

## Opere midelerde sintigrafik yöntemle gösterilen duodenogastrik reflüde Helicobacter pylori prevalansı

Helicobacter pylori prevalence in duodenogastric reflux demonstrated by scintigraphic technique in patients with gastric operation

Dr. Mehmet CİNDORUK<sup>1</sup>, Dr. Tamer ATASEVER<sup>2</sup>, Dr. Şükrü DUMLU<sup>1</sup>, Dr. Ümit Bilge DOĞAN<sup>1</sup>, Dr. Berna OKUDAN<sup>2</sup>, Dr. Candan TUNÇER<sup>1</sup>, Dr. Mustafa ÜNLÜ<sup>2</sup>, Dr. Uğur KANDILCI<sup>1</sup>

Gazi Üniversitesi Tip Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup> ve Nükleer Tip Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara

**ÖZET:** Parsiyel gastrektomisi ve gastroenterostomisi olan hastalarda, safra reflusuna bağlı olarak spesifik bir gastrit gelişir. Peptik ülser nedeniyle böyle bir ameliyat geçiren hastalarda Helicobacter pylori (*H. pylori*) prevalansının da yüksek olması beklenir. Ancak postoperatif safra reflusu olan hastalarda *H. pylori* prevalansı %20-60 arasında tespit edilmiş ve duodenogastrik reflü (DGR)nun safra asitleri nedeniyle *H. pylori* infeksiyonunu azalttığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı DGR'nun *H. pylori* prevalansına etkisini araştırmaktır. Bu amaçla, peptik ülser nedeniyle parsiyel gastrektomi ve gastroenterostomi ameliyatı olmuş 22 hasta çalışmaya alındı. Semptomlar sorgulandıktan sonra endoskopı yapılıarak safra reflusu incelendi. Mide mukozasından çok sayıda alınan biyopsi spesmenleri, histopatolojik yöntemlerle gastrit ve *H. pylori* yönünden tetkik edildi. Daha sonra hastalara Tc 99m EHIDA hepatobilier sintigrafi uygulandı ve enterogastrik reflü indexi bulundu. Indexi %57'den büyük olan 9 hastaya DGR tanısı kondu. Sonuçlar korelasyon matrix yöntemiyle incelendi. DGR'lu olan ve olmayan (22 hasta) hastalarda yaş, cinsiyet, semptomlar, endoskopik tanı, gastrit oranı, operasyon nedeni, şekli ve zamanı benzerdi. DGR ve *H. pylori* ile semptom, endoskopik bulgu ve gastrit arasında ilişki saptanmadı. DGR'lu olanlarda *H. pylori* pozitifliği %46.15 iken, olmayanlarda %88.89 bulundu ( $p=0.021$ ). Reflü derecesi ile *H. pylori* pozitifliği arasında da negatif bir korelasyon vardı ( $r=-0.4628$ ,  $p<0.05$ ). Sonuç olarak DGR, opere midelerde *H. pylori* prevalansını belirgin olarak azaltır.

**Anahtar Kelimeler:** Duodenogastrik reflü, Helicobacter pylori, hepatobilier sintigrafi

**D**UODENAL ülser tedavisinde mide rezeksiyonu ve gastroenterostomi ameliyatları eski değerini kaybetmesine rağmen, gerek komplikasyonlara yönelik, gerekse tedavi amacı ile bazı ünitelerde yapılmaktadır. Bu tür operasyonların obstrüksiyon, sepsis, kanama, pankreatit, geç boşalma, afferent lup sendromu, dumping sendromu, diyare, reflü özofajit, fistül, malnürtrisyon, alkalen reflü,

**SUMMARY:** Patients who have partial gastrectomies and gastroenterostomies develop a specific histologic gastritis attributed to reflux of bile. Patients undergoing these operations for peptic ulcer disease would be expected to have a high prevalence of Helicobacter pylori (*H. pylori*). However, prevalence of *H. pylori* has been found between 20% and 60% in the patients with reflux of bile after gastroenterostomy and it has been suggested that reflux of duodenal contents, including bile acids, decreases *H. pylori* infection. The aim of this study was to investigate the effect of duodenogastric reflux (DGR) on *H. pylori* 22 patients who have partial gastrectomies and gastroenterostomies because of peptic ulcer were studied. Existence of bile reflux was observed with endoscope after a questionnaire was administered to the patients about their complaints. *H. pylori* and gastritis were identified by histological tests in biopsy specimens of gastric mucosa. Tc 99m EHIDA hepatobiliary scintigraphy was performed to the patients and enterogastric reflux index was determined. Nine patients whom indexes were higher than 57% diagnosed as DGR. Results were compared with matrix correlation. The age, sex, complaints, endoscopic diagnosis, rate of gastritis and characteristics of operation were comparable in patients with DGR or not (13 patients). DGR and *H. pylori* were not associated with complaints, endoscopic findings and gastritis. It was found as 46.15% in patients with DGR and 88.89% in others ( $p=0.021$ ). There was a negative correlation with degree of reflux and *H. pylori* ( $r=-0.4628$ ,  $p<0.05$ ). In conclusion, DGR reduces the prevalence of *H. pylori* in operated stomachs, significantly.

**Key Words:** Duodenogastric reflux, Helicobacter pylori, hepatobilary scintigraphy

gastrit ve kanser gelişmesi gibi komplikasyonları bulunmaktadır (1). Gastrik rezeksiyonu takiben geçen sürede barsak reflü içeriğinin irritan etkisi, pankreas enzimleri, lizolesitin (fundusun asit sekresyonunu inhibe eder, gastrik mukozal bariyeri bozar) (2), sigara içimi ve alkol gastrik mukozada kronik inflamatuar değişikliklere neden olur. Böyle bir hastada klinik olarak antiasitlerle azalmayan ve yiyecek alımı ile artan epigastrik ağrı ve yanma ile safralı kusma gözlenir. Irritan faktörler

**Tablo 1.** DGR'u olan ve olmayan hastalarımızdaki bulgular (%)

Bulgular (%)	DGR(-)	DGR(+)	p Değeri
Yaş (yıl)	48.76 ± 13.58	48.54±11.64	NS*
Erkek/Kadın oranı	7/2	11/2	NS
<i>Sıkayet</i>			NS
Dispepsi	55.56	69.23	
Dümping	11.11	15.38	
Operasyon zamanı	10.78± 6.51	11.69±8.26	NS
<i>Endoskopik bulgu</i>			
Normal	22.22	23.08	
Alkalen Reflux	44.44	46.15	
Peristomal hiperemi	44.44	76.92	
Gastrit	77.78	76.92	
<i>Histopatoloji</i>			
Gastrit	100	92.31	NS
H. pylori	88.89	46.15	p= 0.021

\*İstatistik olarak anlamlı değil.

îçerisinde en etkilisi safralı barsak içeriğinin reflüsudur (3).

Helicobacter pylori (H. pylori) 1984 yılında ilk defa izole edilmiştir. O tarihten bu zamana kadar gelişen sürede H. pylori'nin gastrointestinal sisteme non ülser dispepsiden, mide kanserine kadar uzanan hastalık grubunda ajan patojen olarak rol oynadığı tesbit edilmiştir. H. pylori'nin asıl etkisi gastrit ve peptik ülser üzerinedir (4). Mononükleer hücre ve nötrofilik infiltrasyon sonucu gelişen gastrik inflamasyonlu vakalarda H. pylori, %75-%100 oranlarında tesbit edilmiştir. Son yıllarda H. pylori'ye yönelik tedavi ile kronik aktif gastritis bulgularının gerilemesi H. pylori'nin gastrik inflamasyondaki önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada opere midede, safra reflüsünün objektif olarak tesbitini, duodenogastrik reflüsü olan ve olmayan vakalarda semptom, endoskopik görüntü, histopatolojik değişiklikler ve H. pylori'nin varlığını ve reflü ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Hasta seçimi:** Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalının ve Nük-

leer Tıp Anabilim Dalının katılımı ile gerçekleştirildi. Çalışma grubunu 1995-1996 yılları arasında gastroenteroloji polikliniğine başvuran, peptik ülser ve komplikasyonları nedeniyle operasyon geçirmiş 22 vaka oluşturdu. Hastaların bir kısmına Billroth I, bir kısmına ise Billroth II operasyonu yapılmıştı.

**Endoskopi:** Üst gastrointestinal sistem endoskopisi Olympus GIF XQ-10 endoskop ile yapıldı. Endoskop ve kanalları ile biyopsi forsepsleri her hastadan önce %2'lik gluteraldehit ile dezenfekte edilerek suyla yıkandı. Endoskopik muayenede mide sıvısının rengine (beyaz yada safra) ve mukozal lezyonun varlığına (eritem, ödem, erezyonlara) dikkat edildi. Bu bulgulara göre sonuçlar (normal, mide mukoza lezyonu var ama safra yok, mide mukoza lezyonu ile birlikte safra mevcut) toplandı.

**Histopatolojik inceleme:** Tüm olgulardan, stomaya yakın bölümden ve stomadan 5cm uzaklıktaki rezidü mideden biyopsiler alındı. Histopatolojik inceleme için mukoza örnekleri %10 formol içeren solüsyonlara konuldu. Präparatlar hemotoksilen-eosin (H-E) yöntemi ile boyandı (5). Histopatolojik olarak gastrik inflamasyonun varlığı ve H. pylori mevcudiyeti araştırıldı.

**Hepatobilier sintigrafî:** Tüm olgulara noninva-

ziv kısa süreli, popüler bir yöntem olan Tc-99m EHIDA hepatobilier sintigrafi uygulanarak, enteroagastrik reflünün olup olmadığı ve derecesi tesbit edildi. Tc-99m ile işaretlenmiş hepatositik ajan [Tc-99m HIDA (2,6-dimethylphenylcarbomyl-methyl-iminodiacetik asit)] 5 mCi (185 mBq) dozda intravenöz olarak injekte edildi. Görüntüleme, geniş görüş alanlı gamma kamerada 140 keV enerji piki ve %20 pencere aralığı kullanılarak düşük enerjili genel amaçlı kollimatör ile yapıldı. Enjeksiyonu takiben hasta cihaz altına yatırılarak abdominal bölgeden 5 dakika aralıklarla birer dakikalık görüntü kaydına başlandı. Enjeksiyon sonrası 20-30. dakikalarda (safra kesesi aktivitesi maksimal düzeye ulaşınca) hastanın pozisyonu değiştirilmeden 250 ml süt içirilerek 90. dakikaya kadar görüntülemeye devam edildi. Daha sonra yine pozisyon değiştirilmeden hastaya 50 ml su içinde 0.5 mCi (17.5 mBq) Tc-99m perteknetat içirilmesini takiben hemen alınan görüntüsünden mide bölgesi belirlendi. Cihazın bilgisayarı kullanılarak karaciğer ve mide bölgelerinden belirlenen ilgi alanlarının sayımları elde edildi, radyoaktif bozunma için gerekli düzeltmeler yapılarak Mackie'nin belirttiği metod ile enterogastrik reflü indeksi (EGRI<sub>t</sub>) aşağıdaki formüle göre hesaplandı (6).

$$\text{EGRI}_t = (M_t - M_0 / KC_0 - KC_t) \times 100$$

$M_t$ = t zamanında mide aktivitesi,

$M_0$ = Süt içirilmeden önce mide bölgesi aktivitesi,

$KC_0$ = Hepatobilier sistem aktivitesi (Süt içirilmeden hemen sonra karaciğer bölgesinde belirlenen aktivite),

$KC_t$ = t zamanında karaciğer aktivitesi.

Takip süresince maksimal EGRI<sub>t</sub> %57'den büyük olan hastalara sintigrafik olarak DGR tanısı kondu (6).

**İstatistik:** Sonuçlar korelasyon matriks yöntemiyle incelendi.

## SONUÇLAR

Olguların 5'i kadın, 17'si erkekti. Yaşları 25-70 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $48.59 \pm 12.16$  bulundu. Operasyondan sonraki süre 1-28 yıl (ortalama 11 yıl) olarak tesbit edildi. Hastaların büyük bir kısmının (%68) gastrointestinal sisteme ait yakınmaları mevcuttu. Hiçbir olgumuz alkol ve sigara kullanmıyordu.

Çalışmaya alınan mide rezeksiyonlu 22 olgunun incelenmelerinde sintigrafik olarak 13 vakada

reflü saptanırken, 9 vakada reflü tesbit edilmedi. reflüsü olan 13 vakanın endoskopik incelemesinde vakaların %77'sinde peristomal hiperemi ve gastrit, %46'sında alkalen reflü saptandı. %23 olgu ise normal olarak değerlendirildi. reflüsü olmayan 9 vakının %78'inde gastrit, %44'ünde peristomal hiperemi, %44'ünde safra reflüsü tesbit edilirken, %22 olgu da normal olarak değerlendirildi (Tablo 1).

DGR olan ve olmayan hastalarda yaşı, cinsiyet, semptomlar, endoskopik görünüm, gastrit oranı, operasyon nedeni, şekli ve zamanı benzerdi. DGR ve H. pylori ile semptom, endoskopik bulgu ve histolojik gastrit arasında ilişki saptanmadı. DGR'sü olan hastalarda H. pylori pozitifliği %46.15 iken, olmayanlarda %88.89 bulundu ( $p= 0.021$ ). reflü derecesi ile H. pylori pozitifliği arasında da negatif bir korelasyon vardı ( $r= -0.4628$ ,  $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

Klinik ve deneysel çalışmalar sonucu, alkalen reflü gastrit (ARG) te en önemli etyolojik faktörünün DGR olduğu tesbit edilmiştir (7,8). Birçok araştırmacı DGR ile ARG'in semptomları arasında reflünün derecesindeki artış paralel olarak, yakın bir ilişki tesbit etmişlerdir (9). Diğer bir araştırmacı grup ise endoskopik cihazının DGR'u tesbit etmede güvenilir bir metod olmadığını, endoskopun bulantı ve retroperistaltik kontraksiyonları uyararak reflüye yol açtığını ifade etmektedir (10). Biz çalışmamızda alkalen reflü gastrit ile reflü, semptom ve histopatolojik olarak gastrit arasında bir ilişki saptayamadık. Hastaların şikayetleri ile mukozadaki patolojik değişiklikler arasında ilişki kuramadık. Ayrıca endoskopik ve histopatolojik gastrit tanısı arasında da iyi bir korelasyon bulamadık. Bu durum, araştırmacıların da belirttiği gibi biyopsi yapılmaksızın endoskopik muayenenin gastritin varlığı konusunda yetersiz kaldığını göstermektedir (11). Bu sonuçlar literatür ile uyumludur (12).

Gerek safra reflüsü, gerekse barsak içeriğinin mideye reflüsü ile gastrik inflamasyon gözlenebilir. Özellikle safra asitleri gastrik mukozal bariyere zarar vererek inflamasyona neden olduğu gibi, dekonjuge safra asitleri de mukozaya toksik etki yapmaktadır. Barsakta aşırı bakteri üremesi, konjuge safra asitlerinin dekonjuge hale gelmesine neden olur. Post gastrektomilerde de proksimal ince barsakta bakterilerin aşırı üremesine bağlı olarak dekonjuge safra asit miktarı artar. Sekonder safra asitleri (deoksikolik asit, litokolik asit), pri-

mer safra asitlerinden (kolik asit, kenodeoksikolik asit) daha çok gastrik mukozaya zarar vermektedir (13). Mide rezeksyonlu hastalarda fazla miktarında safra asiti reflüsü olduğu zaman gastrik mukoza, mukozal kan akımını artırmak suretiyle defans mekanizmasını oluşturmaktadır. Bu durum endoskopik incelemede rezidü midede hiperemi diye yorumlanmaktadır (14).

1983 yılından beri yapılan çeşitli çalışmalarında, *H. pylori* ile akut gastritis arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Akut gastritis vakalarının %70'inden fazlasında *H. pylori* tesbit edilmiştir (15). Gönnülü olarak bu bakteriyi alan şahıslarda akut gastritis geliştiği rapor edilmiştir. Sağlıklı şahıslara nazaran hastalarda serum *H. pylori* antikor seviyesi yüksek bulunmuştur. Bakterinin eradikasyonu ile histolojik olarak mukozal lezyonda iyileşme gösterilmiştir. Birçok araştırmacı *H. pylori*'yi postoperatif safra reflü gastritisi olan hastalarda, diğer tip gastriti olanlara göre daha az olarak tesbit etmişlerdir. Bu olgularda *H. pylori* sıklığı %20-60 arasında bulunmuştur (16). Türkiye'de Tunçer ve ark., yapmış oldukları bir çalışmada postgastrektomili olgularda *H. pylori* sıklığını %88, alkaen reflüy %56 oranında bildirmiştir (17). Ancak bu çalışmada reflü sadece endoskopik olarak

tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise reflü sintigrafik olarak saptandıktan, reflüsü olanlarla olmayanların ayırımı daha iyi yapılmıştır. Biz tüm olgularımızın %63'ünde *H. pylori*'yi pozitif olarak saptadık. DGR'sü olan hastalarda *H. pylori* sıklığı %46 düzeyinde iken, DGR'sü olmayanlarda bu oranı %88 civarındaydı ( $p= 0.021$ ).

Postgastrektomili hastalarda *H. pylori* sıklığının azalması, gastrektomi nedeniyle gastrin salınımının ortadan kalkması ve DGR'ün bakteriyel flora ve pH'yi attırması ile açıklanmaktadır (16). Böyle bir ortam ise *H. pylori*'nın yaşaması için gerekli mikroçevreyi bozmaktadır. Dolayısıyla *H. pylori*'nın akut inflamasyon yapma şansı ortadan kalkmaktadır.

Sonuç olarak; endoskopik olarak safra reflüsünün tesbiti bizi yanıtltabilir. Bu nedenle reflünün doğru tesbiti için gastrik intübasyon ile safra miktarının tesbiti ya da noninvazif bir yöntem olan sintigrafı ile reflünün derecesinin ve miktarının saptanması gereklidir. reflüsü olan hastalarda tesbit edilen gastritten de tek başına *H. pylori* sorumlu tutulmamalıdır. reflü ile *H. pylori* arasında negatif bir korelasyon mevcut olup, bu sonucumuz literatürle de uyumludur.

## KAYNAKLAR

1. Stabile BE, Passaro E. Sequelae of surgery for peptic ulcer. Bockus Gastroenterology Fourth Edition. WB. Saunders Company 1985; 1225-54.
2. Kivilaakso A.B, Fromm D, Silen W. Effect of lysolecithin on isolated gastric mucosa. Surgery 1978; 84:616-621.
3. Fischer AB., Graem N, Chirstiansen LA. Causes and clinical significance of gastritis following billroth II resection for duodenal ulcer. Br J Surg 1983; 70:322-325.
4. Brian FM. Helicobacter pylori. Arch Intern Med 1994; 154:721-726.
5. Warren JR and Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1:1273-1275.
6. Mackie C, Hulks G, Cuschieri A. Enterogastric reflux and gastric clearance of refluxate in normal subjects and in patients with and without bile vomiting following peptic ulcer surgery. Ann Surg 1986; 537-542.
7. Van Heerden JA, Phillips SF, Adson MA, Mc Lirath DC. Postoperative reflux gastritis. Am J Surg 1975; 107: 82-88.
8. Ritchie WP: Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal. Gut, 1984; 25:975-987.
9. Keipley MRB, Asquith P, Williams JA. Duodenogastric reflux: a cause of gastric mucosal hyperaemia and symp-
10. Eyre-Broock IA, Holroyd AM, Johnson AG. Is bile reflux at endoscopy a significant finding? Scand. J Gastroenterol 1984; 19:203-205.
11. Taor RE, Fox B, Ware J, et al. Gastritis. Gastrosc Macrosc Endos 1975; 7:209-15.
12. Robles R-Campos JA, Lujan-Mompean, et al. Role of Helicobacter pylori infection and duodenogastric reflux in the pathogenesis of alkaline reflux gastritis after gastric operations. Surg Gynecol Obstet 1993; 176:594-593.
13. Ritchie WP Jr: Other causes of GI mucosal injury: Upper intestinal content. Clin Invest Med 1987; 10:262-269.
14. Ritchie WP. Alkaline reflux gastritis. Gastroenterol Clin N Am 1994; 23:281-294.
15. Kang JY, Wee A, Math MV, et al. Helicobacter pylori and gastritis in patients with peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia: ethnic differences in Singapore. Gut 1990; 31:850-853.
16. O'Connor HJ, Wyatt JI, Ward DC, et al. Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on Campylobacter pyloridis. Lancet 1986; 2:1178-1181.
17. Tunçer C, Memiş L, Yılmaz E ve ark. Mide rezeksyonlu olgularda endoskopik ve histopatolojik değişikliklerle Campylobacter pyloridis benzer organizmaların (CPBO) ilişkisi. Doğa TU Sağlık Bilimleri D 1989; 13:256-261.