

**GASTROENTEROSTOMİLİ HASTALARDA GASTRİK
MUKOZAL DEĞİŞİKLİKLER VE HELİKOBACTER PYLORİ
SIKLIĞI**

Dr. Semih Sezer
GASTROENTEROLOJİ UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2011

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EAH

**GASTROENTEROSTOMİLİ HASTALARDA GASTRİK
MUKOZAL DEĞİŞİKLİKLER VE HELİKOBACTER PYLORİ
SIKLIĞI**

Dr. Semih Sezer
GASTROENTEROLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bülent Ödemiş

ANKARA
2011

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi, kültür ve tecrübesi, samimiyeti, yeniliklere açıklığı ve yol gösterici özellikleri ile mesleki yaşamımın şekillenmesinde büyük rolü olan klinik şefimiz sayın **Doç.Dr. Nurgül Şaşmaz'a**, bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesi aşamasındaki katkıları nedeniyle **Doç. Dr. Bülent Ödemiş'e**, **Uzm. Dr. Neslihan İnci Zengin'e** ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Sezer S., Gastroenterostomili Hastalarda Gastrik Mukozal Değişiklikler ve Helikobacter Pylori Sıklığı. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Departmanı, Gastroenteroloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2011. Gastroenterostomi operasyonlarından sonra duodonal içeriğin mideye reflüsü artmakta ve mide mukozasında bazı patolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Biz bu çalışmayla her hangi bir nedenle geçmişte gastrektomiyle beraber veya gastrektomisiz gastroenterostomi ameliyatı geçiren hastalarda gastrik mukozada meydana gelen endoskopik ve patolojik değişiklikleri ve Helikobacter pylori (Hp) sıklığını araştırmayı amaçladık.

Haziran-2010, Ekim-2010 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve daha önceden ülser veya malignite nedeniyle Billroth-II, Roux-en-Y anastomoz ve simple gastroenterostomi operasyonu geçiren hastalar ile herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopisi istenen kontrol grubu hastaları çalışmaya alındı.

Bizim çalışmamızda gastroenterostomili hastalarda distal ve proksimal gastrik biyopsi örneklerinde sırası ile %14 ve %20 oranında Hp saptanırken kontrol grubunda distal ve proksimal gastrik biyopsi örneklerinde %60 ve %62 oranında Hp saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulundu ($P<0,01$). Gastroenterostomili hastaların distal ve proksimal gastrik biyopsi örnekleri intestinal metaplazi sıklığı açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu ile arada anlamlı fark saptanmadı ($P=0,054$ ve $P=0,5$). Gastroenterostomili hastalarda distal ve proksimal gastrik biyopsi örneklerinde sırası ile %60 ve %44 oranında atrofik gastrit saptanırken kontrol grubunda distal ve proksimal gastrik biyopsi örneklerinde %30 ve %24 oranında atrofik gastrit saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulundu ($P<0,01, P<0,02$). Kronik inflamasyon ve aktivite değerleri açısından gastroenterostomili hastalarla kontrol grubu hastalar arasında anlamlı fark saptamadık. Gastroenterostomili hastaların tamamı ile kontrol grubu hastaların biyopsi materyalleri patolojik alkalen reflü gastrit açısından karşılaştırıldığında gastroenterostomili 70 hastanın 23'ünde (%33), kontrol grubu 50 hastanın 3'ünde(%6)alkalen reflü gastrit saptandı. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). Displazi ve adenokarsinom gastroenterostomili hastaların distal biyopsi örneklerinde kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla saptandı ($P<0,02$).

Sonuç olarak gastroenterostomi ameliyatları alkalen reflü gastrit sıklığında artışa ve buna paralel Hp prevalansında azalmaya yol açar. Bu hastalarda prekanseröz lezyonlardan atrofik gastrit ve displazi daha sık görülür. Alkalen reflü gastrit ve Hp'nin kombinasyonu gastrik mukoza üzerinde sinerjistik hasar oluşturuca etkiye sahip olduğundan, bu hastalar Hp için test edilmeli ve pozitif ise mutlaka eradike edilmelidirler.

Anahtar kelimeler: Gastroenterostomi, endoskopik ve patolojik inceleme



ABSTRACT

SEZER S, Gastric Mucosal Changes and The Prevalence of Helicobacter Pylori in Patients with Gastroenterostomy. Turkey Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital, Thesis in Gastroenterology

After gastroenterostomy operations duodenal reflux into the stomach increases, and this causes some pathological changes in gastric mucosa. The aim of this study is to evaluate the endoscopic and pathological changes in the gastric mucosa and prevalence of Hp in patients who had a gastroenterostomy operation with or without gastrectomy.

The patients who had Bilroth II, Roux en Y anastomosis and simple gastroenterostomy operation because of peptic ulcer or malignancy and admitted to hospital between June 2010 and October 2010 were included in the study. The control group was consisted of patients who were planned to have endoscopy for any other indications.

In our study, Hp frequency of the distal and proximal gastric biopsy specimens of patients were 14% and 20% respectively while the Hp frequency of the control group were 60% and 62% respectively.. Compared with the control group the difference was significant ($P < 0.01$). when compared to control group the incidence of intestinal metaplasia was not significantly different in the study group. In the study group the incidence of atrophic gastritis detected proximal and distal biopsy specimens were 60% and 44% respectively. The difference was statistically significant compared to control group.(30%, 24% - $p < 0.01$, $p < 0.02$)

Chronic inflammation and activity values did not observe any significant difference between patients and control group. alkaline reflux gastritis was detected 23 of 70 patients in the study group (33%), while 3 of 50 patients (6%) in the control group. The difference was statistically significant ($p < 0.001$). the incidence of dysplasia and adenocarcinoma was higher in the distal biopsy specimens of the study group when compared to control group. ($P < 0.02$).

In conclusion, the frequency of alkaline reflux gastritis increases after gastroenterostomy surgery which in turn causes a reduction in the prevalence of Hp.

As precancerous lesions atrophic gastritis and dysplasia are more common in these patients.

Because of the reason that the coexistence of alkaline reflux gastritis and hp is synergistically destructive on gastric mucosa, these patients must be tested for hp and eradicated if the test is positive.

Key words: gastroenterostomy, endoscopic and pathological examination



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv-v
İNGİLİZCE ÖZET	vi-vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1-Gastroenterostomi ve gastrektomi ameliyatları	2
2.2-Postgastrektomi komplikasyonları	3
2.3-Gastritlerin Sınıflandırılması ve Derecelendirilmesi	5
2.4-Alkalen reflü gastrit ve patogenezi	9
3.HASTALAR ve YÖNTEM	12
3.1-Çalışma planı	12
3.2-Hasta Seçim Kriterleri ve Çalışma Protokolü	12
3.3-İstatistiksel değerlendirme	13
4. BULGULAR	14
4.1-Gastroenterostomili hastaların distal gastrik biyopsi incelemeleri	16
4.2. Gastroenterostomili hastaların proksimal gastrik biyopsi incelemeleri	17
4.3. Endoskopik görünüme göre değerlendirme	18
5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	24
KAYNAKLAR	25
Ek 1. Çalışma İçin Alınan Etik Kurul Onayı	

SİMGELER ve KISALTMALAR

Billroth I: B-I

Billroth-II: B-II

Proksimal gastrik vagotomi PGV

Helikobacter pylori: Hp

Sydney Sınıflaması: SS

Mononükleer hücre: MNH

İntestinal metaplazi: İM

Polimorf nüveli lökosit: PNL

Müsin core protein: MUC

Hemotoksilen eozin boyası: HE

Duedonogastrik reflü: DGR

Gastroözofagial reflü: GÖR

Proton pompa inhibitörü: PPI

TABLolar

Tablo		Sayfa
1:	Modifiye Sydney Sınıflamasına Göre Histolojik Özelliklerin ve HP Yoğunluğunun Değerlendirilmesi	6
2.	Sydney klasifikasyonu ve displazi sıklığı bakımından distal ve proksimal gastrik mukoza değerlendirilmesi	15
3:	Gastroenterostomili hastalar ile kontrol grubu hastaların distal gastrik biyopsi örneklerinin karşılaştırılması	17
4	Gastroenterostomili hastalar ile kontrol grubu hastaların proksimal gastrik biyopsi örneklerinin karşılaştırılması	18
5	Gastroenterostomili hastalar ile kontrol grubunun endoskopik olarak değerlendirilmesi	19

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Mideye safra reflüsü; mide ameliyatlarından sonra % 30-100 oranında, safra kesesi ameliyatlarından sonra % 80-90 oranında görülmektedir(1). Bu kadar yüksek oranda safra reflüsü görülmekle birlikte, her safra reflüsü mide ve özofagus mukozasında hasar meydana getirmeyebilir. Bazı olgular da mukoza hasarı gelişmesi için safra ve safra asitleri yanında başka faktörlerinde (HCL asit, Pepsin, pankreatik enzimler vb) varlığı gerekmektedir.

Yapılan araştırmalarda mide ve özofagusa geri kaçan duodenum sıvısında safranın varlığı midede intestinal metaplazi gelişmesine, özofagusta ise özofagus kanseri gelişmesine yol açmaktadır(1).

Safra kesesi ameliyatı olan kişilerde yapılan araştırmalarda da özofagus kanseri gelişme riskinin orta derecede arttığı gösterilmiştir. Bunun muhtemelen safra içerikli duodenum sıvısının özofagusa kadar reflüsü ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (2).

Alkalen reflü gastrit ve özofajit gelişiminde etyopatogenezi açıklamak için bir çok değişik teoriler ileri sürülmüştür. Etiyolojide geçirilmiş operasyonlar önemli rol oynamaktadır. Safra kesesi operasyonları, mide operasyonlarından (gastrektomi, cerrahi veya endoskopik sfinkteretomiler) sonra sıklıkla alkalen reflü gelişir (3,4,5).

Ülkemizde oldukça yüksek prevalansa sahip olan Hp enfeksiyonu çeşitli gruplarda araştırılmasına rağmen mide ameliyatı uygulanmış kişilerde ne sıklıkta olduğu pek bilinmemektedir. Ayrıca mide ameliyatlarından sonra Hp enfeksiyonu saptandığında eradikasyon uygulanıp uygulanmayacağı halen tartışmalıdır (6).

Biz bu çalışmayla herhangi bir nedenle geçmişte gastrektomiyle beraber veya gastrektomisiz gastroenterostomi ameliyatı geçiren hastalarda gastrik mukozada meydana gelen endoskopik ve patolojik değişiklikleri ve Hp sıklığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1-Gastroenterostomi ve gastrektomi ameliyatları:

Parsiyel gastrektomiler midenin distal kısmının çıkarılmasından oluşur. Hastalığın tipine ve lokalizasyonuna göre gastrektomi tercihi değişir.

Billroth-I (B-I) operasyonu uç-uca veya uç yan yapılabilen bir gastroduodenostomidir. Billroth-II'de (B-II) uç-yan gastrojejunostomi yapılır. B-I ve B-II arasında belirleyici farklılık B-I de duodenal pasajın intakt olmasıdır. Anastomozun özelliği nedeniyle B-I de kural olarak antrektomi yapılır. Daha geniş rezeksiyon gerektiren durumlarda postoperatif komplikasyonlar nedeniyle B-II ve Roux-en-Y tercih edilir(7).

B-I gastrektomiye destekleyen görüşler: B-II'ye en önemli üstünlüğü duodenal pasajın korunmasıdır. Asit, nöral ve humoral yolla uyarılan pankreatik ve duodenal bikarbonat sayesinde duodenumda nötralize olmaktadır. Distal mide rezeksiyonundan sonra anastomoz tipine bakılmaksızın bu regülasyon bozulmaktadır. Mide boşalmasının regülasyonunda mümkün olamaz. Ayrıca gastroenterostomili hastalarda pankreas fonksiyonları da bozulmakta, bu özellikle B-II'li hastalarda daha fazla öne çıkmaktadır (7).

B-II gastrektomi ve Roux-en-Y rekonstriksiyonu destekleyen görüşler: Daha geniş mide bölümünün rezeke edilmesi gereken durumlarda öncelikli tercih edilir. B-II sonucu erken dumping sendromu gelişen hastalarda Roux-en-Y anastomoz yapılmalıdır. Ayrıca reflü problemi olduğunda da Roux-en-Y tercih edilmelidir (7).

Vagotomi-Drenaj Girişimleri: Vagotomi sonrası ortaya çıkan gastrik retansiyonu önlemek amacıyla trunkal yada selektif vagotomi uygulandığı zaman gastrojejunostomi yada piloroplasti drenaj girişimi olarak eklenir. Gastrojejunostomi sonrası mide boşalımında gecikme ile afferent ve efferent luplara ait sorunlar görülebilir. Bu nedenle tercih edilen bir ameliyat yöntemi değildir. Gastrojejunostomi yerine piloroplasti kullanılmasının daha uygun olduğu ileri sürülmektedir. Piloroplasti olarak Heineke-Mikulicz piloroplastisi bir süre en popüler yöntem olarak kullanılmıştır. Ancak bir çok cerrah bu piloroplastinin drenajı yeterince sağlamadığını düşünmektedir. Gastrik drenajın yeterli sağlanmaması

sonucu gastrik ülser gelişimi olasılığı artar. Gastrektomi sonrası mide boşalımını daha iyi sağlamak amacıyla Finney piloroplasti veya Jabulay gastroduodenostominin uygulanması önerilmektedir(7).

Proksimal Gastrik Vagotomi(PGV): Duodenal ülser cerrahisinde 1970'te kullanılmaya başlanan proksimal gastrik vagotomi(paryetal hücre vagotomisi, yüksek selektif vagotomi, süperselektif vagotomi) tekniğinde Laterjet siniri korunur ve midenin paryetal hücrelerinin yoğun olduğu proksimal mide denerve edilir.Bu ameliyatın tekniğinde dikkat edilmesi gereken önemli nokta özefagogastrik bileşkenin dikkatli diseksiyonu ile tüm vagus dallarının kesilmesi ve distalde fazla denervasyon yapılmamasıdır. Özefagogastrik bölgenin yeterli denervasyonunun yapılmaması ülser rekürensini arttıracak, distal denervasyonun fazla yapılması ise mide boşalımında güçlüğü yol açacaktır. PGV'nin en önemli avantajı gastrik asit salgısını azaltarak gastrik boşalımı etkilememesi ve gastrointestinal sistemin ameliyat esnasında açılmamasıdır(7).

2.2-Postgastrektomi komplikasyonları:

Mide ameliyatlarının komplikasyonları postgastrektomi sendromları olarak adlandırılır. Tüm postgastrektomi sendromlarında patogeneizde en önemli faktör pilor sfinkterinin çıkarılması ya da by-pass edilmesidir (8,9,10).

Vagotomiye ait komplikasyonlar; İntraoperatif, erken ve geç postoperatif komplikasyonlar olmak üzere üç grupta toplanabilir.

I.İntraoperatif komplikasyonlar: Hepatik ven, inferior vena cava yaralanması, hepatic infarkt, dalak yaralanması, ösofagus yaralanması, komşu organ yaralanmaları

II. Erken postop komplikasyonlar: Gastrik staz, disfaji

III.Geç postop komplikasyonlar: Diyare, trunkal vagotomi sonrası %30 civarında görülür. Nedeni tam bilinmemektedir ancak denerve bilier sistemden konjuge olmamış safra tuzlarının kolona hızlı geçişi suçlanmaktadır.

Gastrektomiye ait komplikasyonlar;

I.Erken komplikasyonlar: Kanama, pankreatit, duodenal güdük sızdırması, stomal obstrüksiyon, gastrik remnant nekrozu, efferent loop sendromudur.

II.Geç komplikasyonlar: Dumping sendromu, afferent loop sendromu, alkalin gastrit, marjinal ülser, malnütrisyon, karsinomdur.

Dumping sendromu; Hastalarda genelde epigastrik dolgunluk ve çalkantı hissi vardır. Kusma seyrekdir. Bazen fişkırtır tarzda diyare ve intestinal kramplar oluşabilir. Mide rezeksiyonundan sonra % 20 oranında görülür. İnsidans çıkarılan mide miktarı ile ilgili olarak gözükmemektedir. B-I rekonstrüksiyondan sonra daha az görülür. Mideden jejunuma hızlı ve sürekli bir boşalma olayı başlamaktadır. Kritik nokta, yüksek karbonhidrat içeren yiyecekler ve hiperozmolar besinlerdir. Jejunuma aniden geçen hiperozmolar içerik intravasküler kompartmandan intestinal lümeneye hızla sıvı geçişine, bu da plazma volümünde düşmeye neden olmaktadır. Ayrıca hiperglisemi de gelişmektedir(11,12).

Alkalin reflü gastrit; Piloroplasti, gastrektomi, gastroenterostomi sonucunda duodenal içeriğin mideye kontrolsüz reflüsü sonucu oluşur. Ameliyat sonrası görülme sıklığı % 5-35'i bulur. Hafif semptomlar olan hastada konservatif tedavi uygulanabilir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyenlerde cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi tedavinin amacı pankreatik, bilier ve duodenal sekresyonların mideden uzaklaştırılmasıdır. En sık uygulanan yöntem Roux-en-Y dir.

Marjinal Ülser; Anastomoz yerine uzak jejunal ülserlere marjinal ülser denir. Parietal hücre aktivitesinin devamı sözkonusudur. Vagotomi + piloroplasti, PGV'den sonra % 10, Vagotomi + antrektomiden sonra % 0.5 – 3, gastroenterostomiden sonra % 15-20 görülürler. Marjinal ülser oluşumunu etkileyen predispozan faktörler şunlardır:

- 1- Gastrik staz
- 2- Tam olmayan vagotomi
- 3- Yetersiz antrum rezeksiyonu
- 4- Fonksiyonel paratiroid adenomu

5- Zollinger-Ellison sendromu

6- Uzun afferent loop.

Afferent Loop Sendromu; Afferent loopun stomoda veya stomaya yakın mekanik parsiyel obstrüksiyonuna bağlıdır. Postprandial kramp şeklinde karın ağrısı, ağrı ile beraber fişkirir tarzda kusma vardır. Ağrı kusma ile geçer. Kusma gıda artıkları içermez. Tedavi edilmezse, afferent loopta bakteri kolonizasyonu sonucu oluşan B12 vitamini eksikliğine bağlı anemi ve malabsorpsiyon gelişir. Tedavi cerrahidir. B-II, I'e çevrilebilir, yan yana jejunostomi ya da Roux-en-Y diversiyon yapılabilir(8,10).

Efferent loop sendromu; Özellikle retrokolik anastomoz yapılanlarda görülür. Hastada kusma vardır, ama kusmayla ağrıları geçmez (afferent loopta kaybolur). Eğer konservatif tedaviyle iyileşme olursa, obstrüksiyon ödeme bağlıdır. Ama geçmezse, mekanik obstrüksiyon vardır ve tedavi cerrahidir.

Malinite Gelişimi; Etyolojik faktörler hipoklorhidri ve enterogastrik reflüdür. Gastrik stump karsinoması insidansı % 0.4 – 8.9'dur ve latent süre 10-30 yıldır(8,10).

Anemi; Fe eksikliği, Vit B12 ve folat eksikliğine bağlı anemiler görülür. Gastrektomi geçiren hastaların % 30'unda 5 yıl içinde Fe eksikliği anemisi gelişir(8,10).

2.3- Gastritlerin Sınıflandırılması ve Derecelendirilmesi:

Gastritler geniş histopatolojik ve topografik bir spektrumdur. İlk kez 1947 yılında akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra kronik gastritler yüzeysel ve atrofik olarak ikiye ayrılmıştır. Marshall ve Waren 1984 yılında Campylobacter pyloridis (H.Pylori) gastrit nedenlerinden birisi olduğunu bulduktan sonra etyolojiye yönelik sınıflandırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu amaçla 1990 yılında Avustralya Sydney'de bir grup gastropatolog toplanmış ve topografik, morfolojik ve etyolojik kriterler baz alınarak Sydney klasifikasyonunu (SS) hazırlamışlardır(12-16). Bu sınıflama ile gastritlerin klinik, endoskopik ve morfolojik ilişkileri konusunda kolaylık sağlanmıştır (17,18). Fakat 1994 yılında Texas Houston'da SS'nu tekrar gözden geçirilmiş, genel prensipler korunmuş fakat histopatolojik

görüntülerin standart derecelendirilmesi için görsel-analog skala hazırlanmıştır(16)(tablo-1). Atrofi derecelendirilmesinde uyumsuzluk olduğunun saptanması nedeniyle 2002 yılında Sydney sınıflamasını yapan ekip metaplastik ve non metaplastik atrofi terimini önermiştir. Günümüzde bu sınıflama kullanılmakta olup yeni revizyonlar yapılmaktadır(19). (Tablo-1)

Tablo-1: Modifiye Sydney Sınıflamasına Göre Histolojik Özelliklerin ve HP Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Histolojik özellik	Tanımlama	Derece		
		hafif	orta	belirgin
Kronik inflamasyon	Lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propriadaki yoğunluğu	+	++	+++
Nötrofil aktivite	Lamina propria, veya yüzey epitelinde nötrofil infiltrasyonu	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Glandüler atrofi	Antrum ve korpus glandlarında kayıp olması	+	++	+++
İntestinal metaplazi	Mukoza epitelinde intestinal metaplazi gözlenmesi durumu	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Hp	Epitelde Hp benzeri organizmaların yoğunluğu	+	++	+++

Biyopsi Bölgeleri:

Mide biyopsileri büyük ve küçük kurvaturdan olmak üzere iki adet antrum, iki adet korpus ve bir adet insisura angularisten alınmalı. Antrum biyopsileri pilora 2-3 cm uzaklıktan korpus biyopsileride kardiaya 8 cm uzaklıktan alınmalıdır (17,20,21) .

Özel Boyalar:

Hematoksilen eozin boyamasına ilaveten özellikle Hp için modifiye Giemsa, Warthin-Starry ve yeni Genta boyaması yapılması önerilir (13). Alcian-blue, periodic acid Schiff (PAS) boyası metaplaziyi değerlendirmek için kullanılması önerilir.

Topografi:

SS'na göre gastritlerin antral, fundik, pangastrit olmak üzere 3 topografik yerleşimi vardır. Pangastrit, antrum ve fundusun beraber tutulumunu belirtir.

Morfoloji:

Esas üç tip gastrit vardır: Akut, kronik ve özel formlar. Normalde lamina propriada çok az miktarda plazma hücresi ve lenfosit bulunur. Akut gastrit lamina propriada aşırı derecede nötrofil (PNL) olması durumunda söylenir. Fakat bu tabloya aşırı ödem, hiperemi, hemoraji ve erezyon eşlik edebilir. Alt tipleri tanımlanmıştır:

- a) Akut hemorajik ve eroziv gastrit. Bu akut kimyasal veya irritan injuri ile ilişkilidir.
- b) Akut Hp gastriti.
- c) Akut flegmenöz ve süpüratif gastritis (nadir olup fataldir, genellikle septisemilerde görülür. Çoğu vakalar otopsilerde izlenir).

Kronik Gastrit:

Lamina propriada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonunu ifade eder. Diffüz veya odaksal olabilir. Yüzeysel veya değişik seviyelerde olabilir.

Histolojik Özelliklerin Derecelendirilmesi:

Hp, PNL infiltrasyonu, MNH infiltrasyonu, atrofi ve intestinal metaplazinin (İM) derecelendirilmesi esas alınmıştır. Bu beş parametre görsel analog skala'ya göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç dereceye ayrılmıştır (23)(Tablo-1).

Hp Aktivitesi: İntestinal metaplazi olmayan alanlarda Hp aktivite değerlendirilmesi yapılır.

PNL Aktivitesi: İnterapitelial nötrofil varlığı Hp enfeksiyonu ile paralel olup enfeksiyon şiddetli ise nötrofillerde sayıca artmıştır. Hp eradikasyonundan kısa süre sonra nötrofil infiltrasyonu azalır. Kronik iltihabi hücrelerin olduğu zeminde PNL varlığı kronik aktif gastriti gösterir. Yüzeysel epitel ve gastrik çukurcuklar 1/3 den daha az ise hafif, 1/3-2/3 ise orta, 2/3 den fazla ise şiddetli olarak derecelendirilir(24).

Gastritin çoğu tiplerinde lamina propriada eozinofil infiltrasyonu vardır.

Kronik Enflamasyon: Normal gastrik mukozada x 40 büyük büyütmede 2-5 lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj bulunur. Diğer bir yaklaşım fovealar arasında 2 veya 3 lenfosit veya plazma hücresinin varlığı normaldir Eğer plazma hücresi belirginse kronik enflamasyonu gösterir. Değerlendirme lenfoid foliküllerden ve lenfosit topluluklarından uzaktaki alanlarda yapılmalıdır (15).

İntestinal Metaplazi: Bütün gastritlerde görülür (25). Komplet ve inkomplet olmak üzere ikiye ayrılır. İnkomples olanlarda Tip 2 ve 3 olmak üzere ikiye ayrılır. Tip I : Komplet intestinal metaplazidir. Nonsekretuar absorbtif hücreler ve sialomüsin sekrete eden goblet hücreleri içerir. Tip II: Nötral ve asit sialomüsin sekrete eden kolumnar hücreler ile sialomüsin içeren goblet hücreleri bulunur. Tip III: Sülfomüsin sekrete eden kolumnar hücreler ile sülfomüsin ve sialomüsin içeren goblet hücreleri bulunur (18,20,21).

Tip III de ayrıca belirgin glandüler distorsiyon vardır ve paneth hücresi yoktur. Son zamanlarda mucin core proteinlerin (MUC) farklı tiplerinin ekspresyonu ile intestinal metaplazi ayrılmıştır.

Glandüler Atrofi: Mukozadaki glandüler dokunun kaybına gastrik mukoza atrofişi nedenir. Değerlendirmek zordur. Fakat küçük atrofileri değerlendirmek daha zordur. İntestinal metaplazinin eşlik etmesi anlamlıdır. Gözlemciler arasında belirgin fark vardır. Bu yüzden değerlendirirken görsel / analog skala yerine metaplastik / nonmetaplastik atrofi tanımı önerilmektedir(13,19) . Bu sınıflamada atrofi belirsiz, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır. Mukozanın 1/3 kapsarsa hafif, 1/3-2/3 orta ve 2/3 den fazlası şiddetli olarak derecelendirilir.

Atrofik gastritler gastrik kanserler için önemli risk faktörü olup atrofik değişiklerin yayılımı ve topografisi kanser gelişim riski ile ilişkilidir (21,30,31). Son yıllarda uluslararası gastrointestinal patoloji çalışma gurupları yeni evreleme terimini getirmişlerdir. Buna göre düşük evreler kanser riski düşük vakalar, yüksek evreler ise kanser riski yüksek vakalar olarak bildirilmiştir(30). Şu andaki raporlar gastroenerologlara gastritlerin kanser gelişimi riski açısından önemli bilgi vermez.

Spesifik Gastritler:

1. Hp Gastrit: Sıklıkla antrum ve kardiada lokalizedir. Akut gastrit, kronik aktif gastrit ve kronik atrofik gastrite yol açar.

a) Akut gastrit: Gastrit pit boyunca nötrofilik infiltrasyon vardır. Sitoplazmik şişme, vakuolizasyon, yüzey fovealar hücrelerde deskuamasyon görülür. Nötrofil ve Hp bir arada epiteli harap eder. Yüzeyde foveollerde HE boyası ile 2-3 mikron uzunluğunda bakteri elemanları görülür.

b) Kronik aktif gastrit: Akut gastrit üzerine hızla kronik enflamasyon eklenir. Nötrofil, eozinofil, makrofajlar, plazma hücresi ve mast hücresi mukozayı infiltrate eder. Aktif gastrit terimi enzimatik olarak aktif nötrofillere ek olarak kronik enflamasyonun varlığını işaret eder.

c) Kronik atrofik gastrit: Başlangıçta kronik enflamasyon antrumun küçük kurvaturu boyunca süperfisial gastrik mukozada sınırlıdır. Zamanla enflamasyon konfluent bir görüntü alır. T hücreleri epitelyum ve lamina propriada sayıca artar. Lenfoid foliküller oluşturur. Lenfoid birikimlerin varlığı Hp için çok önemlidir. Multifokal atrofiler görülür. Atrofi geliştikten sonra intestinal metaplazi gözlenebilir(22) .

2. Kimyasal veya Reaktif Gastrit: Hp gastritlerinden sonra ikinci en yaygın gastrit tipidir (22).

Mukozada foveolar hiperplazi, lamina propriada ödem, düz kas proliferasyonu izlenir. İltihabi hücreler tek tük veya hiç yoktur (32). Etyolojide bazı kimyasal irritanlar, ilaçlar, safra reflüsü sorumludur. Kronik gastritlerin % 1,5-4'ünü oluşturur.

2.4-Alkalen reflü gastrit ve patogenezi:

Duodenumdaki safra, pankreas ve ince barsak sekresyonlarının mideye geri gelmesi (reflü) sonucu mide mukozasında oluşan zedelenmeye alkalen reflü gastrit denilmektedir. Genelde mide içerisinde bu sekresyonlar görünmez . Duodenum içeriğinin mideye geri kaçışındaki en önemli etken pilor fonksiyonlarının bozulmasıdır (33).

Enterik reflü ve Hp enfeksiyonunun gastrik mukozaya sinerjik zararı dokunduğu düşünülmektedir. Hp'nin opere midelerde gastrik lezyonların gelişmesinde önemli rolü vardır. Safra reflüsü ve Hp enfeksiyonunun distal gastrektomi sonrası gastrit gelişmesinde ana patojenik faktörler olduğunun bilinmesine rağmen hangisinin patogeneizde daha önemli olduğu bilinmemektedir. Safra reflüsünün önlenmesinde rekonstrüksiyon teknikleri önemli rol oynar(34).

Patogenez:

Mide ameliyatlarından, safra kesesi ameliyatlarından sonra veya mide ve duodenum motilite kusurları sonucunda safralı barsak içeriğinin mideye reflüsü en

önemli basamaktır. Mide boşalımı (mide klirensi) yeterli değilse, mide içine reflü olan safra içeriğinin boşalması da gecikir. Bu da safranın uzun süre midede kalmasına ve burada zararlı etki oluşturmaya yol açar. Safra tuzları deterjan etkileri ile mide ve özofagus mukozasında hasar oluşturur. Mideye reflü olan duodenum içeriğinde bulunan safra ve pankreas sekresyonları, midedeki hidroklorik asit ve pepsin ile karışır, bu şekilde mide ve özofagus mukozasında hasar oluşturur(33).

Bu etkileşimin devamı dispepsi, postkolesistektomi sendromu, gastrit, ülser, özofajit gibi komplikasyonların gelişmesine yol açar(35).

Safra asitlerinin mukoza hücrelerinde oluşturduğu hasar iki mekanizma ile meydana gelir;

1. Safra asitleri deterjan etkileri ile mukoza hücrelerinin zarlarını eriterek hasar oluşturur.
2. Safra asitleri lipofilik özellikleri sayesinde mukozadan geçip, hücre içinde birikirler, zar yapısını ve hücre fonksiyonları bozarlar.

Alkalen reflü gastritte tanı yöntemleri:

Alkalen reflü gastritin tanısı için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu testlerden hiçbiri tek başına tanı koyduracak kadar yeterli bilgi vermemektedir. Alkalen reflü gastrit tanısında “altın ölçüt” yoktur, birkaç bulgunun birbirini desteklemesi ile tanıya varılabilir. Tanı yöntemleri aşağıdaki özelliklerine göre değerlendirilmelidir;

1. Anamnez: Tanıya varmada en önemli kısmı oluşturur. Hastanın geçirilmiş ameliyatları ve yakınmaları bize ışık tutar. Alkalen reflü olasılığının düşünülmesi, bunun muayene bulguları ile desteklenmesi önemlidir.

2. Radyolojik incelemeler: Çok fazla önemi yoktur. Üst GİS radyolojik incelemesi sadece geçirilmiş mide ameliyatının tipini, mide boşalmasını gösterebilir. Bunun dışında fazla bir faydası yoktur.

3. Sintigrafik incelemeler: Duodeno gastrik reflünün varlığını gösterir (36,37). Bu yöntemle aynı zamanda mide klirensi de ölçülebilir. Sintigrafik incelemenin avantajı noninvaziv bir yöntem olmasıdır. Dezavantajları ise; a) semikantitatif bir yöntemdir b) düşük doz radyasyon içerir c) pahalı bir yöntemdir.

4. Mide ve özofagus aspirasyon sıvısında safra asidi ve tripsin ölçümü: Bir nazogastrik tüp aracılığı ile mideden ve özofagustan alınan aspirasyon sıvısında safra asitleri ve tripsin ölçülebilir. Yapılması kolay ve ucuzdur. Endoskopiye oranla daha

düşük düzeyde invaziv bir testtir. Yöntemin dezavantajları; a) safra asitleri ve tripsin ölçümünde deneyimli eleman gerekir, b) test süresi kısadır, bu kısa sürede safra ve pankreas sıvısının reflüsü saptanmayabilir.

5. Bilitec ve 24 h pH metri: Nazogastrik yolla mideye ve özofagus alt ucuna yerleştirilen bilirubin veya pH ölçer proplar aracılığı ile 24 saatlik ölçümler yapıp değerlendirilir. 24 saat pH takibi gastro özofajiyal reflü (GÖR) hastalığının tanısında kullanılan testtir. Özofagusta pH'ın 4 veya daha aşağılara düşmesi asidik reflünün tipik göstergesidir. Alkalen reflü gastrit tanısında spesifik bir yöntem değildir. PH 7 veya üzerinde olması alkalen reflü gastriti kanıtlamaz. Bilitec ile bilirubin izlemi yapılması tıpkı 24 saat pH metri ölçümüne benzer yolla yapılır. Bu test ile özofagus ve mideye gelen safıralı sekresyonlardaki bilirubin düzeyi spektrofotometre ile ölçülür. Ölçümde elde edilen bilirubin değerleri, aynı ortamdaki safra asit konsantrasyonları ile iyi bir korelasyon gösterir. Dezavantajları;

a) Bu test için hastalara modifiye diyet uygulanması gerekir

b) Bu test asidik ortamda alkalen reflü gastriti %30 daha az gösterir.

6. Alkali perfüzyon testi: Alkalen reflü özofajit düşünülen vakalarda bir nazogastrik sonda aracılığı ile özofagusa veya mideye dilüe NaOH verilerek kişide ağrı veya benzeri semptomların oluşup oluşmadığı izlenir. Aynı deney serum fizyolojik verilerek de çift kör kontrol edilir.

7. Gastroskopi ve biyopsi: Gastroskopik incelemede; mide veya özofagusta hemorajik, kolay zedelenebilir bir mukozada yeşilimsi renkte mide sıvısı safra reflüsü olduğunu gösterir(38,39,40). Endoskopi sırasında mide ve özofagustaki lezyonlar tanınır ve diğer hastalıklarla ayırıcı tanımlar yapılabilir (38,40). Biyopsiler alınarak mukoza hasarı, mukozada bilirubin pigmenti vb araştırılır.

3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1-Çalışma planı:

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi gastroenteroloji ve gastroenterolojik cerrahi kliniğine başvuran ve daha önceden herhangi bir nedenle gastroenterostomi ameliyatı, geçiren hastalar çalışmaya alındı. Herhangi bir endikasyonla endoskopi yapılan gastroenterostomisi olmayan hastalardan kontrol grubu oluşturuldu.Çalışma tek merkezli ve prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesi T.Y.İ.H Etik Kurulu onayı ve her hastadan çalışma öncesi, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu onayı alındı.

3.2-Hasta Seçim Kriterleri ve Çalışma Protokolü

Daha önceden herhangi bir nedenle (peptik ülser, mide ca) gastroenterostomi operasyonu (B-II, Roux-en-Y ve simple gastroenterostomi) geçiren hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce Hp eradikasyon tedavisi gören hastalar, son 3 ay içinde antibiyotik ve ppi kullanan hastalar çalışmadan dışlandı.

Kontrol grubu hastaları herhangi bir nedenle endoskopi isteminde bulunulan ve daha önce Hp eradikasyon tedavisi almayan, son 3 ay içinde antibiyotik ve ppi kullanmayan hastalardan oluşturuldu.

Tüm hastaların gastrointestinal şikayetleri (epigastrik ağrı, bulantı, kusma, diyare, hematemez, melana, kilo kaybı, reflü semptomları), gastroenterostomi ameliyat nedenleri, operasyon tarihleri sorgulanarak bir forma kaydedildi.

Tüm endoskopiler en az 12 saatlik açlığı takiben lokal boğaz anestezisi ile (xylocain %10) fujinon ve pentax video endoskoplar kullanılarak yapıldı.

Endoskopik olarak ödemli, hiperemik, kolay zedelenebilir bir mukoza üzerinde yoğun safra ve safra çamuru görülmesi endoskopik alkalen reflü gastrit olarak değerlendirildi.

Gastroenterostomili hastalarda stomaya yakın distal gastrik remnant mukozadan ve proksimal gastrik remnant mukozadan her dört kadrandan biyopsiler alındı. Kontrol grubu hastalarda antrum ve korpustan her dört kadrandan biyopsiler alındı.

Tüm biyopsiler TYİH patoloji bölümünde çalışan tek bir patolog tarafından giemsa boyası kullanılarak değerlendirildi. Patolojik bulguların değerlendirilmesinde Sydney Klasifikasyonu kullanıldı.

Ayrıca patolojik olarak alkalen reflüyü düşündüren reaktif gastropati bulguları (kistik değişiklikler içeren bez yapıları, gastrik pitlerde hipersellülarite, bezler arasında düz kas lifleri, foveolar hiperplazi, kapiller konjesyon ve yüzeysel lamina propriada vazodilatasyon) incelendi. Opere midelerde kural olarak patolojik alkalen reflü gastrit değerlendirmesi stomaya yakın remnant mide mukazasında yapıldığı için proksimal remnant mukozada alkalen reflü değerlendirmesi yapılmadı.

Endoskopik olarak alkalen reflü gastriti olan ve patolojik olarak reaktif gastropatisi saptanan fakat reaktif gastropatinin diğer nedenleri bulunmayan hastalar alkalen reflü gastrit olarak kabul edildi.

Gastroenterostomili hastalar ve kontrol grubu hastaların endoskopik ve patolojik bulguları alkalen reflü gastrit ve Sydney Klasifikasyonu'na göre karşılaştırıldı. Endoskopik ve patolojik bulgular arasındaki korelasyon değerlendirildi.

3.3 İstatistiksel değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirme, SPSS vs 18.0 (SPSS Inc., IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Farklı verilerin karşılaştırılmasında İki örnek t-testi, çoklu değişkenlerin karşılaştırması gerektiğinde Ki-kare testi, dağılımlarının homojen olmadığı gösterilen verilerin karşılaştırılması gerektiğinde ise parametrik olmayan testlerden; Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerlerinin 0.05'den küçük olduğu durumlarda sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR:

Gastroenteroloji ve Gastroenteroloji Cerrahisi Polikliniğine gastroenterostomi hikayesi ile başvuran ve kontrol amaçlı veya başka nedenlerden dolayı üst gastrointestinal sistem endoskopi isteminde bulunan ardışık 70 hasta ile, gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve çeşitli nedenlerle üst gastrointestinal sistem endoskopi isteminde bulunan 50 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Gastroenterostomili 70 hastanın dağılımı; Roux-en-Y anastomoz 7 (%10), simple gastroenterostomi 18 (%25), B-II'li 45 (%64) hastadan oluşmakta idi.

Cinsiyet dağılımı; Roux-en-Y anastomozlu 5 erkek 2 kadın, simple gastroenterostomili 13 erkek 5 kadın, B-II'li 29 erkek 16 kadın, kontrol grubu 24 erkek 26 kadın hastadan oluşmakta idi.

Yaş ortalamaları Roux-en-Y anastomozlu hastalarda $62,7\pm 4,4$, simple gastroenterostomili hastalarda $58,9\pm 2,2$, B-II'li hastalarda $63\pm 1,5$, kontrol grubunda ise $55,4\pm 1,9$ idi. Gastroenterostomili hasta grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Operasyon zamanları incelendiğinde Roux-en-Y anastomozlularda ortalama $10,4\pm 2,5$ yıl (minimum 6 ay, maksimum 20 yıl), simple gastroenterostomililerde $18,1\pm 2,3$ (minimum 6 ay, maksimum 40 yıl), B-II'de $14,7\pm 2,1$ (minimum 2 ay, maksimum 50 yıl) idi.

Gastroenterostomi nedeni total 70 hastanın 50'sinde peptik ülser, 19 tanesinde adeno ca ve bir hastada nöroendokrin tümör idi. Gruplar incelendiğinde sırası ile Roux-en-Y grubunda 5(%71.4) hasta ülser, 2(%28.6) hasta adeno ca nedeniyle, simple gastroenterostomili grupta 18(%100) hasta ülser nedeniyle, B-II'li grupta ise 27(%60) hasta ülser, 17(37.8) hasta adeno ca ve 1 hasta nöroendokrin tümör nedeniyle opere olmuştu.

Hastaların şikayetleri sorgulandığında Roux-en-Y grubunda 3(%42.9) hasta kilo kaybı, 1(%14.2) hasta sarılık şikayeti ile başvurmuşken 3(%42,9) hastanın herhangi bir şikayeti yoktu. Simple gastroenterostomili hastaların 3'ünde (%16.7) dispeptik yakınmalar, 3'ünde(%16.7) kilo kaybı, 1'inde (%5.6) sarılık, 4'ünde (%22.2) üst gastrointestinal sistem kanama hikayesi varken 7'sinde (%38.9) herhangi bir şikayet yoktu. B-II'li hastaların ise 4'ünde(%8.9) dispeptik yakınmalar,

11'inde(%24.4) kilo kaybı, 5'inde(%11.1) sarılık, 7'sinde(%15.6) üst gastrointestinal sistem kanama hikayesi varken 18'inde(%40) herhangi bir şikayet yoktu.

Gastroenterostomili hastaların stoma hattına yakın olan distal kısmından ve proksimal kısmından alınan biyopsi örnekleri Sydney Klasifikasyonu (Hp, intestinal metaplazi, atrofi, aktivite, kronik inflamasyon) ve displazi sıklığı açısından değerlendirildi(tablo-2).

Tablo-2: Sydney klasifikasyonu ve displazi sıklığı bakımından distal ve proksimal gastrik mukoza değerlendirmesi

	Billroth II		Roux-en-Y		Simple Gast.		Kontrol
	Distal (n-%)	Proksimal (n-%)	Distal (n-%)	Proksimal (n-%)	Distal (n-%)	Proksimal (n-%)	Distal (n-%)
H.pylori	4 8,9	6 13,3	1 14,3	2 28,6	5 27,8	6 33,3	30 %60
İntestinal metaplazi	16 36,6	9 20	1 14,3	3 42,9	5 27,8	1 5,6	8 16
Atrofi	31 68,9	25 55,6	4 57,1	3 42,9	7 38,9	3 16,7	15 30
Aktivite	20 44,4	22 48,9	4 57,1	3 42,9	8 44,4	9 50	25 50
Kronik inflamasyon	36 80	40 90,9	7 100	7 100	15 83,3	14 77,8	46 92
Displazi	3 6,7	0 0	0 0	1 14,3	1 5,6	0 0	0 0

4.1. Gastroenterostomili hastaların distal gastrik biyopsi incelemeleri:

Hp oranı 70 hastanın 10'unda (%14.3) pozitif saptanırken, kontrol grubunda 50 hastanın 30'unda(%60) pozitif saptandı. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($P<0,001$).(Tablo-3)

İntestinal metaplazi 70 hastanın 22'sinde(%31.4) saptanırken , kontrol grubunda 50 hastanın 8'inde (%16) saptandı ($P=0,054$).

Aktivite 32 hastada(%48.6), kontrol grubunda 25(%25) hastada pozitif bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0,6$).

Kronik inflamasyon 58 hastada(%82.9), kontrol grubunda ise 46 hastada (%92) pozitif bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0,1$).

Atrofik gastrit 70 hastanın 42'sinde (%60), kontrol grubunda 50 hastanın 15'inde(%30) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0,01$).

Displazi ve adenokarsinom 4(%5.5) hastada saptanırken(1 hastada displazi, 3 hastada adeno karsinom), kontrol grubunda saptanmadı.

Gastroenterostomili hastaların tamamı ile kontrol grubu hastaların biyopsi materyalleri patolojik alkalen reflü oranları açısından karşılaştırıldığında gastroenterostomili 70 hastanın 23'ünde(%33), kontrol grubu 50 hastanın 3'ünde(%6) saptandı. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($P<0,001$). Hastaların gastroenterostomi geçmişleri 10'ar yıllık dilimlere ayrılarak incelendiğinde alkalen reflü sıklığı ile operasyon zamanlaması arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-3: Gastroenterostomili hastalar ile kontrol grubu hastaların distal gastrik biyopsi örneklerinin karşılaştırılması

	Gastroenterostomili mide	Kontrol	p
H.pylori	10(%14,3)	30(%60)	0,001
İntestinal metaplazi	22(%31,4)	8(%16)	0,054
Aktivite	32(%48,6)	25(%50)	0,6
Kronik inflamasyon	58(%82,9)	46(%92)	0,1
Atrofik gastrit	42(%60)	15(%30)	0,01
Displazi-adenokarsinom	4(%5,5)	0	0,02
Alkalen reflü	23(%33)	3(%6)	0,001

4.2. Gastroenterostomili hastaların proksimal gastrik biyopsi incelemeleri:

Hp oranı 70 hastanın 14'ünde(%20) pozitif bulunurken, kontrol grubunda 50 hastanın 31'inde(%62) Hp pozitif bulundu. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi($P<0,001$)(Tablo-4).

İntestinal metaplazi oranı 70 hastanın 13'ünde(%18.6) saptanırken, kontrol grubunda 50 hastanın 7'sinde (%14) saptandı ($P=0,5$).

Atrofik gastrit 31'hastada(%44.3)saptanırken, kontrol grubunda 12(%24) hastada saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0,02$).

Aktivite 34 hastada(%48.6), kontrol grubunda 25(%50) hastada pozitif bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0,8$).

Kronik inflamasyon 61 hastada(%88.4)saptanırken, kontrol grubunda ise 44 hastada (%88) saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0,9$).

Gastroenterostomili hastaların proksimal gastrik biyopsilerinde 1 hastada (%1.4) nöroendokrin tümör saptanırken, kontrol grubunda 1 hastada (%2) displazi saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($P=0,6$).

Operelerde midelerde kural olarak patolojik alkalen reflü gastrit değerlendirilmesi stomaya yakın remnant mide mukozasında yapıldığı için proksimal remnant mukozada alkalen reflü değerlendirilmesi yapılmadı.

Tablo-4: Gastroenterostomili hastalar ile kontrol grubu hastaların proksimal gastrik biyopsi örneklerinin karşılaştırılması

	Gastroenterostomili mide	kontrol	p
H.pylori	14(%20)	31(%62)	0,001
İntestinal metaplazi	13(%18,6)	7(%14)	0,5
Atrofi	31(%44,3)	12(%24)	0,02
Aktivite	34(%48,6)	25(%50)	0,8
Kronik inflamasyon	61(%88,4)	44(%88)	0,9
Displazi,	1(%1,4) *	1(%2)	0,6

*: nöroendokrin tümör

4.3. Endoskopik görünümüne göre değerlendirme:

Gastroenterostomili hastaların ve kontrol grubu hastaların endoskopik görünüm olarak karşılaştırılmasında operelerde ülser 8 hastada(%11,4), kontrol grubunda 4 hastada (%8) saptandı. Fark anlamlı bulunmadı ($p=0,5$)(Tablo-5)

Gastroenterostomili hastaların ve kontrol grubu hastaların endoskopik olarak karşılaştırılmasında alkalen reflü gastrit operelerde 31 hastada(%44,3), kontrol grubunda 3 hastada (%6) saptandı. Fark anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Gastroenterostomili hastaların ve kontrol grubu hastaların endoskopik olarak karşılaştırılmasında intestinal metaplazi alanları operelerde 5 hastada(%7,1), kontrol grubunda 2 hastada (%4) saptandı. Fark anlamlı bulunmadı ($p=0,5$).

Gastroenterostomili hastaların ve kontrol grubu hastaların endoskopik olarak karşılaştırılmasında malignite düşündürebilecek görünüm operelerde 3 hastada(%4,3), kontrol grubunda 0 hastada (0) saptandı. Fark anlamlı bulunmadı ($p=0,1$).

Tablo-5: Gastroenterostomili hastalar ile kontrol grubunun endoskopik olarak değerlendirmesi

Endoskopik görünümler	Gastroenterostomili mide	kontrol	p
Ülser	8 (%11,4)	4(%8)	0,5
Alkalem reflü gastrit	31(%44,3)	3(%6)	0,001
İntestinal metaplazi	5(%7,1)	2(%4)	0,5
Malign görünüm	3(%4,3)	0	0,1
Reflü zofajit	11(%15,7)	12(%24)	0,3

Gastroenterostomi Şekline göre biyopsi örneklerinde alkalem reflü oranları incelendiğinde; B-II'li hastalarda alkalem reflü 45 hastanın 15'inde(%35.7), simple gastroenterostomili 18 hastanın 6'sında(%33.3) , Roux-en-Y anastomozlu 7 hastanın 2 sinde(%28.6) saptandı. Gastroenterostomi Şekline göre alkalem reflü oranları incelendiğinde istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı(P=0,2).

Endoskopik olarak alkalem reflü gastrit Roux-en-Y anastomozlu 7 hastanın 2'sinde(%28.6), simple gastroenterostomili 18 hastanın 8'inde (%44.4), B-II'li 45 hastanın 21'inde (%46.7) saptandı. Kontrol grubunda ise alkalem reflü endoskopik olarak 50 hastanın 3'ünde saptandı(%6).

Endoskopik olarak intestinal metaplazi oranları Roux-en-Y anastomozda 7 hastanın 2'sinde(%28.6), simple gastroenterostomide 18 hastanın 2'sinde (%11,1), B-II'li 45 hastanın 1'inde (%2.2) saptandı. Kontrol grubunda ise intestinal metaplazi endoskopik olarak 50 hastanın 2'sinde saptandı(%4).

Endoskopik olarak malign görünüm sadece B-II'li 3 hastada saptandı. Bunların tamamı mide ca nedeniyle son 3 yıl içinde opere olan hastalardı.

Endoskopik olarak reflü zofajit; Roux-en-Y anastomozlu hastalarda izlenmedi. Simple gastroenterostomili 18 hastanın 4'ünde (%22.2), B-II'li 45 hastanın 6'sında (%13.3) saptandı. Kontrol grubunda ise 50 hastanın 12'sinde (%24) saptandı. Opere hastalardan Roux-en-Y grubu hariç kontrol grubu ile karŐılaŐtırmada reflü özofajit açısından istatikselsel fark saptanmadı(P=0,3).

5.TARTIŞMA

Proton pompa inhibitörlerinin(ppi) kullanıma girmesinden önceki dönemlerde peptik ülser komplikasyonlarının tedavisinde cerrahi sık başvurulan yöntemdi. Son yıllarda ppi'lerinin kullanımı ile peptik ülser hastalığına bağlı cerrahi girişimler önemli ölçüde azaldı. Bizim vakalarımızın yaklaşık %75'i geçmişte ülserle bağlı gastrik cerrahi geçiren hastalardan oluşmakta idi.

Mide ameliyatlarından sonra uzun dönemde safranin mideye reflüsü gerek mide ülserlerinin gerekse de mide kanserinin gelişmesinde rol oynayabilir. Özellikle safra reflüsü nedeniyle kronik epitelyal hasar mukozal hücre proliferasyonunu arttırarak kanser gelişimini kolaylaştırabilir(41). Buda hastaların endoskopik olarak düzenli takiplerinin yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Yapılan araştırmalarda kalan midelerde karsinom gelişme riskinin gastrektominin 40 yaşından önce yapılması ve hastanın ileri yaşta olması ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür(42). Bizim vakalarımızda adenokarsinom nedeniyle opere olan hastalarda nüks 2. ve 4. yılda saptandı. Ülser nedeniyle opere olan ve biyopsi örneklerinde displazi saptanan 2 hastamızın 30 ve 45 yıl öncesine ait operasyon hikayesi vardı. Bu sonuç bize ülser nedeniyle opere olanlarda geç dönemde malignite gelişme riskinin arttığını, adenoca nedeniyle opere olanların ise lokal nüks nedeniyle erken dönemde malignite açısından değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hp'nin mide kanseri oluşmasında bir risk faktörü olduğu artık kabul edilmektedir(43). Yine bilinmektedir ki Hp gastriti antrumdaki hücre proliferasyonunun artmasında rol oynamaktadır (44). Ancak mide rezeksiyonlarından veya gastroenterostomilerden sonra safranin mideye geçmesi ile korpustaki hücre proliferasyonu arasında ilişki olup olmadığı pek fazla bilinmemekle beraber Hp gastriti ile korpus hücre proliferasyonunun arttığı ileri sürülmektedir. Mide rezeksiyonlarından sonra korpustaki hücre proliferasyonundaki artış, Hp gastritine bağlı olandan daha fazladır. Bu yüzden opere midelerdeki hem korpus hücre proliferasyonunun normal kişilere göre fazla olması hem de Hp'nin mevcudiyeti ile hücre proliferasyonunun daha da artması mide kanseri gelişme riskini

arttırabilmektedir (45). Bu yüzden opere midelerde Hp eradikasyonu ileride gelişebilecek olan mide kanseri riskini azaltabilir.

Nakagawara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hp ile enfekte duodenogastrik reflü (DGR) bulunan 95 gastrektomili hastadan oluşan çalışmada jejunal poş interpozisyonlu (JPI)(n:36), Roux-en-Y'li (RY, n = 17), Billroth I'li(B-I, n = 20), Billroth II'li (B-II, n = 22) hastalar gruplandırılmış ve her grup DGR'nün total süresinin yüzdesi JPI'de (%7) ve Roux-en-Y(%28), B-I(%59) ve B-II(%88) grubunda anlamlı şekilde dah düşük bulunmuştur. Hp enfeksiyonunun prevalansı JPI'de (%28) ve Roux-en-Y'de(%29), B-I (%60) ve B-II(%73) gruplarından anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. İnflamasyon skoru JPI ve Roux-en-Y'de B-I ve B-II'den daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak DGR'nün remnant midede Hp'nin yaşamını kolaylaştırdığı iddia edilmiştir (46).

Başka bir çalışmada ise mide ameliyatlarından sonra Hp enfeksiyonu sıklığının azaldığı gösterilmiştir(47). Mide ameliyatının şekline göre Hp enfeksiyonu sıklığı arasında bir ilişki bulunduğu gösterilememiştir. Peptik ülser nedeni ile opere edilenlerde ameliyat öncesi Hp oranı %68 iken bu oran B-I yapılanlarda %27'ye B-II yapılanlarda ise %33'e düşmüştür. Operasyon sonrası Hp enfeksiyonu saptananların hepsinde gastrit saptanmış ancak anastomoz ülserlerinin oluşmasından Hp'nin sorumlu olduğu gösterilememiştir (48,49).

Schilling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada peptik ülser için gastrik rezeksiyon yapılan hastalarda Hp'nin klinik önemi ve prevalansı incelenmiş. 50 tane B-I ve B-II opere hastanın 50 kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada Hp prevalansı rezeke grupta %38, kontrol grubunda %60 (p = 0.015) bulunmuş. Kontrol grubunda endoskopik bulgular ve Hp arası anlamlı ilişki varken (p =0.0004), parsiyel rezeksiyon olan grupta anlamlı fark bulunmamış(p = 0.66). Hp enfeksiyonunun parsiyel gastrektomilerden sonra ülser rekürrensinde önemli rol oynamayacağı yorumu yapılmış(50).

Bizim çalışmamızda gastroenterostomili hastalarda distal ve proksimal gastrik biyopsi örneklerinde sırası ile %14 ve %20 oranında Hp saptanırken kontrol grubunda distal ve proksimal gastrik biyopsi örneklerinde %60 ve %62 oranında Hp saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulundu (P<0,01).

Osugi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Roux-en-Y(n:18) , B- I ((n:25), B- II (n:17) li hastalarda safra reflüsü sıra ile zamanın; %23.9, %40.4, ve %73.4'ünde bulundu (p<0.001). Remnant gastrit; %33, %76, %100(p<0.001) oranında bulundu. Üç grupta remnant gastrit ile Hp sıklığı arasında korelasyon bulunmadı. Roux-en-Y'de remnant gastrit oranı B-I ve B-II'den daha az izlenmiş. Çünkü DGR oranı daha az bulunmuş(51).

Bizim hastalarımızda endoskopik görünümüne bakılarak alkalen reflü gastrit değerlendirildiğinde Roux-en-Y anastomozlu hastalarda %28.6, simple gastroenterostomili %44.4, B-II'li hastaların %61.8'in de alkalen reflü gastrit saptandı. Kontrol grubunda ise alkalen reflü %6 oranında saptandı. Roux-en-Y gruptaki alkalen reflü sıklığı diğer opere hastalardan anlamlı olarak daha azdı(P<0,01). Endoskopik görünümüne bakılarak opere hastaların tamamı ile kontrol grubu hastalar arasındaki farkda anlamlı bulundu (P<0,001). Roux-en-Y'li hastalarda alkalen reflünün az görülmesi literatürle uyumlu bulundu. Bunun nedeni operasyon tipine göre duodonal içeriğin daha az reflü olması ile açıklanabilir.

Patolojik değerlendirmeye göre alkalen reflü gastrit incelendiğinde; B-II'li hastalarda alkalen reflü gastrit %33.3, simple gastroenterostomili hastalarda %27.8, Roux-en-Y anastomozlu hastalarda %28.6 oranında saptandı. Hasta grubunun az olduğu Roux-en-Y grubu dikkate alınmaz ise bu bulgular endoskopik olarak alkalen reflü gastrit denilen hastaların ancak yarısında reaktif gastropatinin patolojik bulgularının saptandığını gösterir.

Gastroenterostomili hastaların tamamı ile kontrol grubu hastaların biyopsi materyalleri patolojik alkalen reflü oranları açısından karşılaştırıldığında gastroenterostomili 70 hastanın 23'ünde(%33), kontrol grubu 50 hastanın 3'ünde(%6) saptandı. İki grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(P<0,001).

Giuliani ve arkadaşları 151 p.ülser nedeniyle parsiyel gastroenterostomi geçiren hastayı uzun dönem surveyans programına alarak biyopsi spesmenlerini Hp ve prekanseröz mukozal lezyonlar için test etmişler, Hp kolonizasyonu remnant mukozada %30 oranında bulunmuş ve gastrektominin süresi ile Hp prevalansı arasında bir ilişki saptanmamış. Normal mukoza prevalansı, Hp negatiflerde Hp pozitiflere göre 10 kat daha fazla saptanmış(22.0% vs. 2.4%). İntestinal metaplazi prevalansı Hp pozitifte negatife göre 4 kat daha fazla saptanmış(19.6% vs. 4.6%).

Operatif midelerde Hp'nin gastrik lezyonların gelişiminde önemli rol alabileceği sonucuna ulaşılmıştır(52).

Displazi ve adenokarsinom gastroenterostomili hastalarda anlamlı olarak kontrol grubundan daha fazla saptandı(P<0,02). Distal biyopsi örneklerinde gastroenterostomili hastaların 4'ünde displazi ve adenokarsinom saptanırken, kontrol grubunda hiç saptanmadı. Bu hastaların operasyon nedeni 2 hastada adenokarsinom 2 hastada da ülser nedeniyle idi. Distal biyopsi örneklerinde displazi ve adenokarsinomun daha sık görülmesi primer operasyon bölgesine yakınlık ve alkalen reflüye daha çok maruz kalma nedeniyle açıklanabilir. Proksimal biyopsi örneklerinde gastroenterostomili grupta 1 hastada nöks nöroendokrin tümör saptanırken ve kontrol grubunda 1 hastada displazi saptandı. Fark proksimalde anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar gastroenterostomili hastalarda surveyans amaçlı endoskopik kontrollerin önemini ve nöksün lokalizasyonu açısından bize yol göstermektedir.

Li ve arkadaşları distal gastrektomiden sonra gastrik inflamasyonda safra reflü ve Hp'nin rolünü araştırmışlar. 1 yıldan daha önce gastrektomi yapılan 281 hasta endoskopik olarak tümör ve ülser dışlandıktan sonra çalışmaya alınmış. Endoskopik olarak safra reflüsü ve gastritin şiddeti kaydedilmiş. Kronik inflamasyon, aktivite, atrofi, intestinal metaplasia ve Hp içeren histolojik değişiklikler incelenmiş. Endoskopik inflamasyon oranı remnant mukozada 81.1% (228/281) bulunmuş. Endoskopik remnant gastriti olan hastalarda safra reflüsü ve Hp prevalansı, gastriti olmayanlardan daha sık bulunmuş (21.5%vs 0%, 88.6%vs 24.5%, P <0.0001). Histolojik olarak kronik inflamasyon skoru safra reflüsü olanlarda belirgin safra reflüsü olmayanlara göre en yüksek saptanmış(1.65vs1.45, P = 0.02). Kronik inflamasyon, aktivite, atrofi ve intestinal metaplazi oranları Hp pozitif hastalarda Hp negatif hastalara göre anlamlı şekilde daha ciddi bulunmuş(53).

Gastroenterostomili hastaların distal ve proksimal gastrik biyopsi örneklerinde intestinal metaplazi sıklığı açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu ile arada anlamlı fark saptanmadı(P=0,054 ve P=0,5). Vaka sayısının artırılması durumunda distalde intestinal metaplazi görülme sıklığında anlamlı artış saptanabileceği kanısına varıldı.

Atrofik gastrit sıklığı açısından distal ve proksimal gastrik biyopsi örnekleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında opere hastalarda atrofik gastrit oranı anlamlı olarak fazla bulundu($P<0,01$)

Kronik inflamasyon ve aktivite değerleri açısından gastroenterostomili hastalarla kontrol grubu hastalar arasında anlamlı fark saptamadık.

Çalışmamızda Roux-en-Y'li hasta sayısının az olması gastroenterostomili hastalar arasında karşılaştırma yapmayı sınırlayıcı bir faktördü. Buna karşın, bizim çalışmamızda gastroenterostomili hastalarda patolojik incelemenin hem distal hemde proksimal gastrik mukoza için ayrı ayrı yapılması prekanseröz lezyonların artmış sıklıkta görüldüğü bu hasta grubunun ayrıntılı değerlendirilmesini mümkün kıldı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, gastroenterostomili hastalarda kontrol grubuna göre alkalen reflü gastrit sıklığının arttığını ve buna paralel olarak Hp sıklığının azaldığını göstermiştir. Prekanseröz gastrik lezyonlardan atrofik gastrit ve displazi görülme sıklığı bu hastalarda anlamlı şekilde yüksektir. Ayrıca distal gastrik mukozalarında intestinal metaplazi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmasada artmaktadır.

Bu sonuçlar ışığında alkalen reflü gastrit ve Hp'nin gastrik mukoza üzerinde sinerjistik hasar oluşturucu etkiye sahip olması nedeniyle bu hastaların Hp için test edilmesini ve pozitif ise mutlaka eradike edilmesini, ayrıca stoma hattına yakın olan distal remnant gastrik mukozadan biyopsiler alınmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Dixon MF, bilier reflux gastritis and Barrett's oesophagus further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux Gut 2001; 49:359-63
2. Freedman J, Ye W, Naslund E, Lagergren J Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus Gastroenterology 2001 ; 121: 548-53
3. Mackie C, Hulks G, Cuschieri A. Enterogastric reflux and gastric clearance of reflux in normal subjects and in patients with and without bile vomiting peptic ulcer surgery. Ann Surg 1986; 204: 537-42
4. Meyer JH. Reflections on reflux gastritis. Gastroenterology. 1979 ; 77:1143-5
5. Malagelada JR, Phillips SF, Shorter RG, Higgins JA, Magrina C, van Heerden JA, Adson MA Postoperative reflux gastritis: pathophysiology and long-term outcome after Roux-en-Y diversion. Ann Intern Med. 1985;103:178-83
6. Bahnacy A, Kupcsulik P, Eies Z, Flautner L. Occurrence and significance of Helicobacter pylori infection after gastric surgery. Acta Chir Hung 1996; 35(3-4):201-7.
7. Josef E. Fischer Mastery of surgery 849-858
8. Rege RV, Jones DB. Current Role of Surgery in Peptic Ulcer Disease. In: Sleisenger & Fordtran, ed. Gastrointestinal and Liver Disease. 7th Ed. Elsevier Science; 2002.
9. Cheung LY, Delcore R, Stomach. Ed: Townsend CM, Sabiston Textbook of surgery. W.B. Saunders, Philadelphia 837-872, 2001. Eastwood GL: Stomach Anatomy and structural anomalies. In Yamada T, Alpers DH,
10. Owyang C, et al (eds): Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1995, pp. 1312-1313. Herrington JL Jr, Sawyers JL: 'Complications following gastric operations.
11. Machella TE. The mechanism of the postgastrectomy dumping syndrome. Ann Surg 1949; 130: 145-59
12. Roberts KE, Randall HT, Farr HW. Cardiovascular and blood volume alterations resulting from intrajejunal administrations of hypertonic solutions to gastrectomized patients: The relationship of these changes to the dumping syndrome. Ann Surg 1954; 140: 631-40

13. Massimo Rugge MD, Robert M. Genta MD. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005; 36: 228– 33.
14. Aydin Ö, Egilmez E, Karabacak T, Kanik A. Interobserver variation in histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2232-5.
15. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol.*1991; 6: 209- 22.
16. Price AB, Misiewicz JJ. Sydney classification for gastritis. *Lancet.* 1991; 19: 337-873.
17. Demir M, Neşe N, Saruç M, Yüceyar H, Ayhan S. Features of incisura angularis biopsies in dyspeptic cases. *Turk J Gastroenterol* 2001; 12: 211-3.
18. El-Zimaity H, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY History. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural. *J. Clin. Pathol* 2001; 54: 679-83.
19. Rugge M, Correa P, Dixon MF ve ark. Gastric Otoimmun gastrit [HE x 200] *EAJM:* 38, Aralık 2006 118 mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-59.
20. El-Zimaity H, Md, David Y. Graham, Md. Evaluation of Gastric Mucosal Biopsy Site and Number for Identification of *Helicobacter pylori* or Intestinal Metaplasia: Role of the Sydney System. *Hum Pathol* 2003; 30: 72-7.
21. Nomura A. Searching for the causes of gastric cancer. *Hawaii Med J* 2002; 61: 33-4.
22. Genta RM, Robason GO, Graham DY. Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: a new stain. *Hum Pathol* 1994; 25: 221-6.
23. Price AB. Classification of gastritis--yesterday, today and tomorrow. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1999; 83: 52-5.
24. Öztürk S, Serinsöz E, Kuzu I ve ark. The Sydney System in the assessment of gastritis: Inter- observer agreement. *Turk J Gastroenterol* 2001; 12: 36-9.
25. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994.* *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1161- 81.

26. Piazuolo MB, Haque S, Delgado A, Du JX, Rodriguez F, Correa P. Phenotypic differences between esophageal and gastric intestinal metaplasia. *Modern Pathology* 2004; 17: 62–74.
27. Cornberg M, Enss ML, Makkink MK ve ark. Variation of human mucin gene expression in gastric cancer cell lines and gastric mucous cell primary cultures. : *Eur J Cell Biol* 1999; 78: 832-41.
28. Taylor KL, Mall AS, Barnard RA, Ho SB, Cruse JP. Immunohistochemical detection of gastric mucin in normal and disease states. *Oncol Res* 1998; 10: 465-73.
29. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; 6: 294-9.
30. Sipponen P, Kimura K. Intestinal metaplasia, atrophic gastritis and stomach cancer: trends over time. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 79-83.
31. Rugge M, Genta RM; OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005; 129: 1807-8.
32. Alderuccio F, Toh BH. Immunopathology of autoimmune gastritis: lessons from Mouse models. *Histol Histopathol.* 2000; 15: 869-79.
33. Pazzi P, Scalia S, Stabellini G ve ark. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery:therapeutic effects of ursodeoxycholic acid . *Current Therapeutic Research.* 1989;45:476-87
- 34.Abe H, Murakami K, Satoh S, Sato R, Kodama M, Arita T, Fujioka T. Influence of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal gastrectomy. *J Gastroenterol* 2005;40:563-569.
35. Castell DO, Richter JE. Ubdated guidelines for the diagnosis and treetment of gastroesophageal reflux disease. The practice parameters committe of the American Collage of Gastroenterology *Am J Gastroenterol* 1999 ; 96: 1434-42
36. Vassilakis JS, Xynos E, Zoras OJ. Surgical treatment of the enterogastric reflux syndrome: preoperative and postoperative estimation by ^{99m}Tc-HIDA scintigraphy.*Am Surg.* 1992 ;58:787-91
37. Houghton PW, Mortensen NJ, Thomas WE. Intra gastric bile acids and scintigraphy in the assessment of duodenogastric reflux.*Br J Surg.*1986 ; 73:292-4

38. Ritchie WF. Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal. *Gut*. 1984 ; 25:975-87
39. Coppinger WR, Job H, DeLauro JE, Westerbuhr LM, McGlone FB, Phillips RG. Surgical treatment of reflux gastritis and esophagitis. *Arch Surg*.1973 ;106:463-8
40. Whitehead R, Truelove SG, Gear MWL. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1972 ;25:1-1
41. Safatle-Ribiero AV, Ribeiro U, Reynolds JC, Gama-Rodrigues JJ, Iriya K, Kim R et al. Morphologic, histologic and molecular similarities between adenocarcinomas arising in the gastric stump and the intact stomach. *Cancer* 1996, 78: 2288-99
42. Weiman TJ, Max M H , Vogles C R , Burrows G H . Diversion of duodenal contents. Its effect on the pruction of experimental gastric cancer. *Arch Surg* 1980; 115:959-61.
43. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341:1359-62.
44. Lynch D A F , Mapstone NP, Clarke A M T , Jackson P, Dixon MF, Quirke P, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1993;34(suppl 1):W12.
45. Lynch D A F , Mapstone NP, Clarke A M T , Jackson P, Dixon MF, Quirke P, Axon ATR. Cell proliferation in the gastric corpus in *Helicobacter pylori* associated gastritis and after gastric resection. *Gut*1995; 36:351-3.
- 46-. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Sep;38(9):931-7. Duodenogastric reflux sustains *Helicobacter pylori* infection in the gastric stump. Nakagawara H, Miwa K, Nakamura S, Hattori T. Dept. of Gastroenterologic Surgery, Division of Cancer Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan.
47. Lotterer E, Ludtke F E , Tegeler R, Bauer F E . The 13C-urea breath test, *Helicobacter pylori* infection, and the operated stomach. *J Clin Gastroenterol* 1993 Jan; !6(1):82-4.
48. Guerre J. Chaussade S, Tulliez M, Gaudric M, Zone A. *Helicobacter pylori* infection and the surgically treated stomach. *Ann Chir* 1991; 45(10):905-8.

49. Ludtke FE, Maierhof S, Kohler H, Bauer FE, Tegeler R, Schauer A, Lepsien G. Helicobacter pylori colonization in surgical patients. *Chirurg* 1991 Oct; 62(10):732-8.
50. Schilling D, Adamek HE, Wilke J, Schauwecker P, Martin WR, Arnold JC, Benz C, Labenz J, Riemann JF. Medical Department C, Klinikum Ludwigshafen, Academic Hospital of the University of Mainz. *Z Gastroenterol.* 1999 Feb;37(2):127-32. Prevalence and clinical importance of Helicobacter pylori infection in patients after partial gastric resection for peptic ulcer disease. A prospective evaluation of Helicobacter pylori infection on 50 resected patients compared with matched nonresected controls.
51. Osugi H, Fukuhara K, Takada N, Takemura M, Kinoshita H. Department of Gastroenterological Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jul-Aug;51(58):1215-8. Reconstructive procedure after distal gastrectomy to prevent remnant gastritis.
52. Giuliani A, Caporale A, Demoro M, Benvenuto E, Scarpini M, Spada S, Angelico F. Department of Surgery P. Valdoni, University La Sapienza, Rome, Italy. *World J Surg.* 2005 Sep;29(9):1127-30. Gastric cancer precursor lesions and Helicobacter pylori infection in patients with partial gastrectomy for peptic ulcer.
53. Li XB, Lu H, Chen HM, Chen XY, Ge ZZ. Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai, China. Li XB, Lu H, Chen HM, Chen XY, Ge ZZ. Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai, China. *J Dig Dis.* 2008 Nov;9(4):208-12. Role of bile reflux and Helicobacter pylori infection on inflammation of Gastric remnant after distal gastrectomy.