

## مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ششم، شماره سوم، پاییز ۱۳۸۶، ۱۹۲-۱۸۷

# بروز ریفلاکس معده به مری بعد از ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری

دکتر سید مهدی سید میرزایی<sup>۱</sup>، دکتر جواد میکائیلی<sup>۲</sup>، دکتر سید علیرضا سجادی<sup>۳</sup>

دریافت مقاله: ۸۵/۷/۱۹ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۱۲/۲۲ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۶/۵/۲۱ پذیرش مقاله: ۸۶/۷/۱۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** بررسی‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که با کاهش شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری، میزان ریفلاکس معده به مری افزایش می‌یابد. هم‌چنین نشان داده است که افراد مبتلا به ریفلاکس معده به مری، دارای شیوع کمتری از عفونت هلیکوباکترپیلوری هستند. هدف از این مطالعه بررسی بروز ریفلاکس معده به مری پس از ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کوهرت تاریخی با بررسی پرونده ۹۵۰۰ بیمار انجام گرفته است. بیمارانی که پس از آندوسکوپی اول، با تشخیص ضایعات پیتیک در زمینه هلیکوباکترپیلوری مثبت و عدم وجود ریفلاکس معده به مری، تحت درمان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری قرار گرفته و ریشه کنی با تست تنفسی اوره تأیید شده و پس از مدتی به دلیل علایم گوارشی فوقانی، تحت آندوسکوپی مجدد قرار گرفته‌اند، وارد مطالعه شده‌اند. در آندوسکوپی دوم، علاوه بر وضعیت هلیکوباکترپیلوری، ریفلاکس معده به مری نیز مورد توجه قرار گرفته است.

**یافته‌ها:** تعداد صد بیمار وارد مطالعه شدند که ۸۱ نفر آن‌ها در گروه مورد (هلیکوباکترپیلوری منفی) و ۱۹ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران در گروه مورد  $۳۷/۶ \pm ۱۲/۶$  سال و در گروه کنترل  $۳۷/۴ \pm ۱۲/۲$  سال بود. متوسط مدت زمان بین دو مراجعه در گروه مورد  $۲۹/۴ \pm ۷/۹$  ماه و در گروه کنترل  $۳۲/۱ \pm ۱۰/۱$  ماه بود. از نظر سنی، جنسی و مدت زمان بین دو مراجعه، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه مورد و گروه کنترل مشاهده نشد. از نظر ایجاد ریفلاکس معده به مری  $۳۸/۳$ ٪ بیماران در گروه مورد و  $۱۵/۸$ ٪ بیماران در گروه کنترل دچار ریفلاکس معده به مری شده بودند که این میزان در گروه تفاوت آماری معنی‌داری با گروه کنترل داشت ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند منجر به بروز ریفلاکس معده به مری شود. بنابراین در صورت تصمیم به درمان بیماران هلیکوباکترپیلوری مثبت، بایستی منتظر ایجاد ریفلاکس معده به مری در تعداد قابل توجهی در آن‌ها بود.

**واژه‌های کلیدی:** ریفلاکس معده به مری، هلیکوباکتر پیلوری، تست اوره آز سریع، تست تنفسی اوره

۱- (نویسنده مسؤول) استادیار گروه آموزشی داخلی، فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

تلفن: ۰۳۹۱-۸۲۲۰۰۰۱، فاکس: ۰۳۹۱-۸۲۲۰۰۲۲، پست الکترونیکی: mehdi5533@yahoo.com

۲- دانشیار گروه آموزشی داخلی، فوق تخصص گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۹۵٪ سطح اطمینان ۱/۹۲ تا ۳/۳۷). هدف این مطالعه

نشان دادن این موضوع است که آیا ریشه کنی هلیکوباتریلوری منجر به ایجاد ریفلакс اسید از معده به مری می شود یا خیر.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کوهورت تاریخی (Historical cohort) بر روی بیمارانی که با عالیم گوارشی فوقانی مراجعه نموده و تحت آندوسکوپی قرار گرفته و هلیکوباتریلوری آن‌ها با استفاده از آزمون اورهاز سریع Rapid Urease Test (RUT) مثبت شده بود انجام شد. بیمارانی که در اولین آندوسکوپی ریفلакс معده به مری داشتند و یا برای پیگیری مراجعه نموده بودند از مطالعه خارج شدند. در مرحله اولیه ۹۵۰۰ پرونده که با عالیم گوارشی فوقانی مراجعه نمودند بررسی شد. از این تعداد با روش نمونه گیری متوالی، ۸۱ نفر که ریشه کنی هلیکوباتر پیلوری آن‌ها با تست تنفسی اوره تأیید شده بود و ۱۹ نفر که هلیکوباتر پیلوری آن‌ها در پیگیری مثبت شده بود وارد مطالعه شدند. این بیماران تحت آندوسکوپی مجدد از نظر ریفلакс معده به مری قرار گرفتند. علاوه بر آن اطلاعات در مورد سن، جنس، ضایعه آندوسکوپیک اولیه، مدت زمان بین دو مراجعه و ضایعه آندوسکوپیک دوم از طریق پرسش از بیمار و یا بررسی پرونده و همچنان انجام آندوسکوپی اخذ و ثبت شد.

اطلاعات وارد کامپیوتر شده و با استفاده از نرم‌افزار SPSS میزان بروز ریفلакс معده به مری در دو گروه و خطر نسبی با حدود اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد. جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون‌های مجذور کای و T مستقل استفاده شد.  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

## نتایج

میانگین و انحراف معیار سنی در افرادی که هلیکوباتریلوری همچنان منفی مانده بودند  $37/6 \pm 12/6$

## مقدمه

ارگانیسم‌های معده‌ای برای اولین بار، تقریباً در حدود ۱۰۰ سال پیش مشاهده شدند و ارتباط آن‌ها با گاستریت در دهه ۱۹۷۰ مشخص شد [۱]. اگرچه در سال ۱۹۸۲ هنگامی که Warren و Marshall این باکتری‌های معده‌ای را کشت داده و شناسایی نمودند نحوه دخالت این باکتری‌ها در ایجاد گاستریت به خوبی شناخته نشده بود. پس از آن کامپیلوباتر پیلوریدیس مجددأ تحت عنوان هلیکوباتر پیلوری طبقه‌بندی شد [۲].

امروزه می‌دانیم که این باکتری منجر به گاستریت مزمن، بسیاری از موارد زخم‌های پیتیک، آدنوکارسینوم و لنفوم معده می‌گردد. هلیکوباتر پیلوری یک عامل خطر مهم برای ابتلا به بیماری زخم پیتیک، آدنوکارسینوم معده و لنفوم اولیه سلول B معده می‌باشد. یک نقش احتمالی برای هلیکوباتر پیلوری (GERD) در پاتوژن بیماری ریفلакс معده به مری (Gastro Esophageal Reflux Disease) نیز در برخی مطالعات مطرح شده است. اگرچه ارتباط بین بیماری ریفلакс معده به مری و هلیکوباتر پیلوری پیچیده بوده و همچنان مبهم مانده است. شک به تعامل بین هلیکوباتر پیلوری و بیماری ریفلакс معده به مری ریشه در آمارهای اپیدمیولوژیک دارد که نشان می‌دهد با کاهش شیوع هلیکوباتر پیلوری در جوامع غربی، شیوع GERD و آدنوکارسینوم مری افزایش می‌یابد [۳].

این موضوع باعث شد که محققین بسیاری به سنجش شیوع هلیکوباتر پیلوری در بیماران مبتلا به GERD بپردازند. یک مطالعه از نوع متا‌آنالیز که به بررسی ۱۴ مطالعه مورد-شاهدی و ۱۰ کارآزمایی بالینی پرداخته بود، نشان داده است که وضعیت منفی از نظر ابتلا به هلیکوباتر پیلوری به طور معنی‌داری با افزایش خطر ابتلا به GERD همراه می‌باشد (نسبت شانس ۱/۳۴، ۹۵٪ سطح اطمینان ۱/۱۵ تا ۱/۵۵) [۴]. همراهی بین GERD و ریشه کنی هلیکوباتر پیلوری در کارآزمایی‌های درمانی نیز مشاهده شده است (نسبت شانس

اقتصادی آن قابل توجه می باشد. شک به تعامل بین هلیکوباتر پیلوری و بیماری ریفلاکس معده به مری ریشه در آمارهای اپیدمیولوژیک دارد که نشان می دهد با کاهش شیوع هلیکوباتر پیلوری در جوامع غربی، شیوع ریفلاکس معده به مری و آدنوکارسینوم مری افزایش می یابد [۳]. گزارش هایی مبنی بر ابتلا کمتر بیماران آلوه به هلیکوباتر پیلوری به بیماری ریفلاکس معده به مری وجود دارد [۴-۶]. شیوع کمتر بارت و آدنوکارسینومی مری در بیماران هلیکوباتر پیلوری مثبت، گزارش شده است [۷-۵]. در اولین مطالعه ای که در این ارتباط انجام شد [۸] در سال ۱۹۹۷ Labenz در طی پیگیری ۴۵ مورد از بیماران مبتلا به زخمهای دوازدهه که تا سه سال بعد از ریشه کنی هلیکوباتر پیلوری در این مطالعه شرکت داشتند، میزان بروز ازوفاژیت در آن دسته از بیمارانی که هلیکوباتر پیلوری در آن ها ریشه کن شده بود را به طور معنی داری بالاتر اعلام کرد (۰.۲۸٪/در مقابل ۰.۱۳٪) که این میزان با میزان به دست آمده در این مطالعه (۰.۳۸٪/در مقابل ۰.۱۵٪) بسیار نزدیکی دارد. اما اخیراً مطالعه ای که به تجزیه و تحلیل ۸ مطالعه آینده نگر دوسوکور درباره درمان هلیکوباتر پیلوری پرداخته (در مجموع ۱۱۶۵ بیمار مبتلا به بیماری زخم دوازدهه) - ۴۰ نفر با بیماری فعال و ۲۲۵ نفر با سابقه بیماری- از این تئوری حمایت می کند که ریشه کنی هلیکوباتر پیلوری در بیماران مبتلا به زخمهای دوازدهه، بیماری ریفلاکس معده به مری را بدتر نمی کند و می تواند علایم را بهبود بخشد [۹].

تناقضات و کشمکش ها در این مورد ادامه دارد اما مهم ترین مکانیسمی که برای ایجاد ریفلاکس معده به مری پس از ریشه کنی هلیکوباتر پیلوری ذکر شده این است که هلیکوباتر پیلوری گرچه در مراحل اولیه سبب افزایش ترشح اسید می شود ولی در مراحل مزمن، سبب کاهش ترشح اسید می گردد و ریشه کنی هلیکوباتر پیلوری، وضعیت ترشحی اسید را افزایش می دهد که می تواند سبب ریفلاکس اسید از معده به مری شود [۱۱-۱۰].

سال و در گروهی که هلیکوباتر پیلوری مجدداً مثبت شده بود  $12/2 \pm 37/4$  سال بود که با استفاده از آزمون T مستقل این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. از نظر جنس نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

از نظر فراوانی ضایعات مخاطی در اندوسکوپی اول، بیشترین یافته در دو گروه، گاستریت ناحیه آنتر معده بود. به طوری که در گروه هلیکوباتر منفی ۳۷ نفر (۷۴٪) و در گروه هلیکوباتر مثبت ۱۰ نفر (۶۵٪) گاستریت آنتر داشتند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. مدت زمان بین دو مراجعه نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشت (جدول ۱).

میزان بروز ریفلاکس معده به مری در گروه هلیکوباتر منفی ۳/۳۸٪ (با حدود اطمینان ۹۵٪ برابر ۷۴-۴۹٪) و در گروه هلیکوباتر مثبت ۸/۱۵٪ (با حدود اطمینان ۹۵٪ برابر ۳-۲۷٪) بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار است (p < ۰.۰۵). خطر نسی بروز ریفلاکس ۰/۲۷ بود و حدود اطمینان ۸/۹۵٪ این شاخص ۰/۸-۱/۰ بود.

جدول ۱- مقایسه مشخصات دموگرافیک و متغیرهای مورد بررسی بین دو گروه

| متغیر                            | گروه هلیکوباتر  | گروه هلیکوباتر  |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| منفی                             | مثبت            | منفی            |
| تعداد                            | تعداد = ۱۹      | تعداد = ۱۹      |
| میانگین سنی (سال)                | $37/6 \pm 12/6$ | $37/4 \pm 12/2$ |
| نسبت جنسی (زن به مرد)            | ۴۱/۴۰           | ۱۴/۱۵           |
| میانگین مدت زمان بین (ماه)       | $29/4 \pm 7/9$  | $32/1 \pm 10/1$ |
| دو مراجعه (ماه)                  |                 |                 |
| بروز ریفلاکس معده به مری (تعداد) | ۳               | ۳۱              |
|                                  | (۸/۳٪)          | (۱۵٪/۸)         |

## بحث

بیماری ریفلاکس معده به مری به علت شیوع، تنوع در تظاهرات بالینی، موربیدیتی تشخیص داده نشده و تبعات

مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۵ انجام شده است به نتیجه متناقضی دست یافته و نشان داده است که ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری در بیماران دچار سوء هاضمه، سبب افزایش ریفلکس اسید از معده به مری نگردیده است [۱۳].

مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۶ در زمینه ارتباط هلیکوباکتر پیلوری و ریفلکس اسید از معده به مری انجام شده به این نتیجه رسیده است که در مواردی که هلیکوباکترپیلوری در زمینه گاستریت ناحیه آنتر معده مطرح است میزان بروز ریفلکس اسید از معده به مری نه تنها افزایش نیافته بلکه علایمی همچون سوزش سردل و رگوژیتاسیون (اگر وجود داشته باشند) حتی کاهش نیز می‌یابند [۱۴].

از نظر مطالعات انجام شده در ایران تنها یک تحقیق چاپ شده در این مورد وجود دارد که در سال‌های ۱۳۸۱ و ۱۳۸۲ در بیمارستان فیروزگر تهران انجام شده است. گرچه در این مطالعه، فراوانی ازوفاژیت در افراد غیر مبتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری بیشتر از افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری بوده است ولی در نهایت اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه هلیکوباکترپیلوری مثبت و منفی از نظر ابلاط به ازوفاژیت دیده نشده است [۱۵].

#### نتیجه‌گیری

با توجه به گوناگونی و تناقض در نتایج به دست آمده از مطالعات مختلف درباره ارتباط بین هلیکوباکتر پیلوری و ریفلکس اسید از معده به مری و با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، پیشنهاد می‌شود در صورت تصمیم به ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری، بیمار از نظر ایجاد ریفلکس اسید از معده به مری تحت پیگیری قرار گیرد.

یک مطالعه متاتالیز انجام شده در سال ۲۰۰۳ که به بررسی ارتباط بین وجود هلیکوباکترپیلوری در معده و ریفلکس اسید از معده به مری پرداخته است، ارتباط معنی‌داری بین فقدان هلیکوباکتر پیلوری و وجود علایم ریفلکس معده به مری را نشان داده است. همچنین این مطالعه، یک رابطه مثبت بین درمان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری و ایجاد و یا تشدید ریفلکس معده به مری را به اثبات رسانده است. از نظر مکانیسم ایجاد ریفلکس اسید از معده به مری بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری، یافته‌ها دال بر این است که هلیکوباکترپیلوری سبب کاهش ترشح اسید معده می‌شود.

همچنین برخی یافته‌ها نشان داده است که هلیکوباکترپیلوری سبب اختلال حرکات معده می‌گردد. علاوه بر این دیده شده است درمان طولانی مدت با مهار کننده اسید در افراد هلیکوباکترپیلوری مثبت، سبب ایجاد گاستریت آتروفیک می‌گردد که این میزان در مقایسه با افراد هلیکوباکترپیلوری منفی که مهار کننده اسید دریافت می‌کنند بیشتر است.

دو تئوری در ایجاد ریفلکس معده به مری در افراد هلیکوباکترپیلوری منفی مطرح است: تئوری اول این که گاستریت کورپوس معده یا گاستریت آتروفیک سبب هیپوکلریدی می‌شود و به همین علت سبب کاهش ریفلکس اسید از معده به مری می‌گردد. تئوری دوم این موضوع را مطرح می‌کند که هنگامی که هلیکوباکترپیلوری ریشه کن می‌شود ترشح اسید معده افزایش یافته و همچنین، آمونیوم (یا سایر خنثی کننده‌های اسید) کاهش می‌یابند و در نتیجه ریفلکس اسید از معده به مری افزایش می‌یابد [۱۶].

## References

- [1] Marshall BJ. History of the discovery of *C. pylori* : campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease, Blaser, MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York. 1989; p:7.
- [2] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1 (8390):1311-5.
- [3] el-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut*. 1998; 43(3): 327-33.
- [4] Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005; 54(5): 710-7.
- [5] Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T. Helicobacter pylori prevalence in reflux esophagitis: A case control study. *Gastroenterology*. 1997; 112:A137
- [6] Hirota T, Kusano M, Kawamura O. Helicobacter pylori infection correlates with severity of reflux esophagitis: With manometry findings. *J Gastroenterol*, 1999; 34: 553.
- [7] Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloemenda EC, Sandell M, Nelis GF, et al. Helicobacter pylori and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94(4): 884-7.
- [8] 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*. 1997; 112(5):1442-7.
- [9] Laine L, Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97(12): 2992-7.
- [10] Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepulveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A, et al. Meta-analysis: the relationship between Helicobacter pylori infection and gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 19(1): 145.
- [11] Osawa Kita H, Ohnishi H. Helicobacter pylori eradication induces marked increase in H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenosine triphosphatase expression without altering parietal cell number in human gastric mucosa. *Gut*. 2006; 55: 152.
- [12] Cremonini F, Di Caro, S. Delgado-Aros S, Sepulveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A, Camilleri M. Meta-analysis: the relationship between helicobacter pylori infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 18(3): 279-89.
- [13] Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, Sander GB, Wortmann AC, Theil AL, et al. Helicobacter eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a Randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21(10): 1231-9.
- [14] Vakil N, Talley NJ, Stolte M, Sundin M, Junghard O, Bolling-Sternevald E. Patterns of gastritis and the effect of eradicating helicobacter pylori on gastro-oesophageal reflux disease in western patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24(1): 55-63.
- [۱۵] طالبی ا، ظاهری د، دقاقزاده ح. غفونت هلیکوباتریپلیوری در معده بیماران دارای ازوفاژیت ریفلاکسی و مقایسه آن با بیماران فاقد ازوفاژیت ریفلاکسی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان، ۱۳۷۹، دوره ۱۸، پاییز، شماره ۵۹، صفحات: ۴۵-۴۹.

