



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

DUODENOGASTRİK REFLÜ TANILI ÇOCUKLARDA ETYOLOJİ, KLİNİK BULGULAR VE PROGNOZLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali TIRTAR

Antalya, 2019



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

DUODENOGASTRİK REFLÜ TANILI ÇOCUKLARDA ETYOLOJİ, KLİNİK BULGULAR VE PROGNOZLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali TIRTAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aygen YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım ve hoşgörülerini için Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fırat KARDELEN'e,

Her konuda bana yardımcı olan, beni akademik anlamda destekleyen ve teşvik eden, tez sürecim boyunca desteğini esirgemeyen, sabrı ve hoşgörüsü ile bana destek olan sayın danışman hocam Prof. Dr. Aygen YILMAZ'a,

Tezin hazırlanması aşamasında değerli fikirleriyle katkı sağlayan hocam Doc. Dr. Elif ÇOMAK'a,

Tezimin veri toplanması aşamasında destek sağlayan Uzm. Dr. Atike ATALAY'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman büyük bir sabır ve hoşgörü ile davranan, bilgilerinden çok şeyler kazandığım tüm değerli hocalarıma; beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, sekreterlere, hemşirelere ve personellere,

Desteğiyle her zaman yanımda olan, hep başaracağıma inanan, bugünlerimin mimarı olan canım aileme,

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.1.1. Duodenogastrik Reflü'nün Tarihi	2
2.1.2. H. pylori'nin Tarihi	2
2.1.3. Ursodeoksikolik Asit'in Tarihi	2
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Patogenez	5
2.4. Gastritlerde Derecelendirme ve Modifiye Sydney Kriterleri	6
2.5. Helicobacter pylori	9
2.5.1. Epidemiyoloji	9
2.5.2. Morfoloji	10
2.5.3. Patogenez	11
2.5.4. Tanı	11
2.5.5. Eradikasyon	14
2.6. Klinik	14
2.7. Fizik Muayene	15
2.8. Tanı	15
2.8.1. Anamnez	15
2.8.2. Radyolojik İnceleme	15
2.8.3. Sintigrafik İnceleme	16
2.8.4. Safra Asidi ve Tripsin Ölçümü	16
2.8.5. Bilitec ve 24 h pH metri	16
2.8.6. Alkali Perfüzyon Testi	16
2.8.7. Endoskopi ve Biyopsi	17
2.9. Tedavi	17
2.9.1. Medikal Tedavi	17
2.9.2. Cerrahi Tedavi	17

2.10. Ursodeoksikolik Asit	18
2.11. Sukralfat	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7. ÖZET	47
8. ABSTRACT	49
9. KAYNAKLAR	51
10. EKLER	58
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	58
Ek 2. Duodenogastrik Reflü Hasta Değerlendirme Formu	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cag A	Sitoksin ilişkili Gen A
CLO	Campylobacter Like Organism
CO₂	Karbondioksit
DGR	Duodenogastrik Reflü
DGRH	Duodenogastrik Reflü Hastalığı
DGRD	Duodenogastric Reflux disease
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
H. Pylori	Helicobacter Pylori
HCL	Hidroklorik asit
MALT	Mukoza ilişkili Lenfoid Doku
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
NaOH	Sodyum Hidroksit
NSAID	Nonsteroidal Antienflamatuar İlaç
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UDKA	Ursodeoksikolik Asit
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
YY	Yüzyıl

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Sydney gastrit klasifikasyonu	8
2.2. Güncelleştirilmiş Sydney Sistemi'ne göre gastritlerde histolojik tanımlama ve derecelendirme	9
3.1. Klinik Skorlama	21
4.1. Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri	23
4.2. Yaşa göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması	24
4.3. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası epigastrik ağrı/yanma şikayetlerinin karşılaştırılması	25
4.4. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hazımsızlık şikayetlerinin karşılaştırılması	26
4.5. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulantı şikayetlerinin karşılaştırılması	26
4.6. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kusma şikayetlerinin karşılaştırılması	27
4.7. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kabızlık şikayetlerinin karşılaştırılması	28
4.8. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası iştahsızlık şikayetlerinin karşılaştırılması	28
4.9. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kilo kaybı şikayetlerinin karşılaştırılması	29
4.10. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik evreleri	30
4.11. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değişiklikleri	31
4.12. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik evrelerinin ve histopatolojik değişikliklerinin karşılaştırılması	31

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.13. H.pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavisi sonrası epigastrik ağrı/yanma şikayetlerinin karşılaştırılması	32
4.14. H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası hazımsızlık şikayetlerinin karşılaştırılması	33
4.15. H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası bulantı şikayetlerinin karşılaştırılması	33
4.16. H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kusma şikayetlerinin karşılaştırılması	34
4.17. H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kabızlık şikayetlerinin karşılaştırılması	35
4.18. H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası iştahsızlık şikayetlerinin karşılaştırılması	35
4.19. H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kilo kaybı şikayetlerinin karşılaştırılması	36
4.20. H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası klinik evreleri	37
4.21. H.pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değişiklikleri	37
4.22. H.pylori pozitif olan ve olmayan hastaların DGR tedavisi öncesi ve sonrası şikayetlerindeki ve evrelerindeki değişimin karşılaştırılması	39
4.23. Hastaların tedavi süresine göre tedavi öncesi ve sonrası şikayetlerindeki ve evrelerindeki değişimin karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ursodeoksikolik asit kimyasal yapısı	3
2.2. Gastrik hasar ve korunma mekanizmaları	6
2.3. Endoskopide normal mide görünümü	18
2.4. Endoskopide duodenogastrik reflü görünümü	18



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Duodenogastrik reflü (DGR), duodenumda ki safra, pankreas ve ince barsak içeriğinin mideye geçişi sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Duodenum içeriği fizyolojik olarak beslenme sonrasında gün içinde, akşam uyku esnasında, sabah açlık anında mideye geri kaçabilir. Mideye geçen içeriğin sonucunda mukoza hasarına bağlı gastrit, ülser, karsinom, hazımsızlık gibi patolojik durumların oluşmasına duodenogastrik reflü hastalığı (DGRH) denir. Midedeki hasara safra asitleri, pankreas enzimleri, ince barsak sekresyonları birlikte sebep olduğu düşünülmektedir (1,2).

DGRH'da etyolojik nedenlerde yetişkinlerde daha çok geçirilen mide operasyonları düşünülürken, çocuklarda mide operasyonları nadir olduğu için gastrointestinal motilite bozuklukları, duodenum, pankreatik kanal ve safra yollarındaki anatomik patolojilerin daha sık sebep olacağı düşünülmektedir (2). DGRH'da etyolojide *Helicobacter Pylori*'nin rolü ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. DGRH tedavisinde mide mukoza rezistansını artıran ilaçlar (proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokerleri, prostaglandinler, sukralfat), safra asiti bağlayıcı ilaçlar, mide klirensini artıran ilaçlar, reflü içeriğinin yapısını değiştiren ilaçlar (ursodeoksikolik asit, antibiyotikler) kullanılmış, fakat tedavide rutin bir yaklaşım bulunmamaktadır. Literatürde DGRH tanılı çocukların özellikleri ile ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır.

Bu araştırmada kliniğimizde DGRH tanısı almış olan ve halen poliklinik izlemi devam eden, 10 yaş ve üzeri çocuk hastalarda retrospektif olarak DGRH ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi, etyolojik nedenlerini incelenmesi, *Helicobacter Pylori* birlikteliğinin araştırılması ve prognozla ilişkili klinik ve histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastaların değerlendirilmesi planlanan demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastane başhekimliğinden yazılı izin alındıktan sonra hastanede elektronik tıbbi kayıt sistemi kullanılarak hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

2.1.1. Duodenogastrik Reflü'nün Tarihi;

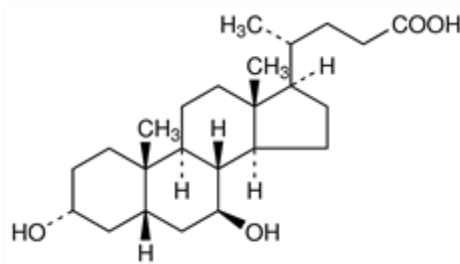
Duodenogastrik reflü ilk olarak William Beaumont tarafından 1833 yılında gastrokutenöz fistül tedavisi esnasında spontan olarak gözlenmiştir (3). Bunun yanı sıra 1800'lü yılların sonuna kadar Billroth'un Viyana'da yaptığı gastrik cerrahi operasyonların başarılı olmasıyla birlikte duodenogastrik reflü klinik öneme sahip olmuştur. Mide cerrahisi artmasıyla birlikte hastalarda safralı kusma gibi klinik belirtiler ortaya çıkmış olup çözüm olarak cerrahi yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Cerrahi olarak Roux-n Y gastrojejunostomi, gastroenterostomi uygulanmış fakat mide boşalmasında gecikme, metabolik bozukluklar beraberinde eşlik etmeye başlamıştır. 20. Yüzyıl son yarısında endoskopinin gelişmesiyle post gastrektomi sonrasında görülen duodenogastrik reflünün cerrahi geçirmemiş kişilerde de görülebileceği gösterilmiştir. Epigastrik ağrı, bulantı, kusma, yanma gibi semptomlarla başvuran hastalarda da DGRH'a rastlandı. Böyle hastalarda birçok medikal tedavi denenmiş olup yanıt alınamayan hastalarda cerrahi tedavilerde uygulanmış (4). Artık DGRH'nın sadece gastro-duodenal cerrahi yapılan hastalarda olmadığı, her yaş grubunda da görülebileceği bilinmektedir.

2.1.2. H. pylori'nin Tarihi;

H. pylori tıp dünyasında bilimsel olarak ilk kez 1981 yılında Marshall ve Warren'ın yaptığı ve 1984 yılında sonuçlanan araştırmasıyla "Lancet" dergisinde yayınlanarak duyurmuştur. Patolog R. Warren ve gastroenteroloji asistanı B. Marshall gastritli olgulardaki bakterilerle ilişkilendirme yaparak başlamışlardır. Dr. Marshall gözlemlediği bakterileri gönüllü olarak kendisini infekte etmiş ve sonrasında gastrit oluştuğunu görmüştür. Dr. Marshall bu sayede bu bakterinin sadece mide de inflamasyonu artırmakla kalmadığını, aynı zamanda mideyi infekte ettiğini göstermiştir. 14 Nisan 1983'de bu bakteriyi kültürde izole etmiş ve 1984 yılında "Lancet" dergisinde yayınlanmıştır (5).

H. pylori tıp tarihinde ki son yüzyılın en önemli buluşlarından olmuştur. Nitekim patolog R. Warren ve B. Marshall'a 2005 tarihinde "Fizyoloji ve Tıp bilimleri alanında Nobel ödülü" kazandırmıştır. Dr. Blaser ve arkadaşları tarafından mide mukozasında yaklaşık 11.000 yıldır kolonize olduğu gösterilmiştir. Tarihte mide patolojisi ile ilgili birçok etken ilişkilendirilmiştir. Örneğin; Hipokrat epigastik yanma ve şişkinliği için çeşitli etkenlerden, İbn-i Sina ise yemekle karın ağrısı arasındaki ilişkiden bahsetmiştir. 1875 yılında G. Bottcher ve arkadaşı M. Letulla kültürde üretemedikleri, midedeki ülser kenarında ve tabanında bakteri kolonizasyonunu göstermiş ve ülserin sebebi olarak bu bakteriyi suçlamışlardır. Doktor Walery Jarowski 1899 yılında mideden aldığı sıvıda çeşitli bakterilerin yanı sıra spiralli çubuk şeklinde yeni bir bakteri gözlemlemiş ve buna "Vibrio regula" adını vermiştir. Ayrıca mide patolojilerinin bu bakteriden olduğunu öne süren ilk araştırmacı olmuştur. Schwartz 1910 yılında asit olmadan ülser olmayacağını öne sürmüş ve asitle ülseri ilişkilendirmiştir. 1981 yılında Rollasan ve arkadaşları tarafından postmortem yapılan mide biyopsisinde spiralli bakteri izlenmiş fakat bulaş olabileceği düşünülmüştür (6,7). 1994 yılında ABD'de bulunan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health) sık tekrarlayan mide ve duodenal ülserlerden H. pylori'nin sorumlu olduğunu ve antibiyotik tedavisinin kullanılması gerektiğini önermiştir (5).

2.1.3. Ursodeoksikolik Asit'in Tarihi;



Şekil 2.1. Ursodeoksikolik asit kimyasal yapısı

Günümüzde karaciğer safra yolları hastalıklarında kullanılmakta olan "Ursodeoksikolik asit" (UDKA) tarihi antik çinlilere kadar uzanmaktadır. Antik Çin'de karaciğer safra yolları hastalıklarında yetişkin ayıların safraları kurutularak bir toz elde edilmiş ve "Yutan" olarak adlandırılmış. 1902 yılında Hammersten,

kutup ayısından safra asidi elde etmiş ve “Ursocholeinic asit” olarak adlandırmış (8). Normal insanda safrada çok düşük miktarda bulunmaktadır. Son yüzyılda ilk kez geleneksel tıp ile kullanılmaya başlanmış ve 1927 yılında Çin Siyah Ayısının safrasından elde edilmiştir. Bu safra asidi bir ayıdan elde edildiği için Latince ayı anlamına gelen “Ursus” kelimesinden esinlenerek “Ursodeoksikolik Asit” ismi verilmiştir. 1936 yılında kimyasal yapısının bulunması ile kimyasal çalışmalarda kullanılmıştır (9). 1985 yılında Stefaniwsky ve arkadaşları DGRH olan hastalarda UDKA tedavisini 1 ay kullanmış ve semptomların gerilediğini görmüşler (10). Pazzi ve arkadaşları DGRH olan hastalarda yapılan araştırmasında hastalara UDKA verince hastalardaki semptomların gerilediğini ve endoskopik olarak düzelme olduğunu görmüş, histolojik ilerleme olmadığını göstermişler (11). Günümüzde birçok çalışma yapılmış olup UDKA’nın karaciğer hastalıklarında etkili olduğu gösterilmiştir. Tam olarak etki mekanizması çözülmemiş olsa da kolestatik karaciğer hastalıklarında kullanımı giderek artmaktadır.

2.2. Etiyoloji

DGRH’nın etiyojisini açıklamaya yönelik birçok teori öne atılmıştır. Etiyolojide özellikle geçirilmiş operasyonlar önemli rol oynamaktadır. DGRH daha çok safra kesesi operasyonları, mide operasyonlarından; gastrektomi, vagotomi ve piloroplasti, vagotomi ve gastrojejunostomi, cerrahi ve endoskopik pilor sfinkter operasyonları veya balon dilatasyonları, papilla vateri düzeyinde sfinterektomilerden sonra gelişmektedir(11–14). Operasyon geçirmemiş hastalarda da primer DGRH gelişebilmektedir. Bunların sebebi olarak duodenum, safra yolları, pankreatik kanal anatomik bozuklukları ve gastrointestinal sistem (GIS) motilite bozuklukları suçlanmaktadır. Duodenogastrik reflü (DGR); mide operasyonundan sonra %20, safra kesesi ameliyatlarından sonra %80-90 görülmektedir (15,16). DGR görülme olasılığı yüksek olmasına rağmen, her DGR olgusunda mide mukozasının hasarından bahsetmek söz konusu olamaz. Ancak bazı olgularda safra ve safra içeriğinin yanı sıra HCL asit pepsin ve benzeri ek faktörlerin etkisi ile mukozada hasar meydana gelebilir. Mide operasyonlarından sonra vagotominde etkisi ile postgastrektomi sendromu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar içinde DGRH dumping sendromu sonrasında ikinci sırada yer

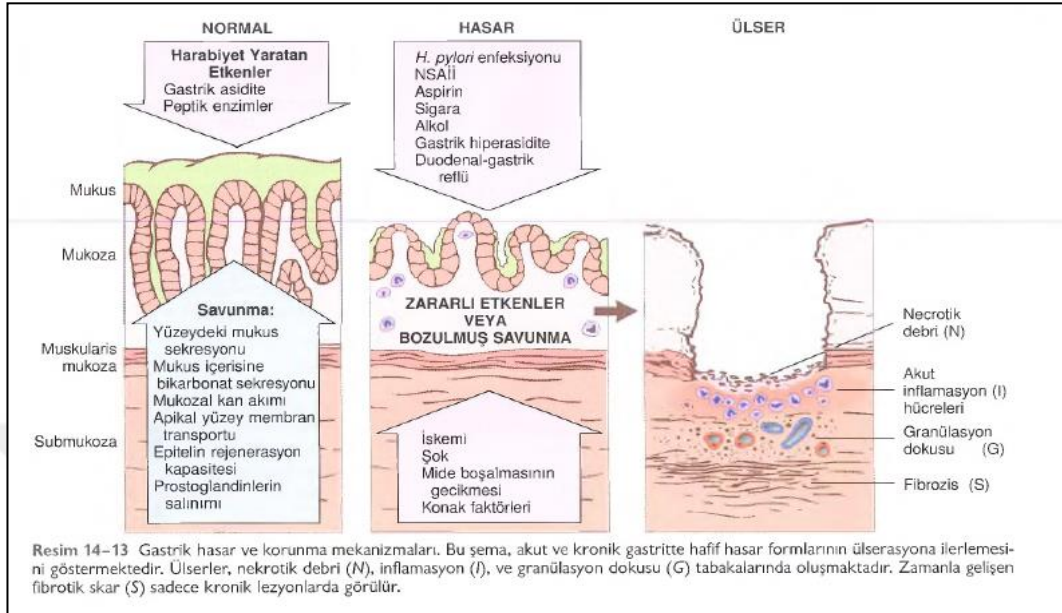
almaktadır (17). Geçirilen safra kesesi operasyonlarında, operasyon sonrasında safra kesesinin depo fonksiyonu ortadan kalkar ve karaciğerde sentezlenen safra doğrudan kontrolsüz ve sürekli olarak duodenuma akar. Bu akışın yemekle ilişkisi olmayıp öncesi ve sonrasında da olabilmektedir. Safralı duodenum içeriği mideye geri kaçış yapabilir. Reflü olarak akan sıvı özellikle açlık dönemlerinde daha çok olmaktadır. Mide mukozasına ulaşan safra asitleri; kolik asit, kenodeoksikolik asit, litokolik asit ve deoksikolik asit mide mukozasında ciddi hasara sebep olur (2,9,18). Çocukluk yaş grubunda cerrahi vakalar sık görülmemektedir. Ön planda primer DGRH görülmekte olup, GİS motilite bozuklukları, gastrik boşalmada gecikme ve antroduodenal bileşkedeki yetersizlik yüzünden olduğu düşünülmektedir (1).

2.3. Patogenez

Mide lümeni ileri derece asidik bir ortamdır. Asidite pH'sı yaklaşık olarak 1'dir ve vücuttaki en asidik ortamlardan biridir. Bu ortam sindirime büyük oranda yardımcı olmaktadır, fakat beraberinde mukozaya zarar verme potansiyeline sahiptir. Buna yönelik mide de mukozayı korumaya yönelik birçok mekanizma mevcuttur. Mide mukozasında yüzeyde foveolar hücreler bulunur. Bu hücrelerden salınan mukus mide yüzeyinde ince bir tabak oluşturur. Bu tabaka hem besinlerin mide mukozasına temas etmesini engeller hem de mide mukozasında koruyucu bir bariyer oluşturur. Bu tabakanın özelliği, yüzey hücreler tarafından salgılanan bikorbanat sayesinde nötral bir pH içermesidir. Vasküler yatak sayesinde mide mukozasına oksijen, bikarbonat ve besin maddeleri taşınırken, lamina propria geri dönen asidi temizlemeye yardımcı olur. Bu mekanizmaların bozulması halinde midede ki inflamasyon artar ve akut ya da kronik gastrit oluşabilir.

DGRH'nı oluşturan en önemli unsur, mide ve safra operasyonları sonrasında mide ve duodenumda ki motilite bozukluğu sonucu duodenum içeriğinin geri kaçışdır. Mide boşalımındaki (klirens) gecikme, mideye duodenumdan gelen içeriğinin boşalmasının gecikmesinde rol oynar. Bu da safra tuzları, bikarbonat, pankreas enzimleri gibi yıkıcı etkisi olan sıvıların midede uzun süre kalmasına ve mide mukozasına zarar vermesine neden olur. Safra tuzları

deterjan özelliği ile duodenumda ki pankreas enzimleri ve midede ki hidroklorik asit ve pepsinle birleşerek mide mukozasında hasara sebep olur(19).



Şekil 2.2. Gastrik hasar ve korunma mekanizmaları (Kaynak: Robins Temel Patoloji 9. Baskı: 565)

DGRH'nın etki mekanizması şu şekildedir;

- Duodenum içerisindeki bikarbonat iyonları midedeki asit ortamı alkaliye dönüştürür ve kimyasal etki ile mide mukozasında hasar meydana getirir.
- Pankreas enzimleri direk olarak mide mukozasına zarar verir.
- Safra asitlerinin lipofilik etkisi mide bariyerini kolay geçmesine ve hücre içinde birikerek hücre yapısı ve fonksiyonlarını bozar.
- Safra asitleri deterjan etkisi ile mide mukoza hücre zarlarını eriterek hasara sebep olur.

2.4. Gastritlerde Derecelendirme ve Modifiye Sydney Kriterleri

Gastrit mide inflamasyonuna bağlı oluşan bir hastalıktır. Farklı histopatolojik ve topografik özelliklere sahip olup birçok araştırmada yer almaktadır. Lezyonların morfolojisi benzerken isimlendirme arasında farklar mevcuttur. Akut gastrit mide mukozasının akut inflamasyonuna bağlı gelişir.

Kimyasal ajanlar, ,alkol, aspirin, NSAİD gibi maddeler suçlanmaktadır. Bu ajanlar mide asit yapımında artma, bikarbonat yapımında azalma, mukozal kan akımında azalma ve mukozal epitelde hasar yaparak akut gastriti oluşturur (5). Akut gastrite bağlı inflamasyon genellikle geçici ve asemptomatiktir ya da hafif düzeyde gastrointestinal rahatsızlık ile birlikte (20). Çocuklardaki karın ağrılarının en önemli nedeni kronik inflamasyona bağlı gastritlerdir (21). Mide ve duodenal mukozada koruyucu ve yıkıcı faktörlerin dengesi mevcuttur. Bu dengenin bozulması sonucu oluşan inflamasyonla gastrit veya ülser oluşur (22–25). Kronik gastrit histolojik olarak benzerdir fakat sebep olan nedenler farklı olabilmektedir (26). Nötrofil lökosit infiltrasyonu ile akut gastrit formları, mukozal değişiklikler ile atrofi ve metaplaziye yol açabilirken, lenfosit ve/veya plazma hücrelerinin baskınlığıyla kronik inflamasyon tarzında da olabilir (27). Histopatolojik değerlendirme morfolojik, topografik ve her ikisi birden olacak şekilde yapılmaktadır (28–31). Bir kısım araştırmada kronik nonspesifik gastrit tip A ve tip B olmak üzere sınıflandırılmıştır (28). Bazı çalışmalarda ise tip C'den (kimyasal ajanlar, ilaç tedavisi veya safra reflüsü ile ilişkili gastrit) söz edilmektedir (32). Bunun yanı sıra süperfisyal gastrit, atrofik gastrit ve gastrik atrofi gibi terimler hala kullanılmaktadır (33). H. pylori keşfi ile kronik gastrit sınıflaması yeni bir boyut kazanmıştır (34). H. pylorinin bir çok araştırmada kronik gastrit ve peptik ülser etyopatogenezinde yeri olduğu gösterilmiştir (35). Gastrointestinal patolojiler erkek cinsiyette daha sık olmasına karşın, H. pyloriye sekonder GİS patolojileri her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir (36). H. pylori mide hücre fonksiyonlarını bozarak bikarbonat sekresyonunu azaltır (37). H.pylori fırsatçı bir organizma değildir. Normal mide mukozasında bulunur (38,39). Sekonder gastrit nedenleri olan, Crohn hastalığı, eozinofilik gastrit H. pylori sıklığını artırmaz (22,40,41). Enfekte bireylerde kronik gastrit gelişmesine rağmen hastaların çoğunda klinik bulgu olmaz ve asemptomatik seyir izlenir. H. pylori gastritinin tanısında hastalığın derecelendirilmesi için Sydney klasifikasyonu kullanılmaktadır (42,43).

Tablo 2.1. Sydney gastrit klasifikasyonu (27).

	GASTRİT TİPLERİ		ETYOLOJİK FAKTÖRLER
Genel formlar	Non-atrofik		H pylori ve diğer faktörler
	Atrofik	Otoimmün	Otoimmünite
		Multifokal atrofik	H. pylori Diyet ve çevresel faktörler
Özel formlar	Kimyasal		Safra, NSAİD, diğer kimyasal ajanlar
	Radyasyon		Radyasyon hasarı
	Lenfositik		İmmün mekanizmalar, gluten, h. pylori ve ilaçlar
	Noninfeksiyöz		İdiopatik, Wegener hastalığı, Crohn, Sarkoidoz
	Eozinofilik		Yiyecek alerjisi
	İnfeksiyöz		Virus, bakteri, mantar, parazit

Gastritlerin Sydney sistemine göre belirtilmesinde ki amaç; morfolojik, topografik, etyolojik bilgilerin birlikte verilmek istenmesidir (44). Sydney sınıflaması gastritin midede ki yerini de gösterir. Aynı zamanda mide mukozasında oluşan farklı histolojik özelliklere göre derecelendirme de yapmaktadır (45).

Tablo 2.2. Güncelleştirilmiş Sydney Sistemi'ne göre gastritlerde histolojik tanımlama ve derecelendirme (45).

Histolojik Özellik	Tanımlama	Derece		
		Hafif	Orta	Şiddetli
Kronik inflamasyon	Lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propriada ki yoğunluğu	+	++	+++
Nötrofil aktivitesi	Lamina propria, veya yüzey epitelinde nötrofil infiltrasyonu	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Gladüler 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 H. pylori benzeri organizmaların yoğunluğu	+	++	+++

2.5. Helicobacter Pylori

Mide mukozasında bakteriler hakkında 20 yy. dan beri çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalar spiral bakteri varlığı ve üreaz aktiviteleri üzerinedir. Yapılan araştırmaların çoğu otopsi üzerinde yapılmış olup, bazıları da kültürde üretilmeye çalışılmıştır. Bu bakterilerin saprofit olduğu düşünülmüş ve ağız florasında yaşabileceği düşünülmüştür. İlk kez Warren ve Marshall bu bakterilerin kültürde üremesini sağlamış. Gram (-) spiralli bakteri olarak bunları göstermişlerdir. Ürettiği besi yerine göre ismi Campylobacter pylori olarak anılmış fakat, daha sonraki çalışmalar farklı bi bakteri olduğunu göstermiş ve Helicobacter pylori olarak isimlendirilmiştir (5).

2.5.1. Epidemiyoloji

H. pylori dünyada sık görülen kronik enfeksiyonlardan biridir (46). Dünyadaki sıklığı %50 civarındadır. Hepsinde peptik ülser hastalığı izlenmemektedir (47). Gelişmiş ülkelerde H. pylori sıklığı %20 lerde iken, gelişmekte olan ülkelere bu oran %80'lere kadar çıkmaktadır. Ülkemizde ise görülme sıklığı %67-72 arasındadır (48). Enfeksiyon daha çok düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık yaşam ve kötü hijyenik durumlarda daha sık

görülmektedir. Yaşın ilerlemesiyle görülme sıklığı artmaktadır (49). Kadın ve erkelerde eşit oranda görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda da sık görülmektedir (50). H. pylorinin bulaş yolu halen tartışılmakta olup ana konağı insandır. Daha çok kişiden kişiye oral-oral veya fekal-oral bulaştığı düşünülmekte olup gelişmekte olan ülkelere çocuk yaşta bulaştığı düşünülmektedir (51,52). H. pylori enfeksiyonunda yalnız çevresel faktörler önemli değildir. Genetik yolların da etkinliği gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda Boren ve ark. Gastrik mukozada Lewis kan grubu taşıyanların H. pylori invazyonunda rol oynadığını göstermiştir (53). HLA DQA1 doku antijeni geni taşıyanların da H.pylorinin konak cevabında rolü olduğu gösterilmiştir (54). Çocukluk yaş grubunda hasta olanların klinik riski daha fazladır. H. pylori ile enfekte olan bireylerin çoğu asemptomatiktir. Klinik bulgu olarak %6 ila %20'sinde peptik ülser, %1'den azında da kanserin eşlik edebileceği bildirilmiştir. Kanser olarak daha çok mukoza ilişkili lenfoid dokunun (MALT) lenfoması ile ilişkilendirilmiştir. Eradikasyon tedavisi alanlarda lenfomanın gerilediği izlenmiştir (54).

2.5.2. Morfoloji

H. pylori genellikle enfekte kişilerin mide biyosisinde görülür. Gram negatif S şeklinde veya kıvrımlı çubuk bir bakteridir. Tipik olarak kutuplarda kamçı flamanlarına sahiptir (55). Mide mukozasını kaplayan mukus içerisinde bulunmaktadır. H. pylori proteaz ve lipaz, gastrik mukusu bozar ve apikal epitel hücre yüzeyindeki fosfolipid bakımından zengin tabakayı bozar ve gastrik asidin geri difüzyonundan hücre hasarına izin verir. Mide mukozasına geçen nötrofiller inflamatuvar süreci başlatırlar. Bunlar intraepitelyal düzeyde birikerek mukoza çukurlarında abse oluşumuna neden olurlar. Lamina propria yüzeyinde bulunan lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri birikerek mukozada ki kıvrımı artırır. Bunlar infiltratif lezyonlara benzerler. Daha çok germinal merkezli lenfoid aglomeratlarıdır. Bunlar mukoza ilişkili lenfoid dokunun (MALT) uyarılmış halidir. İntestinal metaplaziye de sebep olabilir ve adenokarsinom riski ile ilişkilidir. H. pylori'nin patojenik mekanizmalar yoluyla, gastrik mukozal yaralanmalara önemli ölçüde katkıda bulunduğunu ve gastrik epitel hücrelerinin kansere dönüştüğünü gösteren çok sayıda çalışma vardır. Daha çok antrum

bölgesinde bulunur. Asit oranı yüksek midenin korpus kısmı, duodenum da ve intestinal metaplazi bölgelerinde görülmez (56).

2.5.3. Patogenez

H. pylori, kendini zararlı birçok etkene karşı koruyabilen gastrik mukozada mukus içine yerleşen ve epitelyal yüzeyde hareket ederek kendini koruyabilen dirençli bir mikroorganizmadır. Mide mukozasında kolonize olarak gastrik mukozada harabiyete sebep olur. Bu harabiyette çevresel faktörler, *H. pylori*nin fenotipinin yanında başka faktörlerde sorumludur (57,58). *H. pylori* enfeksiyonu ile gastrin enzimi azalır fakat beraberinde artan asit sekresyonu ile antral gastrit oluşur. Daha çok antral bölgede bulunmasına rağmen, duodenumda da ülser riski mevcuttur (59,60). *H. pylori*nin virulansı ile ilgili dört temel özellik vardır:

1. Flagella, bakterilerin mukus içerisindeki hareketini sağlar
2. Üreaz, mikroorganizmanın amonyak üretmesi ile midedeki pH'yı yükseltir. Kendini asidik ortamdan korur.
3. Adhezinler, gastrik mukoza epiteline yapışmayı sağlar.
4. Toksinler, salınan birtakım toksinler; sitoksin gen A (CagA) ile kodlanan toksinin mide mukozasında ülser oluşumuna etkisi.

Virulan faktörleri, gastroduodenal dengeyi bozar. Gastrik mukozanın koruyucu etkisi ile *H. pylori*nin zarar veren etkisi arasında bozulan denge ile mide mukozasının inflamasyonu ile gastrit oluşumu başlar. Gün geçtikçe kronik gastrite, hatta pangastrite dönüşebilir. Asit sekresyonun azalmış olmasıyla gastrik mukozada multifokal atrofik gastrit oluşur. Bu da zaman için de intestinal metaplazi ve adenokarsinom ile sonuçlanabilir. *H. pylori* ile konak immün sistemin arasındaki ilişkiden dolayı olabileceği öne sürülmektedir (56).

2.5.4. Tanı

H. pylori için kullanılan testler %100 duyarlılık ya da özgüllükte değildir (61,62). HP tanısında kullanılan testler endoskopi işlemi uygulanıp uygulanmamasına göre 2 grupta incelenebilir:

1. İnvaziv Testler
2. Non-İnvaziv Testler

İnvaziv Testler:

Hastalarda bu tanı testi kullanılabilmesi için malzemelerin dezenfekte edilmiş olması gerekir. Hastanın işlem öncesi en az 5-7 gün önce antibiyotik ve PPI' ın kesilmiş olması gereklidir (49).

Histoloji:

Bu testlerin en değerli olanıdır. Mideden özellikle antrum bölgesinden biyopsi alınır. Az da olsa korpusta da yerleşim göstereceğinden korpustan da örnek alınabilir. Alınan biyopsi örneği Hematoksilen-eosin, Warthin Starry gümüşleme, akrinin oranj veya modifiye giemsa ile boyanarak histopatolojik incelemesi yapılabilir. Histolojik değerlendirme gastrit derecesi intestinal metaplazi veya MALT lenfoma gibi malign veya premalign lezyon varlığı açısından da uyarıcıdır (63).

Hızlı üreaz testi:

Campylobacter like organism (CLO) testi hızlı üreaz testi için standarttır (64). Testte alınan biyopsi örneği fenol kırmızısı ve üre içeren agar jel içine konur. Üreaz enzimi sayesinde amonyak ve bikarbonat açığa çıkar. Ortamdaki pH yükselir ve Biyopsi materyalindeki renk sarı-kahverengiden pembeye dönüşür. Pozitif sonuçların % 90' ı ilk yarım saatte ortaya çıkar. Kalan kısmı ise 24 saat içinde değerlendirilir. Testin sensitivitesi % 89-98, spesifisitesi % 93- 98 civarındadır (61,62,65).

Kültür:

H. pylori için en özgül testlerden biridir. Alınan örneklerle en kısa sürede ekim yapılmalıdır. +4 °C' de bekletilmelidir. Ne kadar erken ekim yapılırsa üreme

şansı o kadar artar. Kültür altın standart yöntem olarak görülmesine rağmen bakterinin kültürde üretilmesinin zor olması ve pahalı olması nedeniyle daha az pozitif sonuç verir (61). Kültür özgüllüğü % 100, duyarlılığı ise % 77-95 arasındadır (62–64).

İnvaziv Olmayan Testler:

Üre nefes testi:

H. pylorinin üreaz enzimi sayesinde üretilen amonyak ve karbondioksit (CO₂) açığa çıkarmasına dayanır. Duyarlılığı % 90-95, özgüllüğü % 90-95 arasındadır (61,62,66). Bu testte iki tip karbon izotopu olan C13 veya C14 (radyoaktif karbon izotopu) içeren üre solüsyonu kullanılır. Üre, üreaz enzimi sayesinde amonyak ve bikarbonata parçalanır. Oluşan bikarbonat CO₂ olarak atılır. Atılan CO₂ ölçümüne dayanır (67).

Seroloji:

Serolojik olarak en sık ELISA yöntemi kullanılır. Duyarlılığı 88-95 ve özgüllüğü % 86-95' tir (61,62,68). Enfeksiyon sonrasında Ig G ve Ig A düzeyi yükselir. Tedavi sonrasında Ig A düzeyi düşer, Ig G düzeyi negatifleşmez. Bu nedenle serolojik testler, tanıdan ziyade tarama testi olarak tercih edilir. Hastanın bakteri ile karşılaşmış olduğunu gösterir (69).

Gaitada H.pylori antijeni:

Gaitada H. pylori antijeni ELISA yöntemi kullanılarak bakılır. Maliyeti düşük bir testir. Aktif enfeksiyon varlığını gösterir. duyarlılığı 90-94 ve özgüllüğü % 98-99'dur (61,62,70).

2.5.5. Eradikasyon:

Günümüzde *H. pylori* tedavisinde %100 başarı elde edilebilen kür sağlayan bir tedavi seçeneği yoktur. *H. pylori*'nin tedavisi uzun süredir tartışılmaktadır. Laboratuvar koşullarında bakterinin birçok antibiyotiğe karşı hassas olmasına rağmen, hasta bireylerde sonuç farklı olabilmektedir. Bakteri direk mukozaya invaze olmadığı ve mukus içerisinde bulunduğu için kan yoluyla antibiyotiğin etkisi azdır. Mukus içerisinde olması sebebiyle de direk etkiye az görülmektedir. Mide içerisindeki asit ve direnç mekanizmaları yine bu etkinliği azaltmaktadır. Antibiyotik tedavisi seçilirken özellikle monoterapi yerine, çeşitli kombinasyonlar daha çok seçilmektedir (71,72).

2.6. Klinik

DGRH olan hastalarda çoğunlukla ilk dönemler asemptomatik olarak seyreder fakat, histopatolojik olarak gastrit görülebilir. Hastalık gün geçtikçe şiddetini artırır ve hastada reflü semptomları oluşturmaya başlar. Bu semptomlar asidik Gastroözefagiyal Reflü Hastalığında (GÖRH) da görülür. Ayırıcı tanıda öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları yetersiz olabilir. Hastalık ilerlediğinde nonspesifik semptomlar olarak; epigastrik ağrı, bulantı, kusma, yanma, iştahsızlık ve hazımsızlık gibi semptomlarla karakterize olabilir. Bunun yanı sıra anemi ve kilo kaybı da görülebilir (1,13,72). Yemeklerden sonra şikayetlerde artış izlenir ve antiasit ile gerilemez. Epigastrik ağrı veya yanma hissi süreklidir. Özellikle yemeklerde sonra bulantı ve safralı kusmalar görülebilir. Kusma ile hastanın diğer semptomlarında düzelme olmaz. Hasta rahatlama hissetmez. Yemek sonrası artan şikayetlerle hastada iştahsızlık artar, yeme düzeni bozulur. Hastada kilo kaybı ve genel durumunda bozulma başlar. Semptomların subjektif olması ve nonspesifik olmasından dolayı kesin tanı konulamaz. Bu sebeple sintigrafi, endoskopi ve endoskopik biyopsi gibi objektif yöntemlere ihtiyaç duyulur (73,74).

2.7. Fizik Muayene

DGRH, hastalarda fizik muayenede tanı koydurucu bir bulgu vermez. Nonspesifik semptom ve muayene bulguları olduğu için genellikle ilk tanı olarak GÖRH düşünülür. Bazı hastalarda operasyon geçirdiyse fizik muayenede operasyon skarı gözlenebilir. Şiddetli olmayan vakalarda tipik reflü semptomlarının yanında epigastrik bölge hassasiyeti, şiddetli vakalarda ise kilo kaybı izlenebilir. Uygun tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hastalarda, endoskopik işlem yapılarak duodenumda ki içeriğin mideye geri kaçışı görülerek tanı konulabilir.

2.8. Tanı

Duodenogastrik reflü hastalığı tanısında altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Birkaç bulgu ile tanıyı destekleyecek kliniğin bir araya gelmesi ile tanı konulur. Bunun için birden fazla tanı yöntemi geliştirilmiştir.

2.8.1. Anamnez

Her hastalıkta olduğu gibi öykü tanıda önemli bir yer tutar. Hastalarda genellikle GÖRH spesifik semptomları olup tedaviye rağmen şikayetlerde azalma gözlenmez. Böyle olgularda ayırıcı tanıda DGRH akla gelmelidir. Öykü, fizik muayene ile desteklenmelidir.

2.8.2. Radyolojik inceleme

DGRH tanısında çok kullanılmaz. Genellikle hastalar hakkında geçirilmiş operasyon durumunu ve mide klirensini gösterir.

2.8.3. Sintigrafik İnceleme

Duodenogastrik reflü varlığını göstermede ve etiyolojide mide boşalma zamanını göstermede yardımcıdır. İnvaziv bir işlem içermez. Düşük doz radyasyon içerir ve maliyeti yüksek bir tanı yöntemidir.

2.8.4. Safra asidi ve tripsin ölçümü

İnvaziv bir işlemdir. Mide ve özefagustan aspire edilen sıvıda safra asidi ve tripsin ölçümü yapılır. Basit ve maliyeti düşük bir yöntemdir. Fakat, duodenal içeriğin reflüsü olmadığı bir zamanda yapılırsa tanıda yanıltabilir. Deneyimi olan insanlar tarafından yapılmalıdır.

2.8.5. Bilitec ve 24 h pH metri

Midede ki pH'yı 24 saatlik ölçerek özellikle gastroözofageal reflü tanısı koymada yardımcıdır. İnvaziv bir işlemdir. Mideye bırakılan cihazla 24 saatlik kayıt yapılır ve asidik reflü tanısını koymada yardımcıdır. Midedeki pH'nın alkali olması duodenogastrik reflü tanısını koydurmaz. Bilitec ile safradaki bilirubin ölçümü aynı yöntemle yapılır. Bilirubin düzeyinin ölçümü spektrofotometre ile yapılır. Tanıda yardımcıdır. Bilirubin düzeyi ile safra asiti miktarı birbiriyle ilişkilidir.

2.8.6. Alkali Perfüzyon Testi

Alkalen reflü düşünülen hastalara nazogastrik tüp yardımıyla NaOH verilir. Hastada semptomların oluşması beklenir. Aynı şekilde hastalara serum fizyolojik verilerek, NaOH ile kıyaslama yapılır.

2.8.7. Endoskopi ve Biyopsi

Endoskopi işlemi ile midede duodenum içeriği ve yeşil safra içeriği direk görülür. Gastrik mukozada kanama alanları, ülser gibi lezyonların görülmesinde yardımcıdır. Peptik ülser gibi diğer tanılarla Ayırıcı tanı yapılmasında yardımcıdır. Biyopsi alınarak gastrit derecesi, bilirubin pigmenti gibi ek diğer faktörler araştırılır (72,74,75).

Ayrıcı tanı

Ayrıcı tanı olarak duodenogastrik reflüde; gastroözefajiyal reflü, peptik ülser ve kolelitiazis unutulmamalıdır.

2.9. Tedavi

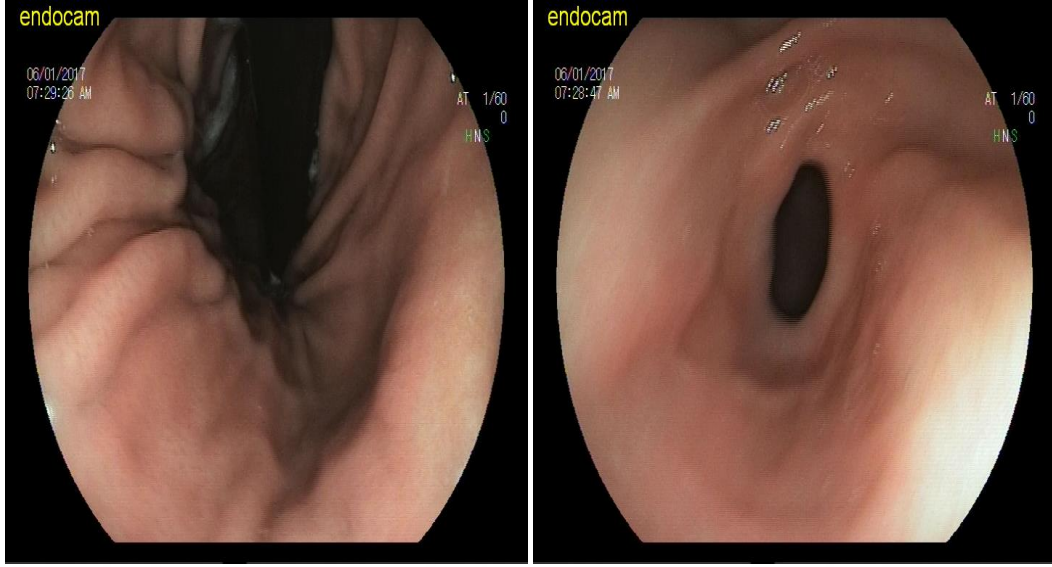
Duodenogastrik reflü olan hastalarda tedavide iki seçenek vardır. Bunlar medikal ve cerrahi tedavidir.

2.9.1. Medikal Tedavi

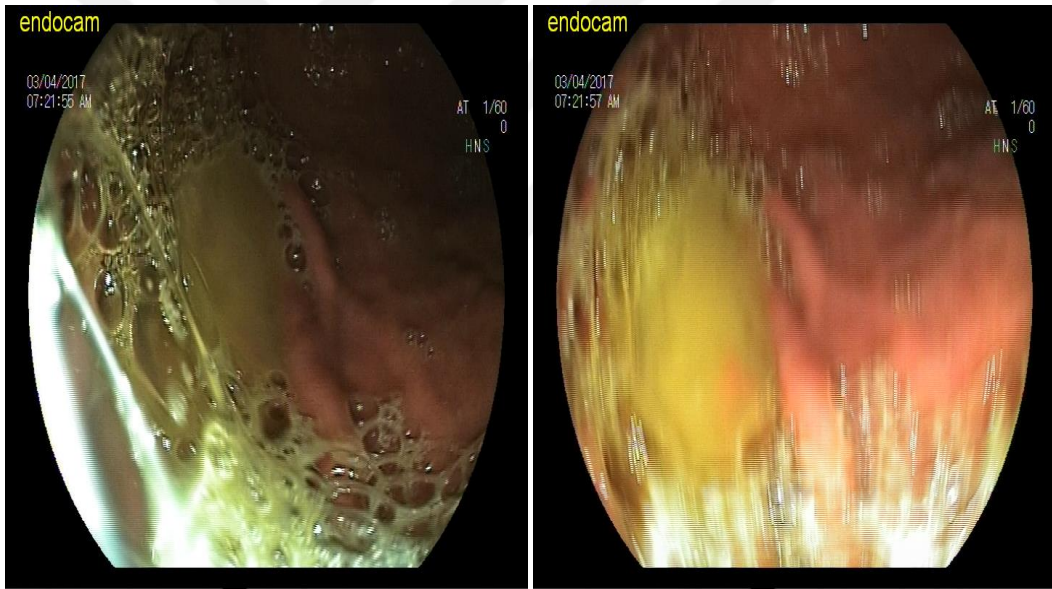
Medikal tedavide birçok seçenek mevcuttur. Kullanılan ilaçlar mide mukoza rezistansını artırarak etki edebilir. Bunların başında proton pompa inhibitörleri, sukralfat gibi ilaçlar gelmektedir. Diğer seçenekler olarak safra asitlerini bağlayarak etki eden ilaçlar; kolestiramin gibi, mide boşalma zamanını artıran ilaçlar, reflü içeriğini değiştiren ilaçlar; ursodeoksikolik asit ve antibiyotikler gibi birçok seçenek bulunmaktadır.

2.9.2. Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye yanıtız olgularda alternatif olarak cerrahi seçenek düşünülmektedir. Cerrahi tedavide hastalarda görülen duodenumdan mideye geçen materyalin azaltılması amaçlanmaktadır. Cerrahi teknik olarak Roux-en-Y anastomoz gibi cerrahi yöntemler tercih edilmektedir (76).



Şekil 2.3. Endoskopide normal mide görünümü



Şekil 2.4. Endoskopide duodenogastrik reflü görünümü

2.10. Ursodeoksikolik Asit (UDKA)

Ursodeoksikolik asit (UDKA), insanlarda endojen olarak bulunan ve safranin %0,1-5'ini oluşturan doğal safra asitidir (77,78). Karaciğerde kenodeoksikolik asitten sentez edilir. UDKA diğer safra asitlerine oranla daha hidrofilik ve toksisitesi azdır. Ekzojen olarak verilen UDKA ile %0,1-5 olan oran %47-55 lere kadar çıkmaktadır. UDKA barsaklarda geri emilime uğrayan bir safra

asitidir. Barsaklardan kolesterolün salınması ve geri emilmesini inhibe eder. UDKA, sistemik dolaşımda çok az bulunur. Karaciğerde %70'i elimine edilir. Uzun süreli alımlarda safrada konsantrasyonu artar. Özellikle geceleri ve yemeklerle alımında etkinliği artar. UDKA litokolik asite dönüşerek fekal yolla atılır. UDKA safra tuzlarının geri emilimini bozar ve toksik etkilerini önler. İmmunmodölatör etkiye sahiptir ve hücrenin kendi kendini yok etmesini önler. Hücre membranını koruyucu etkisi vardır. Safra akımını artırıcı etkisi vardır. Karaciğerde hücre düzeyinde düzelme sağlar (79). Birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Bunların başında primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, hepatit, siroz, gebeliğe bağlı kolestaz ve alkalen reflü gastrit gibi hastalıklar yer almaktadır (77,78).

2.11. Sukralfat

Sukralfat, sükroz sülfatın alimunyum tuzudur. Yapısı ile sistematik olmayan yolla bir protektif bariyer oluşturarak gastroduodenal mukozayı korur. İlk kez peptik ülser tedavisinde kullanılmıştır. Gastrik asit üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Günümüzde gastritlerde, duodenal ülser tedavisinde, özefajitlerde kullanılmaktadır. Sukralfat daha çok fekal yolla atılır. Minimal olarak idrar atılımında vardır. Ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Yan etki olarak kabızlık, dermatit, bulantı, şişkinlik gibi nadir bulgular bildirilmiştir. Bazı ilaçların emilimini azaltırken, ibuprofen gibi ilaçların emilimine etki etmez.

Sukralfatın etki mekanizması;

- Bikarbonat ve mukus salınımı artırması
- Prostoglandin E sekresyonunu artırması
- Mukozadaki epidermal growth faktör konsantrasyonunu artırması
- Mukozal makrofajları sitümüle etmesi
- Proliferatif tabakayı koruması ve epitelyal yenilenmeyi uyarması
- Pepsin ve safra asitlerini absorbe etmesi olarak bilinir (80–82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalına Ocak 2015 ve Mart 2019 tarihleri arasında başvurmuş, reflü tedavisi düzenli kullanmış ve semptomları devam eden, üst GİS endoskopisi yapılan 10 yaş ve üzeri 1135 hastanın elektronik hasta dosyaları tarandı (Karar tarihi:24 Nisan 2019, Sayısı; 378) (Ek 1). MİA-MED elektronik sistemi üzerinden hastaların elektronik arşiv dosyalarına ulaşıldı. Duodenogastrik reflü tanısı alan 10 yaş ve üzeri hastaların etyoloji, klinik bulgular ve prognozla ilişkili faktörlerinin değerlendirmek üzere form oluşturuldu (Ek 2). Hastaların demografik özellikleri, başvurudaki şikayetleri (epigastrik ağrı/yanma, kabızlık, hazımsızlık, bulantı, kusma iştahsızlık, kilo kaybı), kullandığı tedaviler ve süresi, endoskopi sonucu, etyolojiye yönelik sintigrafisi yapılan hastaların mide boşalma zamanları, tedavi sonrasında prognozu değerlendirilmiştir. Hastanın klinik şikayetlerine göre tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirme yapıldı. Klinik bulgularına göre hastalara evrelendirme yapıldı (Tablo 3.1)(83). Evrelendirmedeki düşüşe göre hastaların iyileşmesi değerlendirildi. Tedavi olarak UDKA (10mg/kg/gün) ve sukralfat (60mg/kg/g) tedavisi alanlar değerlendirildi.

Retrospektif bir çalışma olması sebebi ile hastalardan çalışmaya katılmaları için onam alınmadı. Yalnız rutin işlem olarak, endoskopi öncesi bütün hastalardan işlemin riskleri ve komplikasyonlarına yönelik onam alınmıştı. Hastalara Fujinon EG530WR endoskopi cihazı ile uzman çocuk gastroenterologlar tarafından işlem yapıldı. Hastaların endoskopi işlemi öncesinde 6-8 saat aç olması istenmiş olup, midazolam ve ketamin ile uygun dozlarda sedasyon işlemi gerçekleştirilmişti. Hastaların endoskopik olarak mide ve duodenuma kadar incelemesi yapılmış. Alınan mide ve duodenum örnekleri holland solusyonu ile saklanarak patolojiye gönderilmiş. Patolojide hematoksilen eozin ve diff-quick boyları ile boyanıp ışık mikroskopisinde incelenmiş ve h.pylori varlığı ve gastrit bulguları ayrıntılı olarak rapor edilmişti. Hastaların elektronik dosya taramasında H. pylorinin klinik semptom ve birlikteliğini değerlendirilmek üzere eradikasyon tedavisi almayan hastalar seçildi.

DGRH tanısı alan 10 yaş ve üzeri hastaların etyolojiye yönelik yapılmış sintigrafik işlem öncesinde nükleer tıp tarafından hastalardan onam alınmış.

Hastalara Tc99m-DTPA per-oral olarak meyve suyuna karıştırılarak içirtilmiş ve 60 dakika olarak anterior pozisyonda dinamik, 20sn/180 frame olarak görüntü alınarak işlem yapılmış. Mide boşalma zamanı bakılmış olan hastaların arşivden dosya taraması ile verilerine bakılarak mide boşalma zamanının uzun ya da normal olmasına göre duodenogastrik reflüdeki etyolojideki yeri değerlendirildi.

Tablo 3.1. Klinik Skorlama(83)

Evre	Semptomlar
Evre 0	Semptom yok
Evre 1	Kilo kaybının 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

İstatistiksel Analiz: Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve medyan(min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normallik varsayımı Shapiro Wilks testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın parametrik olmayan analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması amacıyla Mc Nemar Testi kullanılmıştır. İki ordinal bağımlı değişkenin tedavi öncesi ve sonrası değerleri Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma dışında bırakılma koşulları;

1. Endoskopi yapıldığı esnada enfeksiyon tablosu olanlar
2. Dosyasına erişilemeyen ve eksik bilgi içeren hastalar
3. Uzun süre NSAİD kullananlar
4. H. pylori eradikasyon tedavisi alanlar

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümümüze Ocak 2015-Mart 2019 tarihleri arasında duodenogastrik reflü tanılı çocuklarda etyoloji, klinik bulgular ve prognozla ilişkili faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla, h. pylori birlikteliğine bakmak amacıyla patolojisi alınan 808 hasta tarandı ve bunlardan 78 kişi H. pylori pozitif saptandı. 10 yaş üzeri endoskopik olarak duodenogastrik reflü tanısı alan hastalara ait 1135 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı ve çalışma kriterlerini sağlayan 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Endoskopi sırasında ÜSYE semptomları olan hastalar ve tam sedatize edilemeyen hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan hastaların bir tanesinin mide boşalma zamanı bakılmamış, iki hastada endoskopi cihazındaki teknik sebeplerden ötürü patolojisi alınamamış, kontrol endoskopisi olan 16 hastaya rastlandı. Hastalara 6 aylık tedavi verilmiş fakat aile uyumsuzluğu nedeni ile 3 ay ve 4 ay tedavi alan hastalarda mevcuttu. Bu hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik özellikleri, tedavi sonrası varsa kontrol endoskopisi yapılan hastaların histopatolojik değerlendirmesi ve DGRH ile ilişkili risk faktörleri değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu bölümde hastaların genel demografik ve klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler, tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılmasına ait bulgular, eradikasyon tedavisi almayan Helicobacter Pylori varlığındaki klinik özelliklerin prognozu, tedavi süresine göre tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik özelliklerindeki değişimin karşılaştırılmasına ait sonuçlar sunulmuştur.

Tablo 4.1’de çalışmaya dahil edilen hastalara ait genel demografik ve klinik özellikler verilmiştir. Buna göre, hastaların yaş ortalaması $14,5 \pm 2,2$ iken en düşük yaş değeri 10 ve en yüksek yaş değeri 18 olarak hesaplanmıştır. Hastalar 15 yaş ve altı ve 15 yaş üstü olarak gruplandırıldığında hastaların %57,6’sının 15 yaş ve altı, %42,4’ünün 15 yaş üstü olduğu görülmüştür. Hastaların %75,8’i kız, %24,2’si erkektir. Hastaların %81,8’inde anne-baba arasında akrabalık yokken, %18,2’sinde ise akrabalık olduğu belirlenmiştir. Aile öyküsü olan hasta sayısı 2 (%6,1) olarak bulunmuştur. Helicobacter Pylori varlığı olan hasta sayısı 9 (%27,3) olarak hesaplanmıştır. Hastaların %30,3’ü 3 ay tedavi alırken, %21,2’si 4 ve

%48,5 ile çoğunluğu 6 ay tedavi almıştır. Mide boşalma zamanı normal alan hasta sayısı 9 (%28,1), uzun olan hasta sayısı 23 (%71,9) olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.1-Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri

	n	%
Yaş, Ort±SS/Medyan(min-maks)	14,5±2,2	15(10-18)
≤15	19	57,6
>15	14	42,4
Cinsiyet		
Kız	25	75,8
Erkek	8	24,2
Akrabalık		
Yok	27	81,8
Var	6	18,2
Aile öyküsü		
Yok	31	93,9
Var	2	6,1
H.pylori varlığı		
Yok	24	72,7
Var	9	27,3
Tedavi süresi (ay)		
3	10	30,3
4	7	21,2
6	16	48,5
Mide boşalma zamanı		
Normal	9	28,1
Uzun	23	71,9

Tablo 4.2’de hastaların yaş gruplarına göre genel demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, yaşı 15’ten büyük olanlarda kız hasta olma yüzdesi daha yüksek bulunurken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,416). Yaşı 15’ten büyük olan hastalarda ailede akrabalık

öyküsü olma yüzdesi %21,4, 15 ve altı olanlarda %15,8 olarak gözlenirken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,999$). Yaş gruplarına göre aile öyküsü ilişkisine bakıldığında gruplarda ailede DGRH olma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,999$). Yaşı 15 ve altı olan hastalarda Helicobacter Pylori görülme yüzdesi %36,8, 15 üstü olanlarda ise %14,3 olarak hesaplanırken yaş ile Helicobacter Pylori varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,241$). Aynı şekilde, yaş ile tedavi süresi ve mide boşalma zamanı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.2-Yaşa göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	≤15 (n:19)	>15 (n:14)	p
Cinsiyet, n(%)			
Kız	13(68,4)	12(85,7)	0,416
Erkek	6(31,6)	2(14,3)	
Akrabalık, n(%)			
Yok	16(84,2)	11(78,6)	0,999
Var	3(15,8)	3(21,4)	
Aile öyküsü, n(%)			
Yok	18(94,7)	13(92,9)	0,999
Var	1(5,3)	1(7,1)	
H.pylori varlığı, n(%)			
Yok	12(63,2)	12(85,7)	0,241
Var	7(36,8)	2(14,3)	
Tedavi süresi (ay), n(%)			
3-4	8(42,1)	9(64,3)	0,208
6	11(57,9)	5(35,7)	
Mide boşalma zamanı, n(%)			
Normal	5(27,8)	4(28,6)	0,999
Uzun	13(72,2)	10(71,4)	

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası epigastrik ağrı/yanma şikayetleri Tablo 4.3'te karşılaştırılmıştır. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 29'unda (%87,9) epigastrik ağrı/yanma şikayetleri gözlenirken tedavi sonrasında hastaların 7'sinde (%24,1) epigastrik ağrı/yanma şikayetleri tespit edilmiş ve 22 (%75,9) hastanın şikayetlerinde iyileşme sağlanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4.3-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası epigastrik ağrı/yanma şikayetlerinin karşılaştırılması

Epigastrik ağrı/yanma			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	4	0	4	<0,001
		% tedavi öncesi	100	0	100	
		% tedavi sonrası	15,4	0	12,1	
	Var	n	22	7	29	
		% tedavi öncesi	75,9	24,1	100	
		% tedavi sonrası	84,6	100	87,9	
Toplam		n	26	7	33	
		% tedavi öncesi	78,8	21,2	100	
		% tedavi sonrası	100	100	100	

Tablo 4.4'te hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hazımsızlık şikayetleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 3'ünde (%9,1) hazımsızlık gözlenirken tedavi sonrasında bu hastaların 2'sinde (%66,7) iyileşme olduğu görülmüştür ($p=0,500$).

Tablo 4.4-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hazımsızlık şikayetlerinin karşılaştırılması

Hazımsızlık			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	30	0	30	0,500
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	93,80	0	90,9	
	Var	n	2	1	3	
		% Tedavi öncesi	66,7	33,3	100	
		% Tedavi sonrası	6,3	100	9,1	
Toplam		n	32	1	33	
		% Tedavi öncesi	97%	3	100	
		% Tedavi sonrası	100%	100	100	

Tablo 4.5-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulantı şikayetlerinin karşılaştırılması

Bulantı			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	22	0	22	0,001
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	66,7	0	66,7	
	Var	n	11	0	11	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	33,3	0	33,3	
Toplam		n	33	0	33	
		% Tedavi öncesi	100,00	0	100	
		% Tedavi sonrası	100,00	0	100	

Tablo 4.5'te hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulantı şikayetlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar sunulmuştur. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 22'sinde (%66,7) bulantı gözlenmezken 11 (%33,3) hastada bulantı

şikayeti olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında bulantı şikayeti olan tüm hastaların (%100) iyileştiği belirlenmiştir ($p=0,001$). Tablo 4.6’da hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kusma şikayetlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar sunulmuştur. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 26’sında (%78,8) kusma gözlenmezken 7 (%21,2) hastada kusma şikayeti olduğu görülmüştür. Tedavi sonrasında kusma şikayeti olan tüm hastaların (%100) şikayetinde düzelme olduğu belirlenmiştir ($p=0,016$).

Tablo 4.6-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kusma şikayetlerinin karşılaştırılması

Kusma			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	26	0	26	0,016
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	78,8	0	78,8	
	Var	n	7	0	7	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	21,2	0	21,2	
Toplam		n	33	0	33	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.7’de hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kabızlık şikayetleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 3’ünde (%9,1) kabızlık şikayeti olduğu görülürken tedavi sonrasında bu hastaların tümünde (%100) iyileşme sağlanmıştır ($p=0,250$). Tablo 4.8’de hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası iştahsızlık şikayetlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar sunulmuştur. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 31’inde (%93,9) iştahsızlık gözlenmezken sadece 2 (%6,1) hastada iştahsızlık şikayeti olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında iştahsızlık şikayeti olan tüm hastaların (%100) şikayetinde iyileşme olduğu belirlenmiştir ($p=0,500$).

Tablo 4.7-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kabızlık şikayetlerinin karşılaştırılması

Kabızlık			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	30	0	30	0,250
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	90,9	0	90,9	
	Var	n	3	0	3	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	9,10	0	9,1	
Toplam		n	33	0	33	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.8-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası iştahsızlık şikayetlerinin karşılaştırılması

İştahsızlık			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	31	0	31	0,500
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	93,9	0	93,9	
	Var	n	2	0	2	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	6,1	0	6,1	
Toplam		n	33	0	33	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.9’da hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kilo kaybı şikayetleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 3’ünde (%9,1) kilo kaybı şikayeti olduğu görülürken tedavi sonrasında bu hastaların tümünde (%100) iyileşme sağlanmıştır (p=0,250).

Tablo 4.9-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kilo kaybı şikayetlerinin karşılaştırılması

Kilo kaybı			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	30	0	30	0,250
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	90,9	0	90,9	
	Var	n	3	0	3	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	9,10	0	9,1	
Toplam		n	33	0	33	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.10’da hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik evrelerine ait frekans ve yüzde değerleri gösterilmiştir. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 16’sının (%48,5) evre 1, 14’ünün (%42,4) evre 2 ve 3’ünün (%9,1) evre 3 olduğu gözlenmiştir. Tedavi sonrasında evre 1 olan 14 (%87,5) hastanın evre 0, evre 2 olan 10 hastanın (%71,4) evre 0 ve 4 (%28,6) hastanın evre 1, evre 3 olan 1 (%33,3) hastanın evre 0 ve 2 (%66,7) hastanın ise evre 1’e gerilediği görülmüştür.

Tablo 4.10-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik evreleri

Evre			Tedavi sonrası		Toplam
			0	1	
Tedavi öncesi	1	n	14	2	16
		% Tedavi öncesi	87,5	12,5	100
		% Tedavi sonrası	56	25	48,5
	2	n	10	4	14
		% Tedavi öncesi	71,4	28,6	100
		% Tedavi sonrası	40	50	42,4
	3	n	1	2	3
		% Tedavi öncesi	33,3	66,7	100
		% Tedavi sonrası	4	25	9,1
Toplam		n	25	8	33
		% Tedavi öncesi	75,8	24,2	100
		% Tedavi sonrası	100	100	100

Tablo 4.11’de hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik olarak sınıflandırılmasına ait frekans ve yüzde değerleri sunulmuştur. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 1’inin (%6,2) normal, 11’inin (%68,8) hafif ve 4’ünün (%25) aktivite skorunun orta düzey olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında aktivite skoru hafif olan 3 (%27,3) hastanın skorunun normale, orta olan 3 (%75) hastanın aktivite skorunun hafif düzeye gerilediği gözlenmiştir.

Tablo 4.11-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değışikler

Histopatolojik değışikler			Tedavi sonrası			Toplam
			Normal	Hafif	Orta	
Tedavi öncesi	Normal	n	1	0	0	1
		% Tedavi öncesi	100	0	0	100
		% Tedavi sonrası	25	0	0	6,2
	Hafif	n	3	8	0	11
		% Tedavi öncesi	27,3	72,7	0	100
		% Tedavi sonrası	100	66,7	0	68,8
	Orta	n	0	3	1	4
		% Tedavi öncesi	0	75	25	100
		% Tedavi sonrası	0	27,3	100	25
Toplam		n	4	11	1	16
		% Tedavi öncesi	25	68,8	6,30	100
		% Tedavi sonrası	100	100	100	100

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik evrelerinin ve histopatolojik skorlarındaki değışiklerinin karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları Tablo 4.12’de verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, hastaların tedavi sonrası klinik evrelerinde ve histopatolojik aktivite skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür ($p<0,05$)

Tablo 4.12-Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik evrelerinin ve histopatolojik değışiklerinin karşılaştırılması

	Ort±SS	Medyan(min-maks)	p
Klinik evre			
Tedavi öncesi	1,61±0,66	2(1-3)	<0,001
Tedavi sonrası	0,24±0,44	0(0-1)	
Histopatolojik değışikler			
Tedavi öncesi	1,06±0,51	1(0-2)	0,014
Tedavi sonrası	0,81±0,5	1(0-2)	

H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası epigastrik ağrı/yanma şikayetleri Tablo 4.13'te karşılaştırılmıştır. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 8'inde (%88,9) epigastrik ağrı/yanma şikayetleri gözlenirken tedavi sonrasında hastaların 1'inde (%12,5) epigastrik ağrı/yanma şikayetleri tespit edilmiş ve 7 (%87,5) hastanın şikayetlerinde iyileşme sağlanmıştır (p=0,016).

Tablo 4.13-H.pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavisi sonrası epigastrik ağrı/yanma şikayetlerinin karşılaştırılması

Epigastrik ağrı/yanma			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	1	0	1	0,016
		% tedavi öncesi	100	0	100	
		% tedavi sonrası	12,5	0	11,1	
	Var	n	7	1	8	
		% tedavi öncesi	87,5	12,5	100	
		% tedavi sonrası	87,5	100	88,9	
Toplam		n	8	1	9	
		% tedavi öncesi	88,9	11,1	100	
		% tedavi sonrası	100	100	100	

Tablo 4.14'te H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası hazımsızlık şikayetleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 1'inde (%11,1) hazımsızlık gözlenirken tedavi sonrasında bu hastada iyileşme olduğu görülmüştür (p=0,999).

Tablo 4.14- H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası hazımsızlık şikayetlerinin karşılaştırılması

Hazımsızlık			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	8	0	8	0,999
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	88,9	0	88,9	
	Var	n	1	0	1	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	11,1	0	11,1	
Toplam		n	9	0	9	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.15- H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası bulantı şikayetlerinin karşılaştırılması

Bulantı			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	6	0	6	0,250
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	66,7	0	66,7	
	Var	n	3	0	3	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	33,3	0	33,3	
Toplam		n	9	0	9	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.15'te H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası bulantı şikayetlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar sunulmuştur. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 6'sında (%66,7) bulantı gözlenmezken 3 (%33,3) hastada bulantı şikayeti olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında

bulantı şikayeti olan tüm hastaların (%100) iyileştiği belirlenmiştir (p=0,250). Tablo 4.16'da H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kusma şikayetlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar sunulmuştur. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 6'sında (%66,7) kusma gözlenmezken 3 (%33,3) hastada kusma şikayeti olduğu görülmüştür. Tedavi sonrasında kusma şikayeti olan tüm hastaların (%100) şikayetinde düzelme olduğu belirlenmiştir (p=0,250).

Tablo 4.16- H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kusma şikayetlerinin karşılaştırılması

Kusma			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	6	0	6	0,250
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	66,7	0	66,7	
	Var	n	3	0	3	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	33,3	0	33,3	
Toplam		n	9	0	9	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.17'de H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kabızlık şikayetleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 1'inde (%11,1) kabızlık şikayeti olduğu görülürken tedavi sonrasında bu hastada düzelme olduğu tespit edilmiştir (p=0,999).

Tablo 4.17- H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kabızlık şikayetlerinin karşılaştırılması

Kabızlık			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	8	0	8	0,999
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	88,9	0	88,9	
	Var	n	1	0	1	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	11,1	0	11,1	
Toplam		n	9	0	9	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.18’de H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası iştahsızlık şikayetlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar sunulmuştur. Buna göre, tedavi öncesinde H. pylori pozitif olan 9 hastanın tamamında iştahsızlık şikayeti olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.18- H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası iştahsızlık şikayetlerinin karşılaştırılması

İştahsızlık			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	9	0	9	-
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	
	Var	n	0	0	0	
		% Tedavi öncesi	0	0	0	
		% Tedavi sonrası	0	0	0	
Toplam		n	9	0	9	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.19’da H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kilo kaybı şikayetleri karşılaştırılmıştır. Buna göre tedavi öncesinde H. pylori pozitif olan 9 hastanın tamamında kilo kaybı şikayeti olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 4.19- H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası kilo kaybı şikayetlerinin karşılaştırılması

Kilo kaybı			Tedavi sonrası		Toplam	p
			Yok	Var		
Tedavi öncesi	Yok	n	9	0	9	-
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	
	Var	n	0	0	0	
		% Tedavi öncesi	0	0	0	
		% Tedavi sonrası	0	0	0	
Toplam		n	9	0	9	
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	100	0	100	

Tablo 4.20’de H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası klinik evrelerine ait frekans ve yüzde değerleri gösterilmiştir. Buna göre, tedavi öncesinde H. pylori pozitif olan 9 hastadan 4’ünün (%44,4) evre 1 ve 5’inin (%55,6) evre 2 olduğu gözlenmiştir. Tedavi sonrasında evre 1 olan 4 (%100) hastanın evre 0 ve evre 2 olan 4 (%80) hastanın evre 0 ve 1 (%20) hastanın evre 1’e gerilediği görülmüştür.

Tablo 4.20- H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası klinik evreleri

Evre			Tedavi sonrası		Toplam
			0	1	
Tedavi öncesi	1	n	4	0	4
		% Tedavi öncesi	100	0	100
		% Tedavi sonrası	50	0	44,4
	2	n	4	1	5
		% Tedavi öncesi	80	20	100
		% Tedavi sonrası	50	100	55,6
Toplam		n	8	1	9
		% Tedavi öncesi	88,9	11,10	100
		% Tedavi sonrası	100	100	100

Tablo 4.21- H.pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değişiklikleri

Histopatolojik değişikliklerinin			Tedavi sonrası			Toplam
			Normal	Hafif	Orta	
	Hafif	n	1	4	0	5
		% Tedavi öncesi	20	80	0	100
		% Tedavi sonrası	100	80	0	71,4
	Orta	n	0	1	1	2
		% Tedavi öncesi	0	50	50	100
		% Tedavi sonrası	0	20	100	28,6
Toplam		n	1	5	1	7
		% Tedavi öncesi	14,3	71,4	14,3	100
		% Tedavi sonrası	100	100	100	100

Tablo 4.21’de H. pylori pozitif olan hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik olarak sınıflandırılmasına ait frekans ve yüzde değerleri sunulmuştur. Buna göre, tedavi öncesinde hastaların 5’inin (%71,4) hafif ve 2’sinin (%28,6) aktivite skorunun orta düzey olduğu tespit edilmiştir. Tedavi

sonrasında aktivite skoru hafif olan 1 (%20) hastanın skorunun normale, orta olan 1 (%50) hastanın aktivite skorunun hafif düzeye gerilediği gözlenmiştir. Tablo 4.22'de H. pylori varlığına göre hastaların DGR tedavisi öncesi ve tedavi sonrası şikayetlerindeki ve klinik ve histopatolojik evrelerindeki değişim karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, epigastrik ağrı/yanma şikayeti düzelen hasta sayısı H. pylori pozitif olan grupta 7(%77,8) iken, olmayan grupta 15(%62,5) olarak bulunmuştur. H. pylori varlığı ile epigastrik ağrı/yanma şikayetindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,681$). H. pylori pozitif olan grupta hazımsızlık şikayeti düzelen hasta sayısı 1 (%11,1), olmayan grupta 1 (%4,2) olarak belirlenirken istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,477$). H.pylori pozitif olan grupta bulantı şikayeti düzelen hasta yüzdesi %33,3, olmayan grupta %33,3 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,999$). H. pylori pozitif olan grupta kusma şikayeti düzelen hasta sayısı 3 (%33,3), olmayan grupta 4 (%16,7) olarak belirlenirken bu fark istatistiksel olarak bulunmamıştır ($p=0,358$). Kabızlık şikayeti düzelen hasta sayısı H. pylori pozitif olan grupta 1 (%11,1) iken, olmayan grupta 2 (%8,3) olarak bulunmuştur. H. pylori varlığı ile kabızlık şikayetindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,999$). H.pylori pozitif olan grupta iştahsızlık şikayeti düzelen hasta bulunmazken, olmayan grupta %8,3 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,999$). H. pylori pozitif olan grupta kilo kaybı şikayeti düzelen hasta bulunmazken, olmayan grupta 3 (%12,5) hasta olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,545$). H.pylori pozitif olan ve olmayan hastaların klinik evrelerindeki değişim karşılaştırıldığında her iki grubun klinik evrelerindeki medyan değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,677$). Hastalar histopatolojik sınıflarındaki değişime göre sınıflandırıldığında H.pylori pozitif olan grupta 2 (%28,6) düzelme olduğu görülürken, olmayan grupta 4 (%44,4) hastada düzelme olduğu görülmüştür. H.pylori varlığı ile histopatolojik sınıflamadaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,633$).

Tablo 4.22- H.pylori pozitif olan ve olmayan hastaların DGR tedavisi öncesi ve sonrası şikayetlerindeki ve evrelerindeki değişimin karşılaştırılması

	Yok (n:24)	Var (n:9)	p
Epigastrik ağrı/yanma, n(%)			
Değişiklik yok	9(37,5)	2(22,2)	0,681
Düzelme	15(62,5)	7(77,8)	
Hazımsızlık, n(%)			
Değişiklik yok	23(95,8)	8(88,9)	0,477
Düzelme	1(4,2)	1(11,1)	
Bulantı, n(%)			
Değişiklik yok	16(66,7)	6(66,7)	0,999
Düzelme	8(33,3)	3(33,3)	
Kusma, n(%)			
Değişiklik yok	20(83,3)	6(66,7)	0,358
Düzelme	4(16,7)	3(33,3)	
Kabızlık, n(%)			
Değişiklik yok	22(91,7)	8(88,9)	0,999
Düzelme	2(8,3)	1(11,1)	
İştahsızlık, n(%)			
Değişiklik yok	22(91,7)	9(100)	0,999
Düzelme	2(8,3)	0(0)	
Kilo kaybı, n(%)			
Değişiklik yok	21(87,5)	9(100)	0,545
Düzelme	3(12,5)	0(0)	
Klinik evre, medyan(min-maks)	1(0-3)	1(1-2)	0,677
Histopatolojik değişiklik, n(%)			
Değişiklik yok	5(55,6)	5(71,4)	0,633
Düzelme	4(44,4)	2(28,6)	

Tablo 4.23'te aldıkları tedavi süresine göre hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası şikayetlerindeki ve klinik ve histopatolojik evrelerindeki değişim

karşılaştırılmıştır. Buna göre, epigastrik ağrı/yanma şikayeti düzelen hasta sayısı tedavi süresi 3-4 ay olan grupta 10 (%58,8) iken, 6 ay olan grupta 12 (%75) olarak bulunmuştur. Tedavi süresi ile epigastrik ağrı/yanma şikayetindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,325$). Tedavi süresi 3-4 ay olan grupta hazımsızlık şikayeti düzelen hasta sayısı 1 (%5,9), 6 ay olan grupta 1 (%6,3) olarak belirlenirken istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,999$). Tedavi süresi 3-4 ay olan grupta bulantı şikayeti düzelen hasta yüzdesi %29,4, 6 ay olan grupta %37,5 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,622$). Tedavi süresi 3-4 ay olan grupta kusma şikayeti düzelen hasta sayısı 3 (%17,6), 6 ay olan grupta 4 (%25) olarak belirlenirken bu fark istatistiksel olarak bulunmamıştır ($p=0,688$). Kabızlık şikayeti düzelen hasta sayısı tedavi süresi 3-4 ay olan grupta 3 (%17,6) iken, 6 ay olan grupta kabızlık şikayeti olan hasta olmadığı belirlenmiştir. Tedavi süresi ile kabızlık şikayetindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,227$). Tedavi süresi 6 ay olan grupta iştahsızlık şikayeti düzelen hasta bulunmazken, 3-4 ay olan grupta %11,8 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,485$). Tedavi süresi 6 ay olan grupta kilo kaybı şikayeti düzelen hasta bulunmazken, 3-4 ay olan grupta 3 (%17,6) hasta olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,227$). Tedavi süresine göre hastaların klinik evrelerindeki değişim karşılaştırıldığında her iki grubun klinik evrelerindeki medyan değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,491$). Hastalar histopatolojik sınıflarındaki değişime göre sınıflandırıldığında tedavi süresi 3-4 ay olan grupta 1 (%12,5) hastada düzelme olduğu görülürken, 6 ay olan grupta 5 (%62,5) hastada düzelme olduğu görülmüştür. Tedavi süresi ile histopatolojik sınıflamadaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,119$).

Tablo 4.23-Hastaların tedavi süresine göre tedavi öncesi ve sonrası şikayetlerindeki ve evrelerindeki değişimin karşılaştırılması

	3-4 ay (n:17)	6 ay (n:16)	p
Epigastrik yanma, n(%)			
Değişiklik yok	7(41,2)	4(25)	0,325
Düzelme	10(58,8)	12(75)	
Hazımsızlık, n(%)			
Değişiklik yok	16(94,1)	15(93,8)	0,999
Düzelme	1(5,9)	1(6,3)	
Bulantı, n(%)			
Değişiklik yok	12(70,6)	10(62,5)	0,622
Düzelme	5(29,4)	6(37,5)	
Kusma, n(%)			
Değişiklik yok	14(82,4)	12(75)	0,688
Düzelme	3(17,6)	4(25)	
Kabızlık, n(%)			
Değişiklik yok	14(82,4)	16(100)	0,227
Düzelme	3(17,6)	0(0)	
İştahsızlık, n(%)			
Değişiklik yok	15(88,2)	16(100)	0,485
Düzelme	2(11,8)	0(0)	
Kilo kaybı, n(%)			
Değişiklik yok	14(82,4)	16(100)	0,227
Düzelme	3(17,6)	0(0)	
Klinik evre, medyan(min-maks)	1(0-3)	1(1-2)	0,491
Histopatolojik değişiklik, n(%)			
Değişiklik yok	7(87,5)	3(37,5)	0,119
Düzelme	1(12,5)	5(62,5)	

5. TARTIŞMA

Geçmişte DGRH geçirilmiş cerrahi operasyonların sonucu olarak düşünölmüş, fakat endoskopinin gelişmesi ile cerrahi geçirmeyen hastalarda spontan olarak primer DGRH olabileceğı görölmüş ve klinik olarak önemli sorun oluşturabileceğı gösterilmiştir (15,16). DGRH fizyopatolojisinde safra ve safra içerisindeki bilirubinin mide mukozası üzerine etkisi suçlanmış, bu yüzden safra reflüsü olarak isimlendirilmiş. Sonrasında artan çalışmalarla birlikte duodenal içerikteki bikarbonat yoğunluğundan dolayı alkali hasar düşünölmüş ve alkalin reflü olarak isimlendirilmiş. Gastroözefageal reflü semptomları olan ve proton pompo inhibitörü tedavisine yanıtsız 20 hasta üzerinde yapılan araştırmada çok kanallı intraözefageal impedans tekniğı ile reflüdeki bilirubin değerleri ve alkalinizasyon değerlendirilmiş. 20 hastanın 9'unda safra düzeyi yüksek ve bunların 3'ünde alkalin reflü saptanmış, 5 hastada alkalin reflü ve bunların 3'ünde bilirubin değerlerinin yüksek olduğı gösterilmiş. Böylece safra ve alkalin reflü hastalıklarının farklı olduğı ve ayrı değerlendirilmesi gerektiğı düşünölmüştür (84).

Çalışmamızda 10 yaş ve üzeri olan DGRH olan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, akrabalık, aile öyküsü), klinik bulgular, ve prognozla ilişkili faktörler değerlendirildi. DGRH olan 33 hastadan 25'i kız (%75,8) cinsiyet olup artmış risk faktörü olarak görölmüştür. Anne ve baba arasında akrabalık öyküsü olan 6 (%18,2) kişiydi. Aile öyküsü bulunan hastalar ise 2 (%6,1) kişiydi. Kontrol grubu olmaması ve retrospektif bir çalışma olması sebebi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Parlak ve arkadaşlarının yaptığı 32 hastalık çalışmada aile öyküsü ve akrabalık risk faktörü arasında bulunmuş, fakat bunula ilgili daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç vardır (83).

DGRH fizyopatolojisine bakıldığında özellikle cerrahi uygulanan hastalarda artan safra yükü duodenumun temizleyeceğınden fazla olması sebebi ile nörohumoral aks etkilenir. Buda mide ve duodenumda motiliteyi bozar. Mide klirensini artırır ve DGRH için zemin hazırlar (85). Bizim çalışmamızda mide boşalma zamanı değerlendirilen 32 hastanın 23'ünde (%71,9) uzun olduğı görölmüş ve etyolojisinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Yine safra yollarındaki patolojinde DGRH hastalığının riskini artırdığı 2005 yılında

yapılan kolesistektomili 153 hastanın DGRH'nın arttığı gösterilmiş (86). Ayrıca safra yollarındaki patolojilerinde etyolojide yer aldığı bilinmektedir. 30 hastalık bir çalışmada MRCP yöntemi ile 3 hastada safra yollarındaki patolojinin DGRH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83).

DGRH ile H. pylori arasındaki ilişkiye yönelik birçok çalışma mevcuttur. Hem H. pylori hem de DGRH farklı histopatolojik özellikler göstermektedir. Ancak çalışmalarla ilgili net bir kaniya varılamamıştır. DGRH'da midedeki reflü içeriğinin bilirubin değeri yüksek olması sebebi ile H. pylori kolonizasyonunu antagoneze ettiğine dair çalışmalar vardır (87,88). Reflü içeriğinin miktarı içindeki bilirubin miktarı, ne kadar süredir devam ettiği ve mide asiditesi H. pylori prevalansını etkilemektedir. DGRH ile H. pylori arasında bir ilişki olmadığı daha önce cerrahi geçiren 38 hastada gösterilmiş (89,90). Bununla birlikte O'Connor ve Offerhaus ekibinin yaptığı çalışmada DGRH olan hastalarda H. pylori sıklığının azaldığı görülmüş (91,92). Bunun sonuçların sebebi; olgu sayısı, reflü içeriği ve cerrahi öyküsü gibi sebeplerden ötürü olduğu düşünülmektedir. Graham ve arkadaşları yaptıkları çalışmada buna değinmiştir (93). Yine parlak ve arkadaşlarının DGRH olan ve olmayan grupta H. pylori arasında sıklığı araştırılmış anlamlı bir fark bulunamamış ($p=0,8$). Anlamlı fark bulunmaması hasta gruplarındaki bilirubin düzeyinin H. Pyloriyi inhibe edecek düzeye ulaşmamış olması suçlanmış (83). Robles Campos Ricardo ve arkadaşları da DGRH ile H. pylori sıklığı ile ilgili anlamlı sonuç elde etmemişler (89). H. pylorinin prekanseröz lezyonlarla ilişkisini gösteren birçok yayın mevcuttur. DGRH ve H. pylori birlikteliğinde malignansiye araştıran yayınlar mevcuttur. Bir çalışmada, Sobalo ve arkadaşları cerrahi geçirmiş DGRH olan hastalarda gastrik atrofi ve intestinal metaplazinin arttığı gösterilmiş (94). Yapılan başka bir çalışmada midede ki alkali ph ve yüksek bilirubin düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında intestinal metaplazide artış olduğu saptanmış (95). Çocukluk çağında yapılan başka bir çalışmada Adam ve arkadaşları DGRH olan ve olmayan benzer semptomları olan hastalar üzerinde H.pylori enfeksiyonunu değerlendirmiş ve DGRH olanlarda H. Pylori enfeksiyonunun düşük olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar (1). Bizim çalışmamızda H. pylori enfeksiyonu olan 9 hasta (%27,3) mevcuttu. DGRH olan ve H. pylori tedavisi almayan hastalarla, H. pylori

olmayan DGRH olan hastalar karşılaştırıldığında klinik bulguların ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı, DGRH tedavisi alan hastalarda H. pylori enfeksiyonunun semptomlar üzerine etkisi olmadığı ve DGRH'ye bağlı olduğu gözlenmiştir.

DGRH tedavisinde mide mukoza rezistansını artıran ilaçlar (proton pompa inhibitörü, H₂ reseptör blokerleri, prostaglandinler, sukralfat), safra asiti bağlayıcı ilaçlar, mide klirensini artıran ilaçlar, reflü içeriğinin yapısını değiştiren ilaçlar (ursodeoksikolik asit, antibiyotikler) kullanılmış, fakat tedavide rutin bir yaklaşım bulunmamaktadır. Her merkez kendi tedavi protokolünü uygulamaktadır. Bizim çalışmamızda 3-6 ay arası UDKA+Sukralfat tedavisi alan, PPI tedavisine yanıtız dirençli reflü semptomları olan hastalar seçildi. Hastalara 6 ay tedavi planlanmış fakat klinik düzelme olanlarda hasta uyumsuzluğu nedeni ile 3 ay ve 4 ay ilaç kullanım öyküsü olanlarda mevcuttu. Parlak ve arkadaşları 32 hastayla yaptıkları çalışmada hastaların prognozunu değerlendirmek için klinik evreleme yapmış. 6 ay UDKA ve sukralfat kombine tedavisi alan hastaların histopatolojik, klinik evreleme ve semptomlarını tedavi sonrası değerlendirmiş. Klinik semptom, evreleme ve histopatolojik değerlendirmede tedavi sonrasında gerileme görmüşler ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmişler (83). Bizim çalışmamızda bu klinik evrelemeye göre evrelendirilmiş, hastaların klinik semptomlarının ve histopatolojisinin prognozu değerlendirilmiştir. 3-6 ay arası tedavi alan hastalarda klinik evrelemede gerileme ($p<0,001$) ve Sydney skorlamasına göre histopatolojik düzelme ($p<0,014$) olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların klinik semptomlarına bakıldığında bulantı, kusma, epigastrik ağrı/yanma gibi şikayetlerin gerilediği ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildiği görüldü. Hazımsızlık, iştahsızlık ve kilo kaybında gerileme görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi. Bunun hasta sayımızın az olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü. Hastaların tedavi süreleri ile karşılaştırıldığında 3-4 ay alan grupla 6 ay alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Başka bir çalışmada Buch ve arkadaşları 23 hastalık DGRH olan kişilere placebo kontrollü sadece sukralfat tedavisi 6 hafta uygulamış bunun sonucunda gastik enflamasyonda azalma olmuş fakat klinikle korelasyon kurulamamış (96). S. Kazem Nezam ve arkadaşlarının 60 kişilik plasebo kontrollü

çalışmasında hastalara ppi ve sukralfat birlikte verilmiş. Bir gruba plasebo , diğer gruba ise UDKA eklenmiş. 2 haftalık tedavi sonrasında hastalar tekrar değerlendirildiğinde klinik olarak anlamlı fark bulamamışlar. Sukralfat tedavisine UDKA eklemenin etkisiz olduğu düşünülmüş (97). Bunun sebebi olarak tedavi süresinin kısa olması hem histopatolojik düzelme hem klinik düzelme için yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. 2015 yılında Barış Erdur, iki çocuk hastada UDKA+sukralfat kombine tedavi 3 ay kullanmış ve klinik düzelme izlemiştir. Takibinde ise şikayetlerde tekrarlama izlememiştir (98). Yine literatürde plasebo kontrollü bir çalışmada Stefaniesky ve arkadaşları bir aylık UDKA tedavisi kullanmış, tedavi sonrasında klinik düzelme sağlamış, fakat histopatolojik düzelme elde edememişler. Bunun sebebini tedavi süresinin kısa olmasına bağlamışlar (10). Bizim çalışmamızda da nitekim hastalar 3-6 ay tedavi kullanmış ve klinik ve histopatolojik etki kombine tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Çalışmamızın güçlü yanlarına bakacak olursak DGRH nın demografik özelliklerinin değerlendirilmesi; yaş, cinsiyet, akrabalık ve aile öyküsü. Hastalığın etyolojisinde rol oynayan mide klirensinin cerrahi geçirmeyen hastalarda uzun olması, H. pylori'nin DGRH semptomları ile ilişkisi, kombine UDKA+Sukralfat tedavisi sonrasında klinik evrleme, klinik semptomlar ve hisopatolojinin prognostik olarak tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi olarak diyebiliriz.

Kısıtlama olarak ise, hasta sayısının azlık, retrospektif bir çalışma olduğu için kontrol grubu olmaması ve bazı semptomlarda (iştahsızlık, kio kaybı, hazımsızlık) klinik düzelmede anlamlı sonuç elde edilememesi olarak bakabiliriz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine dirençli reflü semptomları ile başvuran ve üst GİS endoskopisi ile DGRH tanısı konulan 10 yaş ve üzeri 33 hasta değerlendirilmiştir. DGRH açısından demografik özellikler; yaş cinsiyet, akrabalık, aile öyküsü değerlendirildi. Kız cinsiyet sıklığı artmış olarak bulundu. Etyolojik açıdan mide boşalma zamanları uzun olarak saptandı. Bu veriler doğrultusunda DGRH’da mide klirensinin değerlendirilmesi uygun olacaktır. H. pylorinin, DGRH olan hastalarda klinik üzerine etkisi yoktur. UDKA ve Sukralfat kombine tedavisi klinik ve histopatolojik düzelme sağlamaktadır.

7. ÖZET

Duodenogastrik Reflü Tanılı Çocuklarda Etyoloji, Klinik Bulgular ve Prognozla İlişkili Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Duodenogastrik reflü (DGR), duodenumda ki safra, pankreas ve ince barsak içeriğinin mideye geçişi sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Duodenum içeriği fizyolojik olarak beslenme sonrasında gün içinde, akşam uyku esnasında, sabah açlık anında mideye geri kaçabilir. Mideye geçen içeriğin sonucunda mukoza hasarına bağlı gastrit, ülser, karsinom, hazımsızlık gibi patolojik durumların oluşmasına duodenogastrik reflü hastalığı (DGRH) denir. DGRH’da etyolojik nedenlerde yetişkinlerde daha çok geçirilen mide operasyonları düşünülürken, çocuklarda mide operasyonları nadir olduğu için gastrointestinal motilite bozuklukları, duodenum, pankreatik kanal ve safra yollarındaki anatomik patolojilerin daha sık sebep olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada ppi tedavisine yanıtı, dirençli reflü semptomları ile başvuran 10 yaş ve üzeri olan endoskopik olarak DGRH tanısı alan 33 hasta dahil edildi. Bu hastalarda demografik özellikler; yaş, cinsiyet, akrabalık, aile öyküsü değerlendirildi. Ayrıca etyolojide mide motilite bozukluğu açısından mide boşalma zamanlarının uzaması ve UDKA + Sukralfat tedavisi alan hastaların klinik ve laboratuvar prognozu değerlendirildi. H. pylori varlığı olan ve olmayan olarak hastalar 2 gruba ayrıldı ve H. pylorinin klinik semptomlarla ilişkisi değerlendirildi. Hastalığın prognozu için evreleme yapıldı. DGRH olan 33 hastadan 25’i kız (%75,8) cinsiyet, anne ve baba arasında akrabalık öyküsü olan 6 (%18,2), aile öyküsü bulunan hastalar ise 2 (%6,1) kişiydi. Mide boşalma zamanı değerlendirilen 32 hastanın 23’ünde (%71,9) uzun saptandı. H. pylori pozitif olan ve eradikasyon tedavisi almayan 33 hastadan 9 hasta (%27,3) vardı. Hastaların 17’si 3-4 ay, 16’sı 6 ay UDKA ve Sukralfat tedavisi almıştı. Hastalar klinik evreleme ile değerlendirildiğinde tedavi süresinden bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlandı. 33 hastanın 16’sının tedavi sonrası kontrol endoskopisi mevcuttu. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde tedavi süresinde bağımsız olarak hastalarda anlamlı klinik düzelme saptandı. Sonuç olarak kız cinsiyet sıklığı artmış ve adolesan yaş

grubunda sık görüldüğü bulunmuştur. Etyolojide eşlik eden hastalık olmadan mide motilite bozukluğ olabileceği ve mide boşalma zamanının değerlendirilmesi uygun olacaktır. Evreleme sayesinde hastalığın prognozu hakkında daha doğru bilgi elde edilmiş olup, UDKA ve sukralfat tedavisi DGRH’da prognozu azaltan ve histopatolojik olarak düzelme sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Duodenogastrik reflü, mide boşalma zamanı, Helicobacter pylori, klinik evreleme, ursodeoksikolik asit ve sukralfat kombine tedavisi



8. ABSTRACT

Evaluation of Etiology, Clinical Findings and Prognosis Related Factors in Children with Duodenogastric Reflux Diagnosis

Duodenogastric reflux (DGR) is the clinical manifestation of bile, pancreas and small bowel contents in the duodenum. The content of the duodenum can be delivered back to the stomach after physiological feeding during the day, evening sleep or fasting in the morning. Duodenogastric reflux disease (DGRD) is the formation of pathological conditions such as gastritis, ulcer, carcinoma and indigestion due to mucosal damage as a result of retrograde passage to the stomach. Whereas gastric operations are considered to be the most common etiologic causes of DGRD in adults, gastrointestinal motility disorders, duodenum, pancreatic duct and biliary tract anatomic pathologies are thought to be more frequent because gastric operations are rare in children. In this study, 33 patients greater or equal to 10 years of age and presented with refractory reflux symptoms unresponsive to ppi treatment were endoscopically diagnosed as DGRD. As demographic characteristics of these patients age, gender, consanguinity, family history were evaluated. In addition, in case of gastric motility disorder in the etiology, prolongation of gastric emptying time, and clinical and laboratory prognosis of patients receiving UDCA + sucralfate treatment were evaluated. Patients with and without H. pylori were divided into two groups and the relationship between H. pylori and clinical symptoms was evaluated. Staging was performed for the prognosis of the disease. Of the 33 patients with DGRD, 25 (75.8%) were female, 6 (18.2%) with a history of consanguinity between parents, and 2 (6.1%) with a family history. Gastric emptying time was longer in 23 (71.9%) of 32 patients. Of the 33 patients, 9 (27.3%) were H. pylori positive and did not receive eradication therapy. Seventeen and 16 patients received UDCA and sucralfate treatment for 3-4 and 6 months, respectively. When patients were evaluated with clinical staging, a statistically significant improvement was observed regardless of treatment duration. Sixteen of 33 patients had undergone postoperative endoscopy. Histopathologically, there was a significant clinical improvement independent

from treatment duration. In conclusion, the frequency of female gender was increased and it was found to be common in adolescent age group. In the etiology, gastric motility disorder might exist without concomitant disease and evaluation of gastric emptying time would be appropriate. Staging provides more accurate information about the prognosis of the disease, and UDCA+sucralfate treatment decreases the prognosis and provides histopathological improvement DGRD.

Keywords: Duodenogastric reflux, gastric emptying time, *Helicobacter pylori*, clinical staging, ursodeoxycholic acid and sucralfate combined therapy



9. KAYNAKLAR

1. Szarszewski A, Korzon M, Kaminska B, Lass P. Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspects. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):16–20.
2. Nath BJ, Warshaw AL. Alkaline Reflux Gastritis and Esophagitis. *Annu Rev Med*. 1984;35(1):383–96.
3. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. FP Allen, Plattsburgh, NY(1833).
4. Madura JA. Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment. *Am J Surg*. 2003;186(3):269–73.
5. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;323(8390):1311–5.
6. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(4):720.
7. Akhter Y, Ahmed I, Devi SM, Ahmed N. The co-evolved *Helicobacter pylori* and gastric cancer: trinity of bacterial virulence, host susceptibility and lifestyle. *Infect Agent Cancer*. 2007;2:2.
8. Kidd M, Modlin IM. A Century of *Helicobacter pylori*. *Digestion*. 1998;59(1):1–15.
9. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid ‘mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders.’ *J Hepatol*. 2001;35(1):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, Alvisi v. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery: Therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. *Curr Ther Res*. 1989;45:476–87.
12. Mackie C, Hulks G, Cuschieri A. Enterogastric reflux and gastric clearance of refluxate in normal subjects and in patients with and without bile vomiting following 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, Bethea M. Reflux gastritis following gastric surgery. *Ann Surg*. 1974;179(5):618–27.
15. Malagelada JR, Phillips SF, Shorter RG, Higgins JA, Magrina C, van

- Heerden JA, et al. Postoperative reflux gastritis: pathophysiology and long-term outcome after Roux-en-Y diversion. *Ann Intern Med*. 1985;103(2):178–83.
16. Aydın S, Akın M, Karakaya M. Alkalen reflü gastrit ve tanı problemleri. *Çağdaş Cerrahi Derg*. 1997;11:36–9.
 17. Warshaw AL. Bile gastritis without prior gastric surgery: contributing role of cholecystectomy. *Am J Surg*. 1979;137(4):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(3):287–9.
 20. Crawford J. The Gastrointestinal Tract. Pathologic Basis Of Disease. 6th ed. WB Saunders, Philadelphia; 1999. 789–97 p.
 21. Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut*. 1996;38(4):498–501.
 22. Wu MS, Shun CT, Lee WC, Chen CJ, Wang HP, Lee WJ, et al. Overexpression of p53 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Br J Cancer*. 1998;78(7):971–3.
 23. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(10):1714–9.
 24. Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, Rezai B, Mannello B, Ranaldi R. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. *Pathol Res Pract*. 1994;190(1):61–8.
 25. Rugge M, Farinati F, Di Mario F, Baffa R, Valiante F, Cardin F. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Hum Pathol*. 1991;22(10):1002–8.
 26. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1434–42.
 27. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol*. 2005;36(3):228–33.
 28. Stickland R, Mackay I. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis*. 1973;18:426–40.
 29. Whitehead R, Truelove SC, Gear MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopel biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1972;25(1):1–11.

30. Cheli R, Giacosa A. Chronic atrophic gastritis and gastric mucosal atrophy-one and the same. *Gastrointest Endosc.* 1983;29(1):23–5.
31. 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 sequallae. *Hum Pathol.* 1975;6(2):219–50.
32. Fenoglio-Preiser C, Lantz P, Listrom M, Davis M, Rilke F. *Gastrointestinal pathology: An atlas and text.* 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Press; 1999. 185 p.
33. Wyatt JI, Dixon MF. Chronic gastritis: a pathogenetic approach. *J Pathol.* 1988;154(2):113–24.
34. Owen D. *The Stomach. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology.* Lippincott Williams-Wilkins Press. 1999;1311.
35. Stolte M, Heilmars K. New classification of gastritis. *Leber Magen Darm.* 1989;19:220–6.
36. Farinati F, Rugge M, Di Mario F, Valiante F, Baffa R. Early and Advanced Gastric Cancer in the Follow-Up of Moderate and Severe Gastric Dysplasia Patients. A Prospective Study. *Endoscopy.* 1993;25(04):261–4.
37. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut.* 2001;48(2):225.
38. Thomas JE, Austin S, Dale A, McClean P, Harding M, Coward WA, et al. Protection by human milk IgA against *Helicobacter pylori* infection in infancy. *Lancet (London, England).* 1993;342(8863):121.
39. Du M-Q, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol.* 2002;3(2):97–104.
40. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1286–94.
41. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. *Helicobacters and Extragastric Diseases.* *Helicobacter.* 2009;14:58–68.
42. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56(6):772–81.
43. Emin Kurekci A, Avni Atay A, Umit Sarici S, Yesilkaya E, Senses Z, Okutan V, et al. Is There a Relationship Between Childhood *Helicobacter Pylori* Infection and Iron Deficiency Anemia? *J Trop Pediatr.* 2005;51(3):166–9.

44. Misievicz J, Tytgat G, Goodvvin C. The Sydney System: A new classification of gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:209.
45. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81.
46. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 1996;100(5A):12S-17S; discussion 17S-18S.
47. Pounder R, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:33–9.
48. Dooley C. Background and Historical Considerations of *Helicobacter Pylori*. *Gastro Clin North Am*. 1993;22:1–3.
49. Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Derg*. 2003;2:1–12.
50. Kadanalı A, Özkurt Z. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları. *Klimik Derg*. 2004;17(3):146–50.
51. Goodman K, Correa P, Tengana Aux H, Raminez H, DeLany J, Guerrero Pepinosa O. *Helicobacter pylori* infection in J Epidemiol. 1996;144:290–9.
52. Malaty HM, Kumagai T, Tanaka E, Ota H, Kiyosawa K, Graham DY, et al. Evidence from a nine-year birth cohort study in Japan of transmission pathways of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol*. 2000;38(5):1971–3.
53. Borén T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*. 1993;262(5141):1892–5.
54. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y, Hirai M, Ito S, Kato T, et al. Contribution of HLA-DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori*. *Lancet* (London, England). 1994;343(8896):542–3.
55. Xia HX, Keane CT, Chen J, Zhang J, Walsh EJ, Moran AP, et al. Transportation of *Helicobacter pylori* cultures by optimal systems. *J Clin Microbiol*. 1994;32(12):3075–7.
56. Smoot DT. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Direct mechanisms. *Gastroenterology*. 1997;113(6 Suppl):31–4.
57. Köksal F, Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. No Title. Kitabevi NT, editor. İstanbul; 2002. 1643–47 p.
58. Go M, Crowe S. Virulence and pathogenicity of *H.pylori*. 2000;29:649–71.
59. Cave D. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology*. 1997;113:9–14.

60. Smoot D, Resau J, Naab T, Desbordes B, Gilliam T. Adherence of *Helicobacter pylori* to cultured human gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 1993;61:350–5.
61. Akyön Y. *Helicobacter pylori* mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Derg*. 2004;35:182–6.
62. Erdem B, Ustaçelebi S. *Campylobacter ve Helicobacter* In. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* Ankara. Güneş Kitapevi. 1999;535–40.
63. Krogfelt K, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2005;1:5–13.
64. Puetz T, Vakil N, Phadnis S, Dunn B, Robinson J. The Pyloritek test and the CLO test: accuracy and incremental cost analysis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(2):254–7.
65. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Urease tests. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29(4):871–8.
66. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(12):2330–8.
67. Goodwin S, Mendall M, Northfield T. *Helicobacter pylori* Infection. *Lancet* (London, England). 1997;349:265–9.
68. Versolovic J, Fox J. *Helicobacter*. In: Murrar PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: American Society for Microbiology (ASM); 1999. 727–38 p.
69. Fidan I, Türet S. *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonunda Patogenez ve Tanı. *Enfeksiyon Derg*. 1999;13:455–60.
70. Makristathis A, Barousch W, Pasching E, Binder C, Kuderna C, Apfalter P, et al. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol*. 2000;38(10):3710–4.
71. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic Benefit from Eradicating *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Nonulcer Dyspepsia. *N Engl J Med*. 1998;339:1869–74.
72. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Rác I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. *BMJ*. 1999;318:833–7.
73. Ritchie WP. Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal. *Gut*. 1984;25(9):975–87.
74. 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 p.

75. Vassilakis JS, Xynos E, Zoras OJ, Pechlivanidis G, Fountos A. Surgical treatment of the enterogastric reflux syndrome: preoperative and postoperative estimation by 99mTc-HIDA scintigraphy. *Am Surg*. 1992;58(12):787–91.
76. Coppinger WR, Job H, DeLauro JE, Westerbuhr LM, McGlone FB, Phillips RG. Surgical treatment of reflux gastritis and esophagitis. *Arch Surg*. 1973;106(4):463–8.
77. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994;106(5):1284–90.
78. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(8):979–96.
79. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. part I. *Dig Dis Sci*. 1982;27(8):737–61.
80. McGinnis WL, Loprinzi CL, Buskirk SJ, Sloan JA, Drummond RG, Frank AR, et al. Placebo-controlled trial of sucralfate for inhibiting radiation-induced esophagitis. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1239–43.
81. Orlando RC, Turjman NA, Tobey NA, Schreiner VJ, Powell DW. Mucosal protection by sucralfate and its components in acid-exposed rabbit esophagus. *Gastroenterology*. 1987;93(2):352–61.
82. Sur RK, Kochhar R, Singh DP. Oral sucralfate in acute radiation oesophagitis. *Acta Oncol*. 1994;33(1):61–3.
83. Parlak M. Duodenogastrik reflü hastalığı: Risk faktörleri, etiolojide anatomik patolojinin değerlendirilmesi açısından mrcp'nin yeri, h. pylori birlikteliği ve kombine ursodeoksikolik asit ve sukralfat tedavisine klinik ve histopatolojik yanıtın değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Antalya; 2017.
84. 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. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(9):1031–9.
85. Perdakis G, Wilson P, Hinder R, Redmond E, Wetscher G, Neary P, et al. Altered antroduodenal motility after cholecystectomy. *Am J Surg*. 1994;168(6):609–15.
86. Bayram G, Ödemiş B, Çiçek B, Yüksel O, Parlak E, Zengin Nİ, et al. Kolesistektominin alkalen reflü gastrit, antral mukoza histolojisi ve

Helikobakter pylori kolonizasyonu üzerine etkisi. Akad Gastroenteroloji Derg. 2005;4(1):13–7.

87. Hänninen ML. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991;10(6):515–8.
88. 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 Ther. 1991;5(6):653–8.
89. 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(6):594–8.
90. Niemelä S, Karttunen T, Heikkilä J, Mäentausta O, Lehtola J. Relationship of *Campylobacter pylori* and duodenogastric reflux. Dig Dis Sci. 1989;34(7):1021–4.
91. O’Connor HJ, Wyatt JI, Dixon MF, Axon AT. *Campylobacter* like organisms and reflux gastritis. J Clin Pathol. 1986;39(5):531–4.
92. 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(11):1552–7.
93. 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(1):87–91.
94. 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(3):235–40.
95. 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(1):53–9.
96. 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(2C):49–54.
97. Nezam SK, Bakhshipour A, Movahhedi M. Effect of Ursodeoxycholic acid in Treatment of Bile Gastritis. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences Journal. 2011.
98. Erdur B. On İki Haftalık Ursodeoksikolik Asit ve Sükralfat Kombine Tedavisi ile Semptomları Kaybolan Safra Reflüsü Gastritli İki Adölesan Olgu. J Contemp Med. 2014;4:68–71.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

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 tanılı çocuklarda etyoloji, klinik bulgular ve prognozla ilişkili faktörlerinin değerlendirilmesi
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 378	Tarih: 24.04.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Dr. Öğr. Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Veh. YAZISIZ
Üye

Doç. Dr. Gülsüm Özge BAYSAL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Prof. Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof. Dr. Bilal KARSLI
Üye

Doç. Dr. Dile KILIMEN KORGUN
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Prof. Dr. Arda KASATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof. Dr. Oğuz DURSUN
Üye

Doç. Dr. Benü NUR
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)

Ek 2. Duodenogastrik Reflü Hasta Değerlendirme Formu

ADI SOYADI :

HASTA NO :

DOĞUM TARİHİ:

DOSYA NO :

TELEFON-CEP :

Cinsiyet: 1. erkek 2. Kız

Yaş:

VA, persentil :

Boy, perentil :

VKI:

Başvuru şikayetleri:

Bulantı

Kusma

Konstipasyon

Hazımsızlık

İştahsızlık

Kilo kaybı

Epigastrik ağrı/yanma

Semptomların süresi:

Kullandığı ilaçlar ve süresi :

Endoskopi bulguları

Duodenogastrik reflü: Var () Yok ()

Patoloji: Gastrit derecesi: Hafif () Orta () Ağır ()

Helicobacter Pylori: Var ()

Mide Boşalma Zamanı: Uzun () Normal ()