

## بررسی اثر ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری بر روی رفلکس معده به مری دکتر همایون واحدی<sup>۱</sup>، دکتر قدرت‌اله منتظری<sup>۲</sup>، دکتر نگین نوری<sup>۳</sup>، دکتر گلرخ الفتی<sup>۴</sup>، دکتر شب‌نم گلستان<sup>۴</sup>، دکتر آرزو استخری<sup>۳</sup>، دکتر شیفته عابدیان<sup>۳</sup>، دکتر رضا ملک‌زاده

<sup>۱</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۳</sup> پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۴</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** اثر هلیکوباکتر پیلوری در پیشرفت و یا محافظت از رفلکس معده به مری (Gastroesophageal Reflux Disease: GERD) هنوز نامشخص است و نتایج مطالعات در این زمینه متناقض هستند. در این مطالعه، اثر ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری را بر روی GERD با استفاده از ثبت ۲۴ ساعته PH مری ارزیابی کردیم.

**روش بررسی:** ۱۴ بیمار با زخم دئودنوم یا دئودنیت آروزیو بدون هیچگونه شواهد بالینی و آندوسکوپیکی از GERD وارد مطالعه شدند. ثبت ۲۴ ساعته PH مری یکبار قبل از ریشه‌کنی هلیکوباکتر و بار دیگر ۱۲ ماه بعد از ریشه‌کنی این باکتری انجام گرفت. سپس رتبه‌ای براساس سیستم رتبه‌بندی DeMeester داده شد. تشخیص هلیکوباکتر پیلوری قبل از ریشه‌کنی با استفاده از آزمون اوره‌آز سریع (Rapid Urease Test: RUT) و بعد از ریشه‌کنی به وسیله آزمون تنفسی اوره (Urea Breath Test: UBT) صورت گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران  $41/6 \pm 10/2$  سال بود. میانگین رتبه‌های مربوط به ثبت PH ۲۴ ساعته مری قبل از ریشه‌کنی  $6/8 \pm 4/3$  و بعد از ریشه‌کنی  $5/4 \pm 3/9$  بود (NS). تنها علامتی که در بیماران قبل و بعد از درمان تغییر واضحی داشت درد اپیگاستر بود ( $p < 0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری هیچ تأثیری بر روی رتبه‌های ثبت ۲۴ ساعته PH مری نداشت. تنها درد اپی‌گاستر بعد از ریشه‌کنی به طور واضحی کاهش یافت.

**واژگان کلیدی:** رفلکس معده به مری، ریشه‌کنی هلیکوباکتر.

### مقدمه

علایم تیپیک تشخیص داده می‌شود (۱). اگر یافته‌های آندوسکوپیکی نیز در تشخیص GERD در نظر گرفته شوند، شیوع این بیماری به ۲٪ می‌رسد (۲). مکانیسم‌هایی که در بیماری‌زایی GERD مؤثر هستند عبارتند از افزایش دفعات شل شدگی اسفنکتر تحتانی مری، کاهش فشار در حال استراحت اسفنکتر تحتانی مری، کلیرانس مختل شده اسید مری، وجود فتق هیاتال، کندی تخلیه معده و افزایش ترشح اسید (۳).

عفونت با هلیکوباکتر پیلوری (HP) قویاً با گاستریت، بیماری زخم پپتیک، آدنوکارسینوم و لنفوم MALT

بیماری رفلکس معده به مری (GERD) یکی از شایعترین اختلالات مجرای معده‌ای - روده‌ای است. نشانه‌ها به واسطه جریان رو به عقب اسید و سایر محتویات معده ایجاد می‌شوند که خود ناشی از ناکارایی پیوسته معده - مری می‌باشد. در کشورهای غربی، شیوع GERD ۷٪ است که عمدتاً براساس

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، بیمارستان شریعی، دکتر همایون واحدی، (email: vahedi@ams.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۱۰/۲۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۱۲/۱۰

بودند، بنابراین شاید بسیاری از بیمارانی که در مطالعات فوق بعد از ریشه‌کنی دچار گسترش GERD شده‌اند، از ابتدا با وجود آندوسکوپی طبیعی به این بیماری مبتلا بوده‌اند. ثبت ۲۴ ساعته PH مری روش استاندارد تشخیص GERD و شدت آن می‌باشد (۲۰). در حالی که، مطالعاتی با استفاده از ثبت ۲۴ ساعته PH مری قبل و بعد از ریشه‌کنی هلیکوباکتر انجام شده است، بیشتر این مطالعات در بیمارانی که شواهدی از زوفازیت زخمی در آندوسکوپی داشته‌اند، صورت گرفته است (۲۱، ۲۲). به هر حال، اگر ریشه‌کنی هلیکوباکتر اثر منفی بر روی GERD داشته باشد، این مسأله، هم باعث بدتر شدن علائم در تعدادی از بیماران و هم افزایش هزینه‌های درمانی می‌گردد. تا حدی که ما اطلاع داریم، تنها یک مطالعه شیوع GERD را قبل و بعد از ریشه‌کنی هلیکوباکتر در بیماران با زخم دئودنوم با استفاده از ثبت ۲۴ ساعته PH مری بررسی کرده است (۲۳). در این مطالعه، ما بر آن هستیم که اثر ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری را بر روی GERD در بیماران با زخم دئودنوم با استفاده از ثبت ۲۴ ساعته PH مری بررسی کنیم.

### مواد و روشها

۱۴ بیمار درمان نشده (۱۳ مرد و یک زن) مبتلا به زخم اثنی‌عشر یا دئودنیت زخمی بدون هرگونه شواهد بالینی و آندوسکوپی وارد مطالعه شدند. بیماران خارج شده از مطالعه عبارت بودند از: مبتلایان ازوفازیت اوروزیو، مری بارت، بیماری‌های پپتیک همراه با زخم، سابقه قبلی جراحی‌های دستگاه گوارش فوقانی، انسداد خروجی معده، اختلالات حرکتی مری، اسکلرودرمی، دیابت شیرین، حاملگی و بیماران با درمان قبلی علیه هلیکوباکتر. از تمام بیماران با استفاده ویدئو گستروسکوپ اولیمپوس (GIF-Q240) ساخت ژاپن توسط محقق ارشد، آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی به عمل آمد. بیحسی موضعی توسط لیدوکائین در اوروفارنکس اعمال شد و هیچ مسکنی داده نشد. قبل از درمان، حضور عفونت هلیکوباکتر پیلوری با استفاده از تست اوره‌آز سریع (RUT) در تمام بیماران مورد بررسی قرار گرفت. یک نمونه بیوپسی از آنتروم در محلول تست CLO گذاشته شد. تست در صورتی که رنگ آن پس از نیم ساعت مشاهده از زرد به صورتی تغییر می‌کرد، مثبت گزارش می‌شد.

لبه بالایی اسفنکتر تحتانی مری (LES) با استفاده از مانومتری علامت‌گذاری شد. مانومتری با استفاده از کاتتر استاندارد ۸ کاناله، مشتمل بر پمپ پنومویدرولیک انجام گرفت. کاتتر PH متری و Digitrapper MKII با استفاده از محلول

(mucosa-associated lymphoid tissue) ارتباط دارد (۴-۶). ارتباط این باکتری با GERD هنوز نامشخص است. با این وجود، مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داده‌اند که بروز GERD و عوارض آن (آدنوکارسینوم مری و کاردیا) در حال افزایش است، در حالی که شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری و بیماری‌های همراهش (بیماری زخم پپتیک و سرطان تحتانی معده) در کشورهای غربی رو به کاهش است. این که آیا ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری منجر به بدتر شدن علائم رفلاکس یا ازوفازیت می‌شود، هنوز مشخص نیست و در این زمینه تناقض وجود دارد. مطالعاتی که بروز ازوفازیت رفلاکسی یا سوزش سردل را به دنبال ریشه‌کنی هلیکوباکتر در بیماری زخم دئودنوم ارزیابی کرده‌اند، نتایج متناقضی را ارائه داده‌اند (۱۱-۷).

گزارشاتی وجود دارند که نشان می‌دهند ریشه‌کنی موفقیت‌آمیز هلیکوباکتر، به خصوص در بیماران با زخم دئودنوم، موجب ایجاد GERD می‌شوند (بعد از یکسال با میزان بروز ۱۲٪ و پس از ۳ سال با میزان بروز ۲۵٪) (۷).

با این وجود، مطالعات دیگر، که مطالعه ما را هم در برمی‌گیرد، نشان داده‌اند که ریشه‌کنی هلیکوباکتر هیچ تأثیری بر گسترش GERD ندارد (۱۲، ۱۳).

افزایش وزن ایجاد شده به دنبال ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک فاکتور خطر ساز برای بروز ازوفازیت رفلاکس نشان داده شده است (۱۴، ۱۵). بروز افزایش یافته‌ای از ازوفازیت رفلاکسی بعد از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با گاستریت (۱۶) یا بیماری زخم پپتیک گزارش شده است (۷، ۱۷).

Labenz و همکاران (۷)، مطالعه خود را بر روی ۲۴۴ بیمار با زخم دئودنوم انجام دادند و افزایش شیوع ازوفازیت رفلاکسی را به دنبال ریشه‌کنی موفقیت‌آمیز هلیکوباکتر پیلوری گزارش کردند در حالیکه McColl و همکاران (۸) بر روی ۸۳ بیمار، بهبود علائم رفلاکس را به دنبال ریشه‌کنی موفقیت‌آمیز گزارش کردند. کلیه مطالعات مبنی بر گسترش GERD به دنبال ریشه‌کنی HP، بیماران GERD را از روی علائم (با استفاده از پرسشنامه‌های مختلف دیس‌پپسی) یا آندوسکوپی ارزیابی کرده بودند. اگرچه سوزش سردل شایعترین شکایت این بیماران است اما تنها این بیماران در ۲٪ موارد شواهدی از ازوفازیت رفلاکسی در آندوسکوپی دارند (۱۸، ۱۹). بنابراین، نه علائم و نه آندوسکوپی به طور مناسبی نمی‌تواند بروز واقعی GERD را نشان دهند. همچنین هیچیک از مطالعات فوق، شیوع GERD را قبل از ریشه‌کنی هلیکوباکتر، بررسی نکرده

جدول ۱- مقایسه نتایج پایش PH ۲۴ ساعته در بیماران قبل و بعد از ریشه کنی هلیکوباکتر\*

شماره بیماران	رتبه PH قبل از درمان	رتبه PH پس از درمان
۱	۱/۸	۱۳/۸
۲	۸/۸	۲
۳	۹	۷/۴
۴	۶/۲	۱۱/۸
۵	۸/۷	۸/۲
۶	۱۳/۵	۴/۹
۷	۱۱/۵	۲/۶
۸	۳/۳	۰/۸
۹	۴/۳	۴/۴
۱۰	۳/۳	۹
۱۱	۲/۴	۲/۷
۱۲	۷/۳	۲/۵
۱۳	۱۴/۵	۲/۸
۱۴	۰/۸	۳/۸
میانگین رتبه PH	۶/۸±۴/۳	۵/۴±۳/۹
± انحراف معیار		

\* بین گروهها تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت (NS)

جدول ۲- مقایسه علائم ثبت شده بیماران قبل و بعد از ریشه کنی هلیکوباکتر

شکایات بیماران	قبل از درمان (n=۱۴)	پس از درمان (n=۱۴)
ترش کردن	۵ (۳۵/۷)*	۱ (۷/۱)
درد اپی گاستر <sup>†</sup>	۱۳ (۹۲/۸)	۱ (۷/۱)
درد قفسه سینه	۳ (۲۱/۴)	۱ (۷/۱)
دیسفاژی	۰ (۰)	۰ (۰)
علائم تنفسی	۱ (۷/۱)	۱ (۷/۱)
تهوع	۰ (۰)	۳ (۲۱/۴)
استفراغ	۰ (۰)	۰ (۰)

\* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

<sup>†</sup> بین دو گروهها تفاوت آماری معنی داری وجود داشت (p<۰/۰۱)

## بحث

در این مطالعه، نشان داده شد که ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر هیچ اثری بر روی تکامل موارد جدید GERD نداشته است. بیماران ما پیش از وارد شدن به مطالعه براساس ارزیابی PH ۲۴ ساعته، GERD نداشته‌اند. این تکنیک ویژگی و حساسیت بیشتری در مقایسه با رتبه‌بندی علائم بالینی و آندوسکوپی داشته است (۱۱-۱۳). داده‌های دردسترس بیشتر بدلیل ارزیابی بیماران قبل و بعد از

استاندارد با PH=7 که توسط سازندگان در دسترس قرار گرفته بود، کالیبره شد و نوک کاتتر (گیرنده PH)، ۵ سانتی‌متر بالای لبه LES قرار گرفت و بوسیله کامپیوتر مورد آنالیز قرار گرفت. رتبه‌بندی دمیستر (Demeester value score) به عنوان یک مرجع مورد استفاده قرار گرفت و مقدار کمتر از ۱۴۰۷۲ نرمال گزارش شد.

به منظور ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری، تمام بیماران روزانه ۲۰ میلی‌گرم امپرازول، دو قرص بیسموت ۴ بار در روز، ۵۰۰ میلی‌گرم مترونیدازول ۲ بار در روز و ۵۰۰ میلی‌گرم آموکسی‌سیلین ۲ بار در روز به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری با استفاده از آزمون تنفسی اوره (UBT) ۴ و ۸ هفته بعد از درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. بیمارانی که در هر دو قسمت نتایج منفی داشته‌اند، از نظر ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری موفقیت‌آمیز گزارش شده‌اند. بیماران با گسترش شدید علائم پیش از اتمام ۲ ماه از درمان و با ریشه‌کنی ناموفق هلیکوباکترپیلوری از مطالعه خارج شدند. مقایسه مقادیر قبل و بعد از درمان با استفاده از آزمون t زوجی مورد بررسی قرار گرفت. آزمون غیر پارامتریک one-sample Kolmogorov-Smirnov test نیز انجام شد.

نتایج این آزمون بیانگر توزیع نرمال داده‌ها در بین بیماران بود. مقایسه علائم بیماران، قبل و بعد از درمان با استفاده از آزمون دقیق فیشر انجام شد.

## یافته‌ها

۱۴ بیمار وارد مطالعه شدند. کلیه بیماران زخم دئودنوم داشتند و از نظر هلیکوباکترپیلوری مثبت بودند. هیچ‌یک از آنها از فواید زخمی نداشت. نسبت مرد به زن ۱۳ به ۱ بود. میانگین سنی بیماران ۴۱/۶±۱۰/۲ سال بود. میانگین رتبه‌ای که در ابتدا (قبل از شروع درمان) با استفاده از ثبت ۲۴ ساعته PH مشخص شد ۶/۸±۴/۳ بود. یک سال بعد از درمان، بیماران دوباره ارزیابی شدند. میزان ریشه‌کنی ۸۶٪ بود. میانگین رتبه‌ای که پس از درمان با استفاده از ثبت ۲۴ ساعته PH مری مشخص گردید، ۵/۴±۳/۹ بود. تفاوت بین میانگین این رتبه‌ها قبل و بعد از درمان، از نظر آماری معنی‌دار نبود (NS) (جدول ۱). بنابراین، ریشه‌کنی هلیکوباکتر با گسترش GERD ارتباطی ندارد.

بعضی از شکایات بیماران مثل درد قفسه سینه، ترش کردن، دیسفاژی، تهوع، استفراغ و علائم تنفسی قبل و بعد از درمان مقایسه گردید. تنها علامتی که قبل و بعد از درمان تغییر واضحی داشت، درد اپیگاستر بود (p<۰/۰۱) (جدول ۲).

در آن مطالعه تنها ۲۰ بیمار وارد شدند. ۱۰ بیمار تحت پیگیری قرار نگرفتند و ۱۰ بیمار باقی ماندند و به دو گروه زخم اثنی عشر و دیس پپسی غیرزخمی تقسیم شدند. در مطالعه حاضر، از پایش ۲۴ ساعته PH استفاده شد. نظیر مطالعه Verma در این مطالعه تنها ۱۴ مورد به عنوان یک گروه واحد مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌های در دسترس قابل نتیجه‌گیری نبودند چرا که بیماران با استفاده از علائم بالینی و آندوسکوپی انتخاب شدند. به دلیل حساسیت و ویژگی پایین انتخاب بیمار براساس آندوسکوپی و رتبه‌بندی علائم بالینی، نتایج ممکن است گمراه کننده باشد (۱۰-۶). ما معتقدیم که وقوع علائم شبه-GERD بعد از ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری نباید به عنوان GERD پذیرفته شود و نباید بدون تشخیص دقیق براساس پایش PH ۲۴ ساعته، درمانی آغاز گردد.

درمان براساس علائم بالینی و آندوسکوپی است (۱۰-۶). Labenz گزارش کرده است که ریشه‌کنی موفقیت‌آمیز هلیکوباکتریلوری باعث تکامل GERD در دنباله ریشه‌کنی بویژه در بیماران با زخم اثنی عشر می‌گردد و شیوع آن از ۱۲٪ در یک سال تا ۲۵٪ در طول ۳ سال متغیر است (۷). McColl گزارش کرده است که بهبود علائم رفلکس بدنال ریشه‌کنی مؤثر اتفاق می‌افتد (۸). در مطالعه‌ای دیگر، Hamada، ۸۷ بیمار مبتلا به زخم اثنی عشر بدون ازوفازیت رفلاکسی را به مدت یکسال پس از درمان ریشه‌کنی پیگیری کرده و دریافت که علائم جدید شبه GERD یا ازوفازیت آندوسکوپی در یک گروه ریشه‌کن شده به صورتی موفقیت‌آمیز، شایعتر از گروهی است که ریشه‌کنی در آنها موفقیت‌آمیز نبوده است (۱۶). Verma و همکاران (۲۳) از پایش PH ۲۴ ساعته استفاده نمودند و نشان دادند که موارد جدید GERD یکسال پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری بسیار غیرمعمول تغییر می‌کند.

## REFERENCES

1. Nebel O, Fornes M, Castell D. Symptomatic gastro-esophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976;21:953-56.
2. Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand Gastroenterol Suppl* 1989;156:7-13.
3. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. *Gastrointest Liver Dis* 2002;7:599-622.
4. Graham DY, Evans DG, Evans DJ. *Campylobacter pylori*. The organism and its clinical relevance. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:43-8.
5. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-76.
6. Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers: a 12-month follow-up study. *Lancet* 1987;330:1109-11.
7. 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;112:1442-7.
8. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:101-5.
9. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-esophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:45-51.
10. Murai T, Miwa H, Ohkura R. The incidence of reflux esophagitis after cure of *Helicobacter pylori* in a Japanese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:161-5.
11. Hurenkamp GJ, Grundmeijer HG, Bindels PJ, Tytgat GN, VanDer Hulst RW. Arrest of chronic acid suppressant drug use after successful *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer disease: a six-month follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1047-54.
12. Malfertheiner P, Veldhuyzen van Zanten S, Dent J. Does cure of *helicobacter pylori* induce heartburn. *Gastroenterol* 1998;114:212.
13. Befrits R, Sjostedt S, Odman B, Sorngard H, Lindberg G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2000;5:2025-28.

14. Castell DO. Obesity and gastroesophageal reflux: is there a relationship? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:625-6.
15. Mathus-Vliegen LMH, Tytgat GNJ. Twenty-four pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 635-40.
16. Hamada H, Haruma K, Mihara M. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729-35.
17. Sacca N, DeMedici A, Rodino S. Reflux oesophagitis: a complication of *H. pylori* eradication therapy? *Endoscopy* 1997;29:224.
18. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51:249-54.
19. Behar J, Brancani P, Sheahan DG. Evaluation of esophageal tests in diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterol* 1976;71:915.
20. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal oesophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62:325-32.
21. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-42.
22. Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:915-20.
23. Verma S, Jackson W, Floum S, Giaffer MH. Gastroesophageal reflux before and after *Helicobacter pylori* eradication. A prospective study using ambulatory 24-h esophageal pH monitoring. *Diseases of the Esophagus* 2003; 16(4):273.

Archive of SID