



# *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun safra sistemi üzerindeki etkilerinin hepatobiliyer sintigrafi ile değerlendirilmesi

Evaluation of the effects of *Helicobacter pylori* infection on the biliary system using hepatobiliary scintigraphy

Banu KIRTILOĞLU

Samsun Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Samsun

**ÖZET • Giriş ve Amaç:** Bu çalışmanın amacı, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun hepatobiliyer sistem üzerindeki etkilerini <sup>99m</sup>Tc-Mebrofenin kullanılarak yapılan hepatobiliyer sintigrafi ile değerlendirmek; biliyer sistemdeki fonksiyonel değişiklikleri ve enterogastrik reflü varlığını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya dispeptik semptomları bulunan, *Helicobacter pylori* pozitif 25 hasta (Grup 1), *Helicobacter pylori* negatif 27 hasta (Grup 2) ve 15 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu (Grup 3) dahil edilmiştir. *Helicobacter pylori* tanısı histopatolojik değerlendirme ve/veya <sup>14</sup>C-üre nefes testi ile konulmuştur. Tüm katılımcılara <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin ile hepatobiliyer sintigrafi uygulanarak; maksimal hepatik tutulum zamanı, hepatik atılım yarı ömrü, ana safra kanalı görüntülenme zamanı, safra kesesi görüntülenme zamanı, bağırsak görüntülenme zamanı, latent periyot, ejeksiyon fraksiyonu (EF30, EF60), ejeksiyon periyodu ve ejeksiyon hızı parametreleri kaydedilmiştir. Verilerin analizinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. **Bulgular:** Gruplar arasında maksimal hepatik tutulum zamanı ve ana safra kanalı görüntülenme zamanı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Maksimal hepatik tutulum zamanı değeri, Grup 1 ve Grup 2'de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde uzamıştır (sırasıyla  $p = 0.004$  ve  $p = 0.010$ ). Ana safra kanalı görüntülenme zamanı değeri ise Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde uzun bulunmuştur ( $p = 0.008$ ). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Anormal parametre değerine sahip hasta sayıları karşılaştırıldığında ise Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. **Sonuç:** Dispeptik hastalarda hepatobiliyer fonksiyonların fizyopatolojik olarak etkilenebildiği gözlemlenmiştir. Ancak *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif dispeptik gruplar arasında yalnızca ana safra kanalı görüntülenme zamanında farklılık saptanmış olup, genel biliyer fonksiyonlar üzerinde belirgin bir etkisi gösterilememiştir.

**Anahtar kelimeler:** Dispepsi, *Helicobacter pylori*, hepatobiliyer sintigrafi, <sup>99m</sup>Tc mebrofenin, biliyer fonksiyon, enterogastrik reflü.

**ABSTRACT • Background and Aims:** The aim of this study is to evaluate the effects of *Helicobacter pylori* infection on the hepatobiliary system using hepatobiliary scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin; to investigate functional changes in the biliary system and the presence of enterogastric reflux. **Materials and Method:** The study included 25 patients (Group 1) with dyspeptic symptoms who were *Helicobacter pylori* positive, 27 patients (Group 2) who were *Helicobacter pylori* negative, and a control group of 15 healthy volunteers (Group 3). *Helicobacter pylori* diagnosis was made via histopathological evaluation and/or the <sup>14</sup>C-urea breath test. All participants underwent hepatobiliary scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin; parameters recorded included maximal hepatic uptake time, hepatic excretion half-life, common bile duct visualization time, gallbladder visualization time, intestinal visualization time, latent period, ejection fraction (EF30, EF60), ejection period, and ejection rate. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used for statistical analysis. **Results:** A statistically significant difference was found in the maximal hepatic uptake time and common bile duct visualization time values among the groups ( $p < 0.05$ ). The maximal hepatic uptake time value was significantly prolonged in Group 1 and Group 2 compared to the control group ( $p = 0.004$  and  $p = 0.010$ , respectively). The common bile duct visualization time value was significantly longer in Group 1 compared to Group 2 ( $p = 0.008$ ). No significant differences were found between groups for the other parameters. When comparing the number of patients with abnormal parameter values, no significant difference was observed between Group 1 and Group 2. **Conclusion:** It was observed that hepatobiliary functions may be pathophysiologically affected in patients with dyspepsia. However, a difference was found only in the common bile duct visualization time between *Helicobacter pylori* positive and negative dyspeptic groups, and no significant effect was demonstrated on overall biliary functions.

**Key words:** Dyspepsia, *Helicobacter pylori*, hepatobiliary scintigraphy, <sup>99m</sup>Tc mebrofenin, biliyer fonksiyon, enterogastric reflux

## GİRİŞ

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), düşük oksijenli ortamlarda gelişen, gram-negatif, sarmal şekilli bir bakteri olup, insanlarda kalıcı enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biridir (1). Üst gastrointestinal hastalıklarla, özellikle duodenal ve gastrik ülserler, gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfoma ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (2).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, *H. pylori* antijenlerinin safrada tespit edilebilmesi nedeniyle, bu bakterinin sadece mideyle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda hepatobiliyer sistemle de ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (3). Bu bağlamda, *Helicobacter* türlerinin varlığına dair kanıtlar, kronik kolisit, hepatolitiazis, primer sklerozan kolanjit, safra kesesi kanseri ve primer hepatik karsinom gibi hem iyi huylu hem de kötü huylu hastalıklarda rapor edilmiştir (4). Son zamanlarda yapılan meta-analizler, *H. pylori* enfeksiyonu ile safra kesesi hastalığı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur; ancak artan risk nispeten mütevazıdır ve genellikle iki ila dört kat daha yüksek olmaktadır (5). 2024 yılında yayınlanan bir çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonu ile safra yolu hastalıkları arasındaki ilişkiyi belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanılmış. Bulgular, safra taşları, safra kesesi kanseri, kolanjit, akut kolisit ve safra pankreatiti gibi durumlarla önemli bir ilişki göstermiş. En belirgin ilişki, kronik kolisitte saptanmış ve olasılık oranı 5.21 (95% GA = 4.10 – 6.62;  $p < 0.0001$ ) olarak bulunmuş (6).

<sup>99m</sup>Tc-IDA türevleri kullanılarak yapılan hepatobiliyer sintigrafi (HBS), karaciğer fonksiyonunun kantitatif olarak değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. IDA analogları arasında, <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin; üstün hepatik alımı, minimal idrarla atılımı ve artmış plazma bilirübin düzeylerinde bile güçlü yer değiştirmeye karşı direnci ile öne çıkar (7). Bu ajan, karaciğerin madde alımı, safra üretimi, safra kesesine geçişi ve bağırsak yoluyla atılımı gibi süreçlerin kapsamlı bir şekilde görüntülenmesini sağlar. Bu sayede hepatobiliyer

sistemdeki normal ve anormal değişikliklerin objektif olarak değerlendirilmesine yardımcı olur (8).

Bu çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonunun hepatobiliyer sistem üzerindeki etkilerini <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin sintigrafisi kullanarak incelemeyi ve dispeptik hastalarda *H. pylori* pozitif ve negatif olanlarda safra fonksiyonunu ve enterogastrik reflü varlığını karşılaştırmalı olarak değerlendirme amaçlanmıştır (9).

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma, dispeptik yakınmaları olan ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi sonrası değerlendirilen toplam 67 birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar üç gruba ayrılmıştır:

**Grup 1:** *H. pylori* pozitif 25 hasta (16 kadın, 9 erkek; ort. yaş: 40.7 ± 7.1 yıl)

**Grup 2:** *H. pylori* negatif 27 hasta (17 kadın, 10 erkek; ort. yaş: 39.9 ± 6.8 yıl)

**Grup 3:** Sağlıklı kontrol grubu olarak 15 gönüllü (5 kadın, 10 erkek; ort. yaş: 31.7 ± 6.5 yıl)

Daha önce bilinen hepatobiliyer hastalığı olan ya da bu sistemi etkileyebilecek ilaç tedavisi uygulanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

### Etik Beyanı

Bu çalışma, 2005 yılında tamamlanan bir uzmanlık tezine dayanmaktadır (9). İlgili dönemde geçerli olan düzenlemelere göre etik kurul onayı zorunlu olmadığından, çalışma etik kurul izni olmadan yürütülmüştür. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış, çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

### *H. pylori* Tanı Yöntemi

*H. pylori* enfeksiyonu tanısı; endoskopik biyopsi örneklerinden yapılan histopatolojik inceleme ve/veya <sup>14</sup>C-üre nefes testi ile konulmuştur. Bu yön-

temlerden herhangi biri pozitif sonuç verdiğinde birey *H. pylori* pozitif kabul edilmiştir.

### Hepatobiliyer Sintigrafi Uygulaması

Tüm katılımcılara, en az 4 saatlik açlık sonrası intravenöz yolla 111 MBq <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin uygulanmıştır. Sintigrafik görüntüleme ilk 60 dakika boyunca hepatik tutulum ve biliyer sistem değerlendirmesi amacıyla yapılmıştır. Ardından, standart olarak tam yağlı süt ile stimülasyon uygulanmış ve en fazla 1 dakika içerisinde supin pozisyonda başlanarak 60 dakika süreyle (1 dk/frame, 128×128 matriks) safra kesesi kontraktilesi görüntülenmiştir.

### Sintigrafik Parametreler

Değerlendirilen fizyolojik parametreler şunları içermektedir:  $T_{maks}$ , maksimum hepatik tutulum süresini gösterir;  $T_{maks/2}$  hepatik atılımın yarı ömrünü belirtir;  $T_k$ , ortak safra kanalının görünür hale gelmesi için gereken süredir;  $T_{sk}$ , safra kesesinin görüntülenmesi için gerekli süredir;  $T_p$ , ince bağırsak görüntülenmesi için gereken süredir; LP, latent periyot;  $EF_{30}/EF_{60}$  ise sırasıyla 30. ve 60. dakikalarda ejeksiyon fraksiyonlarını temsil eder; EP, ejeksiyon periyodu; ve EH, ejeksiyon hızıdır.

### Görüntülerin Değerlendirilmesi

#### Karaciğer Zaman-Aktivite Eğrisi Parametreleri

İlk 60 dakikalık dinamik seri ile şu parametreler elde edildi:

$T_{maks}$  (maksimum aktivite zamanı): Sağ karaciğer lobunun üst-dış kadrana, safra kanalı içermeyecek şekilde çizilen 5×5 piksel ROI'den çıkartılan zaman-aktivite eğrisinin tepe noktasının zaman-sal konumudur.

$T_{maks/2}$  (ekskresyon yarı zamanı): Aynı eğriye tek-kademe eksponansiyel fit uygulanarak, eğrinin maksimum aktivite değerinin yarısına inme süresi olarak tanımlanmıştır.

### Safra Kesesi Ejeksiyon Fraksiyonları (SKEF)

İkinci 60 dakikalık dönemin 1., 30. ve 60. dakikalarındaki görüntülerde safra kesesi ve çevresel zemini içeren ROI'ler çizilmiş; net aktivite değerleri aşağıdaki formüllerle hesaplanmıştır (Figür 1).

$$\text{Net SK sayımı} = \text{SK sayımı} - \text{zemin aktivite sayımı}$$

$$\text{SKEF}_{30}(\%) = \frac{(\text{net 1. dk SK sayımı}) - (\text{net 30. dk SK sayımı})}{\text{net 1. dk SK sayımı}} \times 100$$

$$\text{SKEF}_{60}(\%) = \frac{(\text{net 1. dk SK sayımı}) - (\text{net 60. dk SK sayımı})}{\text{net 1. dk SK sayımı}} \times 100$$

**Figür 1** Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonları (SKEF) hesaplama formülleri.

### Zaman-Aktivite Eğrisi Tüm Parametreleri

İkinci 60 dakikalık seriden elde edilen safra kesesi zaman aktivite eğrisine dayanarak hesaplanan diğer parametreler:

Latent periyod (LP): Yiyecek verilmesinden (stimülasyon başlangıcı) safra kesesi boşalmasının başlangıcına kadar geçen süre.

Ejeksiyon periyodu (EP): Safra kesesinin boşalma süresi (LP sonrasında eğrinin plato fazına geçene dek geçen zaman).

Ejeksiyon hızı (EH):  $EH = \text{SKEF}_{60} / EP$  ( $\text{SKEF}_{60}$ , yüzde cinsinden ejeksiyon fraksiyonu; EP, saniye ya da dakika cinsinden boşalma süresi).

### Kalitatif Değerlendirme

Tüm dinamik ve statik görüntüler, enterogastrik reflü varlığı açısından görsel olarak incelendi ve pozitif "reflü" bulguları kaydedildi.

### İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Üç grup arasındaki farklar için Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Gruplar arası anormal değer dağılımı için Ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Demografik Özellikler

Kontrol grubu, her iki dispeptik gruptan da anlamlı derecede daha gençti ( $p < 0.05$ ). Grup 1 hastalarının yaş ortalaması yaklaşık  $40.7 \pm 7.1$  yıl olup, cinsiyet dağılımı kadın ve erkekler arasında dengeli bir şekilde dağılmıştır. Grup 1'de endoskopik incelemede eritamatöz gastrit ve duodenal ülser yaygın olarak saptanırken, histopatolojik analizlerde kronik gastrit ve *H. pylori* pozitifliği ön plandaydı. Benzer şekilde, Grup 2'deki hastalar da yaklaşık  $39.9 \pm 6.8$  yaş ortalamasına sahip olup, endoskopik olarak aktif duodenal ülser ve antral eritamatöz gastrit tanuları yaygındı. Histopatolojik bulgular kronik aktif gastrit ve *H. pylori* pozitifliği ile uyum göstermekteydi. Her iki grup, *H. pylori* enfeksiyonu açısından yüksek prevalans sergilemiş ve klinik-histopatolojik bulgular açısından benzerlik göstermiştir.

### Hepatobiliyer Sintigrafi Parametreleri

Her grup için hepatobiliyer sintigrafi parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

### Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Hasta kohortları arasındaki hepatobiliyer fonksiyonel parametrelerin eşitsizliklerini belirgin bir şekilde aydınlatmak için Resim 1, her biri için hepatik ve safra kesesi fazlarını (sırasıyla sol ve sağ sütunlarda) göstermek için bir panel içinde titizlikle seçilmiş beş vakadan hepatobiliyer sintigrafi sonuçlarını birleştirir.

Grup 1 biliyer kinetiğinin iki farklı yönünü göstermektedir: No 18 (A, B) olguda hepatosit ve biliyer fonksiyonlar normatif sınırlar içinde gözlendi ve geleneksel bir profil sergiledi, safra kesesi  $EF_{60}$  değerinin %54 olduğu tespit edildi; tersine, No 15 (C, D) olguda,  $T_k$  ve  $T_{sk}$  parametreleri geciktirildi ve  $T_k$  parametreleri patolojik kinetik düzeyinde ertelenerek izlendi. Safra kesesinin  $EF_{60}$  değerinin %8 olduğu açıktır.

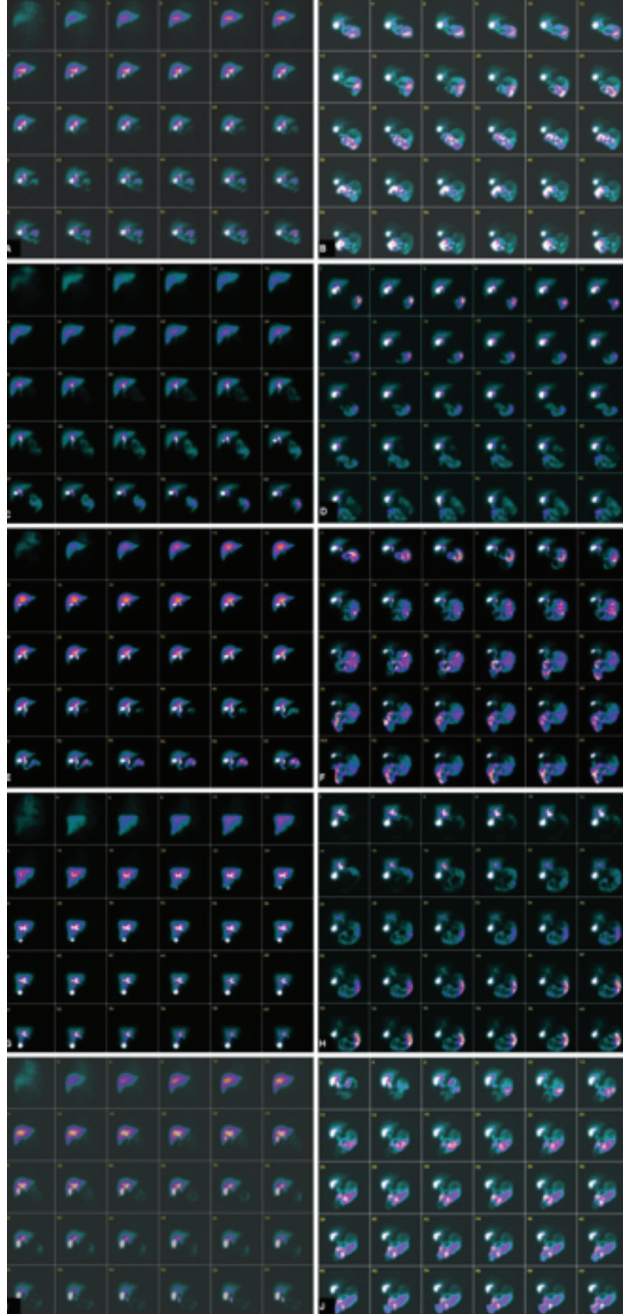
Boşaltım fonksiyonlarına odaklanan Grup 2'de, vaka No. 23 (E, F) safra fonksiyonları normatif sınırlar içinde izlenir ve fizyolojik bir radyonüklid dağılımı gösterirken, safra kesesi  $EF_{60}$  %79'dur; vaka No. 27 (H, I),  $T_{\beta}$  parametresinde önemli bir uzamaya atfedilen bozulmuş bir atılım modeli ile

**Tablo 1** Gruplara göre hepatobiliyer sintigrafi parametreleri

Parametreler	Grup 1 (HP <sup>(+)</sup> , Dispeptik) (n = 25) Ort ± SS	Grup 2 (HP <sup>(-)</sup> , Dispeptik) (n = 27) Ort ± SS	Grup 3 (Sağlıklı Kontrol) (n = 15) Ort ± SS
$T_{maks}$ (dk)	11.4 ± 2.4	11.5 ± 2.9	9.2 ± 2.1
$T_{maks1/2}$	26.1 ± 6.6	27.5 ± 8.4	25.4 ± 4.7
$T_k$ (dk)	14.1 ± 3.0	11.6 ± 2.9	13.6 ± 4.6
$T_{sk}$ (dk)	22.3 ± 13.5	18.2 ± 10.8	26.4 ± 14.5
$T_{\beta}$ (dk)	38.8 ± 20.7	34.1 ± 21.3	30.2 ± 18.6
LP (dk)	6.5 ± 8.0	4.5 ± 4.6	3.0 ± 3.5
$EF_{30}$ (%)	32.4 ± 17.6	40.1 ± 27.2	39.5 ± 16.4
$EF_{60}$ (%)	50.3 ± 20.0	55.6 ± 26.0	54.6 ± 17.2
EP (dk)	40.4 ± 13.5	42.6 ± 12.7	37.7 ± 14.6
EH (%/dk)	1.3 ± 0.7	1.5 ± 1.0	1.8 ± 1.0

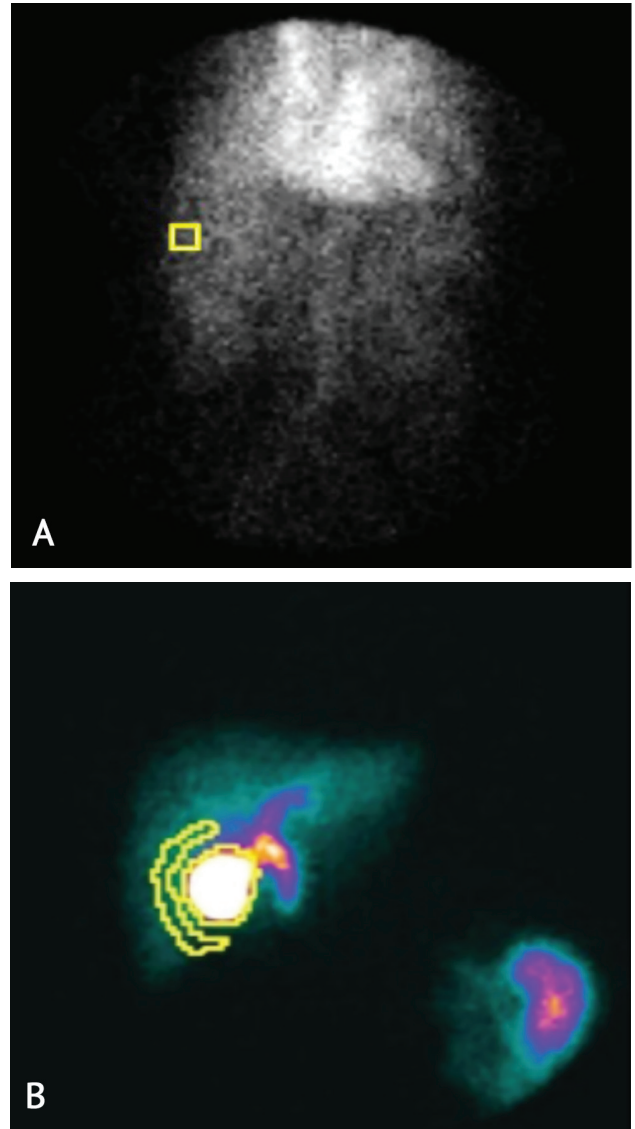
HP: *Helicobacter pylori*;  $T_{maks}$ : Maksimal hepatik tutulum zamanı;  $T_{maks1/2}$ : Hepatik atılım yarı ömrü;  $T_k$ : Ana safra kanalı görüntülenme zamanı;  $T_{sk}$ : Safra kesesi görüntülenme zamanı;  $T_{\beta}$ : Bağırsak görüntülenme zamanı; LP: Latent periyot;  $EF_{30}$ ,  $EF_{60}$ : Ejeksiyon fraksiyonu; EP: Ejeksiyon periyodu; EH: Ejeksiyon hızı; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; dk: Dakika.

karakterizedir ve safra kesesi  $EF_{60}$  değeri %21'dir. Bu gözlemler için referans noktası görevi gören kontrol vakasında (No. 11, J, K) hepatobiliyer fonksiyonların her iki aşamada da tamamen normal sınırlar içinde olduğu kaydedildi.



**Resim 1** Hasta gruplarına ait aksiyel hepatobiliyer sintigrafi faz görüntüleri.

Resim 2'de sunulan sintigrafik görüntüler (hasta No: 15 ve No: 18, Grup 1) karaciğer parankiminden seçilen ilgi alanı (ROI) yerleşimini ve tipik hepatik tutulum paternlerini göstermeye yöneliktir. ROI tanımlama yöntemleri bölümünde açıklandığı üzere sağ karaciğer üst-dış kadranına yerleştirilen 5x5 piksel'lik alanlar olarak sabitlenmiş; safra kanallarını dışlayacak şekilde uygulama tüm olgulara tutarlı olarak yapılmıştır. Bu görseller temsili



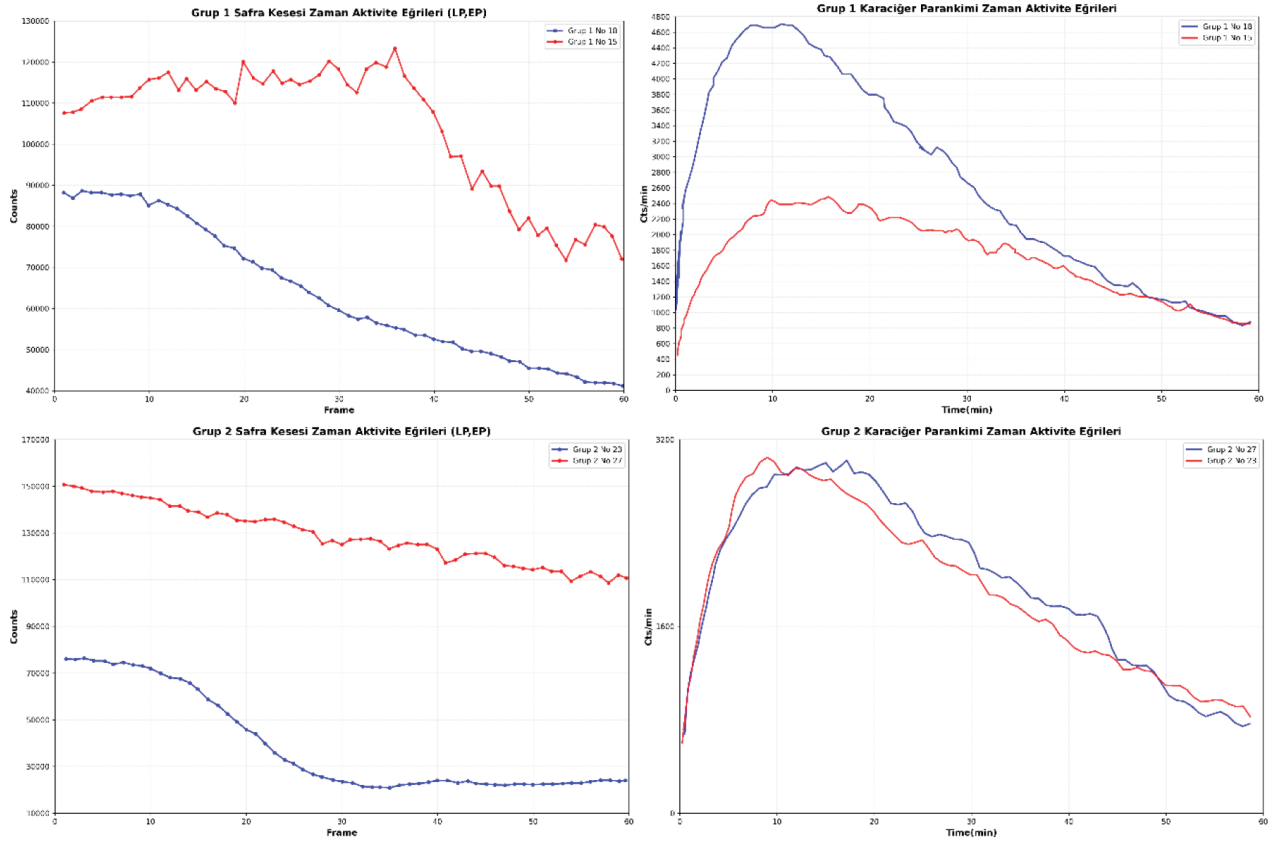
**Resim 2** Grup 1'de bulunan hastada (A; No 18, B; No 15) yapılan hepatobiliyer sintigrafi çalışmasında karaciğer parankiminden elde edilen ilgi alanı.

nitelikte olup, yalnızca ROI yerleşiminin görsel açıklaması ve Grup 1’de gözlenen karakteristik paternleri örnelemek amacıyla seçilmiştir; Grup 2 ve kontrol grubundan birebir ROI görüntüleri çalışmada ayrı olarak ölçülmüş ve nicel sonuçlar ilgili tablolar ile grafiklerde sunulmuştur. Grup 1’in büyük çoğunluğunun *H. pylori* pozitif olması nedeniyle burada gösterilen görsel paternler bu enfeksiyon ile ilişkili fonksiyonel değişiklikleri yansıtıyor olabilir; ancak bu bulgu betimsel olup nedensellik iddiası ileri sürülmemiştir.

Hepatobiliyer sintigrafiden türetilen zaman-aktivite eğrileri, Grup 1 ve Grup 2 hastalarında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi (Şekil 1).

Grup 1 hastalarında, karaciğer parankimindeki pik aktivitenin daha erken gerçekleştiği ve ardından plato fazına geçişin ardından fizyolojik klirens modelleri gözlenmiştir. Safra kesesi zaman-aktivite eğrilerinde, dolum aşamasının daha sonra başladığı ve boşaltmanın uzadığı kaydedilmiştir. Bu kohortta safra kesesi eğrilerinde No 18 için latent dönem (LP) 9 dakika ve ejeksiyon periyodu (EP) 51 dakika olarak, No 15 için ise LP 37 dakika ve EP 17 dakika olarak hesaplanmıştır.

Grup 2 hastalarında karaciğer parankiminin klirensinin hızlandırıldığı, safra kesesi dolumunun derhal başlatıldığı ve boşaltmanın daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Safra kesesi eğrileri içinde



**Şekil 1** Grup 1 ve Grup 2’de bulunan hastalarda (sırasıyla Grup 1 No 18, 15 – Grup 2 No 27, 23) yapılan hepatobiliyer sintigrafi çalışmasında karaciğer parankimi ve safra kesesi zaman-aktivite eğrileri.

No 23 için latent dönem (LP) 9 dakika ve ejeksiyon periyodu (EP) 23 dakika olarak, No 27 için ise LP 0 dakika ve EP 60 dakika olarak hesaplanmıştır.

Kontrol grubu karaciğer parankiminde erken aktivite katılımı (maksimal uptake ortalama  $9.2 \pm 2.1$  dk) ve fizyolojik klirens modelleri gözlenmiştir. Safra kesesi eğrileri eksponansiyel, lineer, yavaş ve hızlı boşalma gibi çeşitli paternler sergilemiştir. Latent dönem ortalama  $3.0 \pm 3.5$  dk olarak hesaplanmış olup, bazı olgularda ( $n = 6$ ) latent dönem olmaksızın ejeksiyon başlamıştır; ejeksiyon periyodu ise ortalama  $37.7 \pm 14.6$  dk olarak belirlenmiştir (Şekil 2).

Sonuç olarak, zaman-aktivite eğrilerinde Grup 1 ve Grup 2 hastalarında gözlenen paternler ile kontrol grubundaki fizyolojik paternler arasında belirgin farklılıklar bulundu; özellikle safra kesesi fonksiyon parametreleri (LP ve EP) gruplar arası ayırıcı özellik gösterdi.

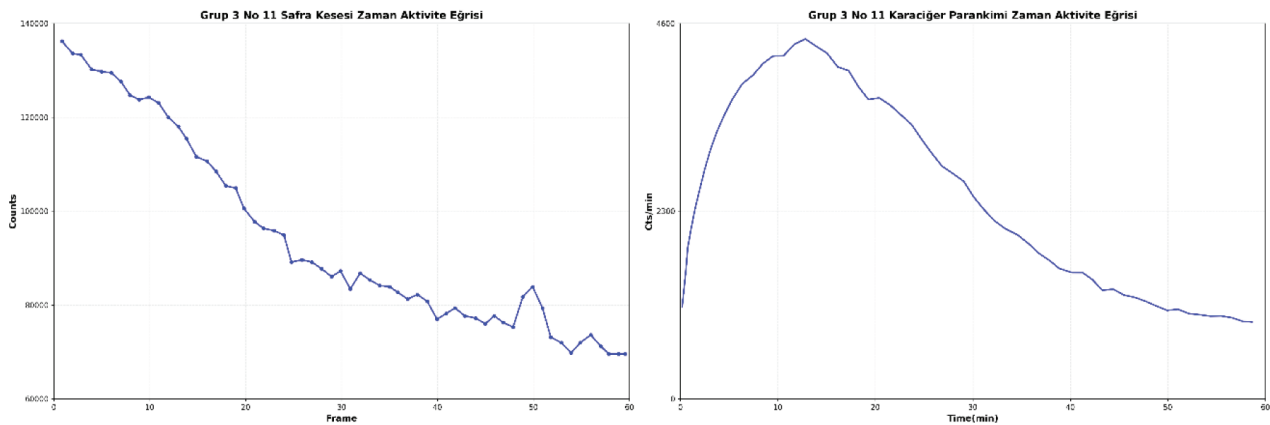
Kruskal-Wallis analizi,  $T_{maks}$  ve  $T_k$  için üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu gösterdi (Tablo 2).

**Tablo 2** Üç grup arasında hepatobilyer sintigrafi parametrelerinin karşılaştırılması

Grup 1, 2, 3	p
$T_{maks}$	<b>0.011</b>
$T_{maks1/2}$	0.774
$T_k$	<b>0.031</b>
$T_{sk}$	0.09
$T_\beta$	0.427
LP	0.314
EF <sub>30</sub>	0.598
EF <sub>60</sub>	0.69
EP	0.524
EH	0.681

$T_{maks}$ : Maksimal hepatik tutulum zamanı;  $T_{maks1/2}$ : Hepatik atılım yarı ömrü;  $T_k$ : Ana safra kanalı görüntülenme zamanı;  $T_{sk}$ : Safra kesesi görüntülenme zamanı;  $T_\beta$ : Bağırsak görüntülenme zamanı; LP: Latent periyot; EF<sub>30</sub>, EF<sub>60</sub>: Ejeksiyon fraksiyonu; EP: Ejeksiyon periyodu; EH: Ejeksiyon hızı.

Post-hoc Mann-Whitney U testleri,  $T_{maks}$ 'ın hem Grup 1'de ( $p = 0.004$ ) hem de Grup 2'de ( $p = 0.010$ ) Grup 3'e göre anlamlı derecede daha uzun olduğunu gösterdi. Grup 1 ve Grup 2 arasında  $T_{maks}$  açısından anlamlı fark yoktu ( $p = 0.803$ ).



**Şekil 2** Kontrol grubundaki No 11 hastada yapılan hepatobilyer sintigrafi çalışmasında karaciğer parankimi ve safra kesesi zaman-aktivite eğrileri.

**Tablo 3** İkili grup karşılaştırmaları (Mann-Whitney U Testi)

Gruplar		T <sub>maks</sub>	T <sub>k</sub>
Grup 1 - Grup 2	p	0.803	0.008
	U	324	193
Grup 1 - Grup 3	p	0.004	0.439
	U	86	159
Grup 2 - Grup 3	p	0.01	0.196
	U	105	153

T<sub>maks</sub>: Maksimal hepatik tutulum zamanı; T<sub>k</sub>: Ana safra kanalı görüntülenme zamanı.

T<sub>k</sub> parametresi için yapılan analizde, Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p = 0.008); Grup 1 daha uzun bir ortalama T<sub>k</sub>'ya sahipti (Tablo 3).

### Anormal Değerlere Sahip Hasta Sayılarının Karşılaştırılması

Anormal değerlere sahip hasta sayıları karşılaştırıldığında, Grup 1 ve Grup 2 arasında herhangi bir sintigrafik parametre için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 4** Hasta gruplarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $\pm 1SS$  gösteren hasta sayılarının Ki-kare testi ile analizi

Parametreler	Grup 1	Grup 2	$\chi^2$ (sd=1)	p
T <sub>maks</sub>	12	13	0.04	> 0.05
T <sub>maks1/2</sub>	7	9	0.25	> 0.05
Tk	2	0	2	> 0.05
Tsk	3	2	0.2	> 0.05
T $\beta$	9	9	0	> 0.05
LP	9	8	5.88	> 0.05
EF <sub>30</sub>	7	8	6.66	> 0.05
EF <sub>60</sub>	7	8	6.66	> 0.05
EP	7	7	0	> 0.05
EH	4	5	0.11	> 0.05

T<sub>maks</sub>: Maksimal hepatik tutulum zamanı; T<sub>maks1/2</sub>: Hepatik atılım yarı ömrü; Tk: Ana safra kanalı görüntülenme zamanı; Tsk: Safra kesesi görüntülenme zamanı; T <sub>$\beta$</sub> : Bağırsak görüntülenme zamanı; LP: Latent periyot; EF<sub>30</sub>, EF<sub>60</sub>: Ejeksiyon fraksiyonu; EP: Ejeksiyon periyodu; EH: Ejeksiyon hızı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonunun hepatobiliyer sistem dinamikleri üzerindeki etkilerini hepatobiliyer sintigrafi ile değerlendirdik.

Çalışmamızda, *H. pylori* pozitif dispeptik hastalarda *H. pylori* negatif dispeptik hastalara kıyasla ana safra kanalı görüntülenme zamanının (T<sub>k</sub>) istatistiksel olarak farklı olduğu bulunmuştur (14.1  $\pm$  3.0 dk vs. 11.6  $\pm$  2.9 dk, p = 0.008). Ancak, hasta grupları ile kontrol grubu arasında T<sub>k</sub> değerinde anlamlı bir fark saptanmaması nedeniyle, bu istatistiksel anlamlılık klinik olarak önemli kabul edilmemiştir. Bu çerçevede, *H. pylori*'nin yalnızca mide mukozasıyla sınırlı kalmayan, ekstra-gastrik sistemler üzerindeki potansiyel etkilerinin de değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Nitekim Jala ve arkadaşlarının (2021) gerçekleştirdiği çalışmada, *H. pylori* GroEL seropozitifliğinin *Opisthorchis viverrini* enfeksiyonu ile ilişkili hepatobiliyer anormallikler ve kolanjiokarsinom gelişimiyle anlamlı bir ilişkide olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, *H. pylori*'nin biliyer sistem üzerinde doğrudan biyomoleküler etkiler oluşturabileceğini ve bu etkinin transit sürelerdeki değişikliklerle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (10).

Ayrıca, her iki dispeptik grupta da (*H. pylori* pozitif ve negatif) sağlıklı kontrollere kıyasla maksimal hepatik tutulum zamanının (T<sub>maks</sub>) uzamış olduğunu saptadık. Bu durum, dispepsinin kendisinin hepatobiliyer fonksiyonları etkileyebileceğini göstermektedir. Buna karşın dispepsi, gastrointestinal motilite bozukluğu ile ilişkili olup, splanknik kan akışı ve hepatosellüler fonksiyonu etkileyebilir. Çalışmamızda, T<sub>maks</sub> uzamasının *H. pylori* durumundan bağımsız olarak dispeptik hastalarda görülmesi, bu değişikliğin primer olarak dispepsinin kendisinden kaynaklandığını desteklemektedir. Mevcut literatürde de vurgulandığı üzere, mide motilite bozukluklarının fonksiyonel dispepsi patofizyolojisinde temel bir rol oynadığı güçlü şekilde desteklenmektedir (11,12). Splank-

nik bölgedeki kan akışındaki değişiklikler, özellikle gastrointestinal motilitedeki düzensizliklerle ilişkili olduğunda, karaciğer kanlanmasını dolaylı olarak etkileyebilir. Bu durum, dispeptik semptomların yalnızca gastrointestinal düzeyde değil, aynı zamanda hepatosplenik dolaşım sistemi ile de ilişkilendirilerek değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (13).

Çalışmamızda *H. pylori*-pozitif dispeptik hastalarda gözlemlediğimiz uzamış  $T_k$  bulgusu, hepatositlerden ortak safra kanalına dek uzanan transit sürenin anlamlı biçimde arttığını ortaya koymaktadır. Bu durumun kısmi obstrüksiyon, Oddi sfinkter disfonksiyonu ya da safranin viskozitesindeki değişikliklerle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Lim ve arkadaşlarının derlemesinde, *H. pylori*'nin retrograd reflü ya da portal dolaşım yoluyla biliyer sisteme geçerek epitelde düşük dereceli inflamasyon oluşturduğu ve böylece safranin pH'ı ve tuz kompozisyonunda dolaylı da olsa değişiklikler yaratabildiği bildirilmiştir (14). Benzer şekilde, Yu ve arkadaşları tarafından yürütülen epidemiyolojik analizler, *H. pylori* pozitif bireylerde safra kesesinde kolesterol kristallerinin ve aterosklerotik lezyonların artışı saptayarak bakterinin inflamatuvar etkisinin biliyer mikrosistem üzerinde sistemik yansımalar oluşturduğunu göstermektedir (15). Bu veriler, uzamış transit zamanının temelini; hem mikroinflamasyonla bozulmuş safra akış dinamikleri hem de viskozite değişimleri ile açıklayan kapsayıcı bir patofizyolojik çerçeve sunmaktadır.

Gelecek çalışmalarda, Oddi sfinkter fonksiyonunun doğrudan ölçülmesi ve safranin bileşen analizlerinin yapılması, bu mekanizmaların kesinliğini daha da güçlendirecektir.

Mevcut literatür, *H. pylori*'nin biliyer epitele yerleşebildiğini kanıtlamakta; ancak bu enfeksiyonun fonksiyonel biliyer değişikliklerle ilişkisi hâlen sınırlı veriyle desteklenmektedir. Çalışmamız, bu etkinin sistemik bir bozulmadan ziyade transit zamanı ( $T_k$ ) gibi seçilmiş parametrelerde yoğunlaştığını ve bu farklılıkların kısmi obstrüksiyon, Oddi

sfinkter disfonksiyonu veya safranin viskozitesindeki değişimler yoluyla açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, kontrol grubunun nispeten küçük boyutu ve dispepsi alt tipleri ile *H. pylori* suşlarının yeterince ayrıntılı bir şekilde karakterize edilememesi nedeniyle sınırlıdır; bu durum, bulgularımızın genellenebilirliğini muhtemelen etkileyebilir.

Gelecek çalışmalarda, hem dispepsi alt tiplerinin hem de *H. pylori* suş profillerinin ayrıntılı olarak değerlendirildiği daha geniş, prospektif kohortların tasarlanması; ayrıca transit zamanı gibi sintigrafik parametrelerin uzun dönem klinik sonuçlarla ilişkisinin incelenmesi, bu mekanizmaların hem patofizyolojik hem de prognostik boyutlarını daha da netleştirecektir.

Dispeptik hastalarda genel olarak hepatobiliyer sintigrafi parametrelerinde bozulma gözlenirken, *H. pylori* pozitif ve negatif gruplar arasında incelenen hiçbir parametrede ( $T_{maks}$ ,  $T_{maks1/2}$ ,  $T_k$ ,  $T_{sk}$ ,  $T_{\beta}$ , LP, EP, EH,  $EF_{30}$ ,  $EF_{60}$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Bu bulgular, hepatobiliyer disfonksiyonun dispeptik hastalarda yaygın olduğunu doğrulamakta; ancak *H. pylori* enfeksiyonunun incelenen hasta grubumuzda saptanan biliyer sistem değişikliklerinde rolü olmadığını ortaya koymaktadır. İleri çalışmalarda, *H. pylori* eradikasyonunun transit parametreler ve semptomatik iyileşme üzerine etkisi ile Oddi sfinkter fonksiyon testleri ve safranin bileşen analizlerinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Finasman:** Bu çalışma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından maddi olarak desteklenmemiştir.

**Etik Beyanı:** Bu çalışma, 2005 yılında tamamlanan bir yüksek lisans tezine dayanmaktadır. İlgili dönemde geçerli olan düzenlemelere göre etik kurul onayı zorunlu olmadığından, çalışma etik kurul izni olmadan yürütülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Smith SI, Seriki A, Ndir R, Pellicano R. *Helicobacter pylori* infection in Africa: 2018 literature update. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64(3):222-34. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02464-9.
2. Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(4):234-42. doi: 10.1038/nrgastro.2013.243.
3. Boonyanugomol W, Chomvarin C, Hahnvajanawong C, et al. *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island (cagPAI) involved in bacterial internalization and IL-8 induced responses via NOD1- and MyD88-dependent mechanisms in human biliary epithelial cells. *PLoS One.* 2013;8(10):e77358. doi: 10.1371/journal.pone.0077358.
4. Murphy G, Michel A, Taylor PR, et al. Association of seropositivity to *Helicobacter* species and biliary tract cancer in the ATBC study. *Hepatology.* 2014;60(6):1963-71. doi: 10.1002/hep.27193.
5. Wang L, Chen J, Jiang W, et al. The Relationship between *Helicobacter pylori* Infection of the Gallbladder and Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:8886085. doi: 10.1155/2021/8886085.
6. Ahmad SO, AlAmr M, Taftafa A, et al. Exploring the Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and Biliary Diseases: A Comprehensive Analysis Using the United States National Inpatient Sample (2016-2020). *Cureus.* 2024;16(5):e61238. doi: 10.7759/cureus.61238.
7. Rassam F, Zhang T, Cieslak KP, et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. *Eur Radiol.* 2019;29(9):5063-72. doi: 10.1007/s00330-019-06029-7.
8. Baj J, Forma A, Flieger W, et al. *Helicobacter pylori* Infection and Extragastric Diseases-A Focus on the Central Nervous System. *Cells.* 2021;10(9):2191. doi: 10.3390/cells10092191.
9. Kırtıloğlu B. *Helikobakter pilori* enfeksiyonunun biliyer sisteme olan etkilerinin hepatobilyer sintigrafi ile araştırılması. Sam-sun; Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi; 2005.
10. Jala I, Almanfaluthi ML, Laha T, et al. *Helicobacter pylori* GroEL Seropositivity Is Associated with an Increased Risk of Opisthorchis viverrini-Associated Hepatobiliary Abnormalities and Cholangiocarcinoma. *Korean J Parasitol.* 2021;59(4):363-8. doi: 10.3347/kjp.2021.59.4.363.
11. Park SY, Acosta A, Camilleri M, et al. Gastric Motor Dysfunction in Patients With Functional Gastrointestinal Symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(11):1689-99. doi: 10.1038/ajg.2017.264.
12. Fan M, Pan X, Liu Y. Comprehensive Treatment of Functional Dyspepsia Using Traditional Chinese Medicine: A Review Based on Pathophysiological Perspectives. *Drug Des Devel Ther.* 2025;19:5349-67. doi: 10.2147/DDDT.S514042.
13. Rosca V, Gheorghe L, Floria D, et al. Functional dyspepsia assessment - current diagnostic methods and new promising techniques. *Arch Clin Cases.* 2025;12(1):37-43. doi: 10.22551/2025.46.1201.10310.
14. Lim KPK, Lee AJL, Jiang X, Teng TZJ, Shelat VG. The link between *Helicobacter pylori* infection and gallbladder and biliary tract diseases: A review. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2023;27(3):241-50. doi: 10.14701/ahbps.22-056.
15. Yu Z, Chen J, Chen M, et al. Analysis between *Helicobacter pylori* infection and hepatobiliary diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1477699. doi: 10.3389/fcimb.2025.1477699.