yalnızca bir uzunlamasına mukoza pili üzerinde oval veya lineer tek bir eroziv veya eksüdatif lezyon.
Grade 2	Birden fazla pili üzerinde birbiriyle birleşen veya birleşmeyen, çepeçevre olmayan multipl erozyon veya eksüdatif lezyon.
Grade 3	Çepeçevre eroziv veya eksüdatif lezyon.
Grade 4	Kronik lezyonlar: Ülserler, darlıklar veya kısa özofagus. Tek başına veya Grade I-III lezyonlar ile birlikte.
Grade 5	Adacıklar, parmak şeklinde çepeçevre Barrett epiteli. Tek başına veya Grade I-III lezyonlarla birlikte.

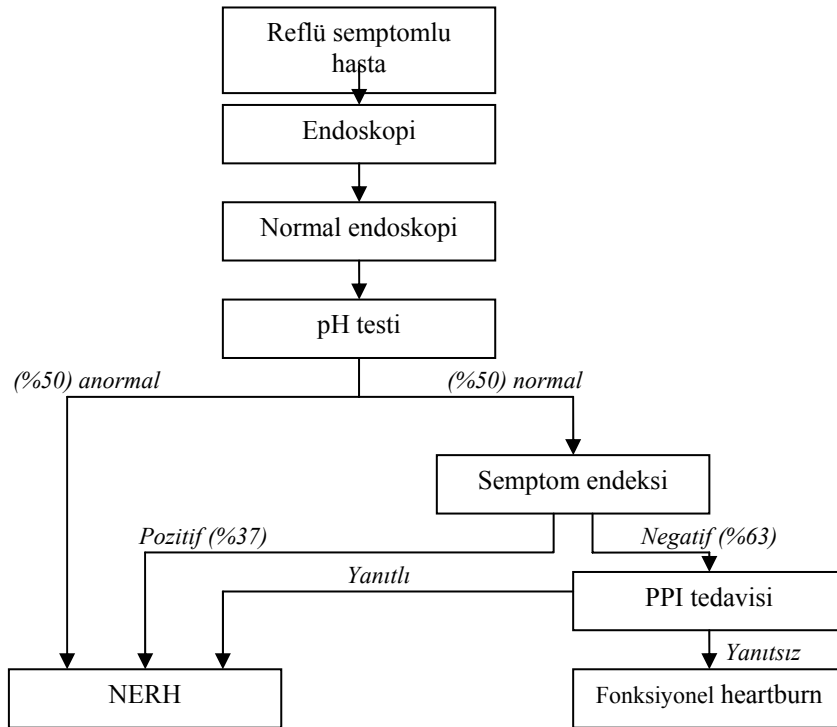
Tablo 5: GÖRH Tanısında Los Angeles Sınıflaması (74)

Los Angeles sınıflaması	
Grade A	Uzunluğu 5 mm ve daha kısa bir veya birden fazla mukozal zedelenme
Grade B	En az bir tanesinin uzunluğu 5 mm'den fazla olan bir veya birden fazla mukozal zedelenme
Grade C	Birbiri ile birleşen, çepeçevre olmayan mukozal zedelenme (çevrenin %75'inden az)
Grade D	Çepeçevre mukozal zedelenme

Japonya'da 1996'da oluşturulan modifiye Los Angeles sınıflaması kabul görmektedir. Bu sınıflamaya göre A,B,C,D gradelerine ek olarak grade N, normal mukoza ve grade M, sınırları belirsiz eritem ve beyaz türbidite olarak tanımlanan minimal değişiklikler eklenmiştir (75).

Endoskopik bulgulara göre GÖRH, eroziv ve noneroziv reflü hastalığı olarak ayrılır. Non-eroziv reflü hastalığı (NERH), tipik reflü semptomları ile birlikte, PPI tedavisi altında olmayan hastalarda konvansiyonel üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus hasarı bulunmaması olarak tanımlanır (1,3).

Çalışmalar NERH hastalarının %30-50'sinde özofagus asit maruziyetinin fizyolojik sınırlarda olduğu gösterilmiştir (76). Roma 2 komitesinin fonksiyonel özofagus hastalıkları tanımlamasına göre; patolojik gastroözofageal reflü, patolojik motilite bozukluğu veya yapısal bir hastalık yokluğunda epizodik retrosternal yanma tarifleyen bu grup hastalar, fonksiyonel heart burn grubu olarak kabul edilmiştir (77). Bu hastalar ayrıca iki alt gruba ayrılmıştır. İlk grup artmış veya fizyolojik sınırlardaki asit reflüsü ile semptomların sıkı ilişkili olduğu hastalardır, tüm hastaların %40'ını oluşturur ve hipersensitif özofagus olarak adlandırılır (76). Hipersensitif özofagusu olan hastalar proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisine kısmi yanıt verirler (78). Diğer grup ise (%60) asit reflüsü ile semptomların ilişkisinin olmadığı hastalardır. Roma 3 komitesinde NERH ve fonksiyonel heart burn grupları yeniden tanımlanmış, hipersensitif özofagusu olan hastalar ile PPI tedavisine yanıtı semptom indeksi negatif olan hastalar NERH grubu içinde yer almıştır (79).



Şekil 4: Roma 3 kriterlerine göre NERH ve fonksiyonel heartburn için tanısal algoritim

NERH'de lezyonların daha iyi tanımlanabilmesi ve konvansiyonel endoskoplar ile görüntülenemeyen değişikliklerin fark edilmesi için yeni endoskopik yöntemler geliştirilmiştir ve halen geliştiriliyordur. Bunlardan bazıları, yüksek rezolüsyonlu videoendoskoplar, kromoendoskopi, NBI, FİCE ve konfokal lazer endomikroskopidir.

2.5.6.2. Yüksek Rezolüsyonlu Videoendoskoplar

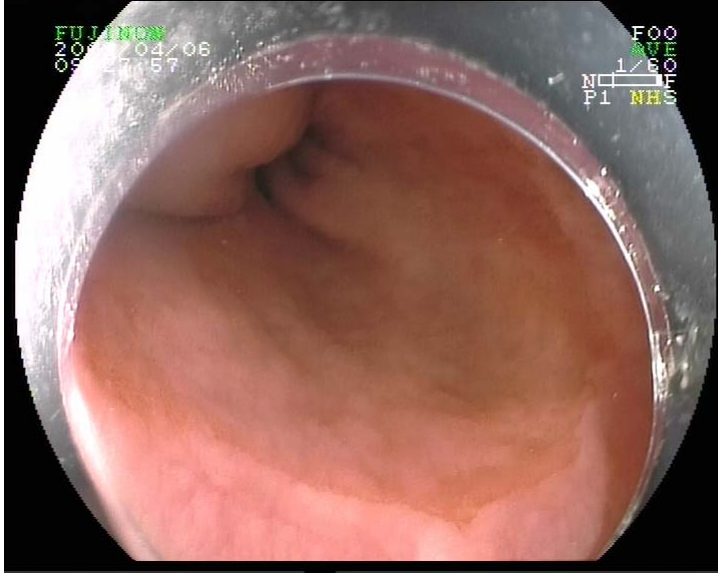
Gastrointestinal kanaldaki patolojik değişikliklerin tanımlanmasında, kullanılan endoskopun çözünürlüğü (rezolüsyon) ve büyütme gücü (magnifikasyon) belirleyici rol oynamaktadır.

Çözünürlük; birbirine yakın iki noktayı ayırma gücü olarak tanımlanmakta olup, piksel dansitesinin bir fonksiyonudur. Günümüzde kullanılan videoendoskoplarda 200-400 kilopiksel boyutunda CCD'ler kullanılmaktadır. Yakın zamanda, 650-850 kilopiksel boyutlu CCD'ler içeren yüksek rezolüsyonlu endoskoplar geliştirilmiştir. Bu teknoloji sayesinde, çıplak gözün 125-165 mikron olan ayırım gücü, 10-71 mikron düzeyine çıkarılabilmektedir (80).

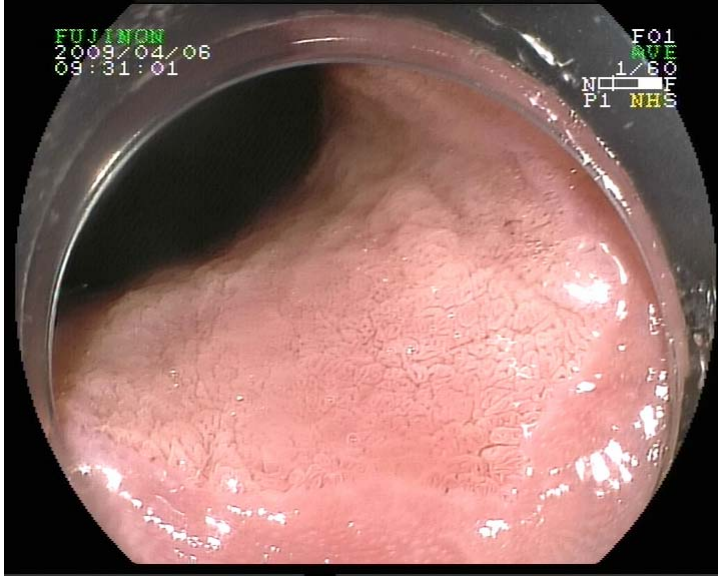
Endoskopik görüntülerin büyüklüğü; çözünürlükten farklı bir kavram olup, saptanan bir imajın ekranda hangi boyutta izlendiğini belirtmektedir. Standart endoskoplarda büyütme gücü x8-17 kat arasında değişmekte iken, yeni geliştirilen magnifiye endoskoplarda x100-150 kat büyütme sağlanabilmektedir (80). Gastrointestinal lezyonların tanısında bugün gelinen noktada, yüksek rezolüsyonlu magnifiye endoskoplarda her iki özellik birleştirilmiş olup, 1 mm²'lik bir alan yüksek bir rezolüsyonla 100x100 mm² olarak incelenebilmektedir. Bu düzey, diseksiyon mikroskoplarının sağladığı düzeye yakın olup yüksek rezolüsyonlu magnifiye endoskoplar ile gastrointestinal kanalın mukozal detayı ve yüzeyel vasküler yapısı, konvansiyonel endoskopiye göre daha detaylı incelenebilmektedir. Bu tip endoskoplar, standart videoendoskoplardan boy açısından farklı değildir, sadece çapları 1-2 mm daha kalındır.

Üst gastrointestinal endoskopi işlemi, konvansiyonel işlemden farklı olmayıp videoendoskoplarla sağlanan verilerin hepsi, yüksek rezolüsyonlu magnifiye endoskopi ile elde edilmektedir. Yüksek rezolüsyonlu magnifiye endoskop ile rutin gastrointestinal endoskopi işlemi esnasında istenen bir alana yaklaşılarak endoskop

üzerindeki magnifikasyon düğmesine basılması sureti ile mukozal detay yüksek rezolüsyonla büyütülerek ekrandan izlenmektedir.



Şekil 5: Skuamokolumnar bileşkenin konvansiyonel endoskopik görüntüsü



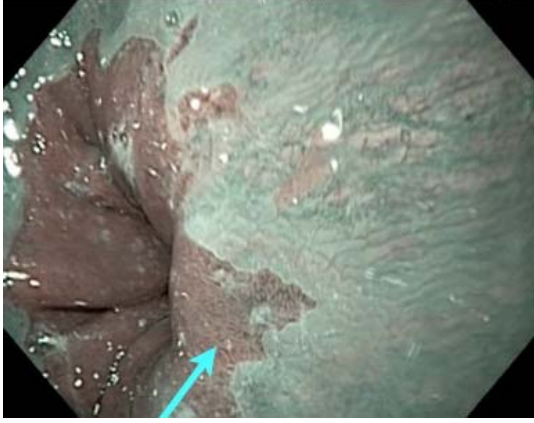
Şekil 6: Skuamokolumnar bileşkenin (yukarıdaki bölgenin) magnifiye endoskopi ile görünümü

2.5.6.3. Kromoendoskopi

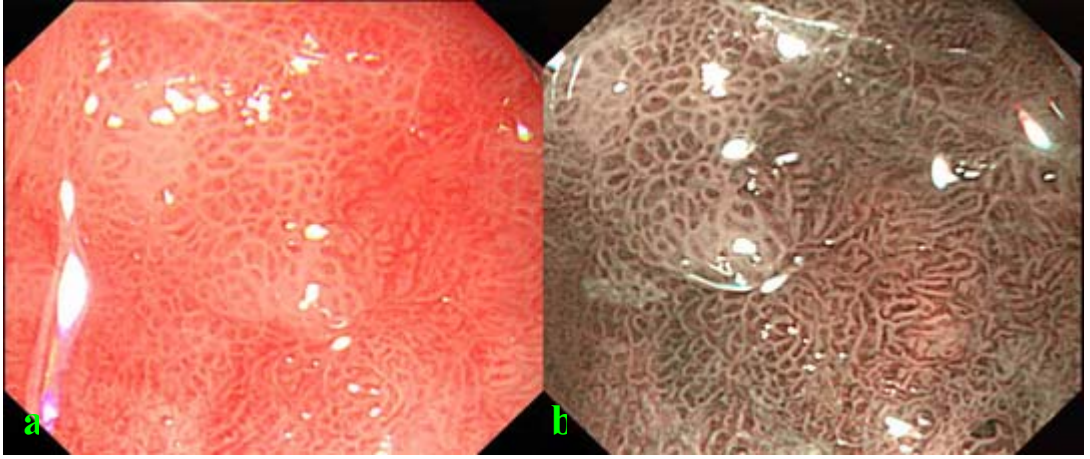
Endoskopi işlemi esnasında, mukozal detayın daha belirgin ortaya konulabilmesi, fark edilmesi zorluk yaratan lezyonların tanımlanabilmesi veya yaygınlıklarının belirlenebilmesi amacı ile farklı özellikteki boyalar kullanılabilir (75). Endoskopik boyama veya kromoendoskopi adı verilen bu yöntemde; endoskopun çalışma kanalından geçirilen bir kateter aracılığı ile incelenecek bölgeye topikal olarak boya uygulaması yapılmaktadır. Bu amaçla kullanılan boyalar üç grup altında toplanmaktadır. Kontrast boyalar; mukoza üzerindeki depresyonları doldurmada ve işlem yapan hekimin incelemesini kolaylaştıracak kontrast yaratmaktadır. Bu grubun en önemli üyesi indigo karmen boyası olup emilime uğramamaktadır. Absorbif veya vital boyalar; yüzey epiteline girmekte olup belirli epitelyum tiplerinin veya hücresel bileşenlerin boyanmasına neden olmaktadır. Lugol solüsyonu, metilen mavisi veya toluidin mavisi bu grubun temsilcileridir. Reaktif boyalar; hücresel ürünlerin etkisi ile değişen pH'nın belirlenmesi amacı ile kullanılabilir olup kongo kırmızısı ve fenol kırmızısı bu grup içinde yer almaktadır (81).

2.5.6.3. Narrow Band Görüntüleme (NBI)

Narrow band görüntüleme, ışığın absorpsiyon ve yansıma karakterlerinin optimize edilmesi ile mukozal yüzeyin ve damarların görünümünü arttıran bir optik filtre teknolojisidir. Filtre edilen ışığın band genişliği hemoglobin tarafından en iyi absorbe edilecek şekilde daraltılarak kullanılır. İki dalga boyu kullanılır, 415 nm mavi dalga boyu yüzeyel kapiller ağı ve 540 nm yeşil dalga boyu sub epitelyum damarları gösterir. Mukozal kapillerler kahve rengi, subepitelyal venler ise mavi görünür. Bu teknoloji sayesinde mukolitik kullanma gereği azalır ve endoskopik boyama gerekmez. İkiyüzotuz GÖRH semptomlu hasta ile yapılan bir çalışmada, NBI ile hastaların LA sınıflamasına göre yapılan derecelendirilmesinde, konvansiyonel endoskopiye göre anlamlı fark bulunmuştur (82). NBI düşük dereceli özofajitlerde mukozal kırılmaların daha ayrıntılı görülmesini sağlar.



Şekil 7: Skuamokolumnar bileşkede villoz mukozal paternin NBI ile görünümü

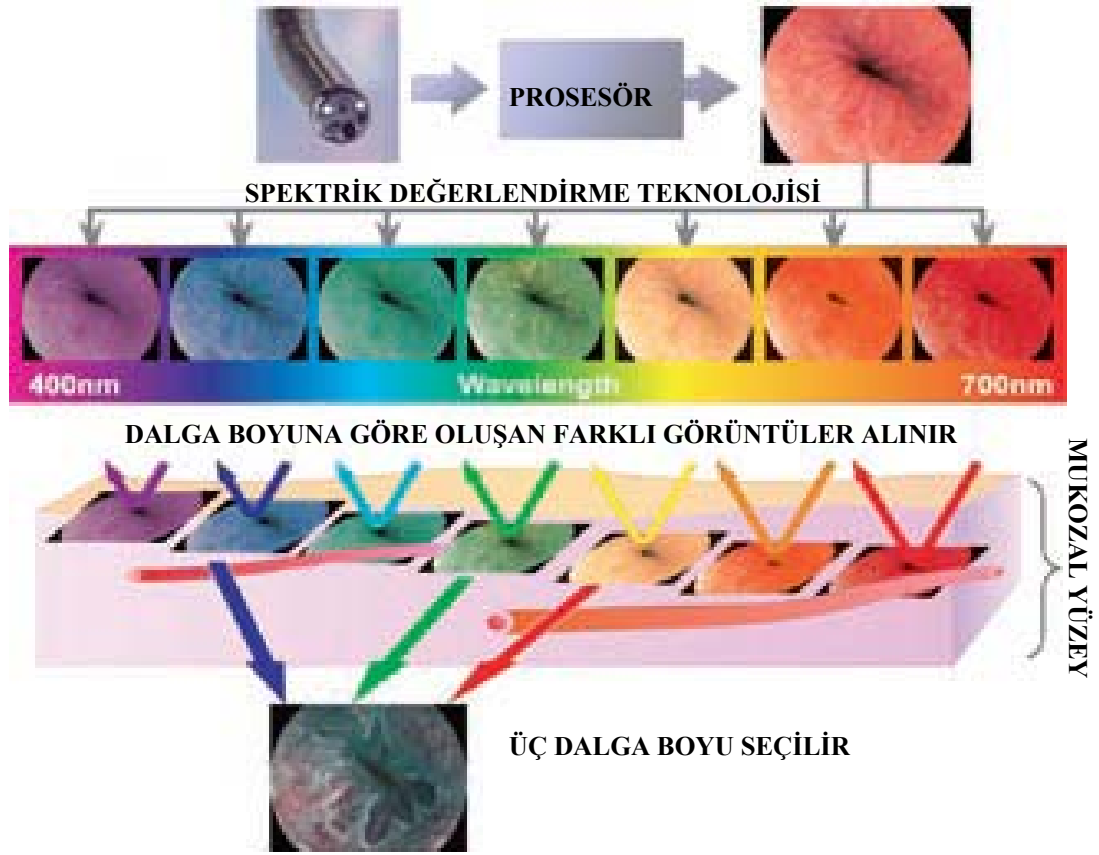


Şekil 8: Gastrik mukozada farklı patern yapıları, magnifiye endoskopi (a) ve NBI (b) görüntüleri

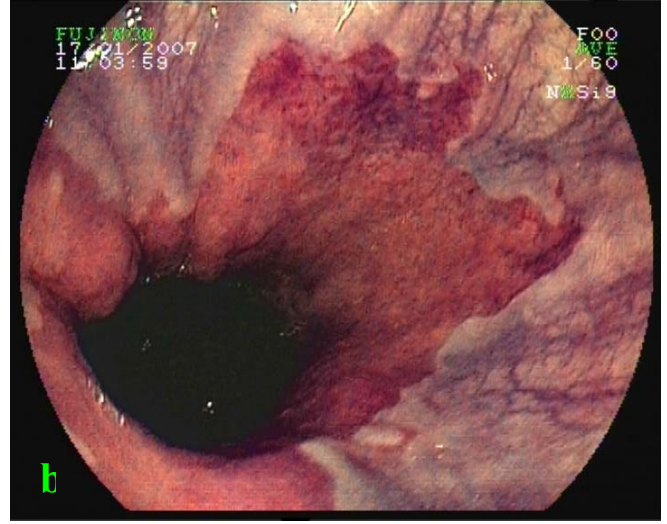
2.5.6.5. FICE (Fujimon Intelligent Chromo Endoscopy)

Bu sistem, Chiba Üniversitesi'nden Prof. Yoichi Miyake tarafından geliştirilen spektrikal değerlendirme teknolojisine dayalı bir dijital kromoendoskopidir. Elektronik skoplar ile alınan görüntü ışığın farklı dalga boylarına göre tekrar düzenlenir ve dalga boylarına göre renklenen görüntü oluşur. Bu teknik aslında endoskopik boyamanın bir simülasyonudur. Yüzeysel paternler ve renk değişiklikleri ışığın difüzyon ve yapının absorpsiyon karakterlerine bağlıdır. 400-500 nm gibi kısa dalga boyu yüzeysel yapıları görüntülemeye daha uygundur. Hemoglobinin ışık absorpsiyon karakteristiğinden dolayı 550 nm dalga boyu ise vasküler yapıları göstermede uygundur. FICE sisteminin 10 çeşit program ayarı vardır ve bu fonksiyonu ile FICE incelenecek gastrointestinal sistem alanına göre incelenecek en

uygun dalga boyunu seçmeye izin verir (83). Normal endoskoplar ile damarların oryantasyonu görülebilir fakat devamlılığını görmek zordur. FICE ile damarsal yapılar ve devamlılığı daha kolay görülebilir. Bu sistem ile işlem sırasında tek bir düğme ile normal ve FICE görüntü değiştirilebilir.



Şekil 9: Konvansiyonel endoskopik görüntünün FICE görüntüsüne dönüştürülmesi



Şekil 10: Skuamokolumnar bileşkede mukozal hasarın FICE yeşil (a), kırmızı (b) ve mavi (c) dalga boyu görüntüleri.



Şekil 11: Fuji EG-490ZW5 (yüksek rezolüsyonlu magnifiye, FICE modeli) endoskoplaraın uç kısmı ve şeffaf başlık takılmış hali (a), endoskopi ünitesi (b)

2.5.6.6. Konfokal Lazer Endomikroskopi

Endoskopun distal ucuna yerleştirilen konfokal mikroskop aracılığı ile inceleme sırasında, gastrointestinal mukozanın aynı zamanda in vivo olarak histolojik incelemesine olanak sağlayan bir tekniktir. Daha çok Barrett özofagus gibi premalin lezyonlar ve ülseratif kolitte kullanılmaktadır, GERH'nda kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.

2.5.6.7. GÖRH tanısında yeni endoskopik yöntemlerin değerlendirilmesi

Yeni endoskopik yöntemler ile minimal değişiklik olarak nitelendirilen ve çeşitli sınıflamalarda kullanılan bulgular tespit edilebilir. Bu bulgular; beyaz türbidite, eritem, mukozada kırılgnlıktır. Ayrıca, henüz sınıflandırmalarda yer almayan fakat klinik çalışmalarda kullanılan bulgular da mevcuttur. Bu bulgular;

- Skuamokolumnar bileşkedeki viliform kolumnar mukozanın uzantısı olarak, skuamoz mukozadaki üçgen şekilli girintiler olması,
- Üçgen şekilli girintilerin verteksindeki küçük apikal mukozal kırılmalar,
- Skuamokolumnar bileşkenin hemen üzerindeki skuamoz mukozada palisad bölgede damarlanma artışı,
- Skuamokolumnar bileşkenin üzerindeki skuamoz mukozada toplu iğne başı veya virgül şekilli damarlar bulunması,
- Skuamokolumnar bileşkenin hemen altındaki kolumnar mukozada dallanan damarlar bulunması,
- Skuamokolumnar bileşkenin testere dişi görünümünde olması,
- Skuamokolumnar bileşkenin hemen altında mukozal patern olarak villöz mukozaya benzer viliform mukoza görülmesi
- Skuamokolumnar bileşkenin altında skuamoz epitelyum adacıklarının görülmesi

olarak tanımlanabilir (84,85,86).

2.5.7. GÖRH Tanısında Histolojik Bulgular

GERH tanısı için kullanılan histolojik kriterler:

1. Bazal hücre tabakasının rejeneratif kalınlaşması (bazal hücre hiperplazisi),
2. Epitelial papillaların sayısının artması ve rejeneratif uzaması,
3. İntraepitelial lenfositlerin, nötrofillerin ve eozinofillerin sayısının artması,
4. Epitelial papillalardaki kapiller sayısının ve ektazisinin artması,
5. Skuamoz epitelin glikojenik akantozu,
6. Balon hücrelerinin bulunması,

7. Skuamoz epitelin parabazal kompartmanında hücreler arası boşluğun dilatasyonu (Dilatation of intercellular spaces-DIS).

2.5.7.1. Rejenerasyon Artışı

Rejenerasyon artışı asit maruziyetine bağlı hasarlanma sonucu oluşur (87,88). Rejeneratif değişiklikler bazal tabakada kalınlaşma, epitelial papillalarda uzama ve kapillerlerde ektazi olarak tanımlanır. Kapillerler skuamoz epitelin yüzeyine kadar ulaşır ve sadece ince bir epitel ile örtülüdür. Endoskopik olarak bu damarlar hiperemi olarak görülür. Magnifiye endoskoplar ile her bir kapiller ayrı olarak küçük kırmızı nokta olarak görülebilir (85,86). Konfokal lazer endoskoplar ile eş zamanlı olarak her bir kapillerden geçen eritrositler dahi görülebilmektedir (89).

2.5.7.2. İntraepiteiyal İnflamatuar İnfiltrasyon

Nötrofil infiltrasyonu akut inflamasyonun göstergesidir. Nötrofiller hiçbir zaman normal skuamoz epitelde görülmezler, erezyon ve ülserasyon alanlarının kenarlarında bulunurlar (88). Eozinofil infiltrasyonu GERH'nın histolojik tanısında sensitivitesi yüksek bir bulgudur (90,91). Skuamoz epitelde neden eozinofil infiltrasyonu olduğunun mekanizması henüz bilinmemektedir. T lenfositler dağınık olarak normal özofagus skuamoz epitelinde bulunurlar. Fakat intraepitelial lenfositler GERH olan hastaların özofagus epitelinde normalden daha sık bulunmaktadır (92).

2.5.7.3. Hücreler Arası Boşluğun Dilatasyonu (DIS)

Hücreler arası boşluğun dilatasyonunun GERH'nın güvenilir bir belirteci olduğu gösterilmiştir (93,94). Yakın zamanda yapılan çalışmalar ile DIS'in, NERH'nda ve asit baskılayıcı tedaviye yanıtta daha fazla bulunduğu görülmüştür (34,95). Fakat bu çalışmalarda, günlük pratikte kullanım için uygun olmayan ultrastrüktürel yaklaşımlar kullanılmıştır. Günümüzde elektron mikroskopi bulgularının başarılı şekilde ışık mikroskobisi ile de elde edilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (96). DIS'in asıl mekanizması ve asit ile oluşan hasar lümenal tarafta olmasına karşın, DIS'in neden sadece parabazal hücre tabakasında olduğu halen bilinmemektedir (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu vaka kontrol çalışması, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından Kocaeli Üniversitesi Etik Komitesinin izniyle gerçekleştirildi (KOÜ. İAEK 3/19-2009). Tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile yazılı onay alındı.

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışmaya Şubat 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine haftada iki veya daha sık pirozis ve/veya regurgitasyon semptomları ile başvuran;

- 18- 65 yaş arası,
- Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagusu ve skuamokolumnar bileşkesi normal bulunmuş,
- pH metre ölçümü yapılması planlanmış,
- Son 4 hafta içerisinde proton pompa inhibitörü veya H₂ reseptör blokeri kullanımı olmayan hastalar, çalışma grubu olarak alındı.

3.2. Kontrol Grubu

Şubat 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran reflü semptomları olmayan;

- 18- 65 yaş arası,
- Reflü dışı nedenler ile yapılmış üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofajiti saptanmamış,
- Son 4 hafta içerisinde proton pompa inhibitörü veya H₂ reseptör blokeri kullanımı olmayan hastalar, kontrol grubu olarak alındı.

3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

1. Koagülopati ve kanama diyatezi bulunan hastalar,
2. Gebelik ve laktasyon döneminde olan hastalar,
3. Ciddi komorbid hastalığı olan hastalar,
4. Geçirilmiş veya yeni oluşan angina pectoris,
5. Malign gastrointestinal tümörü olan hastalar,

6. Üst gastrointestinal sistem cerrahisi geçirmiş olan hastalar.

3.4. Reflü Formu Değerlendirilmesi

Hasta grubundaki tüm hastalar tarafından, ilk görüşmede, Ege Üniversitesi'nin valide edilmiş, Türk popülasyonu için düzenlenmiş reflü formu dolduruldu (98). Bu formda bulunan regurgitasyon ve pirozis parametreleri kullanıldı. Bu şikayetlerin süresi, sıklığı ve şiddeti değerlendirildi.

3.5. 24 Saatlik Özofageal pH Ölçümü

Hasta grubundaki hastalara öncelikle 24 saatlik pH-metre ölçümü yapıldı. Ölçüm için iki sensörlü pH kateteri, bir gecelik açlığı takiben sabah saat 9'da nazal yolla yerleştirildi. Distal sensör (pH2), işlem sırasında pH değişimi ile belirlenen alt özofagus sfinkter (AÖS) seviyesinin beş santimetre (cm) proksimaline gelecek şekilde yerleştirildi ve kateter burun kanadına tespit edildi. Hastalar, pH-metre takıldıktan sonra evlerine gönderildi. Hastalardan yemek yeme ve fizik aktivitelerini mümkün olduğunca günlük yaşamlarındaki şekilde sürdürmeleri söylendi ve çalışma boyunca asidik (gazlı içecekler) ve bazik (soda) içeceklerden kaçınılmaları istendi. Yemek başlangıç ve bitiş saatleri, yatma ve kalkma zamanları ile semptom oluşan zamanlar veri kaydedicideki düğmeler yardımı ile hastalar tarafından ölçüm trasesine girildi.

İntraözofageal pH-metre ölçümü, standart koşullarda mikro sensörler içeren antimony kateterler (çift sensörlü MMS synthetic medical kateterler) kullanılarak yapıldı. Her pH-metre ölçümü öncesi, sensörler, standart tampon çözeltileri kullanılarak kalibre edildi. Verileri kaydetmek için, MMS Orion pH-data logger (Medical Measurement System, Version 8.3s) kullanıldı.

Reflü epizodunun başlaması özofageal pH'nın 4'ün altına düşmesi, reflü epizodunun bitmesi ise özofageal pH'nın 4'ün üzerine çıkması olarak tanımlandı. De Meester skorunun 14,72'nin üzerinde olması pozitif olarak kabul edildi. 24 saatlik pH kaydının yanında aşağıdaki parametrelerde dijital veri kaydedici tarafından otomatik olarak hesaplandı;

- 1- Özofagusta pH'nın 4'ün altında olduğu zaman %'si (%pH<4.0),
- 2- Total reflü sayısı,

- 3- Beş dakikadan uzun reflü sayısı,
- 4- En uzun reflünün süresi (dakika),
- 5- De Meester skoru,
- 6- Semptom indeksi.

3.6. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Daha önce yapılan konvansiyonel üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile özofagus ve skuamokolumnar bileşkesi normal olan hastalara, magnifiye üst gastrointestinal sistem endoskopisi en az 8 saatlik açlığı takiben, sedoanaljezi altında, Fujinon EG-490ZW5 yüksek rezolüsyonlu x100 magnifiye endoskop (Fuji Photo Optical Co., Ltd., Saitama, Japonya) kullanılarak yapıldı. Tüm işlemlerde, endoskopun ucuna 11mm çapında şeffaf başlık takıldı. İşlem öncesi tüm hastalara topikal anestezi (%10 lidokainli boğaz spreyi) ve 2-3mg. dozlarında midazolam intravenöz yolla uygulandı. Özofagus ve gastroözofageal bileşkenin (GÖB) konvansiyonel endoskopik incelemesi sonrası, gastroözofageal bileşke magnifiye endoskopi ve FICE (Fujinon intelligent chromo endoscopy) ile incelendi. Konvansiyonel, FICE ve magnifiye endoskopik görüntülerin kısa video kayıtları ve fotoğrafları alındı. Konvansiyonel endoskopik inceleme sonrası mukolitik olarak 10ml (20mg/ml oranında izotonik ile sulandırılarak hazırlanan) N-Asetil sistein solüsyonu sprey kateter yardımı ile gastroözofageal bileşkeye uygulandı. 3 dakikalık bekleme ve su ile yıkama sonrası %1'lik asetik asit solüsyonu yine sprey kateter yardımı ile aynı bölgeye uygulandı. Bu uygulamalar sonrası mukozal yapılar belirginleşip magnifiye endoskop ve FICE ile daha ayrıntılı inceleme olanağı sağlandı.

Yüksek rezolüsyonlu magnifiye endoskopi ve FICE ile incelenen bölgedeki mukozal değişiklikler aşağıda belirtilen şekillerde tanımlandı (84,85,86);

1. Skuamokolumnar bileşkedeki viliform kolumnar mukozanın uzantısı olarak, skuamoz mukozadaki üçgen şekilli girintiler olması,
2. Üçgen şekilli girintilerin verteksindeki küçük apikal mukozal kırılmalar,
3. Skuamokolumnar bileşkenin hemen üzerindeki skuamoz mukozada palisad bölgede damarlanma artışı,
4. Skuamokolumnar bileşke üzerinde ve altında vaskülarite artışı,

5. Skuamokolumnar bileşkenin hemen altında mukozal patern olarak villöz mukozaya benzeyen viliform mukoza görülmesi,

6. Skuamokolumnar bileşkenin altında kolumnar mukozada skuamoz epitel adacıklarının olması.

Bu bulgular dışında endoskopik incelemeler sırasında aşağıda belirtilen parametrelerde incelendi;

7. Skuamokolumnar bileşkenin hemen üzerindeki skuamoz mukozada beyaz oval patern yapısı görülmesi,

8. Skuamokolumnar bileşkeye paralel horizontal mukozal kırılma görülmesi.

Bu bulguların bulunduğu bölge veya bölgelerden patolojik tanı için biyopsiler alındı. Ayrıca tüm hastalarda, kırılma olmayan skuamokolumnar bileşke ve özofagustan da kontrol biyopsiler alındı. Bir dakikadan fazla kanaması olan hastalara submukozal 1/10000 adrenalin solüsyonu uygulandı ve kanama kontrolü yapıp endoskopi işlemine son verildi. İşlemden sonra hastalar iki saat gözlem altında tutuldu.

3.7. Histolojik Değerlendirme

Biyopsi örnekleri %10 Holand solüsyonuna konularak patoloji laboratuvarına ulaştırıldı, rutin olarak işlemlendi ve parafinize edildi. Doku kesitleri hematoksilin & eozin ile boyandı ve ışık mikroskopisi ile incelendi. Patolojik değerlendirmede aşağıdaki belirtilen parametreler kullanıldı (99);

1.Bazal hücre hiperplazisi,

2.Papiller uzama,

3.Hücrel infiltrasyon (lenfosit , granülosit ve eozinofil),

Lenfosit infiltrasyonu için her alanda >20 lenfosit görülmesi,

Granülosit infiltrasyonu için sayıdan bağımsız granülosit görülmesi,

Eozinofil infiltrasyonu için her alanda 1-7 eozinofil görülmesi.

3.8. İstatistiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for Social Science) 13,0 sürümü kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Gruplardaki dağılımın normal olması nedeniyle sayısal veriler ortalama değer \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırmasında chi-square ve fisher's exact test kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya konvansiyonel endoskopi ile özofagusu ve skuamokoloumnar bileşkesi normal olan ve tipik reflü semptomu bulunan 29 hasta ve reflü semptomu olmayan 15 kontrol hastası alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre nispeten daha düşük olmasına rağmen yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 6).

Tablo 6: Hastaların Demografik Özellikleri

	Kontrol grubu (n=15)	Hasta grubu (n=29)	p değeri
Yaş (yıl \pm SS)	45,9 \pm 10,2	39 \pm 12,5	>0,05
Kadın cinsiyet n(%)	8 (%53,3)	21 (%72,4)	>0,05
Erkek cinsiyet n(%)	7 (%46,7)	8 (%27,6)	>0,05

SS: Standart sapma

Hasta grubunun semptom sıklık, şiddet ve süresi değerlendirildi ve gruplara göre dağılımı tablo 7 de verildi.

Tablo 7: Hasta Grubunda Pirozis ve Regurgitasyon Semptomlarının Süresi, Sıklığı ve Şiddetinin Dağılımı

		n (%)	Ortalama \pm SS
Pirozis sıklığı	Haftada 2 gün	12 (%41,4)	
	2-6 gün	8 (%27,6)	
	Her gün	4 (%13,8)	
	Yok	5 (%17,2)	
Pirozis şiddeti	Hafif	10 (%34,5)	
	Orta	8 (%27,6)	
	Şiddetli	6 (%20,7)	
	Yok	5 (%17,2)	
Pirozis süresi (yıl)			2,5 \pm 3,1
Regurgitasyon sıklığı	Haftada 2 gün	13 (%44,8)	
	2-6 gün	10 (%34,5)	
	Hergün	6 (%20,7)	
	Yok	0 (%0)	
Regurgitasyon şiddeti	Hafif	6 (%20,7)	
	Orta	12 (%41,4)	
	Şiddetli	11 (%37,9)	
	Yok	0 (%0)	

SS: Standart sapma

Özofagusta pH'nın 4'ün altında olduğu zaman %'si ortalama $7,2 \pm 8,6$ (%0,6-31) idi. Total reflü sayısı ortalama $57 \pm 26,7$ (6-118) idi. Beş dakikadan uzun reflü sayısı 0-31 arasında olup ortalama $4,6 \pm 8$ idi. En uzun reflü süresi ortalama $13,9 \pm 19,6$ (1-87) dakikaydı.

De Meester skoru 14,72'nin üzerinde ve/veya semptom indeksi pozitif olan 16 (%55,8) hastada pH ölçümü pozitif olarak kabul edildi. pH ölçümü pozitif ve negatif olan hastalarda pH ölçüm parametrelerinin sonuçları tablo 8'de verimiştir.

Tablo 8: De Meester Skoru ve Semptom İndeksine Göre pH Ölçümü Pozitif ve Negatif Olan Hastaların pH Ölçümü Parametrelerinin Karşılaştırılması

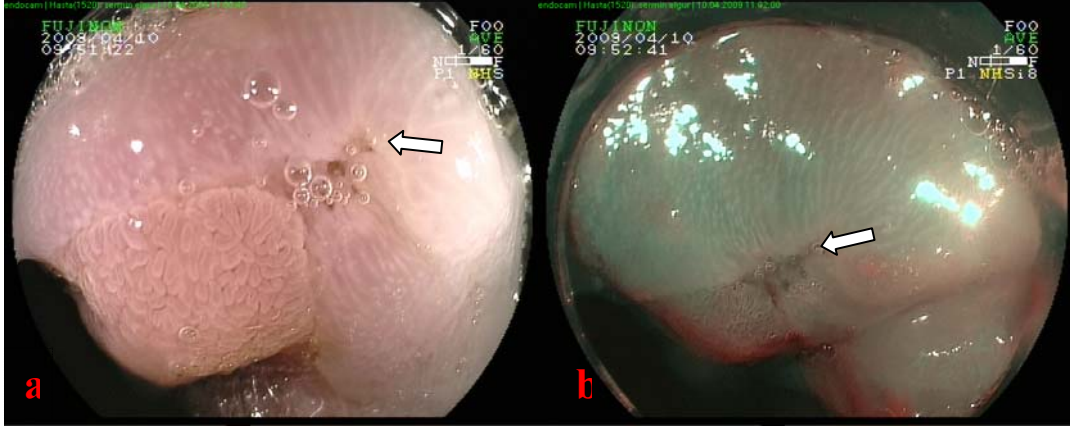
Ortalama ± SS	pH ölçümü pozitif (n=16)	pH ölçümü negatif (n=13)
pH'nın 4'ün altında olduğu total reflü süresinin %'si	%11,2 ±9,9	%2,32 ±1,35
Total reflü epizodu sayısı	68 ±27,4	43,4 ±19,2
5 dakikadan uzun süren reflü epizodu sayısı (dk)	8,25 ±9,4	0,08 ±0,27
En uzun reflünün süresi (dk)	22,4 ±23,1	3,39 ±2,9

SS: Standart sapma

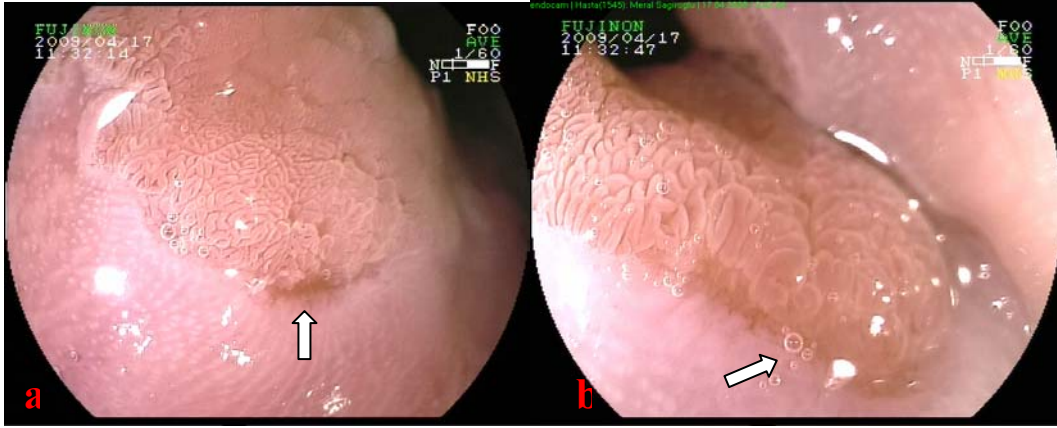
4.1. Magnifiye Endoskopi ve FICE Bulguları

Hasta grubunda 20 (%69) hastada mukozal kırılma saptandı. Mukozal kırılma sayısı hastaların 12'sinde (%60) bir, 7'sinde(%35) iki ve birinde de (%5) üçtü. Kontrol grubunda ise mukozal kırılma 4 (%26,7) hastada görüldü, hepsinde mukozal kırılma sayısı birdi. Kırılma sayısı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı (p=0,037).

Hasta grubunun 17'sinde (%56,6) üçgen şekilli girintilerin verteksindeki küçük apikal mukozal kırılma (şekil 12 a,b), 4'ünde (%26,7) horizontal kırılma görüldü (şekil 13 a,b), bir hastada hem apikal hem horizontal kırılma görüldü. Kontrol grubunda tüm kırılmalar apikal mukozal kırılma şeklinde görülüp horizontal kırılma yoktu. Apikal mukozal kırılma açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu (p=0,042) (tablo 9).

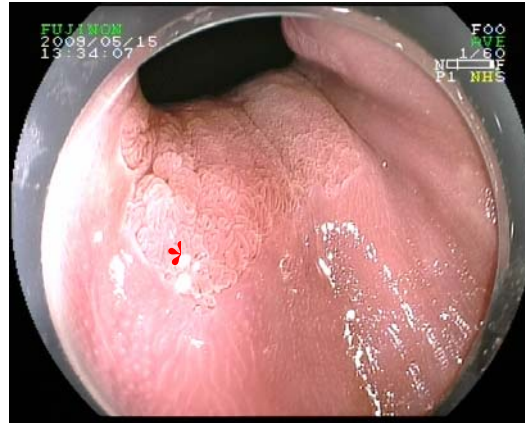


Şekil 12: Apikal mukozal kırılma (ok), magnifiye endoskopi (a) ve FICE yeşil dalga boyu (b) görüntüleri

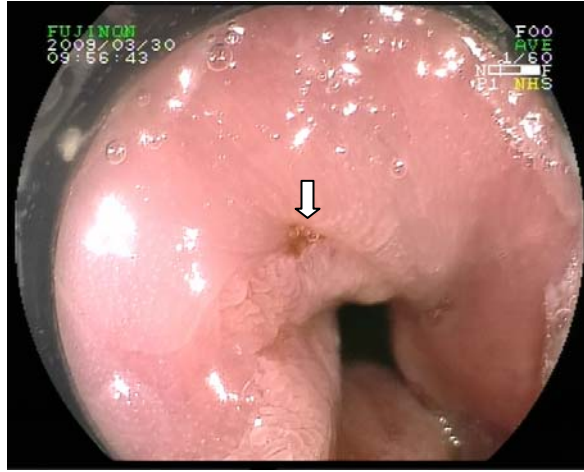


Şekil 13: a skuamokolumnar bileşkeye paralel horizontal kırılma (ok), b yakından görüntüsü

Hasta grubunda 6 (%20,7) hastada skuamokolumnar bileşkedeki viliform kolumnar mukozanın uzantısı olarak, skuamoz mukozadaki üçgen şekilli girintiler görüldü fakat kontrol grubunda hiçbir hastada bu bulgu gözlenmedi (şekil 14).

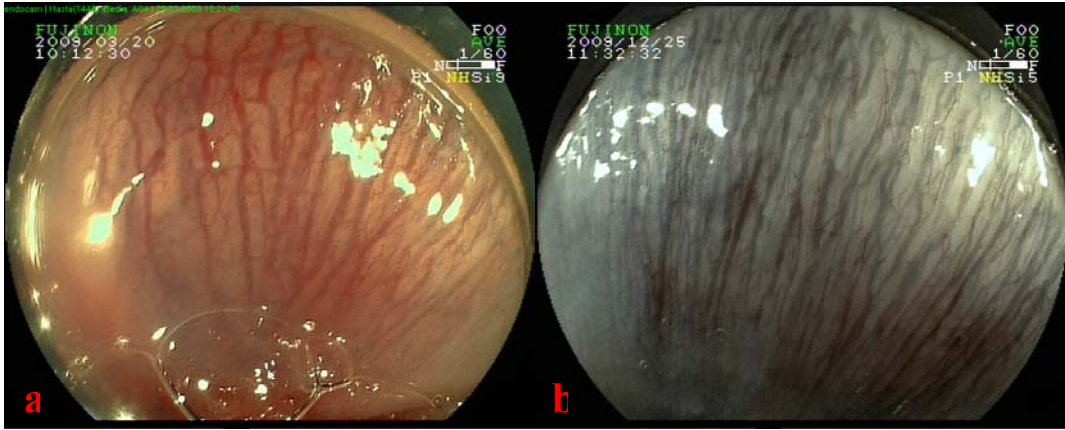


Şekil 14: Magnifiye endoskopi ile skuamokolumnar bileşkedeki viliform kolumnar mukozanın uzantısı olarak, skuamoz mukozadaki üçgen şekilli girinti (*)



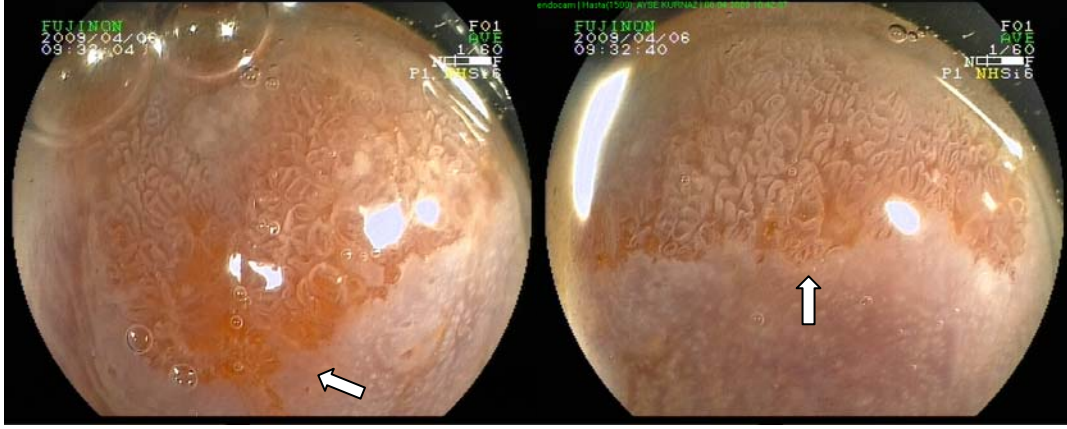
Şekil 15: Üçgen şekilli viliform mukoza verteksinde apikal mukozal kırılma (ok), magnifiye endoskopi görüntüsü

Skuamokolumnar bileşkenin hemen üzerinde palisad bölgede damarlanma artışı (şekil 16 a,b) hasta grubunun 20'sinde (%69) ve kontrol grubunun 5'inde (%33,3) mevcut olup hasta grubunda anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,024$).

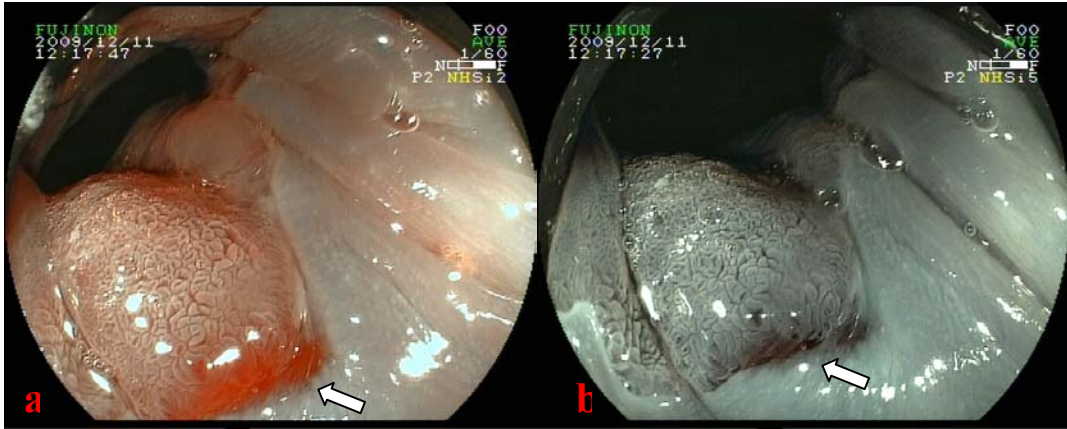


Şekil 16: Skuamokolumnar bileşke üzerinde pallisad bölgede damarlanma artışı, magnifiye endoskopi + FICE kırmızı (a) ve mavi dalga boyu (b) görüntüleri

Skuamokolumnar bileşkenin üzerindeki skuamoz mukozada vaskülarite artışı (şekil 17,18) hasta grubunun 10'unda (%34,5), kontrol grubunun 4'ünde (%26,7) görüldü, iki grubun oranları benzerdi ($p>0,05$) (tablo 9).

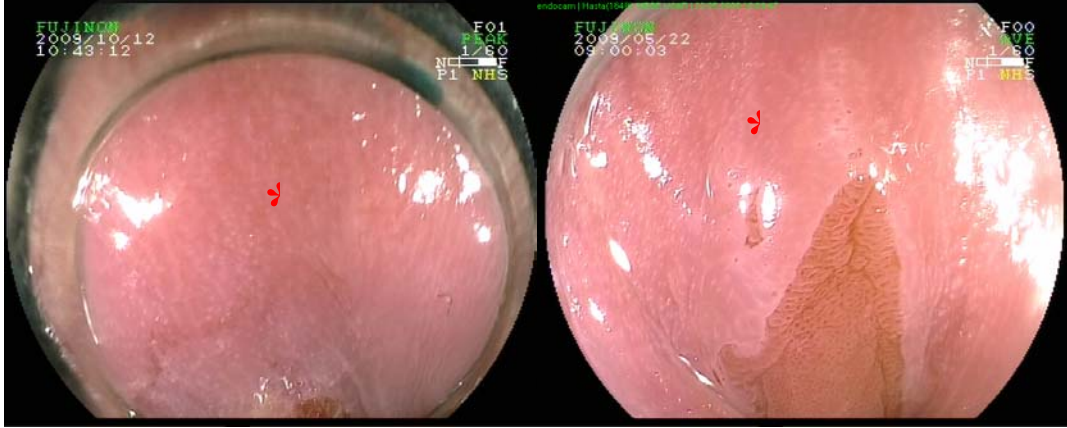


Şekil 17: Skuamokolumnar bileşke boyunca vaskülarite artışı, magnifiye endoskopi + FICE kırmızı dalga boyu görüntüleri (ok)

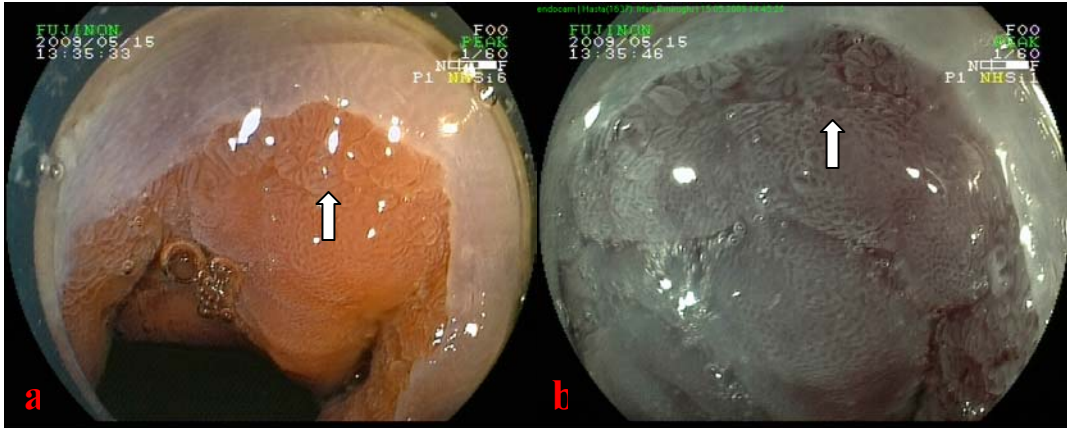


Şekil 18: Skuamokolumnar bileşkede mukozal paternin korunduğu fakat vaskülarite artışının olduğu alan (ok), magnifiye endoskopi + FICE kırmızı (a) ve mavi dalga boyu (b)görüntüleri

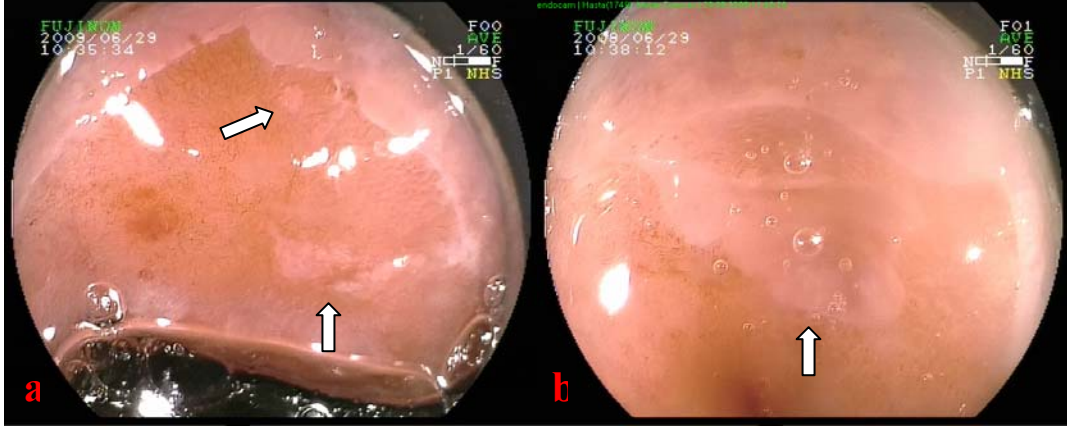
Skuamokolumnar bileşkenin hemen üzerindeki skuamoz mukozada beyaz oval patern yapısı (şekil 19), skuamokolumnar bileşkenin hemen altında viliform mukoza görülmesi (şekil 20 a,b) ve skuamokolumnar bileşkenin altında kolumnar mukozada skuamoz epitel adacıkları görülmesi (şekil 21 a,b) açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (tablo 9).



Şekil 19: Skuamokolumnar bileşke üzerinde skuamoz mukozada beyaz oval patern yapısı, magnifiye endoskopi görüntüleri (*)



Şekil 20: Skuamokolumnar bileşke altındaki viliform kolumnar mukoza (ok), magnifiye endoskopi + FICE kırmızı (a) ve mavi dalga boyu (b) görüntüleri



Şekil 21: a Magnifiye endoskopi ile skuamokolumnar bileşke altındaki skuamoz epitel adacıkları (ok) b Aynı bölgenin daha yakından görünümü

Tablo 9: Endoskopik Bulguların Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

Endoskopik Bulgular n(%)	Hasta grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=15)	p değeri
Üçgen şekilli viliform mukozal girintiler	6 (%20,7)	0 (%0)	*
Apikal mukozal kırılma	17 (%58,6)	4 (%26,4)	0,04
Horizontal kırılma	8 (%27,6)	0 (%0)	*
Pallisad zon belirginliği	20 (%66,7)	5 (%33,3)	0,024
Vaskülarite artışı	10 (%34,5)	4 (%26,4)	>0,05
Beyaz oval patern	10(%34,5)	3 (%20)	>0,05
Viliform mukoza	7 (%24,1)	1 (%6,7)	>0,05**
Skuamoz epitel adası	5 (%17,2)	5 (%33,3)	>0,05

*İstatistik yapılmadı

** Fisher's exact test

Endoskopik bulgulardan horizontal kırılma ve/veya üçgen şekilli viliform mukozal girintiler reflü grubunda toplam 13 hastada görülürken kontrol grubunda hiç görülmedi. Bu bulgular dışında anlamlı olarak farklı bulunan apikal mukozal kırılma veya pallisad zonda belirginleşme kontrol grubunda bazı hastalarda ayrı ayrı görülse de bu grupta hiçbir hastada bu iki parametrenin birlikteliği görülmedi. Fakat reflü

grubunda horizontal kırılma ve/veya üçgen şekilli viliform mukozal girinti görülen hastalar dışlandığında 6 hastada apikal mukozal kırılma ve pallisad zonda belirginleşme birlikte görüldü. Yirmi dokuz reflü hastası değerlendirildiğinde toplam 19 hastada horizontal kırılma veya üçgen şekilli viliform mukozal girintiler veya apikal mukozal kırılma ile pallisad zonda belirginleşmenin birlikteliği görüldü ve bu üç kriterden bir tanesinin bulunması NERH için tanısal olarak düşünüldü (tablo 10).

Tablo 10: Anlamlı Fark Bulunan Endoskopik Bulguların Dağılımı

Endoskopik Bulgular n(%)	Hasta grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=15)
Üçgen şekilli viliform mukozal girintiler	6 (%20,7)*	0 (%0)
Horizontal kırılma	8 (%27,6)*	0 (%0)
Pallisad zon belirginliği ve apikal mukozal kırılma birlikteliği	12 (%41,3)**	0 (%0)

* Bu grupta bir hastada üçgen şekilli viliform mukozal girinti ve horizontal kırılma birlikte görüldü

** Bu grupta üçgen şekilli viliform mukozal girinti ve/veya horizontal kırılma görülen hastalar çıkarıldığında 6 hasta mevcuttu

Mukozal kırılma görülen hasta grubundaki 20 ve kontrol grubundaki 4 hastadan bu bölgelerden, ayrıca tüm hastalardan skuamokolumnar bileşke ve özofagustan kontrol biyopsiler alındı. Mukozal kırılma bölgesinde hasta grubunun hepsinde, kontrol grubunun 3'ünde (%75) skuamoz epitelde bazal hücre hiperplazisi görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022). Mukozal kırılma bölgelerindeki papiller uzama, hasta grubunda 8 (%40), kontrol grubunda 1 (%25) hastada görüldü, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,572). Kırılma bölgesinde granülosit infiltrasyonu hasta grubunun yarısında görülürken kontrol grubunda hiçbir hastada görülmedi. Lenfosit infiltrasyonu ve eosinofil infiltrasyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı, histolojik değerlendirme sonuçları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 11: Mukozal Kırılma Saptanan Hastaların Kırılma Bölgelerinin Histolojik Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı

Histolojik kriter n (%)	Hasta grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=4)	p değeri
Bazal hücre hiperplazisi	20 (%100)	3 (%75)	0,022
Papiller uzama	8 (%40)	1 (%25)	0,572
Granülosit infiltrasyonu	10 (%50)	0 (%0)	*
Lenfosit infiltrasyonu	1 (%5)	1 (%25)	0,186
Eosinofil infiltrasyonu	2 (%10)	0 (%0)	*

* İstatistik yapılmadı

Skuamokolumnar bileşkede kırılma görülmeyen bölgelerden alınan biyopsilerde, skuamoz epitelde bazal hücre hiperplazisi, papiller uzama ve granülosit, lenfosit ve eosinofil infiltrasyonu açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0,05$) (tablo 11).

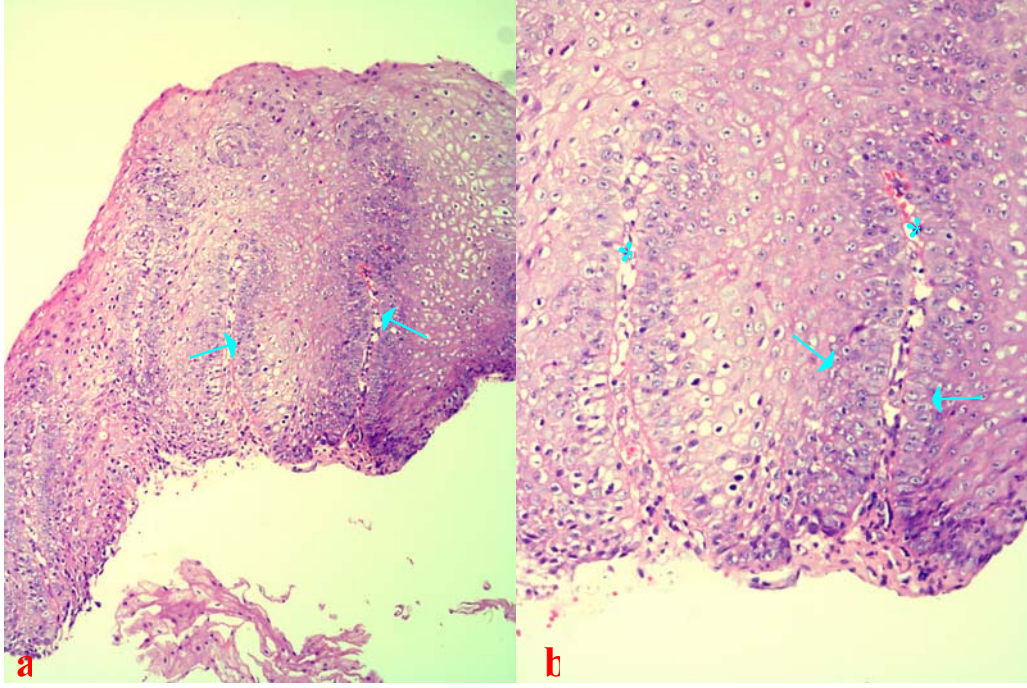
Tablo 12: Skuamokolumnar Bileşkede Kırılma Görülmeyen Bölgelerden Alınan Biyopsilerin Histolojik Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı

Histolojik kriter n (%)	Hasta grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=15)	p değeri
Bazal hücre hiperplazisi	19 (%65,5)	9 (%60)	0,718
Papiller uzama	4 (%13,8)	1 (%6,7)	0,48
Granülosit infiltrasyonu	4 (%13,8)	1 (%6,7)	0,48
Lenfosit infiltrasyonu	0 (%0)	1 (%6,7)	*
Eosinofil infiltrasyonu	0 (%0)	0 (%0)	*

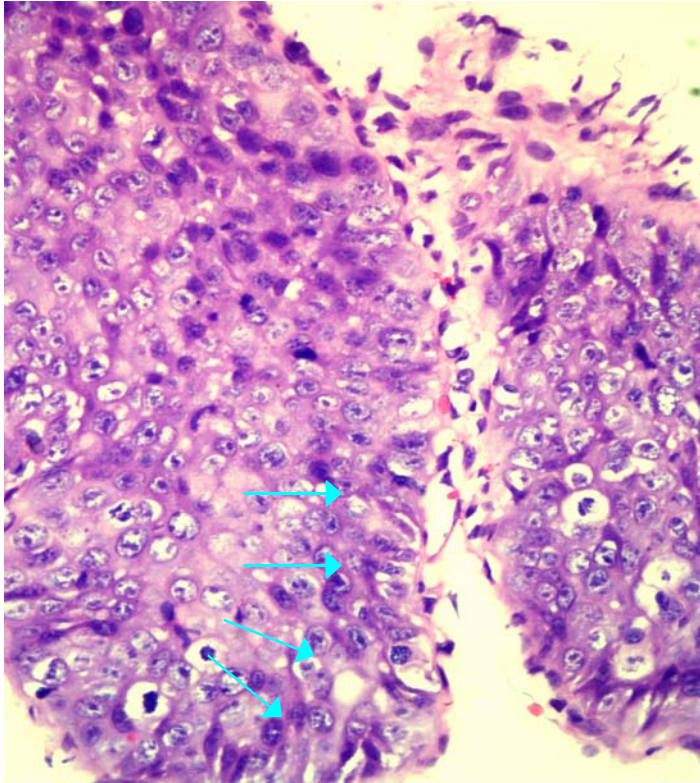
* İstatistik yapılmadı

Özofagusta mukozal kırılma görülmeyen bölgelerden alınan biyopsiler incelendiğinde skuamoz epitelde bazal hücre hiperplazisi hasta grubunda 9 (%31) ve kontrol grubunda 4 (%26,4) hastada görüldü, gruplar arasında istatistiksel olarak

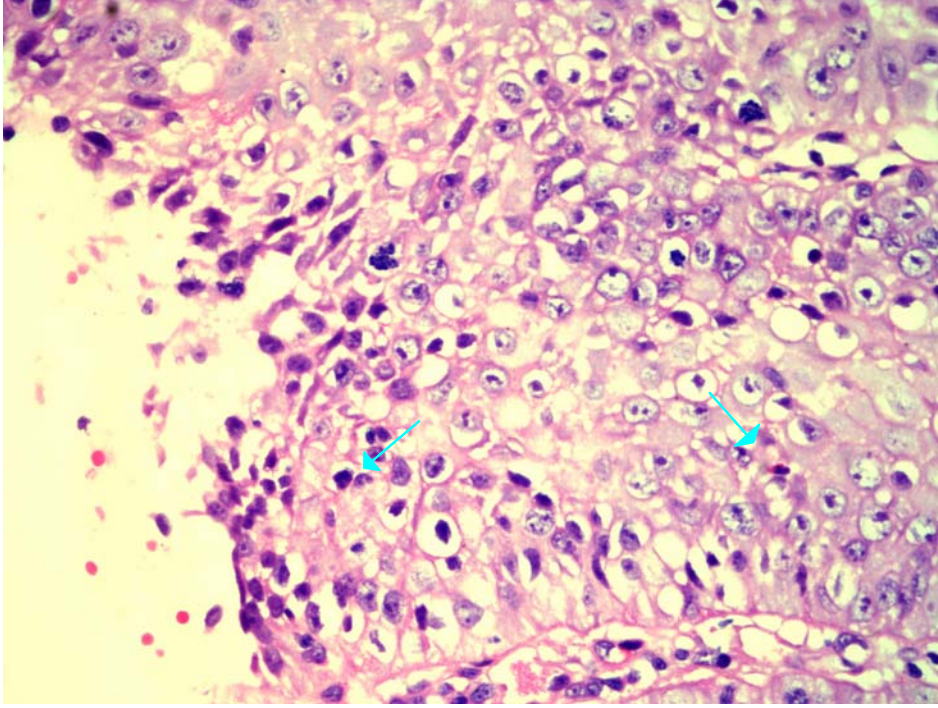
anlamalı fark yoktu ($p=0,763$). Özofagusta papiller uzama, granülosit ve eosinofil infiltrasyonu her iki grupta da hiçbir hastada gözlenmedi.



Şekil 22: **a** Skuamoz epitelde papiller uzama (ok) (H&E x 40), **b** Skuamoz epitelde papiller uzama (*) ve bazal hücre hiperplazisi (ok) (H&E, x 100)



Şekil 23: Skuamoz epitelde bazal hücre hiperplazisi (H&E, x 200)



Şekil 24: Skuamoz epitelde granülosit infiltrasyonu (ok) (H&E, x 200)

Hasta grubundaki kırılma bölgelerinden alınan biyopsiler, kırılma olmayan skuamokolumnar bileşke ve özofagustan alınan biyopsilere göre skuamoz epitelde bazal hücre hiperplazisi açısından anlamlı olarak farklıydı ($p=0,048$; $p=0,037$ sırasıyla). Aynı grupta mukozal kırılma bölgelerinde görülen papiller uzama ve granülosit infiltrasyonu ise kırılma görülmeyen skuamokolumnar bileşke biyopsilerine göre anlamlı olarak fazla görüldü, özofagus biyopsilerinde ise hiç görülmedi ($p=0,043$; $p=0,042$ sırasıyla). Kontrol grubunda, mukozal kırılma bölgesi, ve kırılma olmayan skuamokolumnar bileşke ve özofagus biyopsileri arasında histolojik parametrelerin hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubundaki hastalar pH ölçümü pozitif (total skoru ve/veya semptom indeksi pozitif) ve negatif (total skoru ve semptom indeksi negatif) olarak gruplanıp endoskopik görüntüler değerlendirildiğinde, tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$ tüm bulgularda). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da horizontal kırılma görülen hastaların %75'inde total skor ve/veya semptom indeksi pozitif. (tablo 12).

Tablo 13: Hasta Grubundaki Endoskopik Bulguların pH Ölçümüne Göre Değerlendirilmesi

Endoskopik bulgu n (%)	pH ölçümü pozitif (n=16)	pH ölçümü negatif (n=13)	p değeri
Üçgen şekilli viliform mukozal girintiler	4 (%25)	2 (%15,3)	>0,05
Apikal mukozal kırılma	10 (%62,5)	7 (%43,7)	>0,05
Horizontal kırılma	6 (%37,5)	2 (%15,3)	>0,05
Pallisad damarlarda artış	9 (%56,2)	11 (%68,7)	>0,05
Vaskülarite artışı	6 (%37,5)	4 (%30,6)	>0,05
Beyaz oval patern	6 (%37,5)	4 (%30,6)	>0,05
Viliform mukoza	4 (%25)	3 (%18,7)	>0,05
Skuamoz epitel adası	2 (%12,5)	3 (%18,7)	>0,05

PH ölçümü pozitif ve negatif olan iki grup arasında, kırılma bölgesinin, skuamokolumnar bileşkenin ve özofagusun histolojik verileri açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan olgular kontrol, pH ölçümü pozitif ve negatif hasta grupları olarak üç gruba ayrılıp, endoskopik görüntüler değerlendirildiğinde; gruplar arasında horizontal mukozal kırılma ve pallisad bölgede damarlanma artışı parametreleri açısından anlamlı fark bulundu. Fakat alt analizlerde pH ölçümü pozitif ve negatif hasta grupları arasında farkın olmadığı, bu farkın kontrol grubunda her iki gruba karşı olduğu görüldü ($p=0,012$; $p=0,037$ sırasıyla). Aynı hasta grupları, histolojik veriler açısından karşılaştırıldığında, kırılma bölgesi, skuamokolumnar bileşke ve özofagus açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Semptomlar ile endoskopik görüntü parametreleri karşılaştırıldığında, horizontal kırılma görülen hastalarda pirozis ve regurgitasyon anlamlı olarak daha sıkı ($p=0,018$, $p=0,044$ sırasıyla).

Hastaların endoskopik görüntü parametreleri ve histolojik parametreleri arasında yapılan karşılaştırma çalışmalarında, kolumnar epitelde viliform mukoza görüntüsü olan ve olmayan hastalarda, skuamozkolumnar bileşkede epitelde bazal hücre hiperplazisi, granülosit ve eosinofil infiltrasyonlarında anlamlı fark saptandı ($p=0,027$, $p= 0,017$, $p= 0,022$ sırasıyla). Viliform epitelin uzantısı üçgen şekilli girinti olan hastalarda ise kırılma bölgesindeki granülosit infiltrasyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,010$). Pallisad bölgede damarlanma artışı olan hastaların skuamokolumnar bileşkede bazal hücre hiperplazisi ve granülosit infiltrasyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p= 0,049$, $p= 0,038$ sırasıyla).

5. TARTIŞMA

Reflü semptomları olan hastaların yarısından fazlasında üst gasrointestinal sistem endoskopisinde özofagus normal görünmektedir, dolayısıyla NERH, gastroözofageal reflü hastalığının en sık karşılaşılan formudur (100). Bu hastaların hayat kalitesindeki bozulma erozif reflü hastalığı olanlardan farklı değildir (101). NERH'in tanısı, semptomların fonksiyonel hastalıklar ile örtüşmesi nedeniyle zordur. Tanı kargaşası olan bu hastalarda Roma 3 kriterlerine göre 24 saatlik pH ölçümü gereklidir. Yapılan çalışmalarda bu konuda farklı görüşler mevcuttur, Farrazzoni ve ark. (102) NERH'de asit reflüsünün erozif özofajite göre daha az olduğunu savunurken, bazı çalışmalar, bu iki grup arasında fark saptamamıştır (103,30). Çalışmamızda reflü semptomları olan hastaların %55'inde pH ölçümü total skorunun 14,72'nin üzerinde ve/veya semptom indeksinin pozitif olduğu görüldü ve saptanan endoskopik mukozal değişiklikler ve histolojik parametreler ile pH ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

NERH tanısında altın standart bir yöntem hala yoktur, fakat yüksek rezolüsyonlu endoskopilerin gelişmesi ile endoskopik tanı duyarlılığı artmıştır. Araştırmacılar, GÖRH'ü fonksiyonel hastalıklardan ayırmak ve NERH tanısı koymak için magnifiye endoskopları kullanarak konvansiyonel endoskopik yöntemler ile görülemeyen mukozal değişiklikler tanımlamışlardır. Kiessli ve ark. (86) çalışmasında skuamokolumnar bileşke çevresinde vasküler yapılarda belirginleşme ve skuamokolumnar bileşke üzerinde noktasal eritem, skuamokolumnar bileşke altında viliform mukoza ve skuamoz epitel adacıkları olarak tanımlanan mukozal değişiklikler Hongo ve ark.(84) çalışmasında eritemli kırmızı ve akantozlu beyaz değişiklikler, Shimuzu ve ark. (104) çalışmasında ise sınırları belirsiz eritem ve alt özofagusta beyaz bulutlanma olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda Edebo ve ark. (85) tanımladığı skuamokolumnar bileşke üzerinde viliform kolumnar mukozanın uzantısı olarak üçgen şekilli girintiler, bu girintilerin üzerinde apikal mukozal kırılmalar, skuamokolumnar bileşkede vaskülarite artışı ve skuamokolumnar bileşkenin altında viliform mukoza değişiklikleri değerlendirildi. Edebo ve ark.(84) çalışmasında, skuamokolumnar bileşkenin bulanıklaşması nedeniyle palliad damarların görülememesinin, mukozal bulgu olarak değerlendirilmesine karşın literatürdeki bir çok çalışmalarda distal

özofagusta vaskülarite artışının ve pallisad damarların belirginleşmesinin mukoza hasarının göstergesi olabileceği belirtilmiştir (74,84,86,105,106). Bizim çalışmamızda pallisad damarlarda belirginleşme değerlendirildi. Ayrıca skuamokolumnar bileşkenin altında skuamoz epitel adacıkları ile literatürde daha önce tanımlanmamış skuamokolumnar bileşkeye paralel seyreden horizontal mukozal kırılma ve skuamokolumnar bileşke üzerinde skuamoz epitelde beyaz oval patern yapısı da değerlendirilen diğer parametrelerdi.

Yüksek rezolüsyonlu endoskoplar ile birlikte son yıllarda endoskopik boyama yöntemleri de kullanılmaktadır, Lugol kromoendoskopi, NBI ve FICE yeni tanı yöntemleri olarak sayılabilir. Hoffman ve ark.'nın (107) Lugol solüsyonu ile yaptığı 50 hastalık bir çalışmada konvansiyonel endoskopi ile 9 hastada özofajit saptanırken Lugol kromoendoskopi ile 25 hastada saptanmış ve anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda endoskopik görüntüleme için magnifiye endoskopi ile birlikte FICE'da kullanıldı. Literatürde FICE ile yapılmış ve yayınlanmış az sayıda çalışma mevcuttur, Liu YX ve ark.'nın (108) kolon tümörlerinin tanısında FICE ve magnifiye kromo endoskopinin karşılaştırıldığı çalışmasında, FICE anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Ayrıca Osawa ve ark. (106) çalışmasında FICE, Barret epitelini ve pallisad bölge damarlanmasındaki artışı göstermede konvansiyonel endoskopiden anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Bizim bilgilerimize göre, yabancı dilde literatür incelendiğinde, çalışmamız GÖRH tanısında FICE'in kullanıldığı ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda ki gözlemlerimize göre FICE görüntüleme ile özellikle pallisad damarlar ve mukozal vaskülarite artış daha belirgin saptanmaktadır.

Edebo ve ark.'nın (84) 21 hasta ile internet üzerinden sabit görüntülerin incelenmesi ile yaptığı çalışmasında, endoskopi negatif hastalar semptomlara göre, reflü ve kontrol grubu olarak sınıflanmış ve endoskopik bulgular açısından kontrol grubu ile fark bulunmamıştır. Fakat bu çalışmada pH ölçümü sonuçlarına göre hastalar tekrar sınıflandırıldığında; üçgen şekilli girintiler, apikal mukozal kırılmalar ve skuamokolumnar bileşkedeki noktasal damarlanma artışının reflü grubunda anlamlı olarak daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışma ile ortak olan kriterlerimiz değerlendirildiğinde, benzer şekilde çalışmamızda da apikal mukozal kırılmalar reflü grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ve üçgen şekilli viliform mukoza girintileri reflü grubunun %20'sinde görülürken kontrol grubunda hiç görülmedi fakat reflü grubundaki hastalar pH ölçümüne göre gruplandırıldığında, pozitif

ve negatif gruplar arasında endoskopik parametrelerde anlamlı fark görülmedi Her iki çalışmada da değerlendirilen skuamokolumnar bileşke altında vaskülarite artışı ve viliform mukoza görülmesi parametreleri açısından çalışmamızda da fark bulunmadı. Çalışmalar arasındaki bu fark, Edebo'nun çalışmasında inceleme için sabit görüntülerin kullanılmış olmasına ve hasta sayısının bizim çalışmamızdakinin yarısından az olmasına bağlandı.

Kiessli ve ark. (86) magnifiye endoskopi ile 39 NERH ve 39 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, skuamokolumnar bileşke altında ve üstünde vasküler yapılarda belirginleşme ve skuamokolumnar bileşke üzerinde noktasal eritem, skuamokolumnar bileşke altında viliform mukoza ve skuamoz epitel adacıkları olarak tanımlanan dört kriter incelenmiştir. Kriterler toplam olarak değerlendirildiğinde reflü grubunda anlamlı olarak daha çok hastada görülmüştür, fakat ayrı ayrı değerlendirildiğinde, sadece skuamokolumnar bileşke üzerinde noktasal eritem parametresi reflü grubunda anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da skuamoz epitel adacıkları ve skuamokolumnar bileşkede vaskülarite artışı açısından gruplar arasında fark saptanmadı fakat skuamokolumnar bileşke üzerinde pallsad damarlarda artış reflü grubunda mevcuttu. Skuamokolumnar bileşke altında viliform mukoza hasta grubunda kontrol grubundan 4 kat fazla görüldü fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki çalışmadaki bulgular arasındaki farkın görüntüleme magnifiye endoskopiye ek olarak FICE kullanmamızdan kaynaklandığını düşündük. Hasta grubunda toplam 19 hastada görülen üçgen viliform mukozal şekilli girintiler veya horizontal mukozal kırılma veya pallsad zon belirginliği ile apikal mukozal kırılma birlikteliği kriterleri kontrol grubunda hiç görülmedi ve bu üç kriterden birinin görülmesinin NERH'de tanısız olduğu düşünüldü. Magnifiye endoskopi ve FICE ile elde edilen bu dört kriter reflü semptomlu hastalarda NERH tanısında pH ölçümlerinden daha değerli bir tanı yöntemi olarak gözükmektedir.

Takashi ve ark'nın (109) modifiye LA sınıflaması kullanarak yaptıkları çalışmada konvansiyonel endoskopi ile erozyon saptanmayan 115 hastanın yüksek rezolüsyonlu endoskopisinde 49 (%42)'unda sınırları belirsiz eritem ve beyaz türbidite olarak tanımlanan mukozal değişiklikler saptanmış ve LA-M olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada ayrıca LA-M ve LA-N olarak gruplanan 31 hastada pH ölçümü yapılmış ve LA-M grubunda anormal asit reflüsü anlamlı olarak daha sık

bulunmuş, fakat semptom indeksi ile mukozal değişiklikler arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda kullandığımız endoskopik kriterler farklı olmakla birlikte mukozal değişiklik saptadığımız hasta yüzdesi daha fazlaydı, fakat semptom indeksi ve total skor ile belirlenen pH ölçümü pozitif ve negatif gruplarda endoskopik bulgular farklı değildi. Bu çalışmada, hasta semptomları açısından LA-M ve N olan gruplarda farklılık görülmemiştir, biz hasta semptomlarını değerlendirdiğimizde anlamlı bulduğumuz dört parametreyi reflü semptomları olan grupta daha fazla gördük. Ayrıca semptom sıklığını değerlendirdiğimizde üçgen şekilli girintiler, viliform kolumnar mukoza ve skuamoz epitel adacıkları olan hastalarda pirozisin anlamlı olarak daha sık olduğunu gördük.

Çalışmamızda sekiz hastada daha önce literatürde belirtilmeyen skuamokolumnar bileşkeye paralel horizontal mukozal kırılma saptandı, bu hastaların hepsi hasta grubundaydı ve bu bölgelerin histolojik bulguları apikal kırılmalardan farklı değildi. Horizontal kırılması olan hastaların semptomları değerlendirildiğinde pirozis ve regurgitasyonun kırılma olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü. Ayrıca pH ölçümleri değerlendirildiğinde horizontal kırılma olan hastaların %75'inde pozitif, % 25'inde negatif bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı fakat daha geniş bir hasta grubunda fark saptanabileceği düşünüldü. Bu bulgular horizontal kırılmanın özofagustaki asit hasarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir ve ileride yapılacak çalışmalarda daha fazla sayıda hasta grubunda bu parametrenin de kullanılması önerilir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda skuamokolumnar bileşke üzerinde türbidite, bulutlanma ve renk değişikliği gibi birçok beyaz lezyon tanımlanmıştır. Çalışmamızda daha önce literatürde tanımlanmamış skuamokolumnar bileşke üzerinde beyaz oval patern görüntüsü değerlendirildi. Bu bulgu hasta ve kontrol grubunda farklı bulunmadı. Histolojik değerlendirmeler ve pH ölçümleri açısından da oval patern görülen ve görülmeyen hastalar arasında fark bulunmadı, beyaz oval patern görüntüsünün asit hasarının göstergesi olmadığı düşünüldü.

Erozif reflü hastalığında endoskopik bulguların histoloji ile ilişkisi iyi bilinmektedir, NERH de de histolojik değişikliklere sık rastlanılmaktadır. Kiessli ve ark. (86) çalışmasında NERH grubunda bazal hücre hiperplazisi ve papiller uzama kontrol grubundan daha sık görülmüştür ve bu bulgular endoskopik parametrelerden vasküler noktasal eritem ile kombine edildiğinde pozitif ve negatif prediktif

değerleri %67 bulunmuştur. Zentilin ve ark.(94) tarafından LA sınıflaması kullanılarak yapılan çalışmada histolojik değişiklikler erozif reflü grubunda %84, nonerozif reflü grubunda %76 ve kontrol grubunda %15 olarak bulunmuştur.

Vieth ve ark. (110) çalışmasında, reflü semptomları olan ve konvansiyonel endoskopi ile özofagus distalinde kırılma olarak nitelendirilmeyen kırmızı çizgisel lezyonlar saptanan 44 hasta değerlendirilmiştir. Kırmızı çizgilerin ve yakınındaki normal görünümlü mukozanın histolojisi incelendiğinde bazal hücre kalınlığının ve papiller uzamanın kırmızı çizgilerin olduğu bölgelerde, kontrol biyopsilere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca kırmızı çizgilerin olduğu bölgede rejeneratif değişiklikler saptanmış ve kırmızı çizgilenmenin asit reflüsü ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

NERH tanısında Lugol kromoendoskopi kullanılarak yapılan Ichiro ve ark (111) çalışmasında, lezyon olarak kabul edilen Lugol ile boyanmayan alanlarda bazal hücre kalınlığı ve papiller uzunluk Lugol ile boyanan alanlardan daha fazla bulunmuştur. Buna ek olarak boyanmayan mukozada lenfosit infiltrasyonu da daha fazla görülmüştür.

Çalışmamızda kontrol grubunda saptanan mukozal kırılma bölgelerinin histolojisi hasta grubundaki mukozal kırılma bölgelerinden daha hafifti, hasta grubunda bazal hücre hiperplazisi ve granüosit infiltrasyonu kontrol grubundan fazlaydı. Ayrıca kırılma bölgelerinin histolojisi, kırılma görülmeyen skuamokolumnar bileşke ile karşılaştırıldığında bazal hücre hiperplazisi, papiller uzama, ve granüosit infiltrasyonu kırılma bölgelerinde anlamlı olarak daha fazla görüldü. Pallisad damarlarda artış görülen hastalarda özofagusta bazal hücre hiperplazisi daha fazlaydı ve bu bulgular belirtilen literatürler ile uyumlu olup minimal mukozal kırılmaların asit reflüsünün göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu histolojik bulguların pH ölçümünden bağısız olarak endoskopik bulgular ile uyumlu olması yöntemimizin özgüllüğünü arttırdığı düşünüldü. GÖRH tanısında konvansiyonel endoskopi, özofajit, ülserasyon, striktür ve Barret özofagus gibi mukozal hasarın belirlenmesinde en sensitif yöntemdir. NERH tanısı için özofageal mukozanın normal görünümde olması gereklidir fakat yeni yapılan çalışmalarda kullanılan magnifiye endoskoplar ile minimal mukozal değişiklikler saptamaktadır ve bu değişiklikler histoloji ile birlikte değerlendirildiğinde tanısal özellik taşımaktadır. Roma 3 kriterlerine göre 24 saatlik özofageal pH ölçümü

NERH tanısı için gereklidir fakat hastaların yarısında negatif bulunmaktadır. Ayrıca her klinikte olmaması ve maliyeti nedeniyle pratikte sık kullanılmamaktadır. Bizim çalışmamızda hastalar semptomlara göre değerlendirildiğinde NERH tanısında magnifiye endoskopi ve FİCE ile elde edilen üçgen şekilli viliform mukozal girintiler veya horizontal mukozal kırılma veya pallisad zon belirginliği ile apikal mukozal kırılma birlikteliği kriterlerinden birinin bulunması tanı koydurucuydu, bunu histolojik bulgular da destekledi ve pH ölçümlerinden daha tanısallığı düşünüldü. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar ile NERH tanısında yüksek rezolüsyonlu endoskopilerin değerinin ve rutinde kullanımının giderek artacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızdaki nonerozif reflü hastalarının De Meester skoru ve semptom indeksi beraber değerlendirildiğinde % 55,2'sinde pH ölçümü pozitif bulundu. PH ölçümü ile endoskopik ve histolojik bulgular arasında ilişki saptanmadı.

NERH hastaları değerlendirildiğinde 19 hastada, kontrol grubunda hiç görülmeyen üçgen şekilli viliform mukozal girintiler veya horizontal mukozal kırılma veya pallisad zon belirginliği ile apikal mukozal kırılma birlikteliği görüldü. Bu kriterlerden birinin görülmesinin NERH'de tanısallık ve pH ölçümünden daha değerli olduğu düşünüldü.

Horizontal mukozal kırılma literatürde daha önce tanımlanmamış olup çalışmamızda sadece hasta grubunda görüldü, histolojik bulgularla ve semptomlarla ilişkili bulundu. Özofagustaki asit hasarı ile ilişkili bir bulgu olduğu ve daha fazla sayıda hasta ile ileride yapılacak çalışmalarda bu parametrenin de kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda tanımlanan skuamoz mukozada beyaz oval patern yapısı hasta ve kontrol grubunda farklı değildi, pH ölçümü ve histolojik bulgularla ilişkisi saptanmadı ve asit reflüsünün göstergesi olmadığı düşünüldü.

Her iki grupta mukozal kırılma görülen bölgelerinin histolojisi değerlendirildiğinde hasta grubunda bazal hücre hiperplazisi ve granüosit infiltrasyonu kontrol grubundan daha fazlaydı. Ayrıca mukozal kırılma olan bölgeler kırılma olmayan skuamokolumnar bileşke biyopsileri ile karşılaştırıldığında bazal hücre hiperplazisi ve infiltrasyon dışında papiller uzama parametresi de kırılma bölgesi biyopsilerinde daha fazla görüldü.

Kolumnar epitelde görülen viliform mukoza paterni, viliform mukozanın uzantısı olan üçgen şekilli girintiler ve pallisad damarlarda artış parametreleri histolojik değişiklikler ile ilişkili bulundu.

FICE'in GÖRH'de kullanıldığı ilk çalışma olan bu araştırmada, FICE ile vasküler yapılardaki değişimler daha net görüldü, bu teknik ile daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak NERH hastalarına, magnifiye endoskopi ve FICE ile belirlenen üçgen şekilli viliform mukozal girintiler veya horizontal mukozal kırılma veya palliad zon belirginliği ile apikal mukozal kırılma birlikteliği kriterleri ile relü tanısı konulabilir.

7. ÖZET

Çalışma Biçimi: Vaka kontrol çalışması

Amaç: NERH’nda magnifiye endoskopi ve FICE ile görülen mukozal değişikliklerin hasta ve kontrol grupları arasındaki farkını ve bu değişikliklerin semptomlar, pH ölçümleri ve histoloji ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza demografik özellikleri benzer olan, konvansiyonel endoskopi ile özofajit saptanmamış 29 reflü semptomu olan ve 15 kontrol hastası alındı. Hasta grubunun semptom anketleri ve 24 saatlik pH ölçümleri değerlendirildi. Tüm hastalar magnifiye endoskopi ve FICE ile daha önceden belirlenen mukozal değişiklik parametreleri açısından değerlendirildi. Mukozal kırılma görülen alanlardan, skuamokolumnar bileşkeden ve özofagustan biyopsiler alınıp histolojik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Endoskopik görüntüler değerlendirildiğinde hasta grubunda görülen üçgen şekilli viliform mukozal girinti veya horitontal mukozal kırılma veya apikal mukozal kırılma ve pallisad damarlanma artışı birlikteliği parametreleri kontrol grubunda görülmedi ve pH ölçümleri ile ilişkili saptanmadı. Her iki gruptaki mukozal kırılma bölgelerinin histolojisi değerlendirildiğinde hasta grubunda ki bazal hücre hiperplazisi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha fazlaydı ($p<0,05$). Kolumnar epitelde viliform mukoza, üçgen şekilli girintiler ve pallisad damarlarda artış parametreleri histolojik değişiklikler ile ilişkili bulundu. Literatürde daha önce tanımlanmayan horizontal kırılma sadece hasta grubunda görülüp semptomlar ve histolojik parametrelerle de ilişkiliydi.

Çıkarımlar: NERH tanısında magnifiye endoskopi ve FICE ile minimal mukozal değişiklikler tespit edilebilir. Bu değişikliklerden horizontal mukozal kırılma veya üçgen şekilli viliform mukozal patern görülmesi ile apikal mukozal kırılma ve pallisad damarlanma artışının birlikte görülmesi NERH’de tanısız bulundu. İleri endoskopik yöntemlerin kullanılmasıyla NERH’de pH ölçümünden daha fazla sayıda hastaya tanı konulabileceği düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: Non erozif reflü hastalığı, magnifiye endoskopi, FICE

8. ABSTRACT

Study Design: Case control study

Aim: We aimed to evaluate the difference between patients and controls for mucosal changes and also to correlate these changes with symptoms, pH monitoring results and histology, with magnified endoscopy and FICE in NERD.

Material and Methods: 29 patients with reflux symptoms and 15 controls those have similar demographic characteristics with no esophagitis on conventional endoscopy are included in our study. Symptom questionnaire and 24 hour pH monitoring results of patient group were evaluated. All patients were evaluated with magnified endoscopy and FICE for mucosal changes which were defined previously. Biopsies were taken from areas with mucosal breaks, squamocolumnar junction and esophagus.

Results: After endoscopic changes were evaluated, triangular shaped indentation of villiform mucosa or horizontal mucosal breaks or apical mucosal breaks together with increased visibility of plicae vessels parameters, that were seen in patient group, were not seen in control group and correlation with pH monitoring results was not observed. When histology of areas with mucosal break in both groups were evaluated, basal cell hyperplasia and inflammatory cell infiltration were seen more frequent in patient group ($p < 0,05$). Villiform mucosa at columnar epithelium, triangular shaped indentation of villiform mucosa and increased visibility of plicae vessels parameters were found correlated with histological changes. Horizontal mucosal breaks, which has not been defined in literature previously were only seen in patient group and found correlated with symptoms and histology

Conclusions: Minimal mucosal changes can be observed with magnified endoscopy and FICE in NERD. Among these changes horizontal mucosal breaks or triangular shaped indentation of villiform mucosa or apical mucosal breaks together with increased visibility of plicae vessels were found diagnostic in NERD. Advanced endoscopic technology may diagnose more patients than pH metry in NERD.

Key Words: Non-erosive reflux disease, magnified endoscopy, FICE

9. KAYNAKLAR

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;**101(8)**:1900-20
2. DeVault, Kenneth R, Donald O. Castell; Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; **100**:190–200
3. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR; Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; **112**:1448–56.
4. Mungan Z, Demir K, Onuk MD, Göral V. Gastroözofagiyal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. *Turk J Gastroenterol*. 1999; **10**: 101-106.
5. Bor S, Mandıracıoğlu A, Kitapçıoğlu G, Caymaz C. Gastroözofagiyal reflü prevalansı: İzmir Menderes bölgesinde toplum tabanlı bir çalışma. *Turk J Gastroenterol* , 2000; **11 (Suppl 1)**: 30 (P78).
6. Bor S, Mandıracıoğlu A, Kitapçıoğlu G, Caymaz. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* . , 2005; **100(4)**:759-65.
7. Unal S, Karakan T, Dogan I, Cindoruk M. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the prevalence of endoscopic erosive esophagitis. *Helicobacter*, 2006 Dec;**11(6)**:556-61.
8. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP. Bodymass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*, 2006; **354(22)**:2340-8
9. Lee YC, Yen AM, Tai JJ, et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009;**58**:174-181.

10. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007;**41**:131-137.
11. Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) and erosive esophagitis-- a spectrum of disease or special entities? *Z Gastroenterol* 2007;**45**:1156-1163.
12. Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro- oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991;**32**: 845-848.
13. A32- 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**:2457-2462.
14. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG et al. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;**40**:398-404.
15. Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! An essay on witnessing a disease in evolution. *Dig Liver Dis* 2006;**38**:163-168.
16. Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: offensive factors and tissue resistance. In: Orlando RC, editor. *Gastroesophageal reflux disease*. New York: Marcel Dekker; 2000. p.165–92.
17. Holloway RH. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux. *Bailliere's Best Practice&Research Cli Gastroenterology* 2000;**14(5)**:681699
18. Porro GB, Galmiche JP, Pace F. Gastroesophageal reflux disease . In: Porro GB edit. *Gastroenterology and hepatology, 1st edn. Lond: McGraw-Hill*, 1999;111-127
19. Poudoux P, Verdier E, Kahrilas PJ. Patterns of esophageal inhibition during swallowing, pharyngeal stimulation, and transient LES relaxation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; **284**:G242-7

20. Holloway, RH, Penagini, R, Ireland, AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995; **268**:G128
21. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;**109**:601–10.
22. Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci.* **326(5)**:274-8, 2003
23. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ et al. Mechanism of GER in normal human subjects. *N Eng J Med*, 1982; **307**:1547.
24. Quigley EM. Gastro-oesophageal reflux disease - spectrum or continuum? *QJM* 1997;**90**:75-78.
25. Iwakiri K, Hayashi Y, Kotoyori M, et al. Defective triggering of secondary peristalsis in patients with non-erosive reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;**22**:2208-2211.
26. Helm JF, Dods WJ, Ricdel DR et al. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. *Gastroenterology*.1983; **86**:607.
27. Mayers RL, Orlando RC: In vivo bicarbonate secretion by human esophagus. *Gastroenterology* , 1992; **103**:1174.
28. Brown CM, Snowden CF, Slee B et al. Effect of topical esophageal acidification on human salivary and esophageal alkali secretion *Gut*, 1995; **36**: 648.
29. Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D et al. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009;**21**:253-258.
30. Shapiro M, Green C, Faybush EM et al. The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro- oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;**23**:321-329.

31. Dickman R, Parthasarathy S, Malagon IB, et al. Comparisons of the distribution of oesophageal acid exposure throughout the sleep period among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;**26**:41-48.
32. Orlando RC. Esophageal epithelial defenses against acid injury. *Am J of Gastroenterol*, 1994; **89**:349.
33. Quigley EM, Turnberg LA. pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa in vivo. Studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology*. 1987; **92(6)**:1876-84
34. 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.
35. Orlando RC, Lacy ER, Tobey NA, Cowart K. Barriers to paracellular permeability in rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1992;**102**:910–23
36. Tobey NA, Argote CM, Hosseini SS, Orlando RC. Calcium-switch technique and junctional permeability in native rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; **286(6)**:G1042-9.
37. Christie KN, Thomas C, Xue L, Lucocq JM. Carbonic anhydrase isoenzymes I, II, III and IV are present in human esophageal epithelium. *J Histochem Cytochem* 1997;**45**:35–40
38. Tobey NA, Reddy SP, Khalbuss WE, Silvers SM. Na dependent and independent Cl/HCO₃ exchangers in cultured rabbit esophageal epithelial cells. *Gastroenterology* 1993;**104**:185–95
39. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, et al. Dilated intercellular spaces as a marker of esophageal damage: Comparative results in GERD with or without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; **8**:525.

40. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, et al: Reversibility of GERD ultrasructral alteretion and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol*, 2005; **100**:537.
41. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 ;**20 Suppl 9**:14-25
42. Tobey NA, Hosseini S, Caymaz-Bor C, Wyatt HR et al. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*, 2001; **96**:3062–70
43. Orlando RC, Bryson JC, Powell DW: Mechanism of H⁺ injury in rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol*, 1984; **246**:G718.
44. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owen RW. Composition of gastrooesophageal refluxate. *Gut* 1991;**32**:1093–9
45. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA, Complications of GERD. *Ann Surg*, 1992; **216**:35
46. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, et al. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut*. 1987;**28**:1484–1488
47. Bachir GS, Collis JL. Effect of perfusion of bile salts and controls. *Thorax* 1976; **31**:271–277
48. Kelly WD, MacLean LD, Perry JF, et al. A study of patients following total and near-total gastrectomy. *Surgery*. 1964; **35**:96464
49. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*. 2001;**120**:1599–1606
50. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008;**57**:674-683.

51. Miwa H, Minoo T, Hojo M, et al. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;**20(suppl 1)**:112-117.
52. Nagahara A, Miwa H, Minoo T, et al. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-esophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;**40**:891-895.
53. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H. Non-erosive reflux disease (NERD)–acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;**17**:537–545.
54. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;**18**:605–613.
55. Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**27**:396-403.
56. Bhat YM, Bielefeldt K. Capsaicin receptor (TRPV1) and non-erosive reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;**18**:263-270.
57. Sarkar S, Hobson AR, Hughes A, et al. The prostaglandin E2 receptor- 1 (EP-1) mediates acid-induced visceral pain hypersensitivity in humans. *Gastroenterology* 2003;**124**:18-25.
58. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007;**133**:1787-1795.
59. Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract*, 2005; **59(3)**:346-55.
60. Talley NJ: Review article: gastro-oesophageal reflux disease- how wide is its span? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20 (Suppl. 5)**: 27–37.

61. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; **7(12)**:1515-20.
62. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut*, 1992 **33(7)**:872-6.
63. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci*, 2003; **326(5)**:300-8.
64. Irvin M, Modlin, Richard H, Hunt, Peter Malfertheiner et al. Non-Erosive Reflux Disease-Defining the Entity and Delineating the Management. *Digestion* 2008; **78(1)**:1-5.
65. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, Ferenci P. *GERD* 2003- a consensus on the way ahead.
66. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci*, 2003; **326(5)**:300-8.
67. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *J Clin Gastroenterol* , 2003; **37(1)**:14-22.
68. Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, et al. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *Am J Gastroenterol*, 2004; **99**:1000–1010.
69. Tutuian R, Vela MF, Shay SS, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2003;**37**:206–215.
70. DeVault, KR, Castell, DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; **155**:2165.

71. Hirschowitz BI, Modlin IM. The history of Endoscopy: The American Perspective. "Gastroenterological Endoscopy" (Ed. M. Classen, GNJ. Tytgat, CJ. Lightdale)'de, I.Baskı, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Almanya, 2002, s.2-16.
72. Baillie J. The endoscope. *Gastrointest Endosc* 2007;**65**:886-93.
73. Ollyo JB, Lang F, Fontolliet C, Monnier P: Savary- Miller's new endoscopic grading of reflux oesophagites: A simple, reproducible, logical, complete and useful classification. *Gastroenterology*, 1990; **98**:A100.
74. Lundell LR, Dent J, Bennet JR, et al: Endoscopic assesment of oesophagitis: Clinical and functional correlation and further validation of Los Angles classification. *Gut* 1999; **45**:172.
75. Hoshihara Y. Diagnosis of GERD (in Japanese). *Clin Gastroenterol (Rinsho Shokaki Naika)* , 1996; **11**:1563-8.
76. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS et al. Non-erosive reflux disease (NERD) - acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;**17**:537-545.
77. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;**58**:295-309.
78. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux - the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997;**40**:587-590.
79. Drossman D. *Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3rd ed.* McLean, VA: Degnon Associates, Inc., 2006:369-418.
80. Nelson DB, Block KP, Bosco JJ et al. Technology status evaluation report. High resolution and high-magnification endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;**52**:864-6.

81. Carr-Locke DL, Al-Kawas FH, Branch MS et al. Technology assessment status evaluation. Endoscopic tissue staining and tattooing. *Gastrointest Endosc* 1996;**43**:652-6.
82. Lee YC, Lin JT, chiu HM et al: Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2007;**66**:230-236.
83. Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O. Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures. *Endoscopy*. 2007;**39**:80–83.
84. Hongo M. minimal changes in reflux esophagitis: red ones and white ones. *J Gastroenterol*. 2006; **41(2)**:95-9.
85. Edebo A, Tam W, Bruno M et al. Magnification endoscopy for diagnosis of nonerosive reflux disease: a proposal of diagnostic criteria and critical analysis of observer variability. *Endoscopy*. 2007 ;**39(3)**:195-201.
86. 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(2)**:221-7.
87. Ismail-Belgi F, Horton PF Pope CE . Histological abnormalities in reflux esophagitis. *Arch Pathol* 1975; **99**: 387-391.
88. Ismail-Belgi F, Pope II CE. Distrubution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. *Gastroenterology* 1974; **66**:1109-1113.
89. Deinert K, Kiesslich R, Vieth M et al. In-vivo microvascular imaging of early squamous-cell cancer of the esophagus by confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy*. 2007;**39(4)**:366-8.
90. Brown LF, Goldman H, Antonioli DA. Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. *Am J Surg Pathol* 1984; **8**:899-905.

91. Randall GL. Marked eosinophilia in esophagus mukozal biopsies. *Am J Surg Pathol* 1985; **7**:475-479.
92. Riddel RH. The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease,"carditis" and Barrett's esophagus and sequelae of therapy. *Am J Surg Pathol* 1996; **20 (Suppl1)**:31-50.
93. Solcia E, Villani L, Luinetti O et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithellium in reflux disease. *Virchows Arch* 2000; **436**: 207-216.
94. Zentilin P, Savarino V, Mastracci I, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**:2299-2306.
95. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with phsiyological esophageal ascit exposure. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 543-548.
96. Amstrong D, Vieth M, Fiocca R et al. Esomeprazole therapy and esophageal histology in endoscopy negative reflux disease- the CHEER study. *Gastroenterology* 2004; **124**(suppl 1):A416.
97. Bansal A, Hall S, Wani SB et al. Correlation of GERD Symptom Scores with macroscopic and microscopic inflammation in the distal esophagus. *Gastroenrelogy* 2007; **132**: S1903.
98. Kitaçioğlu G, Mandiracioğlu A, Bor S. Pscometric and methodological characteristics of culturely adjusted GERD questionnaire. *Dis Esoph* 2004;**17**:228-34.
99. Frierson HF. Histology in the diagnosis of reflux esophagites. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; **44**: 631-644.
100. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic rewiev. *Gut* 2005;**54**:710-717

101. Dimenas E Methodologic aspects of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterology* 1993;**28**:18-21
102. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of esophageal ascit exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux esophagites or non erosive reflux disease. *Aligmental Pharmacology Ther* 2003;**18**:1091-8 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic rewiev. *Gut* 2005;**54**:710-717
103. Jan Martinek, Marek Benes, Tomas Huci. Non erosive and erosive gastroesophageal reflux disease: No difference with regard of reflux pattern and motility abnormalities. *Scand J Gastroenterology* 2008;**43**:794-800
104. Shimizu Y, Dobashi K, Kobayashi S, High prevelance of gastroesophageal reflux disease with minimal mucozal change in asthmaticpatients. *Tohoku J Exp. Med.* 2006;**41**:95-9.
105. Nakamura T, Shirakawa K, Masuyama H, Sugaya H minimal change esophagitis: a disease with characteristic differences to erosive esophagitis. *Aligmental Pharmacology Ther* 2005;**21**:19-26.
106. Osawa H, Yamamoto H, Yamada N et al. Diagnosis of endoscopic Barrett's esophagus by transnasal flexible spectral imaging color enhancement. *J Gastroenterol.* 2009;**44(11)**:1125-32.
107. Hoffman A, Basting N, Goetz M, Tresch A high-definition endoscopy with i-scan and Lugol's solution for more precise detection of mukozaal breaks in patients with reflux symptoms. *Endoscopy* 2009;**41**:107-112.
108. Liu YX, Huang LY, Bian XP et al. Fuji Intelligent Chromo Endoscopy and staining technique for the diagnosis of colon tumor. *Chin Med J (Engl).* 2008; **121(11)**:977-82.
109. Takashi Joh, Hiroto Miwa, Kazuhide Higugchi, Tomohiko Shimatani Validity of endoscopic classification of nonerosive reflux disease. *J of gastroenterology* 2007;**42**:444-449.

110. Vieth M, Haringsma J, Delarive J et al. Scand J Red streaks in the oesophagus in patients with reflux disease:is there a histomorphological correlate? *Gastroenterology*.2001;**36(11)**:1123-7.
111. Ichiro Yoshikawa, Masahiro Yamasaki, Takuji Yamasaki, Keiichiro Kume
Lugol chromoendoscopy as a diagnostic tool so-called endoscopy negative GERD. *Gastrintestinal endoscopy* 2005;**66(5)**:698-703

EK.1 HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Yas: () Erkek () Kadın Tarihi:

Endsokopi istenme nedenleri:

Asagıdaki 1. ve 5. soruları “hayır” olarak yanıtlayan olgular çalısmaya alınmayacaktır:

TIBBİ ÖYKÜ

1. Son bir yıl içinde göğüs kemiginizin arkasında yanma veya ağrı oldu mu? (Yemek borusunda) (Lütfen mide ağrısı veya kalp ağrısını saymayın)

1. Hayır _ Lütfen 5. soruya gidiniz

2. Evet _ Devam ediniz

2. Bu sikayetiniz ne zamandır var?

1. Son altı aydan beri

2. 7 ay – bir yıl

3. 1 ile 2 yıl

4. 2 ile 5 yıl

5. 5 ile 10 yıl

6. 10 ile 20 yıl

7. 20 yıldan fazla

3. Son bir yıl içerisinde kaç kere bu sikayetiniz oldu?

1. Ayda birden az

2. Ayda bir

3. Haftada bir

4. Haftada birkaç kere

5. Her gün

4. Göğüs kemiginizin arkasında yanma veya ağrı sikayetinizin siddeti nasıldır?

1. HAFİF Aklıma gelmez ise farketmem

2. ORTA Rahatsız ediyor ama günlük yasantımı etkilemiyor

3. AĞIR Günlük yasantımı etkiliyor

4. OLDUKÇA AĞIR Günlük yasantımı çok fazla etkiliyor

5. Son 1 yıl içinde hiç ağzınıza acı, ekşi su veya yedikleriniz geldi mi?

1. Hayır _ Lütfen 9. soruya gidiniz

2. Evet _ Devam ediniz

6. Bu sikayetiniz ne zamandır var?

1. Son altı aydan beri

2. 7 ay – bir yıl

3. 1 ile 2 yıl
 4. 2 ile 5 yıl
 5. 5 ile 10 yıl
 - 6.10 ile 20 yıl
 7. 20 yıldan fazla
7. Son bir yıl içerisinde kaç kere bu şikayetiniz oldu?
1. Ayda birden az
 2. Ayda bir
 3. Haftada bir
 4. Haftada birkaç kere
 5. Her gün
8. Bu şikayetinizin şiddeti nasıldır?
1. HAFİF Aklıma gelmez ise farketmem
 2. ORTA Rahatsız ediyor ama günlük yaşamımı etkilemiyor
 3. AĞIR Günlük yaşamımı etkiliyor
 4. OLDUKÇA AĞIR Günlük yaşamımı çok fazla etkiliyor
9. Son 1 yıl içinde hiç göğsünüzde ağrı oldu mu?
1. Hayır _ Lütfen 13. soruya gidiniz
 2. Evet _ Devam ediniz
10. Göğüs ağrısı ne zamandır var?
1. Son altı aydan beri
 2. 7 ay – bir yıl
 3. 1 ile 2 yıl
 4. 2 ile 5 yıl
 5. 5 ile 10 yıl
 - 6.10 ile 20 yıl
 7. 20 yıldan fazla
11. Son bir yıl içerisinde kaç kere göğüs ağrısı oldu?
1. Ayda birden az
 2. Ayda bir
 3. Haftada bir
 4. Haftada birkaç kere
 5. Her gün
12. Göğüs ağrısı şikayetinizin şiddeti nasıl?
1. HAFİF Aklıma gelmez ise farketmem
 2. ORTA Rahatsız ediyor ama günlük yaşamımı etkilemiyor

3. AĞIR Günlük yasantımı etkiliyor
 4. OLDUKÇA AĞIR Günlük yasantımı çok fazla etkiliyor
13. Son 1 yıl içinde yemek yerken lokmalar boğazınıza takıldı mı veya yutmanızda güçlük oldu mu?
1. Hayır _ Lütfen 17. soruya gidiniz
 2. Evet _ Devam ediniz
14. Bu şikayetiniz ne zamandır var?
1. Son altı aydan beri
 2. 7 ay – bir yıl
 3. 1 ile 2 yıl
 4. 2 ile 5 yıl
 5. 5 ile 10 yıl
 6. 10 ile 20 yıl
 7. 20 yıldan fazla
15. Son bir yıl içerisinde kaç kere yutma güçlüğü oldu?
1. Ayda birden az
 2. Ayda bir
 3. Haftada bir
 4. Haftada birkaç kere
 5. Her gün
16. Yutma güçlüğü şikayetinizin şiddeti nasıl?
1. HAFİF Aklıma gelmez ise farketmem
 2. ORTA Rahatsız ediyor ama günlük yasantımı etkilemiyor
 3. AĞIR Günlük yasantımı etkiliyor
 4. OLDUKÇA AĞIR Günlük yasantımı çok fazla etkiliyor
17. Yemeği yutarken ağrı oluyor mu?
1. Hayır
 2. Evet
18. Son bir yıl içinde parlak kırmızı renkte kan kustunuz mu?
1. Hayır
 2. Evet
19. Son bir yıl içinde toplam süresi üç ayı aşan öksürük yakınmanız oldu mu?
1. Hayır
 2. Evet
- Günde kaç kez?
- Haftada kaç gün?

Son bir yıl içinde öksürük nedeniyle uykunuzdan uyandınız mı?

1. Hayır 2. Evet

20. Son bir yıl içinde hiç ses kısıklığınız, müzmin boğaz sorunuz (kr. farenjit) oldu mu?

1. Hayır

2. Evet

21. Son bir yıl içinde herhangi bir mide ilacı kullandınız mı?

0. Hiç kullanmadım

1. Ayda bir kereden az

2. Ayda bir kere

3. Haftada bir kere

4. Haftada birkaç kere

5. Her gün

6. Sikayetim oldukça

Proton pompa inhibitörü:

H2 Reseptör antagonisti:

Antasit:

22. Son bir yıl içinde mide ağrısı oldu mu? (Lütfen adet sancıları ve göğüs ağrısını saymayınız)

1. Hayır _ Lütfen 17. soruya gidiniz

2. Evet _ Devam ediniz

23. Mide ağrısı ne zamandır var?

1. Son altı aydan beri

2. 7 ay – bir yıl

3. 1 ile 2 yıl

4. 2 ile 5 yıl

5. 5 ile 10 yıl

6. 10 ile 20 yıl

7. 20 yıldan fazla

24. Son bir yıl içerisinde kaç defa mide ağrısı oldu?

1. Ayda birden az

2. Ayda bir

3. Haftada bir

4. Haftada birkaç kere

5. Her gün

25. Mide ağrısı şikayetinizin şiddeti nasıl?

1. HAFİF Aklıma gelmez ise farketmem
2. ORTA Rahatsız ediyor ama günlük yaşamımı etkilemiyor
3. AĞIR Günlük yaşamımı etkiliyor
4. OLDUKÇA AĞIR Günlük yaşamımı çok fazla etkiliyor

26. Size daha önce hiç yemek borusu veya mide hastalığınız olduğu söylendi mi?

1. Hayır
2. Evet

Hangi hastalık olduğu söylendi, ne zaman