

Duodenal ülserli hastalarda *Helikobakter pylori* eradikasyonunun asit reflüsü üzerine etkisi

The effect of *Helicobacter pylori* eradication to acid reflux in patients with duodenal ulcer disease

Mehmet BEKTAŞ, Murat ALKAN, Yusuf ÜSTÜN, İrfan SOYKAN, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: *Helikobakter pylori* infeksiyonunun gastroözofageal hastalığa karşı koruduğu veya provake edip, etmediği belli değildir ve yapılan çalışmalarda da tartışmalı sonuçlar verilmektedir. Bu çalışmada *Helikobakter pylori* eradikasyonunun gastroözofageal reflüye neden olup olmadığı 24 saatlik özofagus pH monitorizasyonu ile araştırılmıştır. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya endoskopide duodenal ülser saptanan, CLO test, sitoloji ve kültürle *Helikobakter pylori* infeksiyonu pozitif, reflü semptomları olan veya olmayan toplam 20 hasta (K/E: 8/12; yaş ortalaması: 41 (22-65 yıl) alındı. Hastalara 24 saatlik pH monitorizasyonu ve serum gastrin düzeyi için kan alındıktan sonra eradikasyon tedavisi (LAK: lansaprazol, amoksisilin, klaritromisin 14gün) verildi. Eradikasyon tedavisinden 6 ay sonra endoskopik muayene, 24 saatlik pH monitorizasyonu, serum gastrin düzeyi ve *Helikobakter pylori* testleri tekrarlandı. **Bulgular:** 6 ay sonunda 20 hastanın 12 tanesi yeniden değerlendirilebildi. 12 hastanın %66'sında *Helikobakter pylori* eradikasyonu başarılı oldu. Eradikasyon sağlanan hastalarda eflü semptomu %87'den, %37.5'e ($p=0,003$); eroziv özofajit 50% 50% ($p>0,05$), pH<4 toplam zaman (%): $4,21\pm 3,58$ den $1,78\pm 1,41$ 'e ($p=0,03$), <50 reflü atak sayısı $46,87\pm 30,46$ dan $19,71\pm 16,77$ 'e ($p=0,02$), DeMeester skoru $16,60\pm 14,44$ dan $6,57\pm 4,42$ 'e ($p=0,05$), serum gastrin düzeyi ise $75,40\pm 26,95$ 'den $54,86\pm 16,43$ 'e ($p=0,04$) geriledi. Eradikasyon başarılı olmayan 4 hastada ise reflü semptomları dışındakilerde azalma gözlenmedi. **Sonuç:** Duodenal ülser hastalığında eradikasyon tedavisi reflü semptomlarına neden olmamaktadır. *Helikobakter pylori* eradikasyonu serum gastrin düzeyinde azalmaya neden olur.

Anahtar kelimeler: Duodenal ülser, *Helikobakter pylori* eradikasyonu, asit reflüsü

GİRİŞ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH); özofagusa geçen mide içeriğinin rahatsızlık yaratması ve özofagusta inflamatuvar değişikliklere yol açmasına denir. Reflü hastalığı gelişimine; hiatal herni varlığı, geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonu (AÖS), özofagusa reflü olan mide içeriğinin temizlenmesinin bozulması, gastrik asit hipersekresyonu, mide boşalmasında gecikme, mide içeriğinin özofagustan temizlenmesini etkileyen özofagus motilite bozuklukları, mukus defans meka-

Background: The effect of *Helicobacter pylori* in provoking or protecting gastro-oesophageal reflux disease is unclear and studies have given conflicting results to date. **Aim:** To investigate whether *Helicobacter pylori* eradication causes gastroesophageal reflux disease determined by 24-hour pH monitorization. **Methods:** 20 patients (12 men, mean age: 41, range 22-65 years) who were diagnosed duodenal ulcer disease by endoscopic examination and found to be *Helicobacter pylori* positive by means of CLO test, cytology, culture, with or without reflux symptoms were enrolled in the study. **Eradication treatment (LAC:** lansaprazol, amoxicillin, claritromisin 14 days) commenced after 24-hour pH monitorization and blood samples drawn for serum gastrin levels. Six months after the eradication treatment, endoscopic examination, 24-hour pH monitorization, serum gastrin levels and *Helicobacter pylori* tests repeated. **Results:** After six months 12 of 20 patients committed to reevaluation. *Helicobacter pylori* infection was eradicated successfully in two thirds of the patient population (66%). Reflux symptoms in eradicated patients before vs after treatment; 87.5% vs 37.5% ($p=0.03$), esophagitis 50% vs 50% ($p>0.05$), pH<4 total time (%): $4,21\pm 3,58$ vs $1,78\pm 1,41$ ($p=0,03$), <50 reflux episode number $46,87\pm 30,46$ vs $19,71\pm 16,77$ ($p=0,02$), DeMeester score $16,60\pm 14,44$ vs $6,57\pm 4,42$ ($p=0,05$), serum gastrin levels $75,40\pm 26,95$ vs $54,86\pm 16,43$ ($p=0,04$). In four patients, not eradicated, there were no changes except decrease of the intensity of reflux symptoms. **Conclusion:** *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients does not cause reflux disease. *Helicobacter pylori* eradication causes decreasing at serum gastrin levels.

Key words: Duodenal ulcer disease, *Helicobacter pylori* eradication, acid reflux

nizmalarının bozukluğu, alkol kullanımı, fazla yağ içeren diyet, obezite ve *Helikobakter pylori* (*Hp*) infeksiyonunun etkisi olduğu bildirilmektedir.

Hp infeksiyonu son yıllarda azalmasına karşın GÖRH'ndaki artış *Hp* infeksiyonunun reflü hastalığına karşı koruyucu olduğuna yönelik görüşlerin ortaya çıkmasına yol açmıştır (1). *Hp* infeksiyonu kardiada inflamatuvar değişiklikler meydana getirerek özofagus mukozasına zararlı sitokinlerin ortama verilmesini sağlayarak geçici AÖS

relaksasyonuna, antrum predominant gastrit varlığında gastrin düzeyi ve bazal asit salınımında artışa ve oluşturduğu antral gastrit ile mide boşalmasında gecikmeye yol açarak reflü gelişimine neden olur (1-6).

Buna karşın; *Hp* infeksiyonunun salgıladığı üreaz enzimiyle üreyi parçalayarak oluşturduğu amonyak ile mide pH'sını nötralize eder ve özofagusa reflü olan mide içeriğinin koroziv etkisini azaltır. Oluşturduğu korpus gastriti ile zamanla gastrik glandlarda harabiyet ile karakterli atrofik gastrit gelişir ve neden olduğu mukozal inflamasyon gastrointestinal motor ve duysal fonksiyonları etkileyerek serum gastrin-pepsinojen düzeylerinde değişikliğe yol açarak reflü gelişimini önler (7-8). *Hp* eradikasyonu artırmış olan bazal ve uyarılmış gastrin düzeyinin azalmasına yol açar. Böylece gastrinin AÖS basıcını artırıcı etkisi ortadan kalkar.

Hp eradikasyonu sonrası duodenal ülser (DÜ)'li hastalarda birinci yılda %10, üç yılda ise %25 oranında endoskopik olarak reflü özofajit geliştiği rapor edilmiştir (9). Aksine bazı çalışmalarda da GÖRH olan ve olmayan hastalarda eradikasyon tedavisi sonrası reflü hastalığının artmadığı bildirilmektedir (10). Bu çalışmanın amacı *Hp* pozitif duodenal ülserli hastalarda eradikasyon tedavisinin özofagusa asit reflüsü üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran-Aralık 2004 arası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda yapılan endoskopik incelemede duodenal ülser saptanan olgulardan antrumdan alınan biyopsilerde CLO test, kültür ve sitoloji ile *Hp* enfeksiyonu saptanan 20 hasta çalışmaya alındı (K/E: 8/12; yaş ortalaması: 41 (22-65 yıl) Hastaların yaş, cinsiyet, adres, telefon numaraları, sigara ve alkol kullanımı gibi alışkanlıkları, yandaş hastalıkları, yandaş hastalıklar nedeniyle ilaç kullanımı kaydedildi. Daha önce eradikasyon tedavisi alanlar ve son 6 ay içinde herhangi bir nedenle antibiyotik tedavisi alanlar çalışmaya alınmadı. Endoskopik muayede eroziv özofajitin derecesi Los Angeles sınıflamasına göre yapıldı (11).

Bütün hastalarda 8 saatlik açlığı takiben AÖS'nin yeri manometrik inceleme ile belirlendi. Daha sonra pH monitorizasyonu yapıldı. pH mo-

onitorizasyonu MMS marka pH metre cihazı (Hollanda) ile yapıldı ve çift sensörlü antimony marka kateter kullanıldı. Çalışma öncesi elektrotların (pH 7 ve pH 1) kalibrasyonu yapıldı, kalibrasyon için tampon solüsyonlar kullanıldı. Daha sonra pH metre kateteri katajel ile kayganlaştırılarak nazal yolla yutturuldu. Bu kateterin iki sensörü arası 15 cm mevcut olup birinci sensör midede bırakıldı, ikinci sensör ise daha önce manometri ile tesbit edilen AÖS'nin 5 cm üzerinde tutularak kateter sabitlendi. Bütün hastalardan 24 saat süreyle kayıt yapıldı ve 24. saatin sonunda veriler yazılım programı olan bilgisayara yüklenerek analiz gerçekleştirildi.

Özofagus pH monitorizasyonunun değerlendirilmesinde: Total pH <4 reflü süresi (%): <4.2; ayakta pH<4 reflü süresi (%): <6.3; yatarak pH<4 reflü süresi (%): >1.2; en uzun reflü süresi : <9.2 dakika; reflü epizot sayısı: >5 dakikadan uzun reflü sayısı: <3; total reflü sayısı : <50 na bakıldı. Ayrıca midede kalan sensörlede pH<4 toplam % zaman ölçümü yapıldı. Eradikasyon tedavisi sonrası 6. ay da özofagus pH monitorizasyonu tekrarlandı.

Eradikasyon rejimi olarak lansaprazol 30 mg günde 2 kez, klaritromisin 500 mg günde 2 kez, amoksisilin 1 gram günde 2 kez 14 gün süreyle verildi. Takiben Lansaprazol 2x30 mg iki aya tamamlandı. Eradikasyonun başarılı olup olmadığına tedaviden 6 ay sonra yapılan endoskopi sırasında alınan antrum biyopsilerinin CLO test, kültür ve sitolojik değerlendirme sonucuna göre karar verildi. Serum gastrin düzeyine başlangıçta ve 6. ayın sonunda bakıldı.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden onay alındı ve çalışma öncesi tüm hastalardan imzalı gönüllü onay formu alındı. Elde edilen veriler bilgisayara SPSS 11.0 programında girildi. İstatistiksel analizde nonparametrik testlerden Wilcoxon test, Mann-Whitney U testi ve Kikare test uygulandı.

BULGULAR

Hp pozitif 20 DÜ hastasından 6. ay sonunda kontrole 15 hasta geldi. Diğer 5 hasta durumlarının iyi olduğunu ifade ederek endoskopik incelemeyi kabul etmedi. 15 hastadan 3 tanesi pH monitorizasyonu işlemini kabul etmedi, sadece 12 hasta özofagus pH monitorizasyonu işlemi yapılabildi. İstatistiksel analiz 12 hasta üzerinden yapıldı.

Hp eradikasyonu 8 hastada başarılı oldu (%66). Reflü semptomu başlangıca göre 6. ay sonunda tüm çalışma grubunda (12 hasta) %83 den %16'e ($p=0,005$); *Hp* eradikasyonu başarılı (8 hasta) grupta %87'den ve %37.5'e ($p=0,003$); *Hp* eradikasyonu başarısız grupta (4 hasta) ise %75'den %0'a ($p=0,083$) geriledi. Endoskopik muayenede ise eroziv özofajit görülme oranları üç grupta da başlangıca göre 6. ay sonunda değişmedi [sırasıyla (%41 vs %41 $p>0.05$), (%50 vs %50 $p>0.05$), (%25 vs %25 $p>0.05$)].

Yapılan özofagus pH monitorizasyonunda tüm çalışma grubunda $pH<4$ toplam zaman, <50 reflü epizod sayısı ve DeMeester skorunda başlangıca göre 6. ay sonundaki azalma istatistiksel anlamlıydı (sırasıyla $p=0.0015$, $p=0.005$, $p=0.015$). Buna karşın >5 dakikadan uzun reflü epizod sayısı ve en uzun reflü epizodunda azalma olmakla birlikte anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm çalışma grubunda başlangıç ve 6. ay özofagus pH ölçümü sonuçlarının çeşitli parametreler yönünden karşılaştırılması

	Aylar	Ortalama±SD	P*
pH<4 % toplam zaman (n<%4)	0	3.98±3.74	$p=0.015$
	6	1.88±1.95	
<50 reflü atak sayısı	0	43.91±32.79	$p=0.006$
	6	16.13±14.64	
>5 dakika reflü atak sayısı (n<3)	0	1.81±2.31	$p=0.068$
	6	0.50±0.79	
En uzun reflü atağı (<10 dakika)	0	8.33±10.41	$p=0.69$
	6	8.94±16.49	
DeMeester Skoru	0	15.15±14.57	$p=0.015$
	6	6.93±6.58	

*Wilcoxon test yapılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Hp eradikasyonu başarılı grupta başlangıca göre 6. ayın sonunda $pH<4$ % toplam zaman $4.21±3.58$ 'den $78±1.41$ ($p=0,03$), <50 reflü epizod sayısı $46.87±30.46$ 'den $19.71±16.77$ 'e ($p=0,02$), >5 dakika reflü epizod sayısı $2.35±2.64$ 'den $0.37±0.74$ 'e ($p=0,07$), en uzun reflü epizodu $6.50±5.05$ 'den $4.89±4.08$ 'a ($p=0,39$), DeMeester skoru $16.60±$

14.44 'den $6.57±4.42$ 'e ($p=0,05$) geriledi. *Hp* eradikasyonu başarısız grupta ise bu parametrelerde başlangıca göre 6. ay sonunda azalma olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 2).

12 hastada yapılan mide pH ölçümünde $pH<4$ toplam zaman *Hp* eradikasyon tedavisi öncesi % $91.32±7.87$ iken eradikasyon tedavisinden 6 ay sonra $81.20±13.90$ ($p=0.015$) saptandı. Eradikasyon tedavisi başarılı ve başarısız gruptaki $pH<4$ % zaman 6. ay sonunda başlangıca göre azalmakla birlikte istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,069$, $p=0,068$) (Şekil 1).

Serum gastrin düzeyi başlangıca göre 6. ayın sonunda tüm çalışma grubunda $81.36±25.39$ 'dan $56.78±15.77$ 'e ($p=0.006$), *Hp* eradikasyonu başarılı grupta $75.40±26.95$ 'den $54.86±16.43$ 'e ($p=0.04$), *Hp* eradikasyonu başarısız grupta ise $93.30±19.60$ 'dan $60.63±15.88$ 'e geriledi.

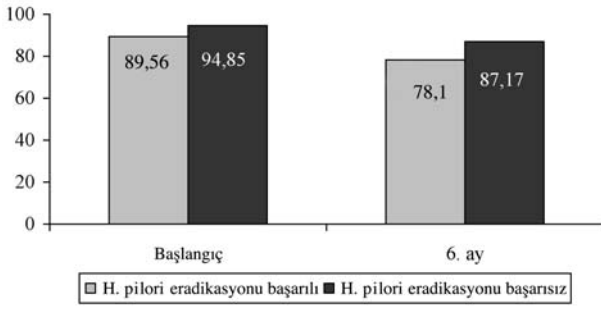
TARTIŞMA

Hp infeksiyonu eradikasyonunun reflü semptomlarını veya var olan özofajitin derecesini kötüleştirmediği konusu tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda DÜ' li hastalarda eradikasyonu takiben retrosternal yanma veya özofajit oluştuğu konusunda çelişkili sonuçlar vardır (11-16). Labenz ve ark. 244 DÜ'li hastada başarılı *Hp* eradikasyonunu takiben reflü özofajit prevalansında artış rapor etmişlerdir (12). Buna karşın McCool ve ark. 83 DÜ hastasında başarılı eradikasyon ile reflü semptomlarının düzeldiğini bildirmişlerdir (13). Bir başka çalışmada Vakıl ve ark. 242 *Hp* pozitif DÜ hastasında 1. ve 6. ayda retrosternal yanma ile *Hp* eradikasyonu arası ilişki saptamamışlar ve 6. ayda yapılan kontrolde %17 yeni başlayan reflü gelişirken; toplam reflü oranını *Hp* eradikasyonu başarılı grupta %15, başarısız grupta ise %22

Tablo 2. Eradikasyon olan ve olmayan gruplarda 0 ve 6. ay özofagus pH ölçümü sonuçlarının çeşitli parametreler yönünden karşılaştırılması

Parametreler	Aylar	Eradike olmayan		Eradike olan	
		Ortalama±SD	P*	Ortalama±SD	P*
pH<4 % toplam zaman (n<%4)	0	3.53±4.57	$p=0.19$	4.21±3.58	$p=0.03$
	6	2.10±3.05		1.78±1.41	
<50 reflü atak sayısı	0	38.00±41.33	$p=0.144$	46.87±30.46	$p=0.02$
	6	8.95±5.06		19.71±16.77	
>5 dakika reflü atak sayısı (n<3)	0	0.75±0.95	$p=1.00$	2.35±2.64	$p=0.07$
	6	0.75±0.95		0.37±0.74	
En uzun reflü atağı (<10 dakika)	0	12.00±17.63	$p=0.46$	6.50±5.05	$p=0.39$
	6	17.05±28.76		4.89±4.08	
DeMeester Skoru	0	12.23±16.57	$p=0.144$	16.60±14.44	$p=0.05$
	6	7.66±10.59		6.57±4.42	

*Wilcoxon test yapılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.



Şekil 1. *H. pilori* eradikasyonu başarılı ve başarısız grupta başlangıç ve 6. ay sonu mide pH<4 % zaman sonuçları

($p=0,479$) saptamışlardır. Yorum olarak *Hp* infeksiyonunun DÜ hastalarında eradikasyon ile reflü hastalığı artmaz demişlerdir (14).

Çalışmamızda 12 DÜ hastasından *Hp* eradikasyon tedavisi başarılı olan 8 hastada reflü semptomları %87.5 den %37.5'e geriledi, yeni gelişen reflü semptomu olmadı. 6. ay sonunda yapılan endoskopik muayenede yeni gelişen özofajit ve/veya önceden saptanan dört hastadaki özofajitin derecesinde artış görülmedi. Yapılan bir sistematik review çalışmasında DÜ'li hastalarda başarılı *Hp* eradikasyonunu takiben de novo özofajit gelişme riskinde artış olmadığı bildirilmiş (17).

GÖRH'nı ortaya koymada pH monitorizasyonu etkili bir yöntem olup DeMeester skorunun 14.7'den yüksek ve pH 4'ün altında kalan zamanın yüzdesinin 4.2 üzerinde olması GÖRH tanısı için %96 sensitif ve %100 spesifiktir. Buna karşın GÖRH tanısı için sadece retrosternal yanma semptomu varlığı %68 sensitif, %63 spesifik; endoskopik muayene ise %96 sensitif, %62 spesifiktir (13, 19). Yapılan çalışmaların çoğunda DÜ'li hastalarda eradikasyon tedavisi sonrası GÖRH gelişimi reflü semptomlarının sorgulanması ve endoskopik muayene ile konulmuştur. pH monitorizasyonu korele çalışma sayısı fazla değildir. Çalışmamızda reflü semptomlarının sorgulanması ve endoskopik muayene yanında olgulara 24 saatlik özofagus pH monitorizasyonu uygulanmıştır. Eradikasyon tedavisi başarılı olan grupta pH monitorizasyonunda başlangıçta dört hastada patolojik asit reflüsü varken; 6. ayın sonunda sadece bir hastada saptanmıştır. Eradikasyon tedavisi başarısız grupta ise başlangıçta bir hastada olan patolojik asit reflüsünün 6. ay sonunda da devam ettiği görülmüştür.

Verma ve arkadaşları DÜ ve FD hastalarından oluşan 20 olguda yaptıkları prospektif bir çalışmada *Hp* eradikasyonunun asit reflüsü üzerine etkisine bakmışlardır. 1. yıl sonunda çalışmayı tamam-

layan 11 hastanın hiç birinde başlangıçta GÖRH mevcut değilken; 1. yıl sonunda sadece bir tanesinde yeni GÖRH gelişimi bildirmişlerdir. *Hp* eradikasyonu sonrası birinci yılda total pH<4 zaman (%), >5 dakika reflü sayısı, en uzun reflü süresi ve DeMeester skorunda belirgin farklılık saptamazken; sadece reflü epizod sayısında artış saptamışlar ancak bu artışı istatistiksel anlamlı bulmamışlar (18). Çalışmamızda *Hp* eradikasyonu başarılı grupta 6. ayın sonunda pH<4 % toplam zamanda, <50 reflü epizod sayısında, >5 dakika reflü epizod sayısında, en uzun reflü atağında ve DeMeester skorunda belirgin azalma izlenirken; *Hp* eradikasyonu başarısız grupta ise bu parametrelerde 6. ay sonunda azalma daha az görüldü.

DÜ'li hastalarda mideden yüksek asit sekrete edilir. *Hp* eradikasyonu sonrası bu yüksek asit sekresyonu azalır (19). Fukuchi ve ark. çalışmalarında 10 DÜ ve 10 mide ülserli hastada *Hp* eradikasyonu sonrası 6. ayda özofagus ve mide pH'sına bakmışlar. Mide ülserli hastalardan sadece bir tanesinde reflü gelişirken DÜ'li hastaların hiç birinde reflü gelişmemiş. Mide asidini mide ülserli hastalarda artmış bulurken (corpus gastritinin iyileşmesine bağlı), DÜ li hastalarda her hangi bir değişiklik saptamamışlar (20). Başka bir çalışmada da *Hp* pozitif hastalarda eradikasyon sonrası 6. ayda eradikasyon öncesine göre gece mide pH<4 yüzde zamanda belirgin azalma bildirilmiştir (21). Çalışmamızda eradikasyon tedavisi başarılı ve başarısız grupta mide asidinde azalma saptandı.

Hp infeksiyonu antral gastrite yol açarak bazal ve uyarılmış serum gastrin düzeyini artırır (22). El-Omar ve ark. bazal asit salınımını ve gastrin düzeylerini *Hp* pozitif DÜ'li hastalarda *Hp* negatif sağlıklı gönüllülerden daha yüksek saptamışlar (23). *Hp* eradikasyon tedavisiyle mukozal inflamasyon düzelmekte, pepsinojen I/pepsinojen II oranı artmakta, buna karşın serum gastrin ve pepsinojen II düzeyleri ise azalmaktadır (23). Çalışmamızda 6. ay sonunda serum gastrin düzeyi *Hp* eradikasyonu başarılı grupta ve başarısız grupta azaldı.

Sonuç olarak, DÜ'li hastalarda *Hp* eradikasyonu yeni reflü semptomları ve özofajit gelişimine neden olmamaktadır. *Hp* eradikasyonu sonrası hem serum gastrin düzeyi hemde mide asiditesi azalmaktadır. Mide asidindeki azalma muhtemel antral gastritin iyileşmesi ve serum gastrin düzeyinin azalmasıyla ilişkili olabilir. GÖRH etiyojisi multifaktoriyel olup *Hp* infeksiyonu dışında diğer nedenlerinde etkisi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Vakil N. Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3:1-7
2. Janssens J, Sifrim D. Spontaneous transient lower esophageal sphincter relaxations: a target for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1995;109:1703-5
3. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601-10.
4. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori*. *Human Pathol* 1994;9:915-9.
5. Testoni PA, Bagnolo F, Masci E, et al. Different interdigestive antroduodenal motility patterns in chronic antral gastritis with and without *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1993;38:2255-61.
6. Koskonepato J, Korppi-Tommola T, et al. Long-term follow up study of gastric emptying and *Helicobacter pylori* eradication among patient with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2000;45:1763-8.
7. Gutierrez O, Melo M, Segura AM, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection improves gastric acid secretion in patients with corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:664-8.
8. Wagner S, Haruma K, Gladziwa U et al. *Helicobacter pylori* infection and serum pepsinogen A, pepsinogen C, ve gastrin in gastritis and peptic ulcer: significance of inflammation and effect of bacterial eradication. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1211-8.
9. Shiotani A, Nishioka S, Iguchi M et al. Duodenal erosions after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc* 2001;54:448-53.
10. Tefera S, Hatlebakk J G, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 915-20.
11. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
12. 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.
13. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, et al. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 101-5.
14. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 45-51.
15. Murai T, Miwa H, Ohkura R, et al. The incidence of reflux oesophagitis after cure of *Helicobacter pylori* in a Japanese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:161-5.
16. Hurenkamp GJ, Grundmeijer HG, Bindels PJ, et al. Arrest of chronic acid suppressant drug use after successful *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer disease: a six-month follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1047-54.
17. Raghunath AS, Hungin APS, Wooff D, et al. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 733-44.
18. Verma S, Jackson W, Floum S, et al. Gastroesophageal reflux before and after *Helicobacter pylori* eradication. A prospective study using ambulatory 24-h esophageal pH monitoring. *Diseases of the Esophagus* 2003; 16, 273-8.
19. Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2000;46:20-6.
20. Fukuchi T, Ashida K, Yamashita H, et al. Influence of cure of *Helicobacter pylori* infection on gastric acidity and gastroesophageal reflux: study by 24-h pH monitoring in patients with gastric or duodenal ulcer. *J Gastroenterol* 2005; 40:350-60
21. Tanaka I, Tatsumi Y, Kodama T, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal function. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:251-7.
22. Graham DY, Opekum A, Lew GM, et al. Ablation of exaggerated meal stimulated gastrin release in duodenal ulcer patients after clearance of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1990;85:394-8
23. El-Omar E, Penman I, Ardill J E, et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterol* 1995; 109: 681-91.