

Kolesistektominin alkalen reflü gastrit, antral mukoza histolojisi ve *Helikobakter pylori* kolonizasyonu üzerine etkisi

Effect on alkalin reflux gastritis, histology of the antral mucosa and *Helicobacter pylori* colonization of cholecystectomy

Gürsel BAYRAM¹, Bülent ÖDEMİŞ¹, Bahattin ÇİÇEK¹, Osman YÜKSEL², Erkan PARLAK¹, Neslihan İ. ZENGİN³, Burhan ŞAHİN¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği¹, Patoloji Bölümü³, Ankara

Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği², Ankara

Giriş ve amaç: Kolesistektomi semptomatik safra taşları için standart tedavi olmasına rağmen duodenogastrik reflüyü indükleyen anatomic ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. Bu çalışmanın amacı kolesistektomi ile alkalin reflü, antral mukozal değişiklikler ve *H. pylori* kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. **Gereç ve yöntem:** Bu prospektif çalışmaya 135 kolesistektomili (104 kadın, 31 erkek; 56.25±11.35 yıl) ve 50 kontrol hastası (35 kadın, 15 erkek; 55.48±12.50) alındı. Kolesistektomi geçiren grup kendi içerisinde kolesistektomi yılına göre sınıflandırıldı (≤5 yıl, 6-9 yıl, 10 ≥). Tüm hastalara üst gastrointestinal endoskopi yapılarak alkalin reflü gastrit varlığı değerlendirildi. Antrumdan alınan endoskopik biyopsilerde mukozadaki histopatolojik değişiklikler ve *H. pylori* varlığı araştırıldı. **Bulgular:** Alkalin reflü gastrit kolesistektomi grubunda (%58.5) kontrol grubuna (%6) göre anlamlı olarak yüksek saptandı. *H. pylori*, intestinal metaplazi, kronik aktif gastrit, ve kronik atrofik gastrit açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Yıllara göre kolesistektomi grubu sınıflandırılarak yapılan değerlendirmede alkalin reflü gastrit kolesistektomi gruplarının tamamında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti, ancak kolesistektomi grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. *H. pylori*, intestinal metaplazi, kronik aktif gastrit ve kronik atrofik gastrit açısından kontrol ile kolesistektomi grupları arasında ve kolesistektomi gruplarının kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. **Sonuç:** Kolesistektomi endoskopik alkalin reflü gastrite yol açmakla beraber antrum mukozasında histolojik değişikliklere yol açmaz ve *H. pylori* kolonizasyonunu etkilemez.

Anahtar sözcükler: Alkalin reflü gastrit, *Helikobakter pylori*, kolesistektomi

Background/aim: Although cholecystectomy is the standard therapy for symptomatic gallbladder stones, it may lead to anatomic and functional changes that induce duodenogastric reflux. The aim of this study was to evaluate the relationship between cholecystectomy and alkaline reflux, antral mucosal changes, and colonization of *Helicobacter pylori*. **Materials and methods:** One hundred and thirty-five cases (104 female, 31 male; 56.25±11.35 years old) with cholecystectomy and 50 (35 female, 15 male; 55.48±12.50 years old) control cases were included in this prospective study. Patients with cholecystectomy were subclassified according to the time interval after cholecystectomy (≤5 years, 5-9 years, ≥10 years). All patients were investigated for alkaline reflux gastritis by upper gastrointestinal endoscopy. Mucosal histopathologic changes and *Helicobacter pylori* existence were evaluated in endoscopic biopsies obtained from the antrum. **Results:** Alkaline reflux gastritis in the cholecystectomy group (58.5%) was significantly higher than in the control group (6%). There was no significant difference between groups regarding to *Helicobacter pylori* existence, intestinal metaplasia, chronic active gastritis and chronic atrophic gastritis. Presence of alkaline reflux gastritis was significantly higher in all cholecystectomy subgroups than in the control group, but there were no significant differences between values among cholecystectomy subgroups. Rates of *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia, chronic active gastritis and chronic atrophic gastritis were similar between the control group and cholecystectomy subgroups and also among cholecystectomy subgroups. **Conclusion:** Cholecystectomy often leads to endoscopic alkaline reflux gastritis. Nevertheless, it does not influence *Helicobacter pylori* colonization nor cause antral mucosal histopathological changes.

Key words: Alkaline reflux gastritis, *Helicobacter pylori*, cholecystectomy

GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi taşları yaygın bir sağlık sorunudur. Hastaların önemli bir kısmında asemptomatik seyrederken, bir kısmında başta biliyer kolik olmak üzere semptomlar oluşur. Semptomatik kese taşlarının standart tedavisi açık veya laparoskopik kolesistektomidir. Kolesistektomiyi takiben ye-

ni semptomlar ortaya çıkabilir (1). Bu durum kolesistektominin sindirim sistemi üzerine etkilerinin araştırılmasına yol açmıştır. Kolesistektomiden sonra safra kesesinin rezervuar fonksiyonun kaybı nedeniyle safra sıvısının siklik salınım pateni bozulur. Kolesistektomiden sonra nörohu-

moral sistemin etkilenmesi nedeniyle üst gastro-intestinal sistemde motilite değişikliği ortaya çıkar ve bu durum duodenogastrik reflüye (DGR) yol açabilir (2-5). Bazı araştırmalarda safra reflüsünün gastrik mukozayı etkilediği ve *Helikobakter pylori* (HP)'nin kolonizasyonunu azalttığı öne sürülmektedir ve reaktif gastritin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir (6-8). Bununla birlikte safra reflüsünün gastrik mukoza ve HP kolonizasyonu üzerindeki etkisi tartışmalıdır. (9-13).

Bu çalışmanın amacı kolesistektomi ve alkalen reflü gastrit arasındaki ilişkiyi saptamak, kolesistektominin antral mukoza ve HP üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya Ocak 2002-Mayıs 2003 tarihleri arasında gastroenteroloji kliniğine dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalar arasında safra kesesi taşı için basit kolesistektomi geçiren 135 hasta (104 kadın, 31 erkek; 56.25 ± 11.35 yıl) ve kolesistektomi öyküsü olmayan 50 hasta (35 kadın, 15 erkek; 55.48 ± 12.50 yıl) alındı.

Tüm hastalardan çalışmaya katılması için onay alındı. Kolesistektomi geçiren gruptaki hastalara kolesistektomi yılı sorularak kaydedildi. Kolesistektomi geçiren grup kendi içerisinde kolesistektomi yılına göre sınıflandırıldı (5 yıl ve altı, 6-9 yıl, 10 yıl ve üstü).

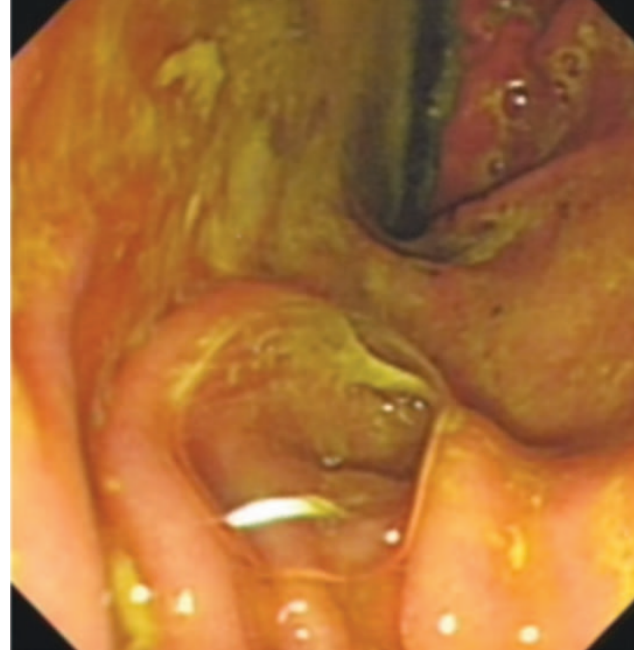
Özofagogastroduodenoskopi işlemi Pentax EG 2940 marka videoendoskoplar kullanılarak iki deneyimli endoskopist tarafından yapıldı.

Endoskopik olarak pılordan safra reflüsü, safra-nın mide duvarında tabakalanması ve ödemli hiperemik mermer görünümünde gastrik mukoza görülmesi alkalen reflü gastritis olarak kabul edildi (Resim 1) (14).

Çalışmaya alınan tüm hastalardan standart büyüklükte biyopsi forsepsi kullanılarak pılora 2-3 cm uzaklıkta antrumdan 4 kadrandan biyopsiler alındı. Alınan tüm biyopsiler tek bir patoloğ tarafından Sydney sınıflamasına göre değerlendirildi (15).

Hasta grupları endoskopik alkalen reflü gastrit, HP sıklığı, kronik aktif gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik ülser açısından karşılaştırıldı.

Alkalen reflü gastrite neden olabilecek cerrahi prosedür (piloroplasti, gastroenterostomi, endoskopik sfinkterotomi, koledokoduedonostomi gibi) geçiren hastalar çalışmadan dışlandı.



Resim 1. Kolesistektomili bir hastada lümende presipite olmuş safra ve hiperemik mukoza izlenmektedir

Eldeki veriler kodlanarak SPSS for windows 10.0 ortamında bilgisayara kaydedildi. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon (SD) şeklinde verildi. Çapraz tablolarda Pearson X^2 Testi; ikili bağımsız grupların karşılaştırılmasında nonparametrik verilerde Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Bütün testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kolesistektomili hastaların ortalama yaşı 56.25 ± 11.35 ve kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşı 55.48 ± 12.50 idi ($p > 0.05$). İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Kolesistektominden sonra geçen ortalama süre 7.99 ± 7.92 (1-35) yıl idi.

Kolesistektomi grubunda alkalen reflü gastrit kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$). HP, intestinal metaplazi, kronik aktif gastrit, ve kronik atrofik gastrit açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Yıllara göre kolesistektomi grubu sınıflandırılarak yapılan değerlendirmede alkalen reflü gastrit kolesistektomi gruplarının tamamında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti, ancak kolesistektomi grupları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 1. Kolesistektomi operasyonu geçiren ve kontrol grubunun parametrelerinin karşılaştırılması

		Kolesistektomili grup n:135	Kontrol grubu n:50	p
Alkalin reflü gastrit	Yok	56 (%41.5)	47 (%94)	P<0.05
	Var	79 (%58.5)	3 (%6)	X²: 40.7
<i>Helikobakter pylori</i>	Yok	83 (%61.5)	36 (%72)	P>0.05
	Var	52 (%38.5)	14 (%28)	X ² : 1.75
İntestinal metaplazi	Yok	110 (%81.5)	40 (%80)	P>0.05
	Var	25 (%18.5)	10 (%20)	X ² : 0.05
Kronik aktif gastrit	Yok	70 (%51.9)	24 (%48)	P>0.05
	Var	65 (%48.1)	26 (%52)	X ² : 0.217
Kronik atrofik gastrit	Yok	52 (%40.6)	20 (%40)	P>0.05
	Var	76 (%59.4)	30 (%60)	X ² : 0.01

HP, intestinal metaplazi, kronik aktif gastrit ve kronik atrofik gastrit açısından kontrol ile kolesistektomi grupları arasında ve kolesistektomi gruplarının kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p> 0.05) (Tablo 2). Her iki grupta *HP* negatif olan bireylerde de histolojik açıdan anlamlı fark yoktu (Sonuçlar gösterilmedi).

Çalışmaya alınan hastalardan sadece 2'sinde gastrik ve duodenal ülser saptandı her iki hastada kolesistektomili grupta idi.

minin mide içine safra reflüsünü artırmadığını bildirdiler (1). Maddern ve ark. (16) ve Hubens (17) ve ark. sintigrafi temelli çalışmaları da kolesistektomin DGR'yi artırmadığını gösterdi. Buna karşın birçok çalışmada kolesistektominin alkalin reflü gastriti artırdığı bildirilmiştir (18-24). Kellosalo ve ark. 36 kolesistektomi hastasında operasyondan 6 ay sonra %89'unda kontrol grubunun ise %29'unda endoskopik safra reflüsü saptadılar (24). Bizim çalışmamızda kolesistektomili grupta endoskopik alkalin reflü gastrit oranı %58.5 iken kontrol grubunda %6 oranında idi. Safra kesesi safrayı sadece depolamaz aynı zamanda safrayı konsantre eder ve barsağa biliyer akımı yaklaşık yarıya indirir (25). Kolesistektomi sonrası safra kesesinin rezervuar fonksiyonunun kaybı safranin sürekli olarak barsağa yüksek volümde akmasına neden olur (1). Artmış safra volümü proksimal duodenumun temizleme kapasitesini aşar ve DGR'ye neden olur (25). Safranin duodenuma sürekli akması nörohumoral aksı etkilediği için antroduodenal motilite bozulur ve bu durum DGR'nin oluşumuna katkıda bulunur (2, 3). Bu mekanizmalar, mevcut çalışma ve

Tablo 2. Kontrol grubu ve kolesistektomi gruplarının *HP*, intestinal metaplazi, kronik aktif gastrit ve kronik atrofik gastrit açısından karşılaştırılması

		Kontrol grubu n:50	Kolesistektomi 5 yıl ≤ n:72	Kolesistektomi 6-10 yıl n:36	Kolesistektomi ≥11 yıl n:27	p
Alkalin reflü gastrit	Yok	47 (%94)	32 (%44.4)	18 (%50)	6 (%22.2)	P<0.05
	Var	3 (%6)	40 (%55.6)	18 (%50)	21 (%77.8)	X²:46.15
<i>Helikobakter pylori</i>	Yok	36 (%72)	45 (%62.5)	19 (%52.8)	19 (%70.4)	P>0.05
	Var	14 (%28)	27 (%37.5)	17 (%47.2)	8(%29.6)	X ² :3.91
İntestinal Metaplazi	Yok	40 (%80)	59 (%81.9)	29 (%80.6)	22 (%81.5)	P>0.05
	Var	10 (%20)	13 (%18.1)	7 (%19.4)	5(%18.5)	X ² :0.08
Kronik aktif gastrit	Yok	24 (%48)	39 (%54.2)	17 (%47.2)	14 (%51.9)	P>0.05
	Var	26 (%52)	33 (%45.8)	19 (%52.8)	13(%48.1)	X ² :0.68
Kronik atrofik gastrit	Yok	20 (%40)	33 (%45.8)	12 (%33.3)	10 (%37)	P>0.05
	Var	30 (%60)	39 (%54.2)	24 (%66.7)	17(%63)	X ² :1.63

TARTIŞMA

Semptomatik kese taşlarının standart tedavisi olan kolesistektomi çok sık yapılan bir operasyon olup laporoskopik yaklaşımın uygulanmaya başlamasıyla kolesistektomi kararı verme eşiği düşmüştür (1). Kolesistektomi sonrası hastaların bir kısmında yeni semptomların ortaya çıkması kolesistektominin sindirim sistemi üzerindeki etkilerinin araştırılmasına yol açmıştır. Onyediyi hastadan oluşan bir çalışmada Manifold ve ark. kolesistektomi öncesi ve 3 ay sonrası 24 saatlik ambulatuvar gastrik bilirubin ölçümünde kolesistekto-

bunu destekleyen diğer çalışmalarda kolesistektomili hastalarda alkalin reflü gastritin daha sık bulunmasını açıklar. Manifold ve ark. (1) çalışmasında mideye safra reflüsünün saptanmasının bir nedeni kolesistektomi sonrası kontrolün 3 ay gibi kısa bir dönemde yapılması olabilir. Bizim çalışmamızda ise en erken kolesistektomi süresi bir yıl idi.

Biz çalışmamızda kolesistektominin antral mukozada anlamlı histolojik değişikliğe yol açmadığını saptadık. Benzer şekilde kolesistektomi sonrası antral mukozada histojik değişiklik olmadığını

gösteren birkaç çalışma literatürde yer almıştır (24, 26). Hatta Farsakh ve ark. 56 hastalık bir çalışmada kolesistektomiden sonra antral mukozada inflamasyon ve inflamasyon aktivitesinin daha az olduğunu gösterdiler (27). Elhak ve ark. kolesistektomiden bir yıl sonra antral mukozada aktif kronik süperfisyel gastritte azalma, inaktif formda ise artma bildirdiler (13). Aynı çalışmada kolesistektomiden sonra kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi sadece ikişer hastada saptandı. Lorusso ve ark. cerrahiden önce %10 olan kronik atrofik gastrit oranının 4 yıl sonra %50'ye çıktığını saptadılar (28). Safra asitlerinin gastrik mukozayı etkilemesini sağlayan mekanizma, epitel hücrelerini örten koruyucu mukus tabakasının değişikliğe uğraması ile asit ve pepsinin epitel hücrelerine daha kolay ulaşması ve böylece gastrik mukozal bariyerin hasarlanması ile hidrojen iyonunun geri difüzyonuna daha geçirgen olması öne sürülmektedir (22). Diğer bir çalışmada ortalama yaşları benzer olan gruplar arasında kolesistektomi sonrası süre uzadıkça intestinal metaplazinin daha fazla görüldüğü bildirildi (29). Halbuki bizim çalışmamızda kolesistektomi süresinin uzaması ile intestinal metaplazi ve diğer histolojik bulgulara bir değişiklik saptanmadı.

Safra reflüsü ile antrumda *HP* kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptir. Gastrik mukozadaki mukus bariyerinin safra asitlerinin artmasına bağlı bozulmasının *HP* kolonizasyonunu azaltacağı öne sürülmüştür (9). Bazı çalışmalar bununla uyumlu olarak *HP* kolonizasyonunun azaldığını gösterdiler (10, 27). Aksine Kellosalo ve ark. çalışmasında *HP* kolonizasyonu kolesistektomili hastalarda değiş-

medi ve reflünün derecesinden etkilenmedi (24). Nonülser dispepsi ve safra gastritinde *HP* prevalansını araştıran Tewari ve ark. her iki grup da benzer *HP* oranı bildirdiler (30). Seksen yedi kolesistektomi hastasını içeren başka bir çalışmada endoskopik safra reflüsü saptanan ve saptanmayan hastalar arasında *HP* sıklığı benzerdi (29). Hatta Caldwell ve ark. kolesistektomi öncesi, operasyondan sonra 3. ve 6. ayda yaptıkları değerlendirmede *HP* enfeksiyonunda artış saptadılar (31). Bizim çalışmamızda bu çalışmaları destekler şekilde kolesistektomili grup ile kontrol grubu arasında *HP* sıklığı açısından fark saptanmadı. Aslında safranin invitro koşullarda ve Billroth II gibi bol safra reflüsü olan bireylerde (32) *HP* kolonizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda *HP* kolonizasyonu açısından fark çıkarmamasının nedeni safra reflüsünün Billroth II ve benzeri operasyonlardaki kadar fazla olmaması olabilir.

İki epidemiyolojik çalışmada (11, 12) kolesistektomili hastalarda ülser prevalansında artış yoktu. Bizim çalışmamızda sadece kolesistektomili grupta 2 vakada gastrik ülser saptandı.

Sonuç olarak bizim çalışmamız kolesistektominin *HP* kolonizasyonu ve antrumda histolojik değişikliklere yol açmamakla birlikte yüksek oranda endoskopik alkalen reflü gastriti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Alkalen reflü gastrit dispeptik semptomlara neden olabilir ve tedavisi güçtür. Bu nedenle kolesistektomi sık ve güvenle yapılan operasyonlardan biri olmasına rağmen semptomatik alkalen reflü gastritinin güçlükleri gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Manifold DK, Chir B, Anggiansah A, et al. Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastic reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2746-50.
2. Perdakis G, Wilson P, Hinder R, et al. Altered antroduodenal motility after cholecystectomy. *Am J Surg* 1994; 168: 609-14.
3. Luman W, Williams AJ, Pryde A, et al. Influence of cholecystectomy on sphincter of oddi motility. *Gut* 1997; 41: 371-4.
4. Bailey I, Walsh TN, Hill AD, et al. Effect of cholecystectomy on plasma cholecystokinin. *Br J Surg* 1992; 79: 456.
5. Rothwell JF, Lawlor P, Byrne PJ, et al. Cholecystectomy-induced gastroesophageal reflux: is it reduced by the laparoscopic approach? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1351-4.
6. Eastwood GL. Effect PH on bile salt injury to mouse gastric mucosa. *Gastroenterology* 1997; 69: 591-7.
7. Houghton PWJ, Mortensen NJMcC, Thomas WEG, et al. Intragastic bile acids and histological changes in gastric mucosa. *Br J Surg* 1986; 73: 354-6.
8. Dixon MF, O'connor HJ, Axon ATR, et al. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol* 1986; 39: 524-30.
9. O'Connor HJ, Wyatt JJ, Dixon MF, et al. *Campylobacter* like organisms and reflux gastritis. *J Clin Pathol* 1986; 39: 531-34.
10. Scalon P, Di Mario F, Del Favero G, et al. Biochemical and histopathological aspects in duodenogastric reflux gastritis patients with or without prior cholecystectomy. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 565: 215-8.
11. Lee SP. The stomach after cholecystectomy. *Am J Surg* 1983; 145: 325-7.
12. Miller LJ, Resseguie LJ, Taylor WF, et al. Cholecystectomy and gastric ulcer-an etiologic relationship. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 255-7.

13. Elhak NG, Elwahab MA, Nasif WA, et al. Prevalance of *Helicobacter pylori*, gastric myoelectrical activity, gastric mucosal changes and dyspeptic symptoms before and after laparoscopic cholecystectomy. *Hepato-Gastroenterology* 2004; 51: 485-490.
14. Ritchie WP. Alkaline reflux gastritis. A critical reappraisal. *Gut* 1984; 25: 975-87.
15. Price AB. The Sydney System Histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 209-22.
16. Maddern GJ, Baxter PS. The effect of laparoscopic cholecystectomy on gastroduodenal reflux. *Aust New Zealand J Surg* 1997; 67: 703-5.
17. Hubens A, Van de Kelft E, Roland J. The influence of cholecystectomy on the duodenogastric reflux of bile. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 384-6.
18. Brough WA, Taylor TV, Torrance HB. The effect of cholecystectomy on duodenogastric reflux in dogs and humans. *Scand J Gastroenterol* 1984; 92: 242-4.
19. Watson RG, Love AH. Intragastic bile acid concentrations are unrelated to symptoms of flatulent dyspepsia in patients with and without gallbladder diseases and postcholecystectomy. *Gut* 1987; 28: 131-6.
20. Lorusso D, Misciagna G, Mangini V, et al. Duodenogastric reflux of bile acid, gastrin and parietal cells, and gastric acid secretion before and 6 months after cholecystectomy. *Am J Surg* 1990; 159: 575-8.
21. Brown TH, Walton G, Cheadle WG, et al. The alkaline shift in gastric pH after cholecystectomy. *Am J Surg* 1989; 157: 58-65.
22. Abdel-Wahab M, Abo-Elenein A, Fathy O, et al. Does cholecystectomy affect antral mucosa? Endoscopic, histopathologic and DNA flow cytometric study. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 621-5.
23. Müller-Lissner SA, Schindlbeck NE, Heinrich C. Bile Salt reflux after cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 20-4.
24. Kellosalo J, Alavaikko M, Laitinen S. Effect of biliary tract procedures on duodenogastric reflux and the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1272-8.
25. Freedman J, Ye W, Naslund E, Lagergren J. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2001; 121: 548-53.
26. Hyvarinen H, Sipponen P, Kekki M. Chronic gastritis in cholecystectomized patients. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 649-54.
27. Farsakh NA, Roweily E, Steitieh M, et al. Prevalance of *Helicobacter pylori* in patients with gall stones before and after cholecystectomy: a longitudinal study. *Gut* 1995; 36: 675-8.
28. Lorusso D, Pezzolla F, Cavallini A, et al. A prospective study of duodenogastric reflux and on histological changes in gastric mucosa after cholecystectomy. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 328-33.
29. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, et al: role of *Helicobacter pylori* and bile reflux. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 335-8.
30. Tewari SN, Cerezo L, Price G. The prevalence of *Campylobacter pylori* gastritis: A study of symptomatic nonulcer dyspepsia and bile gastritis. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 271-7.
31. Caldwell MT, McDermott M, Jazrawi S, et al. *Helicobacter pylori* infection increass following cholecystectomy. *Ir J Med Sci* 1995; 164: 52-5.
32. Fukuhara K, Osugi H, Takada N, et al. Duodenogastric reflux eradicates *helicobacter pylori* after distal gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1548-90.