

## The relationship between helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux disease

Dr. Dad Daghman\*

(Received 19 / 3 / 2019. Accepted 15 / 9 / 2019)

### □ ABSTRACT □

*Helicobacter pylori* infection has a worldwide prevalence dominant in developing countries. The role of *H. pylori* infection in gastroesophageal reflux disease (GERD) remains controversial.— This study aimed at finding the prevalence of *H. pylori* in patients referred to the GI departments in Syria and whether it has any protective role against the GERD.

We performed a prospective case-control study, in which the prevalence of *H. Pylori* infection was compared in subjects with and without GERD complain. The diagnosis was based on CLO-test and histopathological data.

A total of 93 subjects were enrolled with (n=49) and without GERD (n=44) mean age 41.14 years. The subjects were highly infected with *H. pylori* and the colonization pattern was antrum-dominant (exceeds 60.2% in the antrum versus 41.9% in the body)

According to histological data and CLO-test, the prevalence of *H. pylori* infection was same in both the groups (60% vs. 59.1%, P=0.834 in the antrum; and 42.8%. 40.9%, P=0.849 in the body). The results indicate the absence of protective role of *H. pylori* against GERD.

**Key words:** helicobacter pylori, gastroesophageal reflux disease

---

\*Assistant professor- medecine faculty-tishreen university- Syria

## العلاقة بين الانتان بالملتوية البوابية (*Helicobacter pylori*) والقلس المعدي المريئي (GERD)

د. دعد دغمان\*

(تاريخ الإيداع 19 / 3 / 2019. قُبِلَ للنشر في 15 / 9 / 2019)

### □ ملخّص □

ينتشر الانتان بالملتوية البوابية بشكل واسع عبر العالم وخاصة ببلدان العالم الثالث . ولا تزال العلاقة ما بين الانتان بالملتوية والقلس المعدي المريئي موضع جدل . تهدف هذه الدراسة لمعرفة انتشار الانتان بالملتوية البوابية عند المرضى المراجعين للشعبة الهضمية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية والبحث عن العلاقة ما بين هذا الانتان والقلس المعدي المريئي . شملت هذه الدراسة المستقبلية (Case – control study) 93 مريض يشتكي 49 منهم من اعراض القلس المعدي المريئي و 44 مريض بدون أعراض القلس . وسطي العمر 41,4 سنة . أغلب هؤلاء المرضى كان مصابا بالملتوية البوابية مع نسبة انتشار وصلت 60,2% بالغار مقابل 41,9% بالجسم . وبحسب نتائج الدراسة النسيجية واختبار ال clo-test فإن معدل انتشار انتان الملتوية البوابية كان متساويا في كلا المجموعتين (60% مقابل 59,1% مع  $p=0,834$  بالغار ، و 42,8% مقابل 40,9% مع  $p=0,849$  بالجسم). تشير هذه النتائج لعدم وجود دور واقى للملتوية البوابية من القلس المعدي المريئي .

الكلمات المفتاحية : الملتوية البوابية . القلس المعدي المريئي

\* مدرسة - قسم الأمراض الباطنة / أمراض جهاز الهضم -جامعة تشرين - جامعة الأندلس

**مقدمة :**

يبلغ معدل انتشار القلس المعدي المريئي ( GERD ) والذي يعرف بحدوث الحرقة مع أو الارجاع على الأقل مرة بالاسبوع 10- 20 % بالعالم الغربي وهو أقل من 10% في آسيا [ 1,2,3 ] رغم ازدياد حدوثه في العقدين الاخيرين مع أن أغلب مرضى ال GERD لا يراجعون الطبيب مما يجعل نسبة الانتشار أقل من الواقع . بينما يصيب القلس اليومي حوالي 4-7% من الناس . يصادف القلس اللاسحجي ( Non-Erosive Reflux Disease ) NERD بنسبة أقل من ال GERD ، ويشاهد التهاب المري السحجي ( لوس- انجلوس A أو B ) فقط عند 20 % من مرضى ال GERD [1,4,5] . حصل تناقص في انتشار سرطان المعدة والقرحة العفجية خلال العقود الثلاث الأخيرة بينما ازداد حدوث سرطان المري و ال GERD ومري باريت ، هذا التغير مع الوقت أوحى بأن التهاب المعدة الضموري التالي للانتان بالملتوية البوابية HP يقي من ال GERD [ 4,6,7,8 ] . يعتقد بعض المؤلفين بان ازدياد حدوث ال GERD واختلاطاته تنجم عن ازدياد الافراز الحمضي المعدي التالي للمعالجة الاستئصالية للـ HP عند مرضى القرحة العفجية الذين لديهم التهاب جسم المعدة [9,10,11,12,13] . أظهرت بعض الدراسات وجود انتشار منخفض للانتان بال HP عند مرضى ال GERD مما يوحي بوجود دور واقى ضد حدوث اعراض والتهاب المري ( 14,15,16,17 ) وبالعكس من ذلك فقد أشارت بعض الدراسات لانعدام أي دور لاستئصال ال HP بحدوث ال GERD [ 18,19,20,21 ] .

**أهمية البحث واهدافه :**

منذ أن اكتشف مارشال ( Marshal&Warren ) عام 1982 الملتوية البوابية تغير التاريخ الطبيعي للأمراض المعدية ، حيث ثبت وجود علاقة لهذه الجرثومة بأغلب أمراض المعدة (عسرة هضم لاقرحية ، داء قرحي هضمي ، ورم معدي بما فيه ال MALT والادينوكارسينوما. [ 22,23,24 ] ) يعتبر انتان الملتوية البوابية أكثر الانتانات الجرثومية انتشارا عند الانسان . ويصل هذا الانتشار الى 80% قبل عمر ال50 سنة بدول العالم الثالث مقابل 50% بعمر ال60 سنة في الدول المتقدمة . تسبب هذه الجرثومة انتانا يلعب دورا باحداث التهاب معدة مزمن ، أغلب القرحات الهضمية ، أدينوكارسينوما المعدة واللمفوما المعدية . بالمقابل لذلك ظهرت عدة دراسات **تفتتح** وجود دور واقى لهذا الانتان من القلس المعدي المريئي وهذا هو هدف هذا الدراسة حيث حاولنا البحث عن هذه العلاقة عند مرضى الشعبة الهضمية لمشفى تشرين الجامعي خاصة وأن أغلب الدراسات الغربية ( **مذكورة في المناقشة 26,27,28,29** ) قد أظهرت نتائج مناقضة تماما لهذه الفكرة ، بالاضافة لمعرفة مدى انتشار هذا الانتان عند مرضانا وذلك لكي يصار لتطبيق المعالجة الاستئصالية وبالتالي الوقاية من الداء القرحي وسرطان المعدة .

## طرائق البحث ومواده:

شمل هذا البحث المستقبلي Prospective ١93\ مريضا بدراسة حالة- مضبوطة case- control study في شعبة أمراض الهضم في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية من كانون 2 2017- وحتى تشرين أول 2017 . حيث تمت مقارنة مدى شيوع الانتان بال HP عند كل المصابين بال GERD والمرضى غير المصابين . تم تقييم الخزع الماخوذة بالتنظير من جسم وغار المعدة بحثا عن انتان ال HP .

### معطيات المرضى :

تم تقسيم المرضى الى مجموعتين الاولى تشكو من اعراض ال GERD والثانية بدونه أي الشاهد . تم اختيار مجموعة الشاهد من المرضى المراجعين للمشفى خلال نفس الفترة لشكايات هضمية أخرى مع وجود استطباب للتنظير الهضمي العلوي . شملت مجموعة مرضى ال GERD المرضى الذين لديهم حرقة أو ارجاع على الأقل مرتين اسبوعيا ، وشملت مجموعة الشاهد كل المرضى الذين اجري لهم التنظير الهضمي العلوي لأعراض أخرى وبدون GERD . معلومات المرضى :

العمر ، الجنس ، ال BMI ، الأعراض ، القصة المرضية ، التدخين ، الكحول ، تناول الأدوية من كلا المجموعتين أجري تنظير هضمي علوي لكل المرضى :

- أخذت 3 خزعات من الغار و3 خزعات من الجسم
- شخص الانتان بال HP باختبار اليورياز السريع CLO-TEST وبالفحص النسيجي
- تم فحص الخزع المعدية بعد تلوينها بالهيماتوكسيلين - ايوزين والغمسا Gimsa
- تم التقييم النسيجي حسب تصنيف سيدني في قسم التشريح المرضي التابع للمشفى
- تم تصنيف التهاب المري القلبي تنظيريا حسب تصنيف لوس -انجلوس من A→D

### الدراسة الاحصائية :

تم استخدام الاختبارات الاحصائية التالية :

- اختبار chi-square
- واختبار two=sample t-test وذلك لمقارنة الفروقات بين المجموعات بالنسبة للأعراض السريرية ،الموجودات التنظيرية ، نتائج اختبار clo- test والموجودات النسيجية .

اعتبرت قيمة  $p - value < 0,05$  هامة احصائيا . تمت الدراسة الاحصائية باستعمال spss statistic package 18 windows

## النتائج والمناقشة :

شملت هذه الدراسة المستقبلية 93 مريض

- 49 مريض في مجموعة ال GERD مع متوسط العمر  $43,6 \pm 18,7$
- 44 مريض من مجموعة الشاهد مع متوسط العمر  $38,5 \pm 17,1$
- أغلب المرضى من النساء بكلا المجموعتين : 55,1% بال GERD و 65,9% بمجموعة الشاهد
- لا يوجد فرق احصائي فيما يخص ال BMI ، السكري ، التدخين بكلا المجموعتين

- وجد ارتفاع بالتوتر الشرياني في 9 حالات ( 18,3% ) من مجموعة ال GERD بينما وجدت حالة واحدة ( 2,7% ) في مجموعة الشاهد P=0,012
- نسبة التدخين كانت متقاربة في كلا المجموعتين ال GERD 24,4% والشاهد 20,4% .

الجدول 1 : التظاهرات السريرية والسوابق

Table (1): characteristics of patients								
		Gerd				Total		p value
		No		Yes		n	%	
		n	%	n	%			
Sex	female	29	65.91	27	55.1	56	60.22	0.288
	mal	15	34.09	22	44.9	37	39.78	
BMI, kg/m2	<20	5	11.36	2	4.08	7	7.53	0.651
	[20-24.99]	21	47.73	26	53.06	47	50.54	
	[25-29.99]	12	27.27	14	28.57	26	27.96	
	≥30	6	13.64	7	14.29	13	13.98	
Age	m±sd	38.57±17.19		43.63±18.79		41.24±18.14		0.180
Antecedents	Diabetes	2	4.55	5	10.2	7	7.53	0.264
	Hypertension	1	2.27	9	18.37	10	10.75	0.012
	Aspirin	1	2.27	5	10.2	6	6.45	0.128
	NSAIDs	2	4.55	4	8.16	6	6.45	0.391
Smoking		9	20.45	12	24.49	21	22.58	0.416

## تحليل نتائج التنظير :

- وجد التهاب المري الهضمي في 6 حالات من ال GERD 12,2% مقابل حالتان 4,5% من مجموعة الشاهد P=0,186
  - الفتق الحجابي في 19 حالة 38,7% من مجموعة ال GERD مقابل 11 حالة 25% من مجموعة الشاهد P=0,156
  - أظهرت بقية الموجودات التنظيرية نتائج متقابلة في كلا المجموعتين ماعدا التهاب غار المعدة مع التقرحات والتي كانت أكثر مصادفة بمجموعة ال GERD 4 حالات ( 8,4% ) مقابل 0% ، P=0,053
- دراسة انتان الملتوية البوابية :
- ال Clo-test :
  - شوهدت ايجابية اختبار clo-test على خزعة جسم المعدة في 27 حالة ( 55% ) من مرضى ال GERD مقابل 19 حالة ( 43,18% ) لمجموعة الشاهد P=0,251

- وكانت ايجابية clo-test الغار عند 27 مريض ( 55% ) من مرضى ال GERD وعند 21 مريض ( 47,7% ) من مجموعة الشاهد P=0,471 . جدول 2

جدول 2: الموجودات التنظيرية ونتائج ال clo-test

Table (2): Endoscopic findings with clo-test								
		Gerd				Total		p value
		No		Yes		n	%	
		n	%	n	%			
Fundus Clo-Test	neg	25	56.82	22	44.9	47	50.54	0.251
	pos	19	43.18	27	55.1	46	49.46	
Antrum Clo-Test	neg	23	52.27	22	44.9	45	48.39	0.477
	pos	21	47.73	27	55	48	51.61	
Endoscopy – data								
Esophagus	Esophagitis	2	4.55	6	12.24	8	8.6	0.186
Esophago-gastric junction	Hiatus hernia	11	25	19	38.78	30	32.26	0.156
Estomac body	Abnormal	4	9.09	3	6.12	7	7.53	0.44
Antrum	Ulceration /inflammation	0	0	4	8.16	4	4.3	0.053
Duodenal bulbe	Ulcer/inflammation	10	22.73	10	20.41	20	21.51	0.786
Duodenum	Ulceration	2	4.65	2	4.08	4	4.35	0.894

• الدراسة النسيجية :

- خزع الجسم : وجدت الملتوية البوابية HP في 21 حالة من خزع الجسم ( 42,8% ) من مجموعة ال GERD وكانت ايجابية في 18 حالة ( 40,9% ) من مجموعة الشاهد P=0,849  
 خزع الغار : ايجابية في 30 حالة ( 61,2% ) من مرضى ال GERD مقابل 26 حالة ( 59,9% ) من الشاهد P=0,834  
 أظهرت الموجودات النسيجية الأخرى لالتهاب المعدة تغيرات طفيفة أو متوسطة ، أغلبها مرحلة (stage) 1 أو 2 وكذلك درجة (grades) 1 أو 2 بكلا المجموعتين (جدول 3)

جدول : 3 المعطيات النسيجية :

Table (3): Histological findings								
		Gerd				Total		p value
		No		Yes		n	%	
		n	%	n	%			
Corpus HP	neg	26	59.09	28	57.14	54	58.06	0.849
	pos	18	40.91	21	42.86	39	41.94	
Corpus -grades	0	10	23	7	14.29	17	18.28	0.626
	1	21	48	22	44.9	43	46.24	
	2	13	30	18	36.73	31	33.33	
	3	0	0	1	2.04	1	1.08	
	4	0	0	1	2.04	1	1.08	
Antrum- stages	0	37	84.09	41	83.67	78	83.87	0.986
	1	5	11.36	6	12.24	11	11.83	
	2	2	4.55	2	4.08	4	4.3	
Antrum HP	neg	18	40.91	19	38.78	37	39.78	0.834
	pos	26	59.09	30	61.22	56	60.22	
Corpus -grades	0	7	15.91	4	8.16	11	11.83	0.396
	1	15	34.09	22	44.9	37	39.78	
	2	21	47.73	23	46.94	44	47.31	
	3	1	2.27	0	0	1	1.08	
Antrum- stages	0	35	79.55	35	72.92	70	76.09	0.699
	1	7	15.91	11	22.92	18	19.57	
	2	2	4.55	2	4.17	4	4.35	

### النتائج والمناقشة :

بعد نشر Labenz et al سنة 1997 [ 25 ] أول دراسة عن امكانية التشارك بين الانتان بال HP وال GERD تتالت الابحاث حول هذه العلاقة دون الوصول الى نتيجة متجانسة بل كانت غالبا متضاربة . حيث أن بعض التقارير تشير لوجود دور واق للانتان بال HP من القلس المعدي المريئي وخاصة الدراسات الاسبوية مقابل نفي بعض الدراسات وخاصة الاوروبية لهذا الدور الواقي [26,27,28,29] وعلى العكس فقد أوصى بعض المؤلفين وخاصة الاوروبيين باستئصال ال HP [ 29,30 ] وذلك للوقاية من الانيات الاخرى في المعدة.

وقد اقترحت عدة آليات لتفسير هذه العلاقة أهمها حدوث زيادة بالافراز الحمضي المعدي بعد المعالجة الاستئصالية لل HP عند مرضى التهاب جسم المعدة ، على كل حال لا تنكس القرحة العفجية بعد هذه المعالجة الاستئصالية

ولذلك يبدو السبب وراء فرط الافراز الذي يسبب GERD وليس قرحة عفجية DU عند هؤلاء المرضى غير معروف، ويعتقد بأن حدوث التهاب مري تأكلي بعد المعالجة الاستتصالية لل HP عند مرضى ال DU يعتمد غالبا على عوامل اخرى أكثر من فرط الافراز الحمضي .

يعتقد بوجود دور لزيادة الوزن وشفاء الخلايا المفرزة للغريلين Ghrelin بجسم المعدة مع ارتفاع مستوى Ghrelin البلاسما مما يساهم بحدوث البدانة بسبب تأثيره الفاتح للشهية وبالتالي يؤهب لحدوث ال GERD . وبالمقابل فقد فشلت دراسات قياس الحموضة ( PH-Metric ) في إظهار أي دور مهم للانتان بال HP في حدوث ال GERD [22,31,32]. أي غياب أي علاقة سببية بينهما .

أظهرت دراسة تحليلية (Meta –Analysis) ل 4500 مريض بما فيها مجموعة الشاهد غياب حدوث القلس والتهاب المري التآكلي بعد استئصال ال HP [33].

في هذه الدراسة المستقبلية وجد الفئح الحجابي بكلا المجموعتين 38,7% لل GERD مقابل 25% عند الشاهد بدون أي فرق احصائي . وكما هو معلوم يشيع انتشار الفئح الحجابي عند الناس عامة وأغلب الحالات تبقى لا عرضية [32]. تواجد التهاب المري التآكلي بنسبة 12,7% مقابل 4,5% للشاهد P=0,186 ، وهي نسبة مقارنة للدراسات الاخرى حيث يشاهد التهاب المري التآكلي عند 20% من مرضى ال GERD وأغلبه من النوع الخفيف . لم نستطع الربط بين نسبة ال GERD والقرحات البوابية بهذه الدراسة بسبب صغر حجم العينة (4 حالات لل GERD مقابل 0 للشاهد ) ولذلك لا يمكن استخلاص أي نتيجة .

يختلف انتشار انتان ال HP عند مرضى ال GERD بشكل واسع من 30-90% وهو بصورة عامة حوالي 35% بأغلب الدراسات [34]

في هذه الدراسة بلغت نسبة انتشار انتان ال HP نسيجيا بالغار 61,2% و 59,9% على التوالي بكلا المجموعتين وهي أعلى من نسبة الانتشار بالجسم 42,8% مقابل 40,9% للشاهد ويبدو ان الغار هو المنطقة الانتقائية للانتان بال HP بغض النظر عن المجموعة . وكما هو واضح فان هذه النتائج متقاربة في كلا المجموعتين . ان انتان الملتنوية البوابية منتشر بشكل كبير في سوريا وهذه الدراسة غنية بمرضى القرحة المعدية العفجية مما يزيد من هذه النسبة .

معدل انتشار ال HP بالجسم متساوي في المجموعتين كليهما تقريبا بالفحص النسيجي (42,8% مقابل 40,9% ) ولكن هذه الايجابية ارتفعت باختبار ال CLO-TEST لتصل الى 56,1% عند مرضى ال GERD وقد تكون ايجابية كاذبة لان الفرق بين المجموعتين ليس ذو قيمة احصائية P=025 .

هذه النتائج لم تجد أي دور للانتان بال HP بحدوث القلس المعدي المريئي أو الوقاية منه حيث كان انتشار الملتنوية شبه متساوي تقريبا عند المرضى الذين يشكون من أعراض ال GERD وعند المرضى الذين ليس لديهم شكاية مماثلة ، ولقد نوهت سابقا العديد من الابحاث خاصة الاوروبية لانعدام هذه العلاقة ويفضل اجراء المزيد من الدراسات التي تخص العلاقة ما بين الانتان والقلس .

## الاستنتاجات والتوصيات:

### الاستنتاجات :

ينتشر الانتان بالملتوية البوابية بشكل واسع في سوريا حيث يتجاوز الـ 60% من مرضى الشعبة الهضمية بمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية ، بدون أي دور في امراضية القلس المعدي المرئبي ( GERD ) أو في الوقاية منه وهذه النقطة تحتاج للمزيد من الايضاح والدراسات .

### التوصيات :

شكلت الملتوية البوابية مركزا أساسيا للأبحاث التي أدت الى كشف وجود دور في إمراضية الجهاز الهضمي العلوي بما في ذلك التهاب المعدة ، القرحة الهضمية ، سرطان المعدة والـ MALTOMA (لمفوما النسيج المخاطي للمفاوي المعدي) . هدف هذا البحث لمعرفة مدى الانتشار والبحث عن العلاقة ما بين هذا الانتان والقلس ، أظهرت هذه الدراسة الانتشار الواسع لهذه الجرثومة عند مرضانا المراجعين للشعبة الهضمية ولقد وجدنا انه لا يوجد أي علاقة ما بين الانتان والقلس عند مرضانا ، ولكن يفضل العمل على تخفيف انتشار هذا الانتان وذلك للحد من الاذيات الاخرى للجرثومة على المعدة .

### المراجع:

- [1] Sonnenberg A, EL-Serag HB. *Clinical epidemiology and natural history of gastro esophageal reflux disease*. Yale J Biol Med USA, 1999 Mar-Jun; 72(2-3): 81-92.
- [2] Justin C.Y. Wu. *Gastroesophageal reflux disease: An Asian perspective*. J Gastro enterol hepatol China, 2008; 23(12): 1785-1793.
- [3] Prateek S, Sachin W, Yvonne R, David J, Frank H. *Racial and geographic issues in gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol USA , 2008; 103(11): 2669-2680.
- [4] Fujiwara Y, Arakwa T. *Epidemiology and clinical characteristics of GERD in Japanese population*. J Gastroenterol Japan, 2009; 44(6): 518-34.
- [5] Armstrong D. *Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease*. Yal J Biol Med Canda ,1999 Mar-Jun, 72(2-3): 93-100.
- [6] Sonnenberg A. *Effects of environment and life style on gastroesophageal reflux disease*. Dig Dis USA , 2011; 29(2): 229-34.
- [7] Sonnenberg A. *Review article : historic changes of Helicobacter pylori-associated diseases*. Aliment pharmacol Ther USA, 2013 Aug; 38(4): 329-42.
- [8] Garrido Serrano A, Lepe Jimenez JA, Guerrero Igea FJ, Perianes Hernandez C. *Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease*. Rev Esp enferm Dig Spain , 2003 Nov; 95(11): 788-90.
- [9] Zerbib F. *Doses H. pylori infection or its eradication play a role in gastroesophageal reflux disease?* Gastroenterol Clin Biol France, 2003 Mar; 27(3pt2): 427-31.
- [10] Malfertheiner P<sup>1</sup>, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. *Current concepts in the management of helicobacter pylori Infection. the Maastricht III consensus report*. Gut Germany , 2007 June: 36(6): 772-78.
- [11] Queiroz DM, Rocha GA, Oliveira CA, Rocha AM, Santos A, Cabral MM, et al. *Role of corpus gastritis and Cag A-Positive Helicobacter pylori infection in reflux esophagitis*. J Clin Microbiol Brazil, 2002 Aug; 40(8): 2849-53.

- [12] De Korwin JD. *Eradication of helicobacter pylori, is it necessary to eradicate helicobacter pylori in gastric reflux?* Presse Med France , 2001 Sep 22; 30(26): 1313-20.
- [13] Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. *Meta-analysis: Eradication of helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol China , 2013 Oct; 25(10): 1195-205.
- [14] Wu CH, Wa MS, Husong SP, Lin JT. *Relationship between helicobacter pylori infection and erosive gastroesophageal reflux disease.* J Formos Med Assoc Taiwan , 2004 Mar; 103(3): 186-90.
- [15] Wu JC, Sung JJ, Ng EK, Go MY, Chan WB, Chan FK, et al . *Prevalence and distribution of helicobacter pylori in gastroesophageal reflux disease: a study from the east.* Am J Gastroenterol China , 1999 Jul; 94(7): 1790-4.
- [16] Goldblum JR, Richter JE, Vaezi M, Fallx GW, Rice TW, Peek RM. *Helicobacter pylori infection not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa.* Am J Gastroenterol USA 2002 Feb; 97(2): 302-11.
- [17] Chung SJ, Lim SH, Choi J, Kim YS, Park MJ, Yim TY, 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 checkup Koreans.* J Neurogastroenterol moti Korea : 2011 Jul; 17(3): 267-73.
- [18] Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuon Y, Hunt RH. *Is there an increased risk of GERD after helicobacter eradication?* Am J Gastroenterol Canda , 2010; 105(5): 1007-13.
- [19] Guliter S, Kandilci U. *The effect of helicobacter pylori eradication on gastro esophageal reflux disease.* J Clin Gastroentrol Turkey, 2004 Oct; 38(9)750-5.
- [20] Schwizer W, Thumshirm M, Dent J, Guldenschuh I, Menne O, Cathomas G, et al. *Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial.* Lancet Switzerland , 2001 Jun 2; 357: 1738-42.
- [21] Telera S, Hatlebakk JG, Berstad AE, Berstad A. *Eradication of helicobacter pylori: doses not increase acid reflux in patients with mild to moderate reflux oesophagitis.* Scand J Gastroentrol Norway , 2002 Aug; 37(8)877-83.
- [22] Angelo Z, Cesare H, Alessandro R and Vincenzo B. *Helicobacter pylori eradication and reflux disease onset: Did gastric acid get "crazy".* World J Gastroenterol Italy , Feb 14, 2013; 19(6): 786-789.
- [23] Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Mastukura N. *Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosin, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer.* World J Gastroenterol China , 2005 Feb 14; 11(6): 791-6.
- [24] Jaakki mainen RL, Boyle E, Tudiver F. *Is helicobacter pylori -associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis* BMJ Canda , 1999 Oct 16; 319(7216): 1040-4.
- [25] Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. *Curing helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis.* Gastroenterology Germany, 1997; 112: 1442-1447.
- [26] Polat FR, Polat S. *The effect of helicobacter pylori on gastroesophageal reflux disease.* JSLS Turkey , 2012 Apr-Jun; 16(2): 260-3.
- [27] Kenneth E L McColl. *helicobacter pylori and oesophageal cancer-not always protective.* Gut UK , 2007 April; 56(4): 457-459.

- [28] Ioannis X. Theophanis M, Antigoni M, Christos P, and Yvan V. *helicobacter pylori infection has no impact on manometric and PH-metric findings in adolescents and young adults with gastroesophageal reflux and antral gastritis: Eradication results to no significant clinical improvement.* *Pediatr. Rep Greece* 2013 Feb 5; 5(1): e3.
- [29] Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Suel P, Goldfain D, Kolkmau JJ, et al. *Cure of helicobacter infection in patients with reflux oesphagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial.* *Gut* 2004 Netherlands Jan; 53(1): 12-20.
- [30] Watari J, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Miwa H. *Relationship between helicobacter pylori status and the development of reflux esophagitis or Barrett's esophagus.* *Nihon Rinsho Japan* , 2013 Aug; 71(8): 1453-61.
- [31] Wu JC. *Does helicobacter pylori infection protect against esophageal diseases in Asia?* *Indian J Gastroentrol China* , 2011 Jul; 30(4): 149-53.
- [32] Grande M, Cadeddu F, Villa M, Attina GM, Muzi MG, Nigro C, et al . *Helicobacter pylori and gastro esophageal reflux disease.* *World J Surg Oncol Italy* , 2008; 6:74.
- [33] Ishiki K, Mizuno M, Take S, Nagahara Y, Yoshida T, Yamamoto K, et al . *Helicobacter pylori eradication improves pre-existing reflux esophagitis in patients with duodenal ulcer disease.* *Clin Gastroenterol Hepatol Japan* , 2004; 2: 474-479.
- [34] Smout AJPM. *Endoscopy-negative acid reflux disease.* *Aliment Pharmacol Ther* Netherland , 1997; 11: 81-85.