

# ***Helicobacter pylori ve gastroözofageal reflü hastalığı: Yeni bir ilişki mi?***

Dr. İrfan SOYKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı



Dr. İrfan SOYKAN

Gastroözofageal reflux hastalığı (GERD) gelişimine yol açan en önemli faktörler hiatal herni varlığı, transient alt özofagus sfinkter relaksasyonu ve özofagusa reflü olan mide içeriğinin temizlenmesinde bozulmadır (1). Bir grup hastada ise gastrik asit hipersekresyonu ve mide boşalmasında gecikme olabilir ve bu durum medikal tedaviyi olumsuz yönde etkileyebilir (2-4). Bunun yanısıra, yüksek gastroözofageal basınç gradientinin olması (5), mide içeriğinin özofagustan temizlenmesini etkileyen özofagus motilité bozuklıklarının bulun-

ması (6), mukozal defans mekanizmalarının bozukluğu (7, 8), tükrük salgısının azalması, sigara-alkol kullanımı ve fazla yağ içeren diyet gibi çevresel faktörler bu hastalığın gelişimine katkıda bulunmaktadır (9-11).

*Helicobacter pylori* (*H.pylori*), değişik aktivitede ve topografik dağılımda kronik gastrite yol açar. Enfeksiyonun kazanılma yaşı, virulans, konakçıya ait faktörler ve çevresel faktörler enfeksiyonun gidişini belirler. Bunun çok iyi bilinen sonuçları, peptik ülser hastalığı ve gastrik neoplazidir (12-15). *H.pylori*'nin peptik ülser hastalığı ile olan ilişkisi yakından bilinmesine karşın GERD'deki rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Duodenal ülser hastalığının GERD ile yakından ilişkisi olması (16) ve reflü hastalığı olanlarda antral gastritin sık görülen bir bulgu olması nedeniyle (17), *H pylori* enfeksiyonu her iki hastalığın ortak etkeni olabilir.

## ***H.PYLORİ VE GERD.***

*H.pylori* ve GERD arasındaki olası ilişkiyi araştıran bir dizi çalışmalar mevcuttur. Toplam 275 hastayı içeren bu çalışmada (18-23), *H.pylori* özofagus yassı epitelinde % 18 (14/77), antrumda % 47 (71/150), fundusta % 30 (3/10) ve korpusta % 50 (50/93) oranında bulunmuştur (Tablo 1). En fazla sayıda hastayı içeren çalışmaların birinde (24) Werdmuller ve

# **H**elicobacter pylori'nin gastrik epitelin yaptığı mukusa afinitesi vardır. Bu nedenle, mide veya gastrik metaplazi gelişen bölgelerde yerlesir.

arkadaşları endoskopik özofajiti olan 131 hastanın % 28'inde (37/131) antrumda *H.pylori* pozitif olarak bulurken, kontrol grubu olarak alınan 399 olgunun % 51'inde (205/399) *H.pylori* pozitif olarak bulmuşlardır ( $p<0.001$ ). Kuipers ve arkadaşları ise reflü özofajiti olan 105 hastada % 54 oranında *H.pylori* pozitifliği elde etmişlerdir; ancak, bu çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır (23). Kontrol grubu bulunan diğer bir çalışmada ise reflü özofajiti olan hastalarda *H.pylori* tespit oranı kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (25).

Hem *H.pylori* hem de GERD prevalansı yaşla birlikte artar (26, 27). Erkek seks GERD için bir risk faktörüdür, ancak *H.pylori* prevalansı her iki cinsten eşittir (26, 28).

## **H.PYLORİ VE BARRET ÖZOFAGUSU**

*H.pylori* Barret epitelin kolonize edebilir. Histolojik olarak Barret özofagusu olduğu kanıtlanan 288 (29-33) hastanın % 36'sının (104/288) Barret epitelinde *H.pylori* saptanmıştır. Bu hastaların ancak 99'undan gastrik biyopsiler alınmış ve 57'sinde (% 57) *H.pylori* bulunmuştur. Barret epitelinde bulunduğu zaman, *H.pylori* tipik olarak gastrik tip epitelde bulunur. Buna karşılık spesiyalize olmuş kolumnar epitelde ya da özofagusun yassı epitelinde bulunmaz (30-32). Yapılan çalışmalarda GERD hastalarında özofagus yassı epitelinde *H.pylori*

bulunma sıklığı % 0-45 (19-22) oranında bildirilmiştir. Ancak, *H.pylori*'nin normal yerleşim yerinin gastrik epitel hücrelerini örten mukus tabakası olduğu düşünülürse, bu durumun biyopsi forsepslerinin mideden alınan biyopsiler sırasında kontaminasyondan kaynaklanması muhtemeldir. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu hem az sayıda hastayı içermekte hem de kontrol grubu bulundurmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmalarдан *H.pylori* ve Barret özofagusu arasındaki ilişkiyi gösterecek anlamlı sonuçlar çıkarmak oldukça zordur. Diğer yandan, Barret özofagusundan adenokarsinoma gelişimine *H.pylori*'nın katkısı olup olmadığı açık değildir. Yapılan tek bir çalışmada Quddus ve arkadaşları Barret özofagusundan adenokarsinoma gelişen 19 hastada *H.pylori*'nın histolojik bulgusuna rastlamamışlardır (34).

## **H.PYLORİ VE GASTROÖZOFAGEAL BİLEŞKENİN ADENOKARSİNOMU**

Gastroözofageal bileşkenin adenokarsinomu insidansı giderek artmaktadır (35, 36). Buna karşın özellikle batılı ülkelerde özofagus yassı epitel kanseri ve distal mide adenokarsinom insidansı azalmaktadır (35). Mide adenokarsinoma patogenezinde *H.pylori*'nın rolü açıkça ortaya konmasına karşın (37), gastroözofageal bileşke kanserlerinde *H.pylori*'nın etkisi iyi bilinmemektedir. Hansson ve arkadaşları kardiya

**Tablo 1.** Gastroözofageal reflü hastalığı ve Barrett özofagusunda *H.pylori* lokalizasyonu

Çalışma sayısı	Hasta sayısı	<i>H. pylori</i> -pozitif hastalar (%)	<i>H.pylori</i> -pozitif kontrol (%)
GERD (n=6)	Total=275 (range 10-105)	14/77 (% 18) Özofagus (skuamöz) 71/150 (% 47) Antrum 3/10 (% 30) Fundus 59/105 (% 56) Korpus	0/35 (% 0) Özofagus 11/35 (% 31) Antrum (bir çalışma)
Barrett özofagusu (n=7)	Total=288 (range 11-100)	0/49 (% 0) Özofagus (skuamöz) 104/288 (% 36) Barrett özofagusu 57/99 (% 56) Gastrik	0/8 (% 0) Özofagus (skuamöz) 112/226 (% 50) Gastrik

---

**H**elicobacter pylori'nin, mide asid salgısını ve karditis nedeniyle alt özofagus sfinkter relaksasyonunu arttırarak, özofagus mukozasına zararlı sitokinleri ortama vererek ve meydana getirdiği antral gastrit nedeniyle mide boşalmasında gecikmeye yol açarak GERD patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

---

tümörlerinde, midenin diğer kısımlarındaki tümörlerle karşılaşıldığında, *H.pylori* seroprevalansını oldukça düşük bulmuşlardır (38). Lin ve arkadaşları (39) ise kardiya tümörleri ve distal mide tümörlerinde *H.pylori* prevalansı bakımından herhangi bir fark bulamamışlardır.

## FİZYOPATOLOJİ

Hipotetik olarak *H.pylori* enfeksiyonunun birkaç değişik mekanizma ile GERD'e etkili olduğu söylenebilir:

1. Bazal asid output'ta artışa yol açarak (40),
2. Kardiyada inflamatuar değişiklikler meydana getirerek alt özofagus sfinkter (LES) relaksasyonunu artırmak yoluyla,
3. Özofagus mukozasına zararlı sitokinleri ortama vermesiyle (41),
4. Antral gastrit nedeniyle mide boşalmasında gecikmeye yol açarak (17).

Yukarda belirtilen mekanizmalar GERD hastalarında semptomların ve özofajitin gelişmesine yol açarken, bir veya birkaçının GERD'de koruyucu faktör olarak da rol oynayabileceği düşünülmektedir.

## *H.PYLORI'NİN GERD PATOGENAZİNDEKİ KATKISINI GÖSTEREN MEKENİZMALAR*

*H.pylori* gastrik kardiyada kolonize olarak LES üzerine direkt veya indirekt etkili olabilir. Reflü özofajiti olmayan hastalarda kardiyada ve antrumda *H.pylori* yoğunluğu ve gastritis şiddeti benzerdir (42). Özofajiti olan hastalarda ise muhtemelen kardiyadan asit içerik ile daha fazla temasta olması nedeniyle, bu bölgede gastrit şiddeti ve bakteri yoğunluğu daha düşüktür (43). *H.pylori*'nin yol açtığı gastrit, LES fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyen (44, 45) ve inflamatuar bir cevaba ve komşu özofagus mukozasında hasara yol açan çeşitli mediatörler, sitokinler ve nitrik oksit salınmasına yol açar (46, 47). Ayrıca *H.pylori* enfeksiyonu prostaglandinlerin (48) aşırı üretimine neden

olarak afferent sinirleri duyarlı hale getirir ve LES basincını düşürür (49). Bu durumda reflü özofajitte prostaglandinlerin aşırı yapımı LES disfonksiyonuna yol açarak, önce reflü, ardından mukozada inflamasyon, sonra daha fazla LES disfonksiyonu ve daha fazla reflü şeklinde bir kısır döngüye yol açar (50). Midenin proksimal kısmındaki inflamasyonun, transient LES relaksasyonunun oluşumunu vagal reseptörlerin duyarlılığında değişmeye yol açarak kolaylaştırıldığı varsayılmaktadır (51).

Antral gastrite yol açan *H.pylori* enfeksiyonu, hem açlıkta hem de *gastrin releasing peptide* infüzyonundan sonra aşırı gastrin salınımına yol açmaktadır (45). Bu durum aynı zamanda sağlıklı bireyler ve duodenal ülserli hastalar için de geçerlidir. GERD hastalarının en azından bir kısmında fazla volümde mide suyu ile birlikte artan asidite reflü hastalığını şiddetlendirmektedir.

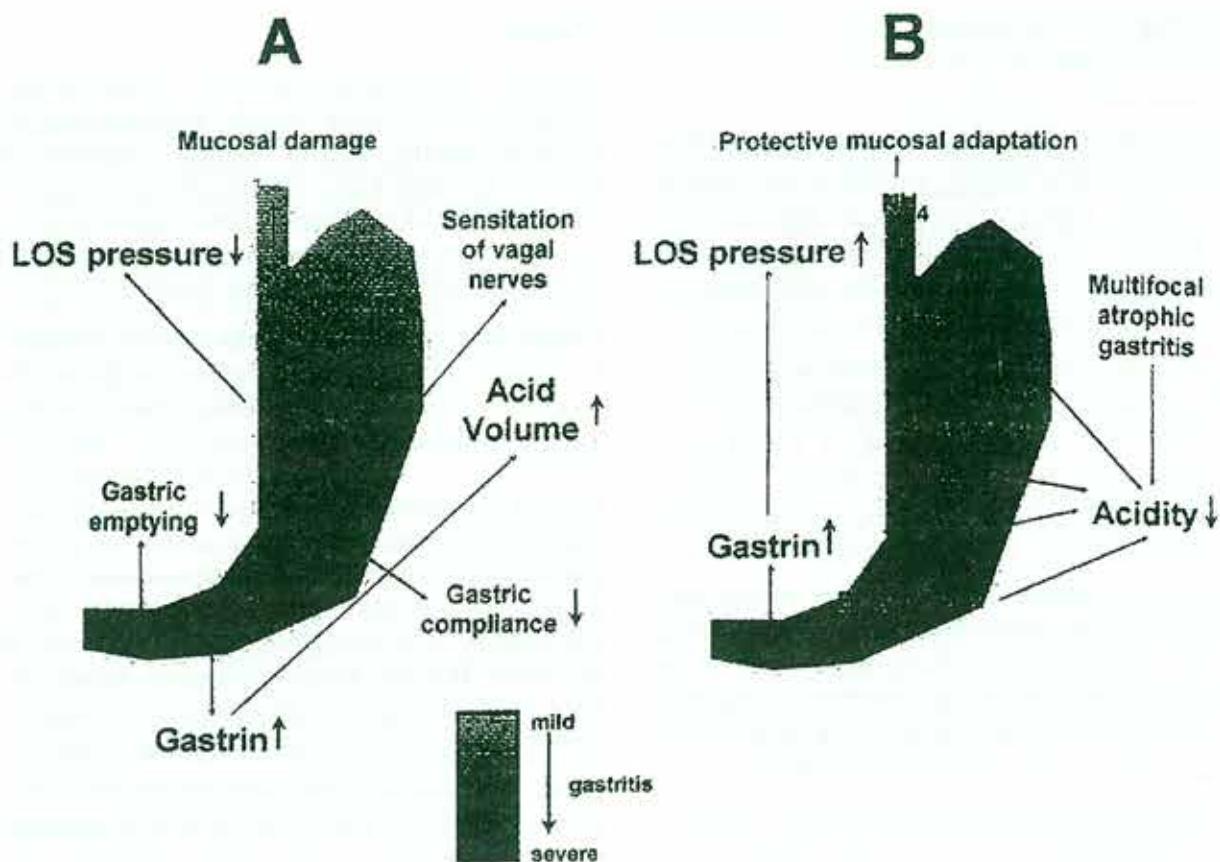
GERD hastalarının yaklaşık yarısında mide boşalmasında gecikme vardır (3). *H.pylori*'nin yol açtığı antral gastrit mide boşalmasını etkileyebilir; ayrıca, *H.pylori* dispeptik hastalarda gastrik motor fonksiyon bozuklıklarına yol açabilmektedir (52).

*H.pylori* mide duvarının kompliyansını etkileyerek özellikle yemekten sonra gastroözofageal basınç gradientini artırarak reflü gelişmesine yol açabilir. Ancak mide duvarının mekanik özelliklerini inceleyen bir çalışmada *H.pylori*

---

**H**elicobacter pylori'nin meydana getirdiği amonyak, mide asidini nötralize ederek özofagusa kaçan mide içeriğinin korozif potansiyelini azaltmaktadır.

---



**Şekil 1.** *H.pylori* enfeksiyonunun gastro-özofageal reflü hastalığına yol açtığını (A) ya da koruduğunu (B) öne süren mekanizmalar.

Şekil A'da gastrit antrumda şiddetlidir (antrum > korpus).

Şekil B'de ise midenin tüm bölgelerinde aynı şiddette gastrit mevcuttur (korpus  $\geq$  antrum). Kardiyinan her iki durumda da inflamasyona katılması dikkat çekicidir (Gut 1997; 41: 277-80).

feksiyonu olan ve olmayan sağlıklı bireyler ve fonksiyonel dispepsili hastalarda herhangi bir farklılık bulunamamıştır (53).

#### H. PYLORİ'NİN GERD'DEKİ KORUYUCU ÖZELLİĞİNİ GÖSTEREN MEKANİZMALAR

*In vitro* olarak *H.pylori*'nin gastrik asid sekresyonunu inhibe eden maddeler salgılanlığı gösterilmiştir (54, 55). Bunun yanısıra, *H.pylori*'nın meydana getirdiği amonyak yüksek mide pH'sını nötralize eden bir ajan olarak rol oynamaktadır. Bu durumda amonyakın özofagus'a reflü olan mide içeriğinin korozif potansiyelini azaltığı düşünülebilir.

*H.pylori* enfeksiyonunda asit sekresyonu miktarı büyük oranda korpus gastritinin şiddetine bağlıdır. Korpusdaki gastritin şiddeti arttıkça gastrik asit outputu azalır ve enfeksiyon tedavi edilince normale döner (56, 57). Bu etki muhtemelen interleukin-1b gibi sitokinler ve nitrik oksit aracılığı ile olur (58-60). İnflamasyonlu mukozadan bikarbonat sızması ve asidin intramural geri-difüzyonu da asiditeyi azaltabilir (61). Sonunda *H.pylori* gastriti, gastrik glandlarının harabiyeti ile karakterli multifokal atrofik gastrite ilerleyerek hipoklorhidriye yol açar (62). Reflü semptomları olan ancak özofajiti olmayan hastalarda, eroziv özofajiti olan hastalardan daha sık oranda aktif korpus gastritinin

bulunduğunun gösterilmesi, korpus gast-ritinin GERD'de önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır (63).

*H.pylori* enfeksiyonunun serum gastrin konstantrasyonunu artttırduğu, enfeksiyonun tedavisi ile azaldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (45, 64). Tartışmalı olmakla birlikte, fizyolojik konsantrasyonlarda bile gastrin LES basincını artırmaktadır (65, 66).

Hayvan deneylerinde amonyakın koruyucu mukozal adaptasyon mekanizmalarına yol açtığı gösterilmiştir (67). Özofagusa kaçan mide suyunda amonyak miktarı arttıkça, özofagus mukozasında da koruyucu adaptasyon mekanizmalarının gelişeceği düşünülebilir.

Sağlıklı bireylerde ve duodenum ülserli hastalarda *H.pylori* eradikasyonundan sonra reflü özofajit gelişebileceği bildirilmiştir. *H.pylori* eradik edilen duodenum ülserli hastaların üç yıl içinde % 25'inde endoskopik olarak gösterilen reflü özofajit gelişmektedir (68).

Bir çalışmada *H.pylori*-pozitif GERD hastalarında mide boşalmasının, *H.pylori*-negatif hastalara göre hızlı olduğu gösterilmiştir (69). Mide boşalmasının hızlı olması asit mide içeriği ile özofagusun temas süresini kısaltmaktadır.

## SONUÇ

GERD'de *Helicobacter pylori*'nin rolü oldukça kompleks olup tam olarak anlaşılamamıştır. Epidemiyolojik veriler GERD hastalarının *H.pylori* ile daha fazla enfekte olduğunu göstermemekle birlikte, teorik olarak enfeksiyonun bu multifaktoriyel hastalıktaki rolünü gösteren çok sayıda mekanizma vardır (Şekil 1).

Duodenum ülserli hastalarda *H.pylori* eradikasyonun reflü özofajit riskini artttığının gösterilmesiyle birlikte, *H.pylori* enfeksiyonunun GERD hastalarının en azından bir kısmında koruyucu rol oynadığı geçerlilik kazanmaktadır. Burada *H.pylori* enfeksiyonunun topografik dağılımı en önemli noktadır: antruma yerleşik gastrit reflü hastalığını şiddetlendirirken, pan-gastrit veya korpus gastriti bulunması özofagus mide asid içeriğinden korumaktadır. Bu durumda *H.pylori* enfeksiyonunun hangi hastada dost, hangi hastada düşman olduğunu göstermek için ileri çalışmalar gereklidir.

Eldeki bulgularla *H.pylori* enfeksiyonu ile GERD arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamış olsa da, unutulmamalıdır ki 10 yıl evvel aynı şey peptik ülser hastalığı için de geçerliydi. Kimbilir belki de en ateşli "LES-ologist"ler ileride bir sürpriz ile karşılaşabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kahrilas PJ, Hogan WJ. Gastroesophageal reflux disease. In: Slesinger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal disease. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 378-90.
2. Collen MJ, Lewis JH, Benjamin SB. Gastric acid secretion in refractory gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1990; 98: 654-61.
3. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1981; 80: 285-91.
4. Scarpignato C, Franze A. Esophageal exposure to acid in GERD patients with and without delayed gastric emptying. Effect of cisapride. Hepatogastroenterology 1992; 39: 91-92.
5. Hartley MN, Walker SJ, Mackie CR. Abnormal gastric adaptive relaxation in patients with gastroesophageal reflux. Gut 1990; 31: 500-3.
6. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ et al. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. Gastroenterology 1986; 91: 897-904.
7. Meyers RL, Orlando R. Invivo bicarbonate secretion by human esophagus. Gastroenterology 1992; 103: 1174-8.
8. Orlando RC, Powell DW, Carney CN. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophagus epithelium. J Clin Invest 1981; 68: 286-93.
9. Castell DO. Obesity and gastro-oesophageal reflux: is there a relationship? Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 625-6.
10. Kahrilas PJ. Cigarette smoking and gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 1992; 10: 61-71.
11. Kaufman SE, Kaye MD. Induction of gastro-oesophageal reflux by alcohol. Gut 1978; 19: 336-8.
12. 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.
13. Kreiss C, Blum AL, Malfertheiner P. Peptic ulcer pathogenesis. Curr Opin Gastroenterol 1995; 11 (Suppl 1): 25-31.
14. Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Scand J Gastroenterol 1996; 31 (suppl 215): 48-51.

15. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
16. Boyd EJS. The prevalence of esophagitis in patients with duodenal ulcer or ulcer-like dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1539-43.
17. Fink SM, Barwick KW, DeLuca V et al. The association of histological gastritis with gastroesophageal reflux and delayed gastric emptying. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 301-9.
18. O'Connor HE, Canan K. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: A prospective study. *Ir J Med Sci* 1994; 163: 369-73.
19. Borkent MR, Beker A. Treatment of ulcerative reflux esophagitis with colloidal bismuth subcitrate in combination with cimetidine. *Gut* 1988; 29: 385-9.
20. Francoual S, Lamy PH, Quintrec YL et al. Helicobacter pylori: Has it a part in the lesion of gastroesophageal reflux? *J Infect Dis* 1990; 162: 1414 (letter).
21. Cheng EH, Bermanski P, Silversmith M, et al. Prevalence of Campylobacter pylori in esophagitis, gastritis, and duodenal disease. *Arch Int Med* 1989; 149: 1373-5.
22. Walker SJ, Birch PJ, Stoddart CJ, et al. Patterns of colonisation of Campylobacter pylori in the esophagus, stomach and duodenum. *Gut* 1989; 30: 1334-8.
23. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol E, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole and fundoplication. *N Eng J Med* 1996; 334: 1018-22.
24. Werdmuller BFM, Loffeld RJLF. Helicobacter pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 103-5.
25. Mihara M, Haruma K, Kamada T, et al. Low prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis (abstract). *Gut* 1996; 39 (suppl 2): A94.
26. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (suppl 1): 24-9.
27. The Eurogast Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 311: 1359-62.
28. Loof I, Gotell P, Elfberg B. The incidence of reflux esophagitis. A study of endoscopy reports from a defined catchment area in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 113-8.
29. Paull G, Yardley JH. Gastric and esophageal Campylobacter pylori in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1988; 95: 216-8.
30. Talley NJ, Cameron AJ, Shorter RG, et al. Campylobacter pylori and Barrett's esophagus. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1176-80.
31. Loffeld RJ, Ten Tije BJ, Arends JW. Prevalence and significance of Helicobacter pylori in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1598-600.
32. Gruppo Operativo Per Lo Studio Delle Precancerosi Esofagee (GOSPE). Helicobacter pylori in Barrett's esophagus. *Histopathology* 1991; 18: 568-70.
33. Ectors N, Geboes K, Janssens J, et al. Helicobacter pylori and the esophagus. In: Pajares JM, Pena AS, Malfertheiner P, eds. *H. pylori and gastroduodenal pathology*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 142-50.
34. Quddus MR, Sulaiman RA, Henley JD, et al. Lack of association of Helicobacter pylori infection and adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Mod Pathol* 1996; 9: 1 (abstract).
35. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9.
36. Hansson LE, Sparén P, Nyren O. Increasing incidence of carcinoma of the gastric cardia in Sweden from 1970 to 1985. *Br J Surg* 1993; 80: 374-7.
37. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1991; 325: 1127-31.
38. Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, et al. Helicobacter pylori infection: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1098-03.
39. Lin J, Wang J, Wang TH, et al. Helicobacter pylori infection in early and advanced gastric adenocarcinoma: A seroprevalence study in 143 Taiwanese patients. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 596-9.
40. El-Omar EM, Penman ID, Aortal JE, et al. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 681-91.
41. Tee W, Lambert JR, Dryer B. Cytotoxin production by Helicobacter pylori from patients with upper gastrointestinal tract diseases. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1203-5.
42. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in Helicobacter pylori infection. *Hum Pathol* 1994; 25: 915-9.
43. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, et al. The relationship between *H. pylori* gastritis and GERD (abstract) *Gut* 1996; 39 (suppl 2): A25.
44. Boulant J, Fioramonti J, Dapoigny M, et al. Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distention in dogs. *Gastroenterology* 1994; 107: 1059-66.
45. Preikseitis HG, Tremblay L, Diamant NE. Nitric oxide mediates inhibitory nerve effects in human esophagus and lower esophagus sphincter. *Dig Dis Sci* 1994, 39: 770-5.
46. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, et al. Mucosal tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8 production in patients with Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 425-9.

47. Wilson KT, Ramanujam KS, Mobley HLT, et al. Helicobacter pylori stimulates inducible nitric oxide synthase expression and activity in a murine macrophage cell line. *Gastroenterology* 1996; 111: 1524-33.
48. Laine L, Cominelli F, Sloane R, et al. Interaction of NSAIDs and Helicobacter pylori on gastrointestinal injury and prostaglandin production: a controlled double blind trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 127-35.
49. Mukhopadhyay A, Rattan S, Goyal RK. Effect of prostaglandin E2 on esophageal motility in man. *J Appl Physiol* 1975; 39: 479-81.
50. Morgan GP. Deleterious effects of prostaglandin E2 in reflux oesophagitis. *Med Hypotheses* 1996; 46: 42-4.
51. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109: 601-10.
52. Qvist N, Ramussen L, Axelsson CK. Helicobacter pylori-associated gastritis and dyspepsia. The influence on migrating motor complexes. *Scand J Gasroenterol* 1994; 29: 133-7.
53. Mearin F, de Ribot X, Balbova A, et al. Does Helicobacter pylori infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? *Gut* 1995; 37: 47-51.
54. Beil W, Birkholz C, Wagner S, et al. Interaction of Helicobacter pylori and its fatty acids with parietal cells and gastric H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase. *Gut* 1994; 25: 1176-80.
55. Cave DR, Vargas M. Effect of a campylobacter pylori protein on acid secretion by parietal cells. *Lancet* 1989; ii: 1987-9.
56. Feldman M, Cryer B, McArthur KE, et al. Relationship between severity of *H. pylori* (HP) gastritis and gastric-acid-pepsin secretion in man (abstract). *Gastroenterology* 1996; 110: A106.
57. Yasunaga Y, Shinimura Y, Kanayama S, et al. Improved fold width and increased acid secretion after eradication of the organism in Helicobacter pylori associated enlarged fold gastritis. *Gut* 1994; 35: 1571-4.
58. Esplugues JV, Barrachina MD, Calatayud S, et al. Nitric oxide mediates the inhibition by interleukin-1 beta of pentagastrin stimulated rat gastric acid secretion. *Br J Pharma-* col 1993; 108: 9-10.
59. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastric acid: biological and therapeutic implications. *Gastroenterology* 1996; 110: 926-38.
60. Robert A, Olaffson AS, Lancaster C, et al. Interleukin-1 is cytoprotective, antisecretory, stimulates PGE2 synthesis by the stomach, and retards gastric emptying. *Life Sci* 1991; 48: 123-34.
61. Takeuchi K, Ohuchi T, Okabe S. Effects of nitric oxide synthase inhibitor N-nitro-L-arginine methyl ester on duodenal alkaline secretory and ulcerogenic responses induced by mepirizole in rats. *Dig Dis Sci* 1995, 40: 670-7.
62. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long-term sequela of Helicobacter gastritis. *Lancet* 1995, 345: 1525-8.
63. De Koster E, Ferhat M, Deprez C, et al. Helicobacter pylori, gastric histology and gastro-esophageal reflux disease (abstract). *Gut* 1995; 37 (suppl 1): A36.
64. Konturek JW, Gillessen A, Konturek SJ, et al. Eradication of Helicobacter restores the inhibitory effect of cholecystokinin on postprandial gastrin release in duodenal ulcer patients. *Gut* 1995; 37: 482-7.
65. Allescher HD, Stoschus B, Wünsch E, et al. Effect of human gastrin-17 with and without acid suppression on human esophageal motility. *Z Gasroenterol* 1995; 33: 385-91.
66. McCallum R, Walsh RH. Relationship between lower esophageal sphincter pressure and serum gastrin concentrations in Zollinger-Ellison syndrome and other clinical settings. *Gastroenterology* 1979; 76: 76-81.
67. Konturek SJ, Konturek PJ, Brzozowski T, et al. Gastric mucosal damage and adaptive protection by ammonia and ammonium ions in rats. *Dig Dis Sci* 1996; 57: 433-45.
68. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffler E, et al. Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1144-7.
69. Soykan I, Lin Z, Jones S, et al. Gastric myoelectrical activity, gastric emptying and correlations with symptoms in patients with gastroesophageal reflux. *J Invest Med* 1977; 45: 483-7.