



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DUODENOGASTRİK REFLÜ HASTALIĞI:
RİSK FAKTÖRLERİ, ETİYOLOJİDE ANATOMİK
PATOLOJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ AÇISINDAN
MRCP’NİN YERİ, H. PYLORİ BİRLİKTELİĞİ VE KOMBİNE
URSODEOKSİKOLİK ASİT VE SUKRALFAT TEDAVİSİNE
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK YANITIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Emin PARLAK

Antalya, 2017



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DUODENOGASTRİK REFLÜ HASTALIĞI:
RİSK FAKTÖRLERİ, ETİYOLOJİDE ANATOMİK
PATOLOJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ AÇISINDAN
MRCP’NİN YERİ, H. PYLORİ BİRLİKTELİĞİ VE KOMBİNE
URSODEOKSİKOLİK ASİT VE SUKRALFAT TEDAVİSİNE
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK YANITIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Emin PARLAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aygen YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarıma,

Tezimin tüm aşamalarında ve araştırma görevlisi eğitimim esnasında her türlü desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Aygen YILMAZ'a,

Tezimin veri toplama aşamasında destek sağlayan Uzm.Dr. Atike ATALAY'a ve Hemşire Havva MOR'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm uzman doktor arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman desteğini hissettiğim aileme

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Patogenez	5
2.4. Gastritlerde Derecelendirme ve Modifiye Sydney Kriterleri	7
2.5. Helicobacter Pylori	8
2.6. Klinik	12
2.7. Muayene	12
2.8. Tanı	13
2.9. Tedavi	16
3. HASTALAR VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7. ÖZET	41
8. ABSTRACT	43
9. KAYNAKLAR	45
10. EKLER	52
Ek 1. Etik Kurul Onayı	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
CagA	Sitoksin İlişkili Gen A
C	Karbon
CO₂	Karbondioksit
DGR	Duodenogastrik Reflü
DGRH	Duodenogastrik Reflü Hastalığı
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
H. Pylori	Helicobacter Pylori
KDKA	Kenodeoksikolik Asit
MALT	Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
NSAID	Nonsteroidal Antienflamatuar İlaç
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UDKA	Ursodeoksikolik Asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Gastrik hasar ve koruma mekanizmaları	6
2.2. Endoskopik olarak normal mide görünümü	15
2.3. Endoskopik olarak DGR'nin görünümü – 1	15
2.4. Endoskopik olarak DGR'nin görünümü – 2	16



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Güncelleştirilmiş Sidney Sistemi'ne göre gastritlerde histolojik tanımlama ve dereceleme	8
3.1. Hasta Değerlendirme Formu	23
3.2. Ursodeoksikolik asit ve sukralfat tedavisine yanıtın değerlendirilmesi	24
3.3. Klinik skorlama	24
3.4. H. pylori varlığı	24
3.5. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi sonucu	25
4.1. DGRH tanısı alan hastaların demografik özellikleri	27
4.2. Kontrol grubu	27
4.3. MRCP'de anatomik patoloji	27
4.4. Epigastrik ağrı/yanma. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme	28
4.5. Bulantı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme	28
4.6. Kusma. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme	29
4.7. Hazımsızlık. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme	29
4.8. İştahsızlık. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme	30
4.9. Kilo kaybı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme	30
4.10. Klinik skorlama. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirme	31
4.11. Histopatolojik değişiklikler. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirme	31
4.12. H. pylori DGRH+ ve DGRH- hastalarda çapraz değerlendirme	32
4.13. DGRH+ hastalarda H. pylori enfeksiyonunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz tablolama ile değerlendirilmesi	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duodenumdaki safra, pankreas ve ince barsak sekresyonlarının mideye geri gelmesine Duodenogastrik Reflü (DGR) denilmektedir. Duodenum içeriğinin mideye geri gelmesi fizyolojik olarak beslenme sonrası gün içinde, akşam uyku sırasında ve sabahları açlıkta da görülebilir. Bununla birlikte Duodenogastrik içeriğin mide mukozasında hasar yaratarak gastrit, gastrik ülser, gastrik karsinoma ya da hazımsızlık gibi patolojik bir duruma neden olmasına Duodenogastrik Reflü Hastalığı (DGRH) denir. Bu durum için daha önceleri Alkalen Reflü ve Safra Reflüsü gibi terimler kullanılmış olup, daha sonra yapılan çalışmalarda midedeki zedelenmenin sadece alkali ortam ya da safranin etkisi ile olmadığı gösterilmiştir. Midedeki hasara esas olarak duodenumdaki safra, bilirubin, pankreas enzimleri ve ince barsak sekresyonlarının birlikte neden olduğu düşünülmektedir (1,2)

DGRH'da etiyolojide yetişkinlerde geçirilmiş mide operasyonları rol alırken, çocukluk yaş grubunda cerrahi patolojilerden çok gastrointestinal sistem (GIS) motilite bozuklukları, duodenum, pankreatik kanal ve safra yolları ile ilgili anatomik patolojilerin rol aldığı düşünülmektedir (2). Ancak çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalar sınırlıdır. DGRH ve *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar da olup, bu çalışmalarda kafa karıştırıcıdır. DGRH tedavisinde zaman içinde mide mukoza rezistansını arttıran ilaçlar (proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör blokörleri, prostoglandinler, sukralfat), safra asitlerini bağlayıcı ilaçlar (alüminyum içeren antiasitler, kolestiramin), mide klirensini arttıran ilaçlar (metoklopramid, domperidon), reflü materyalinin yapısını değiştiren ilaçlar [ursodeoksikolik asit (UDKA), antibiyotikler] kullanılmış olup, standart bir tedavi protokolü yoktur.

Bu çalışmadaki amacımız; dirençli reflü semptomları ile başvuran ve endoskopik olarak DGRH tanısı alan çocukluk yaş grubundaki hastalarımızda risk faktörlerini belirlemek, etiyolojide anatomik patoloji varlığını incelemek üzere Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP) çekerek sonuçlarını değerlendirmek, DGRH'nın *H. pylori* enfeksiyonu üzerine etkisini araştırmak ve altı aylık UDKA + Sukralfat kombine tedavisine klinik ve histopatolojik yanıtı değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

DGRH'nın Tarihçesi;

Spontan Duodenogastrik reflüyü (DGR) William Beaumont ilk kez 1833 yılında bir hastanın gastrokutenöz fistülünü tedavi ederken tespit etmiş ve tanımlamıştır (3). Bununla beraber DGRH Billroth'un Viyana'daki kliniğinde gastrik cerrahi operasyonları başarılı oluncaya kadar, yani 1800'lerin sonuna kadar pek önem kazanmamıştır. Gastrik cerrahinin yaygınlaşmasından sonra safralı kusma daha ziyade cerrahinin bir komplikasyonu olarak görülmeye başlanmış ve çözüm arayışı içine girilmiştir. Roux-n Y gastrojejunostomi, gastroenterostomi gibi cerrahi prosedürler bu süreçte tedavide kullanılmış ancak gastrik boşalmada gecikme, metabolik bozukluklar gibi komplikasyonlar meydana gelmiştir. 1900'lü yılların ikinci yarısından sonra fleksible endoskopinin yaygınlaşmasıyla beraber önceleri sadece gastrik cerrahinin bir komplikasyonu olarak düşünülen bu durumun daha sonra normal popülasyonda da görüldüğü ortaya çıktı. Epigastrik ağrı, yanma, bulantı ve safralı kusma şikayetiyle başvuran, öncesinde herhangi bir cerrahi öyküsü olmayan hastalarda da DGRH olduğu görüldü. Bu süreçte bu hastalarda çeşitli medikal tedaviler denendi ve tedaviye yanıtız hastalarda cerrahi çözümler arandı (4). Günümüzde DGRH'nın sadece cerrahinin komplikasyonu olmadığı, yetişkinlerde ve çocukluk yaş grubunda cerrahi öyküsü olmayan vakalarda da görüldüğü bilinmektedir.

H. pylori'nin tarihçesi;

Alman bilim adamları 1875 yılında, insan mide mukozasında spiral şekilli bir bakteri tespit etti, fakat kültür edilme imkânı yoktu ve nihayetinde unutulup gitti. İtalyan araştırmacı Giulio Bizzozero, 1893 yılında köpeklerin midesinde asidik ortamda yaşayan benzer şekilli bir bakteri tarif etti. Prof. Walery Jaworski 1899 yılında insanlardan mide içeriğinde sedimentleri araştırdı. Bazı çubuk şekilli bakterilerin yanı sıra karakteristik spiral şekilli bakteriler buldu ve bu bakterileri *Vibrio rugulo* olarak adlandırdı. Ayrıca Prof. Walery Jaworski, mide hastalıklarının patogenezinde bu organizmanın olası rollerinin olduğunu öne süren

ilk kişi oldu (5). 1900'lü yılların başında yapılan birçok küçük çapta araştırma mide kanseri ve peptik ülserli birçok hastanın midesinde virgl şeklindeki bakterilerin varlığını gösterdi. Bununla beraber Amerikan bilim adamlarının 1954 yılında yayınladığı 1180 mide biyopsisinde bu bakterinin gzlenmediğine dair bir çalışmanın ardından bu bakteriye olan ilgi azaldı.

Bakterinin rolünü anlama hususundaki ilgi, 1970'lerde mide ülseri olan hastalarda bakterinin gösterilmesini takiben yeniden alevlenmiştir. Avustralyalı patolog Robin Warren 1979 yılında bu bakteriye gösterdi (6), ardından 1981 yılında Avustralyalı doktor Barry Marshall ile birlikte çalışmalarını ilerletti. Bakterinin kültürü üzerine mideden yapılan birçok başarısız denemenin ardından, en sonunda Paskalya tatili nedeniyle bilinçsiz olarak Petri kaplarının 5 gün inkübasyonu sonunda 1982'de kolonilerin gösterilmesi başarıldı. Warren ve Marshall yayınladıkları makalede, H. pylori enfeksiyonunun birçok mide ülseri ve gastritin nedeni olduğunu, daha önce sanıldığı gibi mide ülserinin stres veya baharatlı yemeklerle alakası olmadığı fikrini ileri sürdü. Başlangıçta bazı şüpheli yaklaşımlar olsa da, yıllar içinde, birçok araştırma grubu H. pylori ile ülser ve gastrit ilişkisini doğruladı. 1994 yılında, ABD'de bulunan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health) sık tekrarlayan duodenal ve gastrik ülserlerin H. pylori sebepli olduğunu söyledi ve tedavisi için antibiyotiklerin kullanılmasını önerdi. Warren ve Marshall, H. pylori üzerine yaptıkları çalışmanın ardından 2005'te Tıp dalında Nobel dl ile ödüllendirildi (7).

Ursodeoksikolik Asitin (UDKA) Tarihçesi;

Hepatobiliyer sistem hastalıklarının tedavisinde önde gelen ilaçlardan birisi olan "Ursodeoksikolik asit"in (UDKA) tarihi antik Çinlilere dayanmaktadır. Yüzyıllar önce antik in'de hepatobiliyer hastalıklarda yetişkin ayıların kurutulmuş safralarından elde edilen bir toz olan "Yutan"ın kullanıldığı bilinmektedir. 1902'de Hammertsen, kutup ayısının safrasından daha önce bilinmeyen bir safra asidini rapor etmiş ve "Ursocholeinic asit" olarak adlandırılmıştır (8). 1927'de Shoda, steroid bileşiklerin kimyasal yapıları anlaşıldıktan sonra ilk kez in Siyah Ayısında UDKA'nın kimyasal yapısını tanımlamıştır. Shoda bu safra asidini ilk defa bir ayıdan elde edildiği için Latince

ayı anlamına gelen “Ursus” kelimesinden esinlenerek “Ursodeoksikolik asit” olarak adlandırılmıştır. 1936’da Iwasaki’nin UDKA’nın kimyasal yapısını çözümlemesi, bu molekülün kimyasal çalışmalarda kullanılabilmesine olanak sağlamıştır (9). 1985’de Stefaniwsky ve arkadaşlarının DGRH olan hastalarda yaptıkları çalışmada, UDKA tedavisi 1 ay süre ile vermiş ve semptomların anlamlı ölçüde azaldığını göstermiştir (10). Pazzi ve arkadaşlarının DGRH olan hastalarda yaptığı çalışmada ise UDKA verilince hastalarda semptom skorunda ve endoskopik görüntüde belirgin düzelme kaydedilmiş, histolojik ilerleme olmadığı gösterilmiştir (11). Yapılan birçok çalışmada UDKA’nın karaciğer hastalıklarında etkili olduğu gösterilmiştir. Henüz etki mekanizması kesinlik kazanmamış olsa da kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

2.2. Etiyoloji

DGRH’nın etiyojisini açıklamak için birçok değişik teori ileri sürülmüştür. Etiyolojide geçirilmiş operasyonlar önemli rol oynar. Safra kesesi operasyonları, mide operasyonları (gastrektomi, vagotomi + piloroplasti, vagotomi + gastrojejunostomi), cerrahi veya endoskopik sfinkterektomiler (pilor sfinkter operasyonları veya balon dilatasyonları, papilla vateri düzeyinde cerrahi veya endoskopik sfinkterektomiler) den sonra sıklıkla DGRH gelişir (11,12,13,14) Operasyon geçirmemiş kişilerde de DGRH gelişebilir. Bunların Gastrointestinal Sistem (GIS) motilite bozuklukları, duodenum, pankreatik kanal ve safra yolları ile ilgili anatomik patolojilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Duodenogastrik Reflü (DGR); mide ameliyatlarından sonra %30, safra kesesi ameliyatlarından sonra %80-90 görülmektedir (15,16). Yüksek oranda DGR görülmekle birlikte, her DGR mide mukozasında hasar meydana getirmeyebilir. Bazı olgulara da mukoza hasarı gelişmesi için safra ve safra asitleri yanında başka faktörlerin (HCL asit, Pepsin vb) de varlığı gerekmektedir. Mide ameliyatlarından sonra değişik komplikasyonlar (postgastrektomi sendromları) gelişmektedir. Bunlar içinde DGRH dumping sendromundan sonra ikinci sırada yer alır (17). Konvansiyonel veya laparoskopik yolla yapılan safra kesesi operasyonlarından sonra safra kesesinin depo fonksiyonu ortadan kalkar ve karaciğerden salınan

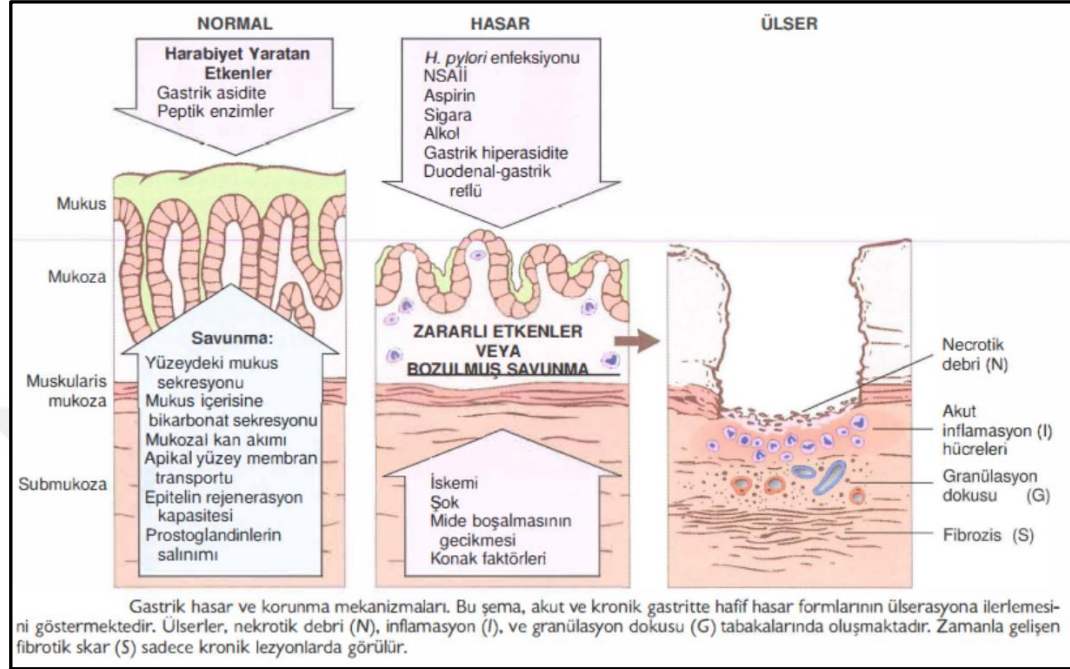
safra sürekli ve kontrolsüz bir biçimde duodenuma akar. Bu akış gerek yemek sırasında gerek açlık sırasında sürekli olmaktadır. Zaman zaman safralı duodenum sıvısı mideye geri kaçar. Reflü olan bu safralı sıvı, özellikle açlık dönemlerinde korumasız mide mukozasına ulaşır. Toksik safra asitleri; kolik asit, kenodeksikolik asit, litokolik asit ve deoksikolik asit mide mukozasına etki ederek ciddi hasar oluştururlar (2,9,18). Çocukluk yaş grubunda ise cerrahi vakalar nadir olup, GIS motilite bozuklukları, gastrik boşalmada gecikme ve antroduodenal yetmezlik (pilor yetmezliği) spontan DGRH'nın sebebi olarak düşünülmektedir (1).

2.3. Patogenez

Mide lümeni ileri derecede asidiktir. Lümen pH 1'e yakındır, yani kandan bir milyon kez daha asidiktir. Bu ortamın sindirimde büyük rolü vardır, ancak aynı zamanda mukozaya hasar verme potansiyeline de sahiptir. Mide mukozasını koruma amaçlı mekanizmalar mevcuttur. Yüzeydeki foveolar hücreler tarafından salgılanan mukusun oluşturduğu ince tabaka büyük besin parçalarının epitele direkt olarak temas etmesini engeller. Bu mukus tabakası ayrıca epitel üzerinde mukozayı koruyan bir sıvı tabaka varlığını sağlar. Bu tabaka yüzey epitel hücreleri tarafından salgılanan bikarbonat iyonları sayesinde nötral pH'a sahiptir. Son olarak, mide mukozasının zengin vasküler yatağı mukozaya oksijen, bikarbonat ve besin maddelerini taşıırken lamina propriaya geri dönen asidi de temizler. Bu koruma mekanizmalarının herhangi birinin bozulması akut ya da kronik gastrit ile sonuçlanabilir.

Mide ameliyatlarından ve safra kesesi ameliyatlarından sonra veya mide ve duodenum motilite kusurları sonucunda duodenum içeriğinin mideye geri gelmesi DGRH oluşması için en önemli basmaktır. Mide boşalımı (mide klirensi) yeterli değilse, mide içine geri gelmiş olan duodenum içeriğinin boşalması da gecikir. Bu da duodenum içeriğinde var olan safranın, bilirubinin, bikarbonat iyonlarının, pankreatik sindirim enzimlerinin uzun süre midede kalmasına ve burada zararlı etki oluşturmaya yol açar. Safra tuzları deterjan etkileri ile mide mukozasında hasar oluşturur. Mideye geri kaçan duodenum içeriğinde bulunan safra ve

pankreas sekresyonları, midedeki hidroklorik asit ve pepsin ile karışır, bu şekilde mide mukozasında hasar oluşur (19).



Şekil 2.1. Gastrik hasar ve koruma mekanizmaları (Kaynak: Robins Temel Patoloji 9. Baskı).

DGRH'nin etki mekanizması dört şekilde açıklanabilir;

- Safra asitleri deterjan etkileri ile mukoza hücrelerinin zarlarını eriterek hasar oluşturur.
- Safra asitleri lipofilik özellikleri sayesinde mukozadan geçip, hücre içinde birikirler, zar yapısını ve hücresel fonksiyonları bozarlar.
- Duodenal içerikteki pankreatik sindirim enzimleri mide mukozasında direk hasar oluşturur.
- Duodenal içerikteki yoğun bikarbonat iyonları mide lümeninde alkalinizasyona neden olarak kimyasal etkiyle mide mukozasında hasara neden olur.

2.4. Gastritlerde Derecelendirme ve Modifiye Sydney Kriterleri

Gastrit farklı histopatolojik ve topoğrafik özelliklere sahip ve birçok araştırmaya konu olan midenin yangısal bir hastalığıdır. Lezyonların morfolojisi hakkında patologlar arasında bir fikir birliği olmakla beraber, isimlendirmede bir karmaşa mevcuttur. Kronik gastritin histolojik özellikleri benzerken etiyolojisi ise farklılık arz etmektedir. Kronik gastritin semptomları, endoskopik özellikleri ve histolojik bulguları arasında korelasyon iyi sağlanamamıştır (20). Histopatolojik değerlendirmede morfolojik (21,22), topoğrafik (23) ve kombine (morfolojik ve topoğrafik) (24) sınıflamalardan faydalanılmaktadır. Stickland ve ark. kronik nonspesifik gastriti tip A (pernisiyöz aneminin eşlik ettiği) ve tip B (pernisiyöz aneminin eşlik etmediği) olarak ikiye ayırmaktadırlar (21). Diğer yazarlar buna tip C'yi (Kimyasal ajanlar, ilaç tedavisi veya safra reflüsü ile ilişkili gastritleri) de eklemişlerdir (25). Bununla birlikte süperfisiyel gastrit, atrofik gastrit ve gastrik atrofi terimleri tanımlama amacıyla hala kullanılmaktadır (26). Kronik gastritlerin etyolojik sınıflaması H. pylorinin keşfiyle değişmiştir. H. pylori en önemli etyolojik ajan olarak sınıflamaya dahil edilmiştir (27). Birçok çalışmada kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının etyopatogenezinde H. pylorinin rolü vurgulanmaktadır (28). Epidemiyolojik çalışmalarda H. pylori prevalansının gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (29). 1990'da Sidney'de Dünya Gastroenteroloji Kongresinden önce gastritlerin derece ve sınıflamasında gastrik biyopsilerin histolojik yorumuna standart bir yaklaşım sağlamak için bir çalışma grubu toplandı. Bu toplantıda Sydney sınıflama ve derecelendirme sistemi önerildi (30). Gastritlerin Sydney sistemine göre sınıflandırılmasında topoğrafik, morfolojik ve etyolojik bilgilerin bir şema halinde kombine olarak verilmesi amaçlanmaktadır. Bu da, klinik tanının daha verimli ve kullanışlı olmasını sağlamaktadır (30). Sydney sistemi ayrıca gastritin dağılımındaki topoğrafik farkların önemini de vurgular. Bu sistemin en önemli özelliği gastrik mukozada oluşan değişikliklerin beş ana histolojik özellik şeklinde derecelendirilmesidir (31).

Tablo 2.1. Güncelleştirilmiş Sidney Sistemi'ne göre gastritlerde histolojik tanımlama ve dereceleme (31).

Histolojik özellik	Tanımlama	Derece		
		Hafif	Orta	Belirgin
Kronik inflamasyon	Lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propriadaki yoğunluğu	+	++	+++
Nötrofil aktivitesi	Lamina propria, veya yüzey epitelinde nötrofil infiltrasyonu	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Glandüler atrofi	Antrum ve korpus glandlarında kayıp olması	+	++	+++
İntestinal metaplazi	Mukoza epitelinde intestinal metaplazi gözlenmesi durumu	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Helicobacter Pylori	Epitelde Hp benzeri organizmaların yoğunluğu	+	++	+++

2.5. Helicobacter Pylori

Geçen yüzyılın başlarından beri zaman zaman mide mukozasında spiral bakterilerin varlığı ve üreaz aktivitesi konusunda yayınlar yapılmıştır. Bunların bazıları otopsi verilerine dayanmaktadır. Bazılarında da bakteriler kültürde üretilmemiştir. Bu nedenle bu bakterilerin saprofit olabileceği veya ağız florasından karışabileceği düşünülüp üzerinde durulmamıştır. Avustralyalı Marshall (gastroenterolog) ve Warren (patolog) tarafından gastritli olguların antral biyopsilerinde gram (-) spiral bakteriler kültüre edilmiştir. Kullanılan besi yeri ve kültür tekniği nedeniyle bakteriye Campylobacter pylori adı verilmiş daha sonra bu bakterilerin Campylobacter grubundan farklı olduğu anlaşıncaya adı Helicobacter pylori'ye çevrilmiştir (7).

Epidemiyoloji

H. pylori dünyanın en yaygın enfeksiyonuna neden olmaktadır ve Dünya popülasyonunun %60'ının bu bakteri ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon sıklığı yaş, sosyoekonomik durum ve etnik farklılıklar gözetmeksizin gelişmiş ülkelerde %35, gelişmekte olan ülkelere %75'dir. Gelişmiş ülkelere prevalans çocuklukta düşüktür ve yaşla artar, 50 yaş civarında %50'dir. Gelişmekte olan ülkelere çocukluk, enfeksiyonun en çok alındığı evreyi

oluşturur. Düşük sosyoekonomik durum, kötü su kaynaklarının kullanımı, kalabalık ailelerde yaşam prevalansı yükseltir ve enfeksiyonu alma yaşını düşürür (32). Aradan geçen zamana karşın, bugün hala bulaşmanın ana şekli kesinlik kazanmamıştır. Enfeksiyonun kaynağı insandır. Bulaşma yolları arasında fekal oral yol ön planda gibi durmaktadır. Yapılan çalışmalarda enfekte kişilerin ancak bir bölümünde dışkıdan bakteri izole edilebilmiştir. Bakterinin +4°C'de 10 gün nehir suyunda kalabildiği gösterilmiştir. Ayrıca bakterinin bulaşmada önemli rol oynadığı sanılan dirençli coccoid formları mevcuttur (32).

Patogeneze

H. pylori enfeksiyonunun en sık sonucu, hipogastrinemiye rağmen fazla asit üretimi ile birlikte giden ve ön planda antral olan gastrittir. Duodenal ülser riski bu hastalarda daha yüksektir ve çoğu olguda gastrit antrumda sınırlıdır. H. pylori organizmaları gastrik mukusun oluşturduğu ekolojik ortama adapte olmuşlardır. H. pylori her ne kadar gastrik mukozayı invaze etse de, bu invazyonun hastalığın patogenezindeki rolü bilinmemektedir (33,34). H. pylori'nin virulansı ile ilişkili olan dört özellik vardır:

- Flagella, bakterinin visköz mukus içerisinde hareketli olmasını sağlar.
- Üreaz, endojen üreden amonyak üreterek mikroorganizma çevresinde lokal gastrik pH'ı yükseltir ve bakteriyi midenin asidik pH'sından korur.
- Adhezinler, bakterinin yüzey foveolar epitel hücrelerine yapışmasını sağlar.
- Toksinler, örneğin, sitoksin ilişkili gen A (CagA) tarafından kodlanan toksin, tam olarak bilinmeyen mekanizmalar yolu ile, ülser ya da kanser gelişiminde rol oynar.

Bu faktörler, H. pylori'nin, gastroduodenal savunma mekanizması ile bu savunmaya karşı olan hasar verici etkiler arasındaki dengeyi bozmasını sağlarlar. Zaman içinde kronik antral gastrit ilerleyerek pangastrite dönüşür. Sonra da azalmış asit salgısı, intestinal metaplazi ve artmış mide adenokarsinomu riski ile karakterize multifokal atrofik gastrit gelişir. Bu progresyonun hangi mekanizmalar ile geliştiği tam olarak bilinmemektedir, ancak konağın bağışıklık sistemi ile bakteri arasındaki etkileşimlerin kritik rolü olduğu düşünülmektedir.

Morfoloji

Enfekte kişilerde, mide biyopsi örneklerinde genellikle *H. pylori* görülebilir. Mikroorganizma, yüzey ve boyun bölgesindeki epitel hücrelerinin üzerini kaplayan mukus içerisinde toplanmıştır. İnflamatuar reaksiyon, lamina propriada değişken miktardaki nötrofillerden oluşur. Bunların bir kısmı bazal membranı geçerek intraepitelyal lokalizasyonda bulunur ve mide mukoza çukurlarında birikerek apse oluşturur. Yüzeyel lamina propria topluluklar halinde bol miktarda plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj içerir. İnflamatuar infiltrat çok yoğun olduğunda mukoza kıvrımlarını kalınlaştırır ve infiltratif lezyonları taklit eder. Çoğunlukla germinal merkezler içeren lenfoid agregatlar mevcuttur. Bunlar, lenfomaya dönüşme potansiyeli taşıyan mukoza ilişkili lenfoid dokunun (MALT) uyarılmış halidir. Goblet hücrelerinin ve kolumnar tipte absorbtif hücrelerin varlığı ile karakterize olan intestinal metaplazi de gelişebilir ve bu artmış gastrik adenokarsinom riski ile ilişkilidir. *H. pylori* gastrik foveolar epitele tropizm gösterir ve genellikle intestinal metaplazi bölgelerinde, asit üreten mukozanın bulunduğu midenin korpus kısmında ve duodenum epitelinde bulunmaz. Bu nedenle, *H. pylori* gastriti değerlendirmesi için antral bölgeden alınan biyopsi tercih edilir.

Tanı

İnvaziv ve invaziv olmayan testler olmak üzere iki gruba ayrılır.

İnvaziv Testler:

Histoloji: Bu testler arasında en değerli olanıdır. Sadece bakterinin varlığı konusunda bilgi vermez, gastritin derecesini de bildirir (35). Histopatolojik bulgular aynı zamanda hastanın takibinde izleyeceğimiz yolu da belirler. *H. pylori* hematoksilin eosin ile saptanabilirse de bakteriyi daha iyi gösteren özel boyamalar yapılabilir (Warthin-Starry, Diff-quick, modifiye Giemsa gibi).

Kültür: Biyopsiler uygun ortamda taşınmalıdır ve en kısa zamanda ekim yapılmalıdır, bekleneneke +4°C’de saklanmalıdır. Kültür sadece bakterinin

varlığı konusunda bilgi verir. O laboratuvarda direnç testleri yapılıyorsa antibiyotik seçimi açısından da yararlı olması avantajdır.

Hızlı üreaz testleri: Ticari CLO veya Pyloritek kitleri ile veya kolayca her biyokimya laboratuvarında hazırlanabilen %10 üreli sıvı (indikatör olarak fenol kırmızısı eklenmiş) ile yapılabilir. Olguların büyük bir çoğunluğunda birinci saatte renk değişimi oluşur (bakterinin üreaz aktivitesi ile ortamı alkalileştirmesi, indikatör fenol kırmızısının portakal renginden eflatuna dönmesine neden olur). 24 saat sonunda da değişim olmamışsa test negatif kabul edilir.

İnvaziv Olmayan Testler:

Üre nefes testi: Bakterinin üreaz aktivitesi ile oluşturduğu CO₂'in solunum havasında ölçülmesine dayanır. Bu amaçla karbonu (C) işaretli üre solüsyonu içirilir. C13O₂ nükleer tıp laboratuvarlarında ölçülür. C13O₂, özel ölçüm aleti gerektirir. Hastanın bazal ve C13 üreli solüsyon içirildikten 30 dakika sonra özel tüplere solunması istenir. Sensitivitesi çok yüksek, uygulaması kolay bir testtir.

Seroloji: Bakteriye karşı oluşturulmuş IgG antikorlarının kanda ELISA ile saptanmasıdır. Antikorlar tedavi sonrası 4-6 ay yüksek kaldığı için eradikasyonun başarılı olup olmadığını anlama amacı ile kullanılamaz. Toplanan tükürükte de antikor bakılabilir ama kana göre daha az hassastır.

Dışkıda H. pylori antijeni: Immunassay olarak yapılmaktadır; çok merkezli bir çalışmada sensitivitesi %94,1, spesifitesi %91,8 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde de uygulanmaktadır (36).

Eradikasyon:

Bugün hala %100 başarılı olabilen bir tedavi rejimi henüz oluşturulamamıştır. Başlangıçtan itibaren bir başka büyük karmaşa da tedavi konusunda sürüp gitmektedir. İn vitro çalışmalarda bakterinin pek çok antibiyotiğe hassas olmasına karşın invivo sonuçlar farklı olmuştur. Bakterinin mukus tabakasının altında kolonize olması antibiyotiğin direkt etkisini azaltmaktadır. Bakteri mukozaya invaze olmadığı için de antibiyotiğin kan yolu ile bakteriye

ulaşması güç olmaktadır. Gene mide asidinin antibiyotik etkisini azaltması, bakterinin kolayca antibiyotiklere direnç oluşturmaları ve tedavide başarısızlıkların nedenleri arasında sayılabilir. Tek antibiyotikle yapılan monoterapiler başarısızdır ve bu yüzden çok çeşitli kombinasyonlar denenmiştir (37,38).

2.6. Klinik

DGRH bulunan vakalar erken dönemde asemptomatik olabilir ve bu hastalarda sadece histopatolojik olarak gastrit bulguları görülür. Hastalığın şiddetinin artması ile birlikte tipik reflü özofajit semptomları gelişir. Bu semptomlar asidik Gastroözefagiyal Reflü Hastalığına (GÖRH) benzer özelliktedir. Sadece anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile ayırım yapmak güçtür. Klasik tablo geliştiğinde; epigastrik ağrı, yanma, bulantı, kusma, hazımsızlık ve iştahsızlık gibi semptomlarla karakterize olmakla birlikte bazı hastalarda anemi ve kilo kaybı da görülebilir (1,13,38). Ağrı ve/veya yanma hissi sürekli ve sürekli. Yemekten sonra artış gösterir, antiasit alımı ile geçmez. Yemeklerden sonra artan bulantı hissi ve safralı kusmaları olabilir. Kusma ile hastanın bulantı hissi, ağrı ve yanması geçmez. Bu belirtiler sürdükçe hasta yeteri kadar beslenemez, genel durumu bozulur ve zayıflama ortaya çıkar. Semptomlar subjektif olduklarından dolayı iyi bir anamnez ile birlikte değerlendirilebilir bile kesin tanı için yetersiz olmaktadır. Bundan dolayı hepatobiliyer sintigrafi, üst gastrointestinal endoskopi ve endoskopik biyopsi gibi objektif yöntemler kullanılmaktadır (39,40).

2.7. Muayene

DGRH olan olgularının muayenesinde çoğu kez önemli bir bulgu saptanamaz. Ameliyat geçirmiş vakalarda operasyon izleri görülebilir. Hafif ve orta şiddetteki vakalarda sadece epigastrik hassasiyet olmakla beraber ağır vakalarda kilo kaybı da görülebilir. Özgül semptom ve muayene bulgusu olmadığı için tanı genellikle GÖRH düşünülen ve uygun tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalarda endoskopik değerlendirme sonucu midede duodenal içeriğin reflüsünün görülmesi ile konulmaktadır.

2.8. Tanı

DGRH tanısı için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu testlerden hiçbirisi tek başına tanı koyduracak kadar yeterli bilgi vermemektedir. Duodenogastrik reflü gastrit tanısında “altın ölçüt” yoktur, birkaç bulgunun birbirini desteklemesi ile tanıya varılabilir. Tanı yöntemleri aşağıdaki özelliklerine göre değerlendirilmelidir.

Anamnez: Tanıya varmada en önemli kısmı oluşturur. Özellikle GÖRH bulguları ile başvuran ve standart reflü tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmez. DGRH olasılığının düşünülmesi, bunun muayene bulguları ile desteklenmesi önemlidir.

Radyolojik incelemeler: Çok fazla önemi yoktur. Üst GİS radyolojik incelemesi sadece geçirilmiş mide ameliyatının tipini, mide boşalmasını gösterebilir.

Sintigrafik incelemeler: Duodenogastrik reflünün varlığını gösterir. Bu yöntemle aynı zamanda mide klirensi de ölçülebilir. Avantajı noninvaziv bir yöntem olmasıdır. Dezavantajları ise;

- a) Semikantitatif bir yöntemdir
- b) Düşük doz radyasyon içerir
- c) Pahalı bir yöntemdir.

Mide ve özofagus aspirasyon sıvısında safra asidi ve tripsin ölçümü: Bir nazogastrik tüp aracılığı ile mideden ve özofagustan alınan aspirasyon sıvısında safra asitleri ve tripsin ölçülebilir. Yapılması kolay ve ucuzdur. Endoskopiye oranla daha düşük düzeyde invaziv bir testtir.

Yöntemin dezavantajları;

- a) Safra asitleri ve tripsin ölçümünde deneyimli eleman gerekir.
- b) Test süresi kısadır, bu sürede safra ve pankreas sıvısının reflüsü saptanmayabilir.

Bilitec ve 24 h pH metri: Nazogastrik yolla mideye yerleştirilen bilirubin veya pH ölçer proplar aracılığı ile 24 saatlik ölçümler yapıp değerlendirilir. 24 saat pH takibi gastroözofajiyal reflü (GÖR) hastalığının tanısında kullanılan testtir. Özofagusta pH'ın 4 veya daha aşağılara düşmesi asidik reflünün tipik göstergesidir. DGRH tanısında spesifik bir yöntem değildir. PH 7 veya üzerinde olması alkalen reflü gastriti kanıtlamaz. Bilitec ile bilirubin izlemi yapılması tıpkı 24 saat pH metri ölçümüne benzer yolla yapılır. Bu test ile özofagus ve mideye gelen safralı sekresyonlardaki bilirubin düzeyi spektrofotometre ile ölçülür. Ölçümde elde edilen bilirubin değerleri, aynı ortamdaki safra asit konsantrasyonları ile iyi bir korelasyon gösterir.

Alkali perfüzyon testi: DGRH düşünülen vakalarda bir nazogastrik sonda aracılığı ile mideye dilüe NaOH verilerek kişide ağrı veya benzeri semptomların oluşup oluşmadığı izlenir. Aynı deney serum fizyolojik verilerek de çift kör kontrol edilir.

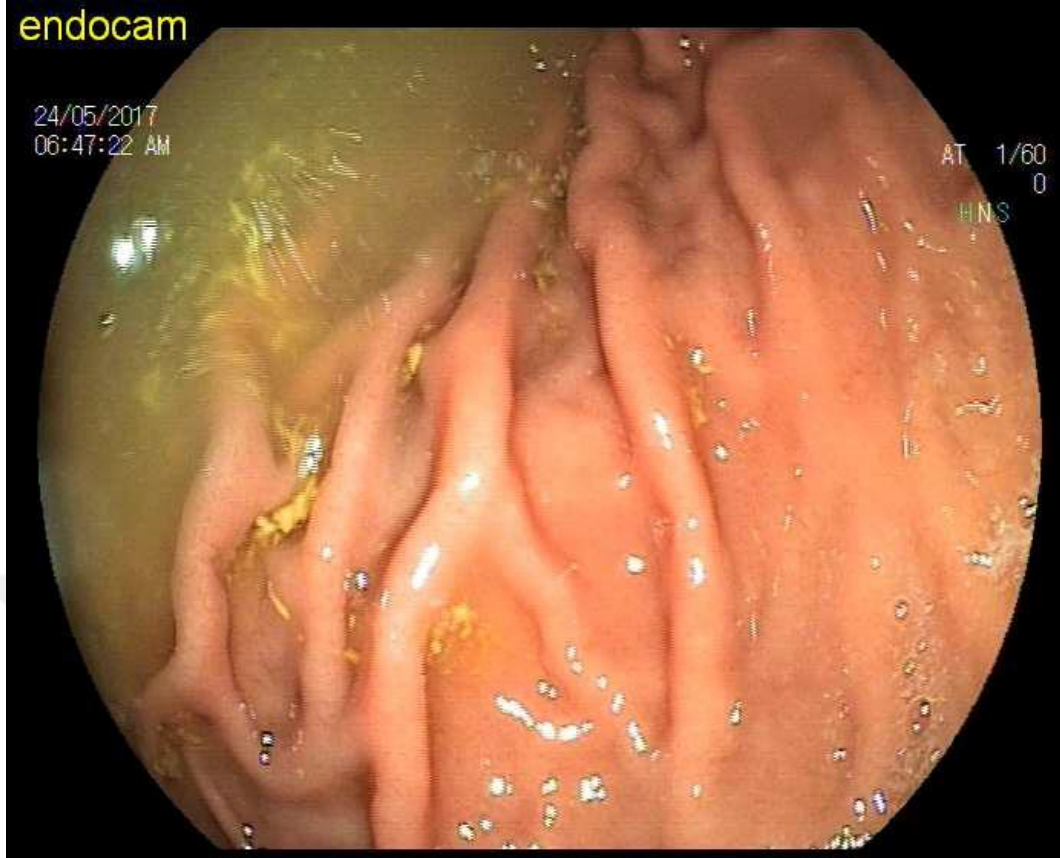
Gastroskopi ve biyopsi: Gastroskopik incelemede; midede hemorajik, kolay zedelenebilir bir mukozada yeşilimsi renkte mide sıvısı, duodenogastrik reflü olduğunu gösterir. Endoskopi sırasında midedeki lezyonlar tanınır ve diğer hastalıklarla ayırıcı tanımlar yapılabilir. Biyopsiler alınarak mukoza hasarı, mukozada bilirubin pigmenti vb. araştırılır (38,40,41).



Şekil 2.2. Endoskopik olarak normal mide görünümü.



Şekil 2.3. Endoskopik olarak DGR'nin görünümü - 1.



Şekil 2.4. Endoskopik olarak DGR'nin görünümü - 2.

Ayırıcı Tanı

1. Gastroözofajiyal reflü
2. Peptik ülser hastalığı
3. Safra taşları

2.9. Tedavi

DGRH tanısı alan vakalarda medikal tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere iki seçenek vardır.

a) Medikal Tedavi

1. Mide mukoza rezistansını artıran ilaçlar

- a) H₂ reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri
- b) Prostaglandinler
- c) Sukralfat

2. Safra asitlerini bağlayıcı ilaçlar

- a) Alüminyum içeren antiasitler
- b) Kolestiramin

3. Mide klirensini artıran ilaçlar

- a) Metoklopramid/Domperidon
- b) Sisaprid

4. Reflü olan materyalin yapısını değiştiren ilaçlar

- a) Antibiyotikler
- b) Ursodeoksikolik Asit (UDKA)

b) Cerrahi Tedavi

Tıbbi tedaviden yanıt alınamayan olgularda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Cerrahi tedavinin amacı pankreas ve safra sekresyonlarının mideden uzağa götürmektir. Cerrahi tedavide Roux-en-Y anastomoz ve Henley'in isoperistaltik jejunal interpozisyonu vb. yöntemler kullanılmaktadır (42).

Ursodeoksikolik Asit (UDKA)

UDKA insanda kenodeoksikolik asitin (KDKA) bakteriyel oksidasyonu sonucu oluşan 7-ketolitik asitten karaciğerde sentezlenen bir safra asididir. Daha hidrofobik olan KDKA'dan bir hidroksil grubunun ekvatoryal yerleşimiyle farklılık gösterir. Bu fark UDKA'nın daha hidrofilik ve polaritesi yüksek bir molekül olmasını sağlayarak miçel oluşturma potansiyelini azaltır ve toksitesini en aza indirir. KDKA, kolik asit ve deoksikolik asit; hidrofobik ve dolayısı ile daha toksik ve endojen safra asitleridir. Normal insanda safra asitlerinin ancak %0,1-5'ini oluşturan UDKA, tedavi sırasında doz ve verilme süresine bağlı olarak %47-55 düzeylerine ulaşır. Oral yolla alındıktan sonra UDKA'nın %30-60'ı barsaktan pasif diffüzyonla yavaşça emilir. Emilimin %80'i ince barsakta, %20'si kolonda olur. Yemeklerle birlikte alındığında ilacın emilimi artar; aktif kömür, alüminyum içeren antasitler, kolestiramin, kollestipolle birlikte alındığında, luminal bağlanmaya bağlı olarak emilimi azalır. İleri derecede kolestazda da UDKA'nın emilimi ve biyoyararlanımı azalır (43). Anne kanında bulunan UDKA'nın plasentayı aşabildiği gösterilmiştir. Emilim sonrası UDKA, portal dolaşıma girer ve hepatositlerin sinüzoidal kenarındaki özelleşmiş safra asidi

taşıyıcısı moleküller vasıtası ile hepatosite alınarak burada konjuge edilir. Taurinle ve esas olarak glisinle konjuge olan UDKA, kanaliküllerin kenarlarındaki taşıyıcı proteinler aracılığıyla kanalikül lümenine salınır (43). UDKA konjugatları, ileumdan aktif transportla ve jejunumdan kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla yeniden emilerek enterohepatik dolaşıma girerler. Glisin ve taurin konjugatlarının kolestatik hastalıklardaki etkinlikleri benzerdir. UDKA, karaciğerde %70'e varan oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğrar ve sonuçta sistemik dolaşımda çok az bulunur. Bunun da %96-99'u serum proteinlerine bağlı haldedir. Oral alım sonrası 1 ile 3 saat arasında safrada pik yapar ve kronik kullanımda safrada ulaştığı konsantrasyon artar. Ayrıca ilaç geceleri alındığında da safranin daha konsantre hale gelmesine paralel olarak etkinliği artar. İnsanda UDKA'nın yarı ömrü 3,5 ile 5,8 gün arasındadır, esas eliminasyon yolu feçestir. Kolonda absorbe olmayan UDKA, mikrobiyal enzimlerle litolik aside dönüştürülerek feçesle atılır. UDKA'yla tedavi edilen hastalarda, UDKA'nın idrar yoluyla atılımında da ilacı kullanmayanlara göre artış olurken, kolestazlı hastalarda bu yol daha da önem kazanmaktadır.

UDKA'nın etki mekanizmaları

Primer Etkileri

- Endojen, doğal, toksik safra tuzlarının enterohepatik dolaşımını bozar (Safra tuzlarının ileal emilimini yarışmalı olarak inhibe eder).

Primer Sonuçlar

- Hepatik ekskretuar fonksiyonlarda düzelme
- Hücresel düzeyde, safra asitlerine bağlı sitoliz ve apoptozisden koruyucu
- Safra asitlerine bağlı membran hasarından koruyucu
- Safra asitlerine bağlı peroksidasyondan koruyucu antioksidan etki
- İmmünomodülatuar etki

Sekonder Sonuçlar

- Kolestazda azalma
- Karaciğer fonksiyonlarında ve morfolojisinde düzelme

UDKA'nın Klinikte Kullanımı

1. Primer biler siroz
2. Primer sklerozan kolanjt
3. Gebeliğin intrahepatik kolestazı
4. Kolelitiazis
5. Nonalkolik steatohepatit
6. Akut viral hepatit
7. Kronik hepatitler
8. Alkolik karaciğer hastalığı
9. Siroz
10. İlaça bağı kolestaz
11. Hepatik grafit versus host hastalığı
12. Kistik fibrozis
13. Progresif familyal intrahepatik kolestazis (Byler hastalığı)
14. Total paranteral nutrisyona bağı kolestazis
15. Kolon kanseri ve diğerkanser çalışmaları

Sukralfat

Sukralfat; polialüminyum hidroksitin sülfatlanmış sukroz oktakis (hidrojen sülfat) ile yaptığı kompleks bir tuzdur. Beyaz, amorf olan toz halindedir. Su, etanol ve kloroformda çözünmez. Seyreltik hidroklorik asit ve sodyum hidroksit çözeltilerinde çözünür (44). Sukralfat ülserleşmiş doku üzerinde mide asidinin, pepsin ve safra tuzlarının difüzyonuna engel olan bir tabaka meydana getirerek etkili olmaktadır, ülser yüzeyindeki proteinden zengin eksüda ile birleşerek pepsine dayanıklı koruyucu özellikte bir kompleks yapar (45). Mide asidinin salgılanmasını inhibe etmediği gibi önemli ölçüde asit nötralizasyonu da yapmaz. Sukralfatın sağlıklı dokuya oranla ülserli dokuya daha fazla affinitesinin olduğu, mide veya duodenum ülseri olan hastalarda mide rezeksiyonu ve endoskopik biyopsi sonucunda saptanmıştır (46). Sukralfat mide ve duodenum ülserleri, özofajit ve gastrit tedavisinde kullanılmaktadır. Ağız yolundan verilen sukralfatın mide barsak kanalından absorpsiyonu çok azdır. Emilen miktarın %3-5 olduğu saptanmıştır. Sukralfat alınmasından sonra plazma alüminyum konsantrasyonu normal şahıslarda değişmez, ancak üremili şahıslarda artar. Sağlıklı altı erkek

denekte 1 gram radyoaktif sukralfat verilmesinden dört gün sonra, idrarda bulunan toplam radyoaktif sukralfat oranının verilenin %0,5-2,2 arasında olduğu saptanmıştır (47). Sukralfatın alınmasını takip eden üç-dört saatte idrarda atılımı maksimum seviyededir. Sukralfat kullanılmasıyla ilgili yan tesirler; kabızlık, ağız kuruluğu, bulantı, midede şişkinlik hissi, baş dönmesi ve deri döküntüleridir. Bunların arasında kabızlık şikâyeti en sık rastlanan yan etkisidir. Peptik ülser tedavisinde kullanılmasının sonucu olarak 2298 hastanın sadece %3,5'inde yan etki oluşturmuştur (47). Sukralfat kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan yan tesirlerin az olmasının, ilacın gastrointestinal kanaldan çok az emilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sukralfatın gösterilmiş akut toksik bir etkisi yoktur.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalına Ocak 2014 ve Haziran 2017 tarihleri arasında reflü semptomları ile başvuran ve üst GIS endoskopisi yapılan 1426 hastanın tıbbi kayıtları tarandı. (Karar tarihi: 01 Kasım 2017, Sayısı; 622) (Ek 1). Arşiv taraması yolu ile poliklinik kayıtlarından duodenogastrik reflü tanısı alan hastaların isimleri, dosya numaraları ve dosyaları değerlendirilmiştir. Hasta tıbbi kayıtlarından hastaların demografik verileri, ilk tanı sırasındaki yakınmaları (epigastrik ağrı, yanma, hazımsızlık, bulantı, safralı kusma, iştahsızlık, kilo kaybı), eşlik eden kronik hastalık varlığı, fizik muayene ve vital bulgu değerleri, endoskop bulguları, MRCP sonuçları, verilen tedavi ile birlikte tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ve histopatolojik değişiklikler değerlendirilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce hastaların bilgilerini içeren bir form oluşturuldu (Tablo 3.1). Bulguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilecek parametreleri şematize edildi (Tablo 3.2). Klinik bulgular göz önünde bulundurularak klinik evreleme yapıldı ve tedaviye klinik yanıt, evrelemeye göre yapıldı (Tablo 3.3). Hastaların yapılan klinik evrelemelerinde tedavi sonrası evrelemede düşüş olması iyileşme olarak değerlendirildi. Tedavide sükralfat 60 mg/kg/gün 3 dozda ağızdan ve UDKA 10 mg/kg/gün 2 dozda ağızdan verildi.

Çalışma retrospektif bir vaka taraması ve irdelemesi olduğu için çalışmaya dahil edilen hastalardan çalışmaya katıldıklarına dair onam alınmadı, ancak endoskopi yapılan hastaların endoskopi işlemi öncesi işlemin riskleri ve komplikasyonlarına yönelik aydınlatılmış onamları alınmıştı.

Endoskopi öncesi tüm hastalarda 6 ile 8 saat süre açlık sağlandı, hastalar 0,1 mg/kg'dan midazolam ve 1 mg/kg'dan ketamin ile sedatize edildi, lüzum halinde ek doz sedasyon uygulandı. Tüm vakalarda endoskopi tecrübeli çocuk gastroenterologlar tarafından yapıldı ve Fujinon EG530WR endoskopi cihazı kullanıldı. Endoskopi sırasında sırasıyla özofagus, Z çizgisi, kardiya, fundus, korpus, antrum, pilor, bulbus ve duodenum incelendi. Antrumdan ve

duodenumdan doku örnekleri alınarak Hollande solüsyonu içerisinde Tıbbi Patoloji Anabilim Dalına gönderildi.

Patolojiye gönderilen örnekler parafin bloklar içinde 5 µm'lik kesitler halinde hematoksilen eozin ve diff-quick boyaları ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi. H. pylori varlığı ve gastrit bulguları ayrıntılı olarak rapor edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası H. pylori varlığını değerlendirmek için tablo yapıldı (Tablo 3.4).

DGRH tanısı endoskopi ile doğrulanan hastalarda duodenumda, pankreasta ve safra yollarında bulgulara neden olabilecek anatomik patolojiler açısından tüm hastalara MRCP yapıldı. Tüm MR incelemeleri tüm vücut 3T ve 1,5T MR sistemiyle yapıldı (Spectra-Avanto, Siemens Healthcare). Koronal ve transvers planda T2 HASTE, koronal planda T2 Space ve bundan oluşturulan MIP görüntülerinden SECTRA Workstation (IDS7, sürüm 18.2) sistemi üzerinden yapılmıştır. MR bulguları şematize edildi (Tablo 3.5).

İstatistiksel analiz: Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde beklenen değer 5'den küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyükse Fisher's Exact Test (Fisher'ın Kesin Testi), küçük ise Pearson Chi-Square (Pearson Ki-Kare) Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için iki eş arası fark, Mc Nemar Testi ile incelenmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler ordinal yani sıralı olduğu için Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İki ordinal değişkenin önceki değerleri ile sonraki değerleri Wilcoxon Eş Testi ile karşılaştırılmıştır. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3.1. Hasta Değerlendirme Formu.

DUODENOGASTRİK REFLÜ HASTALIĞI DEĞERLENDİRME FORMU	
Adı Soyadı	:
Hasta No	:
Doğum Tarihi	:
Dosya No	:
Telefon	:
- Cinsiyet : 1. Erkek 2. Kız	
- Tanı yaşı :	
- Son kontrol tarihi:	
- Güncel Yaş:	
- Tanı tarihi:	
- İzlem süresi (ay):	
- Anne baba akrabalığı: 1. Var 2. Yok	
- Aile Öyküsü:	
- Tanı öncesi yakınmaları:	
• Epigastrik Ağrı/Yanma	
• Bulantı	
• Kusma	
• Hazımsızlık	
• İştahsızlık	
• Kilo Kaybı	
- Semptomların süresi:	
- Kullandığı ilaçlar:	
Fizik Muayene:	
- Vücut ağırlığı :	
- Boy :	
- Tansiyon arteriyel:	

Tablo 3.2. Ursodeoksikolik asit ve sukralfat tedavisine yanıtın değerlendirilmesi.

Semptomlar	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Epigastrik Ağrı/Yanma		
Hazımsızlık		
Bulantı		
Safralı Kusma		
İştahsızlık		
Kilo Kaybı		
Histopatolojik Değişiklikler		
H. pylori		

Tablo 3.3. Klinik skorlama.

Evre	Semptomlar
Evre 0	Semptom yok
Evre 1	Kilo kaybın eşlik etmediği en az bir semptomun mevcut olması
Evre 2	Kilo kaybı olmaksızın en az iki veya daha fazla semptomun olması
Evre 3	Kilo kaybı ile birlikte en az bir veya daha fazla semptomun olması

Tablo 3.4. H. pylori varlığı.

	Var	Yok
H. pylori enfeksiyonu		

Tablo 3.5. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi sonucu.

	Var	Yok
Anatomik patoloji		

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Endoskopi yapılan tarihte solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenterit tablosu olan hastalar
2. Arşiv dosyaların taranması sırasında eksik bilgi içeren hastalar
3. Uzun süreli NSAİD alan hastalar
4. Öncesinde H. pylori eradikasyon tedavisi alanlar

4. BULGULAR

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümümüze Ocak 2014 ve Haziran 2017 tarihleri arasında dirençli reflü semptomları ile başvuran ve Üst GIS endoskopisi yapılan 1426 hastanın dosyaları tarandı. Bu hastalardan 186'sı DGRH tanısı almıştı, bu hastalardan 30'una en az altı ay süresince UDKA ve sukralfat kombine tedavisi verilmişti. Bu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası endoskopileri yapılarak histopatolojik değerlendirme yapılmış ve MRCP ile anatomik patolojiler değerlendirilmişti. Ayrıca iki hastaya da altı aylık UDKA ve sukralfat tedavisi verilmiş, ancak kontrol endoskopileri yapılamamış ve bu hastalardan birinin de MRCP'si yapılamamıştı. 32 hasta çalışmaya dahil edildi ve bilgilerine tamamen ulaşılabilen ancak DGRH tanısı olan 154 hasta çalışmanın dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan 32 hastanın 26'sı (%81,3) kız ve 6'sı (%18,8) erkekti, en düşük tanı yaşı 2 ve en yüksek tanı yaşı 17 idi ($12,6 \pm 3,4$). Hastaların 26'sında (%81,3) anne-baba arasında akrabalık yokken, 6'sında (%18,8) ise akrabalık vardı ($p < 0,001$), istatistiksel olarak anne-baba akrabalık öyküsü ile DGRH arasında anlamlı bir ilişki vardı. Hastaların 31'inde (%96,9) aile öyküsü yokken, sadece 1 (%3,1) hastanın annesinde de DGRH öyküsü vardı ($p < 0,001$) ve istatistiksel olarak DGRH ile aile öyküsü arasında da anlamlı bir ilişki vardı. MRCP yapılan 30 hastadan 3'ünde (%10) anatomik patoloji olup ($p < 0,001$), istatistiksel olarak anlamlıydı. Anatomik patoloji tespit edilen hastalardan birinde kolesistektomi yapılmış, birinde safra çamuru ve intrahepatik safra yollarında dilatasyon vardı ve bir hastada da intrahepatik safra yollarında belirginleşme mevcuttu.

DGRH'nın H. pylori enfeksiyonuna etkisini değerlendirmek üzere aynı dönemde benzer semptomlarla başvuran, yaş ortalaması benzer olan ve üst GIS endoskopisi sonucu DGRH olmayan (DGRH-) 32 hastanın 26'sı (%81,3) kız, 6'sı (18,3) erkekti. DGRH olan (DGRH+) hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,80$). Kontrol grubunda en düşük yaş 2,5 ve en yüksek yaş 17 idi ($12,5 \pm 2,5$).

Tablo 4.1. DGRH tanısı alan hastaların demografik özellikleri.

		Sayı	Oran (%)
Cinsiyet	Kız	26	81,3
	Erkek	6	18,8
Anne baba akrabalığı	Yok	26	81,3
	Var	6	18,8
Aile Öyküsü	Yok	31	96,9
	Var	1	3,1

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma (SD)	Medyan	Minimum	Maksimum
Tanı Yaşı	32	12,66	3,43	13,50	2,00	17,00

Tablo 4.2. Kontrol grubu.

		Sayı	Oran (%)
Cinsiyet	Kız	26	81,3
	Erkek	6	18,8

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma (SD)	Medyan	Minimum	Maksimum
Tanı Yaşı	32	12,06	4,24	12,50	2,50	17,00

Tablo 4.3. MRCP’de anatomik patoloji.

	Gözlenen	Beklenen	Kalan
Var	3	15,0	-12,0
Yok	27	15,0	12,0
Toplam	30		

Tedavi öncesi hastaların 28’inde (%87,5) epigastrik ağrı/yanma, 27’sinde (%84,4) bulantı, 20’sinde (%62,5) kusma, 21’inde (%65,6) hazımsızlık, 14’ünde (%43,8) iştahsızlık ve 5’inde (%15,6) kusma şikâyeti vardı. Bu veriler değerlendirildiğinde DGRH tanısı alan hastalarımızın en sık başvuru şikâyeti %87,5 ile epigastrik ağrı/yanma olup, en az görülen bulgu ise %15,6 ile kilo kaybı olmuştur.

Tedavi sonrası epigastrik ağrı/yanma şikâyeti ile başvuran 28 hastadan 22’sinde (%78,6, $p<0,001$), bulantı şikâyeti olan 27 hastadan 18’inde (%66,7

$p<0,001$), kusma şikâyeti olan 20 hastadan 13'ünde (%65 $p<0,001$), hazımsızlık şikâyeti olan 21 hastadan 16'sında (76,2 $p<0,001$), iştahsızlık şikâyeti olan 14 hastadan 9'unda (%64,5 $p=0,065$) ve kilo kaybı olan 5 hastanın 4'ünde (%80 $p=0,125$) iyileşme sağlanmıştır. Bu veriler değerlendirildiğinde; tedavi sonrası en fazla düzelen bulgu %80 ile kilo kaybı olup, en az düzelen bulgu ise %64,5 ile iştahsızlık olmuştur. Ancak iştahsızlık ve kilo kaybı şikayetleri ile başvuran hastalardaki tedavi sonrası iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.4. Epigastrik ağrı/yanma. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme.

			Tedavi Sonrası		Total
			Var	Yok	
Tedavi Öncesi	Var	Sayı	6	22	28
		% Tedavi Öncesi	21,4%	78,6%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	84,6%	87,5%
	Yok	Sayı	0	4	4
		% Tedavi Öncesi	,0%	100,0%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	,0%	15,4%	12,5%
Toplam		Sayı	6	26	32
		% Tedavi Öncesi	18,8%	81,3%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.5. Bulantı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme.

			Tedavi Sonrası		Total
			Var	Yok	
Tedavi Öncesi	Var	Sayı	9	18	27
		% Tedavi Öncesi	33,3%	66,7%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	78,3%	84,4%
	Yok	Sayı	0	5	5
		% Tedavi Öncesi	,0%	100,0%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	,0%	21,7%	15,6%
Toplam		Sayı	9	23	32
		% Tedavi Öncesi	28,1%	71,9%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.6. Kusma. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme.

			Tedavi Sonrası		Total
			Var	Yok	
Tedavi Öncesi	Var	Sayı	7	13	20
		% Tedavi Öncesi	35,0%	65,0%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	52,0%	62,5%
	Yok	Sayı	0	12	12
		% Tedavi Öncesi	,0%	100,0%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	,0%	48,0%	37,5%
Toplam		Sayı	7	25	32
		% Tedavi Öncesi	21,9%	78,1%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.7. Hazımsızlık. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme.

			Tedavi Sonrası		Total
			Var	Yok	
Tedavi Öncesi	Var	Sayı	5	16	21
		% Tedavi Öncesi	23,8%	76,2%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	59,3%	65,6%
	Yok	Sayı	0	11	11
		% Tedavi Öncesi	,0%	100,0%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	,0%	40,7%	34,4%
Toplam		Sayı	5	27	32
		% Tedavi Öncesi	15,6%	84,4%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.8. İştahsızlık. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme.

			Tedavi Sonrası		Total
			Var	Yok	
Tedavi Öncesi	Var	Sayı	5	9	14
		% Tedavi Öncesi	35,7%	64,3%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	71,4%	36,0%	43,8%
	Yok	Sayı	2	16	18
		% Tedavi Öncesi	11,1%	88,9%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	28,6%	64,0%	56,3%
Toplam		Sayı	7	25	32
		% Tedavi Öncesi	21,9%	78,1%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.9. Kilo kaybı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz değerlendirme.

			Tedavi Sonrası		Total
			Var	Yok	
Tedavi Öncesi	Var	Sayı	1	4	5
		% Tedavi Öncesi	20,0%	80,0%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	12,9%	15,6%
	Yok	Sayı	0	27	27
		% Tedavi Öncesi	,0%	100,0%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	,0%	87,1%	84,4%
Toplam		Sayı	1	31	32
		% Tedavi Öncesi	3,1%	96,9%	100,0%
		% Tedavi Sonrası	100,0%	100,0%	100,0%

Klinik skorum ve tedavi sonrası iyileşme değerlendirildiğinde bir hasta evre 0'dı ve tedavi sonrası da evre 0 (%100) olarak kaldı, evre 1 olan iki hastanın ikisi de evre 0'a (%100) geriledi, evre 2 olan 24 hastadan 20'sinde (%83,3) evrelemede düşüş vardı, evre 3 olan 5 hastanın 4'ünde (%80) iyileşme vardı. 32 hastanın 27'sinde (%84,4) iyileşme varken, 5'inde (%15,6) iyileşme yoktu. Klinik evrelemedeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Tablo 4.10. Klinik skorlama. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirme.

	Toplam Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Tedavi Öncesi	32	2,03	,59	2,00	,00	3,00
Tedavi Sonrası	32	,66	,87	,00	,00	3,00

Histopatolojik olarak hastalar Sydney sınıflamasına göre aktivite skoru normal, hafif, orta, şiddetli olarak 4 gruba ayrıldı. Tedavi öncesi 2 hastada (%6,2) gastrik aktivite skoru normaldi, 20 hastada (%62,5) hafif gastrit, 6 hastada (%18,7) orta şiddette gastrit ve 4 hastada (%12,5) şiddetli gastrit bulguları vardı. Tedavi sonrası 2 hastaya endoskopi yapılamadığından histopatolojik olarak değerlendirilemedi, 11 hastada (%33,3) gastrik aktivite skoru normale dönmüştü, 17 hastada (%53,3) hafif şiddette gastrit bulguları vardı, 2 hastada (%6,6) orta şiddette gastrit bulguları vardı ve hiçbir hastada şiddetli gastrit bulgusu yoktu. Histopatolojik değişikliklerdeki iyileşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$).

Tablo 4.11. Histopatolojik değişiklikler. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirme.

	Toplam Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Tedavi Öncesi	30	1,13	,64	1,00	,00	3,00
Tedavi Sonrası	30	,70	,60	1,00	,00	2,00

DGRH+ olan ve DGRH- olan grupların *H. pylori* enfeksiyonu ile birlikteliği karşılaştırıldığında; DGRH+ olan 32 hastadan 13'ünde (%40,6) ve DGRH- olan grupta 32 hastanın 14'ünde (%43,8) *H. pylori* enfeksiyonu birlikteliği vardı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde $p=0.80$ olup, DGRH+ olanlar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.12. H. pylori DGRH+ ve DGRH- hastalarda çapraz değerlendirme.

		H. pylori (DGRH+)		Toplam
		Var	Yok	
H. Pylori (DGRH-)	Sayı	13	19	32
	% H. pylori (DGRH-)	40,6%	59,4%	100,0%
	% H. pylori (DGRH+)	48,1%	51,4%	50,0%
H. Pylori (DGRH+)	Sayı	14	18	32
	% H. pylori (DGRH-)	43,8%	56,3%	100,0%
	% H. pylori (DGRH+)	51,9%	48,6%	50,0%
Toplam	Sayı	27	37	64
	% H. pylori (DGRH-)	42,2%	57,8%	100,0%
	% H. pylori (DGRH+)	100,0%	100,0%	100,0%

DGRH+ olan hastalarda tedavi öncesi 30 hastanın 12'sinde (%40) H. pylori pozitifken, tedavi sonrası 7'sinde (%23,3) H. pylori pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,63$).

Tablo 4.13. DGRH+ hastalarda H. pylori enfeksiyonunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası çapraz tablo ile değerlendirilmesi.

			H. pylori (Tedavi Sonrası)		Toplam
			Var	Yok	
H. pylori (Tedavi Öncesi)	Var	Sayı	7	5	12
		% H. pylori (Tedavi Öncesi)	58,3%	41,7%	100,0%
		% H. pylori (Tedavi Sonrası)	100,0%	21,7%	40,0%
	Yok	Sayı	0	18	18
		% H. pylori (Tedavi Öncesi)	,0%	100,0%	100,0%
		% H. pylori (Tedavi Sonrası)	,0%	78,3%	60,0%
Toplam		Sayı	7	23	30
		% H. pylori (Tedavi Öncesi)	23,3%	76,7%	100,0%
		% H. pylori (Tedavi Sonrası)	100,0%	100,0%	100,0%

5. TARTIŞMA

DGRH önceleri cerrahi komplikasyon olarak düşünülmüş, ancak gelişen teknoloji ile beraber ve özellikle de fleksible endoskopinin yaygınlaşmasıyla birlikte dirençli reflü semptomları ile başvuran hastalarda spontan olabileceği görülmüştür ve operasyon öyküsü olmayan hastalarda da önemli bir sorun olduğu anlaşılmıştır. Hastalığın patogenezi ile ilgili farklı görüşler olup, ilk olarak reflü olan içerikte yoğun safra ve bilirubin bulunmasından ve bunların mide mukozası üzerine toksik etki göstereceği düşünülerek safra reflüsü denilmiştir. Bu durum üzerine çalışmalar yaygınlaştıkça hastalığın patogenezinde sadece safranin ve bilirubinin olmadığı aynı zamanda reflü olan duodenal içerikte yoğun bikarbonat bulunduğundan dolayı mide mukozası üzerinde alkali hasara neden olduğu düşünülmüştür ve alkalen reflü olarak tanımlanmıştır. PPI tedavisine rağmen dirençli GÖRH semptomları olan 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada çok kanallı intraözefageal impedans tekniği ile özefagusa reflü olan içeriğin bilirubin değeri ve alkalinizasyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 9 hastada bilirubin değerleri normalin üzerinde bulunmuş ve bu 9 hastanın 3'ünde alkali reflü tespit edilmiş, bununla beraber 5 hastada alakali reflü olup bunlarında 3'ünde bilirubin değerleri yüksek bulunmuş. Sonuçta safra reflüsü ve alkalen reflünün iki ayrı durum olduğu ve bunlara yaklaşımının farklı olacağı savunulmuştur (48).

Çalışmamızda DGRH'da risk faktörlerini değerlendirmek üzere cinsiyet, akrabalık, aile öyküsü, MRCP'de anatomik patolojinin varlığı değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki 32 hastadan 26'sı kız (%81,3) olup, çalışmamıza göre kız cinsiyette olmak DGRH için artmış riski göstermektedir. Anne ve baba arasında akrabalık öyküsü hastaların 6'sında (%18,8) olup ($p<0,001$), aile öyküsü 1 hastada (%3,1) vardı ($p<0,001$) ve hem akrabalık öyküsü, hem de aile öyküsü istatistiksel olarak DGRH için risk faktörleri arasındaydı ancak hasta sayımız az olduğundan ve konu ile ilgili yeterince çalışma olmadığından aile öyküsü ve akrabalık DGRH'ı için risk faktörüdür diyebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

MRCP sonuçları değerlendirildiğinde bir hastada safra çamuru ve intrahepatik safra yollarında dilatasyon, bir hastada intrahepatik safra yollarında belirginleşme vardı ve bir hastada da kolesistektomi yapılmıştı. DGRH tanısı alan

ve MRCP yapılan 30 hastanın 3'ünde (%10) anatomik patoloji tespit edildi. MRCP sonucunda pankreatik kanal ile ilgili bir patoloji bulunmadı ancak safra yollarındaki patolojilerin DGRH için risk faktörü olduğu gösterildi. Literatürü taradığımızda bugüne kadar DGRH'ya neden olabilecek anatomik patolojiler açısından yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. DGRH etyolojisi açısından çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalar sınırlı olup, yetişkinlerde kolesistektomi en sık sebep olarak suçlanmıştır. Bununla ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda, ülkemizde 2005 yılında yapılan bir çalışmada kolesistektomi yapılan 153 hasta ve 50 kontrol hastası değerlendirilmiş ve kolesistektominin DGRH'ı arttırdığı gösterilmiş (49). Patofizyolojiye baktığımızda artmış safra volümü proksimal duodenumun temizleme kapasitesini aşar ve DGRH'ya neden olur. Safranin duodenuma sürekli akması nörohumoral aksı etkilediği için antroduodenal motilite bozulur ve bu durum DGRH'nın oluşumuna katkıda bulunur (50). Bu çalışmalarda her ne kadar motilite bozukluğu üzerinde durulsa da bizim çalışmamız gösteriyor ki çocukluk yaş grubunda motilite bozuklukları ile birlikte safra yollarındaki patolojiler de DGRH için risk faktörü olabilir ve etiyolojide anatomik patolojilerin araştırılması gerekmektedir.

DGRH ve H. pylori arasındaki ilişkiye baktığımızda bu iki durum farklı histopatolojik değişikliklere neden olmakla birlikte, H. pylori ve DGRH arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmalar kafa karıştırıcıdır. Duodenal içerikte bilirubin mevcut olup, mideye reflü yolu ile ulaşan bilirubinin H. pylori kolonizasyonunu antagonize ettiğine dair çalışmalar mevcuttur (51,52). Bunun aksine başka bir çalışmada, gastrik cerrahi sonrası 38 hasta değerlendirilmiş ve DGRH ile H. pylori arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösterilmiştir (53). Ayrıca DGRH ve H. pylori arasında bir ilişki olmadığını gösteren birçok çalışma olmakla beraber (54), O'Connor ve Offerhaus ekiplerinin yaptıkları çalışmada DGRH'nın H. pylori enfeksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (55,56). Bu çalışmalar arasındaki farklı sonuçların nedeni; çalışmalarda değerlendirilen vaka sayısının azlığı, gastrik cerrahi öyküsü ya da esasen Graham ve arkadaşlarının çalışmalarında değindiği gibi reflü olan duodenal içeriğin miktarı ve süresi ile ilgili farklılıklardan kaynaklanabilir (57). Bu çalışmaları derleyecek olursak reflü olan içeriğin miktarı, süresi, reflü olan

içerikteki bilirubin dozu ve gastrik asidite H. pylori prevelansı üzerine etkili olabilir. H. pylori enfeksiyonunun karsinojenik olduğu daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir. DGRH'nin prekanseröz lezyonlarla ve H. pylori ile birlikteliğinde malignensi ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Sobala ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gastrik cerrahi sonrası DGRH gelişen hastalarda gastrik atrofi ve intestinal metaplazinin arttığı gösterilmiştir (58). Bu çalışmanın aksine Karttunen ve arkadaşları gastrik atrofinin DGRH'dan ziyade H. pylori enfeksiyonuna bağlamışlardır (59). Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise gastrik pH ve gastrik içerikteki bilirubin konsantrasyonu ölçülmüş ve gastrik pH'nın ve bilirubin konsantrasyonunun yüksek olduğu grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında intestinal metaplazide istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterilmiştir (60). Adam ve arkadaşlarının çocukluk yaş grubunda DGRH+ 59 hasta ve DGRH- ancak benzer bulgu ve şikayetlerle başvuran 50 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada DGRH+ olanlarda, DGRH- olanlara oranla H. pylori enfeksiyonun istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlı derece düşük olduğu gösterilmiştir (1). Bizim çalışmamızda DGRH+ ve DGRH- olan gruplarda H. pylori sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,8$). Bu çalışma DGRH ile H. pylori enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermekte ve Robles Campos Ricardo ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir (53). Ayrıca bizim çalışmamızda anlamlı bir fark çıkmamasının bir diğer nedeni ise Graham ve arkadaşlarının da değindiği gibi bilirubinin H. pylori enfeksiyonunu inhibe etmesi için uygun konsantrasyon ve sürede etki etmesi gerektiği olabilir (57). Çünkü bizim çalışmamızda DGRH olan 32 hastadan sadece 5'inde (%15,6) Evre 3 yani ağır DGRH mevcuttu, diğer hastalarda DGRH şiddeti daha az olduğu için bilirubin konsantrasyonu H. pylori enfeksiyonunu inhibe edecek düzeye ulaşmamış olabilir. Daha fazla sayıda ve daha ayrıntılı yapılacak çalışmalarda DGRH'nın hem H. pylori sıklığı, hem de enfeksiyonun şiddeti üzerine olan etkisi ile ilgili farklı sonuçlara ulaşılabilir.

DGRH tedavisinde günümüze kadar medikal (mide mukoza rezistansını artıran ilaçlar, safra asitlerini bağlayıcı ilaçlar, mide klirensini artıran ilaçlar, reflü olan materyalin yapısını değiştiren ilaçlar) ve cerrahi (Roux-en-Y anastomoz ve Henley'in isoperistaltik jejunal interpozisyonu) birçok yöntem denenmiştir. Ancak

bugüne kadar DGRH için belirlenmiş standart bir tedavi protokolü yoktur. Farklı merkezlerde farklı tedavi protokolleri denenmiştir. Bizim çalışmamızda DGRH tanısı alan hastalara 6 ay boyunca UDKA+Sukralfat kombine tedavi olarak verilmiş ve 6 ayın sonunda hastaların semptomlarının durumu, klinik evreleme derecesi ve histopatolojik değerlendirmeleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmıştır. Sonuçlara baktığımızda epigastrik ağrı/yanma, bulantı, kusma, hazımsızlık şikayetlerindeki düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı. İştahsızlık ve kilo kaybı olan hastaların çoğunda iyileşme olmasına rağmen bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum öncelikle hasta sayısının yetersiz olmasına bağlı olabilir. İkinci neden ise; iştahsızlık ve kilo kaybının DGRH'nın şiddetli formlarında görülmesinden dolayı daha uzun süre tedavi gerekliliği olabilir. Klinik evrelemeyi değerlendirdiğimizde tedavi sonrası 32 hastanın 27'sinde (%84,6) evrelemede düşüş görülmüştür ve evrelemedeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0,001$). DGRH'da klinik evreleme ilk kez bizim merkezimizde yapılmıştır. Hastaları klinik olarak sınıflamak hem hastalığın şiddeti ve prognozu açısından klinisyene fayda sağlayacak, hem de tedavinin dozu ve süresinin ayarlanmasında yararlı olacaktır. Bu sayede hastalığın prognozu ile ilgili hem klinisyen hem de hasta öngüreye sahip olacaktır. Yapılacak olan daha fazla çalışma ile klinik skorlama geliştirilebilir ve klinik evreye göre hastalara sadece diyet, monoterapi veya kombine (UDKA+Sukralfat) tedavi seçenekleri sunulabilir. Bu sayede erken evredeki hastalar gereksiz tedavi almayacak ve daha ağır formdaki hastalarda yeterli sürede tedavi alabilecektir.

Klinik evreleme ile birlikte güncellenmiş Sydney skoruna göre yapılan histopatolojik derecelemede tedavi sonrası meydana gelen iyileşme istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,005$). Bizim çalışmamıza benzer olarak Buch ve arkadaşları DGRH tanısı alan 23 hasta üzerinde plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlar, 6 hafta boyunca 11 hastaya sukralfat ve 12 hastaya plasebo verilmiş ve sukralfatın gastrik inflamasyonda azalma yaptığı göstermiş ancak klinik düzelme ile ilişki kurulamamıştır. Bizim çalışmamızda UDKA+Sukralfat kombine tedavi olarak verilmiş ve histopatolojik düzelme ile beraber klinik düzelmede sağlanmıştır. Bu çalışmada tek başına sukralfat kullanılması klinik düzelme için yeterli olmamıştır (61). Barış Erdur 2015 yılında iki çocuk hastada 12 haftalık

UDKA ve Sukralfat tedavisi kullanmış ve hastalarda klinik olarak tamamen düzelme olduğunu ve takibinde bir yıllık bir süreçte şikayetlerinin tekrarlamadığını göstermiştir (62). Stefaniwsky ve arkadaşları DGRH tespit ettikleri 12 hastaya önce 1 ay plasebo vermişler ve daha sonra 1 ay UDKA tedavisi uygulamışlar ve UDKA sonrası hastaların kliniğinde düzelme olmasına rağmen histopatolojik düzelme görmemişler; bu durumu da tedavinin sadece bir aylık verilmesine bağlamışlar ve daha uzun süre tedavi uygulanması durumunda histopatolojik olarak da düzelme olabileceğini düşünmüşlerdir (10). Bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine histopatolojik düzelme sağlanmıştır. Çalışmamızdaki klinik düzelme ve semptomlar ayrı ayrı ele alındığında iştahsızlık ve kilo kaybı dışındaki semptomlardaki belirgin düzelme bu çalışmayı desteklemektedir. Ayrıca çalışmada da değinildiği gibi tedavi süresinin kısa olması ve tedavide sadece UDKA tercih edilmiş olması histopatolojik düzelme için gerçekten yeterli olmamış olabilir. S. Kazem Nezam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DGRH tespit ettikleri 60 hasta iki gruba ayrılmış, bir gruba plasebo+omeprazole+sukralfat ve diğer gruba da UDKA+omeprazole+sukralfat tedavisi verilmiş. Tedavi toplam 2 hafta verilmiş sonrasında bir hafta tedavisiz dönem geçmiş ve 3. Hafta klinik ve endoskopik olarak hastalar tekrar değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunamamış. Bu çalışmanın sonucunda Sukralfat tedavisine UDKA eklenmesinin anlamlı olmadığı sonucu çıkartılmıştır (63). Bu çalışmada tedavi süresi çok kısa olduğundan, tedavi süresinin yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. Bu kadar kısa sürede histopatolojik ve klinik düzelme meydana gelmemiş olabilir. Bizim çalışmamızda tüm hastalara UDKA+Sukralfat kombine verildiğinden, hastalardaki histopatolojik ve klinik düzelme sadece sukralfat ya da sadece UDKA tedavisine bağlanamaz, bu çalışmanın aksine biz UDKA+Sukralfat tedavisinin sinerjistik etki ile DGRH’da daha etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın güçlü yanlarına bakacak olursak bu çalışmada DGRH’ına sebep olabilecek risk faktörleri açısından cinsiyet, aile öyküsü, anne-baba akrabalığı, etiyolojik açıdan anatomik patolojilerin araştırılması için MRCP ile görüntüleme yapılması, DGRH’nın H. pylori enfeksiyonu üzerine etkisini araştırmak üzere kontrol grubu ile birlikte değerlendirilmesi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası

semptomların ayrı ayrı değerdendirilmesi, semptomların varlığına göre hastaların klinik olarak evrenmesi ve evrelemede iyileşmenin değerdendirilmesi ve klinik ile birlikte histopatolojik değerdendirmenin de yapılması çalışmayı kuvvetlendirmektedir. Bütün bunları değerdendirdiğimizde çalışmamızın literatürdeki en kapsamlı ve kaliteli çalışma olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmanın kısıtlılıklarına bakacak olursak, hasta sayısındaki bu kısıtlılık nedeni ile iştahsızlık, kilo kaybı semptomlarında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine dirençli reflü semptomları ile başvuran ve üst GIS endoskopisi ile DGRH tanısı konulan 32 hasta ve üst GIS endoskopisi DGRH ile uyumlu olmayan 32 kontrol hastası değerlendirildi. Kız cinsiyet, aile öyküsü, anne-baba akrabalığı, geçirilmiş operasyon öyküsü ve anatomik patolojiler DGRH açısından risk faktörleri olarak bulundu. Bu veriler ışığında DGRH tanısı alan hastalarda MRCP ile anatomik patolojinin araştırılması uygundur. DGRH'nın H. pylori enfeksiyonu üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. UDKA+Sukralfat tedavisi DGRH'nda klinik ve histopatolojik düzelme sağlamaktadır.

7. ÖZET

Duodenogastrik Reflü Hastalığı: Risk Faktörleri, Etiyolojide Anatomik Patolojinin Değerlendirilmesi Açısından MRCP'nin Yeri, H. Pylori Birlikteliği ve Kombine Ursodeoksikolik Asit ve Sukralfat Tedavisine Klinik ve Histopatolojik Yanıtın Değerlendirilmesi

Duodenumdaki safranın, pankreatik enzimlerin ve alkali içeriğın mideye geri gelmesi sonucu mide mukozasında hasar oluşturmaları ve bu hasara bağılı olarak epigastrik ağrı, yanma, hazımsızlık, bulantı, kusma ve kilo kaybına neden olmasına Duodenogastrik Reflü Hastalığı (DGRH) denir. Etiyopatogeneizde geçirilmiş mide ve bağırsak ameliyatları, Gastrointestinal (GIS) motilite bozuklukları, safra yolları ve pankreatik kanal anomalileri ve pilor yetmezliği suçlanmaktadır. Bu çalışmaya dirençli reflü semptomları ile başvuran ve endoskopi ile DGRH tanısı alan 32 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak da aynı dönemde benzer semptomlarla başvuran ancak endoskopisi DGRH ile uyumlu olmayan 32 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, anne-baba akrabalığı, aile öyküsü), Manyetik Rezonans Kolanjiyopankretografide (MRCP) anatomik patolojinin varlığı, Ursodeoksikolik Asit (UDKA) ve Sukralfat tedavisine histopatolojik ve klinik yanıtları değerlendirildi. DGRH'nın *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) üzerine etkisini değerlendirmek için *H. pylori* sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemek için klinik skorlama yapıldı. Çalışmaya katılan 32 hastadan 26'sı (%81,3) kız cinsiyetteydi, 6 hastada (%18,8) anne-baba akrabalığı vardı, 1 hastada aile öyküsü vardı. 30 hastaya MRCP yapılmıştı ve 3 (%10) hastada anatomik patoloji vardı. DGRH tespit edilen gruptaki 32 hastadan 13'ünde (%40,6) ve kontrol grubundaki 32 hastadan 14'ünde (%43,) *H. pylori* enfeksiyonu vardı. Hastaların tamamı en az 6 ay süre ile UDKA ve sukralfat tedavisi aldı ve altıncı ayın sonunda kontrol endoskopi yapılarak histopatolojik ve klinik değerlendirme yapıldı. Altı aylık tedaviden sonra hastalardaki histopatolojik ve klinik düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuç olarak kız cinsiyet, aile öyküsü ve anne-baba akrabalığı DGRH için risk faktörü oluşturmaktadır. DGRH tanısı alan hastalarda

etiyojide rol alabilecek safra yollarındaki anatomik patolojilerin değerlendirilmesi açısından MRCP yapılması uygundur. Klinik skrlama yapılması hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi vereceğinden yararlı olacaktır. Altı aylık UDKA ve Sukralfat tedavisi DGRH’da histopatolojik ve klinik düzelme sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Duedenogastrik reflü, Helicobacter pylori, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi, klinik skrlama, ursodeoksikolik asit, sukralfat tedavisi



8. ABSTRACT

Duodenogastric Reflux Disease: Risk Factors, The Role of MRCP in The Evaluation of Anatomic Pathology in Etiology, H. Pylori Association, Evaluation of Clinical and Histopathological Response to Combined Ursodeoxycholic Acid and Sucralfate Therapy

Duodenogastric Reflux Disease (DGRH) is defined as the epigastric pain / burning, dyspepsi, nausea, vomiting and weight loss due to the damage of gastric mucosa by reflux of bile salts, pancreatic enzymes and the alkaline content in the duodenum. Gastrointestinal motility disorders, biliary tract and pancreatic duct anomalies and pylorus insufficiency are implicated in etiopathogenesis. Thirty-two patients who presented with refractory reflux symptoms and diagnosed with endoscopy with duodenogastric reflux were included. The control group included 32 patients with similar symptoms who were not diagnosed duodenogastric reflux with endoscopy. The demographic characteristics of the patients (sex, parental consanguinity, family story), the presence of anatomic pathology in magnetic resonance cholangiopancreatography, histopathological and clinical responses of Ursodeoxycholic acid and Sucralfate were evaluated. To assess the effect of Duodenogastric reflux on *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) frequency of *H. pylori* was compared with the control group. Clinical scoring was performed to determine the severity and prognosis of the disease. Of the 32 patients who participated in the study, 26 (81.3%) were female, 6 had parental consanguinity (18.8%), and 1 patient had family history. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) was performed in 30 patients and there was anatomic pathology in 3 patients (10%). *H. pylori* infection was present in 13 (40.6%) of 32 patients in the duodenogastric reflux group and in 14 (43%) of 32 patients in the control group. All of the patients received UDKA and sucralfate treatment for at least 6 months and at the end of the sixth month, endoscopy was performed and histopathological and clinical evaluation were performed. The histopathological and clinical improvement in the patients after six months of treatment was statistically significant. As a result, female gender, family history,

and parental consanguinity are risk factors for duodenogastric reflux. In patients with duodenogastric reflux, MRCP may be useful in the evaluation of anatomic pathologies in the bile ducts that may be involved in etiology. Clinical scoring will be useful as it will provide information about the severity and prognosis of the disease. Ursodeoxycholic Acid and Sucralfat treatment for six months is providing histopathological and clinical improvement in duodenogastric reflux disease.

Key Words: Duodenogastric reflux, *Helicobacter pylori*, magnetic resonance, cholangiopancreatography, clinical scoring, ursodeoxycholic acid, sucralfat treatment

9. KAYNAKLAR

1. Szarszewski A, Korzon M, Kaminska B, Lass P. Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspect. Arch Dis Child 1999; 81(1): 16–20.
2. Nath MJ, Warshaw AL. Alkaline reflux gastritis and esophagitis. Annu Rev Med 1984; 35: 383-96.
3. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. Plattsburgh, NY: FP Allen, 1833.
4. Madura JA. Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment. The American Journal of Surgery 2003; 186(3): 269–73.
5. Jaworski W. Podrecznik Chorob zoladka. Wydawnictwa Dziel Lekarskich Polskich 1889; 32.
6. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 321(8336): 1273-5.
7. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311–5.
8. Kidd M, Modlin IM. A Century of Helicobacter pylori. Digestion 1998; 59: 1–15.
9. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. J Hepatol 2001; 35: 134-46.
10. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, Shefer S, Salen G. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. Gastroenterology 1985; 89(5): 1000-4.

11. Pazzi P, Scalia S, Stabellini G. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery: therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. *Current Therapeutic Research* 1989; 45: 476-87.
12. Mackie C, Hulks G, Cuschieri A. Enterogastric reflux and gastric clearance of reflux in normal subjects and in patients with and without bile vomiting peptic ulcer surgery. *Ann Surg* 1986; 204(5): 537-42.
13. Meyer JH. Reflections on reflux gastritis. *Gastroenterology* 1979; 77(5): 1143-5.
14. Drapanas T, Bethed M. Reflux gastritis following gastric surgery. *Ann Surg* 1974; 179: 618-27.
15. Malagelada JR, Phillips SF, Shorter RG, Higgins JA, Magrina C, van Heerden JA, Adson MA. Postoperative reflux gastritis: pathophysiology and long-term outcome after Roux-en-Y diversion. *Ann Intern Med* 1985; 103: 178-83.
16. Aydın S, Akın ML, Karakaya M. Alkalen reflü gastrit ve tanı problemleri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1997; 11: 36-9.
17. Warshaw AL. Bile gastritis without prior gastric surgery: contributing role of cholecystectomy. *Am J Surg* 1979; 137: 527-31.
18. Boren CH, Way LW. Alkaline reflux gastritis: a reevaluation. *Am J Surg* 1980; 140(1): 40-6.
19. Markowitz JF. Duodenogastric reflux: the state of the art. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 287-9.
20. Castell DO, Richter JE. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The practice parameters committee of the American Collage of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 96: 1434-42.

21. Stickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973; 18: 426-40.
22. Whitehead R, Truelove SC, Gear MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopie biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972; 25(1): 1-11.
23. Cheli R, Giacosa A. Chronic atrophic gastritis and mucosal atrophy: One and the same. *Gastrointest Endosc* 1983; 29(1): 23-5.
24. Jerzy Glass GB, Pitchumoni CS. Structural and ultrastructural alterations, exfoliative cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes, and clinical associations and sequelae. *Hum Pathol* 1975; 6(2): 219-50.
25. Fenoglio-Preiser CM, Lantz PE, Listrom MB, Davis M, Rilke FO. *Gastrointestinal pathology: An atlas and text*. 2. ed. New York: Lippincott-Raven Press 1999; 185.
26. Wyatt JJ, Dixon MF. Chronic gastritis: a pathogenetic approach. *J Pathol* 1988; 154: 944-51.
27. Owen DA. The stomach. In: Sternberg's (ed). *Diagnostic Surgical Pathology* New York: Lippincott Williams-Wilkins Press 1999; 1311.
28. Stolte M, Heilmars KL. New classification of gastritis. *Leber Magen Darm* 1989; 19: 220-6.
29. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. The Sydney System: epidemiology and natural history of chronic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 244-51.
30. Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodvvin CS. The Sydney System: a new classification of gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 209.

31. Dixon MF, Genta RM, Harley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis The updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996; 20 (10): 1161-81.
32. Parsonnet J. Helicobacter pylori: the size of the problem. Gut 1998; 43: 6-9.
33. Cave DR. How is Helicobacter pylori transmitted? Gastroenterology 1997; 113: 9-14.
34. Smoot DT, Resau JH, Naab T, Desbordes BC, Gilliam T. Adherence of Helicobacter pylori to cultured human gastric epithelial cells. Infect Immun 1993; 61: 350-5.
35. Smoot DT. How does Helicobacter pylori causes mucosal damage? Direct mechanisms. Gastroenterology 1997; 113: 31-5.
36. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G, et al. European Study Group. Diagnosis of Helicobacter infection with a new non-invasive antigen-based assay. Lancet 1999; 354: 30-3.
37. Mc Coll K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradication eradication Helicobacter pylori infection in patients with non ulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998; 339: 1869-74.
38. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling E. Eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. BMJ 1999; 318: 833-7.
39. Ritchie WF. Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal. Gut 1984; 25: 975- 87.
40. Başaran Y, Canoruç F. Safra gastriti olgularında semptomlar, gastrik analiz, endoskopik ve histolojik bulguların değerlendirilmesi. VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi Kitabı. İzmir: Uyucan Basımevi 1985: 224.

41. Vassilakis JS, Xynos E, Zoras OJ. Surgical treatment of the enterogastric reflux syndrome: preoperative and postoperative estimation by 99mTc-HIDA scintigraphy. *Am Surg* 1992; 58: 787-91.
42. Job H, DeLauro JE, Westerbuhr LM, McGlone FB, Phillips RG. Surgical treatment of reflux gastritis and esophagitis. *Arch Surg* 1973; 106: 463-8.
43. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. Part I. *Dig Dis Sci* 1982; 27(8): 737-61.
44. Civello IM, Anastasio G, Ippoliti M, Salvatori M, De Giovanni L. Diagnostic and therapeutic update on primary duodenogastric reflux. *Minerva Chir* 1993; 48: 1253-60.
45. Nagashima R, Yoshida N. *Arzneiw-Forsch/Drug Res* 1979; 29(11): 1668-76.
46. Gakazawa S, Nagashima R, Samloff IM. *Digestive Diseases and Science* 1981; 26: 297-300.
47. Ishimori A. Safety experience with sucralfate in Japan. *J of Clinical Gastroenterology* 1981; 3(2): 169-73.
48. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Bianchi Porro G. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: A comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007; 42: 1031-9.
49. Bayram G, Ödemiş B, Çiçek B, Yüksel O, Parlak E, Zengin N, et al. Effect on alkaline reflux gastritis, histology of the antral mucosa and *Helicobacter pylori* colonization of cholecystectomy. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4(1): 13-7.
50. Perdakis G, Wilson P, Hinder R, Redmond E, Wetscher G, Neary P, et al. Altered antroduodenal motility after cholecystectomy. *Am J Surg* 1994; 168: 609-14.

51. Mathai E, Arora A, Cafferkey M, Keane CT, O'Morain C. The effect of bile acids on the growth and adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Therap* 1991; 5: 653-68.
52. Hanninen ML. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 518-8.
53. Robles-Campos R, Lujan-Mompean JA, Parrilla-Paricio P, Bermejo-Lopez J, Liron-Ruiz R, Torralba-Martinez JA, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and duodenogastric reflux in the pathogenesis of alkaline reflux gastritis after gastric operations. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 594-8.
54. Niemela S, Karttunen T, Heikkila J, Maentausta O, Lehtola J. Relationship of *Campylobacter pylori* and duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1021-4.
55. O'Connor HJ, Wyatt JI, Dixon MF, Axon ATR. *Campylobacter* like organisms and reflux gastritis. *J Clin Pathol* 1986; 39: 531-4.
56. Offerhaus GJ, Rieu PN, Jansen JB, Joosten HJ, Lamers CB. Prospective comparative study of the influence of postoperative bile reflux on gastric mucosal histology and *Campylobacter pylori* infection. *Gut* 1989; 30: 1552-7.
57. Graham DY, Osato MS. *H. pylori* in the pathogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load, bile and *H. pylori*. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 87-91.
58. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46: 235-40.
59. Karttunen T, Niemela S. *Campylobacter pylori* and duodenogastric reflux in peptic ulcer disease and gastritis. *Lancet* 1998; 1; 118.

60. Nakamura M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Yoshihara M, Imagawa M, et al. Duodenogastric reflux is associated with antral metaplastic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 53-9.
61. Buch KL, Weinstein WM, Hill TA, Elashoff JD, Reedy TJ, Ippoliti AF, et al. Sucralfate therapy in patients with symptoms of alkaline reflux gastritis. A randomized, double-blind study. *Am J Med* 1985; 79(suppl 2C): 49–54.
62. Erdur B. On İki Haftalık Ursodeoksikolik Asit ve Sükralfat Kombine Tedavisi ile Semptomları Kaybolan Safra Reflüsü Gastritli İki Adolesan Olgu. *Journal of Contemporary Medicine* 2014; 4(Supp): CR 68-71.
63. Nezam SK, Bakhshipour A. Effect of Ursodeoxycholic in Treatment of Bile Gastritis. *Zahaden Journal of Research in Medical Science*, 11 May 2011.

10. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı.

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2017

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Aygen YILMAZ
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Duodenogastrik Reflü: Helicobacter Pylori ile ilişkisi, MRCP Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Altı Aylık UDKA+Sukralfat Tedavisine Yanıtının Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 622	Tarih: 01.11.2017
	Yukarıdaki bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Araştırmacılara çalışmalarında başarılar dileriz	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Öğr.Gör.Dr.M.Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Prof.Dr.Bilge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Oğuz DÜRSÜN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye