

Çocuklarda Helicobacter Pylori Varlığı ile Reflü Özofajiti Arasındaki İlişki

The Relationship Between Helicobacter Pylori and Reflux Esophagitis in Children

Mehmet Ağın^{1*}, Yusuf Kayar², Ramazan Dertli², Şevki Konür³, Mehmet Ali Bilgili⁴

¹Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, Van, Türkiye

²Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Van, Türkiye

³Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dabilye Bölümü, Van, Türkiye

⁴Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Bölümü, Van, Türkiye

ÖZET

Giriş ve amaç: Bu çalışmadaki amacımız özofajiti olan olgularda Helikobakter Piloni (HP) prevalansını saptamak ve HP ile özefajitin varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya Ağustos 2017- Nisan 2019 tarihleri arasında hastanemiz, Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine tekrarlayan dispeptik yakınmalar ile başvuran, üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak özofagus ve mide doku biyopsileri alınan 361 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların demografik verileri, klinik şikayetleri, endoskopik görünüm ve histopatolojik verileri dökümanite edildi. HP varlığına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Gruplar özefajit varlığı ve şiddeti açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların %35.5'u erkek, %64.5'i kız idi. Ortalama yaşları 11.6±1.6 yıl idi. Olguların en sık başvuru yakınması bulantı (%56.8), öğürme ve geçirme (%39.6), rejürjitasyon (%39.1) ve mide ağrısı (%38.2) idi. Çalışmaya alınan olguların %63.3'ünde HP pozitif idi ve %23'ünde de özofajit varlığı saptandı. HP pozitif olguların %21.9'unda, HP negatif olguların %24.6'sında özofajit saptandı. HP pozitif olup özofajiti olan olguların %96'sında grade A, %2'sinde grade B ve %2'sinde grade C özefajit var idi. HP pozitifliği ile özofajit varlığı ve şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak; çocuk popülasyonunda HP pozitifliğinin özofajit varlığı ve özofajit şiddeti üzerine etkisinin olmadığı gösterildi. Ayrıca bu veriler ışığında HP varlığının GÖRH patogenezinde ve onun komplikasyonlarında rol oynamadığını göstermiş olduk.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter Piloni, Reflü özofajit, Grade

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to determine the prevalence of Helicobacter Pylori (HP) in patients with esophagitis and to investigate the relationship between HP and the presence and severity of esophagitis.

Materials and Methods: 361 patients with recurrent dyspeptic complaints admitted to Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic in our hospital, between August-2017/April-2019 were included in the study. Upper gastrointestinal endoscopy was performed and esophageal and gastric tissue biopsies were obtained. Demographic data, clinical complaints, endoscopic appearance and histopathological data of all patients were documented. Patients were divided into two groups according to the presence of HP. The groups were compared for the presence and severity of esophagitis.

Results: 35.5% of the cases were male and 64.5% were female. The mean age was 11.6±1.6 years. The most common presenting complaints were nausea (56.8%), retching and belching (39.6%), regurgitation (39.1%) and stomach pain (38.2%). HP was positive in 63.3% of the cases and esophagitis was found in 23% of the cases. Esophagitis was detected in 21.9% of HP positive cases and 24.6% of HP negative cases. 96% of the patients with HP positive esophagitis had grade A, 2% had grade B and 2% had grade C esophagitis. There was no statistically significant difference between HP positivity with presence and severity of esophagitis (p>0.05).

Discussion and Conclusion: In conclusion HP positivity did not affect esophagitis and esophagitis severity in children. Addition, we have shown that the presence of HP does not play a role in the pathogenesis and complications of GERD.

Key Words: Helicobacter pylori, Reflux esophagitis, Grade

Giriş

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH), gastrointestinal sistemin (GİS) sıklıkla rastlanılan hastalıklarından biridir. Devam eden GÖRH'nda davranış bozukluğu, solunum sistemi bozuklukları ve nörolojik bulgulara rastlanılabilir (1). Çocuklarda hastalık prevalansının %1–8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2).

Helikobakter Piloni (HP) gastrik mukozaya yerleşmektedir ve gastritisin yanında peptik ülser, B cell lenfoma ve gastrik kanser gibi hastalıklara sebep olmaktadır (3). Gelişmiş ülkelerde HP enfeksiyonu prevalansı %5-20 civarında iken, gelişmekte olan ülkelere bu oran %70-90'lara kadar ulaşmaktadır. Buna paralel olarak çocukluk yaş grubunda gelişmekte olan ülkelere HP enfeksiyon oranları daha yüksek iken, gelişmiş ülkelere ise enfeksiyon oranı daha düşüktür ve yaş ile birlikte prevalansın arttığı görülmektedir (3,4).

Son yıllarda erişkin yaş gruplarında HP enfeksiyonu ile GÖRH arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır (5). Yapılan çalışmalarda HP varlığının GÖRH'na karşı koruyucu olmadığı gösterilmiştir (6-8). Ayrıca HP enfeksiyonunun GÖRH'nı ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan GÖRH'nin şiddetini artırabileceği bildirilmiştir (7). Buna karşın; batı toplumunda HP enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansındaki artış, HP'nin GÖRH'e karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir (9).

Erişkin yaş gruplarında HP enfeksiyonu ile Reflü Özofajiti arasındaki ilişki ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen bu konu tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak literatürde çocuk yaş grubunda yapılan çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız ilk olarak çocuk popülasyonunda özofajiti olan olgularda HP prevalansını saptamak, ikincil olarak da HP enfeksiyonu ile özofajit varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hastaların Seçimi: Çalışmaya Ağustos 2017 ile Nisan 2019 tarihleri arasında hastanemiz, Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine tekrarlayan dispeptik yakınmalar ile başvuran ve üst GİS endoskopisi yapılarak özofagus ve mide doku biyopsileri alınan 361 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya 2-18 yaş arası üst GİS endoskopisinin yapılmasına izin veren, daha önce HP için eradikasyon tedavisi almayan ve çalışmaya katılım

için gönüllü olan hastalar dahil edildi. Özofagus ve gastroduodenal cerrahi öyküsü olan, özofagus motilite bozukluğu, hepatobiliyer cerrahi geçiren, mide çıkış obstrüksiyonu, madde kullanımı ve antikolinerjik ilaç kullananlar, çalışmadan bir ay öncesine kadar antibiyotik ve/veya proton pompa inhibitörü (PPI) kullanım öyküsü bulunan, kronik hastalığı olanlar ve çalışmaya katılım için gönüllü olmayanlar çalışmaya alınmadı.

Veri Değerlendirme: Tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet) ve klinik şikayetleri (bulantı, kusma, öğürme-geğirme, tekrarlayan karın ağrısı, ağzına acı su gelmesi, karın şişkinliği ve ağızdan kan gelmesi), endoskopik görünüm ve histopatolojik verileri dökümanete edildi. Eşlik eden komorbid hastalıklar, aldığı ilaçlar ve geçirilmiş operasyonlar sorgulandı. HP varlığına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Hastaların özofajit varlığı ve şiddeti karşılaştırıldı. Özofajit varlığı ile demografik veriler, klinik yakınmalar ve HP varlığı açısından karşılaştırma yapıldı. Ayrıca HP varlığı ile özofajit şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı.

Endoskopik Değerlendirme: Hastaların endoskopileri hastanemiz Endoskopi Ünitesinde Fujinon EG530WR marka endoskopi cihazı kullanılarak yapıldı. Endoskopi öncesi ailelerden sözlü ve yazılı onam alındı. Endoskopi öncesi tüm hastalarda 6 saat süre açlık sağlandı, lokal faringeal xylocain anestezisinden sonra hastalar 0,1 mg/kg'dan midazolam ve 1 mg/kg'dan ketamin ile sedatize edildikten sonra endoskopik işlem yapıldı. Endoskopi esnasında sırasıyla özofagus, midenin kardiya, fundus, korpus ve antrum bölgeleri ile birlikte duodenum ayrıntılı bir şekilde incelendi. Hastaların endoskopik değerlendirmeleri, özofajit mevcudiyeti, gastrik mukozanın görünümü (hiperemi, nodüler görünüm), ülser mevcudiyeti, bulbus ve duodenumun görünümü ve endoskopik tanıları kaydedildi. Özofajitin şiddeti Los Angeles kriterlerine göre sınıflandırıldı (10).

Histopatolojik Değerlendirme: Endoskopik olarak alınan özofagus, korpus ve antrum biyopsileri %10'luk formaldehit içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Rutin doku takibi işlemlerinden sonra parafine gömülen doku örnekleri 5 mikron kalınlığında kesilerek rutin Hematoksilen-eozin (H-E) ile boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirildi. HP varlığını değerlendirmek için modifiye Giemsa ile boyandı. Biyopsiler güncellenmiş Sydney sınıflamasına göre (inflamasyon, aktivasyon, displazi, intestinal metaplazi, atrofi ve HP yoğunluğu) raporlandı (11). GÖRH tanısında altın standart olarak kullanılabilecek bir tanı yöntemi yoktur. Ayrıntılı bir şekilde alınmış anamnez ve fizik muayene

önemlidir (12). GÖRH' ye bağlı özofagus zedelenmesini göstermede en güvenilir yöntem endoskopik inceleme sırasında alınan biyopsinin histopatolojik incelemesidir. Histolojik olarak özefajit saptanması GÖRH açısından kesin tanı koydurucudur (2). Özofagus biyopsi materyalinin histopatolojik olarak incelenmesinde, bazal bölgedeki hücrelerin hiperplazisi, papillalarda uzama, intraepitelyal eozinofillerin ya da nötrofillerin saptanması ile reflü özefajit tanısı konuldu.

Etik Beyanı: Tüm katılımcılar çalışmaya katılmak için yazılı izin vermişlerdir. Bu çalışmanın yapılması için etik onay hastanemizin Etik Komitesi'nden (Van, Türkiye) alındı. Tüm prosedürler, kurumumuzun insan deneyi komitesinin etik standartlarına ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun idi. Bir gastroenterolog tarafından değerlendirilen ve çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam formları alındı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz SPSS Windows programının 24.0 versiyonu ile yapıldı. Sürekli değerler alan veriler ortalama (\pm standart sapma), kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n,%) verildi. Veriler kolmogorov-simironov testi, histogram ve \pm sd ile normal dağılıma uygunluk açısından test edildi. Grupların non parametrik verileri Mann-Whitney U testi ve parametrik verileri ise Independet T test kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin test edilmesinde ise Chi-square testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 361 hastanın ortalama yaşı 11.6 ± 1.6 yıl idi. %35.5 (128/361)'u erkek, %64.5(233/361)'i kız idi. Olguların en sık başvuru yakınması bulantı (%56.8), öğürme ve geçirme (%39.6), rejürjitasyon (%39.1) ve mide ağrısı (%38.2) idi. Yapılan endoskopik incelemede tüm olguların %23 (83/361)'ünde özefajit mevcut idi ve alınan materyallerin histopatolojik incelemesi sonucunda olguların %63.3 (232/361)'ünde HP pozitif olarak saptandı (Tablo 1).

Endoskopik olarak saptanan özefajit varlığı ile demografik veriler, klinik yakınmalar ve endoskopik bulguların yapılan karşılaştırmasında; özefajit varlığı ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Mide ağrısı ve hematemez dışında özefajit varlığı ile bulantı, kusma, öğürme ve geçirme, mide şişliği ve rejürjitasyon yakınmaları arasında anlamlı ilişki

olduğu ve bu grupta daha fazla olduğu görüldü ($p < 0.05$). Özofajit saptanan ve saptanmayan gruplarda HP pozitifliği sırasıyla %61.4 (51/83) ve %65.1(181/278) olarak izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

HP ile özofajit varlığı ve şideti arasında yapılan kıyaslamada; HP pozitif olguların %21.9 (51/232)'unda, HP negatif olguların da %24.6 (32/130)'sında özefajit mevcut idi ve aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). HP pozitifliği olup özefajiti olan olguların % 96 (49/51)'sında grade A, % 2 (1/51)'sinde grade B ve %2 (1/51)'sinde grade C özefajit var idi. HP negatif olup özefajiti olan olguların ise % 96.8 (31/32)'inde grade A, %3.2 (1/32)'inde grade B özefajit var idi. HP varlığı ile özofajit şideti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Tartışma

Batı toplumlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda HP prevalansının azalması, GÖRH ve özofagus adenokarsinomu prevalansının artması, HP ile GÖRH ilişkisi ile ilgili şüpheler uyandırmış ve bu ilişkiyi araştıran çalışmalara sevk etmiştir (13). Labenz ve ark'nın duodenal ülserli hastalarda yaptıkları çalışmada, HP eradikasyonu sağlanan hasta grubunda eradikasyon saptanmayan gruba göre takip eden yıllarda daha yüksek oranda reflü özefajiti geliştiğini saptamışlardır (sırasıyla %25 ve %12.5) (14). HP eradikasyonu yapılan hastalarda reflü semptomlarında artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, HP enfeksiyonunun mide pH sınırını yükseltmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (15-17). HP enfeksiyonu ile GÖRH arasındaki ilişki kısmen açıklanmış olmasının yanında HP eradikasyon tedavisinin başarılı olsun veya olmasın reflü semptomatolojisi üzerindeki etkisi halen tartışılmaktadır.

Werdmuller ve ark'nın yaptıkları çalışmada reflü özefajiti olan hastalarda HP sıklığı daha düşük oranda saptanmıştır (%30 ve %51). Aynı zamanda HP negatif hastalarda HP pozitif hastalara göre reflünün daha şiddetli olmaya meyilli olduğu bildirilmiştir (18). Chung ve ark'nın yaptıkları çalışmada HP enfeksiyon sıklığının reflü özefajitli grupta daha düşük oranda saptanmış (%38.4 ve %58.2) ve GÖRH şideti ile HP varlığı arasında negatif bir ilişki saptamışlardır (19). Polat ve ark'nın GÖRH'da HP etkisini araştıran çalışmalarında GÖRH'lığı olanlarda HP pozitifliğini %82.5 olarak tespit etmişler. HP pozitif grupta özefajit %67.6 oranında bulunurken, HP negatif grupta %95 oranında tespit edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri, klinik yakınmaları ve endoskopik bulguları

		Ortalama±SS (min-max)	
Yaş		11.65±1.64 (1-18)	
Cinsiyet	Erkek	Sayı	%
	Kız	128	35.5
		233	64.5
Klinik yakınmaları			
Bulantı	Var	Sayı	%
		205	56.8
Kusma	Var	125	34.6
Öğürme ve geçirme	Var	143	39.6
Mide ağrısı	Var	138	38.2
Regürjitasyon	Var	141	39.1
Mide şişliği	Var	46	12.7
Hematemez	Var	18	5.0
Endoskopik Bulgular ve HP varlığı			
Özofajit	Var	Sayı	%
		83	23.0
HP varlığı	Var	232	64.3

SS: Standart Sapma, HP: Helikobakter Piloni, N:361

Tablo 2. Özofajit varlığı ile demografik veriler, klinik yakınmalar ve endoskopik bulguların karşılaştırılması

	Özofajit var (N=83)	Özofajit yok (N=278)	P
Yaş (Ortalama ±SS)	11.63 ± 4.44	11.66 ± 4.71	0.956
	N(%)	N(%)	
Cinsiyet			
Erkek	33 (39.8)	95 (34.2)	0.351
Kız	50 (60.2)	183 (65.8)	
Semptomlar			
Bulantı	63 (75.9)	142 (51.1)	0.001*
Kusma	61 (73.5)	64 (23)	0.001*
Öğürme ve geçirme	53 (63.9)	90 (32.4)	0.001*
Mide ağrısı	38 (45.8)	100 (36)	0.108
Regürjitasyon	61 (73.5)	80 (28.8)	0.001*
Mide şişliği	37 (44.6)	9 (3.2)	0.001*
Hematemez	5 (6)	13 (4.7)	0.621
Helikobakter Piloni varlığı	51 (61.4)	181 (65.1)	0.541

*p<0.05, SS: Standart Sapma (Mann-Whitney U testi, Independet T test ve Chi-square testi)

Tablo 3. HP varlığı ile özofajit varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması

Özofajit varlığı ve şiddeti	HP (+) olgular % (N)	HP (-) olgular % (N)	p
Grade A	%96 (49/51)	%96.8 (31/32)	0.850
Grade B	%2 (1/51)	%3.2 (1/32)	0.650
Grade C	%2 (1/51)	-	
Grade D	-	-	
Toplam	%21.9 (51/232)	%24.6 (32/130)	0.832

HP: Helikobakter pilori (Mann-Whitney U testi, Independet T test ve Chi-square testi)

HP varlığı ile GÖRH ve özefajit şiddeti arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir (20).

Mevcut çalışmalara zıt olarak, HP varlığı ile özofajit arasında anlamlı ilişki olmadığını savunan çalışmalar bulunmaktadır. Zentilin ve ark'larının yaptıkları çalışmada reflü özefajiti olan ve olmayan hastalar arasında HP sıklığında bir fark bulamamışlardır (21). Gisbert ve ark'ları PH metre ile tanı koydukları GÖRH'lıklı olgularda HP sıklığını %57, GÖRH olmayan normal olgularda ise HP sıklığını %52 saptamışlardır (22). Beştaş ve ark'nın yaptıkları çalışmada duodenal ülserli hastalarda HP eradikasyonundan 6 ay sonra reflü semptomlarının anlamlı şekilde azaldığını fakat endoskopik özefajit görülme oranında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (23). Yapılan başka bir çalışmada HP eradikasyonun özefajitin klinik seyriyi etkilemediği saptanmıştır (24). Gomma ve ark'nın yaptıkları çalışmada HP varlığı ile reflü özefajiti arasında bir ilişki saptamamışlardır (25). Manes ve arkadaşları HP varlığı ile GÖRH, özefageal motilite ve alt özefageal sfinkter basıncı arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (26). Grande ve ark. HP varlığının GÖRH gelişimi ve reflü özefajit gelişiminde bir rol oynamadığını bildirmişlerdir (27). Ataseven ve ark'nın yaptıkları çalışmada 126 özefajitli olguda HP sıklığını % 73 saptamışlardır ve HP varlığı, şiddeti ve dağılımı ile özefajit evresi arasında bir ilişki saptamamışlardır (28). Biz de yaptığımız çalışmada mevcut verilere uyumlu olarak HP varlığı ile özofajit arasında anlamlı ilişki olmadığını gösterdik.

HP varlığı ile özefajitin şiddeti arasındaki ilişkiyi irdeleyen bazı çalışmalarda, HP pozitifliği ile özefajit şiddeti arasında negatif korelasyon saptanırken, tersini gösteren çalışmalarda mevcuttur (20,27). Özefajitin şiddetini değerlendirdiğimizde HP pozitif olan olguların % 96'sı grade A, % 2'si grade B ve %2'si grade C idi. HP negatif olup özefajiti olan olgularda ise % 96.8'inde grade A, %3.2'inde grade B özefajit saptadık ve HP varlığının özefajit şiddeti üzerinde etkisi olmadığını saptadık. Çalışmamız elde edilen veriler ile son bahsedilen çalışmaları desteklemektedir. Çocuk yaş grubunda yaş ve cinsiyetin reflü özefajiti üzerinde etkisini araştıran çalışmalara rastlamadık fakat çalışmamızda yaş ve cinsiyetin reflü özefajit üzerinde etkisini saptamadık.

Sonuç olarak; çocuk popülasyonunda HP pozitifliğinin özofajit varlığı ve özofajit şiddeti üzerine etkisinin olmadığı gösterildi. Ayrıca bu veriler ışığında HP varlığının GÖRH patogenezinde ve onun komplikasyonlarında rol oynamadığını göstermiş olduk.

Kaynaklar

1. Blank C, Gartner JC. Beslenme ve Gastroenteroloji. Zitelli BJ, Davis HW. Pediatrik Fiziksel Tanı Atlası, Tarım Ö (çeviri), İstanbul: Nobel Matbaacılık 2010; 385-388.
2. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32: 1-31.
3. Agin M, Kayar Y, Dertli R. The relationship between mean platelet volume and platelet levels of children with Helicobacter pylori and gastritis. Prz Gastroenterol 2019; 14: 198-201.
4. Kayar Y, Pamukçu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, İlhan A, Kocaman O. Relationship between Helicobacter pylori Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. Int J Chronic Dis 2015; 2015: 290128.
5. Horwhat JD, Wong RKH. Risk factor for gastroesophageal reflux disease. Gastroesophageal reflux disease. In: Orlando RC, ed. Marcel Dekker Inc New York 2000; 27-83.
6. Labenz J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori in gastroesophageal reflux disease: Causal agent, independent or protective factor? Gut 1997; 41: 277-280.
7. Vicari J, Falk GW, Richter JE. Helicobacter pylori and acid peptic disorders of the esophagus: Is it conceivable? Am J Gastroenterol 1997;92(7):1097-1102.
8. Xia HH, Talley NJ. Helicobacter pylori infection, reflux esophagitis, ant atrophic gastritis: An unexplored triangle. Am J Gastroenterol 1998;93(3):394-400.
9. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adams E. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. Gastroenterology 1991; 100: 1495-1501.
10. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification. Gut 1999; 45: 172-180.
11. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis,

- Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-1181.
12. Sökücü S. Özofagus Hastalıkları. Neyzi O, Yüksel T. Pediyatri 1. Cilt. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2010; 925-930.
 13. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. Gut 1998; 43: 327.
 14. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997; 112: 1442-1447.
 15. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1652-1656.
 16. Abe Y, Ohara S, Koike T, Sekine H, Iijima K, Kawamura M, et al. The prevalence of Helicobacter pylori infection and the status of gastric acid secretion in patients with Barrett's esophagus in Japan. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1213-1221.
 17. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of Helicobacter pylori and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 733-744.
 18. Werdmuller BF, Loffeld RJ. Helicobacter pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. Dig Dis Sci 1997; 42: 103-105.
 19. Chung SJ, Lim SH, Choi J, Kim D, Kim YS, Park MJ 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: 267-273.
 20. 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.
 21. Zentilin P, Iiritano E, Vignale C. Helicobacter pylori infection is not involved in the pathogenesis of either erosive or non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1057-1064.
 22. Gisbert JP, Pedro A, Losa C. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. Lack of influence of infection on twentyfour hour esophageal Ph monitoring and endoscopic findings. J Clin Gastroenterol 2001; 32: 210-214.
 23. 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.
 24. Pilotto A, Perri F, Leandro G, Franceschi M; Aging and Acid-Related Disease Study Group. Effect of Helicobacter pylori eradication on the outcome of reflux esophagitis and chronic gastritis in the elderly. A randomized, multicenter, eight-month study. Gerontology 2006; 52: 99-106.
 25. Gomaa HSM, Mosaad MM. Correlation between Helicobacter pylori infection and reflux esophagitis: still an ongoing debate. The Egyptian Journal of Internal Medicine 2017; 29: 24-29.
 26. Manes G, Esposito P, Lioniello M, Bove A, Mosca S, Balzano A. Manometric and pH-metric features in gastroesophageal reflux disease patients with and without Helicobacter pylori infection. Dig Liver Dis 2000; 32: 372-377.
 27. Grande M, Lisi G, De Sanctis F, Grande S, Esser A, Campanelli M, et al. Does a relationship still exist between gastroesophageal reflux and Helicobacter pylori in patients with reflux symptoms? World J Surg Oncol 2014; 32: 372-377.
 28. 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.