

Fonksiyonel dispepsili hastalarda *Helikobakter pilori* infeksiyonunun safra kesesi motilitesi ve plazma kolesistokinin düzeyleri üzerine etkisi

The effect of *Helicobacter pylori* infection on gallbladder motility and plasma cholecystokinin levels in patients with functional dyspepsia

Ferda AKBAY HARMANDAR¹, Hasan ÜMİT², Gülbin ÜNSAL², Hakan ERBAŞ³

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ³Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne

Giriş ve Amaç: *Helikobakter pilori* infeksiyonunun gastrointestinal motilite, pankreatik sekresyon ve gastrointestinal hormon salınımı üzerine etkileri olduğu bilinmekte olup, safra kesesi motilitesini de etkileyebileceği düşüncesi söz konusudur. Bu çalışmanın amacı da fonksiyonel dispepsili hastalarda *Helikobakter pilori* varlığının kese motilitesi üzerine etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** *Helikobakter pilori* (+) 31 ve *Helikobakter pilori* (-) 19 olmak üzere toplam 50 fonksiyonel dispepsili olgu çalışmaya alındı. *Helikobakter pilori* varlığına histopatolojik yöntem ve üreaz testi ile bakıldı. Histopatolojik yöntem esas alınarak olgular (+) ve (-) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Açlık ve postprandiyal 30, 60, 90, 120. dakikalarda kese volümleri ultrasonografi ile ölçüldü ve açlık plazma kolesistokinin seviyelerine bakıldı. **Bulgular:** Açlık kese hacimleri ve postprandiyal 60. dakikada ölçülen kese hacmi *Helikobakter pilori* (+) olan grupta daha yüksek olarak bulundu. Postprandiyal 30, 90, 120. dakikalarda ölçülen kese hacimleri her iki grupta benzerdi. Plazma kolesistokinin seviyeleri *Helikobakter pilori* (+) olan grupta düşük olarak bulundu. **Sonuç:** Bu bulgular *Helikobakter pilori* infeksiyonunun safra kesesi motilitesini bozarak, biliyer diskinezi ve taş oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmekle beraber, bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, safra kesesi motilitesi, kolesistokinin, fonksiyonel dispepsi

GİRİŞ

Peptik ülser ve kronik atrofik gastritin en önemli nedeni olan *Helikobakter pilori* (*H. pilori*) infeksiyonunun, bunların dışında fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarına hatta diğer sistemlere ait hastalıklara da yol açabileceği ileri sürülmektedir. Yapılan bir çok çalışmada infeksiyon sıklığı non-ülser dispepsili olgularda kontrol gruplarına göre daha sık olarak rapor edilmesine rağmen bakterinin fonksiyonel dispepsideki rolü hala açıklanamamıştır (1). Nitekim bu olgularda uygulanan eradikasyon tedavisi ile sadece %9'unda dispepsi şikayetlerinin gerilediği belirtilmektedir (2-4).

Background and Aim: It is known that *Helicobacter pylori* infection affects gastrointestinal motility, pancreatic secretion and gastrointestinal hormones, and some authors have considered that the infection can also affect gallbladder motility. This study was undertaken to evaluate whether *Helicobacter pylori* has any effect on gallbladder motility in patients with functional dyspepsia. **Material and Methods:** Fifty patients with functional dyspepsia were studied, and 31 of them were *Helicobacter pylori* (+) and 19 were *Helicobacter pylori* (-). *Helicobacter pylori* was searched by histopathological method and rapid urease test. We separated the subjects as *Helicobacter pylori* (+) and (-) according to the histopathological method. In both groups, gallbladder volumes were measured by ultrasonographic method in fasting state and at postprandial 30, 60, 90 and 120 minutes, and ejection fraction values were calculated. All patients' fasting plasma cholecystokinin levels were determined by ELISA method. **Results:** Fasting volume and V60 were found significantly high in the *Helicobacter pylori* (+) group, while V30, 90, 120 were similar in both groups. Plasma cholecystokinin levels were found significantly low in the *Helicobacter pylori* (+) groups. **Conclusion:** These results suggest that *Helicobacter pylori* infection can play a role in gallstone formation and biliary dyskinesia by damaging gallbladder motility; therefore, more studies are needed to clarify this subject.

Key words: *Helicobacter pylori*, gallbladder motility, cholecystokinin, functional dyspepsia

Bazı çalışmalarda infeksiyonun mide, barsak ve safra motilitesini olumsuz etkilediği ve bunlarla ilgili hastalık tablolarına yol açtığı ileri sürülmektedir. Genel olarak *H. pilori* infeksiyonunun gastrointestinal motiliteyi azalttığı, mide ve safra kesesi boşalımını geciktirdiği, dispepsi ve safra taşı oluşumunu arttırdığı ve sonuçta kanser de dahil çeşitli tip biliyer sistem hastalıklarına yol açabileceği iddia edilmektedir. Kolesistektomili olgularda kese duvarından bakteri izolasyonu bu görüşü destekler niteliktedir (5). Fonksiyonel dispepsili hastada *H. pilori* infeksiyonunun gastrik boşalım üzerine olan etkilerinin ne yolla olduğu

İletişim: Ferda AKBAY HARMANDAR

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
E-mail: ferdaharmandar@myynet.com

Geliş Tarihi: 08.11.2010 • **Kabul Tarihi:** 15.12.2010

hakkında ortak bir görüş bildirilmemektedir (6). Bununla birlikte erken dönemlerde antrumdaki *H. pilori* kolonizasyonunun somatostatin salgılayan D hücrelerinin inhibisyonuna, gastrin salınımının artmasına, hipergastrinemi ve hiperasiditeye yol açtığı bilinmektedir (6, 7). Yapılan çalışmalarda gastrin, kolesistokinin (CCK) ve pankreatik polipeptid (PP) gibi bazı hormon düzeyleri ölçülerek infeksiyonun gastrin ve PP'yi arttırdığı, CCK seviyesini azalttığı gözlenmiştir (7, 8). Gecikmiş gastrik boşalma, antral hipomotilite ve anormal hormon seviyelerinin fonksiyonel dispepsi gelişiminde de etkili olabileceği düşünülmektedir (6). *H. pilori* ile infekte olan duodenal ülserli olgularda, bazal ve yemekle uyarılmış gastrin konsantrasyonu artmıştır. Ekzojen gastrin ile uyarıma ise maksimal yanıt söz konusudur (9). Bakteri ile infekte olan duodenal ülserli olgularda artmış gastrin salınımına, azalmış somatostatin salınımı eşlik etmektedir. Hipergastrinemi ile birlikte infekte kişilerde pepsinojen-1 düzeyi de yüksek bulunmuştur (10).

Fonksiyonel dispepside *H. pilori*'nin yeri ve etkisi hakkında kesin bir karar yoktur. *H. pilori* kronik antral gastrit ile yakın ilişkilidir. Fakat aynı ilişki duodenit ve *H. pilori* arasında gösterilememiştir. *H. pilori*'si olan bireylerin çoğu semptomsuzdur. *H. pilori*'nin gastrik mukoza üzerine etkilerinin fonksiyonel dispepsi semptomları ile nasıl bağdaştırılabileceği henüz açık değildir. Ayrıca *H. pilori* varlığında görülen hipergastrineminin üst GIS motilitesini etkileyerek ne tür belirtiler verebileceği de açık değildir (11, 12).

CCK, gastrik motiliteyi ve boşalmayı vagal yol üzerinden inhibe eder. Yemek alımına cevap olarak barsaktan salınır. CCK'nın aynı zamanda fonksiyonel dispepsi semptomlarını arttıran ve ortaya çıkaran panik atak ve anksiyete gibi hastalıklarda da rolü olduğu gösterilmiştir. CCK'nın damardan verilmesi ile fonksiyonel dispepsi semptomlarının arttığı bildirilmiştir (13, 14). CCK, pankreatik salgıların ve safranin barsağa akışından sorumlu primer hormondur. CCK salınımı için en önemli uyarıcı ise duodenum lümeninde kısmen parçalanmış olarak bulunan yağlı ve proteinli materyaldir. Kanda CCK düzeyinin artması ile sindirimi hızlandıran iki majör etki oluşmaktadır. Bunlardan birincisi pankreatik enzim salınımında artış, diğeri ise safra kesesinin kasılarak safranin duodenuma akışının hızlanmasıdır. Bu yolla CCK'nın salınımını arttıran moleküllerin sindirimi ve absorpsiyonu sağlanmaktadır. Absorpsiyon sonrasında CCK düzeyleri düşmektedir.

Gastrin, duodenal asit içeriğini arttırıp bu şekilde ekzokrin pankreas dokusunu stimüle ederek, ekzokrin pankreas üzerinde CCK benzeri etki gösterir. Fakat, hem duode-

nal hiperasidite, hem de hipergastrinemi, esas olarak CCK tarafından düzenlenen postprandiyal ekzokrin pankreas sekresyonunun stimülasyonu üzerinde daha az etkilidir (15).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi

Bu çalışmada kronik dispeptik yakınmalarının olması üzerine Temmuz 2006 - Haziran 2007 tarihleri arasında gastroskopi yaptırmak üzere başvuran 35'i kadın, 15'i erkek toplam 50 olgu ele alındı. Olguların yaşları 17-69 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 40.3 ± 12.57 idi. Bu olgularda *H. pilori* varlığına histolojik yöntem ve hızlı üreaz testi yöntemleri ile bakılmış olup, histolojik yöntem esas alınarak olgular *H. pilori* (+) ve (-) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olguların 31'i *H. pilori* (+), 19'u da *H. pilori* (-) olup kontrol grubu olarak değerlendirildi. Nonspesifik dispeptik yakınmaları olan olgularda, bilinen Diabetes mellitus, hipotiroidi, hiperlipidemi gibi hastalıkların olmasına dikkat edildi. Aynı zamanda olgular sigara, alkol ve sürekli kullandıkları ilaç varlığı açısından da sorgulandılar.

Endoskopik muayene ve *H. pilori* incelenmesi

Endoskopik muayeneler, 12 saat açlık ve topikal faringeal anesteziden sonra yapıldı. Gastroskopi sırasında antrumdan 2 adet biyopsi alındı. Antrumdan alınan biyopsi örneklerinden biri histopatolojik inceleme için %10'luk formalin içinde Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. Preparatlar Toluidin mavisi ile boyanarak patoloğ tarafından histopatolojik inceleme yapıldı. Diğer biyopsi örneğinde hızlı üreaz testi ile bakteri varlığı araştırıldı.

H. pilori tanısında daha güvenilir olduğu için histopatolojik yöntem esas alınarak, histopatoloji sonuçlarına göre olgular gruplandırıldı. Olguların, histopatolojik test sonuçları pozitif olanlar *H. pilori* pozitif (Grup I), negatif olanlar da *H. pilori* negatif (Grup II) olarak tanımlandı.

Kolesistokinin ölçümü

Hastalardan kan örnekleri alınarak EDTA'lı tüplere koyuldu ve 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek, 3 ml'lik epandorflara koyularak -80°C 'da saklandı. Phoenix marka ELISA yöntemi ile çalışılmaya uygun olan kolesistokinini kitiyle çalışılmak üzere kullanıldı.

Olguların plazma örneklerinin her 50 µl için 25 µl antiserum ve 25 µl biyotinli peptid ilave edildi. Bu şekilde hazırlanan örnekler oda sıcaklığında ($20-23^{\circ}\text{C}$) 2 saat bekletildi. 350 µl'lik test tamponu ile 4 kez yıkandı. Herbir örneğe 100 µl SA-HRP (streptavidin-horseradish peroxidase)

se) solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında (20-23 °C) 1 saat daha bekletildi. 350 µl'lik test tamponu ile 4 kez daha yıkandı. Herbir örneğe 100 µl TMB solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında (20-23 °C) 1 saat bekletildi. Son olarak 2N HCl 100 µl ilave edildi ve 450 nm'de okunarak sonuçlar hesaplandı (16).

Safra kesesi motilite hesabı

Bu hastaların *H. pylori* (+) veya (-) olmalarına bakmaksızın hastaların safra kesesi hacim ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda bulunmakta olan 3.5-MHz transduserli Siemens Sonoline ultrasonografi cihazı ile yapıldı. Ultrasonografi ile iki düzlemde hacim hesaplamaya yönelik 4 yöntem olup, bunlar:

- 1- L (length) x D (depth) x W (width) Metodu
- 2- Elipsoid Metodu
- 3- Trace Metodu
- 4- Silindir Metodu

Bu yöntemlerden daha çok kullanılanlar, silindir ve elipsoid metodudur. Bizim çalışmamızda silindir metodunu kullanarak safra kesesi hacim ölçümleri yapıldı. Ölçümler 2'ye bölünmüş düzlemler üzerinde 2B imajı kullanılarak yapıldı. Ultrasonografi cihazı ekranında ikiye ayrılmış olarak görülen her bir düzlemde iki uzunluk ölçüldü (L1, L2 şeklinde) L1 kesenin longitudinal düzlemdeki en uzun ölçümünü, L2 de transvers düzlemdeki en uzun ölçümünü gösteriyordu ve makinanın sistemi kendisi aşağıdaki formülü kullanarak hacim hesabı yaptı.

$$\text{Hacim} = \pi/6 \times L1 \times 4A1 / \pi L1 \times 4A2 / \pi L2$$

12 saatlik gece açlığından sonra safra kesesi hacmi silindir metodla değerlendirildi ve açıklık hacmi (fV) hesaplandı. Daha sonra hastalara standart yağ ve karbonhidrat içeriği olan gıda (450 kcal, 25 g yağ, 40 g protein ve 60 g karbonhidrat) verilerek aynı işlem 30-60-90 ve 120. dakikalarda tekrarlandı ve V30-60-90-120 olarak rapor edildi. En küçük olarak ölçülen hacim değeri rezidüel hacim (rV) olarak değerlendirildi. Safra kesesinin kontraksiyonunu gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri de $[1 - (rV/fV)] \times 100$ formülü ile hesaplandı (17, 18).

İstatistiksel metod

İstatistiksel değerlendirmede farklı gruplara ilişkin verilerin karşılaştırılmasında, veriler normal dağılıma uyduğu için eşlenmemiş t testi kullanıldı. Gruplara ilişkin kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, ki-kare testi, uygun durumda "Fisher's exact test" kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerinin belirlenmesi için, Spearman korelasyon testi uygulandı. Açlık hacmi ve rezidüel hacim et-

ki eden bağımsız faktörlerin belirlenmesinde çok değişkenli regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

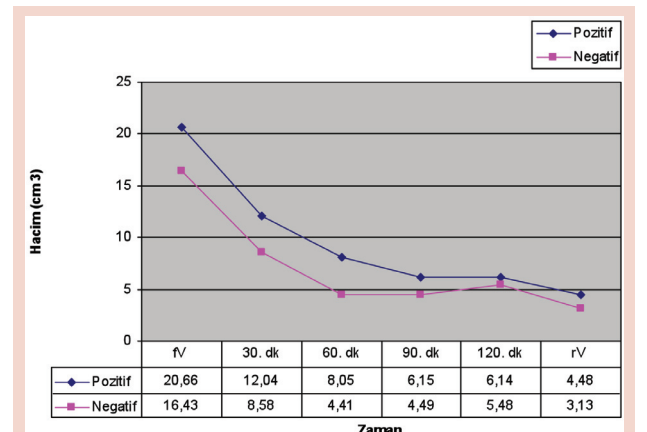
50 fonksiyonel dispepsili olgunun 19'u (%38) *H. pylori* (-), 31'i (%62) *H. pylori* (+) olarak saptandı.

Safra kesesi motilitesi

Açlık hacim değerleri en düşük 6.7 cm³ ile en fazla 39.8 cm³ arasında olup ortalama hacim 19.05±6.7 cm³ olarak bulundu. Safra kesesinin açlıktaki hacim ölçümlerinin sonuçları her iki grupta kıyaslandığında, *H. pylori* (-) olan grupta fV ortalaması 16.43±6.3 cm³ iken, (+) olan grupta 20.66±6.6 cm³ olup, fV'nin *H. pylori* (+) olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük olduğu yani bu enfeksiyonun kese açıklık hacmini olumsuz yönde etkilediği görüldü (p=0.031). Rezidüel hacim (rV) ile *H. pylori* enfeksiyonunun ilişkisine bakıldığında, pozitif olan grubun rV ortalaması 4.48±2.8 cm³, negatif olan grubun 3.13±1.9 cm³ idi (Şekil 1). Yine *H. pylori* (-) olan olgularda kese kontraksiyonunun daha çabuk olduğu saptansa da bu sonuçlara göre istatistiksel olarak p değeri 0.07 olup, anlamlı olmasa da anlamlıya yakın olduğu görüldü.

Safra kesesinin ölçülen fV ve rV değerleri kullanılarak $[1 - (rV/fV)] \times 100$ formülü ile hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri ortalaması, *H. pylori* (+)'lerde %77.5±12.2, *H. pylori* (-)'lerde %80±10.7 olarak bulundu ve bu iki grup karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.4) (Tablo 1).

Yine 60. dakikada ölçülen kese hacmi *H. pylori* (+)'lerde anlamlı olarak yüksek bulundu. 60. dakikada ölçülen kese hacmi kullanılarak ilk 60 dakikadaki kese kontraksiyonu yani 60. dakika EF'si $[1 - (V60/fV)] \times 100$ formülü ile he-



Şekil 1. *H. pylori* ve safra kesesi motilitesi.

fV: Açlık hacmi, rV: rezidüel hacim.

Tablo 1. *H. pilori* (+) ve (-)'liğine göre kese hacimleri ve CCK seviyeleri

	<i>H. pilori</i> (+)	<i>H. pilori</i> (-)	p
Fv	20.66 ± 6.6	16.43 ± 6.38	0.03
V60	8.05 ± 5.1	4.41 ± 2.74	0.006
rV	4.48 ± 2.82	3.13 ± 1.96	0.07
EF	77.52 ± 12.25	80.03 ± 10.71	0.4
CCK	0.24 ± 0.07	1.13 ± 0.24	0.001

fV: Açlık hacmi, rV: rezidüel hacim, EF: ejsiyon fraksiyonu, CCK: kolesistokin.

saplandığı zaman EF60'ın *H. pilori* (+) olgularda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. *H. pilori* (+) grupta EF60 ortalaması 61.39±18.96 iken, (-) olgularda 73.50±11.62 olarak bulundu. Bu sonuca göre *H. pilori* (+) olguların kese boşalmasının ilk 60 dakikalık zaman içerisinde daha yavaş olduğu düşünülebilir.

Plazma kolesistokin değerleri

H. pilori (+) olgular ile *H. pilori* (-) olguların plazma CCK seviyelerine bakıldığında, *H. pilori* (+) olguların CCK ortalaması 0.24±0.07 ng/ml, *H. pilori* (-) olguların CCK ortalaması ise 1.13±0.24 ng/ml olarak bulunmuştur. İki grubun sonuçları karşılaştırıldığında *H. pilori* (-) olguların CCK seviyelerinin, *H. pilori* (+) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede (p=0.001) yüksek olduğu görüldü. Fakat fV, rV ve EF'nin CCK düzeyinden anlamlı derecede etkilenmediği görüldü (p>0.05).

TARTIŞMA

H. pilori infeksiyonunun gastroduodenal hastalıkların yanı sıra organizmanın diğer sistemlerinde çeşitli hastalıklara yol açabildiği ileri sürülmekte ve konu ile ilgili çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Özellikle safra kesesi motilite bozuklukları ve safra taşı oluşumu hatta biliyer sistem kanserlerinde *H. pilori* infeksiyonunun rolü olduğu belirtilmektedir. Kolesterol taşlarının oluşumunda genetik, cinsiyet, yaş, diyabet, hiperlipidemi, bazı hormonlar ve safra bileşiminin değişimi gibi olumsuz etkilerinin yanı sıra kese motilitesi bozulması ve azalması da söz konusudur. Bu çalışmalarda ya cerrahi ve otopsi materyallerinde çeşitli yöntemlerle *H. pilori* varlığının aranması ya da vital olgularda kese motilitesi ve papiller basınç ölçümü veya safra bileşimi ve biliyer sistemin ultrasonografi ve diğer görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmada *H. pilori* varlığının safra kesesi motilitesi üzerine etkisi ultrasonografik olarak araştırıldı. Olgularda açlık ve yemek sonrası 30, 60, 90, 120. dakikalarda ultrasonografik olarak safra kesesi hacmini ölçerek gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. İnsan safra kesesi hacim değerlerinin normal aralığı 8-50 cm³'tür.

Cinsiyet, hormonlar, beden kitle indeksi (VKI), kan şekeri düzeyi, hiperlipidemi ve yaş safra kesesi motilitesine etki eden önemli faktörlerdir (19, 20). Bu çalışmada, safra kesesi motilitesine etkili olduğu belirtilen bu parametreler de incelendi.

Safra kesesi motilitesini yavaşlatan ve taş oluşumunu arttıran olası sorumlu etkenler değerlendirildiğinde, fV ile yaş ve VKI arasında anlamlı ilişki bulunduğu, rV ile yaş, VKI, açlık kan şekeri (AKŞ) ve trigliserid değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu, EF'nin de rV, AKŞ, trigliserid ve HDL seviyelerinden anlamlı derecede etkilendiği görüldü. Plazma CCK seviyeleri ile de AKŞ, VKI ve lipid profili arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu.

H. pilori infeksiyonunun gerek gastroduodenal mukoza üzerine olan direkt etkileri gerekse de intestinal hormonlar üzerine olan etkileri ile safra kesesi hastalıklarına da neden olabileceği belirtilmektedir. *H. pilori* izolasyonundan sonra yapılan bazı çalışmalarda kolelithiazisli olguların kolesistektomi materyallerinde *H. pilori* bakılmış olup, doku kültürü ile bu doğrulanmıştır (8, 21-23). Her ne kadar bakterinin ektopik mide mukozasının bulunduğu yerlerde çoğaldığı biliniyorsa da bu çalışmalarda ektopik mide mukozası araştırılmaksızın, bakterinin genomik materyalinin biliyer sistemde tanımlanması, kanseri de kapsayan birçok biliyer sistem hastalığının patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini doğurmuştur. Bakterinin hepatobiliyer karsinogeneze yol açan biliyer hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (5). *H. pilori*'nin fonksiyonel dispepsideki rolü birçok çalışma ile araştırılmış olup, gastrik motilite ile *H. pilori* ilişkisine yönelik çalışmalar yapılmıştır. CCK'nın *H. pilori* varlığından olumsuz yönde etkilenmesinin kese kontraksiyonunu bozup, kesede taş oluşumuna yol açabileceği yine yapılan bazı çalışmalarda belirtilmiş, fakat çalışmamızda yapıldığı şekilde *H. pilori* (+) ve (-) olguların kese hacimleri ölçülerek kese motilitesi ile bu infeksiyonun varlığı arasındaki ilişki herhangi bir çalışmada bildirilmemiştir. Literatürde taranabildiği kadarıyla *H. pilori* (+)'lerde kese motilitesini araştırılan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak *H. pilori*'nin kese motilitesini etkileme yolları olabilecek gastrin, motilin, PP, CCK gibi hormonlar üzerine olan etkileri araştırılmış ve *H. pilori* (+) olgularda serum CCK seviyelerinin azaldığı ve gastrin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu nedenle bu çalışmada *H. pilori* (+) olgularda safra kesesi motilitesi ve CCK seviyeleri araştırıldı.

Bu çalışmada kese motilitesini yansıtan fV, rV, EF gibi değerlerin *H. pilori* infeksiyonu ile olan ilişkisine bakıldığında, *H. pilori* (+) 31 olgunun fV ortalaması 20.66±6.6 cm³ ve *H. pilori* (-) 19 olgunun fV ortalaması da 16.43±6.38 cm³

bulunmuş olup, *H. pilori* infeksiyonunun açlık kese hacmini anlamlı olarak arttırdığı görüldü ($p= 0.031$). Almanya'da Pauletzki ve ark. (24)'nin safra kesesi taşı olan 56 olgu ve 19 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, kese açlık hacminin, postprandiyal EF ve rV değerleri ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş olup, fV'nin postprandiyal boşalmayı sağlayan kese motilitesinde temel faktör olduğu belirtilmiştir.

H. pilori aranmaksızın yapılan safra kesesi motilite çalışmalarında artmış rV'nin, safranin kese içinde retansiyonuna ve kolesterol kristallerinin nükleasyonuna ve taş oluşumuna neden olacağı ileri sürülmektedir. *H. pilori* infeksiyonun rV üzerine olan etkisine bakıldığı zaman *H. pilori* (+) olguların rV ortalaması $4.48 \pm 2.82 \text{ cm}^3$ iken *H. pilori* (-) olguların rV ortalaması $3.13 \pm 1.96 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. *H. pilori* (+) olguların rV'leri yüksek olarak saptanmışsa da *H. pilori* (+) ve (-) olgu gruplarının ortalama rV arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunamadı. Genel olarak yapılan çalışmalarda yüksek rV'nin yüksek fV ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (25). Bu çalışmada da rV değeri ile fV arasındaki korelasyona bakıldığı zaman, rV'nin fV değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilendiği görülmüştür ($p=0.005$). *H. pilori* (+) ve (-) olgu gruplarının fV'lerinde saptanan anlamlı farklılığın rV'de gözlenmemesi açıklanamamaktadır. Bu nedenle *H. pilori* (+) ve (-) olgularda rV'nin daha geniş hasta gruplarında incelenmesi uygun olacaktır.

Safra kesesinin boşalması ve tekrar dolmaya başlaması yani kesenin kontraksiyon yeteneği ejeksiyon fraksiyonu olarak değerlendirilerek, $[1-(rV/fV)] \times 100$ formülü ile hesaplanmaktadır. EF değerinin %50'den fazla olması safra kesesi klirensinin yeterli olduğunu göstermektedir (26). Çalışmamızda hesaplanan ortalama EF değerleri her iki grup arasında karşılaştırıldığı zaman *H. pilori* (+) olgularda %77.5, *H. pilori* (-) olgularda %80 olup aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı değildi ($p=0.4$). Her iki gruptaki bu değerler, safra kesesi klirensinin yeterliliğini belirten %50 değerinin üstünde bulunmuştur. *H. pilori* (+) olgularda EF'nin değişmemesi, *H. pilori* infeksiyonunun varlığı ile etkilenmemesinin yanı sıra farklı bir görüşle *H. pilori* infeksiyon süreci ve yoğunluğu gibi birçok nedenle de açıklanabilir. EF değerlerinin ölçülen diğer hacimlerden ne şekilde etkilendiğine baktığımızda, EF'nin rV arttıkça anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($p=0.001$). Zaten bu durum EF hesaplanmasına göre beklenen bir sonuçtur.

Altmışınca dakikada ölçülen kese hacmi kullanılarak ilk 60 dakikadaki kese kontraksiyonu EF60 olarak hesaplandı ve EF60'ın *H. pilori* (-) olgularda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Bu sonuca göre *H. pilori* (-) olguların kese boşalmasının ilk 60 dakikalık zaman içerisinde daha çabuk

olduğu düşünülebilir. Pauletzki ve ark. (24)'nin safra kesesi taşı olan ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada da olguların 30. dakikada ölçülen kese hacmi ile hesaplanan EF30 bakıldığı zaman, sağlıklı kontrol grubunda safra kesesi boşalmasının ilk 30 dakikada daha hızlı olduğu gösterilmiş ve sonucun da kese boşalması ve sonrasında ki dolum safhasında etkili olduğu belirtilmiştir.

Literatürde görülebildiği kadarı ile genellikle gastrik dismotilitesi olan olgu gruplarında *H. pilori* ve CCK ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında da CCK'nın plazma düzeylerinin ölçümünden çok reseptör cevabı araştırılmıştır (25). Bulunabilen birkaç çalışmanın ikisinde *H. pilori* (+) olgularda gastrin düzeyinin yüksek olduğu, CCK düzeyinin ise düşük olduğu belirtilmektedir (7, 15). Yapılan çoğu çalışmada CCK düzeyi kullanılan yöntemle göre değişmekle birlikte normal değerler net olarak belirtilmemektedir. CCK düzeyi yüksekliğinin veya düşük seviyelerinin gastrointestinal ve hepatobiliyer sistemdeki etkileri de tam olarak belirtilememekte ve konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yapılan az sayıda çalışmada *H. pilori* (+) olgularda CCK düzeyinin azlığının ne etkileri olduğu belirtilmiyorsa da Chiloiro ve ark. (7). *H. pilori* (-) fonksiyonel dispepsili olgularda saptanabilen yüksek CCK seviyelerinin semptomlara yol açtığını ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda *H. pilori* (+) 31 olguda ELISA yöntemi ile CCK düzeyleri 0.067 ile 0.397 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama $0.24 \pm 0.07 \text{ ng/ml}$ bulunmuştur. *H. pilori* (-) 19 olguda ise değerler 0.844 ile 1.672 ng/ml arasında olup, $1.13 \pm 0.24 \text{ ng/ml}$ olarak bulundu. *H. pilori* (+) ve (-) olgular arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Penning ve ark. (27)'nin 16 dispeptik, 20 sağlıklı olgu ile yaptıkları çalışmada, CCK infüzyonunun her iki grupta da safra kesesinin açlık ve rezidüel hacimlerini azalttığı görülmüştür. Buna karşın bazı araştırmacılar ise kesenin kasılmasının CCK düzeylerinden çok, CCK reseptörlerinden etkilendiğini ileri sürmektedirler. Konuyla ilgili olarak Japonya'da kolelithiazisli olgularda CCK ve CCK-R düzeyleri ölçülerek, taş oluşumunda CCK'nın etkisi araştırılmıştır. Ejeksiyon fraksiyonunun CCK-R konsantrasyonu ile yakından ilişkili olduğu görülerek, fV ve rV'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Düşük CCK-R aktivitesinin artmış fV değerine ve düşük EF'ye yol açtığı belirtilmiştir (25). Bizim çalışmamızda plazma CCK düzeylerinin, fV, rV ve EF değerleri ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı. Bu konunun açıklığa kavuşması için, kese motilitesinin yanı sıra serum CCK düzeyleri ve CCK-R'lerinin birlikte değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

İtalya'da Chiloiro ve ark. (7)'nin yaptığı çalışmada, 27 dispeptik, 30 asemptomatik olguda *H. pilori* infeksiyonunun yanı sıra gastrin ve CCK düzeylerine de bakılmıştır. 27 dispeptik olgunun 14'ünde, 30 asemptomatik olgunun da 15'inde *H. pilori* (+) saptanmıştır. Dispeptik grupta *H. pilori* (+)'lerde gastrin seviyelerinin (-) olgulara göre istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise *H. pilori* (+) olguların gastrin seviyelerinin, (-)'lere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu olguların CCK seviyeleri, hem dispeptik, hem de kontrol grubunda *H. pilori* (+)'lerde, *H. pilori* (-)'lere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sonuç olarak tarafımızdan bulunan *H. pilori* (+) olgulardaki düşük CCK düzeyleri literatürdeki az sayıdaki çalışmalara benzer niteliktedir.

Çalışmamızda yer alan ve dispeptik şikayetlerle gastros-

kopi istenen ve *H. pilori* bakılan 50 olgunun semptomları değerlendirildiğinde 31 *H. pilori* (+) olgunun 16'sında, 19 *H. pilori* (-) olgunun 12'sinde, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, yanma gibi ülser benzeri semptomlar, 15 *H. pilori* (+), 7 *H. pilori* (-) olguda ise şişkinlik, kabızlık, ishal gibi dismotilite semptomları söz konusuydu. *H. pilori* infeksiyonu ile semptomlar arasında ilişki, İsveç'te 130 dispeptik olgu ile yapılan bir çalışmada araştırılarak *H. pilori* (+)'lerde, (-)'lere göre ülser benzeri dispepsinin daha sık, dismotilite benzeri dispepsinin ise daha az olduğu bildirilmiştir (28). Bazı çalışmalarda dispepsili olgularda *H. pilori* sıklığının normal popülasyondan fazla olduğu hatta *H. pilori* eradikasyonu ile semptomların gerilediği belirtiliyorsa da dispepsili olgularda *H. pilori* sıklığı tartışma konusudur. Bu konunun açıklığa kavuşması için kapsamlı tarama çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998; 339: 1869-74.
2. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2005; 1: CD002096.
3. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175-86.
4. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21: 205-14.
5. Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21: 325-34.
6. Mihaljevic S, Karner I, Dmitrovic B, et al. Hormonal regulation of gastric secretion and *Helicobacter pylori*. Lijec Vjesn 2002; 124 (Suppl 1): 13-6.
7. Chiloiro M, Russo F, Riezzo G, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying and gastrointestinal hormones in dyspeptic and healthy subjects. Dig Dis Sci 2001; 46: 46-53.
8. Bulajic M, Stimec B, Milicevic M, et al. Modalities of testing *Helicobacter pylori* in patients with nonmalignant bile duct diseases. World J Gastroenterol 2002; 8: 301-4.
9. McColl K, El-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29: 687-703, viii.
10. Onbaşı KT, Şahin HA, Şahin I, et al. *Helicobacter pylori*. Sendrom 2001; 13: 73-8.
11. O'Morain C. Role of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. World J Gastroenterol 2006; 12: 2677-80.
12. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghelli V, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. Gastroenterology 1992; 103: 768-74.
13. Chua ASB, Keeling PW. Cholecystokinin hyperresponsiveness in functional dyspepsia. World J Gastroenterol 2006; 12: 2688-93.
14. Jonsson BH, Uvnas-Moberg K, Theorell T, Gotthard R. Gastrin, cholecystokinin and somatostatin in a laboratory experiment of patients with functional dyspepsia. Psychosom Med 1998; 60: 331-7.
15. Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 1141-7.
16. Porstmann T, Kiessig ST. Enzyme immunoassay techniques. An overview. J Immunol Methods 1992; 150: 5-21.
17. Jazrawi RP. Measurement of gallbladder motor functions. An overview. Dig Liver Dis 2003; 35 (Suppl 3): S51-5.
18. Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RM, et al. Sonographic measurement of gallbladder volume. AJR Am J Roentgenol 1985; 145: 1009-11.
19. Prandini N. Methods of measuring gallbladder motor functions-the need for standardization: scintigraphy. Dig Liver Dis 2003; 35 (Suppl 3): 62-6.
20. Fraquelli M, Pagliarulo M, Colucci A, Paggi S, Conte D. Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease. Dig Liver Dis 2003; 35 (Suppl 3): 12-6.
21. Budzynski A, Bobrzynski A, Lorens K, et al. The Influence of cholecystokinin on gastric myoelectrical activity in duodenal ulcer following *helicobacter pylori* eradication. J Physiol Pharmacol 2002; 53: 171-82.
22. Abaylı B, Colakoğlu S, Serin M, et al. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 134-7.
23. Pauletzki J, Cicala M, Spengler U. Gallbladder emptying during high-dose cholecystokinin infusions. Effect in patients with gallstone disease and healthy controls. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 128-32.
24. Pauletzki J, Cicala M, Holl J, et al. Correlation between gallbladder fasting volume and postprandial emptying in patients with gallstones and healthy controls. Gut 1993; 34: 1443-7.

25. Zhu J, Han TQ, Chen S, et al. Gallbladder motor function, plasma cholecystokinin and cholecystokinin receptor of gallbladder in cholesterol stone patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1685-9.
26. Portincasa P, Moschetta A, Colecchia A, Festi D, Palasciano G. Measurements of gallbladder motor function by ultrasonography: towards standardization. *Dig Liver Dis* 2003; 35 (Suppl 3): 56-61.
27. Penning C, Gielkens HA, Delemarre JB, et al. Gallbladder emptying in severe idiopathic constipation. *Gut* 1999; 45: 264-8.
28. Hovelius B, Andersson SI, Hagander B, et al. Dyspepsia in general practice: history and symptoms in relation to *Helicobacter pylori* serum antibodies. *Scand J Gastroenterol* 1984; 29: 506-10.