



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI İLE HELİCOBACTER
PYLORİ İLİŞKİSİ**

Dr. Seda YILMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Kahramanmaraş 2015



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI İLE HELICOBACTER
PYLORI İLİŞKİSİ**

Dr. Seda YILMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Kahramanmaraş 2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Gastroözofageal Reflü Hastalığı.....	4
2.1.1.Tanım	4
2.1.2.Epidemiyoloji.....	5
2.1.3.Etyopatogenez.....	5
2.1.4.Tanı	11
2.2.Helicobacter pylori	21
2.2.1.Tarihçe.....	21
2.2.2.Epidemiyoloji.....	22
2.2.3.Morfolojik, Fizyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	24
2.2.4.Patogenez	25
2.3.Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Helicobacter Pylori.....	28
3.MATERYAL VE METOD.....	31
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	42
6.KAYNAKLAR	45
7.TABLolar DİZİNİ	55
8. EKLER	56
9. ÖZGEÇMİŞ	57

ONAY

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ


Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Ars. Gör. Dr. Seda YILMAZ tarafından hazırlanan
".....Gastrointestinal Patoloji Hastalığı ile Helicobacter Pylori
İlişkisi....." adlı bu tezin Tıpta
Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi olarak 24/08/2015 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Prof. Dr. Ali ÇETİNKAYA	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Prof. Dr. Murat HARPOTLUOĞLU	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 24.08. / 2015

Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin tecrübe ve mesleki bilgi, sınırsız sevgi ve hoşgörüsüyle bende büyük emeği olan, kendisiyle birlikte çalışmış olmaktan dolayı onur duyacağım, aynı zamanda tez danışmanım çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabır ve titizlik ile aktaran, ayrıca tezimin her aşamasında yardımcı olan, sabır ve hoşgörü timsali sayın hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Kendileriyle çalışma fırsatı bulduğum için çok mutlu olduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Hayriye ve Mehmet SAYARLIOĞLU'na

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sıcaklık ve samimiyetini her zaman hissettiğim sayın hocam Doç. Dr. Kamile Gül'e,

Eğitimimde katkıları olan Prof. Dr. Ekrem Doğan'a, Yrd. Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e, Yrd. Doç. Dr. Ozan Balakan'a, Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Yrd. Doç. Dr. Özkan Güngör'e, Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz'a ve Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün'e, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin'e, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öcal'a

Tez çalışmam süresince ve mide biyopsi örneklerinin alınması aşamasında her türlü desteği sağlayan Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi'ye, Uzm. Dr. Murat İspiroğlu'na, Gastroenteroloji polikliniği ve endoskopi ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında desteğini ve yakın ilgisini gösteren sevgili annem Gülay Kurtuluş, canım babacığım Nevzat Kurtuluş, kardeşlerim Gazihan ve Ayşegül Kurtuluş, ablacığım Pınar Sinem Kurtuluş'a

Sevgisini ve desteğini hep hissettiğim eşim Dr. Mehmet Alparslan Yılmaz'a, anneliği tattıran canım oğlum Yusuf Eymen Yılmaz'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Seda YILMAZ

Gastroözofageal Reflü Hastalığı ile Helicobacter Pylori İlişkisi

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Seda YILMAZ

KAHRAMANMARAŞSÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Eylül-2015

ÖZET

Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH) sık görülen ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. GÖRH patofizyolojisi multifaktöryeldir. Major mekanizma alt özofageal sfinkterdeki basınç azalması ve spontan relaksasyon sıklığındaki artıştır. Tanısı tipik semptomların varlığında konulur.

Helicobacter pylori (*Hp*); gram negatif, spiral şeklinde, mikroaerofil bir bakteri olup dünya nüfusunun yarısından fazlasının midesinde kolonize olan bir mikroorganizmadır. Gastrit, gastrik ülser, duodenal ülser, gastrik kanser, mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma) gibi gastritle ilişkili hastalıkların en önemli nedenidir.

Epidemiyolojik çalışmalarda barrett özofagus dahil GÖRH şiddeti ile *Hp* prevalansı arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı reflü semptomu olan GÖRH hastalarında *Hp* ilişkisini araştırmaktır.

Dispeptik yakınmaları olan hastaların hikaye ve fizik muayeneleri kaydedildi ve bilgilendirilip onamları alındıktan sonra özofagogastroduodenoskopileri yapıldı. Reflü özofajiti için Los Angeles sınıflaması kullanıldı. Antrum ve korpusdan biyopsiler alındı. Gastrit için Sydney sınıflaması kullanıldı.

171 hastadan 113'ü reflü grubunda, 58 hasta nonreflü grubundaydı. Hastaların 103 (%60)'ü kadın, 68 (%40)'i erkekti. Ortalama yaş GÖRH grubunda 40±14; nonreflü grubunda 49±16 idi. GÖRH'lü hastalarda alkol kullanımı daha sık izlendi. Özofajit; GÖRH'lü hastaların 34 (%30)'ünde; nonreflü grupta 18 (%25)'inde saptandı. Total *Hp* sıklığı %73; GÖRH grubunda %75; nonreflü grubunda %69 bulundu. *Hp* varlığı ile reflü özofajit arasında anlamlı

ilişki saptanmadı. Antrumda nötrofil aktivasyonu ve kronik inflamasyon; korpusda gland atrofi oranı daha yüksek tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gastrit parametrelerinin *Hp* varlığı ile ilişkisi incelendi. *Hp* pozitif grupta antrum ve korpusta kronik aktif gastrit daha yüksek tespit edilirken; *Hp* negatif grupta antrumda atrofik gastrit daha sık tespit edildi.

Sonuç olarak; GÖRH'lü hastalardaki *Hp* sıklığı ile Türkiye için bildirilen *Hp* sıklığı benzer bulundu. GÖRH grubunda antrum ve korpus arasında *Hp* sıklığı bakımından fark izlenmedi. GÖRH'lü hastalarda antrumda kronik aktif gastrit, korpusta kronik atrofik gastrit daha sık izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gastrit parametrelerinin *Hp* varlığı ile ilişkisi incelendi. *Hp* pozitif grupta antrum ve korpusta kronik aktif gastrit daha yüksek tespit edilirken; *Hp* negatif grupta antrumda atrofik gastrit daha sık tespit edildi. Neticede; *Hp*'nin varlığından ziyade oluşturduğu histolojik gastrit tipinin GÖRH ile ilişkili olabileceği kanaatine varıldı. Bununla beraber; daha fazla sayıda hasta ile düzenlenecek benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal Reflü Hastalığı, *Helicobacter pylori*, gastrit

Sayfa Adedi: 57

Danışman: Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Relationship Between Helicobacter Pylori Infection and Gastroesophageal Reflux Disease

MD. Seda YILMAZ

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

September-2015

ABSTRACT

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is a common disorder that affects the quality of life and negatively. The pathophysiology of GERD is multifactorial. The major mechanisms associated with GERD include decreased pressure and increased frequency of spontaneous relaxation of the lower esophageal sphincter. The diagnosis of GERD is usually made when typical symptoms are present.

Helicobacter pylori (*Hp*) is a gram-negative, spiral shaped microaerophile microorganism which is colonized in more than half of the world population's stomach. It is a major cause of gastritis associated disease like gastritis, gastric ulcer, duodenal ulcer, gastric adenocarcinoma, mucosa associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma).

A negative association between the prevalence of *Hp* and the severity of GERD, including Barrett's esophagus, has been demonstrated in epidemiological studies. This study was designed to investigate the relationship between *Hp* infection on GERD in patients with reflux symptoms.

History and physical examination was recorded and after informed consent oesophago-gastro-duodenoscopy of all the patients with the symptoms of dyspepsia was done. Los Angeles classification was used for reflux esophagitis. Biopsies from antrum and the body of stomach were obtained. Sydney classification was used for gastritis.

Out of the 171 patients, 113 patients were on reflux group, 58 patients were on nonreflux group. There were 103 (60%) women and 68 (40%) men. Mean age 40±14 on reflux group, 49±16 nonreflux group. Alcohol abuse was frequently seen in patients with

GERD (p:0,01). Esophagitis was found on 34 (30%) patients with GERD and on 18(25%) patients with nonreflux group. Total *Hp* rate was 73%, %75 in GERD, %69 in nonreflux group. However, *Hp* infection was not significantly related to the presence of reflux esophagitis. Neutrophil activation and chronic inflammation in antrum; corpus glandular atrophy rate was higher in GERD than nonreflux group. But it was not statistically significant.

The presence of *Hp* was investigated with gastritis parameters. Chronic active gastritis of the both locations in *Hp* positive group; atrophic gastritis of antrum in *Hp* negative group were more frequently detected.

As a result, the frequency of *Hp* in patients with GERD was similar to the frequency of *Hp* reported in Turkey. There was no difference between the antrum and the corpus in the GERD group; in respect of the frequency of *Hp*. Among the patients with GERD, we have found chronic active gastritis more frequent in the antrum, and chronic atrophic gastritis more frequent in the body of stomach. But this was not a statistically significant difference. We researched the relationship between the presence of *Hp* and the parameters of gastritis. Then we have found; chronic active gastritis in the antrum and the corpus; more frequent in the *Hp* (+) group, and also chronic atrophic gastritis in the antrum; more frequent in the *Hp* (-) group. These findings helped us to suggest that; the histological types of gastritis caused by *Hp* is more important than the presence of *Helicobacter pylori*, in respect of the GERD. However, current data do not provide sufficient evidence to define this relationship and further prospective large studies are needed.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, gastritis

Page Number: 57

Advisor: Prof. MD. Bülent KANTARÇEKEN

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AÖS	Alt Özofagus Sfinkter
Bab	Blood Group Antigen Binding Adhesin
Cag	Cytotoxin Associated Gene
DİS	Dilated IntercellularSpace
EE	Eroziv Reflü Hastalığı
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
<i>Hp</i>	<i>Helicobacter Pylori</i>
Hsp	Heat Shock Proteins - Isı Şok Proteinleri
LA	Los Angeles
LPS	Lipopolisakkarid
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
NERH	Non Eroziv Reflü Hastalığı
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
WHO	World Health Organisation – Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroözofageal reflü (GÖR); mide içeriğinin kardiyadan özofagusa geri kaçması olup fizyolojik bir olaydır. Özellikle yemek sonrasında ve uykunun REM fazında (*rapid eye movement*) olmak üzere gün içerisinde 10-15 defa tekrarlayabilir ve hafif semptomları nedeniyle farkedilemeyebilir. Ancak GÖR; gün içerisinde sık tekrarlarsa, uzun sürerse, özellikle uykuda oluşursa ve özofagus mukozasında çeşitli derecelerde hasar oluşturursa gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) oluşur [1]. GÖRH; sık görülen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur [2-4]. Toplumdaki sıklığı %15-20'dir [1, 5]. GÖRH'nin en tipik bulgusu retrosternal yanma (heartburn/pirozis) hissi olup asit regürjitasyonu, göğüs ağrısı, yutma güçlüğü gibi tipik semptomlar ile öksürük, ses kısıklığı, şişkinlik ve midede dolgunluk gibi farklı yakınmalar da olabilir. Bazı hastalarda semptomların süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak özofagus mukozasında hasar yokken bazı hastalarda eroziv özofajit, özofageal striktür, Barret özofagus ve özofagus kanseri gibi komplikasyonlar görülebilir [6].

Helicobacter pylori (*Hp*); konak ve doku tropizmi gösteren, insanlarda gastrik mukozada antrum ve korpusta kolonize olan, asemptomatik taşıyıcılıktan nonülser dispepsiye, kronik gastritten gastrik MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoma ve gastrik kanserlere kadar değişen geniş spektrumda hastalık oluşturan önemli bir enfeksiyon etkenidir. *Hp* ile dünyada insanların en az % 50'sinin midesinde kolonize olduğu düşünülmektedir. Prevalansı az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise % 60-85; gelişmiş ülkelerde ise % 10-30 arasındadır. İnsidans oranı gelişmekte olan ülkelerde yılda % 3-10 gibi yüksek iken, gelişmiş ülkelerde bu oran % 0.5'dir [7-9].

Hp enfeksiyonu ve GÖRH arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda incelenmiştir [10]. Çalışmaların bir kısmında *Hp* enfeksiyonunun GÖRH'e karşı koruyucu etkisinin olmadığı gösterilmiştir [11-13]. Bazı çalışmalarda ise bu organizmaya bağlı enfeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını arttırabileceği sonucuna varılmıştır [12]. Batı toplumunda *Hp* enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansındaki artış *Hp*'nin GÖRH'e karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Asya ırkında *Hp* enfeksiyonu daha sık görülmesine rağmen özofagusta Barrett epiteli ve adenokarsinom gibi komplikasyonlar Asya ırkına göre beyazlarda daha sık görülmüştür [14]. Bu epidemiyolojik bulguları *Hp*

eradikasyonu yapılan her dört duodenum ülserli hastanın birinde reflü özofajiti gelişmesi desteklemiştir [11].

Hp'nin GÖRH üzerine direkt patojenik etki uygulaması için primer hastalık etkenlerinden biri üzerine etkisi olmalı. Ancak;

- *Hp* özofageal gastrik bileşke üzerine görünür etkiye sahip değildir [15].
- *Hp* alt özofageal sfinkter basıncını veya geçici gevşemelerinin sıklığını azalttığını öne süren bir veri bulunmamaktadır.
- Özofageal peristaltik fonksiyon ve asit klirensinin *Hp* tarafından etkilenmesi olası değildir.
- *Hp*'nin özofageal mukozada kolonize olduğuna dair yayınlar mevcut olup böyle bir kolonizasyonun mukozal hassasiyeti etkileyip etkilemediği henüz netleşmemiştir.

Hp; primer olarak gastrik içeriği modifiye ederek GÖRH oluşumuna zemin hazırlar. Ancak etkiler antral baskın, korpus baskın veya pangastritlerde farklı görünmektedir.

- Antrum baskın gastrit: *Hp*; mide antrumunda somatostatin sekrete eden D hücreleri üzerine etki ederek somatostatini inhibe eder. Sonuç olarak *Hp* enfekte bireylerde gastrin düzeyleri yüksektir [16]. Böylece feedback inhibisyon azlığı antral baskın gastrite sahip olan *Hp* pozitif duodenal ülserli hastalarda artmış asit sekresyonu bulunmasından sorumlu tutulabilir. Başka bir teori de *Hp* eradikasyonunun, gastrik bikarbonat sekresyonunu gastrit asit sekresyonunu etkilememesinin arttırdığı yönündedir [17]. Net etki aynı olup artmış gastrik sekresyon asiditesine sebep olmaktadır.
- Korpus baskın ve pangastritler: *Hp* infeksiyonu ile ilişkili korpus (fundus) baskın gastriti aynı zamanda artmış gastrin düzeyleri ile de ilişkilidir ama asit sekresyonu azalır. Korpus baskın gastritin asit sekresyonunu TNFalfa ve IL1B gibi artmış sitokin düzeyleri ile lokal inflamasyon aracılığı ile azalttığı öne sürülmektedir. Bu değişiklikler nihayetinde hipoklorhidri ve gastrik atrofiye yol açabilir. *Hp*'nin indüklediği korpus baskın gastriti geri döndürmenin gastrik asit sekresyonunu arttırma potansiyeli vardır ve asemptomatik olan reflüyü kostik hale getirebilir [17]. Kısaca başarılı bir *Hp* eradikasyonundan sonra asit sekresyonunun geri dönüşü artmış paryetal hücre sayısı ile değil, H/K ATPaz mRNA ekspresyonu artışı ile ilişkilidir [18]. Paryetal hücre sayısı artışının uzun dönemde asit sekresyonunu arttırıp arttırmadığı net değildir.

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne gastrointestinal yakınmalarla başvuran hastaların semptom ve demografik verileri ile endoskopik bulgular arasındaki ilişki incelendi. Endoskopileri sonucu elde edilen biyopsi sonucuna göre *Hp* gastritinin histolojik ve topografik özellikleri ile özofajit varlığı, şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Gastroözofageal Reflü Hastalığı

2.1.1.Tanım

Asid-peptik mide sıvısı, safra, pankreas sıvılarının, özofagus içine kaçıışı sonucu ortaya çıkan semptomlar bütünü GÖRH olarak tanımlanır [19]. Normalde özofagus içerisinde kısa süreli olan asid reflüleri bulunabilir ve bu fizyolojik reflüdür. Ancak reflü içeriği özofagus epiteline teması semptomlara ve/veya dokuda zedelenmeye yol açarsa GÖRH'den bahsedilir. Tanı genellikle semptoma dayalıdır. Tanıda karşılaşılan çeşitli güçlükleri aşabilmek ve klinik çalışmalarda tutarlılık sağlayabilmek amacıyla çeşitli anketler geliştirilmiştir [20]. Ancak anketlerin çoğunun geçerliliği doğrulanmamış olup klinik pratikteki kullanımı daha netleşmemiştir [20].

GÖRH'nin tipik semptomları pirozis ve regürjitasyondur [21, 22]. Pirozis genellikle yemeklerden 30-60 dakika sonra ortaya çıkan sternum arkasında hissedilen yanma hissidir. Regürjitasyon ise mide içeriğinin bulantı olmaksızın ağza gelmesidir. Yeni ve duyarlı tanı yöntemleri ile GÖRH'nin pulmoner, faringolaringeal hastalıklar, göğüs ağrısı, diş lezyonları gibi özofagus dışında başka sorunlarla da ilişkilendirilmiştir [23]. Bu nedenle GÖRH'nin tahmin edilenden daha geniş bir popülasyonu etkilediği düşünülmektedir.

Roma III kriterlerine göre fizyolojik, fonksiyonel ve özofagusta mukozal hasarın oluşmasına göre GÖR spektrumu ayrılmıştır [24]. Özofagusta endoskopik bulgu (erozyon ve/veya ülserasyon) olmadığında Non Eroziv Reflü Hastalığı (NERH) olarak isimlendirilir. Reflü özofajiti ise GÖRH olgularının az bir kısmında ortaya çıkan, endoskopik değişikliklerin de eşlik ettiği durumdur. GÖRH'nin diğer komplikasyonları ise özofagusta striktür ve Barrett özofagusudur. Erozyon ve ülserasyon zemininde kanama gelişebilir. Barrett özofagusu özofageal adenokarsinom için risk faktörüdür [25].

2.1.2.Epidemiyoloji

GÖRH sık rastlanan gastrointestinal hastalıklardan olup prevalans verileri semptomların veya özofajit gibi hastalık bulgularının kullanılmasına göre değişmektedir. Semptoma dayalı tanı yöntemleri kullanıldığında Batı toplumlarında reflü sıklığının fazla olduğu görülmektedir. ABD’de yapılan ankete dayalı, ülke çapında yapılmış toplum temelli çalışmaya katılanların %44’ü ayda en az 1 kez regürjitasyon tariflemektedirler [26]. ABD’de yapılmış başka bir ankette katılımcıların %22’si son bir ay içerisinde pirozis ve regürjitasyon tanımlarken, %16’sı sadece regürjitasyon tariflemiştir [27].

Son 30 yılda Batı toplumlarında peptik ülser sıklığı azalırken; GÖRH ve özofagus adenokarsinomu prevalansı artması *Hp* infeksiyonunun giderek azalması ile ilişkilendirilmiştir. GÖRH sıklığının artmasının diğer bir nedeninin de obezite olduğu düşünülmektedir. Afrika veya Asya ülkelerinde GÖRH prevalansı rölatif olarak daha düşüktür. Asya’dan yapılan bir çalışmada reflü semptom prevalans %6 ile %10 arasında bulunmuş ve bu oranın geçmişteki çalışmalara göre arttığı tespit edilmiştir [28]. Bunun muhtemel nedenleri diyetdeki düşük yağ oranı, vücut-kitle indeksinin düşük olması ve *Hp* infeksiyonuna bağlı olarak azalmış gastrik asit üretimidir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada hastaların %10’unda haftada en az 1 defa retrosternal yanma, %15,6’sında regürjitasyon ve %20’sinde retrosternal yanma veya regürjitasyon olduğu tespit edilmiştir [29]. Türkiye’de GÖRH batı toplumlarına benzer sıklıkta tespit edilmiştir [30].

GÖRH kadın ve erkekte eşit oranda görülürken; özofajit ve Barrett özofagus gibi komplikasyonlar erkeklerde daha fazla görülmüştür [31].

2.1.3.Patofizyoloji

GÖRH patogenezindeki temel olay mide içeriğinin özofagusa eforsuz bir şekilde geri kaçmasıdır. Fizyolojik olarak da görülen reflüden, özofagusu koruyan faktörler ile saldırgan faktörler arasındaki dengenin bozulması ile kompleks ve multifaktöriyel bir süreçte gelişen hastalık oluşur. GÖR’ü önlemede mekanik bariyer ve luminal klirens mekanizmaları önemlidir (alt özofagus sfinkteri, his açısı, frenoözofageal ligament gibi mekanik bariyerler veya özofagus peristaltizmi (primer ve sekonder), tükürük, bikarbonat sekresyonu gibi luminal klirens mekanizmalarıdır) [21]. Bu bariyerler, gastrik içeriğin, özofagus epiteli ile temas süresini azaltırlar. Temas süresi, özofajit gelişimi için önemlidir.

Defans mekanizmaları yetersiz ise kısa bir temas süresi olsa bile hasar ortaya çıkarabilir. GÖRH'dan sorumlu faktörler aşağıda **Tablo 2.1**'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: GÖRH patogenezinde sorumlu tutulan faktörler
1. Antireflü mekanizmaların yetersizliği veya bozulması
• Alt özofageal sfinkter (AÖS)
• “Crural” diafragma his açısı
• Hipotonik AÖS
• Hiatal herni varlığı
• Artmış abdominal basınca yetersiz AÖS yanıtı
• Geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonları
• Uzamış nazogastrik entübasyon
• Gravite
2. Reflüye neden olan salgırgan faktörler
• Gastrik içerik
• Asit, pepsin, safra ve pankreatik enzimler
• Gecikmiş gastrik boşalma (% 50)
• <i>Hp</i>
• Sigara
• Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
• Zollinger ellison sendromu gibi hastalık durumları
3. Reflü mayisinin nötralizasyonu
• Özofageal klerens mekanizması
• Peristaltizm
• Salivasyon

• İntrinsek özofageal bikarbonat yapımı
• Skleroderma
4. Özofageal epitelyal rezistans
5. Preepitelyal koruyucu faktörler (yüzey mukus tabakası, su tabakası, bikarbonat)
6. Genetik Faktörler

Hiatus hernisi: Sliding tipi hiatus hernisi önceden GÖRH ile eşdeğer olduğu düşünülürken son çalışmalarda aynı olmadığı sonucuna varılmıştır.

1- Reflü semptomları hiatus hernisi bulunan hastaların %10'unda bulunur.

2- Hiatus hernisi saptanan vakaların %42'sinde özofajit yoktur.

3- Endoskopik olarak reflü saptanan vakaların ise %18-19'ünde hiatus hernisi saptanır [32, 33].

4- Hiatal herni varlığında reflü oluşabilmesi için AÖS basıncının düşük olması gerektiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak hiatus hernisi katkıda bulunan bir faktör olup, GÖRH'ni göstermez veya ileri semptomatik herniler dışında tek başına tıbbi veya cerrahi tedavi endikasyonu oluşturmaz.

Alt özofagus sfinkter yetmezliği: GÖRH'nin sıklıkla AÖS basıncı düşüklüğü ile birlikte oluşu, 1970'lerde hastalığın nedeni olabileceğini düşündürmüştür. Bu düşünce özofageal 24 saat pH-metre'de total asit temas zamanının (pH<4) GÖR hastalarında sağlıklılara göre daha yüksek olmasıyla desteklenmiştir [34]. Hastalığın erken dönemlerinde basıncın normal, ilerledikçe düştüğü gösterilmiştir. Yani nedenden ziyade sonuçla ilişkilendirilmiştir.

Geçici AÖS yetmezliği: AÖS'ün eşik altındaki faringeal uyarılar veya mide fundus genişlemelerine bağlı olarak gelişmesi sonucu ve yutma eylemi ile direk ilişkisi olmadan ortaya çıkan gevşemelerdir. Özofagustaki ani asit düşmeleri de eşlik edebilir [35, 36]. Bunlar fizyolojik durumlarda da görülür. Bazı çalışmalarda GÖRH'de geçici AÖS relaksasyonunun arttığı gösterilirken; bazılarında normal olarak bulunmuştur [37-39]. Hastalık etyopatogenezinde netlik kazanmamıştır.

Diyabetik gastropatiden dolayı gecikmiş gastrik boşalma, hiatal herni gibi bir nedenle diyafragmanın yer değiştirmesi, obezite nedeniyle artmış gastroözofageal basınç gradienti, diyet içeriğine bağlı olarak nörohumoral AÖS relaksör faktörlerin salı-

nımını sağlayan faktörler uzamış asit temas zamanının muhtemel nedenleridir. Gecikmiş gastrik boşalma postprandial gastrik fundik distansiyonu arttırır ve geçici AÖS relaksasyonu ile artışı tetikler. Hiatal herni AÖS'nin diyafram desteğini bozarak geçici AÖS relaksasyonu arttırır ve reflüyü daha düşük gastrik basınç değerlerinde ortaya çıkmasına sebep olur. Nonabsorbabl karbonhidrattan zengin diyet (fruktozoligosakkaritler) ise glukon-like peptide-1 gibi nörohumoral ajanların salınımı yoluyla geçici AÖS relaksasyonunu arttırır [40]. Luminal asitin temas zamanı uzadığında özofageal epitelde hasar meydana gelir.

Ancak NERH'da hastaların %50'sinde, ERH hastalarının %33'ünde özofagusta asit maruziyet zamanı normaldir [41]. Normal asit maruziyet zamanı olmasına rağmen GÖRH gelişmesi alternatif bir yolun varlığını desteklemektedir. Bu nedenle dikkat doku direnci konusu üzerine çekilmektedir.

Doku direnci asit ve pepsini içeren zararlı luminal içeriğe karşı üst sindirim sistemi epitelinin korunmasında rol oynayan dinamik mukozal yapı ve fonksiyonlarını tarifler (**Tablo 2.2**) [40].

Tablo 2.2: Özofagus epitelinde doku direncine katkıda bulunan faktörler
1. Preepitelyal defans
a. Mukus
b. Hareketsiz su tabakası
c. Yüzeysel bikarbonat iyonları
2. Epitelyal defans
a. Apikal hücre membranı
b. Apikal bağlantı kompleksi
i. Sıkı bağlantı (tight junctions)
ii. Tutucu bağlantı (adherens junctions)
iii. İntersellüler glikokonjigat
c. Sitolitik pH regülasyonu
i. Sodyum-hidrojen değiştiricileri
ii. Sodyum bağımlı klorid-bikarbonat değiştiricileri
d. Sitolitik tamponlar
i. Protein
ii. Fosfatlar
iii. Bikarbonat (karbonik anhidraz kaynaklı)
e. Ekstasellüler tamponlar
i. Bikarbonat
ii. Fosfatlar
iii. Protein
iv. Hücre tamir mekanizmaları
1. Onarım (restitution)
2. Çoğalma (replication)
3. Postepitelyal defans
a. Kan akımı
b. Doku asid-baz dengesi

1981’de asit perfüze edilen tavşan özofagusunda biyopside erozyon olmaksızın genişlemiş intersellüler aralık [Dilated Intercellular Space (DIS)] geliştiği gösterilmiş [42, 43] ve daha sonra insan özofagusunda da tanımlanmıştır [44]. DIS aside bağlı hasarlanmada en erken morfolojik değişikliklerden olup hem eroziv hem de noneroziv

özofajitte gösterilmiştir [44]. DIS özofageal epitelde hücreler arasında sıvı dolu alanların varlığı olarak tanımlanır. Epitel hücreleri; tight junction'da claudin ve occludin, adherens junction'da e-cadherin ve desmozomlarda desmoglein ve desmocollin ile birbirlerine sıkıca bağlıdırlar [45, 46]. Bu bağlantı kompleksi hücreler arasına asit ve diğer zararlı ajanların geçişini önler. Köprüleşme proteinlerinin bir veya daha fazlası bozulduğunda membranlar ayrılır ve parasellüler alanda boşluk artar. Sonuçta DİS oluşumuna sebep olur. Ayrıca bu lezyon artmış parasellüler permeabilite ve doku direncinde azalma ile ilişkilendirilmiştir [47]. Ve DİS gelişimi için H⁺ ve Cl⁻ iyonlarına ihtiyaç vardır [48].

İntersellüler bağlantı kompleksi zayıfladığında DİS meydana gelir ve daha fazla miktarda asit intersellüler alana geçer. Başlangıçta asit intersellüler bikarbonat ile tamponlanırken bu kapasite aşıldığında intersellüler alanda bulunan aside duyarlı nociceptorler ile pirozis semptomu oluşmasına sebep olur. Ayrıca intersellüler asidifikasyon sonucunda squamöz hücrenin bazolateral membranı asitle karşı karşıya gelir ve membranda asidi nötralize etme amaçlı (Na bağımsız Cl/HCO₃ değişimi) yer alan deşitirici asidifikasyon ile başa çıkamazsa intersellüler H⁺ iyonu artar ve sitozolik asidite oluşur [49]. Bu olaylar sonucunda hücre osmoregülasyonunun kaybı, hücre ödemi ve hücre ölümü gerçekleşir [50, 51]. Hücre zararlanması ve ölümü onarım ve replikasyonu içeren doku tamir edici işlemler ile giderilmektedir. Eğer doku tamiri hücre ölümünün oranını karşılırsa NERH olarak isimlendirilir. Hücre ölümü dokunun tamir mekanizmalarının kapasitesini aşarsa Eroziv Özofajit (EE) ortaya çıkmaktadır [52].

GÖR hastalarında sağlıklı kontrollere göre intersellüler aralık belirgin genişken, EE ve NERH arasında intersellüler alan çapı açısından fark saptanmamıştır [44, 53-61]. GÖR hastalarında yapılan çalışmalarda kronik asit temasına maruz kalan epitelde proliferasyon oranının normal kişilerinkinden daha düşük olduğu gösterilmiştir [62].

ERH ve 24 saatlik pH-metre sonucundan bağımsız olarak NERH'da PPI tedavisi ile intersellüler alan çapı azalmıştır [57, 58, 61, 63]. Fakat PPI'a dirençli NERH'da DİS devam edebilmektedir [58]. Bu durumdan zayıf asit reflünün sonucu olarak ortaya çıkan NERH sorumlu olabilir [64]. Çünkü pepsin zayıf asidik ortamda da aktivite göstermekte ve DİS zayıf asit aracılı mekanizmalar yolu ile de ortaya çıkabilir. Bu nedenle PPI ile sağlanan asit süpresyonuna cevap alınmayabilir.

DİS için potansiyel asit dışındaki mekanizmalar; konjüge safra tuzları, %10'un üzerinde alkol konsantrasyonu ve hipertonic solüsyonlardır [65-70].

DİS için potansiyel asit dışındaki başka bir mekanizma akut fizyolojik stres periyodudur [67].

DİS'in oluşum mekanizmasına bakılmaksızın bozulmuş bariyerlerin varlığı intersellüler alan içine luminal içeriğin serbest hareketini teşvik edebilir. Sonuçta yüksek asid seviyesini içeren luminal içerik (HCl, pH<6-7) veya diğer iritan maddeler potansiyel olarak nociceptor cevabı tetikleyebilir ve böylece pirozis hissedilebilir [71, 72].

Genellikle NERH'den ERH'a progresyon olması düşük olasılıklardır. Bu nedenle NERH ve ERH farklı antiteler olarak kabul edilir. Ancak bu antitelerin geçişini gösteren önemli deneysel kanıtlar vardır. Tavşan özofagusuna asit perfüzyonu yapıldığında ilk olarak NERH'daki gibi özofagus epitelinde DİS; perfüzyonuna devam edildiğinde ise eroziv özofajitin karakteristik özelliği olan hücre nekrozu ve inflamasyon gelişmektedir [51]. Özofageal mukozada aside bağlı zararlanmanın derecesi arttırıldığında ise epitel den ve bölgeye gelmiş beyaz kan hücrelerinden salınan inflamatuvar mediatörlere (IL-6, PAF, PGE2, hidrojen peroksit) bağlı olarak AÖS basıncında ve özofageal peristaltik kontraktilitede azalma oluşmaktadır. Daha sonra zararlanmış mukozadan longitudinal düz kaslarda kontraksiyonu stimüle ettiği bilinen diğer ürünlerin (histamin, nitrik oksid) salınmasına ve özofagusta kısıalmaya neden olabilir bu da hiatal herni oluşumuna katkıda bulunabilir [40].

Sonuç olarak epiteldeki zararlanma sonucunda oluşan inflamatuvar cevap özofagus motilite ve anatomisini değiştirir ve daha fazla asit maruziyetine neden olarak hasarlanmayı daha da arttırır. NERH'da ERH'a göre daha düşük asit maruziyet zamanı ve inflamasyon varken; ERH'da daha fazla inflamasyon, daha düşük istirahat AÖS basıncı, daha düşük amplitüdü özofageal peristaltik kontraksiyonlar ve daha fazla hiatal herni mevcuttur. NERH'den ERH'a geçişte asit zararlanmasına karşı oluşan inflamatuvar cevap önemlidir. NERH'dan ERH'a düşük oranda (%15) geçiş konak genetiğindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir [73].

2.1.4.Tanı

GÖRH 'da tanı genellikle semptom temelli olup; altın standart kabul edilen kesin bir tanı testi yoktur.

2.1.4.1.Klinik Öykü

Pirozis, sternum arkasında yemeklerden 30-60 dakika sonra başlayan yanma hissidir [52]. Epigastriumda, ksifoid civarından başlayıp retrosternal olarak yukarıya doğru yayılır ve boğaza, sırtta ve skapulalar arasına doğrudan yayılım da gösterebilir. Bu yanma ve rahatsızlık hissine artmış tükürük salgısı, istemli yutkunma, ağza acı-ekşi tatta içeriğin reflüsü eşlik edebilir. Yemeklerden sonra ve supin pozisyonunda yatarken daha fazla hissedilir. Antiasitlerle genellikle kısa süreli rahatlamalar gözlenirken; sıcak ve kolalı içecekler, alkol, aşırı yemek yakınmayı arttırır.

Regürjitasyon, bulantı olmadan yenilen veya içilenlerin ağza gelmesidir ve ağızda acı bir tad varlığı olarak tarif edilir [52].

Pirozis ve/veya rejurjitasyonun haftada 1-2 defadan daha sık olması patolojik olarak değerlendirilmiştir.

Genellikle pirozis ve/veya rejurjitasyon semptomlarıyla başvuran ve deneme tedavisine cevap veren tipik GÖRH hastaları için ek tanısal teste ihtiyaç duyulmaz [74]. Tanı koymada %92 spesifite gösterir [75].

Disfaji GÖRH'da (özellikle striktürsüz özofajitte veya NERH'da) sık görülür ve disfajinin uzun süreli pirozis ile birlikte olması, iştahın iyi olması, kilo kaybı olmaması önemlidir. Bu durumlarda özofagial striktür ya da malignite gibi altta yatan ciddi bir hastalık bulgusu olabileceğinden disfaji varlığında ileri inceleme yapılmalıdır [76].

Bulantı, hipersalivasyon, globus hissi, odinofaji ve göğüs ağrısı diğer semptomlardır. Bulantı; GÖRH'de nadir görülen bir semptom olup diğer nedenlerle açıklanamayan bulantı varlığında ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hipersalivasyon da nadir bir semptom olup, reflüye refleks olarak dakikada 10 ml'ye kadar tükürük salgısının artmasıdır. Globus hissi, yutmadan bağımsız olarak boğazda takılma hissi olmasıdır. Globus daha çok hipertansif üst özofageal sfinkter ile ilişkilendirilmiştir [77].

Odinofaji ciddi özofajiti olan GÖRH hastalarında da rastlanan bir komplikasyon olup odinofajili hastalarda öncelikli olarak enfeksiyöz ve ilaç ilişkili özofajit gibi nedenler düşünülmelidir [78].

Göğüs ağrısı olan ve koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olan tüm olgularda öncelikli olarak koroner nedenler dışlanmalıdır. Özofageal ağrı; şiddeti değişken, yemek sonrası başlamaya meyilli, takipne, taşikardi eşlik etmeyen, eforla ilişkisiz vasıftadır.

Etyolojisinde GÖRH'dan şüphelenilen astmatik hastaların %40-60'ında, faringolaringeal şikayetleri olan hastaların %57-94'ünde ve kronik öksürüğü olanların ise %43-75'inde tipik reflü semptomu yoktur [79, 80].

Kronik öksürük, aspirasyon pnömonisi, bronşektazi, pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif hastalık, ses kısıklığı, farenjit, sinüzit, dental erozyon, vokal kord granülomu, uyku apnesi gibi atipik kliniğe sebep olabilir. Bu nedenle atipik semptomlarla başvuran hastaların tanı ve tedavisi daha zordur.

2.1.4.2. Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) ile Deneme Tedavisi

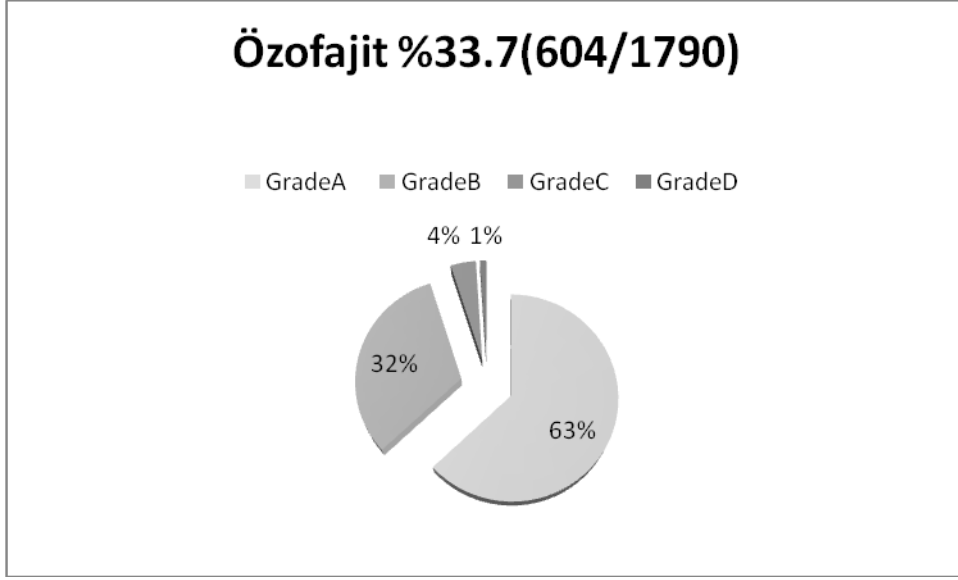
Tipik semptomları olan olgularda en pratik tanı yöntemi PPI deneme tedavisidir. Bu amaçla sabah kahvaltısından ve akşam yemeğinden 30 dk önce olmak üzere ilaç başlanır ve tedavi 1-3 ay sürdürülür. Onbeş yayının incelendiği bir sistemik derlemede 1-4 hafta PPI ile deneme tedavisinin GÖRH tanısı için sensitivitesi %78, spesifitesi ise %54 olarak tespit edilmiştir [81].

Deneme tedavisi başarısız olduğunda koroner arter hastalığı, safra kesesi hastalıkları, peptik ülser hastalığı, özofagial motilite bozuklukları, eozinofilik özofajit, enfeksiyöz ya da ilaç özofajiti, somatoform bozukluklar gibi alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır [82].

2.1.4.3. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi ve Biyopsi

Oranlar çeşitlilik göstermekle beraber semptomu olan hastaların ancak 1/3-1/2'sinde reflüye ait endoskopik bulgular mevcuttur [83]. Endoskopide bulguların olmaması, GÖRH tanısını ekarte ettirmez. Çünkü GÖRH tanısının %50-85'ini NERH oluşturur [84].

Ülke çapında 21 il, 29 merkezde yürütülen GÖRHEN çalışmasında haftada 1 veya daha sık pirozis/regurjitasyon şikayeti ile tanı alan GÖRH hastalarının endoskopik bulguları prospektif değerlendirilmiştir. Sonuçta, patolojide intestinal metaplazi ve Goblet hücresi saptanan uzun segment Barrett %0.25 (4/1595), kısa segment Barrett %0.8 (13/1595), hiatus hernisi %19.5 (344/1790) oranında tespit edilmiştir. Eroziv özofajit grubunun %95'i A ve B sınıfından olup hafif dereceliydi (**Şekil 2.1**) [85]. *Hp* prevalansı %44.4 olup; sıklığı PPI kullananlarda ve hiatus hernisi olanlarda daha azdı ($p < 0.01$) [85].



Şekil 2.1: GÖRHEN çalışmasında özofajit dağılımı

Amerikan Gastroenteroloji Derneğinin 2008 yılında yayınladığı kılavuza göre açıklanamayan kilo kaybı, hematemez, melena, disfaji veya odinofaji, anemi (özellikle erkeklerde), lökositoz veya sedimantasyon yüksekliği, gaitada gizli kan pozitifliği, karında kitle, ikter, nedeni açıklanamayan ateş gibi alarm semptomları varlığında; çift doz ampirik PPI deneme tedavisi başarısızlarda; 5 yıldan daha uzun hastalık süresi ve semptomu olan hastalarda artmış Barrett özofagus riski nedeniyle endoskopik inceleme önerilmiştir [82]. Ayrıca endoskopide özofagusta metaplazi, displaziden şüphelenilen alanlardan biyopsi alınması, ayrıca mukozanın normal izlendiği durumda bile eozinofilik özofajit açısından en az 5 biyopsi alınması önerilmiştir [82].

GÖRH 'da reflü özofajitin şiddetinin endoskopik değerlendirilmesinin; tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Özofajit şiddetliyse yüksek doz ve uzun süre asit supresyonu gerekir. Özofajit derecelendirmesi nüks ihtimalini tahmin ettirir. Ciddi özofajiti olanlarda nüks daha erken ve sık gözlenir. Reflü özofajitin endoskopik derecelendirmesinde çok sayıda sınıflama sistemi geliştirilmiş ancak sınıflama üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır. 1994 yılında önerilen Los Angeles (LA) sınıflamasında reflü özofajitin yaygınlığı dikkate alınırken [86]; erozyon, ülser, striktür ve Barrett metaplazisi gibi lezyonlar dikkate alınmaz. Bu lezyonlar varsa belirtilir. Özofajitin yaygınlığını tanımlamak ve erozyon veya ülser terimlerinin kullanılmasıyla oluşabilecek karışıklığı azaltmak için komşu normal mukozadan kesin sınırlarla ayrılan soyulmuş veya eritemli alan olarak mukozal lezyon (mucosal break) terimi kullanılmıştır. Tablo 2.3 ve Şekil 2.2-2.3 'de LA sınıflamasına göre reflü özofajitin özellikleri verilmiştir.

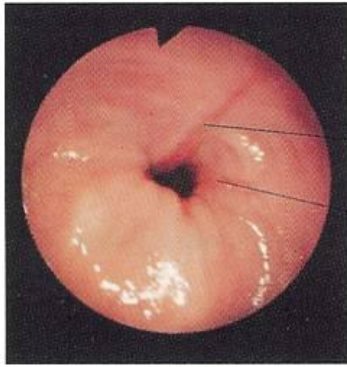
Tablo 2.3: LA Sınıflamasına Göre Reflü Özofajitin Özellikleri

Grade	Tanımı
A	Hiçbiri mukoza pililerinin arasında uzanmayan 5 mm den kısa bir veya birkaç mukozal dökülme
B	Hiçbiri iki mukoza pililerinin arasında uzanmayan en az biri 5 mm'den daha uzun bir veya birden fazla mukozal dökülmeler
C	İki veya daha fazla mukoza pilisi arasında uzanan ancak çepeçevre olarak %75'den az yer kaplayan en az bir tane mukozal dökülme
D	Özofagusun çepeçevre olarak en az %75'ini kapsayan en az bir tane mukozal dökülme.



Grade A

5 mm'den daha kısa mukozal dökülme



Grade B

5 mm'den daha uzun mukozal dökülme

5 mm'den daha kısa mukozal dökülme



Grade C

üç veya dört mukozal pili arasında uzanan mukozal dökülme

Mukozal dökülmenin kesintiye uğraması

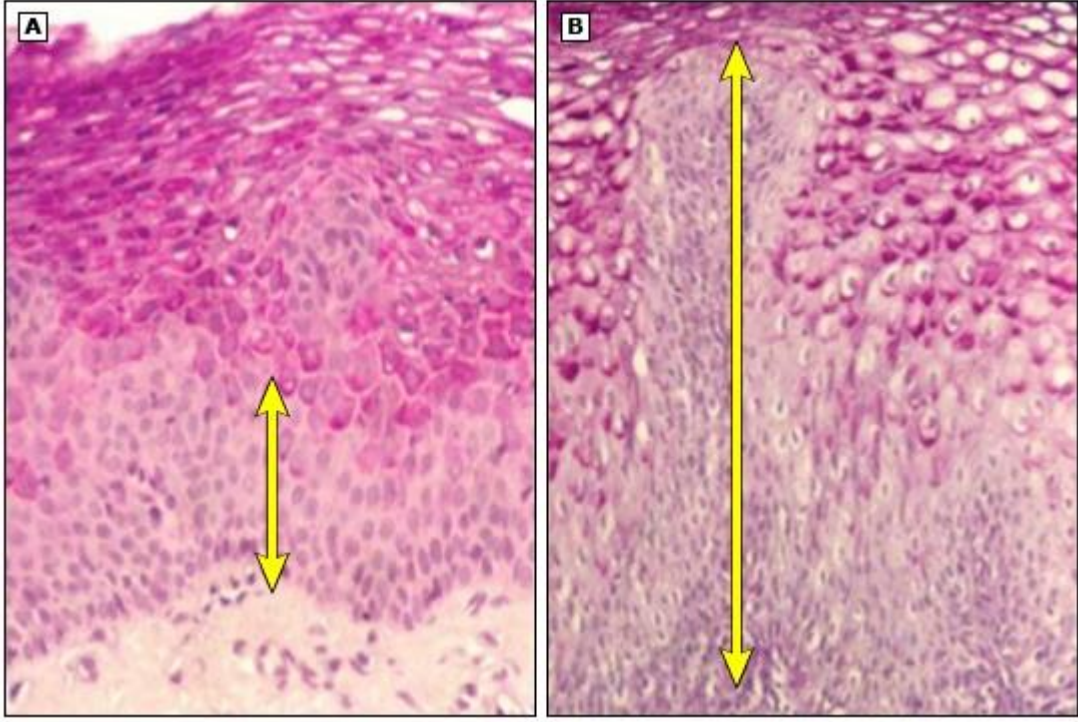


Grade D

Çepeçevre mukozal dökülme

Sağlam mukoza

Şekil 2.2: Reflü özofajitinin LA sınıflamasının endoskopik görüntüleri.



ŞEKİL 2.3:GÖRH’de histolojik bulgular A: Bazal hücre hiperplazisi; B: Papiller elongasyon

2.1.4.4. Radyolojik İnceleme

Striktür, derin ülser gibi komplikasyonların varlığında noninvaziv bir yöntem olan baryum grafisi yapılabilirken sintigrafi sadece pediatrik yaş gruplarında kullanılır [87].

2.1.4.5. Özofagus Manometrisi

GÖRH semptomları olup PPI tedavisine cevapsız ve endoskopik incelemeleri normal olan hastalarda özofagus manometrisi kullanılır [74]. Ayrıca özofagus motor hastalıklarının araştırılmasında, pH-metri öncesi alt özofagus sfinkterinin lokalizasyonunu saptamada, preoperatif özofagus peristaltizminin değerlendirilmesinde kullanılır [87].

2.1.4.6. 24 saatlik İntraözofageal Phmetri

Özofagus içerisine yerleştirilen bir pH kateteri yardımıyla özofagusta asit reflüyü ve özofagial asit ($\text{pH} \leq 4$) maruziyetiyle semptomlar arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla kullanılır. Reflü cerrahisi yapılacak olan hastalarda operasyon öncesi ve sonrası, tedaviye rağmen semptomları devam eden, reflü semptomları göğüs ağrısı ile birliktelik gösteren, açıklanamayan otolarenolojik semptomları ve astım birlikteliği olan hastalarda yapılmalıdır.

pH probu, AÖS' ün 5 cm proksimaline yerleştirilir ve 24 saatlik kayıt imkanı sağlar. pH probunun 5 cm proksimale yerleştirilmesinin nedeni asit reflü testinde kullanılan bölge olması ve bu bölgede pH<4 iken pirozis arasında sıkı ilişki saptanmış olmasıdır. Hastaların tetkik sırasında günlük aktivitelerini normal olarak sürdürmeleri ancak asidik yiyecek ve içecek almamaları, sigara ve alkolden uzak durmaları istenir. Ayrıca işlemin 7-10 gün öncesinden PPI, 5 gün öncesinden H2 reseptör blokerleri ve son 48 saatte AÖS'ü etkileyen ilaçları kesilir. Test sonucunda total reflü süresi, pH<4 altında olduğu zaman %'si (ayakta), pH<4 altında olduğu zaman %'si (yatarak), pH<4 altında olduğu zaman %'si (total), beş dakikadan uzun reflü sayısı, en uzun reflü süresi değerlendirilir. Bu parametreler yardımıyla hesaplanan De Meester skorunun ≥ 14.72 olması patolojik kabul edilir [88, 89].

pH metri, GÖRH tanısında altın standart değildir, eroziv özofajitli hastaların yaklaşık üçte birinde, NERH 'de ise hastaların yarısında normal bulunmuş olması bunu destekler [87]. Tanıda sensitivitesi % 60 civarında iken spesifitesi % 85-90 civarındadır [90]. Burundan yerleştirilmiş kateter nedeniyle hastaların diyetini ve fiziksel aktivitesini kısıtlamaları, yutkunma hareketi ile yer değiştirebilmesi ve sadece 24 saatlik ölçüm yapılabilmesi dezavantajlarıdır.

2.1.4.7.Kapsül Phmetri

Endoskopik olarak alt özofagus sfinkterinin 6 cm üzerine yerleştirilir ve ambulatuardır. Endoskopi sırasında hasta uyutulmuşken takılır ve kapsül düşene dek 2-5 gün ölçüm yapar. Ancak reflünün en fazla saptandığı gün dikkate alınır. Hastanın yaşam kalitesini, diyetini etkilemez. Yerinin sabit kalması da kateter pHmetrilere olan üstünlüğüdür. Göğüs ağrısı (%3-5), kapsülün hiç tutmaması, erken düşmesi, düşmemesi (%0-3), pahalı oluşu, faringeal ölçüm yapılamaması, çocuklarda kullanılamaması, Barrett özofagusta takılma sorununun olabilmemesi, GİS' de striktür ve kanama diyatezi varlığında kullanılamaması gibi teknik sorunlar olabilir [87].

2.1.4.8. Safra Reflüsünün Ölçülmesi

Alkalen reflüyü saptamak için özofageal bilirubin ölçümü (Bilitec) kullanılmaktadır [91]. 24 saat boyunca ölçüm yapılabilir. Işık kaynağından fiberoptik prob (foto diod) aracılığıyla verilen ışığın 453 nm dalga boyundaki bilirubin ile 565 nm referans dalga boylarını 8 sn arayla ölçer ve integre bilgisayar ile absorbans farklarından probun içerisine giren sıvıda bilirubin konsantrasyonunu hesaplar. Bilirubin absorbansı ≥ 0.14 olan zaman %'si olarak belirtilir. Normal değerler:< %1.8 (ayakta: %2.2, yatarak: %1.6)dir. Düşük pH'da (<3.5) bilirubinin, monomerden dimere dönüşümü ve absorbsi-

yon bandının 400 nm oluşunun ölçüm kalitesinde %30 azalmasına yol açması önemli bir sorundur. Bilirubine benzer absorpsiyon karakteristikleri olan maddelerden kaçınmak için özel diyet önerilir. Mide operasyonu sonrası sorunlarda, kolesistektomili olgularda, komplikasyonları değerlendirmek için, antireflü cerrahi sonrası sorunlarda endikasyonları olup kullanımı sınırlıdır.

2.1.4.9. İntraözofageal İmpedans

İmpedans, 1991'de Almanya'da Helmholtz Enstitüsünde Silny tarafından geliştirilmiş ve 2 elektrot arasında elektrik akımına karşı dirençteki değişiklikleri temel alarak gastroözofageal reflüyü saptar. İzolator (katater gövdesi) tarafından ayrılan 2 metal ring, alterne akım jeneratörüne bağlanır ve kapalı devrede 2 metal ring arasında elektrik şarjı çevredeki izolator alanda yol alır. İmpedans luminal içerik, mukoza, duvar kalınlığı gibi çevredeki ortama ve yatay kesit alanına bağlıdır. Elektriksel impedans, iletkenliğin zıt olup çevrede hava varsa 2 ring arasında neredeyse hiç akım olmaz. Özofagusta bazal impedans 1500-2000 Ohm'dur. Mukozadaki değişikliğe bağlı olarak özofajit veya Barrett özofagusu olan hastalarda bazal impedans anormal olarak düşük olur. Yatay kesit alanına bağlı değişime örnek olarak bolus geçişinde lümenin açılıp impedansın düşmesi, lümen kapandığında artması verilebilir [92].

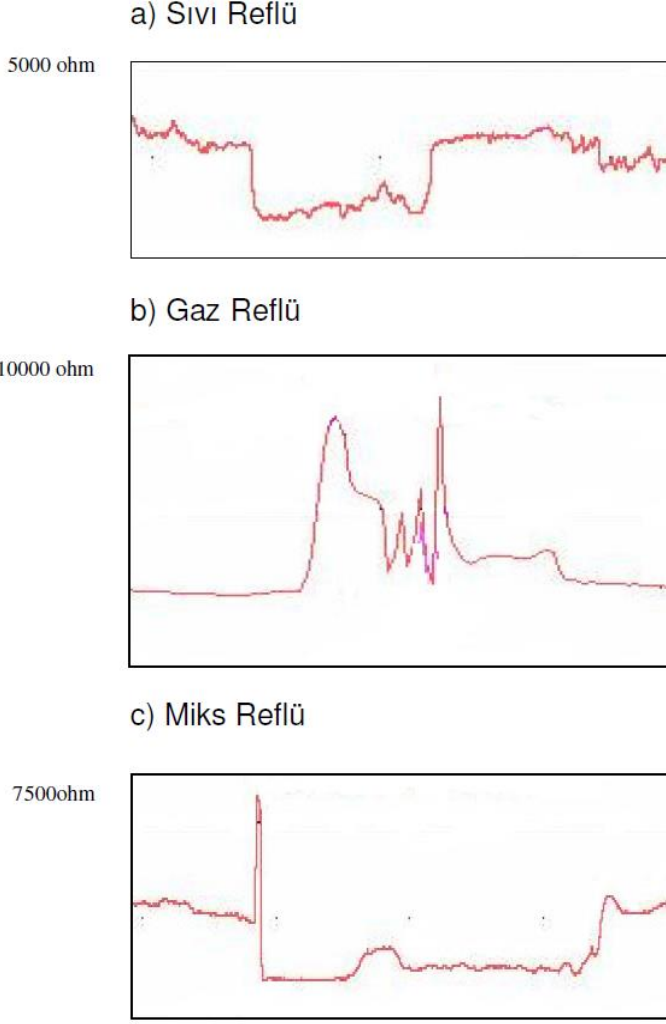
Bolus; sıvı, gaz veya miks (gaz-sıvı) karakterde olabilir.

a. Sıvı bolus: Elektrik akımının sıvı bolus yoluyla artmasıyla impedans düşer. Bolus peristaltik dalgayla temizlendiğinde impedans artar. Kas kontraksiyonu esnasında azalan çap ile impedans bazal değerinin de üzerine çıkar. Daha sonra bazal değerine düşer.

b. Gaz bolus: İmpedans hızla yükselir (tipik olarak 5000 Ohm \uparrow) ve hızla bazale döner.

c. Miks bolus: Gaz ve sıvı bolusun kombinasyonu gözükür.

Özofageal materyalin natürünü, hareketini belirler ayrıca pH sensörleri sayesinde reflünün asit ya da nonasit yapıda olduğunu anlamamızı sağlar.



Şekil 2.4: Değişik reflü tiplerinin intraözofajial impedans bulguları [93].

a) Asit reflü epizodu: Reflü sırasında pH 4'ün altına düşer veya sürekli pH 4'ün altındadır.

b) Zayıf asit reflü epizodu: Reflü sırasında pH 4 ile 7 arasındadır ve pH'da en az 1 birimlik düşme izlenir.

c) Zayıf alkalin reflü: Reflü sırasında pH 7 ve üzerindedir.

Çok kanallı intra-luminal impedans, 24 saatlik pHmetri ve kapsül pHmetrinin; PPI deneme tedavisi başarısız, endoskopi ve manometrik inceleme normal olan hastalarda kullanılır[74]. Asit süpresif tedaviye rağmen direçli semptomları olan; reflü semptomları ve aklorhidrisi olan (atrofik gastrit); postprandial semptomları dominant, regürjitasyondan yakınan; reflü semptomları ve sık gıda alımı olan (infant); nedeni açıklanamayan öksürük; aşırı geğirme; ruminasyon sendromu olan hastalarda impedans kullanılır. **Şekil 2.4'**de impedans bulguları verilmiştir.

2.1.4.10. Bernstein Testi

Özofagusa asit infüzyonu yapılarak semptomların gerçekten asit reflüsünden kaynaklandığı anlamak için yapılır ve reflü epizotlarında oluşan asidifikasyon ile tam olarak uyuşmayabildiğinden sensitivitesi düşük, eski bir tekniktir.

2.2.Helicobacter Pylori

2.2.1.Tarihçe

Hp'nin sebep olduğu gastrointestinal hastalıklara tıbbın ilgisi geçmişe dayalı olup hala ilgi çeken bir konudur. Hipokrat'ın "epigastrik yanma ve şişlik" olarak tanımladığı gastrointestinal hastalıkların etyolojisini, İbn-i Sina (980-1037) "yemek ile gastrik ağrı" arasındaki ilişkiyi incelemiştir. M. Donati (1586) ülserli hastalarda mide asidini vurgulamış, 1688 yılında İsveçli M. Johannes otopsiyle ilk duodonal ülseri bildirmiştir. Alman bakteriyolog G. Bottcher ve arkadaşı Fransız M. Letulla gastrik ülserli alanlarda bakteriyi bulmuş ve kültür ortamında üretemedikleri bu bakterilerin ülsere neden olduğunu düşünmüşlerdir (1875) [94]. Dr Jarowski W. (1889) insandan aldığı mide yıkama suyu sedimentlerini incelemiş, sıvı içerisinde çomak şeklindeki bakterilerin yanı sıra, spiral şekilli basillerin varlığını göstererek, bunlara "*Vibrio regula*" ismini vermiş ve "spiral bakteriler gastrit etkenidir" iddiasını ileri sürmüştür [95]. İtalyan araştırmacı G. Bizzozero 1892'de köpek midesinde spiral şeklindeki bakterileri ve artmış üreaz aktivitesini göstermiş; bu sayede gastrit ve ülserin hem etyoloji hem de patofizyolojisi hakkında oldukça faydalı bilgiler edinilmiştir. Benzer mikroorganizmalar 1906'da insanların mide kanseri biyopsi örneklerinde; 1938'de 242 otopsi vakasının %43'ünün midesinde hematoksilen-eozin boyasıyla spiral şekilde bakterilerin varlığı saptanmıştır [8, 96].

1940'da ülser ya da karsinomlu hastaların gastrik rezeksiyon örneklerinde A.S.Freedberg ve L. Baron tarafından % 37 oranında spiroketler gösterilmiştir [97]. H.W. Steer ve J. Colin (1975) midedeki ülseratif lezyonların % 80'inde spiral şeklindeki bakterileri saptamışlar ancak midedeki yüksek asidite nedeniyle bakteriyi izole edememişlerdir. Sonunda R. Warren 1979'da *Hp* ile gastroduodenal hastalıklar arasındaki ilişkiyi bulmuş, spiral bakterileri mide mukus tabakası altına yerleştiklerini göstermiştir.

Mikroorganizma in-vitro şartlarda ilk defa B.J. Marshall tarafından 1982 yılında soyutlanmıştır [8]. B. Marshall ve R. Warren yaklaşık dört yıl süren çalışmalarını Lancet dergisinde yayınlamışlardır [98]. Morfolojik özelliklerinin kampilobakterlere benzemesi nedeniyle *Campylobacter-like microorganism* olarak isimlendirilmiş, daha sonra S.C. Goodwin tarafından 1989'da yapılan genotipik ve fenotipik çalışmalar sonucunda ayrı bir cins olduğu kabul edilmiş ve in-vivo şartlardaki helikal görüntüsü ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edilmelerinden dolayı bu bakteriye *Hp* adı verilmiştir [98].

Hp infeksiyonlarının öneminin anlaşılması üzerine çeşitli çalışma grupları oluşturulmuş ve bakterinin gastrik kanser ile ilişkisi anlaşıldıktan sonra da 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO - World Health Organisation) bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC - International Agency for Research on Cancer Working Group) *Hp*'yi insanlarda birinci sınıf karsinojen olduğunu açıklamıştır. Yine aynı yıl *Hp*'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu ve ülserli hastaların bu mikroorganizmanın eradikasyonu için tedavi olmaları gerektiği vurgulanmıştır. *Hp* infeksiyonunun gastrik Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), diğer lenfoproliferatif hastalıklar ve MALT lenfoma ile ilişkisi saptanmıştır [7, 99, 100].

Virulansın tespitine yönelik çalışmalarda *vacA* ve *cagA* toksinleri keşfedilmiş ve türler arasında virulans farklılıkları anlaşılmıştır [101, 102].

Marshall B.J. ve Warren R., *Hp* ile ilgili çalışmalarından dolayı 2005 yılında "Fizyoloji ve Tıp bilimleri" alanında Nobel ödülü kazanmışlardır [103, 104].

2.2.2. Epidemiyoloji

Hp ve diğer gastrointestinal ve enterohepatik helikobakterlerin ilk mikroorganizmalar kadar eski olduğu düşünülmektedir ve bilimsel anlamda, en azından 11-13.000 yıllık bir geçmişe dayandığını gösterilmiştir.

2.2.2.1. Prevalans

Hp hala tüm dünyada, insanların ortalama %50'sinin midesinde kolonize olup; prevalansı ve insidansı ülkelerin gelişmişlik oranlarına ve yaşa göre farklılık gösterir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde prevalans %60-85 iken gelişmiş ülkelerde %10-30 arasındadır. Bu oran; Asya'da %70-80, Afrika'da %70-90, Kuzey Amerika'da

%30-40, Güney Amerika'da %80-90, Batı Avrupa'da %30-50 ve Doğu Avrupa'da %70 olarak bildirilmiştir [105-107].

Ülkemizde asemptomatik ve semptomatik gruplardaki *Hp* prevalansının %45 ile %100 arasında değiştiği, ortalama olarak da yaklaşık %80 olduğu bilinmektedir [108-112].

Hp prevalansını etkileyen faktörleri araştıran çalışmalarda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol alışkanlığı, eğitim durumu, düşük sosyo-ekonomik şartlar, göç hikayesinin olması, ailedeki birey sayısı, aile üyelerinin enfekte olması, kişinin yatağını aile üyelerinden biri/birileri ile paylaşıyor olması, kirli su tüketimi, ortak bardak-kaşık-çatal ve benzeri aletlerin kullanıyor olması gibi nedenler hastalığın yaygınlığı ve reinfeksiyon sıklığı ile ilişkilendirilmiştir [113-115].

Cag pozitif sitotoksik suşların prevalansı gelişmemiş ülkelerde daha sık olup duodenal ülser ve mide kanseri riskini artırır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Cag pozitif suşların eradikasyon tedavisine diğer suşlardan daha iyi yanıt vermesi nedeniyle Cag negatif suşlardan daha hızlı bir düşüş göstermiştir [116].

Hp ile enfekte kişilerin hemen hepsinde gastrit ve midede fonksiyonel değişiklik, %15-20'sinde peptik ülser, %2-12'sinde ülser komplikasyonu, %1-3'ünde mide kanseri, %0,1'inde primer gastrik lenfoma, az oranda da fonksiyonel dispepsi gelişme riski vardır. Sonuçta enfekte kişilerde %20-30 oranında duodenal ülser, gastrik ülser, mide karsinomu ve MALToma gibi hastalıklar görülebilmektedir [117].

Ülkemizde *Hp* prevalansı ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. 1992 yılında yapılmış bir çalışmada 18-24 yaş arası asemptomatik bireylerde *Hp* sıklığı %76.8 bulunurken [118], 2003 yılında yapılan başka bir çalışmada 20-29 yaş grubunda *Hp* %85.9 ve 60-69 yaş grubunda ise %88.6 bulunmuştur [119].

2.2.2.2 İnfeksiyonun bulaşması

Hp infeksiyonlarında düşük sosyo-ekonomik şartlar, aile ortamının kalabalık olması, sanitasyon yetersizliği, anne-babanın bu bakteri ile enfekte olması gibi ailesel faktörler etkilidir [120, 121]. *Hp*'nin insan ve yüksek primatlar dışında doğal kaynağı veya taşıyıcısı bulunmamaktadır, fakat Ouaglia ve ark. (arkadaşları) çiğ sütte %34.7 oranında Hpphosphoglucosamine mutase geni bulmuşlar ve Ghil ve ark. kedilerin dışkı ve salyalarında *Helicobacter* spp. izole etmişlerdir [115].

Hp infeksiyonu sıklıkla çocukluk döneminde kazanılır ve çocuklar, yetişkinler arasında infeksiyon için bir vektör olarak da rol oynar. İnfekte annelerin çocuklarında *Hp* infeksiyonu daha sık bulunmuştur [115, 122, 123]. Abasıyanık ve ark.'nın yapmış

olduğu bir çalışmada düşük sosyo-ekonomik koşullarda yaşayanlarda ve evli çiftlerde infeksiyon prevalansı daha yüksek oranda izlenmişken; cinsiyet, eğitim seviyesi, sigara, NSAID kullanımı ile hastalık prevalansında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [124].

İnsanlar arası bulaşımda fekal-oral ve oral-oral yollar önemlidir. *Hp*'nin cinsel yol ile geçtiğini gösteren hiçbir epidemiyolojik veri yoktur [107, 113, 115]. Fekal-oral geçişte gaita ile kontamine suların ve sebze, meyvelerin rol oynayabileceği düşünülürken dental plaklardan, tkrkten PCR (Polymerase Chain Reaction) ile *Hp* nin izole edilmesi oral-oral bulaşı destekler.

2.2.3 Morfolojik, Fizyolojik ve Biyokimyasal zellikleri

Hp; virgl, “S” veya spiral şeklinde görülebilen, 2.5-5.0 μm uzunluğunda, 0.5x1.0 μm genişliğinde, bir uçta sayıları 1-6 arasında değişen kılıflı 8 flagellaları sayesinde hareketli, sporsuz, kapsülsüz, mikroaerofilik ve 37°C 'de üreyen gram negatif omaktır (**şekil 2.5**). Nitratı redükte edemez, sülfürlü bileşikleri kullanarak H₂S oluşturabilir, hippuratu hidrolize edemez, nalidiksik aside dirençli, sefalotine duyarlıdır. Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitifdir. Bazı *Hp* suşlarının üreaz ve katalaz bakımından negatif olduğu bildirilmişse de, bu suşların klinik izolat olmadığı bildirilmektedir [8, 101, 125].



şekil 2.5: *Hp*'nin mikroskopik görüntüsü

Bakteride gelişen nokta mutasyonlar nedeniyle genetik olarak oldukça polimorfik olup kişi farklı *Hp* suşları ile infekte olabilir.

Dokudan hazırlanan yaymalar ve besiyerindeki kolonilerden hazırlanan preparatlar gram boyası, Hematoksilen&Eozin, Giemza veya sulu fuksin ile boyanabilir. Ayrıca, mikroorganizmanın antibiyotikler, dezenfektanlar gibi kimyasal olumsuzluklar ve oksijen, ısı farkı gibi fiziksel olumsuzluklarla karşılaşması halinde tedavi başarısızlıklarından sonraki reaktivasyonlardan sorumlu olan, canlı ve metabolik yönden aktif oldukları halde kültür ortamlarında üretilmeyen, hücre duvarları defektli “dormant form” olarak adlandırılan kokoid formları da görülebilmektedir [125].

Hp hücre duvarı, gram negatif bakteri hücre duvarı özelliklerine sahip olup en dışta lipopolisakkaridden (LPS) zengin, büyüklüğü 31–80 kDa arasında değişen dış membran, periplazmik alan ve 3 katmanlı iç membrandan oluşmaktadır.

Yüzey glikolipidlerinin çoğu kısmen fukozillenmiş, glikozillenmiş veya galaktozillenmiş N-acetyl lactosamine (LacNAc) O-polisakkarid yan zincirler halindedir ve insanlardaki normal hücre yüzey glikolipidler/konjugatları olan kan grubu antijenleri ABO ile homoloji gösteren Lewis ve Bab (Blood group antigen binding) antijenlerini oluşturmaktadırlar. Bu antijenik benzerlik, bakteriyi konağın immun cevabına karşı korumakta veya otoimmun cevaba yol açarak patolojik olayları başlatmaktadır [126, 127].

2.2.4. Patogenez

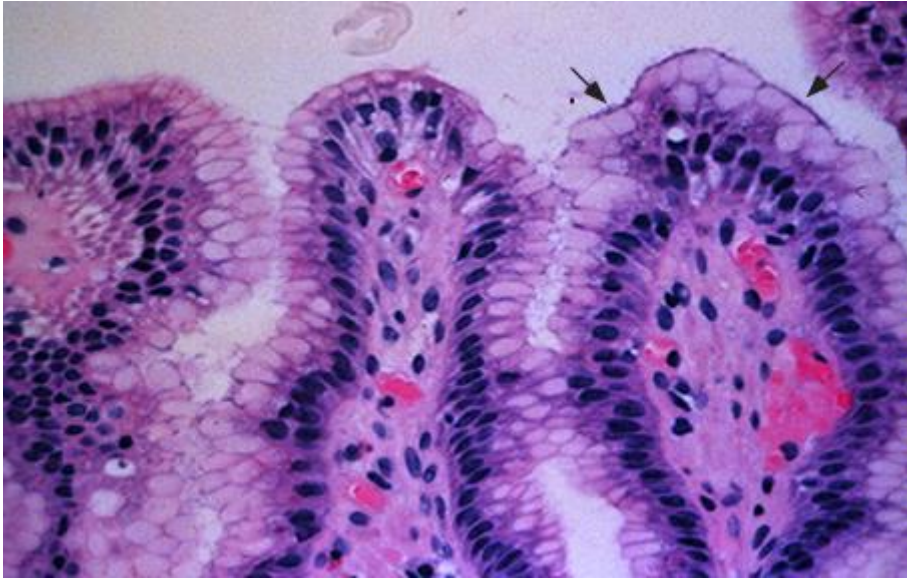
Hp' nin neden olduğu gastroduodenal patolojide mikroorganizmaya ait virulans faktörleri, konak ve çevreye ait faktörler etkilidir. Bugüne kadar virülans faktörü veya predispozan faktör tek başına spesifik bir patoloji ile ilişkilendirilmemiştir [128, 129]. Mikroorganizmanın konağın immün cevabından kaçışı ve kaçışta etkili olan faktörlerle konak mukozası arasındaki ilişki araştırılmıştır. Muhtemelen, konakta oluşan cevap, çoğu kez konağa minimal zarar verirken, bazı olgularda konak aleyhine bozularak çeşitli mide hastalıklarına sebep olmaktadır [108, 128-130].

İnfeksiyonların patogenezinde; mide asit ortamına uyum sağlamasında rol alan üreaz aktivitesi, mukus tabakasını incelten musinaz, fosfolipaz A2, fosfolipaz C gibi proteazlar ve mukus içerisinde hareketi sağlayan flagellar yapı gibi kolonizasyon faktörleri, gastrik hücrelere bağlanmayı kolaylaştıran hücre duvarı protein yapıları ve LPS gibi adezyon faktörleri, sitokrom oksidaz sistemi enzimleri, demir bağlayan proteinler, konak hücre elemanları ile antijenik homoloji gösteren Hsp (Heat shock

protein) ve Lewis antijenleri gibi konak savunmasından kaçış faktörleri ile gastrik mukozada hasara neden olan *cagA* ve *vacA* (Vacuolating toxin A) gibi efektör proteinleri içeren virülans faktörleri önemlidir [127, 129, 131, 132].

2.2.4.1. Kolonizasyon faktörleri

Asidofilik bir bakteri olmamasına rağmen *Hp* midenin kardial ve antral ile duodenumdaki gastrik hücre metaplazisi görülen alanlarında %80-98 oranında lümen ve oksintik kanallarda mukus içerisinde, %2-20 oranında ise gastrik hücrelerin kolonizedir (**Şekil 2.6**). Mide mukozasında nöroendokrin hücreler ve nötrofillere karşı da tropizm gösterir [133].



Şekil 2.6: *Hp* hücre yüzeyinde ok ile gösterilmiştir.

Hp'nin en önemli virülans faktörü olarak kabul edilen flagella ve spiral şeklinin sağladığı hızlı hareketidir.

Yapısında nikel bulduran bir metalloenzim olan üreaz enzimi *Hp*'nin asidik ortamda yaşaması için gereklidir. Mide hücrelerinden salınan üreyi parçalaması sırasında açığa çıkan CO_2 ve NH_3 'ün (amonyak), bakteriyi koruduğu ve mide epitelinde hasara yol açtığı saptanmıştır. Üreaz aktivitesi ile üreden oluşturulan NH_3 ve CO_2 invivo şartlarda bakterinin yaşaması için şarttır [134, 135].

2.2.4.2. Adezyon

Hp'nin mide epiteline spesifik olarak yapışmasında Lewis ve Bab antijenlerinden özellikle Lewis-b ve Bab-A2'nin etkili olduğu gösterilmiştir. Bab-A proteini, epiteldeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanmaktadır [125, 134, 136].

Bu iki temel adezin dışında, N-asetil-nörominil-laktoz yapıda fibriler hemaglutinin, hücreye bağlanmada etkili sialize epitoplara, yüzey-lokalize ısı şok proteini Hsp-Z ve A1pA/A1pB genleri tanımlanmıştır [125, 126].

2.2.4.3. Konak savunmasından korunma faktörleri

Hp konak savunmasından; flagellalarla sağlanan güçlü hareket yeteneği, üreaz enzimi, bağlanmadan sorumlu proteinler (adezinler), musinaz gibi suda çözünür ekstraselüler mediyatör proteinler, katalaz enzimi, proliferasyonu inhibe eden proteinler, vacA ve cagA toksini ile Thioredoxin ile kaçır [132, 137].

2.2.4.4. Doku hasarı oluşturan virulans faktörleri

Hp; midede asemptomatik olmakla beraber taşıyıcıların ancak %15-20'sinde gastroduodenal patoloji gelişmektedir. Bu düşük insidans *Hp* ile gastroduodenal hastalıklar arasındaki etiyolojik ilişkiyi kuşkuyla hale getirirse de, insanlarda yapılan klinik sonuçlarla beraber Pigtail macaque ve Rhesus maymunları ile yapılan deneysel çalışmalarda *Hp*'nin yüzeyel gastrite yol açtığı ve eradikasyonla gastrit iyileşme sürecine girdiği gösterilmiştir [101, 133, 138]. *Hp* patogeneğinde bakteriye ait güçlü antijenik özelliğe sahip toksin, enzim ve yapısal elemanların yarattığı kronik inflamasyonun midedeki doku hasarından sorumludur [138]. İmmunopatogenez dışında, *Hp* enfeksiyonu esnasında 4-4.5'a kadar yükselen mide pH'ı, midede adi bakteriler ve metabolitlerinin artışına izin vermektedir. Bu metabolitler içerisinde bulunan nitrat ve nitritler çeşitli gıdalar veya ilaçlarla alınan aminler ve amidlerle birleşerek karsinojen nitrozo aminler ve nitrik oksid radikalleri (NOS) gibi N-nitrozo bileşiklerini oluşturmaktadır. Kronik inflamasyonda yer alan polimorf nüveli lokositler, lenfositler ve makrofajların yarattığı oksijen ve nitrik oksit radikalleri de mukozal hücrelerde hasarı ve neoplastik transformasyonu tetikleyebilir. Diğer taraftan *Hp* ile infekte hastalarda mukozal askorbik asit miktarının düştüğü ve lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir [138]. Bu metabolitlerdeki değişim de karsinogenezi tetiklemektedir. Bu olaylar sonucunda *Hp* ile kolonize kişilerin % 2-4'ünde, kronik aktif gastritle başlayan gastrik kolonizasyon yaklaşık 10 yıllık bir süre içerisinde mukoza hücrelerindeki hasara bağlı olarak diffüz veya intestinal tip adenokarsinoma ile sonuçlanabilmektedir. Nitekim *Hp* pozitif kişilerde mide kanseri gelişme riski, negatif hastalara göre en az 20 kat fazla bulunmuştur [138].

Hp'nin genetik yapısındaki rekombinasyon yeteneği ve gen esnekliği özelliği önemlidir. Örneğin, mide kanseri insidansının yılda 235.000 olgu veya %0.4 gibi oldukça yüksek oranda görüldüğü Japonya ve Çin gibi ülke izolatlarında virulansla

ilişkilendirilemeyen *cagA* ve *vacA* gibi bazı genler Batı dünyasında gastrik kanser ve peptik ülser için prediktif değer taşır. Bu sebeple virulansa etki eden bu genlerdeki mutasyonel değişimler ve allelik farklılıkların önemini araştıran daha geniş vaka gruplarını içeren moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır [138].

Bakterinin virülans özellikleri içerisinde en önemlileri; *cagA*, *vacA* toksinleri, dış inflamatuvar protein Oip-A (Outer Inflammatory Protein-A) ve epitel ile temasla indüklenen protein *ice-A*'dır [139, 140].

2.3. Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve *Helicobacter Pylori*

Son yıllarda *Hp* infeksiyonu ve GÖRH arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. [141]. Bu çalışmaların bir kısmında *Hp* infeksiyonunun GÖRH'e karşı koruyucu bir rolü olmadığı gösterilirken [11-13]; bazılarında da bu organizmaya bağlı infeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği belirtilmiştir [12].

Daha önce yapılan bazı yayınlarda *Hp* infeksiyonu varlığında GÖRH oluşumunu kolaylaştırabilecek patofizyolojik mekanizmalar tanımlanmıştır. Günümüzdeki epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara dayanılarak *Hp*'nin GÖRH'e karşı daha ziyade koruyucu bir rol oynayabileceğini düşünülür. Çünkü Batı toplumunda *Hp* infeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artması bu düşüncüyü destekler niteliktedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda *Cag* + *Hp* infeksiyonun sık olarak görüldüğü Çin'de (>%80) özofajit insidansının düşüktür (<%5) [142]. Ayrıca Asya ırkında *Hp* infeksiyonunun daha sık görülmesine rağmen özofagusda Barrett epitel ve adenokarsinom gelişimi gibi komplikasyonlar beyazlara göre Asya ırkında daha az izlenmektedir [14]. Bu epidemiyolojik bulguları; *Hp* eradikasyonu yapılan her dört duodenum ülserli hastanın birinde reflü özofajiti gelişmesi desteklemiştir [11].

GÖRH olanlarda *Hp* infeksiyonu sıklığının olmayanlara göre %10 daha az olduğunu belirten çalışmaların [143] yanında, bu farkın %5 kadar düşük olduğunu belirten ve bu prevalans farkının kontrol grubu seçimindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini vurgulayan çalışmalar vardır [144].

Labenz ve Malfertheiner tarafından yapılan bir derlemede *Hp* tarafından fazla miktarda oluşan amonyağın mide asiditesini azalttığı; özellikle *Cag* + *Hp* suşlarının da-

ha şiddetli bir korpus gastriti oluşturarak multifokal atrofik gastrite, gastrik glandların hasarlanmasına ve sonuçta hipoasiditeye yol açarak *Hp*'nin GÖRH gelişimine karşı koruyucu etki yaptığı özetlenmiştir [11]. *Hp* ile enfekte insanlarda GÖRH insidansı %12.9 iken eradikasyon sonrasındaki 3 yıl içinde bu oran %25.8 olmaktadır [11].

Hp GÖRH üzerine direk patojenik etki uygulaması için buradaki primer hastalık etkenlerinden biri üzerine etkisi olmalıdır.

- Ancak; *Hp* özofageal gastrik bileşke üzerine görünür etkiye sahip değildir [15].
- *Hp* alt özofageal sfinkter basıncını veya geçici gevşemelerinin sıklığını azalttığını öne süren bir veri bulunmamaktadır.
- Özofageal peristaltik fonksiyon ve asit klirensinin *Hp* tarafından etkilenmesi olası değildir.
- *Hp*'nin özofageal mukozada kolonize olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Böyle bir kolonizasyonun mukozal hassasiyeti etkileyip etkilemediği henüz belirlenmemiştir.

Hp; primer olarak gastrik içeriği etkileyerek GÖRH'na sebep olabilir. Ancak etkiler antral baskın, korpus baskın veya pangastritlerde farklı görünmektedir.

- **Antrum baskın gastrit:** *Hp* infeksiyonunun major etkisi mide antrumunda somatostatin sekrete eden D hücreleri üzerinedir. Sonuç olarak *Hp* enfekte bireylerde gastrin düzeyleri yüksektir [16]. Böylece feedback inhibisyon azlığı antral baskın gastrite sahip olan *Hp* pozitif duodenal ülserli hastalarda artmış asit sekresyonu bulunmasından sorumlu tutulabilir. Başka bir teori de *Hp* eradikasyonunun gastrik bikarbonat sekresyonunu gastrit asit sekresyonunu etkilemeksizin arttırdığını öne sürer [17]. Net etki artmış gastrik sekresyon asiditesidir. *Hp* ile enfekte olan duodenum ülserli hastalarda artmış bazal asit atılımının *Hp* eradikasyonu sonrasındaki 1 yıllık takip süresinde normale dönmüş ve artmış asit sekresyonunun *Hp* infeksiyonu nedeniyle azalan somatostatin sekresyonu sonucu oluşan hipergastrinemiye bağlanabileceği belirtilmiştir [145].
- **Korpus baskın ve pangastritler:** *Hp* infeksiyonu ile ilişkili korpus (fundus) baskın gastriti aynı zamanda artmış gastrin düzeyleri ile de ilişkilidir ama asit sekresyonu azalır. Korpus baskın gastritin asit sekresyonunu TNFalfa ve IL1B gibi artmış sitokin düzeyleri ile lokal inflamasyon aracılığı ile azalttığı

öne sürülmektedir. Bu değişiklikler nihayetinde hipoklorhidri ve gastrik atrofiye yol açabilir. *Hp*'nin indüklediği korpus baskın gastriti geri döndürmenin gastrik asit sekresyonunu arttırmaya potansiyeli vardır, ki bu asemptomatik olan reflüyü kostik hale getirebilir [17]. Kısaca başarılı bir *Hp* eradikasyonundan sonra asit sekresyonunun geri dönüşü artmış paryetal hücre sayısı ile değil, H/K ATPaz mRNA ekspresyonu artışı ile ilişkilidir [18].

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Çalışmamız için Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine Eylül 2014 - Şubat 2015 tarihleri arasındaki süre içerisinde dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalardan, daha önce *Hp* için eradikasyon tedavisi almamış; üst GİS endoskopi gerekliliğine karar verilmiş hastalar arasından dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 113 reflü şikayeti olan ve 58 reflü şikayeti dışında dispeptik yakınmaları olan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya, KSÜTF etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (**Ek-1**). Çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Hasta grubunda haftada 1 veya daha sık heartburn ve/veya regürjitasyon şikayeti olan hastalar yer alırken; kontrol grubunda ise dispepsi şikayeti olan hastalar
- Erişkin yaştaki (>17yaş),
- Daha önce *Hp* için eradikasyon tedavisi almamış hastalar alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Anket formunun doldurulmaması veya eksik doldurulması,
- ÖGD de kanser varlığı veya mide çıkış kanalı lezyonlarından kaynaklanan reflü varlığı,
- Geçirilmiş GİS cerrahisi öyküsü olması,
- Hastada bağ dokusu hastalığı (skleroderma vb) gibi çalışmayı etkileyebilecek hastalıkların bulunması,
- Koagülopatisi olanlar,
- Yeterli büyüklükte biyopsi alınmamış olması,
- *Hp* eradikasyon tedavisi almış olmasıdır.

3.2. Endoskopi İşlemi, Biyopsi Örneklerinin Alınması ve Taşınması

Çalışmaya alınan hastaların üst GİS endoskopileri yapıldı. Her işlemden önce fiberoptik endoskop ve biyopsi forsepsleri %2'lik gluteraldehit solusyonunda 5-20 dakika süreyle dezenfekte edildi. Gluteraldehit *Hp*'nin canlılığını yitirmesine neden olabileceğinden endoskop ve forseps iyice distile su ile yıkanarak gluteraldehitten arındırıldı. Tüm hastalara, Fujinon EG590 video endoskoplar kullanılarak çalışmayı yürüten endoskopistler tarafından ÖGD yapıldı.

ÖGD sırasında reflü özofajit tespit edilmesi halinde LA sınıflamasına göre evreleme yapıldı. Sliding hiatal herni; diyafragmatik kıskaç ile kardiyak pililerin proksimal sınırı arası mesafenin 2 cm veya daha uzun olması olarak tariflendi. Standart büyüklükte biyopsi forsepsini kullanarak tüm hastalardan, antrumda pilora komşu 2 cm'lik alan içinden ve korpusta büyük kurvaturdan ikişer adet biyopsi alındı. Her iki bölgeden alınan biyopsi örnekleri ayrı ayrı %10 formaldehit içeren şişeler içinde patoloji laboratuvarına gönderildi.

3.3. Doku Örneklerinin Mikroskopik İncelemesi

Histolojik kesitler hematoksilin-eosin (HE) boyaması ile değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme gastrointestinal sistem patolojisinde deneyimli patologlar tarafından Sydney Sistemine göre yapıldı (**Tablo 3.1**) [146, 147].

Tablo 3.1:Güncelleştirilmiş Sydney Sistemi'ne göre gastrit parametreleri

HistolojikÖzellik	Tanımlama	Derece		
		Hafif	Orta	Belirgin
Kronik inflamasyon	Lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propiadaki yoğunluğu	+	++	+++
Nötrofil aktivitesi	Lamina propia veya yüzey epitelinde nötrofil aktivasyonu	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Gland atrofisi	Antrum ve korpus glandlarında kayıp	+	++	+++
İntestinal metaplazi	Mukoza epitelinde intestinal metaplazi	<1/3	1/3-2/3	>2/3
<i>Hp</i>	Epitelde <i>Hp</i> benzeri organizmaların yoğunluğu	+	++	+++

Biyopsi örneklerinden Giemsa boyama yöntemi ile *Hp*'yi araştırmak için iki adet temiz lamda ezilerek preparat hazırlandı. Preparatlar 2-3 dakika metilalkolde tespit edilerek Giemsa ile boyandı. Boyalı preparatlar mikroskopta 100x büyütmede incelendi. *Hp* koyu mavi boyanmış, spiral, martı kanadı veya S şeklindeki kıvrık bakteriler şeklinde görüldü.

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS for Windows 21.0 istatistik programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak verildi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student's T-testi kullanıldı. Oransal verilerin karşılaştırılmasında uygun olan yerde ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel açıdan anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Eylül 2014 - Şubat 2015 tarihleri arasında dispeptik yakınmalarla başvuran 171 hastanın yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara-alkol alışkanlığı, kronik hastalık varlığı, özofajit varlığı ve derecesi, hiatal herni varlığı, *Hp* varlığı ve diğer gastrit parametreleri incelendi.

113 hasta reflü şikayeti olan gruptayken; 58 hasta nonreflü gruptaydı. Ortalama yaş reflü şikayeti olan grupta 40 ± 14 iken; reflü şikayeti olmayan grupta 49 ± 16 idi.

Hastaların 103'ü (%60) kadın, 68'i (%40) erkekti. Reflü şikayeti olan grubun 74'ü (%65.5) kadın, 39'u (%34.5) erkek hasta; reflü şikayeti olmayan grubun ise 29'u (%50) kadın, 29'u (%50) erkek hastaydı. İstatiksel olarak kadın hastalarda reflü daha sık izlendi ($p: 0,05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Hastaların cinsiyet dağılımı

Reflü grubunun 25'i okuryazar değil, 37'si ilkokul, 13'ü ortaokul, 24'ü lise, 14'ü üniversite mezunu iken; nonreflü grubunun 12'si okuryazar değilken, 25'i ilkokul, 10'u ortaokul, 8'i lise, 3'ü üniversite mezunuydu. Reflü ile eğitim durumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p: 0,26$).

Reflü ile sigara alışkanlığı arasında anlamlı ilişki yokken ($p:0,82$); alkol kullanımı ile anlamlı ilişki saptandı ($p:0,01$).

Reflü ile kronik hastalık varlığı ilişkisi incelendi. Reflü grubunda 20 (%17.6); nonreflü grubunda 17 (%29) hastanın ek hastalıkları vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,08). Gruplarda hipertansiyon, diyabetes mellitus, depresyon, kronik akciğer ve kalp hastalıkları sıklığı ayrı ayrı incelendi. Gruplar arasında hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri

Demografik veriler	Reflü grubu hasta sayısı(113)	Nonreflü grubu hastası sayısı(58)	P değeri
Erkek	39	29	0,05
Kadın	74	29	0,05
Sigara	21	10	0,82
Alkol	0	3	0,15
Hipertansiyon	9	8	0,22
Diyabetes mellitus	5	4	0,49
Kalp hastalığı	3	5	0,08
Kronik akciğer hastalığı	3	5	0,08
Depresyon	7	4	0,85

Endoskopik bulgular antral gastrit, pangastrit, atrofik gastrit, gastrik ülser ve duodenal ülser olarak sınıflandırıldı. Reflü grubu ile nonreflü grubunda bu bulgular açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,18).

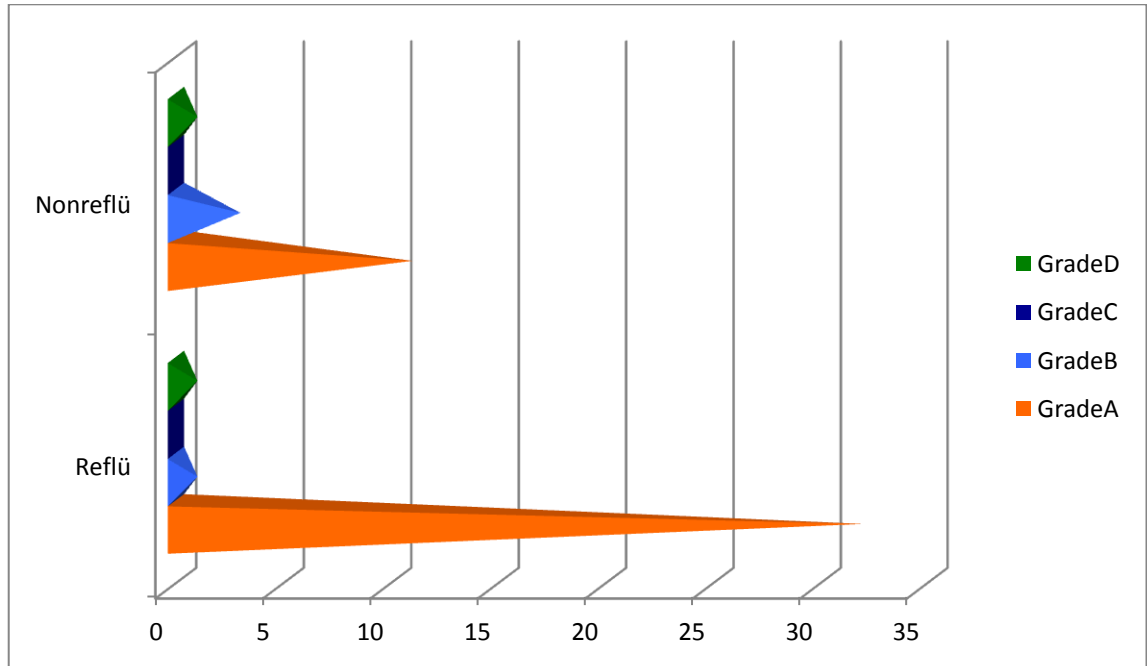
Hiatal herni varlığı her 2 grupta incelendi. Reflü grubunun %64.6'sında hiatal herni varken; reflü olmayan grupta %70.6'sında vardı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (p:0,59) (Tablo 4.2).

Özofajit reflü grubunda 34 (%30) ; reflü olmayan grupta ise 15 (%25) hastada vardı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,19) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Gruplarda hiatal heni ve özofajit varlığı

	Reflü grubu(n/%)	Nonreflü grubu(n/%)
Hiatal herni varlığı	73/%64.6	41/70.6
Özofajit varlığı	34/%30	15/%25

LA sınıflamasına göre hastaların 49'unda (%28) özofajit tespit edildi. 49 hastanın 43'ü (%88) grade A, 4'ü (%8) grade B, 2'si (%4) grade D olarak derecelendirildi. Gruplar arasında ise derecelendirme açısından fark izlenmedi (p:0,19) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Gruplarda özofajit gradelemesi

Alınan biyopsi örnekleri *Hp* varlığı açısından incelendi. *Hp*; totalde 125 (%73) hastada tespit edildi. Reflü grubunda 85 (%75); nonreflü grubunda 40 (%69) hastada *Hp* tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,38) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3:*Hp* varlığı

	Reflü grubu(n/%)	Nonreflü grubu(n/%)	P değeri
<i>Hp</i> varlığı	85/%75	40/%69	0,38

Alınan biyopsi örneklerinde antrum ve korpusda *Hp* varlığı, enflamasyon, aktivasyon, metaplazi ve atrofi derecelendirilmesi her 2 grupta karşılaştırıldı.

Reflü grubunda 79 (%70) hastada; nonreflü grubunda ise 35 (%60) hastada antrumda *Hp* tespit edildi. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,08). Reflü grubunda 74 (%65) hastada; nonreflü grubunda ise 31 (%53) hastada korpusda *Hp* tespit edildi. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,38).

Sydney sistemine göre *Hp* dışındaki gastrit için tanımlanan diğer parametrelerle (aktivasyon, inflamasyon, metaplazi ve atrofi) her 2 grup arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p>0.05). GÖRH grubunda nonreflü grubuna göre antrumda aktivasyon, inflamasyon daha sık iken; korpusda gland atrofisi oranı daha yüksek tespit edildi. Ancak istatiksel olarak anlamlı değildi. İntestinal metaplazi ise her 2 grup arasında benzer sıklıktaydı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Gastrit parametreleri

Gastrit parametreleri	Reflü grubu		Nonreflü grubu	
	Antrum(n/%)	Korpus(n/%)	Antrum(n/%)	Korpus(n/%)
<i>Hp</i> varlığı	79/%70	74/%65	35/%60	31/%53
Kronik	100/%88	93/%82	48/%82	47/%81

inflamasyon				
Nötrofil aktivitesi	67/%59	55/%48.6	25/%43	25%43
İntestinal metaplazi				
Gland atrofisi	2/%1.7	3/%2.6	1/%1.7	1/%1.7

Hp varlığı cinsiyet ilişkisi incelendi. Kadınların 77'si (%75); erkeklerin 48'i (%71) *Hp* ile enfekte saptandı ve istatikselsel olarak fark anlamlı değildi (p:0,55) (Şekil 4.3).

Şekil 4.3: *Hp* enfeksiyonunda cinsiyet dağılımı



Hp saptanan 125 hastanın 25'i okuryazar değil, 43'ü ilkokul, 18'i ortaokul, 26'sı lise, 13'ü üniversite mezunu iken; *Hp* saptanmayan 46 hastadan 12'si okur yazar değilken, 19'u ilkokul, 5'i ortaokul, 6'sı lise, 4'ü üniversite mezunuydu. *Hp* varlığı ile eğitim durumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p: 0,64).

Hp varlığı ile sigara ve alkol alışkanlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla (p:0,54), (p:0,28)).

Hp ile kronik hastalık ilişkisi incelendi. *Hp* saptanan grupta 26 (%21); *Hp* saptanmayan grupta ise 11 (%24) hastanın ek hastalıkları vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,66) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5:*Hp* enfeksiyonu ile demografik verilerin ilişkisi

Demografik veriler	<i>Hp</i> (+)hasta sayısı(125)	<i>Hp</i> (-) hasta sayısı(46)	P değeri
Erkek	48	20	0,54
Kadın	77	26	0,54
Sigara	24	7	0,55
Alkol	3	0	0,29
Kronik hastalık	26	11	0,66

Endoskopik bulgular antral gastrit, pangastrit, atrofik gastrit, gastrik ülser ve duodenal ülser olarak sınıflandırıldığında endoskopik bulgular ile *Hp* varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,42).

Hiatal herni varlığı, *Hp* pozitif ve negatif grupta incelendi. *Hp* pozitif grubunun 83 (%66)'ünde hiatal herni varken; *Hp* negatif grupta 31 (%67)'inde vardı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (p:0,83) (Tablo 4.6).

Özofajit *Hp* pozitif grupta 36 (%29); *Hp* negatif grupta ise 13 (%28) hastada vardı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,94) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: *Hp* infeksiyonu ile hiatal herni ve özofajit ilişkisi

	<i>Hp</i> pozitif grup(n/%)	<i>Hp</i> negatif grup(n/%)	P değeri
Hiatal herni varlığı	83/%66	31/%67	0,83
Özofajit varlığı	36/%29	13/%28	0,94

LA sınıflamasına göre *Hp* ile grade arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.7) (p:>0,05).

Tablo 4.7: *Hp* ile grade A özofajit arasındaki ilişki

	<i>Hp</i> pozitif(n/%)	<i>Hp</i> negatif(n/%)	Total sayı
Grade A	12/%28	31/%72	43

Antrum ve korpustaki gastrit parametreleri ile *Hp* ilişkisi incelendi. Antrumda *Hp* pozitif grupta kronik aktif gastrit daha sık iken kronik inflamasyon sıklığı %91 iken; *Hp* negatif grupta %73.9 saptandı (p:0.03). *Hp* pozitif grupta nötrofil aktivasyon oranı %65.6, *Hp* negatif grupta ise %21.7 tespit edildi (p:0.00). İntestinal metaplazi oranı her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.12). Gland atrofisi *Hp* negatif grupta izlendi (p:0.01). Antrumda *Hp* pozitif grupta kronik aktif gastrit daha sık iken *Hp* negatif grupta kronik atrofik gastrit daha sıkı.

Korpusta ise kronik inflamasyon sıklığı, *Hp* pozitif grupta %86 iken; *Hp* negatif grupta %69.5 saptandı (p:0.01). *Hp* pozitif grupta nötrofil aktivasyon oranı %56.8, *Hp* negatif grupta ise %19.5 tespit edildi (p:0.00). İntestinal metaplazi ve gland atrofisi oranı her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla (p:0.91); (p:0.8)) (Tablo 4.8). Korpusta kronik aktif gastrit daha sık izlendi.

Tablo 4.8: Gastrit parametrelerinin *Hp* varlığı ile ilişkisi

Gastrit parametreleri	<i>Hp</i> pozitif grup		<i>Hp</i> negatif grup	
	Antrum(n/%)	Korpus(n/%)	Antrum(n/%)	Korpus(n/%)
Kronik inflamasyon	114/%91	108/%86	34/%73.9	32/%69.5
Nötrofil aktivitesi	82/%65.6	71/%56.8	10/%21.7	9/%19.5
İntestinal metaplazi	10/%8	5/%4	8/%17	2/%4
Gland atrofisi	0/%0	3/%2	3/%6.5	1/%2

5.TARTIŞMA

Hp, insanlar ve primatlarda mide mukozasına kolonize olarak; asemptomatik taşıyıcılıktan peptik ülser, atrofik gastritten gastrik karsinomalara kadar değişen patolojilere sebep olabilir. *Hp*; gram negatif, mikroaerofilik bir mikroorganizmadır. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %50'sinden fazlasının *Hp* ile enfekte olduğu düşünülürken Türkiye'deki sıklığı ortalama %80'dir. *Hp* ile enfekte kişilerin %10-15'inde semptomatik infeksiyon oluştururken, bu olguların %2-4'ünde gastroduodenal patoloji intestinal veya diffüz tip mide kanseri ile sonlanmaktadır [96, 127, 148].

Batı toplumlarında yapılan epidemiyolojik verilerde *Hp* prevelansının azalması, GÖRH ve özofagus adenokarsinom prevelansının artması *Hp* ile GÖRH ilişkisi üzerinde şüphe uyandırmış ve bu ilişkiyi araştıran çalışmalara sevk etmiştir [149]. Bu çalışmaların bir kısmında *Hp* infeksiyonunun GÖRH'e karşı koruyucu bir rolü olmadığı gösterilirken [11-13], bazılarında da bu organizmaya bağlı infeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği belirtilmiştir [12].

Biz bu çalışmamızda gastrointestinal yakınmalarla başvuran hastaların semptom ve demografik verileri ile endoskopik bulgular arasındaki ilişki; endoskopileri sonucu elde edilen biyopsi sonucuna göre *Hp* gastritinin histolojik ve topografik özellikleri ile özofajit varlığı, şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GÖRH olan kişilerde, *Hp* infeksiyonunun sıklığı ile ilgili daha önce bildirilen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir [150-152]. *Hp* varlığının GÖRH gelişimi üzerine koruyucu etkisini vurgulayan Werdmuller ve ark.'nın yaptığı çalışmada, reflü özofajitli hastalarda *Hp* sıklığı daha düşük oranda saptamışlardır (%30-%51) [153]. Ayrıca, *Hp* negatif hastalarda, pozitif olanlara göre reflü hastalığının daha şiddetli olmaya eğilimli olduğu belirtilmiştir [154, 155]. Labenz ve ark.'nın yaptığı çalışmada, duodenal ülserli hastalarda *Hp* eradikasyonu sağlanan hasta grubunda, eradikasyon sağlanamayan gruba göre takip eden yıllarda daha yüksek oranda reflü özofajit geliştiği saptanmıştır (%25-%12.9) [156]. *Hp* eradikasyonundan sonra özofajit oranlarında belirgin artış başka bir çalışmada da tespit edilmiştir [157]. Hong ve ark.'nın yayınladığı bir metaanalizde Asya ırkında *Hp* eradikasyonu sonrası GÖRH gelişme riski daha yüksek tespit edilmiştir [158]. Chung ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada *Hp* infeksiyonu sıklığı reflü özofajitli grupta daha düşük oranda saptanmış ve GÖRH grade ile *Hp* arasında negatif ilişki

saptanmıştır (%38.4-%58.2) [159]. Polat ve ark.'nın GÖRH'de *Hp* etkisini araştıran çalışmalarında GÖRH'lü hastalarda *Hp* %82.5 tespit edilmiştir. *Hp* pozitif grupta özofajit %67.6, *Hp* negatif grupta %95 tespit edildi. *Hp* varlığı ile GÖRH ve özofajit derecesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir [160]. Ülkemizden yayınlanan bir derlemede GÖRH'ün şiddeti ile *Hp* varlığı arasında tersine bir ilişki olduğu belirtilmiştir [161].

Hp infeksiyonunun GÖRH oluşumuna etkisinin olmadığını saptayan bir çalışmada 95 hastanın *Hp* eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası semptomları değerlendirilmiştir. Eradikasyon sonrası semptomların değişmediği izlenmiş ve bu durumun *Hp* durumundan bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır [162]. Yine farklı bir çalışmada *Hp* eradikasyonunun özofajit tanısı ve şiddetini etkilemediği gösterilmiştir [163]. Tan ve ark.'nın *Hp* eradikasyonunun GÖRH ilerlemesinde rolünü araştıran 16 kohort çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise GÖRH oluşumuna etkisi olmadığı gösterilmiştir [164]. Grande ve ark.'nın yaptığı çalışmada reflü özofajit ile *Hp* varlığı ilişkili bulunmamıştır [165].

Çalışmamızda GÖRH hastalarında özofajit sıklığı %30; diğer grupta ise %25'dir. Ayrıca her 2 grup arasında herni ve özofajit gradelerinde anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda ise *Hp* prevalansı %73 olup literatür ile uyumluydu. Gruplar dikkate alındığında ise reflü grubunda %75; nonreflü grubunda %69 tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Reflü semptom ve bulguları ile *Hp* arasında ilişki tespit edilmeyip çalışmamız, son bahsedilen çalışmaları desteklemektedir.

Hp infeksiyonu hem antrum baskın hem de korpus baskın gastriti indükleyebilir ve gastrik asit sekresyonu gastritin şiddeti ve lokalizasyonundan etkilenebilir. Çelebi ve ark.'nın yaptığı çalışmaya klinik olarak GÖRH düşünülen 30 hasta alınmış ve özofajit sıklığı %23; antrumda *Hp* sıklığı %73; korpusda *Hp* sıklığı %63 oranında tespit edilmiştir. *Hp*'ye bağlı korpus gastriti ile olmayan grup arasında phmetre skoru, semptom süresi ve şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [166].

Bununla birlikte bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hem antrumda hem de korpusta *Hp* pozitifliği ile özofajit varlığı ve şiddeti arasında bir ilişki saptanmadı.

Gastrit parametreleri ile *Hp* ilişkisini araştıran Dinçer ve ark.'nın yaptığı çalışmada *Hp* prevalansı %63; kardiyada intestinal metaplazi tespit edilen hastalarda *Hp* prevalansı daha düşük izlenmiştir [167]. Özdil ve ark.'nın dispeptik hastalarda intestinal metaplazi ve *Hp* infeksiyonu sıklığını araştıran çalışmalarında *Hp* sıklığı %71.3, intestinal metaplazi ise %17.8 tespit edilmiştir. İntestinal metaplazi ve *Hp* varlığı ilişkisi ista-

tiksel olarak anlamlı olmayıp ve özellikle yaşlılarda hafif *Hp* kolonizasyonu intestinal metaplazi işareti olabilir sonucuna varılmıştır [167]. Ataseven ve ark.'nın 126 özofajitli hasta üzerinde yaptığı çalışmada *Hp* pozitifliği %73; antrum ve korpusta %68.2 tespit edilmiş ve *Hp* varlığı, şiddeti ve dağılımı ile özofajit evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kronik aktif gastrit ve kronik atrofik gastrit korpusta göre antrumda daha sık izlenmiştir [168].

Çalışmamızda GÖRH grubunda nonreflü grubuna göre antrumda nötrofil aktivasyonu ve kronik inflamasyon daha sık iken; korpusta gland atrofisi oranı daha yüksek tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. İntestinal metaplazi ise her 2 grup arasında benzer sıklıktaydı. Gastrit parametrelerinin *Hp* varlığı ile ilişkisi incelendi. *Hp* pozitif grupta antrum ve korpusta kronik aktif gastrit daha yüksek tespit edilirken; *Hp* negatif grupta antrumda atrofik gastrit daha sık tespit edildi. GÖRH grubu ile gastrit ilişkili bulunmazken; *Hp* pozitif grupta kronik aktif gastrit antrumda daha sık izlendi. Bu sonuç Ataseven ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucuna benzemektedir [168].

Sonuç olarak; GÖRH'lü hastalardaki *Hp* sıklığı ile Türkiye için bildirilen *Hp* sıklığı benzer bulundu. GÖRH grubunda antrum ve korpus arasında *Hp* sıklığı bakımından fark izlenmedi. GÖRH'lü hastalarda antrumda kronik aktif gastrit, korpusta kronik atrofik gastrit daha sık izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gastrit parametrelerinin *Hp* varlığı ile ilişkisi incelendi. *Hp* pozitif grupta antrum ve korpusta kronik aktif gastrit daha yüksek tespit edilirken; *Hp* negatif grupta antrumda atrofik gastrit daha sık tespit edildi. Neticede; *Hp*'nin varlığından ziyade oluşturduğu histolojik gastrit tipinin GÖRH ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmakla birlikte bu konuda daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Dobrucalı A. (2007). Gastroözefajial Reflü Hastalığı ve Teşhis ve Tedavide karşılaşılan Sorunlar. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sindirim Sistemi Hastalıkları Sempozyum Dizisi, 58, 9-30.

2. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett' metaplasia. Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th ed. Pennsylvania: Saunders, 2002:599-622.
3. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
4. Bor S, Mandıracıoğlu A, Kitapcıoğlu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65.
5. El Serag H B., Satia J A., Robeneck L. (2005). Dietary İntake and the Risk of Gastro-oesophageal Reflux Disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut* , 54, 11-17.
6. Güler M., Başkonuş İ., Balık A., Gökalp A. (2009). Gastroözefageal Reflü Hastalığının cerrahi Tedavisinde Güncel Sorunlar. *Gaziantep Tıp Dergisi*, 15(1), 80-87.
7. Dunn BE, Cohen B, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*, 1997; 10(4):720-741. .
8. Dooley, C.P.: Background and historical considerations of *H.pylori*. *Gastroenterol Clin of North Am*, 22:1-5, 1993. .
9. Köksal, F., Topçu, A., Söyletir, G. ve Doğanay, M.: İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 1643-1647, 2002.
10. Horwhat JD, Wong RKH. Risk factor for gastroesophageal reflux disease. *Gastroesophageal reflux disease*. In: Orlando RC, ed. Marcel Dekker Inc New York 2000. p.27- 83.
11. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastrooesophageal reflux disease: Causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997;41:277-80.
12. Vicari J, Falk GW, Richter JE. *Helicobacter pylori* and acid peptic disorders of the esophagus: Is it conceivable? *Am J Gastroenterol* 1997;92:1097-102.
13. Xia HH, Talley NJ. *Helicobacter pylori* infection, reflux esophagitis, ant atrophic gastritis: An unexplored triangle. *Am J Gastroenterol* 1998;93:394;400.
14. 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;100:1495-501.
15. 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. .
16. 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. .
17. 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.
18. Osawa H, Kita H, Ohnishi H, et al. *Helicobacter pylori* eradication induces marked increase in H⁺/K⁺-adenosine triphosphatase expression without altering parietal cell number in human gastric mucosa. *Gut* 2006; 55:152.
19. 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(8):1900-20.

20. Yürekli, Ö.T., and Ersoy, O. "Gastroözofageal Reflü Hastalığı; Tanım, Klinik Özellikler, Epidemiyoloji ve Doğal Seyir." *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics* 5.2 (2012): 1-9.
21. Orlando RC. Reflux Esophagitis. In: Yamada T, Alpers D, Owyang C, et al, eds. *Textbook of Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: JB.Lippincott Williams & Wilkins; 1999:1235–1263.
22. Szarka LA, Devault KR, Murray JA. Diagnosing gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc*. 2001 Jan;76(1): 97-101.
23. Richter JE: Gastroesophageal reflux disease. In: *Management of Gastrointestinal Disease*. Winawer and Almy (Edts). Gower Medical Publishing, London 1992, pp1.8-1.9.
24. Douglas ED. Rome iii: The functional gastrointestinal disorders. 3 ed: ROME II; 3 edition; 2006 2006.
25. Stuart Jon Spechler. Esophageal complications of gastroesophageal reflux disease: Presentation, diagnosis, management, and outcomes. *Clinical cornerstone*.2003;5(4):41-8.
26. A Gallup Organization National Survey: Heartburn across America. Princeton, NJ: The Gallup Organization; 1988.
27. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastroesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano- Monghidoro study. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1354- 9.
28. Khean-Lee Goh. Gastroesophageal Reflux Disease in Asia: A historical perspective and present challenges. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:2-10. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06534.x.
29. Bor S, Mandıracıoğlu A, Kitapçıoğlu G , Caymaz-Bor C,Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey.*Am J Gastroenterol* 2005;100(4):759-65.
30. Oğuz D, Köksal AŞ, Özden A. Türkiye' de birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda gastroözofageal reflü sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008;7(3): 137-43.
31. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51 Suppl 1:24-9.
32. Bayrakci B, Kasap E, Kitapcioglu G, Bor S. Low prevalence of erosive esophagitis and Barrett esophagus in a tertiary referral center in Turkey *Turk J Gastroenterol* 2008; 19 (3): 145-151.
33. Bor S., Vardar R.,Vardar E., Takmaz S., Mungan Z., GÖRHEN çalışma grubu hekimleri. Türkiye'de gastroözofageal reflü hastalarında endoskopik bulgular: Çok merkezli prospektif çalışma. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. Vol. 19. Suppl. 1. 2008. özet kitabı.
34. Weusten BL, Smout AJ. Ambulatory monitoring of esophageal pH and pressure. In: Castell DO, Richter JE, eds. *The Esophagus*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:135–150.
35. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman MJ, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. Vol 1. Philadelphia: Saunders; 2002:599–622.
36. Dent J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut*. 1988;29:1020–1028.

37. Grossi L, Ciccaglione AF, Travaglini N, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours *Dig Dis Sci.* 2001;46:815–821.
38. Iwakiri K, Hayashi Y, Kotoyori M, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) are the major mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1072–1077.
39. Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2569–2574.
40. Orlando R C. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* _ Volume 42, Number 5, May/June 2008.
41. Schlesinger PK, Donahue PE, Schmid B, et al. Limitations of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting. *Gastroenterology.* 1985;89:797–804.
42. Carney CN, Orlando RC, Powell DW, Dotson MM: Morphologic alterations in early acid-induced epithelial injury of the rabbit esophagus. *Lab Invest* 1981, 45:198–208.
43. Orlando RC, Powell DW, Carney CN: Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Clin Invest* 1981, 68:286–293.
44. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux--damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996 Nov;111(5):1200-5.
45. Niessen CM: Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol* 2007,127:2525–2532.
46. Garrod D, Chidgey M: Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta* 2008, 1778:572–587.
47. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jan;99(1):13-22.
48. Tobey NA, Gambling TM, Vanegas XC, et al.: Physicochemical basis for dilated intercellular spaces in non-erosive acid-damaged rabbit esophageal epithelium. *Dis Esophagus* 2008, 21:757–764.
49. Orlando RC: Gastroesophageal reflux disease: Offensive factors and tissue resistance. In *Gastroesophageal Reflux Disease*. Edited by Orlando RC. New York: Marcel Dekker; 2000:165–192.
50. Tobey NA, Orlando RC: Mechanisms of acid injury to rabbit esophageal epithelium. Role of basolateral cell membrane acidification. *Gastroenterology* 1991, 101:1220–1228. 24.
51. Tobey NA, Reddy SP, Keku TO, et al.: Mechanisms of HCl-induced lowering of intracellular pH in rabbit esophageal epithelial cells. *Gastroenterology* 1993, 105:1035–1044.
52. Orlando LA, Orlando RC Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009 Jun;11(3):190-4.
53. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi G, Areni A, Scialpi C, Miglioli M, Di Febo G. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux *Aliment pharmacol Ther.* 2003 Sep 1;18(5):525-32.
54. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, et al.: Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:537–542.

55. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi G, Carlo S, Zahlane D, et al. Effect of omeprazole on symptoms and ultrastructural esophageal damage in acid bile reflux. *World J Gastroenterol.* 2005;11:1876-80.
56. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbrielli AM, Emerenziani S, Guarino MP, Carotti S, Habib FI, Rabitti C, Cicala M. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):543-8.
57. Xue Y, Zhou LY, Lin SR Dilated intercellular spaces in gastroesophageal reflux disease patients and the changes of intercellular spaces after omeprazole treatment *Chinese Medical Journal* 2008; 121(14):1297-1301.
58. Tao J, Xiao YL, Chen MH, Peng S, Lin JK, Xiong LS, Hu PJ. Changes of intercellular spaces of esophageal epithelium in patients with gastroesophageal reflux disease before and after esomeprazole treatment *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007 Feb 6;87(6):392-5.
59. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, Rabitti C, Emerenziani S, Guarino MP, Petitti T, Cicala M. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25, 629–636.
60. Van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2008 Apr;103(4):1021-8.
61. Calabrese C, Treré D, Liguori G, Gabusi V, Vici M, Cenacchi G, Derenzini M, Di Febo G. Esophageal cell proliferation in gastroesophageal reflux disease: Clinical-morphological data before and after pantoprazole *World J Gastroenterol* 2009 February 28; 15(8): 936-941.
62. Calabrese C, Treré D, Cenacchi G, Fabbri A, Derenzini M, Miglioli M, et al. Erosions or not in GORD? The potential role of oesophageal cell proliferation. *Gut* 2005;54:887–8.
63. Miwa H, Oshima T, Sakurai J, Tomita T, Matsumoto T, Iizuka S, Koseki J. Experimental oesophagitis in the rat is associated with decreased voluntary movement *Neurogastroenterol Motil* (2009) 21, 296–303.
64. Sifrim D: Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux: differences, prevalence and clinical relevance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16:823–830.
65. Bor S, Caymaz-Bor C, Tobey NA, et al.: Effect of ethanol on the structure and function of rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 1998, 274:G819–G826.
66. Long JD, Marten E, Tobey NA, Orlando RC: Effects of luminal hypertonicity on rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol* 1997, 273:G647–G654.
67. Farre R, De Vos R, Geboes K, Verbecke K, Vanden Berghe P, Depoortere I, Blondue K, Tack J, Sifrim D. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1191-7.
68. Farre R, van Malenstein H, De Vos R, et al.: Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008, 57:1366–1374.
69. Zhao DY, Duan LP, Zhu YL, Li ZQ. Effect of chronic restraint stress on esophageal epithelial barrier function: experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008 Jul 8;88(26):1837-40.

70. Orlando LA, Orlando RC Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009 Jun;11(3):190-.
71. Bielefeldt K, Davis BM: Differential effects of ASIC3 and TRPV1 deletion on gastroesophageal sensation in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008, 294: G130–G138.
72. Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, et al.: Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16:897–902.
73. Orlando R C. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* _ Volume 42, Number 5, May/June 2008.
74. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1383-91.
75. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):647-55.
76. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1434-42.
77. Corso M, Pursnani K, Mohiuddin M, Gideon R, Castell J, et al. Globus sensation is associated with hypertensive upper esophageal sphincter but not with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 1998;43:1513-1517.
78. Richter JE. Textbook of gastroenterology. 5th ed. Yamada T, editor 2012. 786-788 p.
79. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and GERD: a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(5):333-44.
80. Frye JW, Vaezi MF. Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37(4):845- 58.
81. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-esophageal reflux disease. *Lancet.* 2006;367:2086–2100.
82. Kahrilas PJ. Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med* 2008;359(16):1700-7.
83. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastroesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett’s oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57(10):1354-9.
84. El-Serag HB. Epidemiology of nonerosive reflux disease. *Digestion* 2008;78(Suppl 1):6-10.
85. Bor S, Vardar R, Vardar E, Takmaz S, Mungan ZA. Endoscopic Findings of Gastroesophageal Reflux Disease in Turkey: Multicenter Prospective Study (Gorhen). *Gastroenterology* 2008;134(4 Suppl 1):A-600.
86. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, et al. The endoscopic assesment of oesophagits: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111(1):85-92.
87. ÜNAL, N.G. and B. Serhat, Gastroözofagial Reflü Hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics*, 2011. 4(2): p. 9-25.
88. Hirano I, Richter JE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):668-85.

89. Lazarescu A, Sifrim D. Ambulatory monitoring of GERD: current technology. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37(4):793-805.
90. Kahrilas PJ, Quigley EMM. Clinical esophageal pH recording: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 1996;110:1982-1996.
91. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas P. Gastro-oesophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004;53:1024.
92. Bayrakçı B, Valitova E, Bor S. Özofageal İntraluminal İmpedans; Yeni bir oyuncak mı, reflünün kitabı yeniden mi yazılacak? *Güncel Gastroenteroloji* 2008;12/1:1-9.
93. Bayrakçı B. Gastroözofagial reflü hastalarında reflü içeriği ve intersellüler aralıktaki genişlemenin semptom profili üzerine etkisi. *Tez*: 2009, İzmir.
94. Warren, J.R.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1273, 1983
95. Altındis M. ve Özdemir M.: H. pylori ve tanısı. *Kocatepe Tıp Derg*, 2:1-12, 2003. .
96. Köksal, F., Topçu, A., Söyletir, G. ve Doğanay, M.: İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 1643–1647, 2002. .
97. Forman D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995; 9(2):71-76
98. Marshall B.J. and Warren J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 21:1311–1315, 1984. .
99. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb A, Warnke R. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*, 1994; 330:1267-71. .
100. Ahmed N, Sechi LA. Helicobacter pylori and Gastrointestinal Pathology: New Threats of the Old Friend. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2005; 4 (1):1-10.
101. Peek RM, Blaser MJ. Pathophysiology of Helicobacter pylori-Induced Gastritis and Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*, 1997; 102:200-207.
102. Pincock S. Nobel Prize winners Robin Warren and Barry Marshall. *The Lancet*, 2005; 366(9495):1429.
103. Megraud F. A Humble Bacterium Sweeps This Year's Nobel Prize. *Cell*, 2005; 123(6):975-976). .
104. Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, Gutierrez O et al. Helicobacter pylori in North and South America before Columbus. *FEBS Letters*, 2002; 517:180-184.
105. The European Helicobacter pylori Study Group : Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report *Gut*, 41:8–13, 1997.
106. Goodman KJ. Transmission of Helicobacter pylori among sibling. *Lancet*, 2000; 355:358–362.
107. Oğuz D, Eskioğlu E, Köseoğlu T, Unver E et al. Üst Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Helicobacter pylori. *Türk Gastroenterol Derg*, 1995; 6:440-446. 84
108. Ikenoue T, Maeda S, Ogura K, Akanuma M et al. Determination of Helicobacter pylori Virulence by Simple Gene Analysis of the cag Pathogenicity Island. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001; 8 (1):181-186. .
109. Sandikci MU, Doran F, Köksal F et al. Helicobacter pylori prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population. *Br J Clin Pract*, 1993; 47(4): 187-189.

110. Erkisi M, Colakoglu S, Koksall F et al. Relationship of *Helicobacter pylori* infection to several malignant and non-malignant gastrointestinal diseases. *J Exp Clin Cancer Res*, 1997; 16(3):289- 293. .
111. Us D and Hasçelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. *Journal of Infection*, 1998; 37:148-150. .
112. Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Apr;54(4):259-61.
113. Salih BA. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: the burden for how long? *Saudi J Gastroenterol*. 2009 Jul-Sep;15(3):201-7. .
114. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter*. 2009 Sep;14 Suppl 1:1-7.
115. Sen C. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Turkish population living in Germany. *Turk J Gastroenterol* 1996;7:61-64.
116. Tünger Ö. *Helicobacter pylori* infeksiyonları. *İnfeksi Derg* 2008;22:107-15.
117. Yılmaz Ö, Okcu N. *Helicobacter pylori* ve gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıklar. *AÜTD* 2006;38:13-7.
118. Karaaslan H, Bektaş M, Soykan I, Bozkaya H. Türkiye’de gönüllü kan donörlerinde *Helicobacter pylori* seroprevalansı. *Turk J Gastroenterol* 2003;14 Suppl 1:SB03/1. .
119. Gomes B, Martinis E. The significance of *Helicobacter pylori* in water, food and environmental samples. *Food Control*. 2004; 15:397-403.
120. Kato S, Fujimura S, Udagawa H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. *J Clin Microbiol*. 2002 Feb;40(2):649-53.
121. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007 Oct;12 Suppl 1:1-3. .
122. Yilmaz E, Dogan Y, Gurgoze MK, Unal S. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *J Paediatr Child Health*. 2002 Apr;38(2):183-6.
123. Abasiyanik MF, Tunc M, Salih BA. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004 Nov;50(3):173-7
124. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993 Mar;22(1):5-19.
125. Sheu BS, Yang HB, Yeh YC, Wu JJ. *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric epithelium: a bug's first step is a novel target for us. *J Gastroenterol Hepatol*. Jan;25(1):26-32.
126. Alm RA, Ling LS, Moir DT, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1999 Jan 14;397(6715):176-80. .
127. Suerbaum S and Michetti P. *Helicobacter pylori* infections. *New Engl J M*, 2002; 347:1175–1186. .
128. Hocker M, Hohenberger P. *Helicobacter pylori* Virulence Factors - one Part of a Big Picture. *Lancet*, 2003; 362(9391):1231-1233.
129. Özden A. Midenizdeki Yabancı. *Türk Gastroenteroloji Vakfı yayınları*, 2003; 1-160. .
130. Luciano LG, Ellen KF, Katia RL et al. *cagA*, *vacA* alleles and *babA2* genotypes of *Helicobacter pylori* associated with gastric disease in Brazilian adult patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2005; 51:231-235. .

131. Al-Qurashi A, El-Morsy F, Al Quorain A.: Evolution of Metronidazole and Tetracycline susceptibility pattern in *Helicobacter pylori* at a hospital in Saudi Arabia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001; 17:233-236.
132. Marcelo LR, Godoy APO, Benvengo YHB et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA* and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian clinical isolates. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2003; 36:181-185.
133. Dunn BE. Pathogenesis mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993; 22(1):43-57.
134. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993 Mar;22(1):5-19.
135. Wirth HP, Yang M, Peek RM, Tham KT, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology*. 1997 Oct;113(4):1091-8.
136. Tunger O. *Helicobacter pylori* infections. *Turkish Journal of infection*. 2008;22(2):107-115.
137. Hongxiang L, Hongtao Y, Agnes RF et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*, 2002; 122:1286-1294.
138. Rieder G, Merchant JL, Haas R. *Helicobacter pylori* *cag*-type IV secretion system facilitates corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian gerbils. *Gastroenterology*. 2005 May;128(5):1229-42.
139. Ribeiro ML, Godoy AP, Benvengo YH, Mendonca S, Pedrazzoli J. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA* and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian clinical isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003 May 25;36(3):181-5.
140. Sozzi M, Tomasini ML, Vindigni C, et al. Heterogeneity of *cag* genotypes and clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *J Lab Clin Med*. 2005 Nov;146(5):262-70.
141. Horwhat JD, Wong RKH. Risk factor for gastroesophageal reflux disease. *Gastroesophageal reflux disease*. In: Orlando RC, ed. Marcel Dekker Inc New York 2000. p.27-83.
142. Chang CS, Poon SK, Lien HC, Chen GH. The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *Am J Gastroenterol* 1997;92:668-71.
143. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease, clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117-27.
144. Bowrey DJ, Williams GT, Clark GWB. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Dis Esoph* 1998;11:203-9.
145. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, Chittajullu RS, Howie C, McColl KEL. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-91.
146. Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodwin CS, et al. The Sydney system: a new classification of gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 209.
147. Dixon MF, Genta RM, Harley JH, et al. Classification and grading of gastritis The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (10): 1161-81.
148. Forman D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995; 9(2):71-76
149. el-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43:327.

150. 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: 681-91.
151. 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.
152. 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.
153. Werdmuller BF, Loffeld RJ. Helicobacter pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:103-5.
154. O'Connor HJ. Review article. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 117-27.
155. Wu JC, Sung JJ, Chan FK, et al. Helicobacter pylori infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 427-32.
156. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-7.
157. Sacca N, De Medici A, Rodino S, et al. Reflux esophagitis: a complication of Helicobacter pylori eradication therapy? *Endoscopy* 1997; 29: 224.
158. Hong, Su Jin, and Sang Woo Kim. "Helicobacter pylori Infection in Gastroesophageal Reflux Disease in the Asian Countries." *Gastroenterology Research and Practice* 2015 (2015).
159. Chung, Su Jin, 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." *Journal of neurogastroenterology and motility* 17.3 (2011): 267-273.
160. Polat, Fatin R., and Sabriye Polat. "The effect of Helicobacter pylori on gastroesophageal reflux disease." *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 16.2 (2012): 260.
161. Coşkun, Muharrem, and Ahmet Dobrucalı. 'Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Helicobacter Pylori.' *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Sciences* 1.51 (2005): 29-32.
162. Peters JH, Demeeste TR. Gastroesophageal reflux and hiatal hernia. Michael J., Zinner MJ, editors. , ed. *Abdominal Operations*. Tenth edition London: Prentice Hall International inc, 1997;787-842.
163. Levine A, Milo T, Broide E. Influence of HP eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescent. *Pediatrics*. 2004;113:54-58.
164. Tan, Jiacheng, et al. "The Effect of Helicobacter pylori Eradication Therapy on the Development of Gastroesophageal Reflux Disease." *The American journal of the medical sciences* 349.4 (2015): 364-371.
165. 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.
166. Çelebi, Altay, et al. "Gastroözofageal reflü hastalarının klinik, endoskopik ve pH-metre verilerinin Helikobakter pilori enfeksiyonu ile ilişkisi." *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 8.3: 113-118.

167. Dincer D., et al. "Intestinal metaplasia of the gastric cardia: a study from Turkey." Hepato-gastroenterology 49.46 (2001): 1153-1156.
168. Ataseven, Hilmi, et al. "Reflü özofajit ile Helikobakter pilori ve gastrit ilişkisi."

7.TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1: Gastroözofageal reflü hastalığından sorumlu faktörler.....	6
Tablo2.2: Özofagus epitelinde doku direncine katkıda bulunan faktörler.....	9

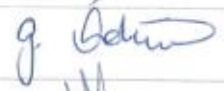




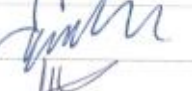

Tablo 2.3: Los Angeles Sınıflamasına Göre Reflü Özofajitin Özellikleri.....	15
Tablo 3.1: Güncelleştirilmiş Sydney Sistemi'ne göre gastrit parametreleri.....	32
Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri.....	35
Tablo 4.2: Gruplarda hiatal herni ve özofajit varlığı.....	36
Tablo 4.3: <i>Hp</i> varlığı.....	37
Tablo 4.4: Gastrit parametreleri.....	37
Tablo 4.5: <i>Hp</i> enfeksiyonu ile demografik verilerin ilişkisi.....	39
Tablo 4.6: <i>Hp</i> ile hiatal herni ve özofajit ilişkisi.....	40
Tablo 4.7: <i>Hp</i> ile grade A özofajit arasındaki ilişki.....	40
Tablo 4.8: Gastrit parametrelerinin <i>Hp</i> varlığı ile ilişkisi	41
Şekil 2.1: GÖRHEN çalışmasında özofajit dağılımı.....	14
Şekil 2.2: Reflü özofajitinin Los Angeles sınıflamasının endoskopik görüntüleri...	16
Şekil 2.3: GÖRH'de histolojik bulgular.....	17
Şekil 2.4: Değişik reflü tiplerinin intraözofajial impedans impedans bulguları	20
Şekil 2.5: <i>Hp</i> 'nin mikroskopik görüntüsü.....	24
Şekil 2.6: <i>Hp</i> 'nin hücre yüzeyindeki görüntüsü.....	26
Şekil 4.1: Hastaların cinsiyet dağılımı.....	34
Şekil 4.2: Gruplarda özofajit gradelemesi.....	36
Şekil 4.3: <i>Hp</i> enfeksiyonunda cinsiyet dağılımı.....	38

EKLER

EK-1

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Gasroözofageal Reflü Hastalığı Helicobacter Pylori İlişkisi		
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN		
	Başvuru Tarihi	18.09.2014		
	Protokol No	159		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırmalar.			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	HEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2014/13	Karar No: 06	Tarih: 29.09.2014	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gereççe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı		Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZDİRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa ÇELİK Üye	Tıbbi Biyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Ekrem KİRECCİ Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Adıyaman'ın Merkez ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Adıyaman'da tamamladım. 2004 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenime başladım ve 2010 yılında mezun oldum. 6 ay Siirt ili Baykan ilçesi Devlet Hastanesi'nde pratisyen doktor olarak çalıştım. 2011 yılında Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başladım ve halen görevime devam etmekteyim. Orta seviyede İngilizce bilmekteyim. Evliyim ve 1 çocuk annesiyim.

Dr. Seda YILMAZ