

## 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 شده است که افراد مبتلا به ریفلاکس معده به مری، دارای شیوع کمتری از عفونت هلیکوباکتر پیلوری هستند. هدف از این مطالعه بررسی بروز ریفلاکس معده به مری پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری است. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه کوهورت تاریخی با بررسی پرونده ۹۵۰۰ بیمار انجام گرفته است. بیمارانی که پس از آندوسکوپی اول، با تشخیص ضایعات پپتیک در زمینه هلیکوباکتر پیلوری مثبت و عدم وجود ریفلاکس معده به مری، تحت درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری قرار گرفته و ریشه‌کنی 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 هلیکوباکتر پیلوری، ریفلاکس معده به مری نیز مورد توجه قرار گرفته است.

**یافته‌ها:** تعداد صد بیمار وارد مطالعه شدند که ۸۱ نفر آن‌ها در گروه مورد (هلیکوباکتر پیلوری 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 ( $p < ۰/۰۵$ ).

**نتیجه‌گیری:** درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند منجر به بروز ریفلاکس معده به مری شود. بنابراین در صورت تصمیم به درمان بیماران هلیکوباکتر پیلوری 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 از سریع، تست تنفسی اوره

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

تلفن: ۰۳۹۱-۸۲۲۰۰۱، 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

## مقدمه

ارگاناسم‌های معده‌ای برای اولین بار، تقریباً در حدود ۱۰۰ سال پیش مشاهده شدند و ارتباط آن‌ها با گاستریت در دهه ۱۹۷۰ مشخص شد [۱]. اگر چه 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 کامپیلوباکتر پیلوری‌دیس مجدداً تحت عنوان هلیکوباکتر پیلوری طبقه‌بندی شد [۲].

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

این موضوع باعث شد که محققین بسیاری به سنجش شیوع هلیکوباکتر 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 هلیکوباکتر 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 هلیکوباکتر پیلوری در کارآزمایی‌های درمانی نیز مشاهده شده است (نسبت شانس

۲/۵۴، ۹۵٪ سطح اطمینان ۱/۹۲ تا ۳/۳۷). هدف این مطالعه نشان دادن این موضوع است که آیا ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری منجر به ایجاد ریفلاکس اسید از معده به مری می‌شود یا خیر.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کوهورت تاریخی (Historical cohort) بر روی بیمارانی که با علائم گوارشی فوقانی مراجعه نموده و تحت آندوسکوپی قرار گرفته و هلیکوباکتر پیلوری آن‌ها با استفاده از آزمون اوره‌از سریع (RUT) مثبت شده بود انجام شد. بیمارانی که در اولین آندوسکوپی ریفلاکس معده به مری داشتند و یا برای پیگیری مراجعه ننموده بودند از مطالعه خارج شدند. در مرحله اولیه ۹۵۰۰ پرونده که با علائم گوارشی فوقانی مراجعه نمودند بررسی شد. از این تعداد با روش نمونه‌گیری متوالی، ۸۱ نفر که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری آن‌ها با تست تنفسی اوره تأیید شده بود و ۱۹ نفر که هلیکوباکتر پیلوری آن‌ها در پیگیری مثبت شده بود وارد مطالعه شدند. این بیماران تحت آندوسکوپی مجدد از نظر ریفلاکس 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 هم‌چنین انجام آندوسکوپی اخذ و ثبت شد.

اطلاعات وارد کامپیوتر شده و با استفاده از نرم‌افزار SPSS میزان بروز ریفلاکس 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 هلیکوباکتر پیلوری هم‌چنان منفی مانده بودند  $37/6 \pm 12/6$

اقتصادی آن قابل توجه می‌باشد. شک به تعامل بین هلیکوباکتر پیلوری و بیماری ریفلاکس معده به مری ریشه در آمارهای اپیدمیولوژیک دارد که نشان می‌دهد با کاهش شیوع هلیکوباکتر پیلوری در جوامع غربی، شیوع ریفلاکس معده به مری و آدنوکارسینوم مری افزایش می‌یابد [۳]. گزارش‌هایی مبنی بر ابتلا کمتر بیماران آلوده به هلیکوباکتر پیلوری به بیماری ریفلاکس معده به مری وجود دارد [۵-۶]. شیوع کمتر بارت و آدنوکارسینومای مری در بیماران هلیکوباکتر پیلوری مثبت، گزارش شده است [۵،۷]. در اولین مطالعه‌ای که در این ارتباط انجام شد [۸] در سال ۱۹۹۷ Labenz در طی پیگیری ۴۵۰ مورد از بیماران مبتلا به زخم‌های دوازدهه که تا سه سال بعد از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در این مطالعه شرکت داشتند، میزان بروز ازوفایت در آن دسته از بیمارانی که هلیکوباکتر پیلوری در آن‌ها ریشه کن شده بود را به طور معنی‌داری بالاتر اعلام کرد (۲۸٪ در مقابل ۱۳٪) که این میزان با میزان به دست آمده در این مطالعه (۳۸٪ در مقابل ۱۵٪) بسیار نزدیکی دارد. اما اخیراً مطالعه‌ای که به تجزیه و تحلیل ۸ مطالعه آینده نگر دوسوکور درباره درمان هلیکوباکتر پیلوری پرداخته (در مجموع ۱۱۶۵ بیمار مبتلا به بیماری زخم دوازدهه) - ۹۴۰ نفر با بیماری فعال و ۲۲۵ نفر با سابقه بیماری - از این تئوری حمایت می‌کند که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به زخم‌های دوازدهه، بیماری ریفلاکس معده به مری را بدتر نمی‌کند و می‌تواند علایم را بهبود بخشد [۹].

تناقضات و کشمکش‌ها در این مورد ادامه دارد اما مهم‌ترین مکانیسمی که برای ایجاد ریفلاکس معده به مری پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری ذکر شده این است که هلیکوباکتر پیلوری گرچه در مراحل اولیه سبب افزایش ترشح اسید می‌شود ولی در مراحل مزمن، سبب کاهش ترشح اسید می‌گردد و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری، وضعیت ترشحاتی اسید را افزایش می‌دهد که می‌تواند سبب ریفلاکس اسید از معده به مری شود [۱۰-۱۱].

سال و در گروهی که هلیکوباکتر پیلوری مجدداً مثبت شده بود  $12/2 \pm 37/4$  سال بود که با استفاده از آزمون T مستقل این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. از نظر جنس نیز تفاوت معنی‌داری 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 هلیکوباکتر منفی ۳۷ نفر (۴۵٪) و در گروه هلیکوباکتر مثبت ۱۰ نفر (۵۲٪) گاستریت آنتر داشتند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. مدت زمان بین دو مراجعه نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشت (جدول ۱).

میزان بروز ریفلاکس معده به مری در گروه هلیکوباکتر منفی ۳۸٪ (با حدود اطمینان ۹۵٪ برابر ۲۷٪-۴۹٪) و در گروه هلیکوباکتر مثبت ۱۵٪ (با حدود اطمینان ۹۵٪ برابر ۲۷٪-۲۱٪) بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است ( $p < 0.05$ ). خطر نسبی بروز ریفلاکس ۰/۲۷ بود و حدود اطمینان ۹۵٪ این شاخص ۰/۱-۰/۸ بود.

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

متغیر	گروه هلیکوباکتر مثبت	گروه هلیکوباکتر منفی
تعداد =	۱۹	۸۱
میانگین سنی (سال)	$12/2 \pm 37/4$	$12/6 \pm 37/6$
نسبت جنسی (زن به مرد)	۱۴/۱۵	۴۱/۴۰
میانگین مدت زمان بین دو مراجعه (ماه)	$10/1 \pm 32/1$	$7/9 \pm 29/4$
بروز ریفلاکس معده به مری (تعداد)	۳	۳۱
	(/۱۵/۸)	(/۳۸/۳)

## بحث

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

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

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

دو تئوری در ایجاد ریفلاکس معده به مری در افراد هلیکوباکتر پیلوری منفی مطرح است: تئوری اول این که گاستریت کورپوس معده یا گاستریت آتروفیک سبب هیپوکلریدی می‌شود و به همین علت سبب کاهش ریفلاکس اسید از معده به مری می‌گردد. تئوری دوم این موضوع را مطرح می‌کند که هنگامی که هلیکوباکتر پیلوری ریشه‌کن می‌شود ترشح اسید معده افزایش یافته و هم‌چنین، آمونیم (یا سایر خنثی کننده‌های اسید) کاهش می‌یابند و در نتیجه ریفلاکس اسید از معده به مری افزایش می‌یابد [۱۲].

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

مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۶ در زمینه ارتباط هلیکوباکتر پیلوری و ریفلاکس اسید از معده به مری انجام شده به این نتیجه رسیده است که در مواردی که هلیکوباکتر پیلوری در زمینه گاستریت ناحیه آنتر معده مطرح است میزان بروز ریفلاکس اسید از معده به مری نه تنها افزایش نیافته بلکه علایمی هم‌چون سوزش سردل و رگورژیتاسیون (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 از وفاژیت در افراد غیر مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بیشتر از افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بوده است ولی در نهایت اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه هلیکوباکتر پیلوری مثبت و منفی از نظر ابتلا به از وفاژیت 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 ریفلاکس اسید از معده به مری و با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، پیشنهاد می‌شود در صورت تصمیم به ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری، بیمار از نظر ایجاد ریفلاکس اسید از معده به مری تحت پیگیری قرار گیرد.

## 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, Bloemena 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] Creomnini 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+/K+ 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.
- [15]. طالبی ا، طاهری د، دقاق زاده ح. عفونت هلیکوباکتر پیلوری در معده بیماران دارای ازوفازیت ریفلاکسی و مقایسه آن با بیماران فاقد ازوفازیت ریفلاکسی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان، ۱۳۷۹، دوره ۱۸، پاییز، شماره ۵۹، صفحات: ۴۵-۴۹.

