



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ŞİKAYETİ OLAN HASTALARDA
REFLÜ ÖZOFAJİT SIKLIĞI VE HELİCOBACTER PYLORİ İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CAFER ORHAN YETKİN

DANIŞMAN

DOÇ.DR. RAMAZAN İLYAS ÖNER

ADYAMAN-2021



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ŞİKAYETİ OLAN HASTALARDA
REFLÜ ÖZOFAJİT SIKLIĞI VE HELİCOBACTER PYLORİ İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CAFER ORHAN YETKİN

DANIŞMAN

DOÇ.DR. RAMAZAN İLYAS ÖNER

ADYAMAN-2021

ONAY SAYFASI

Doç.Dr. RAMAZAN İLYAS ÖNER danışmanlığında Arş. Gör. Dr. CAFER ORHAN YETKİN tarafından yapılan “**Gastrointestinal Sistem Şikayeti Olan Hastalarda Reflü Özofajit Sıklığı Ve Helicobacter Pylori İle İlişkisinin İncelenmesi**” başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../...

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım değerli hocalarıma;

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılardan dolayı tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ramazan İlyas ÖNER'e

Her zaman yanımda olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, emekleri hiç ödenemeyecek olan babam, abim, ablam ve bugünleri en çok görmesini istediğim rahmetli annem Seher YETKİN'e

Her zaman yanımda olan değerli eşime ve ailemizin yeni üyesi biricik oğlum Mahmut Aras YETKİN'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

AÖS: Alt Özofagus Sfinkteri

CagA: Cytotoxin-Associated gen A

CagA-PAI: CagA Patojenite Adası

GÖR: Gastroözofageal Reflü

GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

H.pylori: Helicobacter Pylori

H2RA: Histamin 2 Reseptör Antagonistleri

LA: Los Angeles

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

ÖGB: Özofagogastrik bağlantı

ÖGD: Özofagogastroduodenoskopi

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

T4SS: Tip 4 Sekresyon Sistemi

VacA: Vacuolating Cytotoxin A

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI.....	i
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	x
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2 Patofizyoloji.....	4
2.1.3 Klinik Özellikler	7
2.1.4 Tanı	8
2.1.4.1 Proton Pompa İnhibitörleri İle Ampirik Tedavi	8
2.1.4.2 Endoskopi.....	9
2.1.4.3 Özofageal Biyopsi.....	10
2.1.4.4 Özofagus Manometrisi	11
2.1.4.5 Baryum Özofagogram	11
2.1.4.6 İntraözefageal pH Monitörizasyonu.....	11
2.1.4.7 İntraözofageal İmpedans-pHmetre.....	11
2.1.5 Klinik Seyir	12
2.1.5.1 Non-eroziv Hastalık	12
2.1.5.2 Eroziv Reflü (Reflü Özofajit)	13
2.1.6 Tedavi	13

2.1.6.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	13
2.1.6.2 Medikal Tedavi	14
2.1.6.3 Cerrahi Tedavi	15
2.2 HELİCOBACTER PYLORİ	16
2.2.1 Mikrobiyolojik Özellikleri	16
2.2.2 Epidemiyoloji.....	18
2.2.3 Patogenez	19
2.2.4 Tanı.....	20
2.2.5 Tedavi	22
2.2.6 Helicobacter Pylori ile İlişkili Gastrointestinal Hastalıklar	24
2.2.6.1 Helicobacter Pylori Gastriti.....	24
2.2.6.2 Helicobacter Pylori'ye Bağlı Peptik Ülser	24
2.2.6.3 Gastrik MALT Lenfoma	25
2.2.6.4 Mide Kanseri	25
2.2.6.5 Helicobacter Pylori ve Gastroözofageal Reflü Hastalığı	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1 HASTALARIN TOPLANMASI ve VERİ KAYITLARI	27
3.2 ARAŞTIRMANIN TİPİ	28
3.3 ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	28
3.4 VERİLERİN ANALİZİ.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	37
6. KAYNAKLAR	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Reflü özofajitin Los Angeles sınıflamasına göre endoskopik görünümü	10
Şekil 2: H.pylori'nin mikroskopik görüntüsü.....	17



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Montreal sınıflamasında GÖRH'a bağlı özofageal sendromlar	3
Tablo 2. Alt Özofagus Tonusunu Azaltan Faktörler	6
Tablo 3. GÖRH Tanı Testleri	8
Tablo 4. Los Angeles Sınıflaması	9
Tablo 5. Helicobacter pylori enfeksiyonunda kullanılan tanı yöntemleri	21
Tablo 6. H.pylori tedavi rejimleri	23
Tablo 7. Vakaların cinsiyete göre dağılımı	29
Tablo 8. Vakaların yaş gruplarına göre dağılımı	29
Tablo 9. Endoskopik bulguların görülme sıklığı	30
Tablo 10. Reflü özofajit sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı	31
Tablo 11. Yaş gruplarına göre Reflü özofajit görülme sıklığı	31
Tablo 12. Reflü özofajit bulunan vakalarda evreleme	32
Tablo 13. H.pylori görülme sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı	32
Tablo 14. Yaş gruplarına göre Helicobacter Pylori görülme sıklığı	33
Tablo 15. Helicobacter pylori durumuna göre reflü özofajit görülme sıklığı	34
Tablo 16. Vakaların reflü özofajit evresine göre Helicobacter pylori görülme sıklığı	34
Tablo 17. Vakalarda özofajit durumuna göre gastrik veya bulber ülser görülme sıklığı	35
Tablo 18. Vakalarda Helicobacter pylori durumuna göre intestinal metaplazi görülme sıklığı	35
Tablo 19. Vakalarda reflü özofajit durumuna göre intestinal metaplazi görülme sıklığı	36

ÖZET

Gastrointestinal sistem şikayeti olan hastalarda reflü özofajit sıklığı ve helicobacter pylori ile ilişkisinin incelenmesi

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) göğüste yanma ve asit regürjitasyonu gibi semptomlar ile birlikte olan, özofagusta mukozal hasarın (eroziv) eşlik ettiği veya endoskopik hasar olmadan (non-eroziv) gelişen bir hastalıktır. Helicobacter pylori'nin reflü özofajit patogenezindeki rolü ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur ve ikisinin arasındaki ilişki net değildir. Yapılan bazı çalışmalarda reflü özofajit gelişiminde H.pylori'nin koruyucu rolü olduğu, bazı çalışmalarda ise rolü olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızın amacı endoskopi yapılan hastalarda reflü özofajit sıklığını saptamak ve H.pylori enfeksiyonu ile ilişkisini değerlendirmektir.

Retrospektif, tek merkezli olan bu çalışma üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız; 1 Ocak 2020 ile 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi ünitesinde özofago-gastro-duodenoskopi (ÖGD) yapılmış ve H.pylori için antrum-korpus biyopsisi alınan 18 yaşından büyük tüm yetişkin hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen 660 hastanın ortalama yaşı 45.4 ± 16.4 yıldır (18-89 yaş aralığında). Hastaların %52.6'ı erkek (n=347), %47.4'ü (n=313) kadındır. %12.7'sinde (n=84) reflü özofajit tespit edildi. Reflü özofajit bulunanların % 82.1'i evre A, % 10.7'si evre B, % 4.8'i evre C ve % 2.4'ü evre D olarak tespit edildi. Toplam Helicobacter pylori pozitiflik oranı %63 (n:416) olarak tespit edildi. Yaş arttıkça (80-89 yaş grubu hariç) Helicobacter pylori oranının azaldığı saptandı. Reflü özofajit ve Helicobacter pylori arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak; H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında reflü özofajit görülme sıklığı açısından anlamlı bir ilişki bulunamamakla birlikte bu konuda daha fazla sayıda hasta ile birlikte prospektif çalışmaların faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, Reflü özofajit, Endoskopi, Helicobacter pylori, Evre

SUMMARY

Investigation of reflux esophagitis frequency and relationship with helicobacter pylori in patients with gastrointestinal system complaints

Gastroesophageal reflux disease is a disease that develops with symptoms such as heartburn and acid regurgitation, accompanied by mucosal damage (erosive) in the esophagus or without endoscopic damage (non-erosive). There are many studies on the role of H. pylori in the pathogenesis of reflux esophagitis and the relationship between the two is unclear. It has been determined that H.pylori has a protective role in the development of reflux esophagitis in some studies, but not in some studies.

The aim of our study is to determine the frequency of reflux esophagitis in patients undergoing endoscopy and to evaluate its relationship with H.pylori infection.

This retrospective, single-center study was conducted in a tertiary hospital. Our study; esophago-gastro-duodenoscopy was performed in the Adiyaman University Training and Research Hospital Endoscopy unit between January 1 2020 and August 31 2020 and it was performed on all adult patients older than 18 years of age who had an antrum-corpus biopsy for H.pylori. The mean age of the 660 patients included in the study was 45.4 ± 16.4 years (range 18-89). 52.6% of the patients were male (n = 347), 47.4% (n = 313) were female. Reflux esophagitis was detected in 12.7% (n: 84). Of those with reflux esophagitis, 82.1% was stage A, 10.7% was stage B, 4.8% was stage C and 2.4% was stage D. Total Helicobacter pylori positivity rate was 63% (n: 416). Helicobacter pylori ratio was found to decrease with increasing age (excluding the 80-89 age group). No significant relationship was found between reflux esophagitis and Helicobacter pylori.

As a result; Although there is no significant relationship between H.pylori positive and negative patients in terms of the incidence of reflux esophagitis, we think that prospective studies with more patients on this subject may be useful.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, Reflux esophagitis, Endoscopy, Helicobacter Pylori, Grade

1. GİRİŞ

Gastroözofageal reflü (GÖR), normal antireflü bariyerinin yetersizliği sonucu, mide içeriğinin güç sarfetmeden özofagusa geçmesidir. Gastroözofageal reflü fizyolojik bir hadisedir ve herhangi bir semptom veya mukozal hasar vermeksizin gün içinde birçok kez tekrarlayabilir. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise göğüste yanma ve asit regürjitasyonu gibi semptomlar ile birlikte olan, özofagusta mukozal hasarın (eroziv) eşlik ettiği veya endoskopik hasar olmadan (non-eroziv) gelişen bir hastalıktır (1, 2). Gastroözofageal reflü hastalığı toplumda sık görülen, hayat kalitesini olumsuz etkileyen ve yüksek maliyete neden olan bir hastalıktır. Hastalığın seyrinde; Barret özofagusu, hemoraji, striktür, perforasyon ve kanser gelişimi gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (3).

Reflü özofajit mide içeriğinin özofagusa geri akışının bir sonucu olarak ortaya çıkan patolojik bir durumdur. Asit reflü, reflü özofajit gelişiminde ve ilerlemesinde özofagus için en önemli irritandır (4).

Helicobacter pylori (*H. pylori*), dünya nüfusunun yarısından fazlasını enfekte eden bir bakteridir (5). Gelişmiş ülkelerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve ilgili hastalıkların (peptik ülser hastalığı, mide kanseri) azalan prevalansı, gastroözofageal reflü ve komplikasyonlarının artmasıyla paralellik göstermektedir. Bu epidemiyolojik veriler, reflü özofajitin patogeneğinde *H. pylori*'nin bir rolünü desteklememekle birlikte artan özofagus hastalıkları insidansı ile negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu veriler bazı araştırmacıların özofagus hastalıklarının gelişimine karşı *H. pylori* enfeksiyonunun koruyucu bir rol oynadığı önermesine yol açmıştır (6). Özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da GÖRH prevalansının son 20 yıl içerisinde artış gösterdiği gözlenmektedir. Yaşlı nüfus oranının artması, obezite sıklığının artması, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ve *H. pylori* sıklığının azalması GÖRH prevalansındaki bu artışta önemli rolleri olan faktörler oldukları ileri sürülmektedir (7).

Bu çalışmamızda; Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi Ünitesi'nde özofago-gastro-duodenoskopi (ÖGD) yapılan hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmesi planlandı. Tüm hastaların ve endoskopik olarak reflü özofajit tanısı alan hastaların demografik, endoskopik, histopatolojik özelliklerini ve *H. pylori* ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

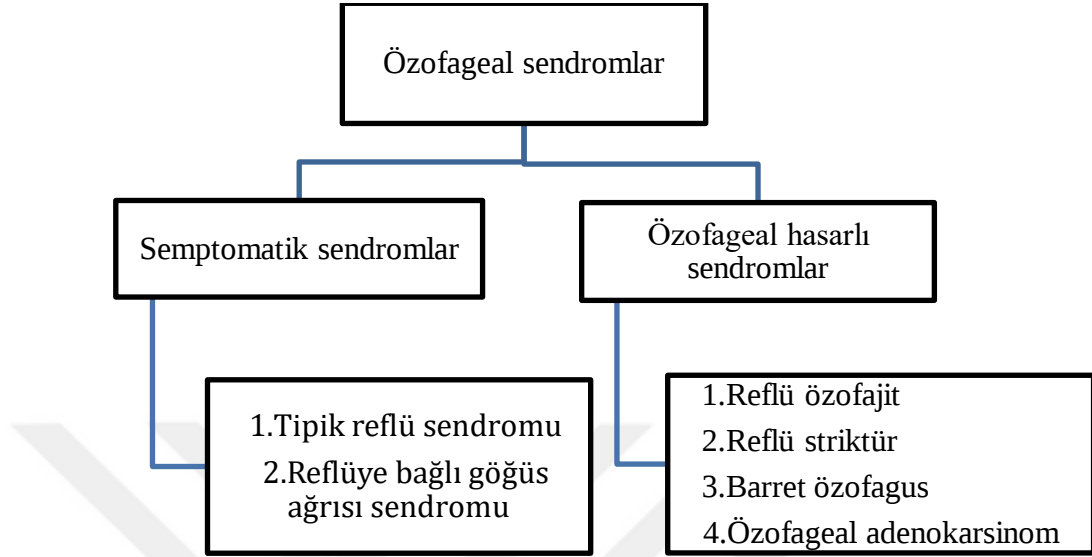
Gastroözofageal reflü (GÖR), mide içeriğinin mideden özofagusa retrograd olarak hareket ettiği fizyolojik bir süreçtir. GÖR'nün kendisi bir hastalık değildir. Semptom veya mukozal hasar oluşturmada her gün birçok kez ortaya çıkabilir. Aksine, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) genellikle pirozis ve asit regürjitasyonu gibi semptomlarla birlikte olan bir hastalık spektrumudur. GÖRH, normal reflü bariyerinin mide içeriğini sık ve anormal miktarda özofagusa geri kaçışını engellemedeki başarısızlığının bir sonucudur. Çoğu hastada endoskopi sırasında özofagusda mukozal bir hasar görülmezken geri kalan hastalarda özofajit, peptik striktür veya Barrett özofagus görülür. GÖRH; göğüs ağrısı, pulmoner, kulak, burun veya boğaz ile ilgili özofagus dışı semptomlarla da kendini gösterebilir (8). GÖRH, endoskopik olarak özofagus mukozasının görünümüne göre şu şekilde sınıflandırılır:

i) Reflü özofajit: Semptomatik ya da asemptomatik olabilen, endoskopik olarak tespit edilen distal özofagus mukozasında hasarla karakterizedir.

ii) Non-eroziv reflü hastalığı: Endoskopi negatif reflü hastalığı da denir. Görünür özofagus hasarı olmaksızın GÖRH semptomlarının varlığı ile karakterizedir (9).

2006 yılında Montreal konsensus toplantısı GÖRH'nı gastroözofageal reflü sonucunda oluşan semptom ve/veya komplikasyonlar olarak tanımlayarak, özofageal ve ekstraözofageal sendromlar olarak sınıflayarak ikiye ayırmıştır. Özofageal sendromlar da ikiye ayrılır. Endoskopik olarak özofagus mukozasında hasar var ise özofageal hasarlı sendromlar, özofagus mukozası normal ve sadece semptom var ise semptomatik sendromlar olarak adlandırılır. Özofageal sendromlar içinde; reflü özofajit, reflü striktür, Barret özofagus ve özofageal adenokarsinomlar yer alır. Semptomatik sendromlar ise tipik reflü sendromu ve reflüye bağlı göğüs ağrısı sendromu olarak ikiye ayrılır (**Tablo-1**) (1).

Tablo 1. Montreal sınıflamasında GÖRH'a bağlı özofageal sendromlar



2.1.1 Epidemiyoloji

GÖRH, üst gastrointestinal sistemin en sık görülen iyi huylu hastalıklarından biridir. GÖRH sıklığını tespit etmek için yapılan çalışmalar olgulardaki semptom varlığı ile sınırlıdır (10). Barrett's özofagusu olanlar dahil etkilenen birçok kişide hiçbir semptom göstermeyebilir. Bu sebeple doğru prevalans oranlarını kesin olarak tespit etmek zordur. Bununla birlikte endoskopi (yani özofajit) ve özofagus pH testi gibi objektif testlere dayalı veriler büyük tarama popülasyonları için pratik değildir (11). Haftada en az bir kez olan GÖRH semptomları (pirozis ve/veya regürjitasyon yakınması olanlar) baz alınarak dünya çapında popülasyon temelli yapılan çalışmaların birleştirilmiş prevalansı yaklaşık %13'tür, fakat önemli ölçüde coğrafi farklılıklar vardır (12). GÖRH'ün Dünyadaki prevalansı %7-25 arasında değişmektedir. Avrupa'da % 8.8-25.9, Avustralya'da % 11.6, Kuzey Amerika'da % 18.1-% 27.8, Orta Doğu'da % 8.7- 33.1, Doğu Asya'da % 2.5-% 7.8 ve Güney Amerika'da % 23 bulunmuştur. GÖRH prevalansı en yüksek Güney Asya ve Güneydoğu Avrupa'da (% 25'ten fazla) görülür. En düşük Güneydoğu Asya, Kanada ve Fransa'da (% 10'dan az) görülür. Afrika'da herhangi bir prevalans verisi yoktur. Elde edilen veriler, Avrupa ve Kuzey Amerika'da GÖRH sıklığının arttığını göstermektedir (13). Toplum yapısında yaşlı nüfus oranının artması, obezite sıklığının artması, diyet ve

yaşam tarzı değişiklikleri ve H. pylori sıklığının azalması GÖRH prevalansındaki bu artışta önemli rolleri olan faktörler oldukları ileri sürülmektedir (7).

Türkiye’de GÖRH prevalansı batı toplumları ile benzerlik göstermektedir ve yaklaşık %20’dir (10, 14). İzmir Menderes Bölgesinde yapılan bir çalışmada, ülkemizdeki vakaların batı toplumlarındaki vakalara kıyasla daha fazla regürjitasyon semptomu ve daha az pirozis semptomu görüldüğü belirtilmiştir (14).

Reflü özofajit sıklığı ise normal sağlıklı popülasyona rutin olarak özofago-gastro-duodenoskopi (ÖGD) yapılmamasından dolayı gerçek prevalansını tespit etmek daha güçtür. Amerikan merkezli çalışmalarda %7 oranında, Avrupa merkezli çalışmalarda ise %2-10 arasındadır (15). Türkiye’de yapılan çok merkezli çalışmada GÖRH tanısı konulan 1421 hastanın %35’inde reflü özofajit saptanmıştır (16).

2.1.2 Patofizyoloji

GÖRH gelişimi, semptomları ortaya çıkaran ya da mukozal hasar oluşturan faktörler (reflü olması, reflü içeriğinin asiditesi, özofagus hipersensitivitesi) ile savunma faktörleri (özofagus mukozal bütünlüğü, özofagus asit klirensi) arasındaki dengesizliğin bir sonucudur (17). Özofagus mukozasının aside maruziyet süresi, reflünün sıklığı ve reflü sıvısının kostik potansiyeli semptomların ve mukozal hasarın derecesini belirler.

Özofajit gelişimi, özofagus epitelinin doğrudan safra, pepsin ve uzun süreli aside maruz kalmasından daha çok sitokinlerin meydana getirdiği inflamasyondan kaynaklanmaktadır (18-20). Bu inflamasyon sonucu oluşan lenfositik inflamasyon ve intrasellüler boşlukların genişlemesi gibi histopatolojik olaylar özofagusun lümen epitelinde değil derin epitelde gerçekleşir. Özofageal lümende nekroz öncesi rejeneratif değişiklikler (papiller uzama, bazal hücre hiperplazisi) başlar (21).

GÖR ile semptomlara veya hastalığa yol açan reflü (GÖRH) arasında bir ayrım yapılmalıdır. GÖRH, reflünün “sorunlu semptomlara ve / veya komplikasyonlara” yol açtığı bir durum olarak tanımlanır. Buna karşılık, GÖR asemptomatik bireylerde ortaya çıkan fizyolojik bir fenomen olabilir. GÖR’ün GÖRH’na yol açtığı süreç, özofagogastrik

bağlantı (ÖGB), özofagus gövdesi ve merkezi sinir sistemini kapsayan bir dizi olaydan oluşur (22).

GÖRH semptomları; özofagusun reflüye maruz kaldığı süre, reflü asiditesinin derecesi ve özofagusun hasara yatkınlığı dahil olmak üzere birçok faktörün etkileşiminden kaynaklanır (23-25). Reflü içeriğinin özofagusa geçmesini engelleyen üç ana mekanizma veya faktör şunlardır: Alt özofagus sfinkteri (AÖS), krural diyafram (harici özofagus sfinkteri olarak işlev görür) ve diyafragmatik hiatus altındaki gastroözofageal bileşkenin konumudur (24,26). Ana patolojik mekanizma anormal AÖS tonusu olmasına rağmen, bu yapıların herhangi birinde veya tümünde işlev bozukluğu veya yanlış konumlanma GÖRH semptomlarına yol açabilir. AÖS normalde kontrakte bir durumda bulunur ve besinlerin mideye girmesine izin vermek için yutma mekanizması sırasında gevşer. AÖS ayrıca yutulan havayı boşaltmak için de gevşer. Yemeklerden yaklaşık bir saat sonra normalde beşe kadar geçici reflü atağı olabilir; ancak, bu ataklar devam ederse GÖRH semptomları gelişebilir (23,24).

Birçok besin, ilaç ve diğer faktörlerle AÖS tonusu azalabilir (**Tablo 2**) (23,26). Bazı içecekler GÖRH semptomlarını şiddetlendirebilir, bazıları AÖS tonunu etkiler. Örneğin, kahve (hazır, kafeinsiz ve öğütülmüş kahve de dahil olmak üzere) başlangıçta AÖS tonusunu azaltır ve tonusu sürekli azalmış bazı kişilerde içildikten sonra 90 dakikaya kadar etkili olur. Kafeinli kahve, daha fazla mide asidi üretimine ve AÖS tonusunda daha fazla düşüşe neden olur (27,28).

GÖRH semptomları başka faktörlerden kaynaklanabilir. Örneğin, intra-abdominal ve mide basıncını artıran obezite, assit, hamilelik ve hatta sıkı giysiler GÖRH'na yol açabilir (23,26,29). Ek olarak yatar pozisyonda, eğilirken gibi durumlarda veya hiatal hernisi olanlarda mide içeriği ÖGB yakınlarına gelerek semptom oluşturabilir. Ayrıca tükürüğün asit üzerindeki nötralize edici etkisinden dolayı tükürük üretimini azaltan herhangi bir durum GÖRH'na yatkınlık yaratabilir (26).

Hasta raporları, klinik çalışmalarda ortaya konan bir bulgu olan stresin GÖRH'nı şiddetlendirdiğini bildirmektedir. Stres GÖRH semptomlarını, özofagus reflü maruziyeti artışı ya da reflü maruziyet süresi gibi fizyolojik değişikliklerden bağımsız olarak artırmaktadır. Bu durum özellikle yüksek düzeyde anksiyete yaşayan kişilerde görülür (30-32).

Tablo 2. Alt Özofagus Tonusunu Azaltan Faktörler (33)

Faktör	Örnek
Diyet Takviyesi	Arginin nitrik oksit aracılığı ile alt özofagus sfinkterinde gevşemeye neden olabilir. Esansiyel yağlar(yüksek doz)
Besin ve İçecekler	Alkol Çikolata Kahve İnek sütü Yağlı besinler Portakal suyu Baharatlı yiyecekler Çay Domates suyu
Yaşam Tarzı	Sigara
İlaçlar	Aminofilin Antikolinerjikler Beta-adrenerjik ajanlar Bifosfonatlar Kalsiyum kanal blokerleri Nitratlar Fosfodiesteraz inhibitörleri
Travma, İrritasyon ve Çeşitli Faktörler	Özofajit Skleroderma benzeri hastalıklar Cerrahi hasar

Tanı testleri, semptomların nedenini ve herhangi bir patofizyolojik korelasyonu belirlemek için kullanılabilir. Örneğin, baryum özofagogram, üst endoskopi, ambulator pH ve proton pompası inhibitörü (PPI) denenmesi, en yaygın kullanılan tanısal testlerdir. GÖRH için %79 -%96 arası duyarlılığa ve %85 -%100 özgüllüğe sahip olan ambulator pH testi, asiditeye bakılmaksızın semptomların reflü miktarı ile korelasyonu araştırmak için impedans testi ile birlikte kullanılabilir (34).

2.1.3 Klinik Özellikler

Gastroözogageal reflü hastalığının klasik semptomları, pirozis ve regürjitasyondur.

Pirozis, genellikle mideden veya göğüsün alt bölgesinde yükselen ve boyuna boğaza ve bazen sırta doğru yayılan bir yanma hissidir (1). Genellikle yemek sonrası dönemde, özellikle ana öğünlerden sonra ya da baharatlı yiyecekler, narenciye ürünleri, yağlı yiyecekler, çikolata ve alkol tüketiminden sonra ortaya çıkar. Sırt üstü yatma ve öne doğru eğilme pirozisi şiddetlendirebilir. Uykusuzluk, psikolojik veya işitsel stres, pirozisi hissetme eşiğini düşürebilir (35,36). Pirozisin haftada 2 yada daha fazla görülmesi GÖRH için semptom olarak kabul edilir. Pirozisin sıklığı ve şiddeti tanıya yardımcı olsa da, özofageal hasarın derecesini göstermez (1).

Regürjitasyon, mide içeriğinin ağıza ya da farenkse reflüsü olarak tanımlanır (1). Günlük regürjitasyon yaşayan hastalarda AÖS basıncı genellikle düşüktür ve özofajit yaygındır. Bu nedenle semptomun tıbbi olarak tedavi edilmesi klasik pirozise göre daha zordur (37).

Disfaji, GÖRH'li hastaların %30'undan fazlasında görülür (38). Genellikle uzun süreli pirozis sonrası ortaya çıkar. Reflü özofajit kaynaklı olabilir. Kilo kaybı nadirdir, hastaların iştahları iyidir ve tıbbi tedavi ile düzelir. Tıbbi tedavi ile düzelmeyen ve progresyon gösteren hastalarda malignite ve striktür gibi ciddi hastalık belirtisi olabileceğinden mutlaka ileri inceleme yapılması gerekir.

GÖRH ile ilişkili daha az yaygın semptomlar arasında *water brash* (ağıza aniden yüksek miktarda tükürük sıvısı dolması), odinofaji, geğirme, hıçkırık, mide bulantısı ve kusma bulunur. Odinofaji şiddetli özofajit ile birlikte görülebilir (39).

GÖRH, göğüs ağrısı, astım, posterior larenjit, kronik öksürük, tekrarlayan pnömoni, diş erozyonları gibi atipik semptomlarla da kendini gösterebilir.

2.1.4 Tanı

GÖRH şüphesi olan hastaları değerlendirmek için çok sayıda test mevcuttur. Çoğu zaman bu testler gerekli değildir çünkü klasik semptomlar olan pirozis ve regürjitasyon, reflü hastalığını tanımlamak ve tıbbi tedaviye başlamak için yeterlidir. Bununla birlikte, durum her zaman böyle değildir ve klinisyenler istenen bilgiye bağlı olarak güvenilir, zamanında ve uygun maliyetli bir şekilde tanı koymak için hangi testleri seçeceklerine karar vermelidir (40).

Tablo 3. GÖRH Tanı Testleri

GÖRH Anketleri
Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)
Özofageal Manometri Testi
Endoskopi
Histoloji
Baryumlu Özofagogram
Ph Monitörizasyonu
İntraözofageal İmpedans-pHmetre

2.1.4.1 Proton Pompa İnhibitörleri İle Ampirik Tedavi

GÖRH'yi teşhis etmek ve semptomlarla ilişkisini değerlendirmek için en basit yöntemdir. PPI'ların ortaya çıkmasıyla birlikte klasik veya atipik reflü semptomları olan ve alarm semptomları olmayan hastalarda kullanılan ilk test olmuştur. Belirtiler genellikle 1 ila 2 hafta içinde bir PPI denemesine yanıt verir. Semptomlar tedavi ile ortadan kalkar ve daha sonra ilaç kesildiğinde geri gelirse, GÖRH ile ilişkilidir. Bu yaklaşımı kullanarak

PPI ampirik denemesinin % 68 ila % 83 arasında duyarlılığı vardır, ancak GÖRH varlığını belirlemek için özgüllüğü düşüktür (41,42).

2.1.4.2 Endoskopi

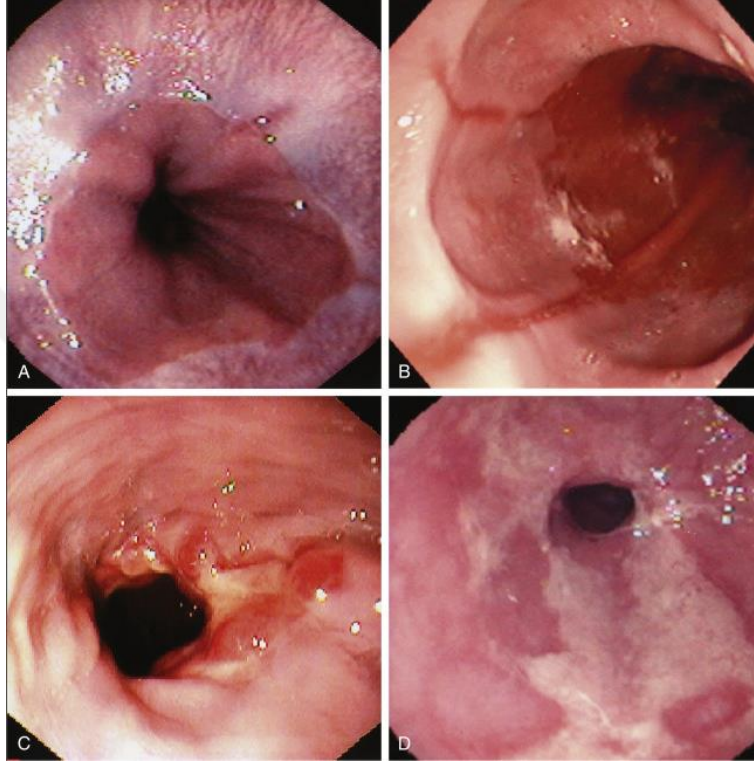
Üst endoskopi, özofajitin varlığını ve kapsamını göstermek ve diğer etiyolojileri dışlamak için yapılır. Bununla birlikte, pH testi ile anormal özofagus reflüsü olan hastaların sadece %20 ila %60'ında endoskopide özofajit vardır. Bu nedenle endoskopinin GÖRH için duyarlılığı düşüktür, ancak %90 ila % 95 arasında yüksek özgüllüğü vardır. Asit reflünün en erken endoskopik bulguları ödem ve eritemdir, ancak bu bulgular nonspesifiktir ve endoskopinin görüntü kalitesine bağlıdır (43). Daha güvenilir işaretler fragilite, kırmızı çizgiler ve granüler görünümdür. Fragilite (kolay kanama), aside yanıt olarak mukozal yüzeyin yakınında genişlemiş kapiller damarların gelişmesinden kaynaklanır. Kırmızı çizgiler özofagus kıvrımlarının çıkıntıları boyunca özofagus bileşkesinden yukarı doğru uzanır (44). Erozyonlar, progresif asit hasarının etkisi ile eritem çevresindeki beyaz veya sarı eksuda ile mukozadaki yüzeyel hasardır. Tipik olarak, erozyonlar gastroözofageal birleşme noktasında başlar. Erozyonlara nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, yoğun sigara içimi ve enfektif özofajit de neden olabilir (43). Ülserler, daha şiddetli özofagus hasarını yansıtır, mukoza veya submukozanın daha derininde oluşur. Şu anda tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve en kapsamlı şekilde ele alınan özofajit sınıflandırması Los Angeles (LA) sınıflamasıdır (45).

Tablo 4. Los Angeles Sınıflaması

Evre A	5 mm'den küçük bir yada daha fazla mukozal hasar
Evre B	Mukozal kıvrımlar arasında devamlılığı olmayan, biri veya daha fazlası 5 mm'den büyük mukozal hasar
Evre C	Mukozal kıvrımlar arasında devamlılığı olan fakat lümeni çepeçevre sarmayan mukozal hasar
Evre D	Lümenin en az %75'ini çevreleyen mukozal hasar

GÖRH'li hastaların çoğunluğu endoskopi yapılmadan PPI ile tedavi edilirler. Endoskopi yapılması gereken en önemli istisna durumlar; disfaji, odinofaji,

açıklanamayan kilo kaybı, dirençli kusma, gastrointestinal kanama bulguları, demir eksikliği anemisi (özellikle erkeklerde) gibi alarm semptomların bulunmasıdır. American College of Physicians tarafından hazırlanan güncel kılavuzlar, endoskopianın başlıca rolünün GÖRH komplikasyonlarını teşhis ve tedavi etmek (özellikle peptik striktür) ve Barret özofagusunu tanımlamak olduğunu öne sürmektedirler (46).



Şekil 1: Reflü özofajitin Los Angeles sınıflamasına göre endoskopik görünümü
A:Evre A, B:Evre B, C:Evre C, D:Evre D (47)

2.1.4.3 Özofageal Biyopsi

Endoskopi gibi, özofagus biyopsilerinin GÖRH'nı değerlendirmedeki rolü yıllar içinde gelişmiştir (40). Özofagus mukozası endoskopik olarak normal görünse bile mikroskopik olarak reflüye bağlı değişiklikler meydana gelebilir (48). Nötrofillerin ve eozinofillerin varlığı ile karakterize olan akut inflamasyon özofajit için çok spesifiktir; ancak, duyarlılığı %15 ila %40 aralığındadır ve düşüktür (49). Bu nedenle GÖRH'ü tanımlamak için normal görünen skuamöz mukozanın histolojik incelemesinin çok az değeri vardır. Bununla birlikte son zamanlarda, özellikle disfajiden yakınan hastalarda, eozinofilik özofajiti GÖRH'den ayırma ihtiyacıyla kullanılmaktadır (50). Klasik reflü özofajiti olan hastalarda, neoplazm, enfeksiyon veya bullöz deri hastalığını dışlamak

dışında genellikle biyopsi alınmaz. Bu nedenle, özofagus biyopsilerinin mevcut birincil endikasyonu Barrett epitelini tanımlamak ve eozinofilik özofajiti dışlamaktır.

2.1.4.4 Özofagus Manometrisi

Özofageal manometri testi ile AÖS'ün basıncını, relaksasyonunu ve peristaltik aktivitesi değerlendirilir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi normal olan, göğüs ağrısı ve/veya disfajisi olan ve GÖRH şüphesi olan hastalarda Özofagus motilite bozukluğunu dışlamak için yapılır (51).

2.1.4.5 Baryum Özofagogram

Baryum özofagogram ucuz, kolay bulunabilen ve invazif olmayan bir özofagus testidir. En sık özofagusun anatomik darlıklarında ve hiatal herninin redükte edilebilirliğinin değerlendirilmesinde faydalıdır (52).

2.1.4.6 İntraözofageal pH Monitörizasyonu

Ambulatuvar intraözofageal pH izleme, patolojik asit reflüsü tespiti için hala altın standarttır (40). Kateterli ve katetersiz olmak üzere iki ayrı sistem ile pHmetrik inceleme yapılabilmektedir. Kateterli pH probu, AÖS seviyesinin 5 cm üzerine gelecek şekilde, Katetersiz pH probu ise sedatize durumda yapılan endoskopik inceleme sırasında AÖS'ün 6 cm proksimaline yerleştirilir. Hastaların 24 saatlik takip süresince günlük aktivitelerine devam etmeleri istenir. Sigara, alkol ve asitli gıdalardan kaçınmaları önerilir (53). Ph değerinin 4'ün altında olması reflü epizotu olarak tanımlanır. Test değerlendirmesinde sıklıkla DeMeester skorlaması kullanılır. Bu skorlamada bakılan parametreler; pH < 4 reflü epizotu sayısı, pH < 4 zaman yüzdesi (ayakta), pH < 4 zaman yüzdesi (yatarak), pH < 4 toplam zaman yüzdesi, 5 dakikadan daha uzun süreli reflü epizodlarının sayısı ve 24 saat içinde en uzun reflü epizodunun süresi. Toplam skor 14.72 üzerinde ise patolojik reflü kabul edilir (54).

2.1.4.7 İntraözofageal İmpedans-pHmetre

Özofagustaki materyalin özelliğinin tespit edilmesini sağlar. Özofagusa yerleştirilen kateter aracılığı ile ortamda bulunan materyalin iletken olmayan hava mı yoksa iletken olan sıvı mı olduğunu gösterir. Çok kanallı olması nedeni ile de materyalin özofagusa yutarak mı yoksa reflü ile mi geldiğini tespit edebilmektedir. Bu kateterdeki

pH probu aynı zamanda 24 saatlik intraözofageal pH-metrik ölçüm ile reflü olan materyalinin asid, non-asid ayrımını yapmaktadır. Tedaviye dirençli ve endoskopik inceleme sırasında GÖRH kanıtı saptanmayan hastalarda kullanımı uygundur (55).

2.1.5 Klinik Seyir

GÖRH'ün klinik seyri, büyük ölçüde hastanın eroziv reflü hastalığı (reflü özofajit) olup olmadığına bağlıdır. Hastalığın klinik seyri; reflü özofajit, non-eroziv hastalık ve Barrett's özogafus olarak 3 farklı gruba ayrılır. Bu sınıflamanın hastalığın şiddet spektrumu olarak mı yoksa kategorik hastalık sınıflaması olarak mı kullanılması gerektiği konusunda tartışmalar vardır. Hastalar bir gruptan diğerine geçme eğilimindedir; 6 aydan 22 yıla kadar değişen takiplerde, non-eroziv hastalığı olan hastaların yaklaşık % 25'inde zamanla reflü özofajit, neredeyse tamamında LA evre A / B özofajit veya GÖRH komplikasyonları gelişti (56, 57). Bu komplikasyonlar özofageal striktür, Barrett özofagusu, kanama, perforasyon, adenokarsinom gibi özofagusa ait komplikasyonlar olabileceği gibi, kronik öksürük, astım, larenjit, dental erozyonlar, tekrarlayan pnömoni gibi ekstra özofageal olabilir (58).

2.1.5.1 Non-eroziv Hastalık

Son veriler GÖRH olanların %70'inin normal bir endoskopik muayeneye sahip olduğunu göstermektedir (59, 60). Endoskopi negatif olanların kadın, genç, zayıf ve hiatal hernisi bulunmayan hasta grubunda olma olasılığı daha yüksektir ve bu hastalarda fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarının yaygınlığı daha yüksektir (61). Hafif mukozal hasara rağmen, bu hastalar alevlenme ve remisyon dönemleri ile birlikte kronik bir semptom paterni sergiler (62). Tipik reflü semptomları ve normal bir endoskopi olan hastada non-eroziv GÖRH'den şüphelenilir ve hastanın antisekretuar tedaviye verdiği yanıtla tanı doğrulanır. Özofagus pH testi, non-eroziv hastaların 3 farklı alt kümesini tanımlar. Birincisi, aşırı asit reflüsü olan ve genellikle PPI tedavisine yanıt veren hastalardır. İkincisi, asit reflü parametreleri normal olan ancak semptomları ile asit reflü epizodları arasında iyi bir korelasyon olan hastalardır. Bu grup, non-eroziv hastaların %30-%50'sini temsil eder ve son Roma IV kriterlerine göre, "reflü aşırı duyarlılığı" olarak sınıflandırılır (63). Bu hastalar muhtemelen aside karşı yüksek özofagus duyarlılığına sahiptir ve antireflü tedavisine yanıt verme olasılıkları daha düşüktür (64).

Üçüncü grup, normal asit maruziyet süreleri ve zayıf semptom korelasyonu ile karakterizedir. Bu grup "fonksiyonel pirozis" olarak sınıflandırılır (63).

2.1.5.2 Eroziv Reflü (Reflü Özofajit)

Reflü özofajiti olan hastalar erkek, yaşlı ve fazla kilolu olma eğilimindedir ve hiatal herni olma olasılığı daha yüksektir (61). Reflü özofajiti olan hastaların klinik seyri daha öngörülebilirdir ve GÖRH komplikasyonları ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, eroziv hastalığı olan ve idame reflü tedavisi verilmeyen hastaların %85'inin PPI tedavisinin kesilmesinden sonraki 6 ay içinde nüksettiğini göstermiştir; en yüksek relaps oranı, daha yüksek evre özofajiti olan hastalardır (65, 66) (Bkz. Tablo 4). Çeşitli çalışmalar, reflü özofajit hastalarının ülser, striktür ve Barrett's özofagusu dahil olmak üzere reflü komplikasyonlarına eğilimli olduğunu doğrulamaktadır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, yaşam tarzı değişiklikleri, antiasitler ve prokinetik ilaçlarla tedavi edilen reflü özofajitli 20 hasta, 19 yıl (median süresi) boyunca izlendi. 14 hastada erozyonlar devam etti ve 6 yeni Barrett özofagus vakası tespit edildi (56). Daha yakın tarihli bir başka Avrupa çalışmasında, Barrett özofagus gelişme oranı; LA evre C/D özofajiti olan hastalarda %5.8, LA evre A/B olan hastalarda %1.4, non-eroziv hastalarda %0.5 olarak tespit edilmiştir (57).

2.1.6 Tedavi

GÖRH tedavisinin amacı, özofajiti olmayan hastalarda reflü semptomlarını hafifletmek ve sık semptomatik relapsları önlemektir. Özofajitli hastalarda hedef, semptomları hafifletmek ve özofajiti iyileştirirken daha fazla relaps ve komplikasyonları önlemektir (67).

2.1.6.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hastaya dikkatlice anlatılan kişiye özel yaşam tarzı değişiklikleri, tedavi yönetiminin ilk parçası olmalıdır ve özellikle hafif, aralıklı şikâyetleri olanlarda faydalıdır. Bunlar arasında yatağın baş kısmının yükseltilmesi, fazla kilolu ise kilo vermesi, alkol ve sigaranın kısıtlanması, diyet değişiklikleri yapılması, yemeklerden sonra uzanmaktan kaçınılması ve yatmadan önce atıştırmalıklardan kaçınılması yer alır. Fizyolojik çalışmalar, bu yaşam tarzı değişikliklerinin özofagus asit klirensini artırdığını, asit reflü ile ilişkili olayları azalttığını veya pirozis semptomlarını hafiflettiğini göstermektedir (68). Yatmadan 2-3 saat önce yemeklerden kaçınmak midenin geceleri

boş kalmasını sağlar ve böylece noktürnal reflü epizodlarını azaltır. Kilo vermek, “abdominal stres” mekanizması ile reflü insidansını azaltmayı amaçlar. Farklı dönemlerde kilo alma reflü semptomlarının alevlenmesi ile ilişkilendirilebilir (69). Sigarayı ve alkolü bırakmak önemlidir çünkü her iki ajan da AÖS basıncını düşürür, asit klirensini azaltır ve intrinsik skuamöz epitelyal koruyucu fonksiyonları bozar (70, 71). Yemek boyutunu küçültmek ve yağlardan, karbonhidratlardan ve çikolatadan kaçınmak, AÖS basıncını artırarak reflü sıklığını azaltır (70). Ayrıca bazı hastalar turunçgil içerikli meyve suları, baharatlı yiyecekler, domates bazlı ürünler, kahve, çay veya kolalı içeceklerden sonra pirozisten şikâyet ederler. Mide asidi sekresyonunun uyarılması veya özofagusun düşük pH'a duyarlılığı bu semptomlardan sorumlu olabilir. Bununla birlikte, ayırım gözetmeyen gıda yasaklarından kaçınılmalı, bunun yerine daha iyi bir hasta uyumu sağlamak için bireysel duyarlılığa göre şekillendirilmelidir (72).

2.1.6.2 Medikal Tedavi

Antiasitler, yaşam tarzı bozulması ile tetiklenen hafif, seyrek pirozis semptomlarının tedavisinde kullanılır. Antiasitler AÖS basıncını artırır, ancak kısa süreler için de olsa esas olarak mide asidini tamponlayarak çalışır. Etkinliği 5 dakika içinde başlar ancak 30-60 dakika sürer. Antiasit ve alginat kombinasyonları tükürük ile karışarak midenin üst kısmında köpük benzeri bir tabaka oluşturur ve mide içeriğinin özofagusa temasını önleyen mekanik bariyer görevi görür. Bununla birlikte, bu tedaviler özofajiti iyileştirmez ve uzun süreli tedavi denemeleri, hastaların sadece %20'sinin semptomlarını hafifletmiştir (73, 74).

Histamin 2 reseptör antagonistleri (H2RA), öğünle uyarılan asit sekresyonundan ziyade noktürnal asit sekresyonunu kontrol etmede daha etkilidir. Piyasada bulunan H2RA preparatları simetidin, ranitidin, famotidin ve nizatidindir (75). Kapsamlı bir meta-analiz çalışması 12 haftaya kadar H2RA kullanan hastaların daha yüksek dozlarda kullandığında bile genel özofajit iyileşme oranının nadiren %60'ı aştığını göstermiştir. Özofajit iyileşme oranları özofajit şiddetine bağlı olarak farklılıklar gösterir. LA evre A ve B özofajiti olan hastaların %60 ila %90'ında iyileşme sağlanırken, LA evre C ve D de bu oran yalnızca %30 ila %50 arasındadır (76).

Proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol ve esomeprazol) semptomları iyileştirmek ve asit reflü kaynaklı doku hasarını önlemek için

en etkili farmakolojik tedavidir. Etkilerini mide parietal hücrelerdeki H-K ATPaz enzimini diğer adıyla proton pompalarını geri dönüşümsüz inhibe ederek gösterirler. Proton pompalarının çoğunluğu sabah saatlerinde aktiflendiği için günün ilk öğününden önce alınmalıdır (77). PPI'lar reflü hastalığını iyileştirmez, bunun yerine GÖRH'ün asit reflü ataklarının sayısını azaltarak dolaylı bir şekilde tedavi ederler. Buna karşılık, zayıf asidik ($\text{pH} > 4$) epizodlar artarken, reflü epizodlarının toplam sayısı değişmez (78). PPI'ların pirozis semptomuna güçlü yanıt verirken regürjitasyon semptomunu düzeltme etkisi daha düşüktür (79). PPI'lar daha yüksek bir intragastrik pH'ı ($\text{pH} > 4$) sürdürme kabiliyetleri bakımından H2RA'lara kıyasla üstün etkililiğe sahiptir (77). PPI'ların standart dozları: esomeprazol için 40 mg/gün, omeprazol için 20 mg/gün, rabeprazol: 20 mg/gün, lansoprazol için 30 mg/gün, pantoprazol için 40 mg/gün'dür (80). Standart dozlarda 8 haftalık PPI tedavisi GÖRH semptomlarını hafifletir ve reflü özofajiti yaklaşık %86 oranında düzeltir (77, 81).

GÖRH, özellikle düşük AÖS basıncı, şiddetli derecelerde özofajit ve yönetilmesi zor semptomları olan kronik nükseden bir hastalıktır (82). Özofajit iyileştikten sonra, şiddetli özofajiti olan hastaların %80'inden fazlasında ve daha hafif özofajiti olanların %15 ila %30'unda ilacı bıraktıktan sonraki 6 ay içinde nüks meydana gelir (65, 83). Yapılan 10 randomize çalışma arasında özofajit relaps oranı PPI'larda ortalama % 22 iken H2RA'larda %58'dir (84).

2.1.6.3 Cerrahi Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlar, GÖRH için birinci basamak tedavidir. Cerrahi tedavi genellikle optimal tıbbi tedaviye rağmen kalıcı semptomları olan veya komplikasyon gelişen hastalar için uygundur (85). Ek olarak, ömür boyu ilaçları tolere edemeyen, uymayan veya almak istemeyen hastalar da cerrahi adaydır. GÖRH cerrahi tedavisi, normal bir AÖS fizyolojisine eşdeğer bir AÖS oluşturulmasına odaklanır (86).

En sık kullanılan iki prosedür, laparoskopik olarak gerçekleştirilen 360 derece Nissen fundoplikasyon ve Toupet kısmi fundoplikasyondur (87). Bu iki cerrahi yöntem karşılaştırıldığında; 360 derece Nissen fundoplikasyonu, daha uzun süreli etkinliğe sahip üstün bir ameliyattır, ancak daha fazla postoperatif disfaji ve gaz şişkinliği semptomlarına neden olur (88).

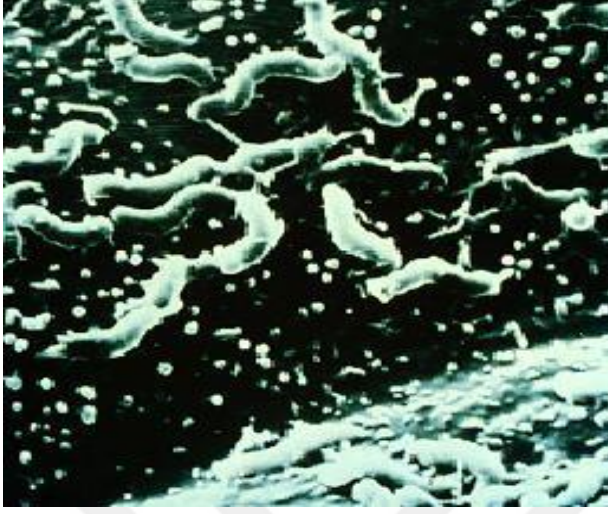
2.2 HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (önceden *Campylobacter pylori* ya da *Campylobacter pyloridis* olarak biliniyordu) ilk olarak 1982'de insanlardan izole edilmiştir (89, 90). *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), oldukça hareketli, kavisli, gram negatif çubuk bir bakteridir ve gastrik mukoza epitelini örten mukus tabakasında yaşar (91). Esasen, *H.pylori* ile enfekte olan tüm bireylerin mide antrum ve fundus lamina propriasında hücrel infiltrasyon mevcuttur (92,93). Saf kültürde *H.pylori*'nin ilk izolasyonu ve peptik ülser hastalığı ile ilişkisinin tanınması, Barry Marshall ve Robin Warren'a 2005 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırdı. *H.pylori* varlığı peptik ülser hastalığı ve mide kanseri riskini artırır, ancak aynı zamanda özofagus reflü riskinde azalma etkisi ile sağlık üzerine olumlu etkileri olabilir (94).

2.2.1 Mikrobiyolojik Özellikleri

H.pylori organizmaları 0,5-1,0 µm genişliğinde ve 2,5-4,0 µm uzunluğunda, kavisli, mikraerofilik, gram negatif çubuk şekilli bakterilerdir (91,95). **(Bkz. Şekil 2)** Başlangıçta *Campylobacter* cinsinin üyelerine çok benzedikleri için, bu cinse ait oldukları düşünülmüştür. Bununla birlikte, *Campylobacter* cinsinden multiple genotipik ve fenotipik özellikleri farklıdır ve yeni bir cins olan *Helicobacter* olarak sınıflandırılmıştır. *H.pylori*, *Helicobacter* türleri arasında tıbbi açıdan insanlarla ilişkili en önemli türdür ve mide organizmaları için prototiptir. *H.pylori* hızlı bir tirbuşon hareketi yapar ve oldukça hareketlidir. Multiple, polar, kılıflı flagellalara sahiptir (95).

İn vitro olarak, kanlı agar gibi besiyerinde 37°C'de ve %5 oksijen içeren ortamda üç ila yedi günde kültüre edilebilen, yavaş büyüyen bir organizmadır. Küçük, muntazam boyutları olan ve yarı saydam bakteri kolonileri oluşturur. Alkali Ph, oda sıcaklığı, oksijen miktarının artması, besin azlığı gibi ideal büyüme ortamının sağlanamadığı durumlarda *H.pylori*'nin kokoid formları kültürlerde görülebilir. Kokoid formlar, daha dirençlidir ve çevreye adaptasyonu gösterir. Organizmanın insan konağı dışında dışkıda veya içme suyunda uzun süre hayatta kalmasını sağlar (96).



Şekil 2: H.pylori'nin mikroskopik görüntüsü

Morfolojik karakterizasyona ek olarak, organizma biyokimyasal olarak katalaz, oksidaz ve üreaz enzim aktivitesine sahiptir. Üreaz hayatta kalması ve kolonizasyonu için hayati önem taşır. Organizmanın toplam protein ağırlığının %5'inden fazlasını oluşturur ve bol miktarda üretilir. Bakteriyel üreaz aktivitesi klinik olarak önemlidir çünkü enfeksiyonu teşhis etmek için çeşitli invaziv ve noninvaziv testlerin temelini oluşturur.

Organizmanın üreaz, motilite ve mide epiteline adezyon özellikleri, gastrik ortamda hayatta kalmasına ve çoğalmasına izin veren faktörlerdir (97). Üreaz aktivitesinin, bakteriyel hareketliliğin veya adezyonun bozulması H.pylori kolonizasyonunu engeller.

Bakteriyel üreaz, mide lümen üresini hidrolize ederek mide asidini nötralize etmeye yardımcı olan ve organizma etrafında koruyucu bir tabaka oluşturarak mide mukus tabakasına nüfuz etmesini sağlayan amonyak oluşturur (98). Organizmanın dışındaki pH düştüğünde, oluşturduğu tabaka uygun bir hücre içi pH'ı sürdürmesine izin vererek bakterinin asit ortamında hayatta kalmasına izin verir.

Spiral şekli, flagella ve ürettiği mukolitik enzimler mukus tabakasından mide yüzey epiteline geçişini kolaylaştırır (96). Öte yandan, konak tarafından salgılanan gastrik müsin, H. pylori enfeksiyonuna karşı koruyan doğal bir antibiyotik görevi görüyor gibi görünmektedir (99).

H.pylori spesifik reseptör aracılı adezyon yoluyla mide epitel hücrelerine bağlanır (100,101). Bağlanma, bakteriyel yüzey adezinlerinin spesifik epitel hücre reseptörlerine bağlanmasına bağlı olmasına rağmen, konakçı faktörler bu süreci modüle edebilir. Örnek olarak, belirli kişiler spesifik yüzey reseptörlerini veya daha fazla sayıda reseptörü eksprese edebilir, bu da onları H. pylori bağlanması ve kolonizasyonuna daha duyarlı hale getirir (102).

2.2.2 Epidemiyoloji

H.pylori, insanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (103,104). Genetik sekans analizini içeren çalışmalar, insanların yaklaşık 58.000 yıl önce Afrika'dan göç ettiklerinden beri H.pylori ile enfekte olduklarını göstermektedir (105). H.pylori dünya çapında ve her yaştan bireyde gösterilmiştir. İyimser tahminler, dünya nüfusunun yüzde 50'sinin etkilendiğini göstermektedir. Enfeksiyon, sanayileşmiş ülkelere kıyasla gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür ve daha erken yaşta edinilir. H.pylori bir kez edinildikten sonra enfeksiyon devam eder ve gastroduodenal hastalığa yol açabilir veya açmayabilir (104).

H.pylori enfeksiyonuna yakalanma riski, sosyoekonomik durum ve yaşamın erken dönemindeki yaşam koşulları ile ilişkilidir. Barınma yoğunluğu, aşırı kalabalık, kardeş sayısı, aynı yatağı paylaşma ve akan suyun olmaması gibi faktörlerin tümü, H.pylori enfeksiyonunun daha yüksek edinim oranıyla ilişkilendirilmiştir (106-108). Daha yeni çalışmalar, İran gibi gelişmekte olan ülkelere çocukluk hijyen uygulamalarının ve aile eğitiminin H.pylori enfeksiyonunun prevalansını belirlediğini göstermektedir (109). Belirli bir ülkede, H.pylori prevalansındaki düşüş, ekonomik gelişmeye paralel görünmektedir. Örneğin Japonya'da, 1950'den önce doğan yetişkinlerin % 70 ila 80'i, 1950 ile 1960 arasında doğanların % 45'i ve 1960 ile 1970 arasında doğanların % 25'i enfekte olmuştur. Bu hızlı enfeksiyon düşüşü, Japonya'nın savaş sonrası ekonomik ilerlemesine ve sanitasyondaki iyileşmeye bağlanmıştır (110).

Tuzlu gıda tüketiminin Hp enfeksiyonu ve persistan enfeksiyon olasılığını artırdığı görülmektedir (111,112). Ek olarak, H. pylori enfeksiyonu ile birlikte tuzlu gıdaların tüketilmesi mide kanseri riskini sinerjik bir etkileşimle artırdığı vaka kontrol çalışmalarında bildirilmiştir (113,114).

H. pylori'nin prevalansı ile ilgili en dikkat çeken çalışma Hooi ve ark. tarafından yapılan, 1970 ile 2016 yılları arasında toplam 62 ülkede yapılmış 184 çalışmanın derlemesi ile oluşturulan meta analiz çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre H.pylori'nin dünya genelindeki prevalansı %48,5'tir. En sık görüldüğü kıta %79'luk oran ile Afrika kıtasıdır. En az görüldüğü kıta ise %24'lük oran ile Avustralya kıtasıdır. En sık görüldüğü ülkeler %87,7 sıklık ile başta Nijerya olmak üzere, Pakistan, Portekiz, Estonya, Kazakistan gibi gelişmekte olan ülkelerdir. En az görüldüğü ülkeler ise %18,9 oran ile başta İsviçre olmak üzere, Danimarka, Yeni Zelanda, Avusturalya ve İsveç gibi ülkelerdir. Yine aynı çalışmada ülkemizde yapılan üç büyük çalışma derlenmiş ve ülkemizde H.pylori'nin görülme sıklığı %77 olarak bildirilmiştir (115).

2.2.3 Patogenezi

H. pylori'nin hayatta kalabilmesi için aşması gereken ilk engel mide asiditesidir. Yüksek üreaz aktivitesini kullanarak mide asidini nötralize edebilmektedir. Ayrıca, ekstrasellüler üreaz aktivitesi de bulunan H.pylori, fagozomların pH'ını değiştirerek fagositozdan korunmasını sağlar. Bu sayede kendisine asitten korunmuş bir mikroçevre yaratan H.pylori, unipolar flagellalarını kullanarak vida benzeri hareketler yapar ve mide epiteline doğru ilerler. Flagellaların sentezi, *fla A* ve *fla B* olarak adlandırılan iki gen tarafından düzenlenir (116).

H.pylori besinleri ve büyüme faktörlerini temin edebilmesi için ve mide peristaltizminden korunabilmesi için mide epiteline tutunması gerekir (116). Bakteriyel bağlanmaya kısmen bir dizi adhezin ve dış zar protein aracılık eder. H. pylori enfeksiyonu patogenezi, BabA (HopS), OipA (HopH) ve SabA (HopP) proteinleri rol oynamaktadır (117). Üç adhezin proteininden en iyi tanımlanan BabA, konakçı hücreler üzerindeki fukozile Lewis b kan grubu antijenlerine bağlanmaya aracılık eder (118). OipA bir adhezin görevi görebilir ancak aynı zamanda IL-8 ekspresyonunu artırarak inflamasyonu da destekler (119). SabA, H.pylori suşlarının %80'inde bulunur ve sialik asit içeren glikokonjugatlara bağlanmaya aracılık eder. SabA içeren suşların daha ağır inflamasyon oluşturduğu bulunmuştur (116,120). Sialil grubu içermeyen Lewis antijenlerinin sialillenmiş Le (x) veya Le (a) ile değiştirilmesi, H. pylori'nin indüklediği mide inflamasyonu ve kanser ile ilişkilendirilmiştir (120).

H.pylori ile enfekte olan bireylerde inflamasyon ve doku hasarı kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalarda sadece kronik gastrit gelişimi olurken, bazı hastalarda ise gastrik kanser gelişimine kadar giden geniş bir yelpazede hastalıklar görülebilir. Bu farklılığa sebep olan patojen genler her H.pylori suşunda aynı oranda bulunmazlar. Doku hasarına sebep olan virulans faktörleri olan vacuolating cytotoxin A (vacA) ve cytotoxin-associated gen A (cagA) ülser ve kanser gelişimi ile ilişkilidir. Bu genlere sahip olan suşların virulansı daha yüksektir (121,122).

CagA H.pylori'nin hücre membranının iç yüzeyinde bulunur. CagA patojenite adası (CagA-PAI), 31 genden oluşan bir gen bölgesidir (123). CagA-PAI, multimerik proteinlerin ve nükleoproteinlerin transportu için bir kanal görevi gören tip 4 sekresyon sistemi (T4SS) ile benzer yapıya sahiptir. H.pylori mide epiteline tutunduktan sonra T4SS aracılığıyla CagA proteinini konağın epitel hücrelerine şırınga benzeri bir pilus yapısı ile enjekte eder. Hücre içine giren CagA proteini, tirozin fosforilasyonuna uğrar. Mide epitelinin hücre iskeleti bozulur ve apoptozis uyarılır (124). Duodenal ülseri olan hastaların yaklaşık yüzde 85 ila 100'ünde CagA pozitif suşları bulunurken, ülser gelişmeyen enfekte hastalarda ise bu oran yüzde 30 ila 60 arasında değişmektedir (125).

Mide epitel hücresi ile bakteri arasında bir anyon kanal oluşturan VacA, bakterinin ihtiyacı olan büyüme faktörlerini temin etmesini sağlar. Yine bu anyon duyarlı kanal aracılığı ile H.pylori bikarbonat ve organik katyonları mide epitel hücresinin sitoplazmasına boşaltır. Mide epitel hücresinin metabolik dengesini bozarak, mitokondri içerisinde bulunan sitokrom C'nin sitoplazma içerisine yayılmasına ve epitelde vakuoller oluşturmaya sebep olarak hücrenin apoptozunu uyarır (122).

2.2.4 Tanı

H.pylori testleri sadece pozitif sonuç alındığında tedavi verilmesi planlanıyorsa yapılmalıdır. HP tanısında kullanılan testler; endoskopik işlem gerektiren testler (invaziv testler) ve endoskopik işlem gerektirmeyen testler (non-invaziv testler) olarak (**Tablo 5**) iki gruba ayrılırlar (126).

Tablo 5: *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda kullanılan tanı yöntemleri

İnvaziv testler	Non-invazif testler
Moleküler yöntemler	Üre nefes testi
Histopatoloji	Moleküler yöntemler
Bakteriyel kültür	Kanda serolojik testler
Hızlı üreaz testi	Dışkıda antijen testi

Histopatolojik inceleme; alınan biyopsi örneğinin histopatolojik yöntemlerle mikroskopta incelenmesi esasına dayanır. *H. pylori* enfeksiyonunu ve Atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve MALT (Mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoma gibi ilişkili lezyonların tanısında kullanılır. Histoloji için biyopsiler, özellikle multifokal atrofik gastrit ve bağırsak metaplazisi kanıtı ararken, midenin hem antrumundan hem de corpusundan alınmalıdır. Giemsa gibi özel boyalar veya spesifik immün boyama yöntemleri kullanmak *H.pylori* enfeksiyonunun histolojik tanısını kolaylaştırmaktadır (127). *H. pylori* enfeksiyonu tanısı için histopatolojinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %98'dir. *H.pylori*'nin antrumdan korpuse proksimal yer değiştirmesi nedeniyle akut peptik ülser kanaması olan hastalarda ve PPI tedavisi alan hastalarda histopatolojinin duyarlılığı azalabilir. PPI kullanımının yokluğunda bile, *H.pylori* yoğunluğu farklı yerlerde değişebilir ve histolojik slaytların yorumlanması gözlemciler arası değişkenlik gösterebilir (128,129).

Kültür *H.pylori* tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Tedaviye dirençli olgularda, *H.pylori*'ye karşı antibiyotik direncinin yüksek olduğu yerlerde antibiyogram yapılabilmesini mümkün kıldığı için kültür önerilir. Ancak pahalı, zor, zaman alan bir testtir (130).

Hızlı üreaz testi; Mide biyopsi örnekleri, üre ve pH reaktifi içeren bir ortama yerleştirilir. Üreaz, üreyi parçalayarak amonyağı serbest bırakır, alkali bir pH ve sonuçta ortamda renk değişikliği olur. Testin duyarlılığı midedeki bakteri yoğunluğu ile ilişkilidir ve 15 dakikada (hızlı) sonuç verir. Hızlı üreaz testinin duyarlılığı yaklaşık %90 özgüllüğü ise yaklaşık %95'tir (131).

Moleküler yöntem olarak kullanılan polimeraz zincir reaksiyon testiyle bakterinin 23S RNA ve VacA gibi hedef yapılar tespit edilir ve direnç gelişiminden sorumlu genlerin saptanması amacı ile kullanılır (132).

Üre nefes testi, işaretli karbondioksit miktarının nefeste ölçülmesi ile üreaz aktivitesinin ölçülmesi ve dolaylı olarak aktif H.pylori enfeksiyonunun gösterilmesine yarayan invaziv olmayan bir testtir. Oral olarak verilen karbon izotopuyla işaretlenen ürenin H.pylori'nin üreaz enzimiyle hidrolizi sonucunda açığa çıkan karbondioksitin nefes yoluyla dışarı atılmasının ölçümü esasına dayanır (133). Üre nefes testi yüksek duyarlılığı ve özgüllüğünden dolayı invaziv olmayan testler içinde altın standart olarak kabul edilmektedir (134).

Serolojik testler içerisinde H.pylori varlığını gösteren en basit test olarak spesifik IgG düzeylerini ölçümüdür. H.pylori'ye karşı antikorun olması kişinin herhangi bir zamanda bakteri ile karşılaştığını gösterir. Uzun süre pozitif kaldığı için tedavi takibinde kullanılması uygun değildir.

Dışkı antijen testi, tanı ve eradikasyon kontrolünde kullanılmaktadır. Basit, güvenilir ve ucuz bir testtir. Tedavinin tamamlanmasından 7 gün sonra dışkı antijen testinin (+) olması, eradikasyonun başarısız olduğunu gösterir (135).

2.2.5 Tedavi

H.pylori tedavisi antibiyotiklerin ve anti- sekretuarlar ilaçların kombinasyonları ile yapılır. H.pylori araştırması dispepsi ile başvuran bütün hastalara yapılması önerilir. H.pylori saptanan bütün hastaların tedavi edilmesi önerilir (136). Tedavide ideal bir kombinasyon yoktur. Başlarda ikili kombinasyon tedavileri (ppi+amoksisilin veya ppi+klaritromisin) denenmiş, ancak eradikasyon oranları %85'in üzerine çıkamamış ve üçlü kombinasyon tedavileri denenmeye başlamıştır. Üçlü kombinasyon tedavisi verilmesi ile metronidazol ve klaritromisin direnci artış göstermiştir ve bu sebeple eradikasyon oranları %80'in altında kalmıştır. Metronidazol ve klaritromisin direnci düşük olan bölgelerde 3'lü kombinasyon tedavisi önerilir. Direncin daha yüksek olduğu bölgelerde ppi+bizmut+ 2 antibiyotikten oluşan 4'lü kombinasyon tedavi başlanması önerilir (137). H.pylori tedavisinde yaygın olarak kullanılan rejimler tablo 6'da gösterilmiştir (136,137).

Tablo 6: H.pylori tedavi rejimleri

Tedavi rejimi	İlaç dozu (günlük)	Süre
Üçlü tedavi	PPİ 2x1 Amoksisilin 1 gr 2x1 Klaritromisin 500 mg 2x1	14 gün
Bizmutlu dörtlü tedavi	PPİ 2x1 Bizmut 200 mg 4x1 Metronidazol 500 mg 3x1 Tetrasiklin 500 mg 3x1	14 gün
Bizmutsuz dörtlü tedavi	PPİ 2x1 Amoksisilin 1 gr 2x1 Metronidazol 500 mg 3x1 Tetrasiklin 500 mg 3x1	10-14 gün
Ardışık tedavi	PPİ 2x1 (10 gün) Amoksisilin 1 gr 2x1(ilk 5 gün) Klaritromisin 500 mg 2x1 (sonraki 5 gün) Tinidazol 500 mg 2x1 (sonraki 5 gün)	10 gün
Levofloksasinli üçlü tedavi	PPİ 2x1 Amoksisilin 1 gr 2x1 Levofloksasin 1 gr 2x1	10 gün
Rifabutinli üçlü tedavi	PPİ 2x1 Amoksisilin 1 gr 2x1 Rifabutin 150 mg 2x1	10 gün

2.2.6 Helicobacter Pylori ile İlişkili Gastrointestinal Hastalıklar

H.pylori enfeksiyonu çoğunlukla çocukluk çağında bulaşmaktadır. Asemptomatik olarak bulunabileceği gibi farklı klinik durumlarla da karşımıza çıkabilir. H.pylori gastrointestinal sistem kaynaklı gastrit, peptik ülser, MALT lenfoma, nonülser dispepsi, gastrik ülser, gastrik karsinom gibi hastalıklara neden olabilir (138).

2.2.6.1 Helicobacter Pylori Gastriti

Gastrit; mide mukozasının inflamasyonudur ve inflamasyona zedelenme eşlik eder. Histopatolojik olarak nötrofil hücre infiltrasyonu mevcut ise akut gastrit, mononükleer (makrofaj, lenfosit, plazmosit) infiltrasyonu mevcut ise kronik gastrit olarak tanımlanmaktadır (139). Klinikte ise gastrit 3 grupta incelenebilir: Eroziv-hemorajik gastrit, non-eroziv gastrit, histolojik ve endoskopik bulguları kendine özgü olan spesifik tip. Alkol, stres, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar eroziv gastrite neden olurken; H.pylori enfeksiyonu non-eroziv gastrit nedenidir. H.pylori enfeksiyonuna bağlı gastrit lokalizasyonuna göre 3 farklı tipe ayrılır. Vakaların çoğunu oluşturan ve hafif klinik sonuçları olan diffuz gastrit (pangastrit), gastrik antrumun daha fazla etkilendiği antral predominant gastrit, daha fazla korpusun etkilendiği ve vakaların az bir kısmını oluşturan korpus predominant gastrittir (140).

2.2.6.2 Helicobacter Pylori'ye Bağlı Peptik Ülser

Asit ve pepsin ile ilişkili olan duodenal ve gastrik ülserlere peptik ülser denir. Duodenum ülserleri çoğunlukla bulbus ön duvarında görülmektedir. Gastrik ülserler ise genellikle antrumda ve korpus-antrum bileşkesinin yakınında yer alır. Ülserde çapı 5 mm'den daha fazla olan submukoza tabakasına kadar ilerlemiş inflamasyon mevcuttur. Ülser oluşumundaki temel mekanizma agresif ve koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulması ve buna bağlı olarak gastroduodenal mukozanın değişmesidir. Gastrik ülserlerde koruyucu faktörlerin azalması daha fazla önem taşırken, duodenum ülserlerinin oluşumunda ise agresif faktörlerin artışı daha etkilidir. H.pylori'nin ülser oluşumunda temel işlevi, koruyucu mekanizmaları bozmak yoluyla olur (138). Duodenal ülserlerin yaklaşık %95'inin, mide ülserlerinin ise %70-85'inin etyolojisinde H.pylori rol oynamaktadır (141).

2.2.6.3 Gastrik MALT Lenfoma

Gastrik mukozaya özgü lenfoid dokudan gelişen lenfoma türüdür. Mide tümörlerinin %5'i, primer gastrik lenfomaların ise %40'ı gastrik MALT lenfomadan oluşmaktadır (142). Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada MALT lenfomanın yaklaşık %90'ının H.pylori ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. H.Pylori eradikasyon tedavisi ile MALT lenfomanın erken evrelerinde tümör histolojisinde düzelme meydana gelir (96).

2.2.6.4 Mide Kanseri

H.pylori insidansının yüksek olduğu yerlerde gastrik adenokarsinom sıklığının arttığı saptanmıştır. Kronikleşen H.pylori enfeksiyonu zamanla glandüler hasara yol açar ve gastrik atrofi gelişir. Gastrik atrofi uzun süreli devam eder ise intestinal metaplazi gelişebilir ve gastrik kansere yol açabilir. H.pylori ile enfekte bireylerde gastrik kanser riski enfekte olmayan bireylere göre yaklaşık altı kat daha fazla olduğu saptanmıştır (143).

2.2.6.5 Helicobacter Pylori ve Gastroözofageal Reflü Hastalığı

GÖRH patogenezinde H.pylori'nin olası bir rolü giderek artan sayıda çalışmada öne sürülmüştür. Bununla birlikte, GÖRH ve H.pylori arasındaki bağlantı karmaşıktır. H. pylori ile GÖRH arasındaki bir ilişkinin şüphesi, Batı toplumlarında H. pylori prevalansı azaldıkça özofagus adenokarsinomu ve GÖRH prevalansının arttığını gösteren epidemiyolojik verilerden kaynaklanmaktadır (144). Bu eğilim, birçok araştırmacının GÖRH'li hastalarda H. pylori prevalansını incelemesine yol açtı.

Birçok araştırma, H.pylori pozitif hastaların GÖRH olma olasılığının daha düşük olduğunu ve H.pylori pozitif hastalarda özofajit şiddetinin, H.Pylori negatif olanlara kıyasla azaldığını ileri sürmektedir (145-147). Bazı çalışmalar, Cag A pozitif olan H.pylori suşlarının özofagus adenokarsinomunun gelişimine karşı koruyucu olabileceğini ileri sürmektedir. Bu nedenle mevcut veriler, H.pylori, özellikle Cag A suşları ile kolonizasyonun, GÖRH'ün daha şiddetli formlarına karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (148).

H.pylori'nin GÖRH üzerinde doğrudan bir patojenetik etki oluşturabilmesi için, primer hastalık etkenlerinden biri üzerine bir etkiye sahip olması gerekir. Ancak;

- H.pylori özofageal gastrik bileşke üzerine bilinen herhangi bir etkiye sahip değildir (146).

- H.pylori'nin alt özofagus sfinkter basıncını veya geçici alt özofagus sfinkter gevşemelerinin sıklığını azalttığını gösteren hiçbir veri yoktur.

- Özofagus peristaltik işlevi ve asit klirensinin H. pylori'den etkilenmesi olası değildir.

- H. pylori'nin özofageal mukozada kolonileştiğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu kolonizasyonun mukozal duyarlılığı etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

H.pylori; primer olarak reflü içeriğini etkileyerek GÖRH'na etkisi olabilir. Fakat bu etkiler antral baskın gastrit ile korpus baskın gastrit ve pangastritlerde farklı görünür.

Antrum baskın gastrit: H.pylori enfeksiyonu, gastrik antrumda somatostatin salgılayan D hücreleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, böylece, feedback inhibisyonu kesintiye uğrar. Sonuç olarak, H. pylori ile enfekte kişilerde gastrin seviyeleri daha yüksektir (149). Bu nedenle, H.pylori pozitif ve antral dominant gastritli duodenal ülser hastalarında bulunan artmış asit sekresyonundan feedback inhibisyonunun olmaması sorumlu olabilir. Başka bir teori, H.pylori eradikasyon tedavisinin, mide bikarbonat sekresyonunu, mide asidi sekresyonunu etkilemeden, H.pylori enfeksiyonu olmayan hastalarda görülen seviyelere getirdiğini ileri sürmektedir. Net etki gastrik sekresyon asiditesinin artmasıdır.

Korpus baskın gastritler ve pangastritler: H.pylori ilişkili korpus baskın gastritler de artmış gastrin seviyeleri ile ilişkilidir ancak asit sekresyonu azalır. Korpus baskın gastritin, tümör nekroz faktörü alfa ve interlökin-1-beta gibi sitokin düzeylerinin artması yoluyla asit sekresyonunu azalttığı öne sürülmüştür. Bu değişiklikler sonunda hipoklorhidriye ve mide atrofisine yol açabilir. H.pylori'nin neden olduğu korpus dominant gastritin (ve ilişkili hipoklorhidrinin) tersine çevrilmesi, mide asidi sekresyonunu artırma potansiyeline sahiptir, bu da daha önce asemptomatik olan reflüyü kostik bir duruma getirebilir (150).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 HASTALARIN TOPLANMASI ve VERİ KAYITLARI

Çalışmamız; 1 Ocak 2020 ile 31 Ağustos 2020 arası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi ünitesinde ÖGD yapılmış ve 18 yaşından büyük tüm yetişkin hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 660 hasta çalışmaya alındı. Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu tarafından **22.09.2020 tarih ve 2020/8-13** sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 1 Ocak 2020 ile 31 Ağustos 2020 arası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi ünitesinde Özofagogastroduodenoskopi yapılmış ve 18 yaşından büyük tüm yetişkin hastalar
2. 1 Ocak 2020 ile 31 Ağustos 2020 arası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi ünitesine başvuran özofago-gastro-duodenoskopi işlemi sırasında mide antrum ve korpusundan biyopsi alınan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. 18 yaşından küçük olan hastalar
2. Özofago-gastro-duodenoskopi işlemi sırasında mide antrum ve korpusundan histopatolojik inceleme için biyopsi alınmayan hastalar
3. Geçirilmiş mide cerrahi öyküsü olanlar, gastrik çıkış obstrüksiyonu olanlar, özofagial malignitesi olanlar, mide malignitesi olanlar ve koagülopatisi olanlar

3.2 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırma retrospektif, tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

3.3 ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmamızda; 1 Ocak 2020 ile 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi Ünitesinde herhangi bir nedenle ÖGD yapılan hastalar geriye yönelik incelendi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, endoskopi ve mide biyopsi raporları kaydedildi. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 660 hasta çalışmaya alındı. Tüm parametreler hastanemizin KARMED veritabanından alındı.

Bütün hastalara lokal xylokain yapıldıktan sonra Fujinon video endoskop kullanılarak, tek bir endoskopist tarafından ÖGD yapılmıştı. ÖGD sırasında bütün hastalar özofagus, mide ve duodenum 2. kısmına kadar değerlendirilmişti. Reflü özofajit tespit edilmesi durumunda LA sınıflamasına göre evreleme yapılmıştı. Hiatal herni, alt özofagus sfinkterinin diyafragmatik kısılcın üzerinde göğüs kafesi içinde 2 cm ve üzeri yer değiştirmesi olarak tanımlanmıştı. Tüm hastalardan histopatolojik inceleme ve H. pylori için iki adet antrum ve iki adet korpusdan biyopsi alarak %10 formaldehit içeren tek şişede patoloji laboratuvarına gönderilmişti. Histolojik kesitler hemotoksilen-eozin ve modifiye giemsa yöntemi ile boyanarak, histopatolojik değerlendirmeler ve H.pylori varlığının araştırılması için ışık mikroskobu ile incelenmişti.

3.4 VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin analizinde SPSS 20.0 paket program kullanılmıştır. Olguların yaşları 10'arlı aralıklarla gruplanmıştır. Tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Pearson Kikare testi ve Fisher Exact test kullanılmıştır. İstatistiksel önemi belirtmede $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma grubunda bulunan 660 olguya ait tanımlayıcı özellikler Tablo 7 ve 8 'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların %52.6'ı erkek (n=347), %47.4'si (n=313) kadındı. Olguların yaş ortalaması 45.4 ± 16.4 olarak bulunmuştur. Olguların % 20.5'i 18-29 yaş aralığındaydı.

Tablo 7. Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Özellik	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	347	52.6
Kadın	313	47.4
Toplam	660	100.0

Tablo 8. Vakaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu	Sayı	%
18-29	135	20.5
30-39	127	19.2
40-49	129	19.5
50-59	119	18.0
60-69	95	14.5
70-79	45	6.8
80-89	10	1.5
Toplam	660	100.0

Endoskopik bulgular antral gastrit, pangastrit, eroziv superfisial gastrit, Eroziv bulbitis, hiatal herni, gastrik ülser ve bulber ülser olarak sınıflandırıldı. Vakaların %98.9'unda endoskopik olarak gastrit saptanmıştır. En sık (% 64.7) antral gastrit saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Endoskopik bulguların görülme sıklığı

Endoskopik Bulgu	Sayı	%
Antral gastrit	427	64.7
Pangastrit	194	29.4
Eroziv superfisial gastrit	32	4.8
Eroziv bulbitis	49	7.4
Gastrik ülser	15	2.3
Bulber ülser	40	6.1

Olguların % 12.7'sinde reflü özofajit bulgusu saptandı. Erkeklerin % 15.6'sında, kadınların ise % 9.6'sında reflü özofajit saptandı. Cinsiyete göre incelendiğinde erkeklerde reflü özofajit görülme sıklığı, kadınlardan anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.021$) (Tablo 10). Vakalar yaş grubuna göre incelendiğinde ise reflü özofajit görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.212$) (Tablo 11).

Tablo 10. Reflü özofajit sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Reflü Özofajit yok Sayı (%)	Reflü Özofajit var Sayı (%)	X ²	P
Erkek	293 (84.4)	54 (15.6)	5.29	0.021
Kadın	283 (90.4)	30 (9.6)		
Toplam	576 (87.3)	84 (12.7)		

Tablo 11. Yaş gruplarına göre Reflü özofajit görülme sıklığı

Yaş Grubu	Reflü özofajit yok Sayı (%)	Reflü özofajit var Sayı (%)
18-29	124 (91.9)	11 (8.1)
30-39	110 (86.6)	17 (13.4)
40-49	117 (90.7)	12 (9.3)
50-59	101 (84.9)	18 (15.1)
60-69	77 (81.1)	18 (18.9)
70-79	39 (86.7)	6 (13.3)
80-89	8 (80.0)	2 (20.0)
Toplam	576 (87.3)	84 (12.7)
P=0.212		

Reflü Özofajit bulunan vakaların LA evrelemesine göre % 82.1'i evre A, % 10.7'si evre B, % 4.8'i evre C ve % 2.4'ü evre D'dir (Tablo 12).

Tablo 12. Reflü özofajit bulunan vakalarda evreleme

Reflü özofajit evresi (n=84)	Sayı	%
Evre A	69	82.1
Evre B	9	10.7
Evre C	4	4.8
Evre D	2	2.4
Toplam	84	100.0

Vakalar H.pylori açısından değerlendirildi. Vakaların % 63'ünde H.pylori pozitif olarak saptandı. Vakalar cinsiyete göre incelendiğinde erkekler ve kadınlar arasında H.pylori görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.549) (Tablo 13).

Tablo 13. H.pylori görülme sıklığı ve cinsiyete göre dağılımı

	Helicobacter Pylori Negatif Sayı (%)	Helicobacter Pylori Pozitif Sayı (%)	X²	p
Cinsiyet				
Erkek	132 (38.0)	215 (62.0)	0.36	0.549
Kadın	112 (35.8)	201 (64.2)		
Toplam	244 (37.0)	416 (63.0)		

Vakalar yaş gruplarına göre incelendiğinde H.pylori görülme sıklığı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.031). 80-89 yaş aralığındaki vakaların %70'inde H.pylori pozitif olarak saptanmıştır. Diğer gruplar incelendiğinde 18-

29 yaş aralığındaki vakaların %68.9’unda H.pylori pozitif olarak saptanmıştır. 80-89 yaş aralığı haricinde, yaş arttıkça H.pylori pozitiflik oranı azalmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Yaş gruplarına göre Helicobacter Pylori görülme sıklığı

Yaş Grubu	Helicobacter Pylori Negatif Sayı (%)	Helicobacter Pylori Pozitif Sayı (%)
18-29	42 (31.1)	93 (68.9)
30-39	40 (31.5)	87 (68.5)
40-49	42 (32.6)	87 (67.4)
50-59	49 (41.2)	70 (58.8)
60-69	46 (48.4)	49 (51.6)
70-79	22 (48.9)	23 (51.1)
80-89	3 (30.0)	7 (70.0)
Toplam	244 (37.0)	416 (63.0)
P=0.031		

Vakalar H.pylori durumuna göre incelendiğinde reflü özofajit sıklığı; H.pylori pozitif hastaların % 15’inde (n:37), H.pylori negatif hastaların % 11.3’ünde (n:47) reflü özofajit saptandı. Reflü özofajit görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.150) (Tablo 15).

Tablo 15. Helicobacter pylori durumuna göre reflü özofajit görülme sıklığı

Helicobacter pylori	Reflü Özofajit yok Sayı (%)	Reflü Özofajit var Sayı (%)	p
Yok	207 (84.8)	37 (15.2)	0.150
Var	369 (88.7)	47 (11.3)	
Toplam	576 (87.3)	84 (12.7)	

Reflü özofajit bulunan hastalar LA evrelemesine göre incelendiğinde H.pylori varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.371) (Tablo 16).

Tablo 16. Vakaların reflü özofajit evresine göre Helicobacter pylori görülme sıklığı

Reflü Özofajit Evresi (n=84)	Helicobacter Pylori Negatif Sayı (%)	Helicobacter Pylori Pozitif Sayı (%)
Evre A	30 (43.5)	39 (56.5)
Evre B	4 (44.4)	5 (55.6)
Evre C	3 (75.0)	1 (25.0)
Evre D	0 (00.0)	2 (100.0)
Toplam	37 (44.0)	47 (56.0)
	P=0.371	

Özofajit saptanan olgularda gastrik / bulber ülser sıklığı, özofajit bulunmayan vakalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu ($p=0.007$) (Tablo 17).

Tablo 17. Vakalarda özofajit durumuna göre gastrik veya bulber ülser görülme sıklığı

Reflü Özofajit	Gastrik / bulber ülser yok Sayı (%)	Gastrik / bulber ülser var Sayı (%)	p
Yok	536 (93.1)	40 (6.9)	0.007
Var	71 (84.5)	13 (15.5)	
Toplam	607 (92.0)	53 (8.0)	

Vakalar intestinal metaplazi sıklığına göre incelendiğinde % 13.6'sında intestinal metaplazi saptanmıştır. İntestinal metaplazi görülme sıklığı H.pylori durumuna göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.178$) (Tablo 18).

Tablo 18. Vakalarda Helicobacter pylori durumuna göre intestinal metaplazi görülme sıklığı

Helicobacter pylori	İntestinal metaplazi yok Sayı (%)	İntestinal metaplazi var Sayı (%)	X²	p
Yok	205 (84.0)	39 (16.0)	1.81	0.178
Var	365 (87.7)	51 (12.3)		
Toplam	570 (86.4)	90 (13.6)		

Vakalar reflü özofajit görülme durumuna göre incelendiğinde intestinal metaplazi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.157$) (Tablo 19).

Tablo 19. Vakalarda reflü özofajit durumuna göre intestinal metaplazi görülme sıklığı

Reflü özofajit	İntestinal metaplazi yok Sayı (%)	İntestinal metaplazi var Sayı (%)	X²	p
Yok	494 (85.5)	82 (14.2)	0.307	0.157
Var	76 (90.5)	8 (9.5)		
Toplam	570 (86.4)	90 (13.6)		

5. TARTIŞMA

Reflü fizyolojik olarak kısa süreli, yemek sonrası, nadiren uykuda ve asemptomatik olarak görülebilir. Semptomatik olduğu ya da komplikasyonlara neden olduğu durumlara GÖRH denir. GÖRH özofageal mukoza durumuna göre eroziv reflü (reflü özofajit) ve noneroziv reflü olarak ikiye ayrılır (151). Reflü özofajit mide içeriğinin özofagusa geri akışının bir sonucu olarak ortaya çıkan patolojik bir durumdur. Asit reflü, reflü özofajit gelişiminde ve ilerlemesinde özofagus için en önemli irritandır (4).

H.pylori dünya çapında ve her yaştan bireyde gösterilmiştir. İyimser tahminler, dünya nüfusunun yüzde 50'sinin etkilendiğini göstermektedir (104). H.pylori, malignite, gastrit ve peptik ülser oluşumu için bir risk faktörüdür. Bununla birlikte H.pylorinin GÖRH patogeneziindeki rolü ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur ve ikisinin arasındaki ilişki net değildir (149, 152, 153). H. pylori ve GÖRH arasındaki bir ilişkinin şüphesi, batı toplumlarında H.pylori prevalansı azaldıkça GÖRH ve özofagus adenokarsinomunun prevalansının arttığını gösteren epidemiyolojik verilerden kaynaklanmaktadır (144).

Biz çalışmamızda herhangi bir nedenle ÖGD yapılan tüm hastaların ve endoskopik olarak reflü özofajit saptanan hastaların demografik, endoskopik, histopatolojik özelliklerini ve H.pylori ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Batı toplumlarında ÖGD yapılan hastaların yaklaşık % 15-25'inde reflü özofajit tespit edildiği bildirilmiştir (154). Asya'da yapılan çalışmalarda ise bu oran %0.8-16.3 arasındadır. Batılaşmayla beraber reflü özofajit sıklığının arttığı iddia edilmektedir (154,155). Ege Üniversitesi'nde ÖGD yapılan 18766 hastanın retrospektif incelemesinde reflü özofajit sıklığı %12.8 olarak bildirilmiştir (156). Yine aynı şekilde İstanbul Tıp Fakültesi'nde ÖGD yapılan 9421 hastanın incelemesinde reflü özofajit oranı %16 olarak saptanmıştır (157). Korkmaz ve ark.'nın 1840 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada reflü özofajit oranı % 28.9 olarak saptanırken özofajit saptanan hastaların %66.1'inde evre A, %29'unda evre B, %3.9'unda evre C, %0.9'unda evre D özofajit izlenmiştir (158). Türkiye'de çok merkezli yapılan GÖRHEN çalışmasında GÖRH tanısı alan 1421 hasta değerlendirilmiş, reflü özofajit oranı %35 olarak saptanmış. Reflü özofajit saptanan hastaların %61'i grade A, %34'ü grade B, %4'ü grade C ve %1'i grade D özofajit olarak değerlendirilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda reflü özofajit oranı % 12.7 olarak saptandı. Literatürle uyumlu olarak erkeklerde daha sık olarak tespit edildi. Yaş gruplarına göre anlamlı fark görülmedi. Reflü özofajit saptanan olguların % 82.1'i evre A, % 10.7'si evre B, % 4.8'i evre C, % 2.4'ü evre D olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamızda reflü özofajit sıklığı çok merkezli bir çalışma olan GÖRHEN çalışmasına oranla düşük çıkmıştır. Bunun nedeni GÖRHEN çalışmasında sadece GÖRH semptomları olan hastalar endoskopik olarak değerlendirildiği için olabilir. Çalışmamız kesitsel bir araştırma olmadığı için özofajit prevalans tahmini yapmak yanıltıcı olabilir.

Avrupa'da yapılan çok uluslu ProGORD çalışmasında; H.pylori pozitif olan hastalarda reflü özofajit riskinin % 18 azaldığı bildirilmiştir. Sadece şiddetli özofajit (LA evre C ve D) bulunan hastalar dikkate alındığında ise riskin % 64 azaldığı bildirilmiştir (159). Chung ve ark.'nın yaptıkları çalışmada H.pylori sıklığının reflü özofajiti olanlarda olmayanlara oranla daha düşük oranda saptamıştır (%38.4 ve %58.2) ve H.pylori varlığı ile GÖRH şiddeti arasında negatif bir ilişki tespit etmiştir (147). Asya'da Hong ve ark.'nın yayınladığı metaanaliz çalışmasında, H.pylori eradikasyonu sonrası GÖRH gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (160). Werdmuller ve ark.'nın yaptığı çalışmada, H.pylori görülme sıklığı reflü özofajitli olgularda %30 olarak tespit edilirken, reflü özofajit saptanmayan olgularda ise %51 olarak saptanmıştır ve GÖRH gelişiminde H.pylori varlığının koruyucu etkisini vurgulamışlardır (161). Singapur'da 16375 vaka ile yapılan bir çalışmada hastalar 1992 yılından 2001 yılına kadar takip edilerek tüm bulgular ileriye yönelik olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmada endoskopik reflü özofajit görülme sıklığı 1992'den 2001'e kadar artış göstermişken, H.pylori pozitifliği 1995'den 2001'e kadar azalma saptanmıştır (162). Ülkemizde; Ünal ve ark.'nın 380 yetişkin vaka ile yapmış olduğu bir çalışmada reflü özofajitli hastalardaki H.pylori sıklığı reflü özofajit olmayan hastalara oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (163). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Polat ve ark. H.pylorinin GÖRH üzerindeki etkilerini araştırmış ve GÖRH tanısı almış hastalarda % 82.5 oranında H.pylori pozitifliği saptamışlardır. Reflü özofajit sıklığı H.pylori pozitif olan hastalarda % 67.6 oranında iken, HP negatif grupta ise % 95 oranında saptanmıştır. Ayrıca reflü özofajit şiddeti ile H.pylori arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (164). 2017 yılında Antalya'da Kurtuluş ve ark.'nın 262 olgu ile yaptığı çalışmada reflü semptomları ile H.pylori varlığı arasında

anlamalı bir ilişki bulunamamış ancak reflü özofajit sıklığı H. pylori pozitif hastalarda daha düşük bulunmuştur (165).

Yukarıda belirtilen çalışmaların tersine, H.pylori varlığı ile reflü özofajit arasında anlamalı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Grande ve ark.'nın en az 1 yıl boyunca günlük reflü semptomları olan 184 hasta ile yaptığı çalışmada reflü özofajit ile H.pylori varlığı arasında anlamalı bir ilişkili saptanmamıştır. Ayrıca reflü özofajit şiddeti ile H.pylori varlığı arasında da anlamalı bir ilişki saptanmamıştır (166). Eren ve ark.'nın ülkemizde H. pylori ile infekte 42 hasta ile yaptığı bir çalışmada impedans pH monitorizasyonu ile hastalardaki toplam reflü epizodu sayısı ve aside maruziyet zamanlarına bakılmış ve sonuçta H.pylori'nin GÖRH hastalığı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (167). Ataseven ve ark.'nın 126 reflü özofajitli olgu ile yaptığı araştırmada H.pylori sıklığı % 73 oranında saptanmış, reflü özofajit ve reflü özofajit evresi ile H.pylori varlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (168). Korkmaz ve ark.'larının Konya'da 1840 olgu ile yaptığı çalışmada reflü özofajit ile H.pylori arasında anlamalı bir ilişki bulunamamıştır (158). Bektaş ve ark.'nın duodenal ülseri bulunan hastalarda yaptıkları çalışmada H.pylori eradikasyonundan 6 ay sonra gastrin seviyesinin ve reflü semptomlarının anlamalı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Ancak endoskopik olarak reflü özofajit görülme oranında herhangi bir değişiklik tespit edilmediğini bildirmişlerdir (169).

Bizim çalışmamızda tüm endoskopi yapılan hastalar içinde H.pylori sıklığı % 63, reflü özofajiti bulunan hastalarda ise % 56 oranında H.pylori pozitif saptanmıştır. Reflü özofajit evresine göre bakıldığında H.pylori pozitiflik oranları; Evre A'da % 56.5, Evre B'de % 55.6, Evre C % 25, Evre D'de ise % 100 oranında tespit edilmiştir. Yüzdesel olarak H.pylori pozitiflik oranı reflü özofajiti bulunanlarda daha düşük bulunmakla birlikte reflü özofajit ve reflü özofajit evresi ile H.pylori varlığı arasında anlamalı bir ilişki tespit edilememiştir.

H.pylori sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar yıllara ve bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Batı toplumlarında ve ülkemizin batısında daha düşük oranlarda görülmektedir. (170). Bu konuda yapılmış en kapsamlı çalışma Hooi ve ark. tarafından yapılan, 1970 ile 2016 yılları arasında toplam 62 ülkede yapılmış 184 çalışmanın derlemesi ile oluşturulan meta analiz çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre H.pylori'nin dünya

genelindeki prevalansı % 48,5'tir. En sık görüldüğü kıta % 79'luk oran ile Afrika kıtasıdır. En az görüldüğü kıta ise %24'lük oran ile Avustralya kıtasıdır. Yine aynı çalışmada ülkemizde yapılan üç büyük çalışma derlenmiş ve ülkemizde H.pylori'nin görülme sıklığı % 77 olarak bildirilmiştir (115). Türkiye'de 5.549 yetişkin birey ile yapılan TURHEP çalışmasında H. pylori'nin genel prevalansı % 82.5 oranında saptanmış, cinsiyetler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bölgesel olarak en yüksek prevalans % 88 ile Doğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda, en düşük prevalans ise % 79 oran ile Güney Anadolu bölgesinde yaşayanlarda görülmüştür (171). Pehlivanoglu ve ark.'nın Adıyaman'da yaptığı bir çalışmada 2015-2016 yıllarında endoskopik mide biyopsisi yapılan ardışık 943 hasta H.pylori açısından değerlendirilmiş ve H.pylori sıklığı %57 olarak bulunmuştur (172). Syam ve ark.'nın yaptığı çalışmada; H.pylori sıklığı açısından, cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (173). Çiftel ve ark. 2015 yılında Erzurum'da yaptıkları çalışmada toplam 653 hastanın % 57.7'sinde H.pylori pozitif saptarken, H.pylori sıklığı açısından, cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır (174).

Bizim çalışmamızda H.pylori pozitifliği % 63 olarak saptandı. H.pylori pozitiflik oranımız yine aynı bölgede yapılan Pehlivanoglu ve ark.'nın yaptığı çalışmaya (% 57) yakın oranda olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda Kadınların %64.2'sinde erkeklerin ise %62'sinde H.pylori pozitifliği tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak kadınlar ve erkekler arasında H.pylori görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda H.pylori görülme sıklığı yaş gruplarına göre incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.031). 80-89 yaş aralığındaki vakaların %70'inde, 18-29 yaş aralığındaki vakaların %68.9'unda H.Pylori pozitif olarak saptanmıştır. 80-89 yaş aralığı haricinde, yaş arttıkça H.Pylori pozitiflik oranı azalmıştır. Bu sonuç; bulunduğumuz bölgede daha fazla H.pylori eradikasyon tedavisi verilmesi ile ilişkili olabilir.

İntestinal metaplazi gastrik kansere yol açabilen öncü bir lezyon olarak kabul edilmektedir. İntestinal metaplazi bulunan hastalarda gastrik kanser gelişme riski altı kat artmaktadır (175). ABD'de Sonnenberg ve ark. Tarafından 78985 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada intestinal metaplazi prevalansı %7 olarak tespit edilmiştir (176). Van bölgesinde Ölmez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada intestinal metaplazi insidansı %13.8 olarak tespit edilmiştir (177). Özdiş ve ark. tarafından dispeptik yetişkin

hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada intestinal metaplazi sıklığı %17.8 oranında olduğu belirtilmiştir (178). Yine Taşkın ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise bu oran %13.7 olarak bildirilmiştir (179).

Bizim çalışmamızda intestinal metaplazi sıklığını %13.6 olarak tespit edildi. H.pylori ve reflü özofajit bulunma durumuna göre intestinal metaplazi görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; GÖRH ve H.pylori dünyada en sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır ve endoskopi sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Yaptığımız çalışmada H.pylori sıklığı Türkiye için bildirilen H.pylori sıklığına benzer olarak bulundu. Yaş arttıkça H.pylorinin azaldığı tespit edildi. Tüm endoskopi yapılan hastalarda erkeklerde daha fazla olmak üzere %12.7 oranında reflü özofajit tespit edilmiştir. H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında reflü özofajit görülme sıklığı açısından anlamlı bir ilişki bulunamamakla birlikte bu konuda daha fazla sayıda hasta ile birlikte prospektif çalışmaların faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
2. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and it's complications. In: Feldman M, Friedman SL, Brandt JL Ed. *Gastrointestinal and Liver Disease 8th Edition*. Philadelphia; Saunders Elsevier, 2006;905-36
3. Tunç, Nurettin; Şıkgeç, Mehmet Mahfuz; Yakut, Mustafa. Bir bölge hastanesi gastroskopi ünitesinde tanı konulan eroziv reflü hastalığı olgularının endoskopik ve klinik özellikleri. *J Clin Exp Invest www.jceionline.org Vol*, 2012, 3.2.
4. Musa S, Akil F, Daud A, Bakri S, Rasyid H, Hp F, et al. Correlation between *Helicobacter Pylori* Infection with Gastroesophageal Reflux Disease Degree. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2020;11(6):1503–9
5. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol*. 2020;26(28):4076-4093
6. Sharma P, Vakil N. *Helicobacter pylori* and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):297–305.
7. Dogan İ. Gastroözofageal reflü hastalığı: Epidemiyoloji ve klinik. *Güncel Gastroenteroloji* 2009;13:77-80.
8. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., et. al.: Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: pp. 1179-1187.
9. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:75
10. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
11. Richter J.E., Rubenstein J.H.: Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: pp. 267-276.

12. Eusebi L.H., Ratnakummann R., Yuan Y., et. al. Global prevalence of, and risk for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67: pp. 430-440.
13. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastrooesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-80.
14. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65.
15. Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors. Results from The Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;34:20-8
16. Bor S, Vardar R, Vardar E, Takmaz S, Mungan Z, GORHEN Study Group. Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (GORHEN). *Gastroenterology* 2008;134:5 (Suppl 1);T2014(600).
17. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014; 63:1185.
18. Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009; 137:1776.
19. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA* 2016; 315:2104.
20. Kahrilas PJ. Turning the Pathogenesis of Acute Peptic Esophagitis Inside Out. *JAMA* 2016; 315:2077.
21. Barham CP, Gotley DC, Mills A, Alderson D. Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995; 36:505.
22. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* Volume 30, Issue 2, April 2020, Pages 209-226
23. Mikami DJ, Murayama KM: Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease, *Surg Clin North Am* 95(3):515–525, 2015 Jun.

24. Woodland P, Sifrim D, Krarup AL, Brock C, Frøkjaer JB, Lottrup C, Drewes AM, Swannstrom LL, Farmer AD: The neurophysiology of the esophagus, *Ann N Y Acad Sci* 1300:53–70, 2013 Oct.
25. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 17, Philadelphia, 2004, Saunders.
26. Goyal RK: Diseases of the esophagus. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, editors: *Harrison's principles of internal medicine*, ed 16, New York, 2004, McGraw-Hill
27. Van Deventer G, Kamemoto E, Kuznicki JT, et al.: Lower esophageal sphincter pressure, acid secretion, and blood gastrin after coffee consumption, *Dig Dis Sci* 37:558–569, 1992.
28. Thomas FB, Steinbaugh JT, Fromkes JJ, et al.: Inhibitory effect of coffee on lower esophageal sphincter pressure, *Gastroenterology* 79:1262–1266, 1980.
29. Pizzorno JE, Murray ME, editors: *Textbook of natural medicine*, ed 2, Edinburgh, 1999, Churchill Livingstone.
30. MacDonald-Haile J, Bradley LA, Bailey MA, et al.: Relaxation training reduces symptom reports and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease, *Gastroenterology* 107:61–69, 1994.
31. Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ, et al.: The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors, *Am J Gastroenterol* 88:11–19, 1993.
32. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ: Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options, *J Physiol Pharmacol* 62:591–599, 2011.
33. David Kiefer MD *Integrative Medicine*, Chapter 42, 433-438.e1
34. Oranu AC, Vaezi MF: Noncardiac chest pain: gastroesophageal reflux disease, *Med Clin North Am* 94:233–234, 2010.
35. Schey R., Dickman R., Parthasarathy S., et. al.: Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007; 133: pp. 1787-1795.
36. Fass R., Naliboff B., Fass S., et. al.: The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 134: pp. 696-705.

37. Kahrilas P.J., Johnson A., Denison H., et. al.: Impact of regurgitation of health-related quality of life in GERD before and after short-term potent acid suppression therapy. *Gut* 2014; 63: pp. 720-726.
38. Jacob P., Kahrilas P., Vanagunos A.: Peristaltic dysfunction associated with non-obstructive dysphagia in reflux disease. *Dig Dis Sci* 1990; 35: pp. 939-942.
39. Brzana R., Koch K.: Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. *Ann Intern Med* 1997; 126: pp. 704-707.
40. Vaezi M.F., Sifrim D.: Assessing old and new diagnostic tests for GERD. *Gastroenterology* 2018; 154: pp. 289-301.
41. Fass R., Ofman J.J., Granelk I., et. al.: Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptomatic suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: pp. 2161.
42. Vakil N.: Review article: how valuable are PPIs in establishing a diagnosis of GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: pp. 64-69.
43. Richter J.E.: Severe reflux esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1994; 4: pp. 677-698.
44. Nayer D.W., Vaezi M.F.: Classification of esophagitis: who needs it?. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: pp. 253.
45. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., et. al.: Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlation and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: pp. 172-180.
46. Shaheen N.J., Weinberg D.S., Denberg T.D., et. al.: Upper endoscopy for GERD: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2012; 157: pp. 808-816
47. Richter JE, Vaezi MF. 46 - Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. Eleventh E. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set. Elsevier Inc.; 2021. 670-690.e

48. Dent J.: Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: pp. 4-16
49. Riddell R.H.: The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, “carditis,” and Barrett’s esophagus. Am J Surg Pathol 1996; 20: pp. 31-50.
50. Prasad G.A., Talley N.J., Romero Y., et. al.: Prevalence and predictive factors for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. Am J Gastroenterol 2007; 102: pp. 2627-2632.
51. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F.: American Gastroenterological Association technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008; 135: pp. 1392-1413.
52. Levine M.S., Carucci L.R., DiSantis D.J., et. al.: Consensus statement of Society of abdominal radiology disease-focused panel on barium esophagography in GERD. AJR Am J Roentgenol 2016; 207: pp. 1009-1015
53. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal ph monitoring in symptomatic patients on PPI therapy, Am J Gastroenterol 2003;98:740-9.
54. Hirano I., Richter J.E.: ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. Am J Gastroenterol 2007; 102: pp. 668-685.
55. Okçu N, Çiftel S. Gastroözofageal Reflü Hastalığı. Güncel Gastroenteroloji. 2016;20(2):161–8.
56. Isolaure J., Luostarinen M., Isolaure E., et. al.: Natural history of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow-up of 60 patients. Am J Gastroenterol 1997; 92: pp. 37-41.
57. Labenz J., Nocon M., Lind T., et. al.: Prospective follow-up data from the PROGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: pp. 2457-2462.
58. Tytgat GNJ. Medical Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease. Roy C. Orlando. (Ed.). Gastroesophageal Reflux Disease. New York:Marcel Dekker, Inc; 2000:284.

59. Savarino E., Zentilin P., Savarino V.: NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: pp. 371-380.
60. Poh C.H., Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T., et. al.: Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: pp. 28-34.
61. Wu J.C., Chenng C.M.Y., Wong V.W.S., Sung J.J.Y.: Distinct clinical characteristics between patients with non-erosive reflux disease and those with reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: pp. 690-695.
62. Fass R.: Erosive esophagitis and non-erosive reflux disease. Comparison of epidemiologic, physiologic and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: pp. 131-137.
63. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., et. al.: Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: pp. 1368-1379.
64. Trimble K.C., Douglas S., Pryde A., Heading R.C.: Clinical characteristics and natural history of symptomatic but not excess gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1995; 40: pp. 1098-1104.
65. Hetzel D.J., Dent J., Reed W.D., et. al.: Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95: pp. 903-912
66. Vigneri S., Termini R., Leandro G., et. al.: A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: pp. 1106-1110.
67. Gyawali C.P., Fass R.: Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: pp. 302-318.
68. Meining A., Classen M.: The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: pp. 2692-2697.
69. Jacobson B., Somers S., Fuchs C., et. al.: Body mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340–8

70. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidencebased approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965–71.
71. Kahrilas P, Gupta R. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med* 1989;114:431–8.
72. Feldman M., Barnett C.: Relationship between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. *Gastroenterology* 1995; 108: pp. 125-131
73. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:171.
74. Kwiatek M.A., Roman S., Farududdin A., et. al.: An alginate-antacid combination (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial acid pocket in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: pp. 59-66.
75. Lipsy R.J., Fennerty B., Fagan T.C.: Clinical review of histamine-2 receptor antagonists. *Arch Intern Med* 1990; 150: pp. 745-751.
76. Chiba N., Gara C.J., Wilkinson J.M., Hunt R.H.: Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: pp. 1798-1810.
77. Wolfe M.M., Sachs G.: Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: pp. 9.
78. Hemmink G.J.M., Bredenoord A.J., Blam M.E., et. al.: Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy resistant reflux systems: “On” or “off” proton pump inhibitors?. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: pp. 2446-2453.
79. Kahrilas P.K., Howden C.W., Hughes N.: Response of regurgitation to PPI therapy in clinical trials of GERD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: pp. 1419-1425.
80. Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors. *Drugs*. 1998;56(3):307-35.

81. Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, et al. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:657.
82. Lieberman D.A.: Medical therapy for chronic reflux esophagitis: long term follow-up. *Arch Intern Med* 1987; 147: pp. 717-720.
83. Toussaint J., Gossuin A., Deruyttere M., et. al.: Healing and prevention of relapse of reflux esophagitis by cisapride. *Gut* 1991; 35: pp. 590-595.
84. Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J., et. al.: Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: pp. 661-669.
85. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308.
86. Stein HJ, DeMeester TR. Who benefits from antireflux surgery? *World J Surg* 1992; 16:313.
87. Oelschlager B.K., Eubanks T.R., Pellegrini C.A.: Hiatal hernia and gastroesophageal reflux disease. Townsend C.M. Beauchamp R.D. Foshee J.C. et. al. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 2007. Saunders Philadelphia
88. Watson D.I.: Laparoscopic treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: pp. 19-35.
89. Marshall B. Helicobacter connections. *ChemMedChem*. 2006;1:783–802.
90. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1:1311–1313.
91. Hazell SL, Lee A, Brady L, et al. Campylobacter pyloridis and gastritis: association with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis*. 1986;153:658–663
92. Tham KT, Peek RM, Atherton JC, et al. Helicobacter pylori genotypes, host factors, and gastric mucosal histopathology in peptic ulcer disease. *Hum Pathol*. 2001;32:264–273.

93. Dooley CP, Fitzgibbons PL, Cohen H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med*. 1989;321: 1562–1566
94. Blaser MJ. The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis*. 1999;179:1523–1530
95. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol*. 1989;39:397–405.
96. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5.
97. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134:306.
98. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:57.
99. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004; 305:1003.
100. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2S
101. Logan RP. Adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:3.
102. Wadström T, Hirno S, Borén T. Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:17.
103. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100:12S.
104. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33.
105. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445:915.
106. Hunt RH, Sumanac K, Huang JQ. Review article: should we kill or should we save *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 1:51.

107. Webb PM, Knight T, Greaves S, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308:750.
108. Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133:645.
109. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter* 2009; 14:40.
110. Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760.
111. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, et al. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85:474.
112. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999; 59:4823.
113. Lee SA, Kang D, Shim KN, et al. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003; 13:162.
114. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2004; 7:46.
115. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9.
116. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39(1):14–23.
117. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:449.
118. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279:373.
119. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:7533.

120. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 2002; 297:573.
121. Waskito LA, Salama NR, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection CagA, gastric infection, motility, regulation of virulence. *Helicobacter*. 2018;23(s1):e12516.
122. González CA, Figueiredo C, Lic CB, Ferreira RM, Pardo ML, Ruiz Liso JM, et al. *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: A long-term follow-up in a high- risk area in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2011 May;106(5):867–74.
123. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Mikami T, Munakata A, Crabtree JE. CagA seropositivity associated with development of gastric cancer in a Japanese population. *J Clin Pathol*. 1998;51:225–8.
124. Akgüç M, Özden A, Bozdayi AM. *Helikobakter pilori* Enfeksiyonunda CagA ve Gastrik Kanser İlişkisi. 2005;(9):87–94.
125. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996; 173:1171.
126. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(3):299-304
127. Wright CL, Kelly JK. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:357.
128. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:342.
129. Faigel DO, Childs M, Furth EE, et al. New noninvasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. *Dig Dis Sci* 1996; 41:740.
130. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management

of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664

131. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808.

132. Momtaz H, Souod N, Dabiri H, Sarshar M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2105- 2111

133. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2001; 48: 287-289.

134. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O et al. Clarithromycin-Resistant Genotypes and Eradication of *Helicobacter pylori* Clarithromycin-Resistant Genotypes and *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 94-100

135. Gisbert, J. P., De La Morena, F. & Abaira, V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 101, 1921–1930 (2006)

136. Yang CJ, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. *World journal of Gastroenterol* 2014 May 14; 20(18): 5283-5293

137. Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2324-2337

138. Chan FKL, Leung WK. Peptic-ulcer disease. In: *Lancet*. Elsevier Limited; 2002. p. 933–41.

139. Beşışık F. Gastritler. In: Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzengin F, Kaysı A, Ökten A (eds). *İç Hastalıkları kitabı*. 1.baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2007.819-21

140. Maxine A, Papadakis Stephen J et al. Current medical diagnosis and treatment.

2016. Baskı. 604-607.

141. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(7):851-856.

142. Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(3):504-509.

143. Wilson WR, Sande MA. *Current Diagnosis&Treatment in Infectious Diseases.* International edition, USA, McGraw-Hill & Lange, 2001; 581-6.

144. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43:327.

145. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, et al. Helicobacter pylori prevalence in reflux esophagitis: A case control study (abstract). *Gastroenterology* 1997; 112:A137

146. Shirota T, Kusano M, Kawamura O, et al. Helicobacter pylori infection correlates with severity of reflux esophagitis: with manometry findings. *J Gastroenterol* 1999; 34:553.

147. Chung SJ, Lim SH, Choi J, et al. Helicobacter pylori Serology Inversely Correlated With the Risk and Severity of Reflux Esophagitis in Helicobacter pylori Endemic Area: A Matched Case-Control Study of 5,616 Health Check-Up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:267.

148. Weston AP, Badr AS, Topalovski M, et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:387.

149. el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, et al. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109:681.

150. Feldman M, Cryer B, Sammer D, et al. Influence of H. pylori infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux. *Am J Physiol* 1999; 277:G1159.

151. Kahrilas, P. J., Talley, N. J., & Grover, S. (2008). Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults. UpToDate, Basow, DS (Ed). UpToDate, Waltham, MA.
152. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. *Gastroenterology* 1996; 110: 1244-52.
153. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
154. Goh KL. Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:S22
155. Wong WM, Lim P, Wong BC. Clinical practice pattern of gastroenterologists, primary care physicians, and otolaryngologists for the management of GERD in the Asia-Pacific region: the FAST survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:S54-60.
156. Yılmaz N, Tuncer K, Tunçyürek M, et al. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in a tertiary referral center in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:79-83
157. Mungan Z, Demir K, Onuk MD, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux disease in our country. *Turk J Gastroenterol* 1999;10:101-6.
158. Korkmaz H, Kerpiç O. Endoskopi yapılan hastalarda eroziv reflü hastalığının sıklığı, endoskopik, klinik ve histopatolojik özellikleri ve *Helicobacter pylori* ile ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 2015, 25.1.
159. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M. et al. Risk factors for erosive esophagitis. A multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1652-6
160. Hong, Su Jin, and Sang Woo Kim. "Helicobacter pylori Infection in Gastroesophageal Reflux Disease in the Asian Countries." *Gastroenterology Research and Practice* 2015 (2015).
161. Werdmuller BF, Loffeld RJ. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 103–105.
162. Ho KY, Chan YH, Kang JY. Increasing trend of reflux esophagitis and decreasing trend of *Helicobacter pylori* infection in patients from a multiethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1923-1928.

163. Unal S, Karakan T, Dogan I. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the prevalence of endoscopic erosive esophagitis. *Helicobacter* 2006; 11: 556- 561.
164. Polat, FR. Polat S. The effect of *Helicobacter pylori* on gastroesophageal reflux disease." *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2012; 16: 260- 263.
165. Kurtuluş Aziz, et al. Antalya Bölgesinde Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşunda endoskopi Yapılan Hastalarda *Helicobacter Pylori* Sıklığı ve Hastaların Demografik, endoskopik ve Histopatolojik Özellikleri. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 2017, 3.2: 101-106.
166. Grande, Michele, et al. "Does a relationship still exist between gastroesophageal reflux and *Helicobacter pylori* in patients with reflux symptoms?." *World journal of surgical oncology* 12.1 (2014): 375.
167. Eren M, Çolak Ö, Işıksoy S, Yavuz A. Effect of *H. pylori* infection on gastrin, ghrelin, motilin, and gastroesophageal reflux. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26(5): 367-72
168. Ataseven, H, Ödemiş B, Arhan M, Ertuğrul İ, İbiş M, Aydoğ G et al. Reflü özofajit ile *Helikobakter pilori* ve gastrit ilişkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007; 6: 115-119
169. Bektaş M, Alkan M, Üstün Y, Soykan İ, Özden A. Duodenal ülserli hastalarda *Helikobakter pilori* eradikasyonunun asit reflüsü üzerine etkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008; 7: 34-38.
170. Ozden A, Bozdayı G, Ozkan M, Kose KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:156-8
171. Ozaydin N1, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013;13:1215.
172. Pehlivanoğlu, B., Türk, B. A., İşler, S., & Bilge, Z. (2021). Common Findings in Endoscopic Gastric Biopsies in Southeastern Anatolia: Effects of Eating Habits and *Helicobacter Pylori* Infection. *Istanbul Medical Journal*, 22(1).
173. Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, et al. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: a preliminary study. *PLoS One* 2015;10:e0140186.

174. Çiftel, S., Okçu, N., Dursun, H. A. K. A. N., Albayrak, F. A. T. İ. H., & Usta, S. (2016). Bölgemizde *Helicobacter pylori* sıklığı. *akademik gastroenteroloji dergisi*, 15(1), 1-4.
175. Zullo A, Hassan C, Romiti A, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:30-6
176. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010;139:1894-e12
177. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The prevalence of gastric intestinal metaplasia and distribution of *Helicobacter pylori* infection, Atrophy, dysplasia, and cancer in its subtypes. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:434039
178. Ozdil K, Sahin A, Kahraman R, et al. Current prevalence of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic adult patients from Turkey. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1563-6.
179. Taşkın V, Gürer İ, Sarı R, et al. The prevalence of lymphoid follicles and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* associated clinically significant gastroduodenal diseases. *Turk J Gastroenterol* 1999;10:197-201.
- 