



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ALKALEN REFLÜ GASTRİT TANISINDA
GADOKSETİK ASİT İLE YAPILAN MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİK
KULLANIMA UYGUNLUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.NURGÜL ALTINSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE – 2024



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ALKALEN REFLÜ GASTRİT TANISINDA
GADOKSETİK ASİT İLE YAPILAN MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİK
KULLANIMA UYGUNLUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. NURGÜL ALTINSOY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ.DR. SAMİ DOĞAN

DÜZCE – 2024

ÖNSÖZ

Beş yıllık uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, beni hep bir adım ileriye taşıyan, daha iyi bir cerrah olmamı sağlayan, başta değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Mevlüt PEHLİVAN olmak üzere, değerli hocalarım Prof.Dr. Ertuğrul ERTAŞ, Prof.Dr. Emin Sami GÜRLEYİK, Prof.Dr. İsmet ÖZAYDIN, Prof.Dr. Mehmet YAŞAR, Doç.Dr. Sami DOĞAN, Dr.Öğr.Üy. Mehmet Fuat ÇETİN ve Dr.Öğr.Üy. Eray KURNAZ, Dr.Öğr.Üy. Erman YEKENKURUL ve Dr.Öğr.Üy. Fatih GÜRİSOY'un her birine ayrı ayrı sonsuz şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecimde, 7 gün 24 saat fedakarlıkla çalıştığımız, pandemi gibi zor zamanları birlikte atlattığımız, her türlü zor durumda bile gülerek ve birbirimize destek olarak geçirdiğimiz, bir takım olarak beraber öğrendiğimiz başta üst kıdemli abilerim Op.Dr. Mustafa Buğra ATAÖĞLU, Op.Dr. Mehmet Emin GÖNÜLLÜ olmak üzere, eş kıdemim Dr. Hasan Can DEMİRKAYA, alt kıdemlilerim Dr. Burak ÇEBER, Dr. Şaban ALHATTAB, Dr. Nebi Evren KÜÇÜKOĞLU, Dr. Mutasem MİLHEM, Dr. Gülderen GÜLSEREN FİDAN, Dr. Gamze TAN'a çok teşekkür ederim, sizlerle çalışmak bir ayrıcalıktı.

Ek olarak servis, poliklinik, endoskopi ve ameliyathanede benimle çalışan, desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tüm ekip arkadaşlarıma üzerimdeki emekleri için ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere ulaşmamı sağlayan, beni tüm eğitim hayatım boyunca zorluklara göğüs gererek üstün fedakârlıklarla yetiştiren, desteğini hiç esirgemeyen, her zaman doğru olmayı ve ayaklarımın üzerinde durmamı öğreten babam İsmail ALTINSOY ve annem Alime ALTINSOY'a çok ama çok teşekkür eder, ellerinden öperim. Zorlu eğitim süreci boyunca her daim yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli kardeşlerim Emine ÖZALP, Ayşe YILDIZ, A. Hulüsi ALTINSOY, Fatma ALTINSOY ve Süleyman ALTINSOY'a teşekkürü borç bilirim, iyi ki varsınız.

Dr.Nurgül ALTINSOY

Aralık, 2024

ÖZET

Alkalen reflü gastrit duodenumdaki safra ve pankreatik salgıların mideye reflüsü sonucu mide mukozasının hasarlanmasıdır. Klinik olarak spesifik semptomlarının olmaması nedeniyle zor tanı almaktadır. Kesin tanı için endoskopik olarak midede mukozal eritem, safra ile safra tuzlarının görülmesi ve histopatolojik değerlendirme gerekmektedir. Tedavi seçenekleri; yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavilerinden, cerrahi müdahalelere kadar uzanmaktadır.

Gadoksetik asit (gadolyum etoksibenzil dietilentriaminpentasetik asit) karaciğere özgü bir manyetik rezonans görüntüleme(MRG) kontrast ajanıdır. Uygulanan dozun %50'sine kadar fonksiyonel hepatositler tarafından alınır ve ardından safra kanalına atılır. Klinik uygulamada, gadoksetik asit ile yapılan MR kolanjiografi'de (G-MRK) safra kanalından atılan kontrast maddenin mide lümeninde sıkça görüldüğü gözlemlenmektedir. Bunun duodenogastrik safra reflüsünü temsil edebileceğini ve alkalen reflü gastritin, MRK'nin geç fazında midede kontrast maddenin varlığı ile yakından ilişkili olabileceğini varsaydık.

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğindeki hastalar retrospektif olarak tarandı. Kriterleri karşılayan endoskopik olarak tanı almış 103 alkalen reflü gastrit hastası ve endoskopisinde alkalen reflü gastrit görülmeyen 103 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda, G-MRK yönteminin alkalen reflü gastrit tanısındaki etkinliği değerlendirildi; %82,52 duyarlılık ve %74,76 özgüllük ile istatistiksel açıdan anlamlı, literatür ile uyumlu sonuçlar elde edildi.

Sonuç olarak; MRG'nin ARG tanısında non-invaziv, radyasyon yaymayan, yüksek çözünürlüklü, geniş bir görüş alanı ve süresi sunan mevcut tanı yöntemlerine iyi bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Alkalen reflü gastrit, duodenogastrik reflü, safra reflüsü, gadoksetik asit, manyetik rezonans görüntüleme, endoskopi

ABSTRACT

Alkaline reflux gastritis is the damage to the gastric mucosa as a result of the reflux of bile and pancreatic secretions from the duodenum into the stomach. Clinically, it is difficult to diagnose due to the absence of specific symptoms. For a definitive diagnosis, endoscopic findings of mucosal erythema, the presence of bile and bile salts in the stomach, and histopathological evaluation are necessary. Treatment options range from lifestyle modifications and medication to surgical interventions.

Gadoxetic acid (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) is a liver-specific magnetic resonance (MR) contrast agent. Up to 50% of the administered dose is taken up by functional hepatocytes and subsequently excreted into the bile ducts. In clinical practice, it has been observed that contrast material excreted from the bile ducts is often seen in the gastric lumen during MR cholangiography (G-MRC) enhanced with gadoxetic acid. We hypothesized that this could represent duodenogastric bile reflux and that the presence of contrast material in the stomach during the late phase of MRC could be closely related to alkaline reflux gastritis.

Patients from the General Surgery Department at Düzce University Faculty of Medicine were retrospectively analyzed. The study included 103 patients diagnosed with alkaline reflux gastritis through endoscopy and 103 control patients without alkaline reflux gastritis findings on endoscopy. In our study, the effectiveness of the G-MRC method in diagnosing alkaline reflux gastritis was evaluated, yielding statistically significant results with a sensitivity of 82.52% and a specificity of 74.76%, consistent with the literature.

In conclusion, we believe that MRI can serve as a good alternative to current diagnostic methods for alkaline reflux gastritis, offering a non-invasive, radiation-free, high-resolution imaging modality with a wide field of view and extended duration.

Key Words: Alkaline reflux gastritis, duodenogastric reflux, bile reflux, gadoxetic acid, magnetic resonance imaging, endoscopy

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR VE SİMGELER	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Alkalen Reflü Gastrit Tanımı.....	2
2.2. Tarihçe	2
2.3.Etiyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.3.1. Yaş, cinsiyet ve vücut yapısı ile ilişkili faktörler.....	2
2.3.2. Yaşam Tarzı ile İlişkili Faktörler	3
2.3.3. Duodenogastrik Bileşkedeki Anatomik Değişiklikler.....	3
2.3.4. Kalıcı Motor Bozukluklarla İlişkili Faktörler	4
2.4. Patogenez.....	5
2.5. Klinik.....	6
2.6. Muayene	7
2.7. Tanı	7
2.8 Tedavi	9
2.9.Komplikasyonlar	10
2.10. Gadoksetik Asit	11
2.11. Glaskow Dispepsi Ciddiyeti Skoru.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Araştırmanın Amacı.....	13
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	13
3.3. Araştırmanın Etik Yönü.....	13
3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklem.....	13
3.5. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	13
3.6. Veri Toplama Yöntemi.....	14
3.7. Genel Bilgiler	14
3.8. İstatistiksel Değerlendirme.....	15
4. BULGULAR	16
5.TARTIŞMA.....	20
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	26
7. KAYNAKÇA	27

ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ

	Sayfalar
Şekil1. Alkalen reflü gastrite katkıda bulunabilecek faktörler.....	6
Şekil 2. Normal mide mukozası görünümü.....	8
Şekil 3. ARG hastalarında endoskopi görüntüleri.....	9
Şekil 4. Gadoksetik asit ile yapılan MRK’de midede kontrast madde görülmesi.....	11
Şekil 5. Glasgow dispepsi ciddiyeti skorlaması.....	12
Tablo 1. Demografik veriler.....	16
Tablo 2. Hastaların cerrahi geçmişleri.....	17
Tablo 3. Hastaların endoskopi bulguları.....	17
Tablo 4. Hastaların patoloji verileri.....	18
Tablo 5. Hastaların MRG bulguları.....	18
Tablo 6. Diagnostik performans.....	19

KISALTMALAR VE SİMGELER

ARG: Alkalen Reflü Gastrit

CCK: Kolesistokinin

DGR: Duodenogastrik Reflü

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

GDCS: Glaskow Dispepsi Ciddiyet Skoru

GİS: Gastrointestinal Sistem

G-MRK: Gadoksetik asit ile çekim yapılan MR Kolanjiografi

GÖR: Gastroözefageal Reflü

GÖRH: Gastroözefageal Reflü Hastalığı

H.Pylori: Helicobacter Pylori

MMC: Göç Eden Motor Kompleks

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRK: Manyetik Rezonans Kolanjiografi

ÜGE: Üst GİS Endoksopisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duodenumdaki safra, pankreas ve ince barsak sekresyonlarının mideye geri gelmesine duodenogastrik reflü (DGR) denilmektedir. Duodenum içeriğinin mideye geri gelmesi fizyolojik olarak beslenme sonrası gün içinde, akşam uyku sırasında ve sabahları açlıkta kısa süreli olarak görülebilir. Bununla birlikte duodenal içeriğin mide mukozasında hasar yaratarak gastrit, gastrik ülser, gastrik karsinoma gibi patolojik bir duruma neden olmasına alkalen reflü gastrit(ARG) ya da safra reflüsü gastriti ya da duodenogastrik reflü hastalığı denir(1,2). Genellikle ameliyat sonrası, özellikle gastrektomi, vagotomi ve kolesistektomi sonrası ortaya çıkar(3). Endoskopik olarak mukozal eritem, safra ve safra tuzlarının görülmesi ve histopatolojik olarak tanı alır(4). Tedavi seçenekleri; yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavilerinden, cerrahi müdahalelere kadar uzanmaktadır(5,6).

Gadoksetik asit (gadolyum etoksibenzil dietilentriaminpentasetik asit; Primovist; Bayer Pharma, Berlin, Almanya), karaciğere özgü bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrast ajanıdır. Uygulanan dozun %50'sine kadar fonksiyonel hepatositler tarafından alınır ve ardından safra kanalına atılır. Klinik uygulamada, gadoksetik asit ile güçlendirilmiş MR kolanjiografi'de (G-MRK) safra kanalından atılan kontrast maddenin mide lümeninde sıkça görüldüğü gözlemlenmektedir(7). Bunun duodenogastrik safra reflüsünü temsil edebileceğini ve alkalen reflü gastritin, G-MRK'nin geç fazında midede kontrast maddenin varlığı ile yakından ilişkili olabileceğini varsaydık. Bu çalışmada, G-MRK'de midede safraya atılan kontrast madde ile safra reflüsü gastritinin varlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkalen Reflü Gastrit Tanımı

Alkalen reflü, safra reflüsü veya duodenogastrik reflü tanımı duodenumdaki alkali özellikteki safra, pankreas ve intestinal sekresyonlarının mideye geri gelmesi (reflü) için kullanılmaktadır(8). Fazla miktarda ve uzun süreli enterogastrik reflü sonucunda, alkali içerik gastrik mukozada hasar ve enflamasyon oluşur. Buna bağlı mide mukozasında oluşan zedelenmeye de alkalen reflü gastrit ya da safra reflüsü gastriti denmektedir.

2.2. Tarihçe

Spontan duodenogastrik safra reflüsünün ilk bahsi, 1833 yılında Alexis St. Martin'deki gastrokutanöz fistülü inceleyen William Beaumont'un raporuna dayandırılmaktadır(9). Sonrasında safra reflüsü Billroth'un Viyana'daki kliniğinde gastrik cerrahileri başarılı oluncaya kadar, yani 1800'lerin sonuna kadar pek önem kazanmamıştır. Gastrik cerrahilerin yaygınlaşmasından sonra safralı kusma cerrahinin bir komplikasyonu olarak görülmeye başlanmış ve çözüm arayışı içine girilmiştir. Roux-n-Y gastrojejunostomi, Braun enteroenterostomisi gibi cerrahi prosedürler bu süreçte tedavide kullanılmıştır. 1900'lü yılların ikinci yarısından sonra fleksible endoskopinin yaygınlaşmasıyla beraber önceleri sadece gastrik cerrahinin bir komplikasyonu olarak düşünülen bu durumun daha sonra normal popülasyonda da görüldüğü ortaya çıkmıştır. Epigastrik ağrı, yanma, bulantı ve safralı kusma şikayetiyle başvuran, öncesinde herhangi bir cerrahi öyküsü olmayan hastalarda da safra reflüsü olduğu görülmüştür. Bu hastalarda çeşitli medikal tedaviler denendi ve tedaviye yanıtızsız hastalarda cerrahi çözümler aranmıştır(10).

2.3.Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.3.1. Yaş, cinsiyet ve vücut yapısı ile ilişkili faktörler

Alkalen reflü gastrit(ARG) insidansının, orta yaşlı insanlarla karşılaştırıldığında, gençler ve yaşlılar arasında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Literatürde kadınlarda daha sık görüldüğüne dair çalışmalar çoğunlukta olsa da erkeklerde daha yüksek prevalans bildiren çalışmalarda mevcuttur. Genellikle uzun boylu ve zayıf yani astenik

vücut yapısına sahip kişilerde mide motilite bozukluklarına daha sık rastlandığı için bu tip hastalarda insidans daha yüksektir(6,11,12).

2.3.2. Yaşam Tarzı ile İlişkili Faktörler

Sigara içmek, yalnızca mide mukozasında doğrudan hasara neden olmakla kalmaz, aynı zamanda pilorun gevşemesine yol açarak safranin mideye reflüsüne katkıda bulunmaktadır(13). Alkol, reaktif gastropati gelişimiyle ilişkili bağımsız bir etiyolojik faktördür ve duodenogastrik reflü durumunda, safra asitlerinin mide mukozası üzerindeki zararlı etkilerini artırabilmektedir(11).

Beslenme alışkanlıkları da ARG gelişme riski ile ilişkilidir. Aşırı şekerli yiyecekler ve yüksek lifli diyet bu risk faktörleri arasındadır. Şekerli gazlı içecekler, mide motilitesini baskılayan glukagon ve kolesistokinin hormonlarının salgılanmasını uyarır. Yüksek lifli diyet ise mide fundusunun gevşemesine ve mide boşalmasının yavaşlamasına neden olur, bu da mide içindeki safranin drenajını yavaşlatır(14).

2.3.3. Duodenogastrik Bileşkedeki Anatomik Değişiklikler

Duodenogastrik bileşke, safra akışının mideye geri kaçmasını önleyen fizyolojik bir bariyerdir. Safra kesesi operasyonları, mide operasyonları (gastrektomi, vagotomi + piloroplasti, vagotomi + gastrojejunostomi), cerrahi veya endoskopik sfinkterektomilerden (pilor sfinkter operasyonları veya balon dilatasyonları, papilla vateri düzeyinde cerrahi veya endoskopik sfinkterektomiler) sonra sıklıkla patolojik duodenogastrik reflü gelişir(11,15). Duodenogastrik Reflü (DGR); mide ameliyatlarından sonra %30, safra kesesi ameliyatlarından sonra %80-90 görülmektedir(16,17).

Mide ameliyatlarından sonra değişik komplikasyonlar (postgastrektomi sendromları) gelişmektedir. Bunlar içinde DGRH, dumping sendromundan sonra ikinci sırada yer alır (18).

Kolesistektomi sonrası safra kesesinin depo fonksiyonu ortadan kalkar ve karaciğerden salınan safra sürekli ve kontrolsüz bir biçimde duodenuma akar. Bu akış gerek yemek sırasında gerek açlık sırasında sürekli olmaktadır. Zaman zaman safralı duodenum sıvısı mideye geri kaçarak mide mukozasına zarar verebilir(19). Kolesistektomi sonrası bu duruma nörohumoral açıdan bakılacak olursa;

duodenumdan salgılanan kolesistokin(CCK), safra kesesinin kasılarak safranın duodenuma boşalmasını ve pilorun gevşemesini sağlar. Ayrıca, CCK mide boşalmasını yavaşlatarak yiyeceklerin duodenumda sindirilmesini optimize eder(20). Normalde CCK'nin salınımı, duodenumdaki safra bolusunun etkisiyle durur. Ancak safra kesesi çıkarıldığında, bu negatif geri bildirim mekanizması ortadan kalkar ve yemek sonrası yüksek kalan CCK düzeyleri, pilorun gevşemesini ve mide boşalmasını yavaşlatarak DGR'ye neden olur(21,22).

2.3.4. Kalıcı Motor Bozukluklarla İlişkili Faktörler

Bu faktörler arasında safra yolu patolojileri, kolelithiazis ve kolesistektomi sonrası dönem, gastrointestinal sistem(GIS) motilite bozuklukları, gastrik boşalmada gecikme ve antroduodenal yetmezlik (pilor yetmezliği), parazitik ve helmantik enfeksiyonlar yer alır. Ayrıca, üst sindirim sistemi motor bozuklukları metabolik hastalıklar (diyabetes mellitus, obezite) ile ilişkili olabilir. (11,15)

Duodenogastrik bileşkesi korunmuş hastalarda, asıl etken üst sindirim yolu motor bozuklukları (primer biliyer gastrit) iken, cerrahi müdahale geçirmiş hastalarda asıl etken yapısal değişikliklerdir (sekonder biliyer gastrit)(11).

Göç Eden Motor Kompleks(MMC), açlık sırasında mide ve intestinal anslarda meydana gelen döngüsel, tekrarlayan bir hareketlilik örüntüsüdür; bu hareket örüntüsünü vagus siniri ve GIS hormonları ile birlikte sağlar. MMC, normalde duodenumdan mideye doğru safra veya diğer sıvıların geri kaçmasını engelleyen bir mekanizmadır. CCK ve motilin, duodenogastrik reflüyü engelleyen motor aktiviteyi desteklerken; bu hormonların yüksek düzeyleri DGR'yü artırır. Serotonin ve somatostatin, duodenum kökenli MMC'yi artırarak reflüyü engellerken, bu hormonların dengesizliği DGR'yü artırabilir. Vagus sinirinin disfonksiyonu veya vagotomi sonrası MMC'nin düzgün çalışması engellenmiş olur ve mide ile duodenum arasındaki motilite bozulur ve safra mideye geri kaçabilir(23).

ARG ayrı bir gastrit türü olmasına rağmen, klinik pratikte diğer gastrit türleri ile birleştirilebilir. Bazı epidemiyolojik çalışmalara göre, gastrit gelişiminde ana etiyolojik faktör olan *Helicobacter pylori* (H. pylori) enfeksiyonu, ARG hastalarında genel popülasyona göre daha düşük oranda tespit edilmiştir(24). Ancak diğer araştırmalarda, ARG hastalarında H. pylori prevalansının sağlıklı bireyler ile benzer ya da daha yüksek olduğu bildirilmiştir(25).

Bir yandan, *H. pylori* enfeksiyonu gastrin salgısını artırarak mide antrumunun peristaltizmini azaltarak ARG gelişimine katkıda bulunabilir. Diğer yandan ARG ile birlikte mide pH'nın alkaliye kayması, mukoza-bikarbonat bariyerini bozarak *H. pylori*'nin hayatta kalması ve kolonizasyonu için elverişsiz koşullar yaratabilir. Ayrıca, yüksek konsantrasyonlardaki safra asitleri, *H. pylori*'ye karşı kendi bakterisidal etkilerini gösterir(11,24).

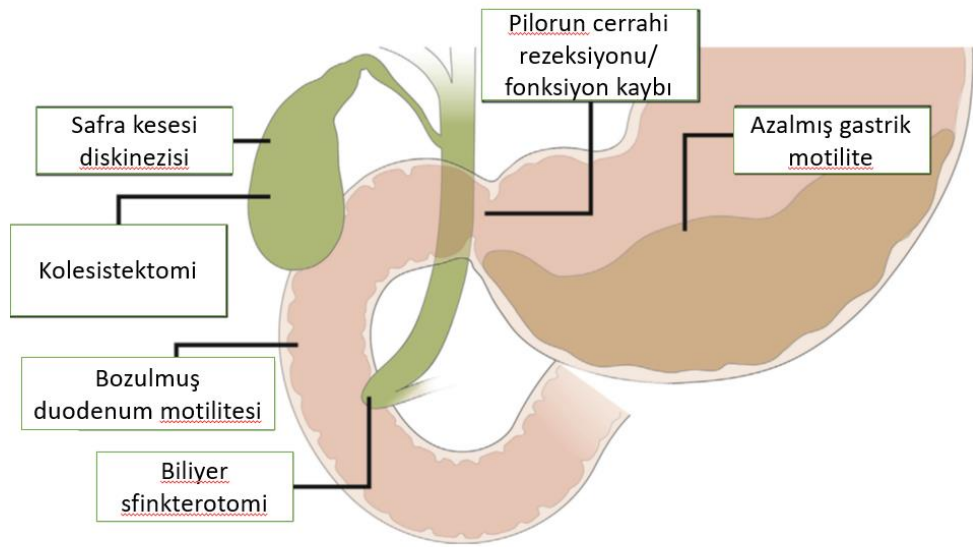
2.4. Patogenez

Mide lümeni ileri derecede asidiktir, pH 1'e yakındır. Bu ortamın sindirimde büyük rolü vardır, ancak aynı zamanda mukozaya hasar verme potansiyeline de sahiptir. Mide mukozasını koruma amaçlı mekanizmalar mevcuttur. Yüzeydeki foveolar hücreler tarafından salgılanan mukusun oluşturduğu ince tabaka büyük besin parçalarının epitele direkt olarak temas etmesini engeller. Bu mukus tabakası ayrıca epitel üzerinde mukozayı koruyan bir sıvı tabaka varlığını sağlar. Bu tabaka yüzey epitel hücreleri tarafından salgılanan bikarbonat iyonları sayesinde nötral pH'a sahiptir. Son olarak, mide mukozasının zengin vasküler yatağı mukozaya oksijen, bikarbonat ve besin maddelerini taşıırken lamina propriaya geri dönen asidi de temizler. Bu koruma mekanizmalarının herhangi birinin bozulması akut ya da kronik gastrit ile sonuçlanabilir. Mide ve safra kesesi ameliyatlarından sonra veya mide ve duodenum motilite kusurları sonucunda duodenum içeriğinin mideye geri gelmesi ARG oluşması için en önemli basmaktır. Mide boşalımı (mide klirensi) yeterli değilse, mide içine geri gelmiş olan duodenum içeriğinin boşalması da gecikir. Bu da duodenum içeriğinde var olan safranin, bilirubinin, bikarbonat iyonlarının, pankreatik sindirim enzimlerinin uzun süre midede kalmasına ve burada zararlı etki oluşturmaya yol açar. Safra tuzları deterjan etkileri ile mide mukozasında hasar oluşturur. Mideye geri kaçan duodenum içeriğinde bulunan safra ve pankreas sekresyonları, midedeki hidroklorik asit ve pepsin ile karışır, bu şekilde mide mukozasında hasar oluşur. Sonuç olarak; çeşitli gastrit türleri, özofajit, mide ülseri, intestinal metaplazi ve mide kanseri gelişebilir. (11,26,27).

ARG'in etki mekanizması dört şekilde açıklanabilir;

- Safra asitleri deterjan etkileri ile mukoza hücrelerinin zarlarını eriterek hasar oluşturur.

- Safra asitleri lipofilik özellikleri sayesinde mukozadan geçip, hücre içinde birikirler, zar yapısını ve hücresel fonksiyonları bozarlar.
- Duodenal içerikteki pankreatik sindirim enzimleri mide mukozasında direk hasar oluşturur.
- Duodenal içerikteki yoğun bikarbonat iyonları mide lümeninde alkalinizasyona neden olarak kimyasal etkiyle mide mukozasında hasara neden olur. (11,28)



Şekil 1. Alkalen reflü gastrite katkıda bulunabilecek faktörler

Safra kesesi diskinezi veya safra kesesinin cerrahi olarak çıkarılması, safranin depolanması için normal rezervuarın kaybına yol açar. Biliyer sfinkterotomi duodenuma safra akışının önündeki engeli kaldırır. Billroth I veya II veya piloroplastide olduğu gibi pilorun cerrahi rezeksiyonu veya değiştirilmesi, mideye retrograd safra akışı bariyerini ortadan kaldırır. Mide veya duodenumun hareketsizliği safranin geriye doğru hareketine veya durmasına neden olabilir(29).

2.5. Klinik

ARG bulunan vakalar erken dönemde asemptomatik olabilir ve bu hastalarda sadece histopatolojik olarak gastrit bulguları görülür. Hastalığın şiddetinin artması ile birlikte tipik reflü özofajit semptomları gelişir. Bu semptomlar asidik gastroözefagiyal reflü

hastalığına(GÖRH) benzer özelliktedir. Sadece anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile ayırım yapmak güçtür. Klasik tablo geliştiğinde; epigastrik ağrı, yanma, bulantı, kusma, hazımsızlık ve iştahsızlık gibi semptomlarla karakterize olmakla birlikte bazı hastalarda anemi ve kilo kaybı da görülebilir. Ağrı ve/veya yanma hissi sürekli. Yemekten sonra artış gösterir, antiasit alımı ile geçmez. Yemeklerden sonra artan bulantı hissi ve safralı kusmaları olabilir. Kusma ile hastanın bulantı hissi, ağrı ve yanması geçmez. Bu belirtiler sürdükçe hasta yeteri kadar beslenemez, genel durumu bozulur ve zayıflama ortaya çıkar. Semptomlar subjektif olduklarından dolayı iyi bir anamnez ile birlikte değerlendirilseler bile kesin tanı için yetersiz olmaktadır. Bundan dolayı hepatobiliyer sintigrafi, üst gastrointestinal endoskopi ve endoskopik biyopsi gibi objektif yöntemler kullanılmaktadır (11,28).

2.6. Muayene

ARG olan olgularının muayenesinde çoğunlukla önemli bir bulgu saptanamaz. Ameliyat geçirmiş vakalarda operasyon izleri görülebilir. Hafif ve orta şiddetteki vakalarda sadece epigastrik hassasiyet olmakla beraber ağır vakalarda kilo kaybı da görülebilir. Özgün semptom ve muayene bulgusu olmadığı için tanı genellikle GÖRH düşünülen ve uygun tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalarda endoskopik değerlendirme sonucu midede duodenal içeriğin reflüsünün görülmesi ile konulmaktadır(28).

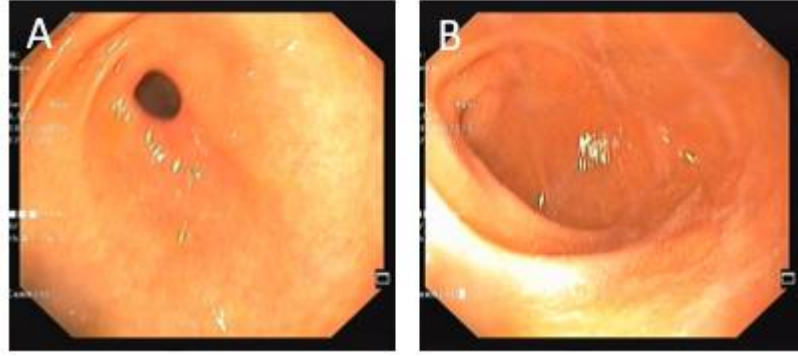
2.7. Tanı

ARG tanısı için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu testlerden hiçbirisi tek başına tanı koyduracak kadar yeterli bilgi vermemektedir. ARG tanısında “altın ölçüt” yoktur, birkaç bulgunun birbirini desteklemesi ile tanıya varılabilir.

- **Anamnez:** Tanıya varmada en önemli kısmı oluşturur. Özellikle GÖRH bulguları ile başvuran ve standart reflü tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. ARG olasılığının düşünülmesi, bunun muayene bulguları ile desteklenmesi önemlidir.
- **Radyolojik incelemeler:** Üst GİS radyolojik incelemesi sadece geçirilmiş mide ameliyatının tipini, mide boşalmasını gösterebilir.
- **Sintigrafik incelemeler:** Duodenogastrik reflünün varlığını gösterir. Bu yöntemle aynı zamanda mide klirensi de ölçülebilir. Avantajı noninvaziv bir

yöntem olmasıdır. Semikantitatif bir yöntem olması, düşük doz radyasyon içermesi ve pahalı bir yöntem olması dezavantajlarıdır.

- **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 ise; safra asitleri ve tripsin ölçümünde deneyimli eleman gerekmesi, test süresinin kısalığı nedeniyle bu sürede safra ve pankreas sıvısının reflüsü saptanmama olasılığıdır.
- **Bilitec ve 24 saat pH metri:** Nazogastrik yolla mideye yerleştirilen bilirubin veya pH ölçer proplar aracılığı ile 24 saatlik ölçümler yapıp değerlendirilir. 24 saat pH takibi gastroözofajiyal reflü (GÖR) hastalığının tanısında kullanılan testtir. Özofagusta pH'ın 4 veya daha aşağılara düşmesi asidik reflünün tipik göstergesidir. 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 safralı sekresyonlardaki bilirubin düzeyi spektrofotometre ile ölçülür. Ölçümde elde edilen bilirubin değerleri, aynı ortamdaki safra asit konsantrasyonları ile iyi bir korelasyon gösterir. Testin dezavantajları ise hastalara modifiye diyet uygulanması gerekmesi ve bu testin asidik ortamda alkalen reflü gastriti %30 daha az göstermesidir.
- **Alkali perfüzyon testi:** Duodenogastrik reflü hastalığı düşünülen vakalarda bir nazogastrik sonda aracılığı ile mideye dilüe NaOH verilerek kişide ağrı veya benzeri semptomların oluşup oluşmadığı izlenir. Aynı deney serum fizyolojik verilerek de çift kör kontrol edilir.
- **Gastroskopi ve biyopsi:** Gastroskopik incelemede; midede hemorajik, kolay zedelenebilir bir mukozada yeşilimsi renkte mide sıvısı, duodenogastrik reflü olduğunu gösterir. Endoskopi sırasında midedeki lezyonlar tanınır ve diğer hastalıklarla ayırıcı tanımlar yapılabilir. Biyopsiler alınarak mukoza hasarı, mukozada bilirubin pigmenti vb. araştırılır (11,29,30).



Şekil 2. Normal mide mukozası görünümü



Şekil 3. ARG tanısı alan hasta endoskopi görüntüleri A.Mide antrumunda safra tuzlarının görüntüsü B. Korpusta safra, safra tuzları ve hiperemi, C. Mide içerisinde safra görüntüsü

2.8 Tedavi

Safra reflüsü tedavisi asit reflü tedavisi ile benzerdir. Genel olarak asit reflüyü azaltabilen her şey safra reflüsünü de azaltır. Yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, yatmadan önce yemekten kaçınma, sigarayı bırakma, aynı şekilde proton pompa inhibitörleri örnek olarak sayılabilir. Prokinetik ilaçlar midenin hareketliliğini arttırdığı ve gastrik boşalmayı hızlandırdığı için safra reflüsünü de azaltabilir. Baklofen gibi alt özofageal sfinkterin gevşemelerini azaltacak diğer ilaçların da, özellikle proton pompa inhibitörü terapisine dirençli hastalarda safra reflüsünü azalttığı kanıtlanmıştır. Safra reflüsünde kullanılan ilaçlar; reflü olduğunda semptomlara neden olan safra asitlerini bağlayarak gastrointestinal yolda safra dolaşımını kesen safra asidi bağlayıcılar, özellikle kolestramin ve sindirim materyalinin mideden ince barsağa hızla hareketini sağlayan ve reflüyü engelleyen prokinetik ajanlardır. Eğer medikal tedavi yetersiz veya özofagusta prekanseröz lezyon varsa cerrahi tedavi uygulanabilir.

ARG tanısı alan vakalarda medikal tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere iki seçenek vardır.

a) Medikal Tedavi

1. Mide mukoza rezistansını artıran ilaçlar

- a) H2 reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri
- b) Prostaglandinler
- c) Sukralfat

2. Safra asitlerini bağlayıcı ilaçlar

- a) Alüminyum içeren antiasitler
- b) Kolestiramin

3. Mide klirensini artıran ilaçlar

- a) Metoklopramid/Domperidon
- b) Sisaprid

4. Reflü olan materyalin yapısını değiştiren ilaçlar

- a) Antibiyotikler
- b) Ursodeoksikolik Asit

b) Cerrahi Tedavi

Tıbbi tedaviden yanıt alınamayan olgularda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Cerrahi tedavinin amacı pankreas ve safra sekresyonlarının mideden uzağa götürmektir. Cerrahi tedavide Roux-en-Y anastomoz ve Henley'in isoperistaltik jejunal interpozisyonu vb. yöntemler kullanılmaktadır (31,32,33).

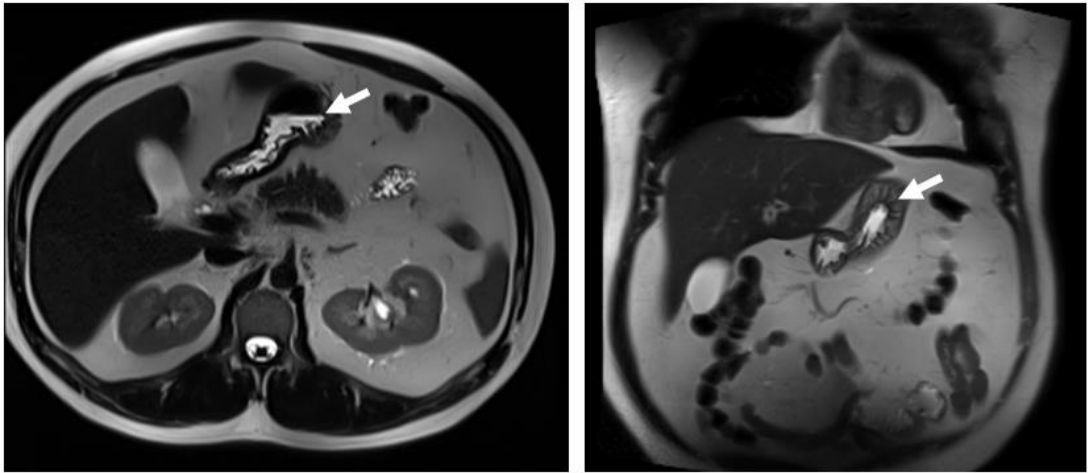
2.9.Komplikasyonlar

- Duodenogastroözefageal Reflü: Safranin GÖR deki önemi tartışmalıdır.
- Barret Özofagus: Uzun süreli mide asidi veya asid ve safra maruziyeti özofagus alt ucunda dokuya hasar verir. Hasarlı özofagus hücrelerinde kanser riski artar. Hayvan çalışmaları barret özofagus ile safra reflüsünü ilişkilendirmiştir.

- Özofagus kanseri: İleri evreye kadar tanı alamayabilir. Safra ve asit reflüsü ile özofagus kanseri arasındaki muhtemel bağlantı halen tartışmalıdır, ancak pek çok uzman doğrudan bir bağlantının var olduğunu düşünmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda safra reflüsünün özofagus kanserine neden olduğu gösterilmiştir.
- Midede intestinal metaplazi görülme olasılığı artmaktadır(31). Uzun süreli maruziyette mide kanseri gelişme olasılığı da artmaktadır.

2.10. Gadoksetik Asit

Gadoksetik asit (gadolyum etoksibenzil dietilentriaminpentasetik asit; Primovist; Bayer Pharma, Berlin, Almanya), karaciğere özgü bir MRG kontrast ajanıdır. Uygulanan dozun %50'sine kadar fonksiyonel hepatositler tarafından alınır ve ardından safra kanalına atılır. Safra kanalına atıldığı için, hepatobilier fazın T1 ağırlıklı MR kolanjiyografisi (MRK) yapılabilir. Ayrıca, T1 ağırlıklı MRK, T2 ağırlıklı MRK ile yeterince gösterilemeyen çeşitli patolojik durumlar hakkında ek bilgi sağlayabilir. Klinik uygulamada, gadoksetik asit ile güçlendirilmiş MRK'de safra kanalından atılan kontrast maddenin mide lümeninde sıkça görüldüğü gözlemlenmektedir(7).



Şekil 4. Gadoksetik asit ile yapılan MRK’de midede kontrast madde görülmesi

2.11. Glaskow Dispepsi Ciddiyeti Skoru

Glaskow Dispepsi Ciddiyeti Skoru(GDCS), dispepsi semptomlarının ciddiyetini değerlendirmek için kullanılan bir ölçüm aracıdır. Bu skor, dispeptik hastaların

semptomlarının yoğunluğunu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Skor, genellikle toplam puan üzerinden hesaplanır ve düşük, orta veya yüksek şiddetli dispepsi olarak sınıflandırmalar yapılabilir. GDCS, özellikle tedavi etkinliğini değerlendirmek ve hastalığın seyri sırasında semptomlardaki değişiklikleri izlemek için kullanışlıdır(34).

A. Dispepsi Semptomlarının Sıklığı	
Son 6 ay içinde şikayetleriniz ne sıklıkta oluyor?	
	Skor
Hiç olmuyor	0
Sadece bir veya iki gün	1
Yaklaşık ayda bir gün	2
Yaklaşık haftada bir gün	3
Yaklaşık her günün yarısı	4
Bütün gün	5
B. Dispepsi Semptomlarının Günlük Normal Aktiviteler Üzerine Etkisi	
Bu şikayetleriniz yemek yeme, uyuma ve sosyal yaşam gibi günlük aktivitelerinizi etkiliyor mu?	
	Skor
Hiç etkilemiyor	0
Bazen	1
Devamlı	2
C. İş Gücü Kaybı (Doktora gitme ve tetkik yaptırma hariç)	
Son 6 ayda bu şikayetleriniz nedeniyle kaç gün işe gitmediniz?	
	Skor
Hayır hep gittim	0
1-7 gün gitmedim	1
7 günden fazla süre gitmedim	2
D. Doktora Başvurma	
Son 6 ayda bu şikayetleriniz nedeniyle kaç defa doktora başvurdunuz?	
	Skor
Hayır hiç başvurmam	0
Sadece bir kez	1
İki kez veya daha fazla	2
E. Acil Servise Başvurma	
Son altı ayda bu şikayetleriniz nedeniyle acil servise gittiniz mi? (veya eve doktor çağırınız mı?)	
	Skor
Hiç gitmedim	0
Sadece bir kez gittim	1
İki kez veya daha fazla gittim	2
F. Dispepsi İçin Tetkik Yaptırma	
Son altı ay içinde bu şikayetleriniz nedeniyle kaç tane tetkik yaptırınız?	
	Skor
Hiç yaptırmadım	0
Bir tane yaptırım	1
İki veya daha fazla yaptırım	2
G. Dispepsi İçin Tedavi Görme	
1. Bu şikayetleriniz nedeniyle son 6 ayda doktor tavsiyesi olmadan kendi kendinize ne sıklıkta ilaç aldınız?	
	Skor
Hiç kullanmadım	0
Haftada birden az kullandım	1
Haftada birden fazla kullandım	2
2. Bu şikayetleriniz nedeniyle son altı ayda doktor önerisiyle ne kadar süreyle ilaç kullandınız?	
	Skor
Hiç kullanmadım	0
1 ay veya daha kısa süreli	1
1-3 ay süreyle kullandım	2
3 aydan daha fazla süre kullandım	3

Şekil 5. Glasgow dispepsi ciddiyeti skorlaması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Alkalen reflü gastrit tanısı alan hastaların gadoksetik asit ile yapılan manyetik rezonans kolanjiogafide(G-MRK) midede kontrast madde görülmesinin alkalen reflü gastrit belirteci olarak klinik kullanıma uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde 05 Haziran 2024 – 31 Aralık 2024 tarihleri arasında son beş yıl içerisindeki (01.01.2020-31.12.2024) hastalar taranmıştır.

3.3. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın etik kurul izni, 03.06.2024 tarihinde 2024/90 karar numarası ile Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından alınmıştır.

3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Araştırmanın evrenini, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Endoskopi Kliniği'nde endoskopik olarak alkalen reflü gastrit tanısı alan ve gadoksetik asit ile manyetik rezonans görüntülemesi bulunan hastalar oluşturmaktadır.

3.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Dışında tutulma kriterleri(Üst GİS endoskopisi olan hastalarda):

- Gadoksetik asit ile çekilen manyetik rezonans görüntüleme(MRG) olmaması
- MRG görüntülemelerinde >60dk çekim olmaması
- MRG ile üst GİS endoskopisi arasında bir yıldan fazla zaman olması
- Total veya subtotal gastrektomi öyküsünün olması

Dahil olma kriterleri:

- Üst GİS endoskopisi ve MRG olan “dışında tutulma kriterleri” dışındaki tüm hastalar

3.6. Veri Toplama Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların; yaş, cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı, geçirilmiş batın cerrahileri, ek hastalıkları, glaskow dispepsi ciddiyeti skoru, ERCP öyküleri, üst GİS endoskopisi (ÜGE), patoloji sonuçları, MRG görüntüleri, kolelithiazis öyküleri retrospektif olarak taranarak Excel programında kayıt altına alındı.

3.7. Genel Bilgiler

Çalışma süresi boyunca Genel Cerrahi Endoskopi Ünitesinde son 5 yıl içerisinde ÜGE yapılan yaklaşık 1500 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. ÜGE’nde ARG tanısı alan ve G-MRK çekimi bulunan 112 hastadan 3 tanesi subtotal gastrektomili olması, 6 tanesinin ÜGE ile G-MRK arasında bir yıldan fazla süre olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda ise mide cerrahisi geçirmemiş ve endoskopisinde ARG görülmeyen 103 hasta dahil edildi.

Çalışma retrospektif bir vaka taraması ve irdelenmesi olduğu için çalışmaya dahil edilen hastalardan çalışmaya katıldıklarına dair onam alınmadı, ancak endoskopi yapılan hastaların endoskopi işlemi öncesi işlemin riskleri ve komplikasyonlarına yönelik aydınlatılmış onamları alınmıştı. Aynı şekilde gadoksetik asit ile çekilen MRG öncesi hastaların aydınlatılmış onamları mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara yedi genel cerrah tarafında ÜGE uygulandığı görüldü. ÜGE öncesi tüm hastalarda 6-8 saat süre ile açlık sağlanmıştı. İşlem öncesi 0.03mg/kg midazolam ve 0.5mg/kg propofol sedasyonu uygulanmıştı. Ek anestezi ihtiyacı olan hastalara aralıklarla 0.3mg/kg propofol eklenmişti. ÜGE sırasında özofagus, mide ve duodenum 2. kıtaya kadar incelenmiş, tüm hastalardan antrumdan patoloji örneği alınmıştı. Patoloji sonuçlarında gastrit bulguları ve H.Pylori varlığı rapor edilmişti. Patoloji sonuçları ile ARG arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Alkalen reflü gastrit ve kontrol grubunda ÜGE olan hastaların sistem üzerinden G-MRK’leri midede kontrast madde varlığı, kontrast maddenin midedeki uzanımı ve süresi açısından iki radyolog tarafından konsensus ile değerlendirildi. Kontrast maddenin görülme yeri antruma kadar ise grade1, korpusa kadar ise grade2, fundusa kadar ise grade3 olarak sınıflandırıldı. Süre olarak 0., 1., 2., 3. ve 4. saat çekimleri

mevcuttu. Ek olarak, kolesistektomi öyküsü olmayan hastaların MRG'leri kolelithiazis açısından değerlendirildi.

Ayrıca hastaların anamnez geçmişlerinden ek hastalıkları, cerrahi geçmişleri, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) öyküleri, glaskow dispepsi ciddiyet skorları, alkol ve sigara kullanımları incelendi.

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler IBM SPSS v.22 paket programı ile yapılmıştır. Sayısal veriler için normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testiyle ve varyans homojenliği Levene testiyle incelenmiştir. Sayısal veriler dağılımına uygun olarak ortalama ve standart sapma veya ortanca değer, çeyreklikler ve minimum-maksimum ile özetlenmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Grup karşılaştırmaları Independent samples t veya Mann-Whitney U test ile yapılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Pearson ki-kare veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğimizde 05.06.2024 – 31.12.2024 tarihleri arasında son beş yıl içerisindeki (01.01.2020-31.12.2024) hastalar taranarak kriterleri karşılayan 103 alkalen reflü gastrit hastası ve endoskopisinde alkalen reflü gastrit görülmeyen 103 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Yaş dağılımı ARG grubunda $51,58 \pm 13,59$ (ortalama+standart sapma) yıl, kontrol grubunda $51,64 \pm 13,31$ yıl olarak benzer bulunmuştur ($p=0,975$). ARG grubunda 32(%31,1) erkek, 71(%68,9) kadın hasta; kontrol grubunda 50(%48,5) erkek hasta, 53(%51,5) kadın hasta mevcuttu. Kadın cinsiyet ARG grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,010$). ARG grubunda sigara (%68,0) ve alkol kullanımı (%24,3), kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,010$). Hastaların %31,'inde hipertansiyon(HT) bulunmaktaydı bu kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel fark oluşturmazken; diabetes mellitus (DM) oranı ARG grubunda (%22,3) kontrol grubuna (%1,9) göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Glaskow dispepsi ciddiyeti skoru her iki grupta da benzerdi. Kolesistektomi öyküsü olmayan hastalardan ARG grubunda 65 hasta, kontrol grubunda 23 hastada kolelithiazis mevcuttu ($p=0,051$). Hastaların demografik özellikleri Tablo1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demografik veriler

	ARG (n=103)	Kontrol (n=103)	P
Yaş (yıl), ortalama±SS	51,58±13,59	51,64±13,31	0,975
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	32 (31,1)	50 (48,5)	0,010
Kadın	71 (68,9)	53 (51,5)	
Sigara, n (%)	70 (68,0)	28 (27,2)	<0,001
Alkol, n (%)	25 (24,3)	11 (10,7)	0,010
DM, n (%)	23 (22,3)	2 (1,9)	<0,001
HT, n (%)	32 (31,1)	33 (32,0)	0,881
GDCS,ortanca(%25-%75) [min-max]	10 (8-12) [1-16]	10 (9-12) [4-17]	0,553

n: olgu sayısı SS:standart sapma

ARG grubunda 58(%56,3), kontrol grubunda 24(%23,3) batin cerrahisi geçiren hasta mevcuttu ve bu ARG grubu için istatistiksel fark oluşturmaktaydı ($p=<0,001$). Batin cerrahileri içerisinde özellikle kolesistektomi anlamlı derecede yüksekken ($p=<0,001$),

kolesistektomi olmayan hastalarda kolelithiazis olması da istatistiksel açıdan anlamlı sayılabilir($p=0,051$). ARG grubunda 7(%6,8) hastanın Nissen fundoplikasyon, 3(%2,9) hastanın gastroenterostomi, 4(%3,9) hastanın appendektomi, 17(16,5) hastanın jinekolojik operasyon öyküsü mevcuttu. Hastaların cerrahi geçmişleri Tablo2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların cerrahi geçmişleri

	ARG (n=103)	Kontrol (n=103)	P
Batın Cerrahisi, n (%)	58 (56,3)	24 (23,3)	<0,001
Kolesistektomi, n (%)	38 (36,9)	13 (12,6)	<0,001
Jinekolojik Operasyon, n (%)	17 (16,5)	10 (9,7)	0,148
Nissen Fundoplikasyon, n (%)	7 (6,8)	1 (1,0)	0,065
Gastroenterostomi, n (%)	3 (2,9)	0 (0,0)	0,246
Appendektomi, n (%)	4 (3,9)	3 (2,9)	>0,999

n: olgu sayısı

Kontrol grubunda çoğunlukta antral gastrit tanısı alan hastalar bulunmaktaydı. ARG tanısı alan hastaların %47,6’sına antral gastrit eşlik etmekteydi. ARG ve antral gastrit tanılarına ek endoskopi bulgularından pangastrit, özefajit ve hiatal herni için kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. ARG grubunda deforme pilor anlamlı derecede daha sık gözlemlendi($p=0,001$). Endoskopi bulguları Tablo3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların endoskopi bulguları

	ARG (n=103)	Kontrol (n=103)	P
ERCP, n (%)	1 (1,0)	3 (2,9)	0,621
Antral Gastrit, n (%)	49 (47,6)	91 (88,3)	<0,001
Pangastrit, n (%)	19 (18,4)	10 (9,7)	0,071
Özefajit, n (%)	13 (12,6)	7 (6,8)	0,158
Hiatal Herni, n (%)	14 (13,6)	16 (15,5)	0,693
Deforme Pilor, n (%)	21 (20,4)	5 (4,9)	0,001

n: olgu sayısı

Hem ARG hem kontrol grubunda tüm hastaların patoloji preparatları kronik gastrit olarak değerlendirildi. İntestinal metaplazi ve Helicobacter pylori pozitifliği açısından gruplar arasında fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Patoloji verileri Tablo4’te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların patoloji verileri

	ARG (n=103)	Kontrol (n=103)	P
Kronik Gastrit, n (%)	103 (100)	103 (100)	-
İntestinal Metaplazi, n (%)	10 (9,7)	10 (9,7)	>0,999
HP, n (%)	22 (21,4)	23 (22,3)	0,866

n: olgu sayısı HP: Helicobacter Pylori

MRG’de kontrast maddenin ARG grubunda 85(%82,5) hastada, kontrol grubunda 26(%25,2) hastada mideye geçişi görülmüş olup ARG grubu için anlamlı istatistiksel fark oluşturmaktaydı($p=0,001$). Mideye kontrast madde geçişi ARG grubunda %49,4 ile en fazla antruma(Grade1) kadarken, kontrol grubunda %46 ile en fazla fundusa (Grade3) kadar ilerlediği görüldü. ARG grubunda %40, kontrol grubunda %46,2 olmak üzere her iki grupta da midede kontrast madde görülme süresi en sık 2. saatteydi. MRG bulguları ile ilgili veriler Tablo5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların MRG bulguları

	ARG (n=103)	Kontrol (n=103)	P
MRG Kontrast Madde, n (%)	85 (82,5)	26 (25,2)	<0,001
Kontrast Madde, n (%)			
Grade 1	42 (49,4)	6 (23,1)	0,003
Grade 2	30 (35,3)	8 (30,8)	
Grade 3	13 (15,3)	12 (46,2)	
Kontrast Madde, n (%)			
1.saat	30 (35,3)	8 (30,8)	0,613
2.saat	34 (40,0)	12 (46,2)	
3.saat	5 (5,9)	0 (0,0)	
4.saat	16 (18,8)	6 (23,1)	

n: olgu sayısı Grade1 antruma, Grade 2 korpusa, Grade3 fundusa kadar kontrast madde görülmesi

Sonuç olarak ARG tanısında MRG’nin duyarlılığı %82,52, özgüllüğü %74,76 olarak saptandı. Pozitif öngörü değeri (PPV) %76,58 iken negatif öngörü değeri (NPV) %81,05 olarak hesaplandı.

Tablo 6. Diagnostik performans

Sensitivite	82,52%	73,79% - 89,30%
Spesifite	74,76%	65,24% - 82,80%
Pozitif olabilirlik oranı	3,27	2,32 - 4,61
Negatif olabilirlik oranı	0,23	0,15 - 0,36
Pozitif prediktif değeri(PPV)	76,58%	67,59% - 84,09%
Negatif prediktif değeri(NPV)	81,05%	71,72% - 88,37%

5.TARTIŞMA

ARG önceleri cerrahi komplikasyon olarak düşünülmüş olsa da gelişen teknolojiyle beraber ve özellikle de endoskopinin yaygınlaşmasıyla dirençli reflü semptomları ile başvuran hastalarda spontan olabileceği görülmüştür. Operasyon öyküsü olmayan hastalarda da önemli bir sorun olduğu anlaşılmıştır. Hastalığın patogenezi ile ilgili farklı görüşler olup, ilk olarak reflü olan içerikte yoğun safra ve bilirubin bulunmasından ve bunların mide mukozasına toksik etki göstereceği düşünülmüş safranın reflüsü denilmiştir. Bu durum üzerine çalışmalar yaygınlaştıkça hastalığın patogenezinde sadece safran ve bilirubin olmadığı aynı zamanda reflü olan duodenal içerikte yoğun bikarbonat bulunduğundan dolayı mide mukozası üzerinde alkali hasara neden olduğu düşünülmüştür ve alkalen reflü olarak tanımlanmıştır(35). Bu çalışmada G-MRK görüntülerinde midede kontrast madde görülmesinin ARG tanısı koymada klinik kullanıma uygunluğu araştırılmıştır. ARG’de risk faktörlerini değerlendirmek üzere hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalıkları, geçirilmiş cerrahileri değerlendirilmiştir. ARG ve kontrol grubunda hastaların endoskopik bulguları, patoloji sonuçları, MRG’de midede kontrast madde görülmesi, kontrast madde görülen hastalarda kontrast seviyesi ve süresi kayıt altına alınmıştır. ARG hastalarında yaş dağılımı bimodal patern göstermekte olup genç ve yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir(12). Vere ve ark.(36) ARG’in ileri yaşlarda özellikle 51-80 yaş aralığında daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada, alkalen reflü gastrit hastalarının yaş ortalaması($51,58 \pm 13,59$) kontrol grubunun yaş ortalamasıyla($51,64 \pm 13,31$) benzer bulunmuştur. Yaşın, mide mukozasının zayıflaması ve pilor mekanizmasındaki yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle alkalen reflüye yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Yaşla birlikte artan diğer risk faktörleri, özellikle sigara kullanımı, alkol tüketimi ve diyabet alkalen reflü gastritin yaş grupları arasında farklı prevalans göstermesine neden olabilir(37). Çalışmamızda, ARG hastalarında kadınların oranı erkeklere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%68,9 kadın, %31,1 erkek, $p=0,010$). Literatürde kadınların bu hastalıkla daha fazla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hormonal faktörler, özellikle östrojen ve progesteronun mide motilitesine etkileri, bu farkı açıklamak için öne sürülen mekanizmalardandır(11). Öte yandan, erkeklerde daha yüksek prevalans bildiren

Çalışmalarda sigara ve alkol kullanımı gibi yaşam tarzı farklılıklarının etkili olduğu belirtilmiştir(36).

Sigara, hem mide mukozasında doğrudan hasara neden olarak hem de pilorun gevşemesine yol açarak ARG gelişimine zemin hazırlamaktadır. DGR varlığında alkolün oluşturduğu reaktif gastropati, duodenal içeriğin mide mukozası üzerindeki zararlı etkilerini artırabilir. Kısaca; sigara ve alkol, gastrik mukozanın bariyer mekanizmalarını bozarak alkalen reflü gastrit riskini ve şiddetini artırır(11,12,35). Bizim alışmamızda sigara ve alkol kullanımı ARG grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, diyabetin alkalen reflü gastrit gelişimiyle ilişkili olduğu gözlemlendi (ARG grubunda %22,3). Bu bulgu, literatürde diyabetin GİS motilitesini bozarak, özellikle gastropareziye yol açtığı ve alkalen reflü riskini artırdığına dair bulunan bulgularla örtüşmektedir(12).

ARG ve hipertansiyon arasındaki doğrudan bir ilişkiyi destekleyen belirgin literatür bulunmamaktadır. Stres, obezite, inflamasyon, ilaç kullanımı gibi ortak faktörlerin her iki durumu etkileyebileceği öngörülmektedir. Daha fazla araştırma, bu iki durum arasındaki dolaylı ilişkileri daha iyi anlamak için gereklidir(38,39).

Safra reflüsünün gastrik mukoza irritasyonu yaratarak dispepsi semptomlarını artırdığını ve bu semptomların GDSCS'yi yükselttiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle epigastrik ağrı ve mide bulantısı gibi belirtiler, alkalen reflü hastalarında daha belirgindir. Lake ve ark. (31) 2020 yılında yayınladığı çalışmasında, safra reflüsü olan hastaların dispepsi şikayetlerinin daha şiddetli olduğunu ve bu hastaların GDSCS puanlarının anlamlı şekilde arttığını belirtmiştir. ARG ile ilişkilendirilen gastroparezi gibi mide motilite bozuklukları, GDSCS'yi etkileyebilir. Dixon ve ark.(40) 2022 yılındaki çalışmasında, safra reflüsü ile dispepsi arasında güçlü bir ilişki bulmuş ve bu hastaların GDSCS'lerinin yüksek olduğunu raporlamıştır. Bizim alışmamızda GDSCS her iki grupta da benzer olarak hesaplandı.

Geçirilmiş abdominal cerrahiler, özellikle pilorun devre dışı bırakılması veya rezekte edilmesi gibi prosedürler, ARG için risk faktörüdür. Özellikle Billroth I ve II ameliyatları veya piloroplasti geçiren hastalarda yaygındır. Radev ve ark. (41) alışmasında, endoskopik muayenede duodenogastrik reflü insidansının %10 (428/4256) olduğunu, bu durumun vagotomi ve rezeksiyon gibi cerrahi işlemlerden

sonra (%16,8; 98/583), cerrahi işlem yapılmayan hastalara (%8,98; 330/3673) kıyasla daha sık görüldüğünü göstermiştir. Bu tür cerrahiler, midenin normal boşalma mekanizmalarını bozarak safra ve pankreatik sıvıların mideye geri akışını artırabilir. Yapılan çalışmalarda, bu tür cerrahiler sonrasında ARG gelişen hastalarda semptomların tedavisinin zor olduğu ve bazen ek cerrahi müdahale gerektiği bildirilmiştir(11,15). Bizim çalışmamızda ARG grubunda 38(%36,9) hastanın kolesistektomi, 7(%6,8) hastanın Nissen fundoplikasyon, 3(%2,9)hastanın gastroenterostomi öyküsü mevcuttu.

Kolesistektomi sonrası safra kesesinin depo fonksiyonunun ortadan kalkması ve yüksek CCK düzeyleri nedeniyle duodenal içeriğin mideye geri kaçıışı artarak ARG gelişimine neden olur. Yu Huang ve ark.(42) tarafından 2023'te yapılan bir meta-analiz, kolesistektomi sonrası GÖRH riskinin %37 oranında arttığını göstermektedir (risk oranı: 1.37, 95% güven aralığı: 1.09–1.72). Ayrıca, bu hastalarda Barrett özofagus gelişme riskinin de %21 arttığı bulunmuştur. Kolesistektomi sonrası duodenal içeriğin mideye reflüsü gastrik irritasyon, intestinal metaplazi ve gastroparezi gibi uzun dönem etkiler yaratabilir. Dixon ve arkadaşları, safra asidi ve pankreatik enzimlerin mideye reflüsünün, gastrik hasara yol açabileceğini ve bu hastalarda dispeptik semptomların artırabileceğini bulmuştur. Özellikle, kolesistektomi sonrası safra reflüsünün %60 oranında daha sık görüldüğü bildirilmiştir(21,40).

Kolelithiazis varlığı da ARG gelişimiyle ilişkilidir. Safra taşları, safra akışını engelleyebilir veya düzensiz hale getirebilir. Safra kesesindeki multipl taşlar, kesenin depo fonksiyonunu azaltarak duodenuma bolus safra akışına neden olup ARG gelişimine zemin hazırlar. Huang ve ark.(42) 2023 yılında yayınladığı çalışmada, kolelithiazis olan hastaların GÖRH gelişim riskinin %6 oranında arttığını ve safra taşlarının safra reflüsü üzerindeki etkisinin önemli olduğunu göstermiştir (risk oranı: 1.06, 95% güven aralığı: 1.02–1.10). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ARG grubunda kolesistektomi oranı anlamlı derecede yüksek bulundu($p<0,001$). Kolesistektomi olmayan grupta ise kolelithiazis oranı anlamlı sayılabilecek düzeydeydi($p=0,051$).

Deforme pilorlu hastalarda ARG görülme oranı literatürde farklı çalışmalarda değişiklik göstermekle birlikte, duodenogastrik reflü prevalansının oldukça yüksek olduğu vurgulanmaktadır(11,12). Bizim çalışmamızda da pilor deformitesi görülme

oranı %20,4 olarak bulunmuş olup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmaktadır(p=0,001).

Duodenogastrik reflünün şiddetine bağlı olarak ARG tanısına antral gastrit, pangastrit, özefajit gibi endoskopik bulgular da eşlik edebilmektedir(11,12,43).

Vere ve ark.(36) 2005 yılında yaptığı çalışmada, alkalen reflü gastriti olan hastaların %84,06'sında kronik inflamasyon, %40,44'ünde foveolar hiperplazi, %34,83'ünde ise intestinal metaplazi rapor edilmiştir. Bu bulgular safra reflüsünün mide mukozasında yarattığı uzun süreli hasarı göstermektedir. Bizim çalışmamızda ARG grubundaki hastaların %100'ünde kronik gastrit, %9,7'sinde intestinal metaplazi rapor edildi. İstatistiksel açıdan kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark oluşturmamaktaydı.

ARG, duodenumdan gelen safra asitlerinin mide mukozasına zarar vermesiyle karakterizedir. Buna karşılık, H. pylori, midenin asidik ortamında yerleşerek inflamasyona ve mukozal hasara neden olur. Birlikte bulunduklarında, bu iki durum mukoza hasarını artırabilir.

Bazı çalışmalarda, ARG'li hastalarda H. pylori enfeksiyon oranlarının daha düşük olduğu rapor edilmiştir(%15-25). Bunun, safra asitlerinin H. pylori üzerinde antibakteriyel etki yaratmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Örneğin; Barakat ve ark.(12) 2017'de yayınladıkları çalışmalarında ARG hastalarının %60'ında mide mukozasında safra reflüsü ve buna bağlı hasar tespit edilirken, bu hastaların yalnızca %20'sinde H. pylori enfeksiyonu saptanmıştır. Bu oran, H. pylori'nin safra asitleriyle inhibe edildiği hipotezini desteklemektedir.

Diğer çalışmalarda ise H. pylori enfeksiyonunun ARG'nin klinik şiddetini artırabileceği bildirilmiştir, çünkü inflamasyonu tetikleyen farklı mekanizmalar sinerjik etkiler yaratabilir. H. pylori enfeksiyonu ile ARG arasında histopatolojik bir karşılaştırmada, H. Pylori saptanan ARG hastalarının %40'ında daha şiddetli inflamasyon gözlenmiştir. Bu durum, inflamatuvar yanıtın her iki durumda da daha karmaşık hale geldiğini göstermektedir(44). Bizim çalışmamızda ise endoskopisinde ARG görülen 103 hastanın 22 (%21,4)'sinde H.Pylori saptanarak, H. pylori'nin safra asitleriyle inhibe edildiği hipotezini destekleyen çalışmalardan olmuştur.

Duodenogastrik reflü endoskopi, nazogastrik aspirasyon ile mide sıvısındaki safra belirteçlerinin ölçümü, 24 saatlik pH monitörizasyonu veya hepatobiliyer sintigrafi

gibi yöntemlerle tanı alabilir. Bu yöntemler genellikle sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve hastalar için konforlu testler değildirler. MRG, radyasyon yaymama, daha fazla anatomik detay sunma ve daha az rahatsızlık yaratma gibi avantajlara sahiptir.

Çalışmamızda, G-MRK yönteminin alkalen reflü gastrit tanısındaki etkinliği değerlendirildi; %82,52 duyarlılık ve %74,76 özgüllük ile istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar elde edildi. Endoskopik olarak ARG tanısı alan hastaların %82,5(85/103)'ünün yapılan G-MRK'lerinde mide içerisinde kontrast madde görüldü. Kontrast madde verildikten sonra bu hastaların %35,3(30/85)'ünde 1. saatte, %40(34/85)'inde 2. saatte, %5,9(5/85)'unda 3. saatte ve %18,8(16/85)'inde 4. saatte midede kontrast madde görülmüştür. Literatürde benzer çalışmalar, MRG'nin tanısal değerini desteklemektedir. Örneğin, Hyun ve ark.(7) 2017 yılında yapılan çalışmada, mide içinde kontrast madde tespit edilen hastaların %33,3'ünde endoskopik olarak ARG tanısı konulmuş, bu durum kontrast maddenin yayılım derecesinin gastrit şiddetiyle anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur.

Kul ve ark.(45) 2023 yılındaki çalışmada ise, G-MRK'de duodenogastrik reflünün %17,8 oranında saptandığını ve bu hastaların bazılarında endoskopide midede safra görülmesi dahi kimyasal gastritin histopatolojik olarak doğrulandığını belirtmiştir(38). Bu durum, MRG'nin özellikle safra reflüsünün doğası gereği geçici olduğu ve endoskopi sırasında görülemeyebileceği durumlarda değerli bir araç olduğunu göstermektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da üst GİS endoskopisinde ARG görülmeyen hastalardan oluşturulan kontrol grubunun %25,2(26/103)'ünün G-MRK'lerinde midede kontrast madde görülmüştür.

Stein ve ark.(46) yaptığı çalışma, duodenogastrik safra reflüsünün değerlendirilmesinde gastroskopinin hepatobiliyer sintigrafi veya mide pH monitörizasyonuna göre daha düşük bir doğruluk ve prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir. G-MRK'nin üst GİS endoskopisinden daha yüksek bir doğruluk ve prediktif değere sahip olabileceğini düşünüyoruz, çünkü MRG görüntüleri belli bir süreci (bizim çalışmamızda 4 saat) temsil ederken, gastroskopi yalnızca inceleme anındaki anlık durumu yansıtır.

Son olarak, çalışmamızdaki duyarlılık (%82,52) ve pozitif öngörü değeri (%76,58), Kul ve ark. (2023) ile Hyun ve ark. (2017) çalışmalarındaki bulgularla uyumlu olarak, MRG'nin ARG tanısında non-invaziv, radyasyon yaymayan, yüksek çözünürlük

sunan, geniş bir görüş alanı ve süresi sunan iyi bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız, hasta örneklem büyüklüğü ve retrospektif doğası nedeniyle sınırlamalar içermektedir. Ayrıca, MRG'nin endoskopiye göre daha pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olması, yaygın kullanımını sınırlayabilir. Buna ek olarak, diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi, anatomik varyasyonlar veya hastaların T1-ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu oluşturan sıvılar tüketmesi gibi durumlar, yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Son olarak, G-MRK çekim protokolünde, hasta 20 dakikalık MRK işleminin ardından yatmaz ve 1.,2.,3,ve 4. saat gecikmeli görüntüleri alınana kadar hareket eder. Bu nedenle, mide içine reflü olan kontrast madde miktarı, mutlak miktarı temsil etmeyebilir ve bu da sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, G-MRK yönteminin, ARG tanısındaki potansiyel rolü değerlendirilmiştir ve G-MRK'nin yüksek duyarlılık (%82,52) ve özgüllük (%74,76) değerleri ile endoskopi ile uyumlu tanısal bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Bulgularımız, literatürdeki mevcut çalışmalarla tutarlıdır ve MRG'nin ARG tanısında klinik olarak anlamlı bir tanı aracı olabileceğini ortaya koymaktadır. G-MRK'nin ARG tanısındaki rolünün daha kapsamlı bir şekilde araştırılması için prospektif ve multidisipliner çalışmalar önerilmektedir.



7. KAYNAKÇA

1. Szarszewski A, Korzon M, Kaminska B, Lass P. Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspect. *Arch Dis Child* 1999; 81(1): 16–20.
2. Nath MJ, Warshaw AL. Alkaline reflux gastritis and esophagitis. *Annu Rev Med* 1984; 35: 383-96.
3. Khek, Yu, Ho. (2022). 2. Clinical significance of post-operative bile reflux gastritis. *JGH open*, doi: 10.1002/jgh3.12726
4. Cristin, Constantin, Vere., S., Cazacu., Comănescu., Laurentiu, Mogoanta., Ion, Rogoveanu., Tudorel, Ciurea. (2005). 3. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis.. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*,
5. F., J., Bondurant., Kimball, I., Maull., Henry, Nelson., S., H., Silver. (1987). 1. Bile reflux gastritis.. *Southern Medical Journal*, doi: 10.1097/00007611-198702000-00005
6. Xiaolan, Shi., Zijiao, Chen., Yi, Qun, Yang., Su, Yan. (2022). 5. Bile Reflux Gastritis: Insights into Pathogenesis, Relevant Factors, Carcinomatous Risk, Diagnosis, and Management. *Gastroenterology Research and Practice*, doi: 10.1155/2022/2642551
7. Hyun, Jong Jin MD, PhD; Yeom, Suk Keu MD, PhD; Shim, Euddeum MD; Cha, Jaehyung PhD; Choi, Inyoung MD; Lee, Seung Hwa MD, PhD; Chung, Hwan Hoon MD, PhD; Cha, Sang Hoon MD, PhD; Lee, Chang Hee MD, PhD§. Correlation Between Bile Reflux Gastritis and Biliary Excreted Contrast Media in the Stomach. *Journal of Computer Assisted Tomography* 41(5):p 696-701, 9/10 2017. | DOI: 10.1097/RCT.0000000000000585
8. Cheifetz, A.S., et al., *Oxford American handbook of gastroenterology and hepatology*. 2011: Oxford University Press.
9. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. *Plattsburgh, NY: FP Allen*, 1833.
10. Madura JA. Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment. *The American Journal of Surgery* 2003; 186(3): 269–73.
11. Livzan MA, Mozgovoi SI, Gaus OV, Bordin DS, Kononov AV. Diagnostic Principles for Chronic Gastritis Associated with Duodenogastric Reflux. *Diagnostics*. 2023; 13(2):186. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020186>

12. Barakat, E.A.M.E., Abbas, N.F. & El-Kholi, N.Y. Primary bile reflux gastritis versus *Helicobacter pylori* gastritis: a comparative study. *Egypt J Intern Med* **30**, 23–27 (2018). https://doi.org/10.4103/ejim.ejim_42_17
13. Maity, P., Biswas, K., Roy, S. et al. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer – recent mechanistic update. *Mol Cell Biochem* **253**, 329–338 (2003). <https://doi.org/10.1023/A:1026040723669>
14. Bihter Gürler, E.; Özbeyli, D.; Buzcu, H.; Bayraktar, S.; Carus, 'I.; Dağ, B.; Geri, s, Y.; Jeral, S.; Yeğen, B.Ç. Natural sweetener agave inhibits gastric emptying in rats by a cholecystokinin-2- and glucagon like peptide-1 receptor-dependent mechanism. *Food Funct.* 2017, **8**, 741–745.
15. 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**(5): 537-42.
16. 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.
17. Aydın S, Akın ML, Karakaya M. Alkalen reflü gastrit ve tanı problemleri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1997; **11**: 36-9.
18. Warshaw AL. Bile gastritis without prior gastric surgery: contributing role of cholecystectomy. *Am J Surg* 1979; **137**: 527-31.
19. Boren CH, Way LW. Alkaline reflux gastritis: a reevaluation. *Am J Surg* 1980; **140**(1): 40-6.
20. Hashimoto, N. Duodenogastric Reflux after Biliary Procedure. *Open Access Library Journal*, 2014; **1**:e1031. <http://dx.doi.org/10.4236/oalib.1101031>
21. Mercan, E., Duman, U., Tihan, D. et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *SpringerPlus* **5**, 1970 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3641-z>
22. Nogi, K., Haruma, K., Taniguchi, H., Yomota, E., Okajima, M., Hananoki, M., Hata, J., Kusunoki, H. and Onoda, Y. (2001), Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: role of antroduodenal motor function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **15**: 1233-1238. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01035.x>

23. Deloosse E, Janssen P, Depoortere I, Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(5):271-285. Published 2012 Mar 27. doi:10.1038/nrgastro.2012.57
24. Kawai, Y.; Tazuma, S.; Inoue, M. Bile acid reflux and possible inhibition of *Helicobacter pylori* infection in subjects without gastric surgery. *Dig. Dis. Sci*. 2001, 46, 1779–1783.
25. Manifold, D.K.; Anggiansah, A.; Rowe, I.; Sanderson, J.D.; Chinyama, C.N.; Owen, W.J. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2001, 13, 535–539.
26. Kalender S., Kolesistektomi Sonrası Hastalarda Alkalen Reflü Gastrit Gelişimi ve Tedavisinde Ursodeoksikolik Asitin Etkinliği, in Genel Cerrahi. 2005, Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi: İstanbul.
27. Markowitz JF. Duodenogastric reflux: the state of the art. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 287–9.
28. Parlak ME, Duodenogastrik Reflü Hastalığı:Risk Faktörleri, Etyolojide Anatomik Patolojinin Değerlendirilmesi Açısından MRCP'nin yeri, H.Pylori Birlikteliği ve Kombine Ursodeoksikolik Asit ve Sukralfat Tedavisine Klinik ve Histopatolojik Yanıtın Değerlendirilmesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. 2017, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi: Antalya.
29. McCabe ME, Dilly CK. New causes for the old problem of bile reflux gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1389-1392. doi: 10.1016/j.cgh.2018.02.034
30. Houghton, P., et al., Intra gastric bile acids and scintigraphy in the assessment of duodenogastric reflux. *British journal of surgery*, 1986. 73(4): p. 292-294.
31. Stein, H., et al., Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery*, 1992. 112(4): p. 796-803; discussion 803-4.
32. Staff, M.C. Disease and Conditions Bile Reflux. 2015; Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bile-reflux/basics/definition/con-20025548>.
33. Sifrim, D., Management of bile reflux. *Gastroenterology & hepatology*, 2013. 9(3): p. 179.

34. Akbulut S., Kayhan B., Fonksiyonel Dispepsi Tıbbi Bir Sorun Mu Yoksa Sosyolojik Bir Problem Midir?, *Güncel Gastroenteroloji* 2006;10(2):169-174
35. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Bianchi Porro G. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: A comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007; 42: 1031-9.
36. Vere CC, Cazacu S, Comănescu V, Mogoantă L, Rogoveanu I, Ciurea T. Endoscopical and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J Morphol Embryol.* 2005;46(4):269-74. PMID: 16688361.
37. Chen L, Zhu G, She L, Ding Y, Yang C, Zhu F. Analysis of Risk Factors and Establishment of a Prediction Model for Endoscopic Primary Bile Reflux: A Single-Center Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 10;8:758771. doi: 10.3389/fmed.2021.758771. PMID: 34859013; PMCID: PMC8631358.
38. Bajgai, J.; Kim, C.-S.; Rahman, M.H.; Jeong, E.-S.; Jang, H.-Y.; Kim, K.-E.; Choi, J.; Cho, I.-Y.; Lee, K.-J.; Lee, M. Effects of Alkaline-Reduced Water on Gastrointestinal Diseases. *Processes* 2022, 10, 87. <https://doi.org/10.3390/pr10010087>
39. Lake A, Rao SSC, Larion S, Spartz H, Kavuri S. Bile Reflux Gastropathy and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jul 30;27(3):400-407. doi: 10.5056/jnm20102. PMID: 34210905; PMCID: PMC8266494.
40. Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut.* 2001;49(3):359-63. doi: 10.1136/gut.49.3.359
41. Radev D, Kotsev I, Panaiotov P, et al. [The incidence of duodenogastric reflux and its relation to stomach and duodenal diseases]. *Khirurgiia.* 1990; 43:61–64. PubMed PMID: 2097428. Epub 1990/01/01.
42. Huang Y, Cai Y, Chen Y, Zhu Q, Feng W, Jin L and Ma Y (2024) Cholelithiasis and cholecystectomy increase the risk of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Front. Med.* 11:1420462. doi: 10.3389/fmed.2024.1420462
43. Chang, Wei-Kuo; Lin, Chih-Kung; Chuan, De-Chuan; Chao, You-Chen. Duodenogastric Reflux: Proposed New Endoscopic Classification in Symptomatic

Patients. Journal of Medical Sciences 36(1):p 1-5, Jan–Feb 2016. | DOI: 10.4103/1011-4564.177165

44. R. Canzi Almada de Souza, José Hermênio Cavalcante Lima, *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a review of this intriguing relationship, *Diseases of the Esophagus*, Volume 22, Issue 3, 1 May 2009, Pages 256–263, <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2008.00911.x>

45. Kul M, Öz DK, Avcı O, Erden A. Duodenogastric Gadoxetic Acid Reflux on Routine Liver Magnetic Resonance Imaging and Upper Endoscopy Findings. J Ankara Univ Fac Med. 2023 Mar;76(1):37-44. doi:10.4274/atfm.galenos.2023.80958.

46. Stein HJ, Smyrk TC, DeMeester TR, et al. Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. Surgery. 1992; 112:796–803. discussion –4. PubMed PMID: 1411953. Epub 1992/10/01.