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

د کتر سید مهدی سید میرزایی ۱، د کتر جواد میکائیلی ۲، د کتر سید علیرضا سجادی ۳

دریافت مقاله: ۸٥/٧/۱۹ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸٥/١٢/٢٢ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸٦/٥/٢١ پذیرش مقاله: ۸٦/٧/١٧

چکیده

زمینه و هدف: بررسیهای اپیدمیولوژیک نشان میدهند که با کاهش شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری، میزان ریفلاکس معده به مری افزایش می یابد. همچنین نشان داده شده 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 کوهورت 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 گرفته اور مطالعه شدهاند. در آندوسکوپی دوم، علاوه بر وضعیت هلیکوباکترپیلوری، ریفلاکس معده

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 $77/\pm17/\pm17/$ سال و در گروه کنترل $77/\pm17/\pm17/$ سال بود. متوسط مدت زمان بین دو مراجعه در گروه مورد $79/\pm19/$ ماه و در گروه کنترل $79/\pm10/$ 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 شده بودند که این میزان در گروه تفاوت آماری معنیداری با گروه کنترل داشت (p<0/0).

نتیجه گیری: درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری می تواند 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 اَز سریع، تست تنفسی اوره

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

تلفن: ۳۹۱-۸۲۲۰۰۱، فاكس: ۳۳۹۱-۸۲۲۰۰۲۱، پست الكترونيكي: 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

ارگانیسمهای معدهای برای اولین بار، تقریباً در حدود ارگانیسمهای معدهای برای اولین بار، تقریباً در حدود ۱۹۰۰ سال پیش مشاهده شدند و ارتباط آنها با گاستریت در دهه ۱۹۷۰ مشخص شد [۱]. اگر چه در سال ۱۹۸۲ هنگامی که Marshall و Warren 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 میزمن، بسیاری از موارد زخمهای پپتیک، آدنوکارسینوم و لنفوم معده می گردد. هلیکوباکتر پیلوری یک عامل خطر مهم برای ابتلا به بیماری زخم پپتیک، آدنوکارسینوم معده و لنفوم اولیه سلول 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) نیز در برخی مطالعات مطرح شده است. اگر چه ارتباط بین بیماری ریفلاکس معده مطرح شده است. اگر چه ارتباط بین بیماری ریفلاکس معده به مری و هلیکوباکتر پیلوری و بیماری میداری میداری در 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 غربی، شیوع GERD و آدنوکارسینوم مری افزایش مییابد

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 نـــی نــشان دادن ایــن موضــوع اســت کــه آیــا ریــشه کنــی هلیکوباکترپیلوری منجر به ایجاد ریفلاکس اسـید از معـده بـه مری می شود یا خیر.

مواد و روشها

ایـن مطالعـه بـه صـورت کوهـورت تـاریخی (Historical cohort) بر روی بیمارانی که با علایم گوارشی فوقانی مراجعه نموده و تحت آندوسکویی قرار گرفته و هلیکوباکترپیلوری آنها با استفاده از آزمون اورهاز سریع Rapid Urease Test (RUT) مثبت شده بود انجام شد. بیمارانی که در اولین اندوسکویی ریفلاکس معده به مری داشتند و یا برای پیگیری مراجعه ننموده بودند از مطالعه خارج شدند. در مرحله اولیه ۹۵۰۰ پرونده که با علایم گوارشی فوقانی مراجعه نمودند بررسی شد. از این تعداد با روش نمونه گیری متوالی، ۸۱ نفر که ریـشهکنـی هلیکوبـاکتر 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 اندوسکوپی مجدد از نظر ریفلاکس معده به مری قرار گرفتند. علاوه بـر آن اطلاعـات در مورد سن، جنس، ضایعه اندوسکوپیک اولیه، مدت زمان بین دو مراجعه و ضایعه اندوسکوپیک دوم از طریق پرسش از بیمار و یا بررسی پرونده و همچنین انجام اندوسکوپی اخذ و ثبت شد.

SPSS اطلاعات وارد کامپیوتر شده و با استفاده از نرمافزار 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. $p<\cdot/\cdot$ 0 به عنوان سطح معنی دار آماری در نظر گرفته شد.

نتايج

میانگین و انحراف معیار سنی در افرادی که هلیکوباکترپیلوری هم چنان منفی مانده بودند ۲۲/۶±۳۷/۳

سال و در گروهی که هلیکوباکتر پیلوری مجدداً مثبت شده بود $T/T \pm 17/7$ 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 هلیکوباکتر منفی ۳۷ نفر (۴۵/۷٪) و در گروه هلیکوباکتر مثبت ۱۰ نفر (۵۲/۶٪) 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 مـری در گـروه هلیکوبـاکتر منفی 70 /۲۷/۳ (با حدود اطمینان ۹۵٪ برابـر 90 /۴۹/۷) و در گروه هلیکوباکتر مثبت 10 /۸۱٪ (با حدود اطمینـان ۹۵٪ برابـر 70 /۲/۲ - 70) بود که این تفاوت از نظر آمـاری معنـیدار اسـت 90 /۰ بود و حـدود اطمینان ۹۵٪ این شاخص 10 /۰ بود.

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

گروه هلیکوباکتر	گروه هلیکوباکتر	متغير
منفى	مثبت	
تعداد = ۱۸	تعداد = ۱۹	
٣٧/۶± 17/۶	٣٧/ ۴ ± ١٢/٢	میانگین سنی (سال)
41/4.	14/10	نسبت جنسی (زن به مرد)
79/F ± V/9	۳۲/۱ ± ۱۰/۱	میانگین مدت زمــان بــین دو مراجعه (ماه)
٣١	٣	بروز ریفلاکس معــده بــه مری (تعداد)
(٣٨/٣٪.)	(/. \ Δ/λ)	

بحث

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

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 مییابید [۳]. گـزارشهـایی مبنی بر ابتلا کمتر بیماران آلوده به هلیکوباکتر پیلوری به بیماری ریفلاکس معده به مری وجود دارد [۶–۵]. شیوع کمتر بارت و آدنوکارسینومای مری در بیماران هلیکوباکترپیلوری مثبت، گزارش شده است [۵،۷]. در اولین مطالعهای که در این ارتباط انجام شد [۸] در سال۱۹۹۷ Labenz در طی پیگیری ۴۵۰ مورد از بیماران مبتلا به زخمهای دوازدهه که تا سه سال بعد از ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در این مطالعه شرکت داشتند، میزان بروز ازوفاژیت در آن دسته از بیمارانی که هلیکوباکتر پیلوری در آنها ریشه کن شده بود را به طور معنی داری بالاتر اعلام کرد (۲۸/در مقابل ۱۳//) که این میزان با میزان به دست آمده در این مطالعه (۳۸/۳٪ درمقابل ۸/۵۸٪) 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 ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به زخمهای دوازدهه، بیماری ریفلاکس معده به مری را بدتر نمی کند و می تواند علايم را بهبود بخشد [۹].

تناقضات و کشمکشها در ایس مورد ادامه دارد اما مهم ترین مکانیسمی که برای ایجاد ریفلاکس معده به مری پس از ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری ذکر شده ایس است که هلیکوباکتر پیلوری گرچه در مراحل اولیه سبب افزایش ترشح اسید میشود ولی در مراحل مزمن، سبب کاهش ترشح اسید میگردد و ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری، وضعیت ترشحی اسید را افزایش میدهد که می تواند سبب ریفلاکس اسید از معده به مری شود [۱۱-۱۱].

یک مطالعه متاآنالیز انجام شده در سال ۲۰۰۳ که به بررسی ارتباط بین وجود هلیکوباکترپیلوری در معده و ریفلاکس اسید از معده به مری پرداخته است، ارتباط معنی داری بین فقدان هلیکوباکتر پیلوری و وجود علایم ریفلاکس معده به مری را نشان داده است. همچنین این مطالعه، یک رابطه مثبت بین درمان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری و ایجاد و یا تشدید ریفلاکس معده به مری را به اثبات رسانده است. از نظر مكانيسم ايجاد ريفلاكس اسيد از معده به مری بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری، یافتهها دال بر این است که هلیکوبـاکترپیلوری سـبب کـاهش ترشح اسید معده می شود.

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

دو تئوری در ایجاد ریفلاکس معده به مری در افراد هلیکوباکترپیلوری منفی مطرح است: تئوری اول این که گاسـتریت کورپـوس معـده یـا گاسـتریت آتروفیـک سـبب هیپوکلریدی می شود و به همین علت سبب کاهش ریفلاکس اسید از معده به مری می گردد. تئوری دوم این موضوع را مطرح می کند که هنگامی که هلیکوباکترپیلوری ریشه کن می شود ترشح اسید معده افزایش یافته و هـمچنـین، آمونیـوم (یا سایر خنثی کنندههای اسید) کاهش مییابند و در نتیجه ریفلاکس اسید از معده به مری افزایش می یابد [۱۲].

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 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 هلیکوباکترپیلوری 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 مي يابند [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 بیستر از افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری بوده است ولی در نهایت اختلاف معنیدار آماری بین دو گروه هلیکوباکترپیلوری مثبت و منفی از نظر ابتلا به ازوفاژیت دیده نشده است [۱۵].

نتيجهگيري

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 ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری، 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-esophagal 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, placebocontrolled 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 ۱، طاهری د، دقاقزاده ح. عفونت هلیکوباکترپیلوری در معده بیماران داری ازوفاژیت ریفلاکسی. دارای ازوفاژیت ریفلاکسی و مقایسه آن با بیماران فاقد ازوفاژیت ریفلاکسی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان، ۱۳۷۹، دوره ۱۸، پاییز، شاماره ۵۹، صفحات: