



Alkalen Reflü Gastritin İntragastrik pH ve *Helicobacter Pylori* Kolonizasyonu Üzerine Etkisi

The Effect of Alkaline Reflux Gastritis on Intragastric pH and *Helicobacter Pylori* Colonization

Süleyman KARGIN¹ , Nisa ÇETİN KARGIN² 

¹ KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, Selçuklu, Konya, Türkiye

² Konya Numune Hastanesi, Aile Hekimliği, Konya, Türkiye

ORCID ID: Süleyman Kargin 0000-0003-4597-8654, Nisa Çetin Kargin 0000-0002-3819-2402

Bu makaleye yapılacak atıf: Kargin S ve Çetin Kargin N. Alkalen Reflü Gastritin İntragastrik pH ve *Helicobacter Pylori* Kolonizasyonu Üzerine Etkisi. Med J West Black Sea.2020;4(1):24-28.

Sorumlu Yazar

Süleyman Kargin

E-posta

drs.kargin@hotmail.com

Geliş Tarihi

20.01.2020

Revizyon Tarihi

21.04.2020

Kabul Tarihi

24.04.2020

ÖZ

Amaç: Alkalen reflü gastrit ile *Helicobacter pylori* ilişkisi hâlen belirsizdir. Duodenogastrik reflü sonucu mideye kaçan safra ve pankreas sıvılarının mide mukozasında kimyasal irritasyon ve pH değişikliklerine yol açtığı düşünülmektedir. Ancak intragastrik pH değişikliklerinin *Helicobacter pylori* üzerine etkisi ve duodenum içeriğinin intragastrik pH'ya etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada alkalen reflü gastrit hastalarında intragastrik pH ile *Helicobacter pylori* varlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya gastroskopide alkalen reflü gastrit tespit edilen (n=30) ve kontrol grubu için antral gastrit tanısı alan hastalar (n=35) dahil edildi. Tüm hastalardan gastroskopi esnasında mide içerisinden alınan sıvı örneğinden pH çalışıldı ve antrumdan alınan örnekten üreaz testi yapıldı.

Bulgular: Alkalen reflü gastrit olgularında ortalama intragastrik pH kontrol grubu ile benzerdi (Sırasıyla 3,43±1,94, 3,2±2,02, p=0,504). Hem Alkalen reflü gastrit grubunda hem de kontrol grubunda üreaz testi pozitifliği oranları benzerdi (p=0,461). Her iki grupta intragastrik pH'nın alkali veya asidik olması üreaz testi pozitifliği ile ilişkili değildi.

Sonuç: Alkalen reflü gastriti hastalarında da intragastrik pH'nın asidik olduğunu ve hem duodenogastrik safra reflüsünün hem de intragastrik pH değişikliklerinin *Helicobacter pylori* kolonizasyonu üzerine etkisi olmadığını düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Alkalen reflü, pH, *Helicobacter pylori*, Gastrit

ABSTRACT

Aim: The relationship between alkaline reflux gastritis and *Helicobacter pylori* remains unclear. It is thought that bile and pancreatic fluids escaping into the stomach as a result of duodenogastric reflux cause chemical irritation and pH changes in the gastric mucosa. However, the effect of intragastric pH changes on *Helicobacter pylori* and duodenal contents on intragastric pH are not known. The aim of this study was to investigate the relationship between intragastric pH and the presence of *Helicobacter pylori* in patients with alkaline reflux gastritis.

Material and Methods: The patients who detected alkaline reflux gastritis (n = 30) and antral gastritis for the control group (n=35) by gastroscopy were included in the study. During gastroscopy of all patients pH was measured from the liquid sample taken from the stomach and rapid urease test was performed from the sample taken from the antrum.

Results: The mean intragastric pH in cases with alkaline reflux gastritis was similar to the control group (3.43±1.94, 3.2±2.02, p=0.504, respectively). The rates of rapid urease test positivity were similar in both alkaline reflux gastritis and control groups (p=0.461). Intragastric pH was found to be alkaline or acidic was not associated with rapid urease test positivity in both groups.

Conclusion: We believe that intragastric pH is acidic in patients with alkaline reflux gastritis too and both duodenogastric bile reflux and intragastric pH changes have no effect on *Helicobacter pylori* colonization.

Key Words: Alkaline reflux, pH, *Helicobacter pylori*, gastritis

GİRİŞ

Alkalen reflü gastriti (ARG) pilorun sfinkterik fonksiyonlarının kaybına bağlı duodenum içeriğinin mideye geri kaçışı olarak tanımlanır (1). Duodenum içeriğinde safra ve pankreas salgıları bulunmaktadır. Safra güçlü bir alkali ajanıdır. Bu yüzden mideye kaçan duodeneal içerik mide pH'sında değişikliğe yol açarak mide mukozasında kimyasal irritasyon, paryetal hücrelerde azalma, inflamatuvar hücrelerde artış ve gladüler morfolojide değişikliklere yol açtığı iddia edilmektedir (2). Ayrıca safra asitlerinin *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonlarına karşı antibakteriyel aktivitesi olduğu gösterilmesine rağmen ARG'nin gastrik mukoza ve HP üzerine etkisi tartışmalıdır (3-6).

Mide mukozasındaki değişiklikler çeşitli etiyopatogenik ajanlar tarafından indüklenebilmektedir. *Helicobacter pylori* toplumda sık görülmesi nedeniyle özellikle ARG'li hastalardaki süperfisiyel gastritlerin oluşumunda safra asitleri veya HP nin etkileri süperpoze olmaktadır. Bu durum ARG hastalarında karsinojenik etkiyi oluşturan ajan hakkında çelişki yaratmaktadır. Eğer safra asitleri ile HP arasında ilişki ortaya konulursa mide mukozal değişikliklerinin nedenleri hakkında daha spesifik bakış açısı ortaya koymak mümkün olabilir.

Bu çalışmamızda ARG'li ve ARG'siz hastalarda intragastrik pH değişiklikleri ve intragastrik pH ilişkili HP varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma öncesi KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik kurulundan 2019/06 nolu etik kurul onayı alındı. Ocak 2019- Haziran 2019 tarihleri arasında KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi endoskopi ünitesinde gastrokopi işlemlerinde ARG tespit edilen (n=30) ve kontrol grubu için antral gastrit tanısı alan olgular (n=35) çalışmaya alındı. Daha önce üst gastrointestinal sistem cerrahisi veya safra yolu cerrahisi

geçirmiş olan, 4 haftadan daha kısa süre proton pompa inhibitörü veya antibiyotik kullanım öyküsü olan, daha önce HP eradikasyonu tedavisi alan ve gastrokopsisinde ülser veya malign hastalık tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara yapılacak işlem ayrıntılı olarak anlatılarak aydınlatılmış onam formu alındı. Hastaların demografik verileri kaydedildi.

Özofagogastroduodenoskopi işlemi Pentax EG 2940® (Pentax, Japonya) marka videoendoskoplar kullanılarak sedasyon altında iki deneyimli endoskopist tarafından yapıldı. Gastrokopi sırasında mide içerisinde sıvı veya presipite safra varlığı ile erozyonlu veya erozyonsuz mukozal hiperemi ve ödemin görülmesi ARG olarak kabul edildi. Mide içerisinde safra içeriği olmadan mukozada hiperemi ve ödem varlığında antral gastrit olarak kabul edildi. Rutin özofagogastroduodenoskopi incelemesinin ardından mide içerisinden alınan sıvı örneğinden pH indikatör strip (MColorpHast™, Merck KGaA, Darmstadt, Almanya) ile mide sıvısı pH belirlendi. pH değeri 4 ve üzeri olanlar alkali; 3 ve altı olanlar asidik kabul edildi. Ayrıca antrum mukozasından pilora 3-4 cm mesafeden standart biyopsi forcepsi ile 1 adet biyopsi örneği alınarak ultra rapid üreaz testi (Endosfer Ultra rapid Urease test®, Melekırmak Sağlık Ltd, Şti, İstanbul, Türkiye) yapıldı. Üreaz testi 1 saate kadar beklendi. Kit üzerinde sarıdan pembe renge dönüşüm olması HP açısından pozitif kabul edildi. Hasta grupları arasında HP sıklığı, pH değerleri ve pH ile HP sıklığı arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS for windows 21.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama± standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Bağımsız verilerden nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U testi ve nitel verilerin analizinde Ki-Kare Testi yapıldı. Yaş ortalamaları ve pH ortalamaları analizinde Man Whitney U testi kullanıldı. Öte yandan

cinsiyet, üreaz pozitifliği, pH asidite oranları Ki-Kare testi ile analiz edildi. Saptanan $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ortalama $39 \pm 15,35$ (15-87) yaşında toplam 65 olgu (46 kadın, 19 erkek) dahil edildi. Antral gastrit ve ARG olguları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,21$, $p=0,78$, Tablo 1).

Alkalen reflü gastritli olguların endoskopik incelemesinde 23 (%76,6) olguda sıvı safra, 7 (%23,4) olguda presipite safra tespit edildi. Tespit edilen safranın şeklinin intragastrik pH veya üreaz testi pozitifliğiyle ilişkisi yoktu (sırasıyla $p=0,397$, $p=0,818$).

Olguların intragastrik pH ve üreaz testi sonuçları Tablo 2 de verilmiştir. Her iki grupta da ortalama intragastrik pH asidik pH'da idi. Kontrol grubunda 28 (%80) olguda

intragastrik pH asidik olmasına karşın ARG grubunda 21 (%70) hastada asidik pH tespit edildi. Her iki grup arasında intragastrik pH açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,50$, Tablo 2).

Hem ARG grubunda hem de kontrol grubunda üreaz testi pozitifliği oranları benzerdi ($p=0,461$). İntragastrik pH subgrup analizinde de hem alkali pH da hem de asidik pH da her iki grup arasında üreaz testi pozitifliği açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$, Tablo 3)

TARTIŞMA

Duodenogastrik safra reflüsü ve HP arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Safra asitlerinin HP için antibakteriyel etkiye sahip olduğunu bildiren ve in vitro çalışmalarda HP üremesini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5-8). Farsakh ve ark. (9) kolesistektomi sonrası ARG gözlenen hastalarda operasyon öncesine göre HP kolonizasyonunda önemli

Tablo 1: Hastaların gruplara göre demografik verileri

	Alkalen Reflü Gastriti Ort±SS(min- maks) [n(%)]	Antral Gastrit Ort±SS(min- maks) [n(%)]	p
Hasta sayısı (n)	30 (%46,2)	35 (%53,8)	
Yaş (yıl ± SS)	41,14±12,75 (19-72)	38,43±18,03 (15-87)	0,213
Cinsiyet (erkek/kadın)	8/22	11/24	0,787

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, n: Sayı.

Tablo 2: Hastaların gruplar arasında pH ve üreaz testi verilerinin karşılaştırılması

	Alkalen Reflü Gastriti Ort±SS(min- maks) [n(%)]	Antral Gastrit Ort±SS(min- maks) [n(%)]	p
pH	3,43±1,94 (1-7)	3,2±2,02 (1- 8)	0,504
Üreaz	Pozitif	14 (%46,6)	13 (%37,2)
	Negatif	16 (%53,4)	22 (%62,8)
pH	Asidik	21 (%70)	28 (%80)
	Alkali	9 (%30)	7 (%20)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum.

Tablo 3: İntragastrik pH durumuna göre her iki grupta HP varlığının karşılaştırılması

İntragastrik pH	Alkalen Reflü Gastriti [n(%)]		Antral Gastrit [n(%)]		p
	Üreaz +	Üreaz -	Üreaz +	Üreaz -	
Alkali	3/ %33,3	6/ %66,7	2/ %28,5	5/ %71,5	0,838
Asidik	11/ %52,3	10/ %47,7	11/ %39,2	17/ %60,8	0,398
Toplam	14/ %46,6	16/ %53,4	13/ %37,1	22/ %62,9	0,461

oranda azalma olduğunu bildirmiştir. Klasik antral gastritli hastalar ile ARG hastalarının kıyaslandığı bir çalışmada da HP prevalansının ARG grubunda daha az olduğu gösterilmiştir (10,11). Ancak birçok çalışmada ise HP ile ARG arasında ilişki olmadığı rapor edildi (12-15). Hatta Caldwell ve ark.(16) ise kolesistektomi öncesi ve sonrası hastaların değerlendirildiği çalışmada ARG'nin HP kolonizasyonunu artırdığını göstermiştir. Benzer şekilde Ladas ve ark.da (17) ARG hastalarında daha fazla HP oranları olduğunu rapor etmişlerdir. Bu nedenle ARG ile HP arasındaki ilişki hâlâ çelişkilidir. Bizim çalışmamızda da ARG ile HP arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik (Tablo 2).

Mideye safra reflüsü nedeniyle safra asitleri ve pankreatik sıvılar intragastrik pH'yı artırarak antrum mukozasında kimyasal hasar ve inflamasyona yol açmaktadır (18). Taşkın ve ark.'nın (14) HP üzerine duodenogastrik reflünün etkisini araştırdıkları çalışmada HP ile ARG arasında ilişki olmamasına rağmen safranin konsantrasyonunun, safra içeriğinin ve intragastrik PH değişimlerinin HP oranlarını etkilediği bildirilmiştir. Biz bazı teknik sebepler nedeniyle intragastrik safra miktarını ölçemedik. Ancak Taşkın ve ark.'nın çalışmasının aksine HP oranlarının midede tespit edilen safranin sıvı veya presipite olmasıyla ilişkili olmadığını gördük. Ayrıca intragastrik pH'nın asidik veya alkali olmasının da HP kolonizasyonunda belirleyici olmadığını tespit ettik (Tablo 3).

Literatürde ARG hastalarında intragastrik pH ile HP arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Bazı yazarlar ARG'nin hem safra hem de pankreas sıvıları nedeniyle intragastrik pH'yı alkali hâle getirdiğini düşünmektedir (19). *Helicobacter pylori* ise üreaz enzimi sayesinde düşük pH'larda kolonize olma özelliğine sahiptir. Çalışma öncesi, ARG'de duodenal içeriğin intragastrik pH'yı alkali hâle getirerek HP kolonizasyonuna etki edebileceğini düşünüyorduk. Ancak çalışmamızda ARG hastalarında ortalama intragastrik pH asidik (3,43±1,94) olarak bulundu. Alkalen reflü gastrit hastalarında intragastrik pH'yı alkali ve asidik olarak gruplandırdığımızda da HP oranlarının her iki grupta da benzer olduğunu gördük ($p>0,05$). Muhtemelen duodenogastrik reflü oluşması ile intragastrik pH alkali olsa da daha sonra kompensatuar mekanizmalar pH'yı tekrar asidik hâle getirmekte ve HP kolonizasyonu ciddi oranda etkilenmemektedir. Bu durumda belki de HP'nin intragastrik alkali ortam veya safra asitlerine maruziyet süresi de HP büyümesini inhibe etmede önemli olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı intragastrik safra miktarını ve safraya maruziyet süresini belirlemediğimiz için HP kolonizasyonu ve intragastrik pH değişimleri üzerinde safra miktarı ve maruziyet süresinin etkisini değerlendirememizdir.

Sonuç olarak ARG'nin HP kolonizasyonu üzerine etkisine rastlamadık. Alkalen reflü gastriti hastalarında da intragastrik pH'nın düşük olduğunu ve ARG hastalarında pH değişikliklerinin HP kolonizasyonu üzerine etkisi olmadığını düşünüyoruz.

Teşekkür

Çalışma fikrinin verilmesi ve çalışma dizaynı hakkındaki görüşleri için Uz. Dr Akif Altınbaş'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur

Finansal Destek

Hiçbir kurum veya firmadan finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkısı

Makalenin planlanması, verilerin elde edilmesi, analizi, yorumlanması, makalenin yazılması, son gözden geçirme: **Süleyman Kargın**, Makalenin dizaynı, verilerin elde edilmesi, istatistiksel analizlerin yapılması, eleştirel gözden geçirme, son değerlendirme: **Nisa Çetin Kargın**

KAYNAKLAR

1. Fein M, Fuchs KH, Bohrer T, Freys SM, Thiede A. Fiberoptic technique for 24-hour bile reflux monitoring. Standards and normal values for gastric monitoring. Dig Dis Sci 1996; 41(1): 216–225.
2. Hyun JJ, Yeom SK, Shim E, Cha J, Choi I, Lee SH, et al. Correlation Between Bile Reflux Gastritis and Biliary Excreted Contrast Media in the Stomach. J Comput Assist Tomogr 2017; 41(5): 696–701.
3. O'Connor HJ, Wyatt JI, Dixon MF, Axon AT. Campylobacter like organisms and reflux gastritis. J Clin Pathol 1986; 39(5): 531–534.
4. Gad Elhak N, Abd Elwahab M, Nasif WA, Abo-Elenein A, Abdalla T, el-Shobary M, et al. Prevalence of Helicobacter pylori, gastric myoelectrical activity, gastric mucosal changes and dyspeptic symptoms before and after laparoscopic cholecystectomy. Hepatogastroenterology 2004; 51(56): 485–490.
5. Itoh M, Wada K, Tan S, Kitano Y, Kai J, Makino I. Antibacterial action of bile acids against Helicobacter pylori and changes in its ultrastructural morphology: effect of unconjugated dihydroxy bile acid. J Gastroenterol 1999; 34(5): 571–576.

6. Bode G, Malfertheiner P, Ströhle A, Mauch F, Nilius M, Ditschuneit H. Polymorphism in *Helicobacter pylori*--a key function in recurrence of infection? *Med Klin (Munich)* 1992; 87(4): 179–184.
7. Graham DY. Bile acid therapy for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6(5): 653.
8. Hänninen ML. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10(6): 515–518.
9. Farsakh NA, Roweily E, Steitieh M, Butchoun R, Khalil B. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gall stones before and after cholecystectomy: a longitudinal study. *Gut* 1995; 36(5): 675–678.
10. Gunn A, Keddie N. Some clinical observations on patients with gallstones. *Lancet* 1972; 2(7771): 239–241.
11. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46(3): 235–240.
12. Kelloso J, Alavaikko M, Laitinen S. Effect of biliary tract procedures on duodenogastric reflux and the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(12): 1272–1278.
13. Tewari SN, Cerezo L, Price G. The prevalence of *Campylobacter pylori* gastritis: a study of symptomatic nonulcer dyspepsia and bile gastritis. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11(3): 271–277.
14. Taşkin V, Sedele M, Saka O, Kantarçeken B. The effect of duodenogastric reflux on *Helicobacter pylori* presence and gastric histopathologic changes. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14(4): 239–242.
15. Karttunen T, Niemelä S. *Campylobacter pylori* and duodenogastric reflux in peptic ulcer disease and gastritis. *Lancet* 1988; 1(8577): 118.
16. Caldwell MT, McDermott M, Jazrawi S, O'Dowd G, Byrne PJ, Walsh TN, et al. *Helicobacter pylori* infection increases following cholecystectomy. *Ir J Med Sci* 1995; 164(1): 52–55.
17. Ladas SD, Katsogridakis J, Malamou H, Giannopoulou H, Kesse-Elia M, Raptis SA. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between H pylori and bile induced injury to gastric epithelium. *Gut* 1996; 38(1): 15–18.
18. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150(1): 64–78.
19. Fuchs KH, Maroske J, Fein M, Tigges H, Ritter MP, Heimbucher J, et al. Variability in the composition of physiologic duodenogastric reflux. *J Gastrointest Surg* 1999; 3(4): 389–396.