

Alkalen Reflü Gastritte Mide Mukozasında Epidermal Büyüme Faktör Düzeyi

LEVEL OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN STOMACH MUCOSA AT ALKALIN REFLUX GASTRITIS

Mesut ÖZKAYA*, Sabiye AKBULUT*, Muzaffer ÇAYDERE**, Ahmet ERTEN*, Esin ÖZYILKAN***

* Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Dahiliye Kliniği,

** Dr., S. B: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği,

*** Doç.Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Dahiliye Kliniği, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada, safra kesesi ameliyatı sonrası gelişen alkalen reflü gastritte, mide mukozasında epidermal büyüme faktör (EGF) düzeyi araştırıldı.

Materyal-Metod: Çalışmaya 31 hasta ve 14 sağlıklı kontrol grubu alındı. Her iki gruba üst gastrointestinal endoskopi yapılarak, endoskopik biyopsiler alındı. Biyopsi materyalleri immunohistokimyasal olarak EGF (Zymed, supersensitiv) monoklonal kit ile muamele edilerek EGF düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Hasta grubunda EGF düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ($p<0.001$).

Sonuç: Safranin iritasyonuna karşı EGF'nin mukoza koruyucu bir faktör olarak arttığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kolesistektomi, Alkalen Reflü Gastrit, Epidermal Büyüme Faktörü

T Klin Gastroenterohepatoloji 2002, 13:66-71

Summary

Purpose: In this study, the level of epidermal growth factor in stomach mucosa in alkaline reflux gastritis after cholecystectomy is researched.

Materials and Methods: 31 patients and 14 healthy controls are taken in to the study. Upper gastrointestinal endoscopy is applied to both groups and endoscopic biopsies are taken. Biopsy materials are processed with EGF (zymed, supersensitive) monoclonal kit immunohistochemically to determine EGF levels.

Results: In the patient group the levels of EGF was significantly higher compared to control group ($p<0.001$).

Conclusion: We concluded that EGF increased as a mucosal protecting factor in response to the irrigating effect of bile.

Key Words: Cholecystectomy, Alkaline reflux gastritis, Epidermal Growth Factor

T Klin J Gastroenterohepatol 2002, 13:66-71

Alkalen reflü gastrit, alkalen duodenal içeriğın mideye reflü olarak mide mukozasını irrite etmesi sonucu oluşmaktadır. Burada özellikle duodenal içerikte yer alan safra çok önemli bir etyolojik faktördür. Deneysel modellerde safranin gastrik mukozal bariyer hasarına yol açtığı (1-3); duodenal sıvı ve safranin gastrik mukozada akut ve kronik hasar yaptığı gösterildi (4).

Alkalen reflü gastrit, genellikle mideye uygulanan cerrahi müdahalelerden sonra ve özellikle safra kesesi ameliyatları (kolesistektomi) sonrasında ve pilor sfinkter görevinin ortadan kalkmasına bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte bu nedenler olmadan da görülebilmektedir (5,6). Yapılan çalışmalarda endoskopik olarak alkalen reflü gastrit,

safra taşı olanlarda %67, kolesistektomi geçiren hastalarda %89 olarak tespit edildi (7).

Mide mukozasında oluşan bu hasara karşı çeşitli savunma mekanizmaları harekete geçmektedir. Bunlardan biri de hücre yenilenmesidir. Bunu sağlayan en önemli ajan da epidermal büyüme faktörüdür. EGF, etkin gastrik salgı inhibitörü, mitojeni ve mukozal koruyucudur (8). EGF, bilinen en önemli büyüme faktörü olup, mide mukozasının akut mukozal hasara karşı korunmasında görev almaktadır (9). Mukozal hücrelerin migrasyonu ve proliferasyonunu artırma yoluyla mukozal onarımı stimule etmektedir (10).

Biz bu çalışmada, endoskopik ve patolojik inceleme sonucunda, alkalen reflü gastrit tespit edi-

len hastaların mide mukozasında, mide mukoza hasar onarımında ve hücre yenilenmesinde rol oynayan EGF düzeyini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma Kasım 1999 ile Aralık 1999 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran ve yaşları 38-70 arasında değişen, daha önce kolesistektomi ameliyatı olmuş 31 hastada gerçekleştirildi. Hastaların 9'u erkek (% 29), 22'si kadın (%71) idi. Hastaların yaş ortalaması 57.12 ± 10.03 yıl (değer aralığı 38-70) olarak hesaplandı. Bu hastalar, en az 4 ay, en fazla 27 yıl önce safra kesesi ameliyatı (kolesistektomi) olmuşlardı. Kolesistektomi ameliyatı sonrası geçen süre dikkate alınmaksızın epigastrik şikayetleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Epigastrik şikayet oluşturabilen peptik ülser gibi hastalık öyküsü olan hastalar, yine son 6 ay içinde herhangi bir gastrointestinal hastalık nedeniyle ilaç kullanan hastalar, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi, pankreatit gibi bilinen sistemik hastalığı olanlar, yine bilinen kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı olanlar ve herhangi bir sebeple endoskopiye tolere edemeyecek olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Ayrıca çalışma yaşları 40 ile 66 arasında değişen 4'ü erkek (%18) 10'u bayan (%78) toplam 14 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı.

Hastalara gerekli süre açlık sonrası rızaları alınarak, gerektiğinde premedikasyon uygulanarak önden görüştü GİF-K-30 OLYMPUS marka endoskop ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulandı. Hastalardan endoskopi sırasında prepiloric antrumdan ve korpusdan toplam 4 adet biyopsi materyali alındı. Biyopsi materyalleri %10'luk formol içerisinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Rutin doku takibinden geçen biyopsi materyalleri parafin blok haline getirildi. Bu bloklardan 5 mikron büyüklüğünde kesitler alındı. Alınan kesitler önce Hematoksilen-Eosin ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Işık mikroskopunun 400 büyütme alanında H.pylori arandı, kolonizasyon yoğunluğuna göre +, ++, +++ olarak gruplandırıldı(11). Daha sonra lizin'li lamlara alınan kesitlere EGF (Zymed, supersensitiv) monoklonal kit ile immunohistokimyasal boyama yapıldı.

Hematoksilen-Eosin boyalı kesitler Sydney klasifikasyonuna(12) göre değerlendirildi.

EGF boyalı kesitler de foveolar epitelin boyanma yüzdesine göre değerlendirildi.

Boyanma olmayanlarda → - (Resim 1)

%25'e kadar olan boyama → +

%25-50 kadar olan boyama → ++

% 50 kadar olan boyama → +++ (Resim 2) kabul edildi.

Boyamanın değerlendirilmesi sırasında intestinal tip mide adenokarsinomlu bir olgu EGF için pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Resim 1. Mide prepiloric mukozadan alınan biyopsi materyalinin EGF kit ile boyalı hali (x100 büyüme ile) EGF (-).

Resim 2. EGF (+++) (x100 büyüme)

İstatistik Değerlendirme

Grup içi ve gruplararası nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi ve gerektiğinde Yates düzeltmesi uygulandı.

Grup içi ve gruplararası hasta yaşlarının karşılaştırılmasında vaka sayısının azlığı nedeniyle Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İstatistik analizler "statistical package for the social sciences" (SPSS, version 9.0) yazılım ile yapıldı.

P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 31 hastanın 9'u (%29) erkek, 22'i (%71) kadındı. Kontrol grubunda değerlendirilen sağlıklı gönüllülerin 4'ü (%28) erkek, 10'u (%72) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 57.12 ± 10.03 yıl (değer aralığı 38-70) olarak hesaplandı. Kontrol grubun yaş ortalaması $52,00 \pm 7.03$ yıl (değer aralığı 40-66) olarak hesaplandı. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Hasta grubunda incelenen tüm hastalarda endoskopik olarak enterogastrik reflü tespit edildi (%100). Hasta grubundaki endoskopik bulguların ayrıntıları: Diffüz gastrit (n:16) %52, Antral gastrit (n:11) %36, Diffüz atrofik gastrit (n:1) %3, İzole enterogastrik reflü (n:3) %9 idi.

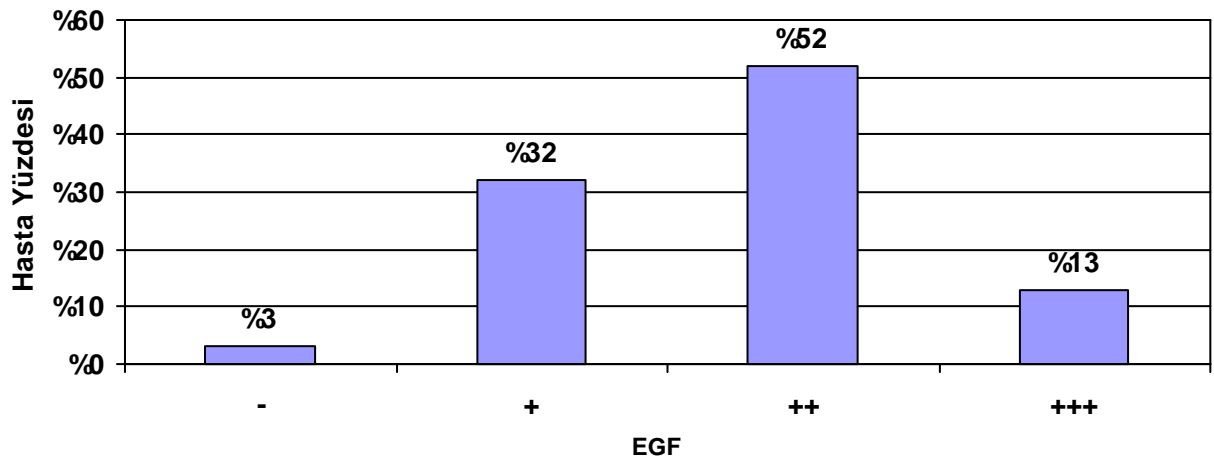
Hasta grubundaki biyopsi materyalinin hematoxilen eosin boyama sonrası patolojik incelenmesinde patolojik tanıların dağılımı: Kronik gastrit (hafif) (n:3) %9, Kronik gastrit (orta) (n:16) %52, Kronik gastrit (şiddetli) (n:1) %3, Kronik aktif gastrit (n:5) %15, Kronik atrofik gastrit (n:1) %3, Superficial gastrit (n:2) %6, Eroziv gastrit (n:3) %9 idi.

Kontrol grubunun yapılan endoskopik incelemeler ve biyopsi materyallerinin patolojik incelemeleri normal sınırlarda idi.

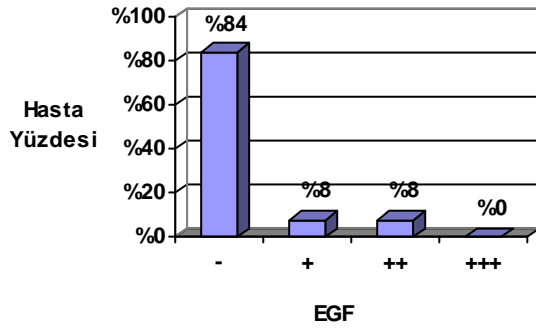
Hasta grubu ve kontrol grubu H. pylori yönünden de değerlendirildi. Hasta grubunda 31 hastanın 13'ünde (%42) H. Pylori (+) 18'inde (58) H. Pylori (-) olarak bulundu. Kontrol grubunda 14 hastanın 7'sinde (%50) H. pylori (+), 7'sinde (%50) H. pylori (-) olarak bulundu. Her iki grup arasındaki H. pylori pozitifliği yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda EGF düzeyi 1(%3)olguda negatif, 10(%32) olguda (+), 16 (%52) olguda(++), 4(%13) olguda (+++) idi. Kontrol grubunda ise 12(%84) olguda negatif,1(%8) olguda (+), 1(%8) olguda (++) idi. EGF düzeylerinin hasta grubundaki dağılımı Grafik 1'de ve EGF düzeylerinin kontrol grubundaki dağılımı Grafik 2'de gösterildi .

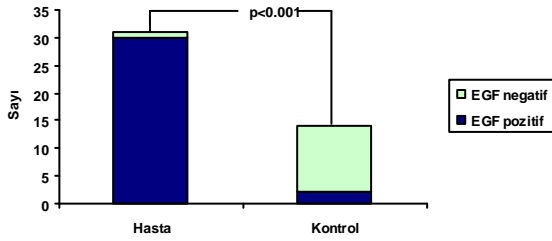
Hasta ve kontrol grupları EGF pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel yönden belirgin fark tespit edildi. Has-



Grafik 1. Hasta grubundaki EGF düzeylerinin dağılımı.



Grafik 2. Kontrol grubundaki EGF düzeylerinin dağılımı
EGF: Epidermal büyüme faktör



Grafik 3. Hasta ve kontrol grubunun EGF pozitifliği yönünden karşılaştırılması

ta grubunda EGF düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ($p<0.001$) (Grafik 3).

Çalışma kapsamında ayrıca EGF pozitifliğine yol açan önemli bir olay olan H. Pylori pozitifliği yönünden de karşılaştırma yapıldı. Bu amaçla hasta grubunda H. pylori pozitif olan hastalar grup A, H. pylori negatif olan hastalar da grup B olarak ayrıldı. Grup A'da toplam H. Pylori (+) olan 13 hasta yer aldı. Bunların 3'ü (%23) erkek 10'u (%77) kadın idi. Grup B'de toplam H. Pylori (-) olan 18 hasta yer aldı. Bunların 6'sı (%33) erkek 12'i (%67) kadın idi. Grup A ve Grup B arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grup A ve B'nin EGF pozitifliği yönünden karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hem Grup A, hem de Grup B'nin ayrı ayrı olarak EGF pozitifliği yönü-

le kontrol grubuyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$).

Tartışma

Alkalemlen reflü gastrit, alkalemlen duodenal içeriğin mideye reflü olarak mide mukozasını irrite etmesi sonucu oluşmaktadır. Özellikle mide ve safra kesesi ameliyatı olmuş hastalarda sık görülmektedir (5,6).

Boren ve ark. (13) mide operasyonundan sonra safra reflüsünün %100'e yaklaştığını Brown ve ark. (14) safra kesesi taşı olanlarda endoskopik olarak safra reflüsünün yaygın bir bulgu olduğunu ve kolesistektomi sonrasında standart olarak gözlemlendiğini; Danilov ve ark. (15) da alkalemlen reflü gastriti endoskopik olarak safra taşı olanlarda %67, kolesistektomi geçirenlerde %89 oranında tespit edildiğini gösterdiler. Biz de, çalışmamızda hastaların %100'ünde endoskopik olarak alkalemlen reflü tespit ettik. Bununla birlikte alkalemlen reflü gastrit %90 oranındaydı.

Alkalemlen reflü olgularının hepsi semptomatik değildir. Alkalemlen reflü gastriti de her zaman semptomatik olmayabileceği deneysel olarak gösterilmiştir (7). Olgularımızda %90 oranında epigastrik ağrı ve %85 oranında kusma semptomu vardı. Ritchie ve ark. (16) alkalemlen reflü gastritli hastalarda semptom olarak %94 oranında safralı postprandial kusma ve %80 oranında epigastrik ağrı tespit etmişlerdi.

EGF, mide mukozasının çeşitli hasar verici olaylara karşı korunmasında görev almaktadır (9). EGF mukozal bütünlüğün sağlanması ve hasarlı mukozanın tamirinde önemli ve öncül bir rol oynamaktadır (17). Çalışmamızda hasta grubunda %96.7 olguda (30/31) EGF değişik pozitifliklerde olmak üzere pozitif olarak tespit edildi. Sadece bir hastada EGF düzeyi negatifti. Bu olgu 4 ay önce kolesistektomi operasyonu olmuş ve endoskopik olarak alkalemlen reflü tesbit edilmişti. Patolojik incelemesinde eroziv gastrit vardı ve H. pylori negatifti. Burada EGF negatifliğinin nedeni hastanın 4 ay gibi kısa bir süre önce kolesistektomi operasyonu olması ve gastrit tablosunun tam olarak yerleşmemesine bağlandı.

EGF, gastrit iyileşmesinde öne çıkan bir faktördür. Çünkü aside dayanıklıdır. Epitel hücre migrasyonunu uyararak, DNA sentezini stimule etmektedir (18). Tüm bu olaylar sonucunda gastritli dokuda düzeyi artmaktadır.

Konturek ve ark. (19) deneysel olarak peptik ülser ve antral gastrit oluşturdukları 150 Wistar Ratta yaptıkları çalışmada ülserli ve gastritli alanda mukoza düzeylerinin arttığını gösterdiler. Biz de çalışmamızda alkalen reflü gastritli olguların hemen hemen hepsinde mukoza EGF düzeyinin belirgin derecelerde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığını tespit ettik.

EGF, potent bir epitelyal mitojen ve onkoproteindir. Pfeiffer ve ark. (20); Messa ve ark. (21) yaptıkları çalışmalarda mide adenokarsinomalarında EGF düzeyinin arttığını gösterdiler. Bizim çalışmamızda hiçbir olguda malignite tespit edilmedi; dolayısıyla EGF düzeyi artışı herhangi bir malign olaya bağlı değildir.

EGF, düzeyine etki eden bir olayda H. pylori enfeksiyonudur. H. pylori enfeksiyonu ile mide mukozası EGF düzeyi artışının birlikteliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (17, 18). Biz ise çalışmamızda H. pylori varlığının mide mukozasındaki EGF düzeyine etkisiyle ilgili olarak farklı sonuçlar elde ettik. Çalışma grubundaki H. pylori pozitif ve H. pylori negatif olan hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.005$). Bu nedenle hasta grubundaki EGF düzey yüksekliğinin alkalen reflüya sekonder oluşan gastrit nedeniyle olduğu sonucuna vardık.

Sonuçta, çalışmamızda mide mukoza koruma faktörü olan EGF'nin safranin iritan etkisiyle hasarlanmış mide mukozasında arttığını gösterdik. Bu çalışmamızın alkalen reflü gastrit tedavisi alan hastaları da kapsayacak şekilde genişletilmesi konuya netlik kazandıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Doverport HW. Destruction of the gastric mucosal barrier by detergent and urea. *Gastroenterology* 1968; 54:175-80.
2. Black RB, Hole D, Rhodes J. Bile damage to the gastric mucosa: The influence of pH and bile acid concentration. *Gastroenterology* 1971;61:178-84.
3. Silen W, Forte JG. Effect of bile salts on amphibian gastric mucosa. *Am J Physiol* 1975;228:437-644.
4. Müller-Lissner SA, Froass C. Dissociation of duodeno gastric marker reflux and bile salt reflux. *Dig Dis Sci* 1985;30:733-8.
5. Mockie C, Hulks G, Cuschierri A. Enterogastric reflux and gastric clearance of reflux in normal subjects and in patients with and without bile vomiting following peptic ulcer surgery. *Am Surg* 1986;204:537.
6. Meyer JH. Reflections on reflux gastritis. *Gastroenterology* 1979;77:1143.
7. Watt PCH, Sloan JM, Spencer A, et al. Histology of the postoperative stomach before and after diversion of bile. *Brit Med J* 1983; 287:1410.
8. Barnard JA, Beachamp RD; Russel WE et al. Epidermal growth factor-related peptides and their relevance to gastrointestinal pathophysiology. *Gastroenterology* 1995;108: 564-80.
9. Konturek SJ, Brozowki T, Majka J, et al. Transforming growth factor and epidermal growth factor in protection and healing of gastric mucosal injury. *Scand J Gastroenterology* 1992;27:649-55.
10. Uribe JM, Barrett KE. Nonmitogenic actions of growth factors on integrated view of their role in intestinal physiology and pathophysiology. *Gastroenterology* 1997;112: 255-68.
11. Ruiz B, Correa P, Fonham ETH, Ramakrishnan T. Antral atrophy, Helicobacter pylori colonization, and gastric pH. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:96-101.
12. Dixon MF, Genta RM, Yardley SH, et al. Classification and Grading of Gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-81.
13. Boren CH, Way LW. Alkaline reflux gastritis A revolution. *Am J surg* 1980;140:40.
14. Brown TH, Walton G, Cheadle WG, et al. The alkaline shift in gastric pH after cholecystectomy. *Am J surg* 1989;157:58-65.
15. Danilov AS, Reshetnikov OV, Kurilovich SA. The characteristics of duodenogastric reflux in peptic ulcer and chronic gastritis. *Ter Arkc* 1994;66:43.
16. Ritchie WF. Alkaline reflux gastritis: A critical reappraisal. *Gut* 1984;24:975.
17. Walter J Coyle, Robert E. Eradication of Helicobacter pylori normalizes elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its receptor. *The Am J of Gastroenterology* 1999;94:2885-9.

18. Konturek P, Brozowski T, Konturek SJ, et al. Expression of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha during ulcer healing Gastroenterology 1995;107:468-71.
19. Konturek SJ, Dembinski A, Warzecha Z, et al. Role of epidermal growth factor in healing of chronic gastroduodenal ulcers in rats. Gastroenterology 1988;94:1300-7.
20. Pfeiffer A, Rothbaver E, Wiebeche B, et al. Expression of epidermal growth factor receptor on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas J Nat Cancer Inst 1986;77:1047-52.
21. Messa C, Dileo A, Greco B, et al. Successful eradicating treatment of Helicobacter pylori in patients with chronic gastritis: Gastric levels of cytokines, epidermal growth factor and polyamines and after therapy. Immunopharmacol Immunotoxicol 1996; 18:1-13.

Geliş Tarihi: 26.03.2001

Yazışma Adresi: Dr. Sabiye AKBULUT
S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. İç Hastalıkları Kliniği
Cebeci, ANKARA