

Gastro özefageal reflü hastalığı (GÖRH) cerrahisinde yaşam kalitesine etki eden preoperatif faktörler

PREOPERATIVE FACTORS AFFECTING HEALTH QUALITY OF PATIENTS UNDERGONE SURGERY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Turgut ANUK¹, Şahin KAHRAMANCA², Ali Cihat YILDIRIM², Mahmut Can YAĞMURDUR¹

¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AnaBilim Dalı, Kars, Türkiye

² Kars Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Birimi, Kars, Türkiye

ÖZ

Amaç: Mide içeriğinin, haftada ikiden fazla günde özofagusa kaçarak retrosternal yanmaya yol açması, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır. Antiasit tedaviye direnç gösteren ve komplikasyon gelişen olgularda anti reflü cerrahi uygulanmaktadır. Çalışmamızda, GÖRH saptanıp, Laparoskopik Nissen Fundoplikasyonu (LNF) yapılan hastalarda, postoperatif 6. ayda hasta tarafından doldurulan yaşam kalite ölçeği (SF 36) skorlarına etki eden preoperatif faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Polikliniğe epigastrik bölgede ağrı, retrosternal yanma şikayetleriyle başvurarak GÖRH tanısı alan ve LNF uygulanan 69 hastanın dosyasından yaş, cinsiyet, Helicobacter pylori (HP), alkalen reflü gastrit (ARG) pozitifliği, vücut kitle indeksleri (VKİ), hiatus herni (HH) çapları kaydedildi. SF 36 formunu doldurmayan, dosya kayıtlarında ve takiplerinde eksiklik bulunan, konversiyon fundoplikasyon ve redo surgery uygulanan 27 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu özelliklerin, postoperatif altıncı ay SF 36 formlarındaki yaşam kalitesine etkileri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda 22 hastada HP, 19 hastada ARG pozitifliği saptandı. Yirmi yedi hastada VKİ 35-39,9 kg/m² olarak hesaplandı. Kadın cinsiyette ağrıya yanıtın daha yüksek olduğu (p=0,041) olduğu gözlenirken, HP pozitifliği olan grupta duyusal rol kısıtlılığında azalma (p=0,039) daha anlamlıydı. ARG pozitifliği saptanan hastalarda, SF 36 formunda anlamlı değişiklik gözlenmedi (p>0,05). HH çapı incelendiğinde, fiziksel fonksiyon ve ağrıya, daha geniş HH'si olan hastalarda daha yüksek oranda yanıt alındığı gözlemlendi (p= 0,039 ve p= 0,037). VKİ 30-34,9 kg/m² arası olan grupta ağrıya yanıtın daha iyi olduğu gözlemlendi (p<0,001).

Sonuç: Düşük VKİ'ye sahip, geniş hiatal hernisi olan ve LNF uygulanan GÖRH'li hastalarda uygulanan cerrahinin değerlendirilmesinde SF 36 yaşam kalite indeksinin kullanılabileceği ve uygulanan LNF'nin başarılı sonuç verdiği sonucuna ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, Laparoskopik Nissen fundoplikasyonu, SF 36 skoru

Şahin KAHRAMANCA

Kars Devlet Hastanesi

Genel Cerrahi Birimi

KARS

ABSTRACT

Objective: GORD(Gastroesophageal reflux disease)is described as reflux of gastric content to esophagus leading to retrosternal burn more than twice in a week.Cases resistant to anti-acid therapy and who were complicated are candidates for anti-reflux surgery.In this study our aim is to show and analyze preoperative factors affecting SF36 health survey scores of patients undergone Laparoscopic Nissen Fundoplication(LNF) surgery for GORD at postoperative sixth month.

Material and method: Patients who had complaints of pain located on epigastric region,retrosternal burn and were diagnosed as GORD,were undergone LNF;whose data of Helicobacter pylori(HP) positivity,alkalen reflux gastritis(ARG) positivity,body mass indices(BMI),diameters of hiatal hernia(HH) were recorded.27 patients were excluded from the study who didn't fill out the SF36 form, had some missing information in their registration or follow-up files,and undergone conversion fundoplication or retro surgery.The effects of these factors on SF36 Health Survey form were analyzed on postoperative sixth month and compared.

Results: 22 patients had HP,19 patients had ARG positivity.27 patients had BMI's between 35-39.9kg/m².Female patients had more sensitivity to pain(p=0,041),however patients with HP positivity had more disability of emotional role statistically(p=0,039).There was not statistically significant in SF36 form of patients with ARG positivity(p>0.05).Patients with wider HH tent to have more response for physical functions and pain(p=0.039, p=0.037). Patients with BMI's between 30-34.9 kg/m² tent to have more response to pain(p<0.001).

Conclusion: Our results show that LNF surgery could be successfully performed for GORD treatment and SF36 test could be useful in evaluation of surgical quality of GORD patients undergone LNF surgery especially who have low BMI's and large hiatal hernia.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, Laparoscopic Nissen Fundoplication, SF36 scores

Mide içeriğinin retrograd yoldan pozisyona bağlı, uykunun rem fazında ve postprandial dönemde özofagusa geçmesi fizyolojik reflü kabul edilse de, devam eden birkaç aylık süreçte, haftada ikiden fazla günde retrosternal yanma varlığı, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır (1). Başlangıç tedavisi diyet, önleyici pozisyonel tedbirler, anti asit ve anti sekretuar ilaçlar iken, etyopatogenezinde sadece artmış asit varlığının bulunmaması nedeni ile antiasit tedaviye direnç gösteren ve komplikasyon gelişen olgularda anti reflü cerrahi uygulanmaktadır. Laparoskopik Nissen Fundoplikasyonu (LNF) en sık uygulanan anti reflü cerrahi yöntem olup, %90'ın üzerinde başarı sağlamaktadır (2). Sağlanan başarı, semptomlarda azalma gibi bulgular ile subjektif ve yaşam kalitesinde artışı gösteren indekslerle objektif olarak ifade edilmektedir. Çalışmamızda, GÖRH saptanıp, LNF yapılan hastalarda, postoperatif 6. ayda hasta tarafından doldurulan yaşam kalite ölçeği (SF36) skoruna etki eden preoperatif faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden retrospektif etik kurul onayı alındı.

Ocak 2013 – Aralık 2015 tarihleri arasında genel cerrahi polikliniklerine epigastrik bölgede ağrı, retrosternal yanma şikâyetleri ile ve GÖRH tanısı olup rutin kontrolleri amacıyla başvuran hastalardan, aydınlatılmış onam formu alınarak, dosya kayıtlarından yaş, cinsiyet özellikleri, *Helicobacter pylori* (HP) ve endoskopik saptanan safra reflüsü (biyopsi sonucunda patolojik olarak alkalen reflü gastrit (ARG) pozitifliği şeklinde raporlanmıştır), vücut kitle indeksleri (VKİ), hiatus herni (HH) çapı, şikâyet süreleri ve medikal tedavi öyküleri kaydedilerek, bu özelliklerin postoperatif yaşam kalitesine etkisi 69 hastada incelendi. Çalışmaya dahil olmak istemeyip SF 36 formunu doldurmayan, dosya kayıtlarında eksiklik olan, dış merkezlerden gelip takiplerine ulaşılamayan, konversiyon fundoplikasyon yapılan ve redo surgery yapılan 18 yaş altı toplam 27

hasta çalışma dışı bırakılarak 42 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalara, tek cerrah tarafından üst gastro intestinal sistem (GİS) endoskopisi ve *Sandhill Scientific Inc., Highlands Ranch, CO* ile 24 saatlik pH monitörizasyonu yapıldı. Özofagusta pH<4 olan zaman yüzdelik dilimi, günlük reflü sayısı, en uzun reflü süresi, >5dakika süren reflü sayısı ve De Meester skoru kaydedildi. GÖRH lehine sonuç alınan hastalar çalışmaya katıldı. Tüm hastalara standart LNF uygulandı.

Hastaların tamamına postoperatif 6. aydaki kontrolleri sırasında, fiziksel fonksiyon, mental sağlık, zindelik, sosyal fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, duygusal rol kısıtlılığı, ağrı ve genel sağlık bölümlerinde, toplam 36 sorudan oluşan ve 8 alt grupta değerlendirilen yaşam kalite indeksi Short form 36 (SF 36) doldurtuldu.

Verilerin analizi SPSS for Windows 22 (Chicago, İL, USA) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ikili gruplarda Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile, 2'den fazla olan gruplarda ortalamalar One way Anova, ortanca değerler ise Kruskal-Wallis test ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Gruplar arası korelasyon analizleri parametrik değişkenler için Pearson, non parametrik değişkenler için Spearman analizi ile incelendi. Sonuçlar $P<0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 42 hastada yaş için ortanca değer 40 (19-81) olup, kadın/erkek oranı 1.47 idi. Yirmi iki (%52,4) hastada HP, 19 (%45,2) hastada ARG pozitifliği saptandı. Yirmi yedi (%64,3) hastada VKİ 35-39,9 kg/m², 15 (%35,7) hastada ise 30-34,9 kg/m² olarak hesaplandı. Hastaların tamamının en az:12, en fazla: 36 aylık medikal tedavi özgeçmişini vardı. Şikâyet süresi için ortanca değer 32 ay idi (12-40 ay). Cinsiyetin SF36 formundaki alt gruplara etkisi incelendiğinde kadın cinsiyette ağrıya yanıtın daha yüksek olduğu ($p=0,041$) olduğu gözlenirken, HP pozitifliği olan grupta duygusal rol kısıtlılığında azalma ($p=0,039$) daha anlamlıydı. ARG pozitifliği saptanan hastalarda SF 36 formunda anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Üç ile altı cm arasında değişiklik

gösteren HH çapı incelendiğinde fiziksel fonksiyon ve ağrıya, daha geniş HH'si olan hastalarda daha yüksek oranda yanıt alındığı gözlemlendi ($p=0,039$ ve $p=0,037$). Ayrıca HH çapı ile fiziksel fonksiyon (FF) ve ağrıya yanıt arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p=0,005$ ve $p=0,005$). İncelenen 8 alt grupta VKİ 30-34,9 kg/m² arası olan grupta ağrıya yanıtın daha iyi olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo I).

pH metrede pH<4 olan epizod yüzdesi median değeri %8,5 (%6 - %15), günlük reflü epizod sayısı 50,8 \pm 9, en uzun reflü süresi 30 (20-75) dakika, >5 dakika süren reflü sayısı 6,1 \pm 1,2 ve De Meester skoru 19,7 \pm 2,5 olarak kaydedildi.

TARTIŞMA

Alt özefageal sfinkter, diyafragma krusu ve infra diafragmatik yerleşimli gastro özefageal bileşkedeki oluşan anti reflü mekanizmada bozulma sonucu meydana gelen GÖRH'de uygulanan medikal tedavilerde, 5 yıllık takiplerde semptomların %37 oranında tekrarladığı görülmektedir (3). Bu sebeple, GÖRH tedavisinde cerrahi gereksinimi ve uygulanabilirliği her geçen gün artmaktadır. Uyguladığımız cerrahi sonrası 6. ayda doldurulan yaşam kalite ölçeği SF 36 formuna göre, LNF'nun değerlendirilebileceği ve başarılı sonuçlar verdiği sonucuna ulaştık.

Retrospektif planlanması nedeniyle preoperatif dönemde SF 36 ölçeğini uygulayamadığımız çalışmamızdaki hasta sayısındaki azlık, çalışmamızdaki kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, literatürdeki preoperatif faktörlerin postoperatif dönemdeki yaşam kalitesine etkilerini inceleyen ilk çalışma olması, çalışmamızın güçlü yanısıdır.

GÖRH, gastro intestinal sistemde (GİS) en progresif hastalıklardandır. Dirençli ve tekrarlı semptomların varlığında, kronik, düzenli ilaç kullanımının gerektiği ve hastanın ilaç kullanımına uyumsuzluğu durumlarında, özofagusta artmış mide içeriği varlığında ve gelişen komplikasyonların varlığında yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir ve cerrahi gereksinimi doğmaktadır (4). Genel avantajları nedeniyle uygulanan laparoskopik cerrahinin getirdiği pozitif etkilerin yanında, 360° fundoplikasyonun tercih edildiği laparoskopik Nissen fundoplikasyonunda, özefageal asit kaçışının engellenmesi, alt özefageal sfinkter basıncının artması, uygulanan SF 36 formuyla göstermektedir ki; sonuçlar %90'a yakın hastada yüz güldürücüdür (5-7). Her ne kadar SF 36 formu, GÖRH'ye spesifik bir yaşam kalite ölçeklendirme sistemi olmasa da, Woodcock SF 36

formunun 4 alt grubunda (8), Velanovich V. mental sağlık ve genel sağlık parametrelerinde artışı gösterirken (9), Bhandarwar ve ark. bakılan tüm SF 36 alt gruplarında postoperatif artış olduğunu bildirmişlerdir (10).

GÖRH etyolojisi incelendiğinde, obezite, ileri yaş, hiatal herni varlığı, *Helicobacter pylori* varlığı gibi birtakım faktörler etyolojik faktör olarak literatürde bildirilmiştir (5). Adachi ve ark. son 10 yılda VKİ ve hiatal herni oranının artışına bağlı olarak erkek cinsiyette GÖRH görülme sıklığının arttığını bildirirse de cinsiyet özelliği ile GÖRH arasında kesin ilişki kurulamamıştır (12). Çalışmamızda da, GÖRH görülme sıklığı kadınlarda 1,5 kat daha fazla idi. Bakılan parametrelerden, sadece ağrı skalasında kadın cinsiyete özgü olarak sonuçların erkek cinsiyetten daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Diğer parametrelerde yaşam kalitesinde cinsiyet farklılığı görülmemiştir.

GÖRH'li hastaların %50'sinde hiatal herni görülmektedir. Özellikle sliding tipi HH varlığında, sağ diafragmatik krus fonksiyonu kaybolur ve distal özofagus peristalzi ile özefageal asit klerensi azalır, bu da HH varlığında GÖRH semptomlarının daha dirençli ve şiddetli olmasına yol açar (1). Özellikle geniş çaplı HH varlığında klinik daha gürültülüdür. Çalışmamızda minimum 3 cm, maksimum 6 cm çaplı HH'ye sahip tüm hastalara mesh yardımcı daraltma işlemi uygulanmıştır. HH saptanan hastalarda, yapılan cerrahi işlem sonrası yaşam kalitesinin, HH çapının genişliği ile pozitif korelasyon içinde olduğu ve HH çapı geniş olan hastaların yaşam kalitelerinin cerrahi ile daha fazla arttığı görülmüştür. Özellikle fiziksel fonksiyon ve ağrı skalalarında, geniş çaplı HH'si olan hastalarda uygulanan cerrahiye yanıt olarak anlamlı şekilde istatistiksel değer elde edilmiştir.

Helicobacter pylori, peptik ülser, kronik atrofik gastrit ve maltoma gibi birçok mide hastalığı ile ilişkisi literatürde ispatlanmış bir mikroorganizmadır (14). Ancak farklı mekanizmalar sebebiyle, GÖRH'deki etkisi henüz aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda, HP'nin, mide motilitesi ve sekresyonunda rol oynayan motilini artırıp ve ghrelini azaltıcı rolü yardımı ile indirekt etkisiyle; mide korpusunda kronik atrofik gastrit oluşumuyla mide asidini azaltarak ve salgıladığı amonyak ile anti asit mekanizmayla direkt etki göstererek GÖRH gelişimini engellediği bildirilmiştir (1,15,16).

Bazı literatür verilerinde ise, kardial yerleşimli HP'nin oluşturduğu enflamasyonla salgıladığı sitokinlerin alt özofagus sfinkter basıncını (LESP) azalttığı, antrum yerleşimli HP'nin antral G hücrelerinden gastrik asit salınımını artırdığı, mide boşalmasında azalmaya sebep olduğu ve yine kardiada yerleşimli HP'den salınan amonyakın özofagus mukozasında hasara yol açtığı gerekçesiyle HP'nin GÖRH için tetikleyici faktör olduğu bildirilmektedir (1,13,17,18). Baktığımız 8 skalada HP grupları arasında birtakım farklılıklar gözlenmekle birlikte, duygusal rol kısıtlılığında, anlamlı şekilde HP (+) hasta grubunda azalma gözlenmiştir. Saptanan farklılığın, farklı mide segmentlerine yerleşimli HP varlığına ve GÖRH'de etken rol oynayıp oynamadığının tam olarak açıklanamadığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Obezite birçok mekanizmayla GÖRH etyopatogenzinde rol oynar. Obezitede artan intra abdominal basınçla, mide içi basınç ve HH gelişim riski artmakta, LESP, mide boşalma hızı ve özofagus temizlenme hızı azalmaktadır (19,20). Bu sebeple her ne kadar anti reflü cerrahisi uygulansa da, obezite etkenin ortadan kaldırılmadığı durumlarda, hem obeziteye bağlı intraoperatif başarısızlıklar hem de obezitenin neden olduğu intra abdominal basınç artışının devam etmesine bağlı olarak; postoperatif yaşam kalitesinde, VKİ'si düşük hastalarda daha çok iyileşme olduğu gözlenmiştir (21). Çalışmamızda da VKİ 30-34,9 kg/m² olan hasta grubunda, hemen hemen tüm skalalarda daha yüksek yaşam kalitesi elde edilmiştir.

SONUÇ

Her ne kadar SF 36 yaşam kalite indeksi GÖRH'ye spesifik bir ölçeklendirme sistemi olmasa da, düşük VKİ'ye sahip ve geniş hiatal hernisi olup mesh yardımcı 360° Nissen fundoplikasyonu uygulanan hastalar için uygulanan cerrahi prosedürün değerlendirilmesinde SF 36 yaşam kalite indeksinin kullanılabilirliği ve uygulanan LNF'nin etkin sonuç verdiği sonucuna ulaştık.

Tablo 1: SF 36 formunda bakılan parametrelerin istatistiksel analizi

SF 36 alt grupları	Cinsiyet		HP		ARG		VKİ (kg/m ²)		HH çapı			
	E (n=17)	K (n=25)	- (n=20)	+ (n=22)	- (n=23)	+ (n=19)	G1	G2	3 cm	4 cm	5 cm	6 cm
*Fiziksel fonksiyon	76,4± 12,9	78,9± 10,2	76,6± 12,3	78,9± 10,4	75,3± 11,1	80,9± 11,1	74,9± 11,1	83,1± 10	69,5± 4,8	76,4± 11,5	83,5± 7,0	100±0
	p:0,337		p:0,579		p:0,645		p:0,672		p:0,039			
*Mental sağlık	64,7± 10,0	61,3± 8,5	65,5± 7,2	60,1± 10,1	62,8± 9,3	62,5± 9,3	59,3± 8,2	68,8± 7,8	65,6± 5,1	62,7± 8,8	59,9± 11,6	75±0
	p:0,205		p:0,330		p:0,914		p:0,760		p:0,434			
*Zindelik	62,4± 11,3	63,0± 11,1	65,0± 9,6	60,7± 12,1	63,1± 11,6	62,3± 10,7	59,6± 10,5	68,3± 10,0	69,2± 6,8	61,7± 11,4	62,8± 11,2	75±0
	p:0,920		p:0,151		p:0,727		p:0,801		p:0,487			
**Sosyal fonksiyon	70 30/90	60 40/100	70 30/80	60 40/100	60 40/80	70 30/100	60 30/80	70 50/100	70 70/70	60 30/90	65 50/80	100 100/100
	p:0,664		p:0,727		p:0,344		p:0,518		p:0,149			
**Fiziksel rol kısıtlılığı	75 0/400	75 0/100	63 0/100	75 0/400	50 0/400	75 0/100	50 0/400	75 25/100	50 50/75	63 0/100	88 25/400	100 100/100
	p:0,511		p:0,430		p:0,157		p:0,118		p:0,213			
**Duyusal rol kısıtlılığı	67 0/400	67 0/100	67 0/100	67 0/400	67 0/400	67 0/100	67 0/400	67 0/100	67 33/100	67 0/100	67 0/400	100 100/100
	p:0,522		p:0,039		p:0,249		p:0,325		p:0,281			
**Ağrı	63 18/90	75 4/100	73 18/100	72 35/100	70 43/90	80 18/100	63 18/84	80 65/100	67 60/70	68 18/90	82 63/100	100 100/100
	p:0,041		p:0,781		p:0,470		P<0,001		p:0,037			
**Genel sağlık	63 40/90	63 33/87	62 40/87	72 33/90	70 33/90	60 40/80	63 33/87	60 40/90	60 40/87	63 33/87	68 43/90	80 80/80
	p:0,748		p:0,528		p:0,119		p:0,654		p:0,458			

E:Erke; K:Kadın; HP: Helicobacter pylori; ARG: Alkalen reflü gastrit ;

VKİ: Vücut kitle indeksi (G1: 35-39,9 kg/m²ve G2: 30,0-34,9 kg/m²); HH: Hiatus hernisi

KAYNAKLAR

1. Dobrucalı A. Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Teşhis ve Tedavide Karşılaşılan Sorunlar. Sempozyum Dizisi 2007;58:9-30.
2. Liaño AD, Yármoz C, Artieda C, Artajona A, Fernández L, Ortiz H. Influence of psychopathological changes on quality of life after laparoscopic fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux. Diseases of the Esophagus 2010;23:8-12.
3. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Continued (5-year) follow-up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. J Am Coll Surg 2001;192:172-179.
4. Kamolz T, Granderathl FA, Bammerl T, et al. Mid- and long-term quality of life assessments after laparoscopic fundoplication and refundoplication: a single unit review of more than 500 antireflux procedures. Digestive and Liver Dis 2002;34:470-6.
5. Tosato F, Marano S, Mattacchione S, Luongo B, Mingarelli V, Campagna G. Quality of Life After Nissen-Rossetti Fundoplication. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2012;3:205-9.
6. Balci D, Turkcapar AG. Assessment of quality of life after laparoscopic Nissen fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease. World J Surg 2007;31:116-121.
7. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc 2010;24:2647-2669.

8. Woodcock SA, Watson DI. Quality of life following laparoscopic anterior 90 degrees versus Nissen fundoplication: results from a multicenter randomized trial. *World J Surg* 2006;10:1856–1863.
9. Velanovich V. Comparison of symptomatic and quality of life outcomes of laparoscopic versus open antireflux surgery. *Surgery* 1999;126:782–788.
10. Bhandarwar AH, Kasat GV, Palep JH, Shaikh TA, Bakhshi GD, Nichat PD. Impact of laparoscopic Nissen's fundoplication on response of disease specific symptoms and quality of life. *Updates Surg* (2013) 65:35–41.
11. Doğan İ. Gastroözofageal Reflü Hastalığı: Epidemiyoloji ve Klinik. *Güncel Gastroenteroloji*: 2009;77-80.
12. Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Hanada K and Kinoshita Y. Gender Differences in the Time-Course Changes of Reflux Esophagitis in Japanese Patients. *Intern Med* 2015;54:869-873.
13. Daugule I, Rumba I, Alksnis J. Helicobacter pylori infection among children with gastrointestinal symptoms: a higher prevalence of infection among patients with reflux oesophagitis. *Acta Paediatrica* 2007;96:1047–9.
14. Ashktorab H, Entezari O, Nouraei M, et al. Helicobacter pylori Protection Against Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:2924–2928.
15. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeve HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003; 52: 637-40.
16. Dominguez-Mu-oz JE, Malfertheiner P. Effect of Helicobacter pylori infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1141-7.
17. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000;95:914-920.
18. Nordenstedt H, Nilsson M, Johnsen R, Lagergren J, Hveem K: Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux in a population-based study. *Helicobacter* 2007;12:16-22.
19. Emerenziani S, Rescio MP, Guarino MPL, and Cicala M. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? *World J Gastroenterol* 2013;19:6536-6539.
20. Khan A, Kim A, Sanossian C, Francois F. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux Disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:1627-1638.
21. Fraser J, Watson DI, O'Boyle CJ, Jamieson GG. Obesity and its effect on outcome of laparoscopic Nissen fundoplication. *Dis Esophagus* 2001;14:50-53.