

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİSPEPTİK HASTALARDA GASTRİK HELICOBACTER PYLORI
ENFEKSİYONUNUN DUODENİT ETİYOLOJİSİNDEKİ YERİ İLE
DUODENİTİN KLİNİK, ENDOSKOPIK VE HİSTOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. B. Tolga KONDUK

Gastroenteroloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi

2008

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİSPEPTİK HASTALARDA GASTRİK HELICOBACTER PYLORI
ENFEKSİYONUNUN DUODENİT ETİYOLOJİSİNDEKİ YERİ İLE
DUODENİTİN KLİNİK, ENDOSKOPIK VE HİSTOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. B. Tolga KONDUK

Gastroenteroloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Ahmet Yılmaz

2008

TEŞEKKÜR

Üniversitemizdeki eğitim ve öğretimimizin devamını ve Gastroenteroloji Bilim Dalı'mızın en ileri teknik cihazlarla donatılmasına imkan sağlayan ve çağdaş bilimsel düzeyimizin her zaman en üst seviyede olması için her türlü olanağı sunan Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Sezer Komsuoğlu'na,

Fakültemizde gerekli eğitim ve çalışma ortamını sağlayan Dekanımız Sayın Prof. Dr. Ali Demirci'ye ve Bilim Dalı'mızın bağlı bulunduğu Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr.Füsun Yıldız'a,

Bilimsel olduğu kadar manevi desteğini de bizden esirgemeyen, akademik olsun veya olmasın her konuda kendisini daima yanımızda hissettiğimiz Hocamız Sayın Prof. Dr. Ahmet Yılmaz'a,

Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince, dünyada henüz yeni icat edilmiş veya kullanılmaya başlanmış en ileri teknikleri ve uygulamaları bile kendisinden birebir öğrenme şansına eriştiğim, akademik anlamda bizi hiçbir yenilikten geri kalmadan yetiştiren, bizlere hem bir Hoca olarak hem de bir büyüğüm olarak her türlü desteği sunan, sıkıntılarımızı paylaşan bilim dalı başkanımız Sayın Hocam Prof. Dr. Sadettin Hülagü'ye,

İhtisasım süresince hem akademik hem de sosyal anlamda her zaman destek olan, kendimi sıkıntılı hissettiğim zamanlarda bana verdiği motivasyonla başarabileceğimi telkin eden ve bana daima "Yapabilirsin" diyen, bilgisi ve tecrübesiyle bizleri donatan ve moral veren, eksiklerimiz ve hatalarımızı gözardı eden ve şefkatle düzelten, bizlere çalışma azmi veren Sayın Hocam Prof.Dr.Ömer Şentürk'e,

Uzmanlık eğitimim süresince gastroenterolojide çok az kişinin ilgilendiği ve uyguladığı incelemeleri öğrenme fırsatı bulduğum, bizlere fikirleriyle yeni açılımlar sağlayan, dinginliğini kendimize örnek aldığımız, bilgilerini bizlerle paylaşmaktan mutluluk duyduğunu her zaman hissettiğimiz Sayın Hocam Yard.Doç.Dr. Altay Çelebi'ye,

Kıymetli zamanından çalmama fazlasıyla izin veren, artan işyüküne rağmen bana her zaman gülüyle yardım eden, tezimin hem histopatolojik değerlendirmelerini yapan hem de mikrofotograflarını hazırlayan, gastroenteroloji ile

ilgili tanısal sıkıntılar yaşadığımızda bize önemli ipuçları sağlayan ve yönlendiren, yaptığı tüm incelemeleri titizlikle yürüten Patoloji Ana Bilim Dalı üyesi Sayın Doç. Dr. Yeşim Gürbüz'e

Birlikte çalışarak bilgilerinden ve deneyimlerinden istifade ettiğim Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz; Prof. Dr. Berrin Çetinarslan'a, Prof.Dr. İtir Yeğenağa'ya, Doç.Dr. Betül Kalender'e, Doç.Dr. Abdullah Hacıhanefioğlu'na, Doç.Dr. Zeynep Cantürk'e, Doç.Dr. Ayşe Cefle'ye, Doç.Dr. İlhan Tarkun'a, Doç.Dr. Kazım Uygun'a,

İstatistik ve değerlendirme aşamasında bilgi ve görüşlerinden faydalandığım Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı üyesi Y.Doç.Dr. Çiğdem Çağlayan'a

Beraberce uyum içerisinde çalıştığımız Gastroenteroloji Bilim Dalı arkadaşlarım Uzm.Dr. Süleyman Uraz'a, Uzm.Dr. Cem Aygün'e ve Uzm.Dr. Orhan Kocaman'a,

Bölümümüzde yoğun çalışma temposunda işlerin aksamadan yürütülmesine büyük katkılar sağlayan ve daha verimli çalışmamızda emekleri olan Hem. Yasemin Demir'e ve Hem. Arzu Şahin'e, sağlık memuru Ali Karatug'a, endoskopi ünitesi personelleri Nazmi Nabacan ve Tarık Güzel'e,

Ayrıca ihtisas yaparken yaşadığım güçlüklerin üstesinden gelmem için bana moral veren, her zaman ve her türlü desteğini hissettiğim sevgili eşim Dr. Nursal F. Konduk'a teşekkür ederim.

Dr.B. Tolga Konduk

Kocaeli, 2008

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
Anti-EMA	: Anti Endomisyum Antikoru
CD	: Clusters of Differentiation
dl	: desilitre
DBD	: Dismotilite-benzeri Dispepsi
DGM	: Duodenal Gastrik Metaplazi
FD	: Fonksiyonel Dispepsi
Fe	: demir
GİS	: Gastrointestinal Sistem
G lamblia	: Giardia lamblia
GSE	: Gluten Sensitif Enteropati
Hb	: Hemoglobin
H pylori	: Helicobacter pylori
Htc	: hematokrit
İBS	: İrritabl Barsak Sendromu
İEL	: İntraepitelyal Lenfositöz
kg	: kilogram
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
M avium	: Mycobacterium avium
MCV	: ortalama eritrosit hacmi
ml	: mililitre
mg	: miligram
µm	: mikrometre
PAS	:Periodik Asit-Schiff
sTfR	:serum-soluble transferrin receptor
TDBK	:Total Demir Bağlama Kapasitesi
USG	: ultrasonografi
ÜBD	: Ülser-benzeri Dispepsi
V:C	:Villus:kript oranı

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1.	Fonksiyonel dispepsi için Roma II tanı kriterleri	
2.	Diagnostik inceleme gerektiren alarm semptomları	
3.	Duodenum biyopsilerinde kullanılan boyalar ve özellikleri	
4.	Duodenit için histopatolojik değerlendirme formu	
5.	Tüm Hastaların Laboratuar Değerlerinin Özellikleri	
6.	Gastrik H pylori negatif Hastalardaki Laboratuar Değerlerinin Özellikleri	
7.	Gastrik H pylori pozitif Hastalardaki Laboratuar Değerlerinin Özellikleri	
8.	Cinsiyet ile Duodenit Sınıflaması Arasındaki İlişki	
9.	Gastrik H. pylori ile Duodenit Sınıflaması Arasındaki İlişki	
10.	Dispepsinin Tipi ile Duodenit Sınıflamasının Karşılaştırılması	
11.	Duodenitin Endoskopik Şiddeti ile Gastrik H pylori Varlığı Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması	
12.	Villüs Obliterasyonu Şiddeti ile Duodenit Sınıflaması Arasındaki İlişki	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1.	Fonksiyonel dispepsi patofizyolojisine katılan mekanizmalar	
2.	Araştırılmamış dispepside algoritm	
3.	Duodenal biyopsi örneklerine algoritmik yaklaşım.	

RESİMLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Resim altı yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1a.	Eritematöz duodenit	
1b.	Erozif duodenit	
1c.	Nodüler duodenit	
1d.	Hemorajik duodenit	
2.	Uygun hazırlanmış bir duodenum biyopsi örneği	
3.	İnce barsak mukozasında giardia kolonisi	
4.	İnce barsak mukozasında total villüs atrofisi ve yaygın İEL	
5.	İnce barsak mukozasında gastrik metaplazi odağı	

1.AMAÇ ve KAPSAM

Dispepsi karının üst orta bölgesinde ağrı ve rahatsızlık olarak tanımlanan ve çoğunlukla özgün tek bir etiolojinin tesbit edilemediği, gastroenteroloji polikliniği başvurularının büyük çoğunluğunu oluşturan bir semptomdur. Duodenit ise dispepsi araştırmasında yapılan rutin üst gastrointestinal sistem endoskopilerinde sıklıkla karşımıza çıkan, çoğunlukla endoskopik inceleme endikasyonu ile bir ilişkisi bulunmayan ve sıklıkla özgün bir bozukluğa veya hastalığa işaret etmediği düşünülen, genellikle de tıbbi bir merak haricinde önemsenmeyen endoskopik ve histopatolojik bir durumdur.

Endoskopik incelemelerde duodenit tanısı almış kişilerde genellikle ileri incelemeler yapılma gereği duyulmadığından ve en azından duodenal biyopsi numuneleri alınarak patolojik inceleme istenmesi ihmal edildiğinden, nadir olmayarak ciddi sistemik ve gastrointestinal bozukluklar veya hastalıklara ait ipuçları gözden kaçabilmektedir.

Endoskopik duodenit, midenin artmış asit etkisine bağlı, ilaçlarla ilişkili, toksik ve izole non-spesifik sebeplere bağlı olarak görülebildiği gibi H. pylori enfeksiyonuna bağlı, Crohn Hastalığı veya sarkoidozla ilişkili, allerjik etkilerle oluşan ve glutene hassas enteropati olarak gelişen bağlı olarak gelişen özgün formları da vardır.

Gastrik H pylori enfeksiyonunun gastrit, mide ülseri ve mide kanseri ile ilişkilerini araştıran sayısız araştırma mevcuttur fakat gastrik H pylori enfeksiyonunun duodenit ile ilişkisini, duodenitin endoskopik ve histopatolojik özellikleri üzerine olan etkilerini ve fonksiyonel dispepsi tipine etki edip etmediği araştırılmamıştır. Yapmış olduğumuz bu tez çalışmasında dispepsisi olan hastalarda görülen duodenitin endoskopik görünümünün, duodenitin histopatolojik özelliklerinin, gastrik H pylori enfeksiyonu ile olan ilişkilerinin ortaya konması amaçlamıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.1 DİSPEPSİ TANIM

Dispepsinin en yaygın olarak kabul edilmiş tanımı karnın üst orta bölgesindeki kronik, tekrarlayıcı ağrı veya rahatsızlık hissidir (1).Burada kullanılan “orta bölge”, karın üst kısmının merkezi ve çevresini ifade etmektedir. Dispepsi ile ilgili değerlendirme yapıldıktan ve organik kökenli etiyolojiler dışlandıktan sonra, bu tür dispepsinin önceki tanımlamaya göre “non-ülser dispepsi”, yeni tanımlamaya göre ise “Fonksiyonel Dispepsi (FD)” olduğu kabul edilir (2). FD, Roma II uluslararası çalışma grubu tarafından , ardışık olma zorunluluğu olmadan, en az 12 hafta boyunca ve son 12 aylık bir dönemi kapsayan bir zaman dilimi içinde (i) ısrarcı veya tekrarlayan dispepsi (karnın üst ortasında yerleşen), (ii) üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi de dahil olmak üzere semptomları açıklayıcı organik hastalık kanıtlarının olmadığı, (iii) dispepsinin dışkılama ile belirgin olarak rahatlamadığı veya dışkılama sıklığı ve dışkı şekli değişikliklerinin başlangıcı ile ilişkili olduğunu düşündüren kanıtların - yani irritabl barsak sendromunun (İBS)- olmadığı durum olarak tanımlanmıştır (3). Fonksiyonel dispepsinin özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (**Tablo 1**).

Tablo 1. Fonksiyonel dispepsi için Roma II tanı kriterleri

<u>Fonksiyonel Dispepsi için Roma II tanı kriterleri</u>
Ardışık olma zorunluluğu olmadan, en az 12 hafta boyunca ve son 12 aylık bir dönemi kapsayan bir zaman dilimi içinde:
(i) Karnın üst ortasında hissedilen ısrarcı veya tekrarlayan dispepsi yakınmalarının olması
(ii) Üst gastrointestinal sistem endoskopisi de dahil olmak üzere semptomları açıklayıcı organik hastalık kanıtlarının olmaması
(iii) Dispepsinin dışkılama ile belirgin olarak rahatlamadığı veya dışkılama sıklığı ve dışkı şekli değişikliklerinin başlangıcı ile ilişkili olduğunu düşündüren kanıtların -yani İBS'nin - olmadığı durum

Epidemiyolojik çalışmalar Batı toplumlarındaki bireylerin yaklaşık %15'inin FD'den muzdarip olduğunu bildirmektedir (4-5).

FD tanısı genel olarak gastroenterologlar ve günümüzde “açık erişim endoskopi” yönteminin sık kullanılması nedeniyle de artan bir oranda birinci basamak hekimleri tarafından konmaktadır (6-7). Dispepsisi olan hastaların yaklaşık üçde ikisi sonunda FD tanısı almaktadır (2). FD, kronik bir durum olup 6-7 yıllık takiplerin sonunda hastaların %80’inden fazlasında semptomların halen devam etmekte olduğu gösterilmiştir (8-9).

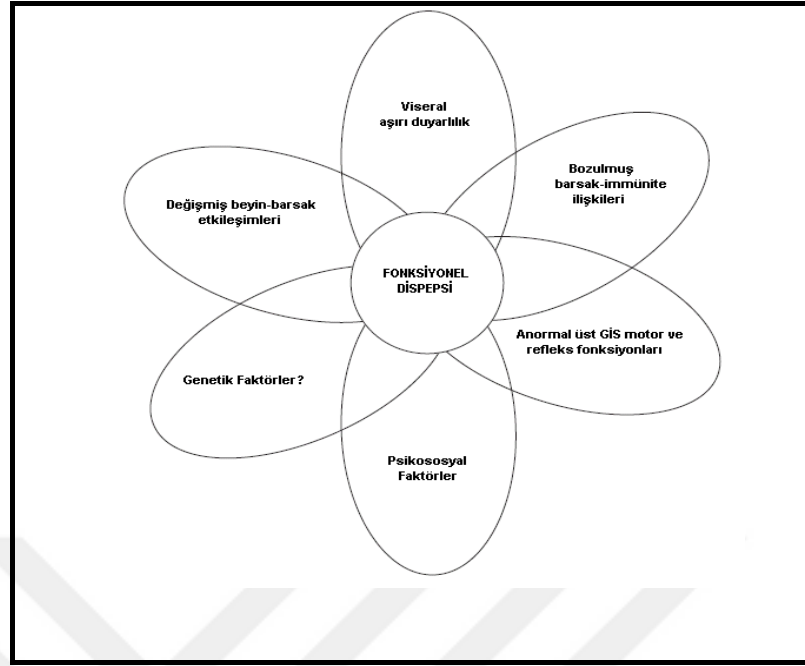
FD’de görülen ağrı ve rahatsızlık hissine ek olarak, yemek sonrası dolgunluk, şişkinlik, erken doyunluk, bulantı, geğirme, kusma ve öğürme gibi diğer semptomlar da eşlik edebilmektedir (10). Bu semptomlardan bazıları zaman içinde aralıklı olarak birlikte de görülebilmektedirler (5). Roma II çalışma grubu öncelikli veya en çok rahatsız edici tek semptomu göre bir alt grup şeması önermiştir, bunlardan ilki ülser benzeri dispepsi (ÜBD) olup öncelikli semptomun üst orta kısmında hissedilen ağrıdır.

FD’nin ikinci alt grubunu oluşturan dismotilite benzeri (DBD) dispepside ise öncelikli semptom ağrıdan ziyade karnın üst orta kısmında hissedilen rahatsızlık, şişkinlik hissidir. Bu rahatsızlık hissine karnın üst kısmında dolgunluk, erken doyunluk, şişkinlik, öğürme hissi veya bulantı da eşlik edebilir. Yukarıda tarif edilen iki ana alt gruptaki semptomlara uymayan dispepsi yakınmalarının olduğu durumda da özgün olmayan dispepsiden bahsedilmektedir. FD’de bu tür alt gruplar oluşturulmuş olmasına karşın bu dispepsi alt gruplarının altta yatan patofizyolojilere ışık tutacağı veya özgün tedavilere yanıtların değerlendirilmesinde faydalı olacağına dair kanıtlar oldukça sınırlıdır (11-13).

2.1.2 DİSPEPSİDEKİ PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

FD’li hastalarda çok çeşitli patofizyolojik mekanizmaların semptomların gelişmesine katkıda bulunduğu öngörülmüştür (**Şekil 1**).

Fonksiyonel dispepsisi olan hastaların bir kısmında gastrik asit hipersekresyonu mevcuttur (14). Ayrıca FD’si olan hastaların bir alt grubunda duodenumdan asidin temizlenmesinde bozukluk ve asit etkisine karşı artmış duyarlılık olduğu da belirlenmiştir. Bazı hastalarda duodenumdaki asit varlığına rağmen fundus gevşemesi ve uyumu yetersiz bulunmuştur (15-16).



Şekil 1. Fonksiyonel dispepsi patofizyolojisine katılan mekanizmalar.

Fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda hızlanmış mide boşalması olduğu kadar mide boşalmasındaki gecikmenin de gastrik retansiyona yol açtığı ve bunun belirgin olarak fonksiyonel dispepsiye özgün semptomları oluşturduğu gösterilmiştir (17). Ayrıca FD'li hastalarda %40 oranında proksimal midede yemek sonrası yeterli gevşemenin sağlanamaması ile karakterize olan mide fundusu uyumunda da bozukluk olduğu bildirilmiştir (18).

Dispepsi oluşumuna midenin yemeğe uyumu ve mide boşalması ile ilgili mekanizmaların katkısı olduğu kadar mide antrumu hipomotilitesi, anormal mide myoelektrik aktivitesi, ince barsak hiperomotilitesi, artmış duodenal retrograd kasılmalar ve duodenumun baskılanamayan postprandial fazik kasılmaları da sorumludur (19-20). Ayrıca FD'nin, duodenumda lipidlere ve gastrik aside karşı oluşmuş aşırı duyarlılık nedeniyle geliştiğine ait kanıtlar da mevcuttur. FD'li hastalarda, deneysel olarak duodenal lümene asid perfüzyonu yapıldığında duodenumun asit ortamı uzaklaştırma yeteneğinde yetersizlik olduğu ve bu hastaların asit etkisine karşı hassasiyetlerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (21-23).

FD oluşumunda beyin-barsak aksının, yani merkezi otonomik ve enterik sinir sistemlerinin fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda araştırılmasının bu konuda

çıgır açabilecek gelişmelere neden olabileceği ile ilgili araştırmalar da mevcuttur. Bu yeni bilgiler ile vagus ve spinal yollarla beyne taşınan otonomik sinir sisteminin afferent bileşenleri ve ağrı duyusunun, beynin duygulanım ve bilişsel merkezlerinde işlendiği ve hatalı olarak visseral ağrı şeklinde hissedildiği gsterilmiştir (24-25).

FD patogenezinde inflamasyon da önemli bir etkidir. Post-enfeksiyöz FD olarak da bilinen bu durum akut bir enterik enfeksiyon sonrası gelişmektedir ve inflamasyonun sonlandırılmasını sağlayan mekanizmalarda bozukluk, mukozal fonksiyonlardaki değişiklikler, enterik sinir sistemindeki bozukluklar ve viseral ağrı algısındaki değişiklikler bulunmaktadır. Viseral ağrı algısındaki bu değişikliklerin süreğen olması fonksiyonel dispepsi ile ilgili semptomların devam etmesine neden olmaktadır (26).

Benzer sebepler ve sonuçlar *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için de geçerli olup bu patojenin, FD'nin ortaya çıkmasında küçük ama önemli bir rolü vardır. *H pylori* enfeksiyonu, akut enfeksiyon sırasında oluşturduğu inflamasyon ve buna bağlı olarak duyarlı bireylerde fonksiyonel dispepsiyle uyumlu semptomlar oluşturmasına karşın bu enfeksiyonun sona ermesi ve inflamasyonun ortadan kalkmasına rağmen semptomlar devam edebilmektedir. Buna karşın, FD'de *Helicobacter pylori*'nin semptomları oluşturmadaki patofizyolojik öneminin belirgin olduğu kadar önemsiz olabileceği ile ilgili bilgiler de mevcuttur.

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, ülser dışı dispepside akut veya kronik *H pylori* enfeksiyonunun dispeptik semptomlar üzerine etkisi olduğunun kesin olarak tesbit edilemeyeceği fakat bazı hasta alt gruplarında *H pylori* enfeksiyonu sıklığının yüksek olmasının dispepsi etiolojisi ile ilişkisi açısından anlamlı olabileceği bildirilmiştir (27).

2.1.3 FONKSİYONEL DİSPEPSİDE DİAGNOSTİK İNCELEMELER

FD tanısı alan hastalarda tanım olarak, semptomlarını açıklayabilecek organik hastalıklara ait bulgular veya alarm semptomları olmamalıdır (**Tablo 2**). Bu nedenle semptomları olan bir hastada yapısal hastalıklara ait özellikler ne üst GİS endoskopisinde ne de baryumlu üst GİS incelemesinde görülmemelidir. Bu iki

yöntemde gözle görülebilir yapısal bulguların olmaması bu yöntemleri organik hastalıkların ayırıcı tanısını yapmakta güvenilir kılmaktadır.

Yakınmalarının başlangıcı 50-55 yaş üzerinde olan hastalarda veya disfaji, kusma, ağırlık kaybı, anemi veya GİS kanaması olanlarda yapısal hastalıkların ayırıcı tanısı için üst GİS endoskopisi yapılmalıdır. Araştırılmamış dispepside yaş ve alarm semptomlarının varlığına göre dispepsi algoritmi kullanılabilir (28). Bu algoritim aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (**Şekil 2**).

Alarm semptomları olmadığı halde üst GİS endoskopisi yapılmış elli yaş altındaki hastalarda mide kanseri prevalansı %0,3 peptik ülser prevalansı ise %5 oranındadır.

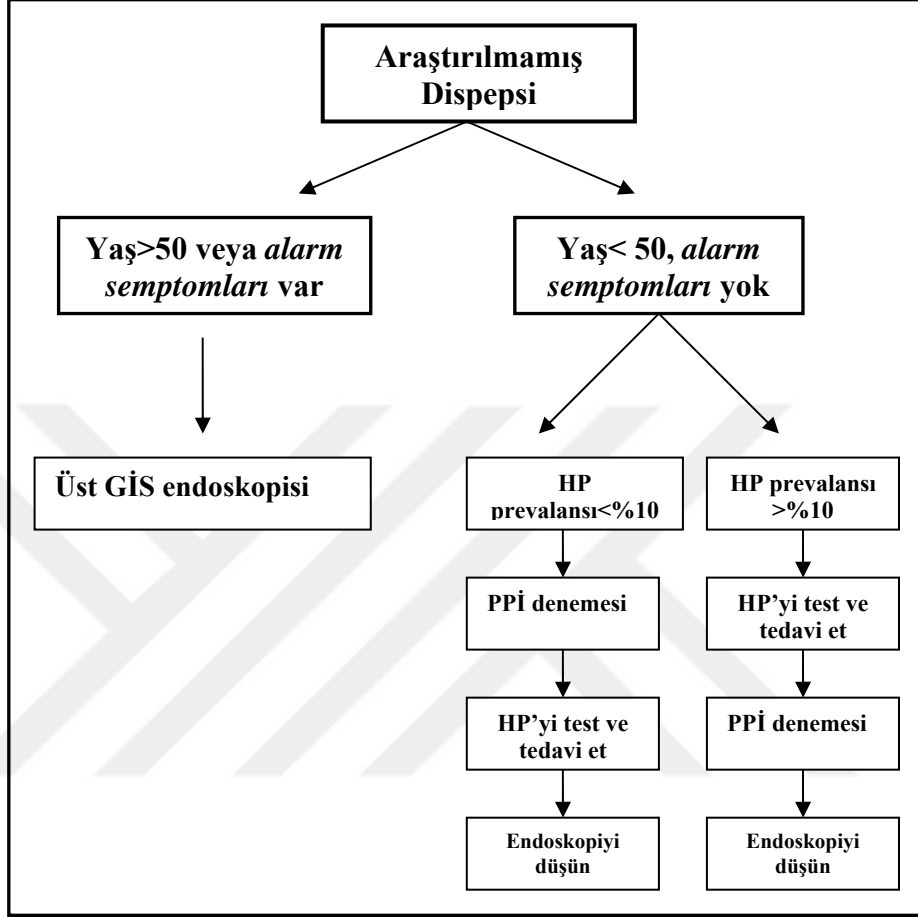
Tablo 2. Diagnostik inceleme gerektiren alarm semptomları.

1. Ateş>38.5° C
2. Gece terlemeleri
3. Bitkinlik, beden sağlığında azalma
4. Ağırlık kaybı > 3kg
5. Tekrarlayan kusma
6. Hematokezi veya hematemez
7. Ciddi lokalize ağrı
8. Disfaji
9. Hastanın klinik durumunda değişiklikler

Alarm semptomlarının varlığının negatif prediktif değerinin %99 oranı gibi mükemmel yakın bir değeri olmasına karşın pozitif prediktif değerinin %6 gibi oldukça düşük bir değerde olduğu gösterilmiştir (29).

FD'li hastalarda çoğunlukla semptomlar ve fizyolojik değişiklikler arasındaki ilişki zayıftır. FD'li hastalardaki fonksiyonel anormalliklerin ortaya konması ve tanınmasının özgün tedavilerin oluşturulması veya sonuçları üzerine etkilerinin olumlu olduğuna ait kanıtlar kesin değildir. FD'li hastalarda fizyolojik değişikliklerin veya bozuklukların belirlenmesi ve klinik olarak altta yatan anormalliklerin gösterilmesi için sintigrafi, octanoate nefes testi, barostat, single photon emission

computed tomography, ultrasonografi ve elektrogastrografi gibi ileri diagnostik tetkikler de gerektiğinde kullanılmalıdır.



Şekil 2. Araştırılmamış dispepside algoritim.

2.2 ENDOSKOPIK DUODENİT

2.2.1 ENDOSKOPIK DUODENİT TANIMI

Duodenitin hem endoskopik özellikleri hem de histopatolojik özelliklerinin birlikte değerlendirildiği literatürdeki ilk tanımlama ve çalışma 1973 yılında Cotton ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (30). Duodenit ile ilgili yapılmış bu ilk çalışmada dispeptik yakınmaları olan ve duodenit tesbit edilmiş 51 hasta hem endoskopik olarak değerlendirilmiş hem de ve duodenumdan alınan biyopsi örneklerinin özellikleri ortaya konmuş, bu özelliklerin duodenumun peptik ülser hastalığından farklı durumları gösterebileceğine dikkat çekilmiştir. Bunu takip eden

diğer çalışmalarda da duodenitin endoskopik ve histopatolojik özelliklerine değinilmiştir (31-32).

Literatürdeki bu ilk yayınlarda endoskopik duodenit, endoskopi yapanlar arasında kesin bir görüş birliği olmamasına rağmen, genel olarak kabul görmüş bir tanımlama olarak endoskopik incelemede duodenum mukozasına ait renk, villuslara ait görünüm ve pili yapısının sağlıklı olduğu kabul edilen bireylerinkinden farklı olduğu ve bunun da alınan duodenum biyopsilerinde gösterilmiş olduğu durum olarak tanımlanmıştır. Tanımdaki öznel ifadelerden anlaşılacağı gibi duodenitin endoskopik tanısı için mutlak nesnel özellikler belirlenememiştir, bunun yerine mukozadaki renkte eritemli, eksüdasyonlu, ödemli , nodüler, erozyonlu görünüm, villüslerde kısalma veya atrofiye bağlı mukozal kalınlıkta ve pili sayılarındaki azalmalar kullanılmıştır.

Duodenitin endoskopik morfolojik özelliklerinin tanımlanması ve terminolojisi ile ilgili tartışmalar Tytgat'ın 1991 yılında Sydney sınıflamasını sunması ile ortadan kalkmış ve duodenitin en azından morfolojik özelliklerinin isimlendirmesi için ortak bir terminoloji kullanılmaya başlanılmıştır (33). Biz de bu çalışmamızda duodenitin endoskopik morfolojik özellikleri için Sydney sistemini sınıflamasını kullandık.

Sydney sistemi ilk kez 1990 yılında gastrit sınıflandırması için kullanılmak amacıyla Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde sunulmuştur. Sydney sistemi 1991 yılında gözden geçirilerek gastrit ve duodenit için ayrı ayrı kullanıma girmiştir ve daha sonra 1996 yılında sadece gastrit tanımı için tekrar bir güncelleme yapılmıştır. Sydney sınıflamasında duodenite ait inflamasyonun endoskopik özelliklerini tanımlamak için kullanılmış terimler ve endoskopik duodenitin dört alt grubuna ait özellikler aşağıda sıralanmıştır.

A.Eritematöz Duodenit: Yama şeklinde kırmızılık, parlaklık kaybı ve zaman zaman eksüdan oluşan nadir noktalanmalar mevcuttur.Mukoza hafifçe gevrek özelliğindedir. Bazen şişmiş ve kabarık mukozal katlantılar görülebilir.Eritemli görünümün yoğunluk ve yaygınlığına göre hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilir.

B.Erozif Duodenit: Baskın anormallik bir veya daha fazla sayıda erozyon görülmesi ve bu erozyonlara sıklıkla beyaz, sarı, gri renkli eksüdanın kaplanması eşlik etmesidir.Erozyonlar küçük olabilir ve birleşme eğilimi gösterebilir. Erozyonlar

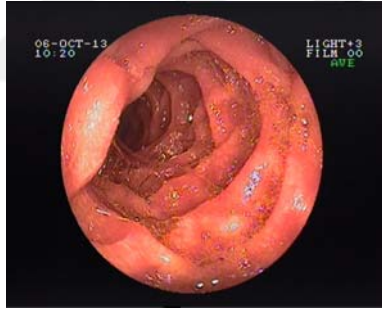
kümeler şeklinde olabilir veya büyükçe alanlar şeklinde dağılabilir. Erozyonlara ödem, eritem ve mukozanın çabuk ufalanması eşlik edebilir. Eroziv duodenit eroziv değişikliklerin yaygınlığına göre hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilir.

C.Nodüler Duodenit: Baskın anormallik mukozanın yaygın olarak nodüler görülmesidir. Mukozada çarpıcı şekilde eritemli ve küçük erozyonlarla kaplı ve noktasal veya birleşme gösteren eksüda ile kaplı olabilir. Nodüler görünüme göre hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilir.

D.Hemorajik Duodenit: Noktasal veya ekimotik kanamalar görülür. Ek olarak inflamasyonun diğer bilinen özellikleri eşlik eder. Hemorajinin görünümüne göre hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilir.

Sydney sınıflamasında kullanılan duodenitlerin endoskopik görünümüne ait fotoğraf örnekleri **Resim 1.a-d** 'de verilmiştir.

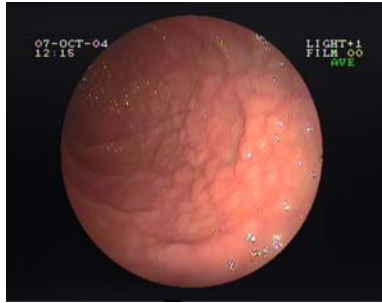
Resim I: Duodenitin endoskopik görünümleri



a. Eritematöz duodenit



b. Eroziv duodenit



c. Nodüler duodenit



d. Hemorajik duodenit

2.3 DUODENİTİN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

2.3.1 DUODENUM BİYOPSİSİ ENDİKASYONLARI

Duodenumdan biyopsi almanın malabzorbsiyonun değerlendirilmesi, demir eksikliği anemisi olan hastaların incelenmesi, gluten enteropatisinin tanısı, neoplazi tanısı, AIDS hastalarındaki diyarenin araştırılması ve görülen ülserlerin NSAİD kullanımına bağlı olarak gelişmiş olduğunun teyid edilmesindeki faydaları tartışmasıdır. Bu gibi durumlarda bir hastalık veya klinik tablonun duodenuma ait patolojilerden kaynaklanabileceği çok açık olduğu için duodenumdan biyopsi alınması mutlak gereklidir. Bununla beraber yukarıda sayılan durumlar dışındaki sebepler dışında yapılmış endoskopik incelemelerde şüphe edilmeyen ve tesadüfen rastlanan duodenum patolojileri ve duodenit görünümleri de duodenumun sadece kendisine ait olabilecek primer veya sistemik bir hastalığa dair ipuçları verebilecek ikincil durumlara işaret edebilir.

Duodenum biyopsilerinin %17,4'ünde beklenmedik bir şekilde Giardia, H pylori enfeksiyonuna bağlı hafif kronik inflamasyon, antiendomisyal antikorları negatif olduğu halde intraepitelyal lenfosit sayısında artış ve Crohn hastalığı gibi önemli patolojik bulgular ve hastalıklara ait patolojiler tesbit edilmiştir. Bir çalışmada duodenum mukozasının normal görünümde olmasının negatif prediktif değeri %81.5 olarak gelmiştir ki bu, dolaylı olarak normal görünümdeki mukozanın da bazı patolojik özellikler barındırabileceği anlamına gelmektedir (34-35). Atipik semptomları olan hastalardan veya asemptomatik hastalardan rutin olarak duodenal biyopsilerin alınmasının duodenite neden olabilecek durum veya hastalıkların saptanmasına katkısı belirgindir.

2.3.2 DUODENUM BİYOPSİLERİNE AİT PATOLOJİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Duodenum biyopsilerine ait raporlar içerdikleri bilgiler nedeniyle ya bir hastalığın veya bozukluğun kendisini doğrudan işaret edebilir yada dolaylı olarak bu durumlar hakkında ipuçları verebilirler (36).

Bu nedenlerle duodenum raporlarına ait bazı özellikler standart bir şekilde sunulmalıdır. Bunlar aşağıda özetlenmiştir;

- 1-Biyopsi örneklerinin alındığı bölgeler ve örnek sayılarının belirlenmesi. Örneklerdeki villüs yükseklikleri ve mimarisi hakkındaki özellikler:normal, genişlemiş veya düzleşmiş olup olmamaları
- 2-Normal villüs/kript oranına sahip olup olmadıkları (normal sınırlar 3:1 ila 5:1 arasındadır)
- 3- Kript hiperplazisi varlığı
- 4-Yüzey enterositlerinin özellikleri: normal, yassılaştırmış veya hasar görmüş
- 5-Fırçamsı kenarın özellikleri: korunmuş veya kaybolmuş
- 6-İEL sayısı
- 7-Kronik duodenite ait gastrik metaplazi varlığı
- 8-Mikroorganizmaların varlığı: Giardia, cryptosporidia, microsporidia, Isospora belli, cyclospora, Mycobacterium avium intracellulare, cytomegalovirus, Cryptococcus neoformans
- 9-Neoplazi varlığı:selim veya habis tümörlerin varlığı, örneğin adenomlar, karsinomlar, karsinoidler, lenfomalar

2.3.3 DUODENUM BİYOPSİLERİNİN VE ALINDIĞI BÖLGENİN ÖZELLİKLERİ

Duodenum biyopsi örneklerinin sayısı ve alındığı yerler değişiklikler göstermekle beraber distal duodenumdan en azından üç örnek alınması gerektiğini önermektedirler (37). İnek sütü proteini hassasiyetine bağlı enteropati, enterit sonrası enteropatisi, gluten enteropatisi gibi durumlarda kısmi ve bazen yama tarzında villüs atrofisi görülebileceğinden bazen daha çok sayıda da biyopsi almak tanının atlanmasını veya yanlış tanı konması riskini en aza indirecektir (38). Glutenin tetiklediği duodenal hasar duodenal bulbusdan başlar ve distal duodenum ile proksimal jejunumu etkileyecek bir şekilde ilerler, bu nedenle GSE tanısı koymak için alınan biyopsilerin sayısı ve lokalizasyonu önemlidir.

GSE'de duodenal lezyonlar yamalı bir dağılım gösterebilir ve villüs atrofisi sürekli olabildiği gibi hafif atrofi veya normal mukoza ile birlikte de görülebilir.Bazen bulbus mukozası etkilenmiş tek bölge olup distal duodenum

tamamen normal özellikte de olabilir (39). Giardia enfeksiyonunda parazitler duodenumda homojen bir şekilde dağılmış olduklarından çoğu vakada enfeksiyonu tanımlayabilmek için iki adet duodenum biyopsisi yeterli olmaktadır. Crohn hastalığının kesin veya şüphelenildiği durumlarda duodenum lezyonların fokal olması nedeniyle çok sayıda biyopsi ile örneklendirilmelidir (40-41).

2.3.4 DUODENUM BİYOPSİSİ BOYAMA TEKNİKLERİ

Duodenum biyopsileri iki şekilde alınmaktadır, bunlar Crosby kapsülleri ile yapılan ve körlleme alınan duodenum biyopsileri ve endoskop ile doğrudan inceleme altında alınan duodenum biyopsileridir. Crosby kapsülleri ile duodenum distali ve jejunumdan da biyopsiler alınabilir ve alınan biyopsiler yeterince büyük olmakla birlikte doğrudan inceleme altında ve hedeflenerek biyopsi alınamamaktadır. Günümüzde duodenum mukozası biyopsileri endoskopik yöntemle alınmaktadır, bu yöntem ile hem istenen mukoza bölgesinden hedeflenerek biyopsi alınmakta hem de bu yöntem hasta tarafından daha kolay tolere edilmektedir (42-43). Duodenum biyopsileri özel histokimyasal boyalar ile boyanarak hücrelerin özellikleri ve muhtemel mikroorganizmaların varlığı ortaya konabilir. Aşağıda bu özel boyalar ve biyopsi örneklerinde kullanıldığında ortaya çıkardıkları özellikler tabloda özetlenmiştir (Tablo 3).

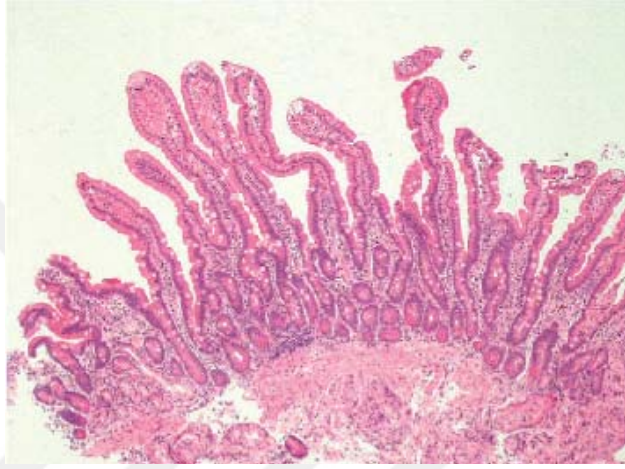
Tablo 3. Duodenum biyopsilerinde kullanılan boyalar ve özellikleri

Periodik asit Schiff (PAS) boyası	Whipple hastalığındaki makrofajları, kronik duodenitteki gastrik metaplaziyi, ve fırçamsı kenarların bütünlüğüne ait özellikleri göstermek için kullanılır.
Diastaz periodik asit Schiff (D-PAS) veya methanamine gümüş boyaları	C neoformans varlığını göstermek için kullanılır.
Ziehl-Nielsen veya Auramine boyaları	Mikobakterileri göstermek için kullanılır.
Warthin Starry boyası	Microsporidia için kullanılır
Trikrom tekniğinde demir hematoxylin tersine boyaması Giemsa, toluidine mavisi	Giardia lamblia için kullanılır.
İmmünperoksidaz ile boyama	Sitomegalovirüs varlığını gösterir.
İmmünohistokimyasal boyalar	GSE ve refrakter spru hastalığında CD3, CD4 ve CD8 varlığını gösterir

2.3.5 DUODENAL BİYOPSİ ÖRNEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ İLE İLGİLİ TEMEL BİLGİLER

Villüs ve Kriptlerin Özellikleri

İyi oryente edilmiş bir biyopside zeminden uca doğru uzanan , en azından 4-5 adet ardışık şekilde uzunlamasına ve iyi görüntülenebilen villüs içermelidir (**Resim 2**). Normal villüs:kript oranı (V:C) kabaca 3:1 ile 5:1 arasında değişir.



Resim 2. İyi hazırlanmış bir duodenum biyopsi örneği. Zeminden uca doğru uzanan 4-5 villüs görülmektedir. Hematoksilen-eosin, x 50.

Villüs atrofisi yüzeyin intestinal villüslerin kısalması ve körelmesine bağlı olarak düzleşmesi olarak tanımlanır. Villüslerdeki kısalma değişken olabilir: total villüs atrofisi için V:C oranı 0:1 ila 1:1 arasında , parsiyel villüs atrofisi için V:C oranı 1:1 ila 4:1 arasında olmalıdır (44).

Villüs atrofisi, ince barsak mukozasının çeşitli hasarlara karşı gösterdiği özgün olmayan bir reaksiyonudur. Patogenez ya kript hücre mitozundaki artışın GSE'de olduğu gibi kript uzamasına neden olması, ya da açlık veya total parenteral beslenmede olduğu gibi azalmış mitotik aktivite hızı nedeniyle kriptlerde kısalma sonucu meydana gelir (45). Kript hücrelerinin çoğalması T hücre aktifleşmesi sonucu uyarılır, bu nedenle normal lamina propriadaki aktif CD4 T hücreleri normal mukoza yapısının korunmasını sağlar.

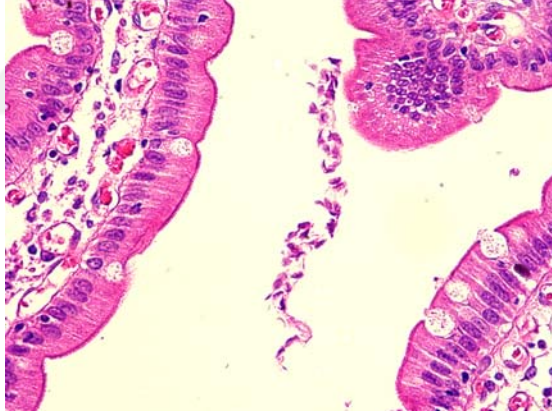
Villüsler Whipple hastalığı veya *M. avium* intracellulare enfeksiyonlarında olduğu gibi lamina propria makrofajlarla infiltre edildiği zaman villüsler körleşip

kısalabilir veya atrofik görünebilir. Bu durumlarda altta yatan epitel genellikle sağlamdır, kriptler korunmuştur ve İEL sayısı normaldir.

Kript hiperplazisi onarımı veya rejenerasyonu gösteren bir durum olarak kabul edilmektedir (46). Kript hiperplazisi kriptlerin uzunluklarındaki artış ve normal C:V oranının azalmasıyla karakterizedir. GSE'li hastalarda özellikle villüs yapısı korunmuşsa kript hiperplazisini değerlendirmek sıklıkla güçleşmektedir.

Duodenum yüzey epiteli kolumnar emilim yapan hücreler, enterositler, musin salgılayan hücreler ve goblet hücrelerinden oluşmaktadır. Enterositler tabanı oluşturan hücrelerdir ve eşit şekilde sıralanmış nükleusları vardır. Enterositlerin lümen bakan yüzlerinde PAS pozitif fırçamsı kenarları mevcuttur. Goblet hücreleri bu enterositlerin aralarında dağılmışlardır. Goblet hücreleri Alcian mavisi ile boyanan sialomusin içerirler. Kriptlerdeki Paneth hücreleri parlak eozinofilik, supranükleer sitoplazmik granüller içerirler.

Yüzey epitelindeki villüslerin aralarındaki boşluklar Giardia varlığı açısından dikkatli incelenmelidir (**Resim 3**).



Resim 3. İnce barsak mukozasında villüsler arasında giardia kolonisi. Hematoksilen-Eosin x 400.

Villüslerin uçlarındaki yüzeyel epitelde görülebilecek CD3+ İEL'lerin GSE'yi düşündürebileceğine işaret eden yayınlar olduğu için bu bölgenin incelenmesine özel bir önem gösterilmelidir (47,49). Ek olarak mikrosporidia cyclospora ve isospora gibi çok sayıda ince barsak protozoasının villüs uçlarında daha sık görülebilir olması hatırdta tutulmalıdır. Bu durumda yüzey epiteli yapısal düzensizlikler ve fokal bozulmalar gösterebilir. Enterositler GSE'de sitoplazmanın

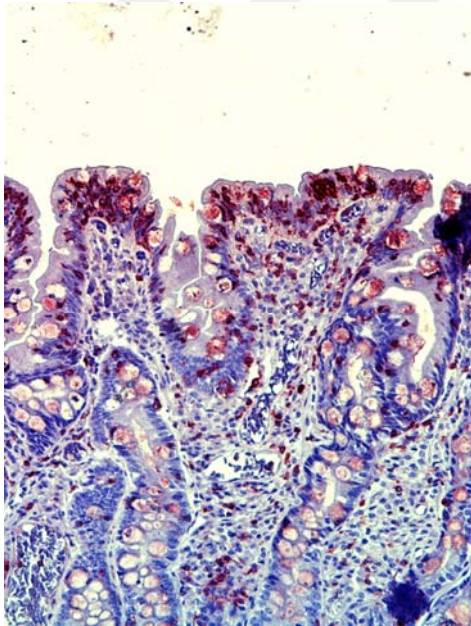
vakuolleşmesinde veya gastrik metaplazide olduğu gibi, özgün olmayan dejeneratif değişiklikler gösterebilir.

Lamina Propria'nın Özellikleri

Lamina propria genellikle plazma hücrelerinden ve lenfositlerden oluşur, nadiren eozinofiller ve makrofajlar da görülebilir. Buradaki plazma hücreleri barsak lümenine ve lamina proprianın kendisi içine IgA salgılar. Lenfoid nodüller mukozada dağınık halde bulunurlar ve birleştiklerinde görülebilir Peyer plaklarını oluştururlar. Mukozadaki kalınlaşma ödem ile lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, bazofiller eozinofiller ve nötrofillerden oluşur (48). Lamina proprianın hacmi GSE'de normal mukozanıninkine göre iki kat kadar artabilir. GSE ve gıda allerjisi gibi durumlarda buradaki eozinofillerde artış belirgin olabilir.

İntraepitelyal Lenfositler (İEL)

İntraepitelyal lenfositlerin sayısı hem özgün hem de özgün olmayan bozukluklarda artabilir (**Resim 4**). İEL sayısının üst sınırı otuz yıl önce 100 epitel hücresine göre 40 olarak belirlenmişken bu sayı yapılan düzenlemeler ve gözden geçirmelerden sonra 20 ila 25 rakamlarına kadar indirilmiştir (49).



Resim 4. Total villüs atrofisi gösteren ince barsak mukozasında yaygın intraepitelyal lenfositler. İmmünohistokimya CD3 x 200.

CD3 için immunohistokimyasal boyalar kullanıldığında 26 ile 29 arasındaki CD3+ İEL sayısı sınırdaki intraepitelyal lenfositoz olarak değerlendirilmeli ve CD3+ İEL sayısı 30 ve üzerinde olduğunda intraepitelyal lenfositoz olduğundan söz

edilmelidir (Resim 3). İEL'lerin kesintisiz ve eşit şekilde dağılımı GSE'yi düşündürür, özgün olmayan İEL durumunda villüs uçlarındaki İEL'de azalma görülür.

İEL sayısının önemi kadar İEL dağılımı da önemli bir diagnostik araç olarak kullanılabilir. Örneğin İEL'lerin villüslerin zemininden uçlarına doğru sürekli ve eşit bir şekilde dağılması GSE için kuvvetli bir belirleyicidir ve İEL dağılımının villüs ucuna doğru azalıyor olması genellikle non-spesifik bir bulgu olarak kabul edilmektedir (50-51).

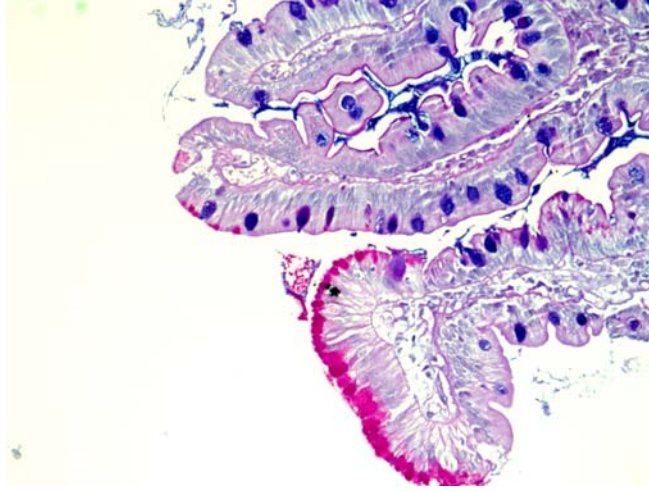
GSE'deki bu İEL dağılım paterni oldukça sensitiv bir özellik olmasına rağmen spesifitesi düşüktür. Daha spesifik ve sensitif bir özellik her 20 villüs-ucu epitelyal hücrelerine düşen İEL sayısıdır; bu sayı 5 rastgele villüse ait sayıların ortalaması alınarak hesaplanır. GSE olmayan sağlıklı kontrollerde bu değer 0,5 ile 6,3 arasında bulunmuştur. Tedavi edilmemiş GSE'de bu değerlerin ortalaması 11,6 olarak bildirilmiştir. Bütün bu bulgular İEL'lerin villüs boyunca eşit dağılmasının GSE'nin en sensitif morfolojik özelliği olduğunu göstermiştir (52).

GSE olan hastalarda CD3 pozitif T-lenfositler tabana göre villüsün uçlarında daha sık görülürler ve bu lenfositlerin yapısal olarak normal villüslerde yoğun olarak görülmeleri latent GSE ve non-spesifik artışı birbirinden ayırtetmede çok yararlıdır.

İEL'lerin normal popülasyonunu T hücreleri oluşturur. Bu T hücreleri T hücre reseptörlerine göre birkaç subgruba ayrılırlar . Normal duodenum biyopsi örneklerinde çoğu İEL'ler CD3 ve CD8 T lenfositleridir. Artmış İEL sayısı artmış olan ince barsak biyopsi örneklerinde diğer açılardan bir bozukluk bulunamamışsa ön planda GSE tanısı konmamalı ve NSAİD kullanımı, kollajeöz kolit, lenfositik kolit ve bakteriyel aşırı gelişme gibi durumlarla ayırıcı tanı yapılmalıdır (53).

Gastrik Metaplazi

Duodenal gastrik metaplazi (DGM) duodenal enterositler arasında serpiştirilmiş gastrik tipde mukus salgılayan hücre odakları olarak tanımlanmıştır (Resim 5).



Resim 5. İnce barsak mukozasında bir villüsün ucunda enterosit ve goblet hücre kaybı ile PAS+ nötral müsin salgılayan kolumnar epitel yapıları ile karakterize gastrik metaplazi odağı. PAS-Alcian mavisi x200.

Bu gastrik epitel hücre odakları PAS pozitif nötral müsin içerirler ve fırçamsı kenardan yoksundurlar. Yapısal benzerliğe rağmen DGM epiteli lektin kompozisyonu itibarıyla gerçek gastrik epitelden farklılık gösterir. DGM gastrik asit hasarına bağlı kazanılmış bir durum olarak kabul edilir, ayrıca H pylori varlığının da DGM patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (54). DGM, metaplastik hücrelerdeki mukus miktarına göre komplet, intermediate ve inkomplet olarak üç tipe ayrılır (55).

Uzun, müsinde zengin hücreler komplet tipi oluştururlar , tersine inkomplet tipde müsinde fakir koyu küboidal hücreler görülür, intermediate tipde ise hücrelerin özellikleri bunların her ikisinin arasındadır. H pylori enfeksiyonu genellikle inkomplet tipdeki DGM'yi kolonize eder.

DGM'de mukozal yüzey ilerleyici bir şekilde yassılaştır. Villüsler başlangıçta yassılaştır sonra genişler ve en sonunda da ampul şeklini alır. Eğer H pylori enfeksiyonu da varsa, bu ilerleyici olaylar sonunda inflamasyon ve duodenit gelişebilir (56). Duodenal bulbusdaki gastrik metaplazi kazanılmış bir durum olup mide asidine bağlı mukoza hasarına karşı oluşmuş özgün olmayan bir yanıttır. H pylori enfeksiyonu gastrin ve mide asit üretimini arttırabilir (54). Mide asit üretimi ve sonuçta da duodenal bulbusun asit yükü de kronik gastritin tipi ve derecesi ile ilişkilidir. Atrofik gastritin gastrik metaplazi ve duodenal bulbusun inflamasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.

2.3.6 DUODENİT ETİOLOJİLERİ

H pylori'nin Neden Olduğu Özgün Olmayan Duodenit

Duodenal yangı çeşitli sebeplere ikincil olarak gelişebilir ve farklı patolojik mekanizmalar aynı morfolojik görünüme sebep olabilirler. Bu nedenle duodenal yangı etiolojiye bağlı olarak iki ana gruba ayrılabilir. İlk grupta kronik aktif gastrit ve ülser hastalığı ile ilişkili, H pylori enfeksiyonuna ikincil duodenit bulunur ki bu duruma aynı zamanda kronik aktif duodenit veya kronik non-spesifik duodenit veya H pylori duodeniti de denir, ikinci grupta yani diğer sebeplere bağlı duodenit grubunda ise GSE, Crohn hastalığı, ilaçlar, Whipple hastalığı, parazitik enfeksiyonlar veya ülseratif kolit bulunur (57).

Non-spesifik duodenit veya peptik duodenit, asidin verdiği zararlarla oluşan bir durumdur. H pylori enfeksiyonu DGM ve duodenum inflamasyonu patogenezinde yer alır. H pylori enfeksiyonu prevalansı yaşla birlikte artar ve kırklı yaşlardan sonra bir platoya ulaşır (58). Endoskopide DGM veya H pylori pozitif kronik gastritle ilişkili kronik duodenal bulbus inflamasyonu, distal duodenal mukozada villus atrofisi-GSE- duodenal ülser ve duodenal bulbus deformitesi ile nedbeleşme görülür. DGM ve duodenit yaşla ilişkili değildir ve NSAİD kullanımından bağımsızdır (54).

DGM ve H pylori genellikle proksimal duodenumda bulunurlar. H pylori duodenal mukozayı sadece gastrik metaplazi varlığında kolonize ederler ve bu kolonizasyon sonunda kronik aktif duodenit gelişir (59-60).

Madsen ve arkadaşları kronik aktif duodenit vakalarının %94.1'inin H pylori enfeksiyonu ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Duodenal bulbusun H pylori ile kolonizasyonu duodenum ülseri patogenezini etkiler. Bu hipotezi duodenal ülseri olan hastaların bulbusunda DGM ve H pylori prevalansının ve yaygınlığının, gastrik ülser veya kronik gastriti olan hastalardakilerden daha fazla olması desteklemektedir (61).

H pylori, duodenum ülseri ile de ilişkilidir. Duodenal ülseri olan hastaların %90'ında H pylori enfeksiyonu tesbit edilmiştir (62).

Duodeniti olan bireylerin sadece küçük bir kısmı NSAİD kullanımı ile ilişkilidir. Bununla birlikte etiolojisi bilinmeyen duodenum ülseri olan bireyler önceden inanılandan daha sık görülüyor olabilir. H pylori negatif duodenum ülserleri daha ileri yaş, önceden varolan maligniteler , yeni geçirilmiş cerrahi operasyonlar, altta yatan sepsis ve NSAİD kullanımıyla ilişkilidir. Bununla birlikte hastaların sadece %13'ünde NSAİD kullanım hikayesi mevcuttur ki bu cerrahi ve sepsise sekonder stres gibi diğer risk faktörlerinin ülser gelişiminde anahtar bir rolü olabileceğini ortaya koymaktadır(62). Crohn hastalığı veya potasyum tabletleri kullanımı gibi ince barsağın herhangi bir kronik ülserasyona maruz kalması durumunda da intestinal kriplerde gastrik metaplazi gelişebilir (63).

Kronik Non-spesifik Duodenitin Histolojik Özellikleri

Duodenuma ait lamina propriada normalde lenfositler ve plazma hücreleri gibi mononükleer hücreler bulunurlar. Bu nedenle bu hücrelerin varlığı kronik duodenal inflamasyon için diagnostik olarak kabul edilmezler (54). Duodenit tanısı villüs yapısı, villüs yüzeyi ve kript epitelinde değişikliğe neden olmuş inflamatuvar hücrelerle infiltre olduğu zaman konur. Duodenit, nötrofilik ve plazma hücre infiltrasyonu miktarı, villusların yüksekliği, lamina propriaya prolabe olan Brunner gland hiperplazisi ve gastrik metaplazi varlığına göre evrelendirilebilir (64).

Duodenitte mukozal değişikliklere ait çeşitlilikler mevcuttur. Hafif duodenitte lamina propriada kronik inflamatuvar hücrelerde az sayıda bir artış ile birlikte villüslerde hafif derecede genişleme ve yassılaşma gözlenirken, ağır duodenitte yoğun, lamina propriada akut ve kronik inflamatuvar hücrelerin birlikte görüldüğü ve polimorfonükleer nötrofillerin yüzey epiteline doğru infiltrasyon gösterdiği ve bununla birlikte mukozal mimaride değişikliklere neden olduğu özellikler görülür ki bunlar DGM ve villuslarda yassılaşmada artıştır (63). Orta derecede duodenit bulguları, hafif ve şiddetli duodenit bulguları arasında kalanlar olarak tanımlanmıştır (66).

Duodenit aktivitesi nötrofil infiltrasyonuna bağlıdır. Ağır polimorfonükleer invazyon epitel dejenerasyonu ile birlikte sitoplazmik vakuolleşme, intrasellüler ödem ve sık mikroerozyonlarla ve gerçek erozyonlarla ilişkilidir.

H pylori her zaman olmasa da sıklıkla dejenere epitelde bulunur. DGM ve duodenal bulbusun inflamasyonu distal duodenumun mukozasının villus atrofi ile ilişkili olabilir.

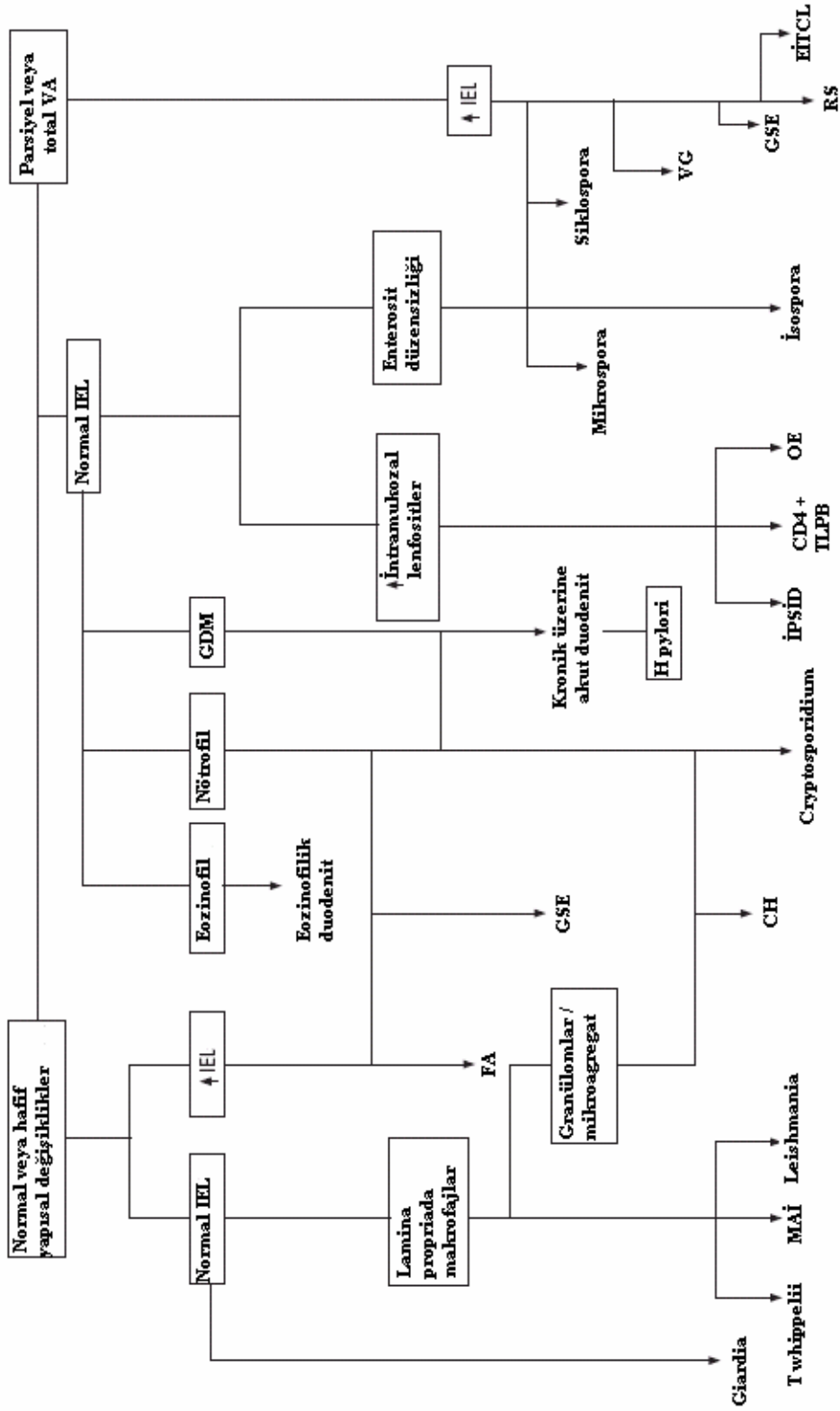
Kronik Non-spesifik Duodenitin Ayırıcı Tanısı

Duodenitin ayırıcı tanısının çoğunluğunu GSE oluşturur. Peptik duodenitte, polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu belirgin odaklar ve villüs atrofiyi GSE’de görülen değişikliklerden ayırtmak güç olabilir (63).

Ek olarak GSE’nin tipik özellikleri lamina propriadaki, kriptlerdeki ve buradan yüzey epiteline odaksal bir şekilde uzanım gösteren polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonu ile ve son olarak fokal DGM ile de eşzamanlı olarak varolabilir.

Peptik duodeniti GSE’den ayırtmada kullanılacak faydalı özellikler arasında non-spesifik duodenitte yapısal değişikliklerin göreceli olarak görülmeşi, polimorfonükleer lökosit infiltratlarının az miktarda oluşu ve GSE’de gastrik metaplazinin ya hiç olmaması veya sadece fokal görülmesidir.

Duodenumdan alınan biyopsi örneklerinde en sık karşılaşılan özellikler ve bunlara ait algoritma yaklaşımı aşağıdaki şekilde sunulmuştur (**Şekil 3**).



Şekil 3. Duodenal biyopsi örneklerine algoritmik yaklaşım. OE, otoimmün enteropati; CH, Crohn Hastalığı; CD4 TLPB, CD4 T hücreli lenfoproliferatif bozukluklar; GA, gıda alerjisi; GDM, gastrik duodenal metaplazi; GSE, gluten sensitif enteropati; IEL, intraepitelyal lenfositler; İPSID, immünoproliferatif ince barsak hastalığı; MAI, mycobacterium avium intracellulare; RS, refrakter sprue; VA, villüs atrofi; VG, viral gastroenterit.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine dispepsi nedeniyle başvuran ve değerlendirilen, dispepsi nedeniyle klinik, laboratuvar ve endoskopik incelemesi yapılan, duodenumdan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik özelliklerinin değerlendirildiği 131 hasta ile yapıldı.

Çalışmadan denek dışlanma ölçütleri olarak;

- Mide veya duodenum ülseri olması
- Mide veya duodenum endoskopisinde neoplastik özelliklerin görülmesi
- Non-steroid anti inflamatuvar, bifosfonat, kortikosteroid ilaç kullanımı
- İmmünespresif tedavi kullanımı
- Kronik böbrek yetersizliği
- Kronik karaciğer hastalığı
- Sistemik malign hastalıklar
- Geçirilmiş gastrointestinal sistem cerrahisi

varlığı kabul edildi.

Çalışmaya alınma ölçütlerine uygun olan hastalara bilgi verildi ve kabul eden hastaların izinleri alındı. Çalışma , Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunda onaylandı.

3.2 KLİNİK VE LABORATUAR İNCELEMELERİ

Çalışmaya alınan hastaların ilk muayeneleri ve klinik değerlendirmeleri gastroenteroloji polikliniğinde yapıldı. Hastaların polikliniğe temel başvurma yakınması olan dispepsi, Roma II kriterlerine göre sorgulandı ve sınıflandırıldı. Hastaların yakınmalarının organik ve sistemik bir hastalıkla ilişkili olmadığını değerlendirmesi için tüm hastalarda laboratuvar muayenesi yapıldı ve hemogram,

demir, TDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, vitamin B12 değerleri için venöz kan örnekleri 8-12 saatlik açlık sonrası alındı. Gerekli görülen bazı hastalarda karın ultrasonografi incelemesi veya anti-EMA IgA gibi daha ileri incelemeler yapıldı. Tam kan sayımı tetkikleri Cell-DYN 3700 (Abbott Diagnostics, Abbott Laboratories, USA) model cihazla, biyokimyasal tetkikler ise P 800 Hitachi Automatic Analyser (Modular Analytics, Tokyo, Japan) model cihazla gerçekleştirildi.

3.3 ENDOSKOPİK İŞLEMLER

Dispepsi nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastaların incelemesi Fujinon Eve serisi EG-250 WR5 (Fujinon, Japan) model endoskopa gerçekleştirildi. Hastaların orofaringeal lokal anestezisi lidokain %10 spray (Xylocaine %10 spray - Astra Tıbbi Kimyevi Maddeler Sanayii Ltd. Şti) ve sedasyonu 2-4 mg midazolam (Dormicum ampul 5mg/5 ml- Roche Müstahzarları A.Ş) ile sağlandıktan sonra mide ve duodenumun endoskopik özellikleri Sydney sistemine göre değerlendirildi ve hastaların endoskopik özelliklerine göre hangi duodenit sınıfına girdiği belirlendi. Hastaların midesinde H pylori enfeksiyonu varlığını değerlendirmek için antrum ve korpusdan biyopsi forsepsiyile birer adet “pinch” biyopsi alındı ve bu biyopsilerin “urea-phenol red” ile hazırlanmış hızlı üreaz testinde 30 dakika içinde kırmızı renk oluşturup oluşturmadıklarına bakıldı , kırmızı renk oluşturanlar H pylori pozitif olarak kabul edildi.

3.4 HİSTOPATOLOJİK İŞLEMLER VE DEĞERLENDİRMELER

Hastaların duodenum mukozalarının değerlendirmesi ve endoskopik özellikleri Sydney sistemine göre yapıldı ve endoskopik görünümüne göre hastaların duodeniti eritematöz, erozif, nodüler ve hemorajik olarak, duodenitin şiddeti ise hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı.

Duodenumdan dört kadrandan, forseps ile “pinch” biyopsiler alındı. Alınan biyopsiler Holland solüsyonu (pikrik asit, bakır asetat, formaldehit) içeren Eppendorf şişelerinde fikse edildi ve incelenmek üzere patolojiye gönderildi.

Biyopsi materyalleri parafin döküm cihazıyla (Shandon Histocentre 3, Germany) sıvı parafine gömüldü ve doku kasetlerinde (Leica TP 1020, Germany) 12

saat takip edildi, mikrotomla (Leica SM 2000 R, Germany) 2 µm'lik kesitler alındı. Farklı histopatolojik özelliklerin incelenebilmesi için boyama cihazı ile (Shandon Varistain Gemini, Germany) Hematoksilen-Eosin, PAS-Alcian Blue ve CD3+ boyaları (Early T cell Marker, # RM-9107-S0, S1, Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology, Fremont, CA, USA) ile boyandı ve lam-lamel ile kapatıldı. Preparatların mikroskopik incelemesi Olympus BX50F4 tip mikroskop (Olympus Optical Co., LTD) kullanılarak yapıldı.

Duodenum biyopsilerinin tamamı gastrointestinal sistem histopatolojik incelemelerinde deneyimli bir patolog (Doç.Dr.Yeşim Gürbüz) tarafından değerlendirildi.

Duodenum biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde kullanılan değerlendirme ve skorlama, duodenit histopatoloji değerlendirme formunda belirtilen parametrelere göre yapıldı (**Tablo 4**).

Tablo 4. Duodenit için histopatolojik değerlendirme formu.

Histolojik bulgular	Villus obliterasyonu	Brunner glandları	Erozyonlar	Mukozal hemoraji ve ödem	Yüzey epitelinde atipi	Yüzey epitelinde metaplazi
Normal	villus:kript yüksekliği 2:1	Dilatasyon veya mukus deplesyonu yok	Erozyon yok	Hemoraji veya ödem yok	Normal mukus sitoplazma oranı Mukusun normal polaritesi Stratifikasyon yok.	Epitelde FAS pozitif mukus yok
Hafif	1:1	Hafif mukus deplesyonu	Duodenal bulbus biyopsilerinin 1/3'ünden azında erozyonlar	Duodenal bulbus biyopsilerinin 1/3'ünden azında hemoraji ve ödem	N:S oranında hafif atipi	Villuslerin üzerinde küçük bir parça mukus
Orta	Hafif ile ağır arasında	Hafif dilatasyon ve mukus deplesyonu	1/3 - 2/3	1/3 - 2/3	N:S oranında atipi. Mukusun hafifçe irregular kutuplaşması. S batifikasyonu.	Villöz uzantıların yansınan fazlasını kaplayan mukus
Şiddetli	Villuslerin neredeyse kaybılması	Şiddetli dilatasyon ve mukus kaybı	2/3 - 3/3	2/3 - 3/3	N:S oranında atipi. Mukusun düzensiz kutuplaşması	Neredeyse tüm villöz çıkıntılar kaplayan mukus iyi boyanmış kıvrık sitoplazma.
<u>Duodenal intraepitelial lenfositler :</u> /100 epitel nücr esi						
<u>Duodenunda H.pilori varlığı:</u> yok; var; /+++						
<u>Duodenunda gastrik metaplazi:</u> yok; var;						
Aktivite İndeksi						
A 0 Aktivite yok						
A 1 Fokal kriptit veya kript absesi var, ülserasyon yok						
A 2 Yaygın kriptit ve kript abseleri var, ülserasyon yok						
A 3 Ülserasyon						
Kromatik İndeksi						
K 0 Kronik mukozal hasar yok						
K 1 Artmış lenfoplazmositik infiltrasyon						
K 2 Mukozal ve submukozal fibroz						
K 3 Mukozal atrofi						

3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bütün analizler bilgisayar tabanlı istatistiksel bir programa nakledildi. Veriler “SPSS 13.0 for Windows” paket programına girilerek incelendi. Veriler normal dağılım açısından Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak parametrik ve non-parametrik olarak ayrıldı. İki grup arasındaki karşılaştırmada parametrik testlerde Student’s *t* testi , non-parametrik testlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Laboratuvar verileri arasındaki korelasyon Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Oluşturulan alt gruplar ile laboratuvar verileri arasındaki ilişkiyi test etmek için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. 0.05’den düşük *p* değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 131 hastanın %58,8’i kadın (n=77), %41,2 ’si erkek (n= 54) olup yaş ortalaması ve standart sapması 46±16 olarak hesaplandı. Hastaların %54,2’sinde (n= 71) gastrik H pylori (+) olup %45,8’inde (n=60) H pylori (-) bulundu. Hastaların %66,4’ünde ülser-benzeri dispepsi, %33,6’sında dismotilite-benzeri dispepsi mevcuttu.

Tüm hastaların ortalama hemoglobin, hematokrit, MCV, demir, demir bağlama, ferritin, vitamin B12 değerleri ve bunların standart sapmaları aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Özellikleri

	Hb(g/dl)	Fe(mg/dl)	TDBK (mg/dl)	Transfer. sat. (%)	Ferritin (mg/dl)	B12 ng/dl	Htc (%)	MCV (fl)
Ortalama	13,2	57,2	303,3	18,1	80,9	292	38,8	82,7
Standart sapması	2,02	34,4	50,1	9,5	112,9	193,2	5,4	10,9
Minimum	7,5	7	136	3	1	72	25	65
Maksimum	18,6	187	451	47	554	1590	52,5	130

Hastalar gastrik H pylori varlığı veya yokluğuna göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde Hb, Htc, MCV, Fe, TDBK, Transferrin saturasyonu, ferritin ve vitamin B 12 değerlerinden elde edilen veriler **Tablo 6** ve **7**'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Gastrik H pylori negatif Olan Hastalardaki Laboratuvar Değerlerinin Özellikleri

	Hb (g/dl)	Htc (%)	MCV(fl)	Fe (mg/dl)	TDBK (mg/dl)	Transf. sat. (%)	Ferritin (mg/dl)	B12 (ng/dl)
Ortalama	13,3	38,9	83,2	57,5	302,3	18,2	76,9	305,7
Standart sapma	1,99	5,3	8,6	33,1	52,9	8,9	103,6	171,6
Minimum	7,5	25,4	58	9	136	3	2	146
Maksimum	17,4	50,4	111	160	451	37	554	869

Tablo 7. Gastrik H pylori pozitif Olan Hastalardaki Laboratuvar Değerlerinin Özellikleri

	Hb (g/dl)	Htc (%)	MCV(fl)	Fe (mg/dl)	TDBK (mg/dl)	Transf. sat. (%)	Ferritin (mg/dl)	B12 (ng/dl)
Ortalama	13,1	38,7	82,2	56,9	304,3	18,07	84,5	279,2
Standart sapma	2,06	5,5	12,6	35,7	47,8	10,1	121,3	212,1
Minimum	8,3	25,0	15	7	163	3	1	72
Maksimum	18,6	52,5	130	187	420	47	553	1590

Hastalar endoskopik duodenit sınıflarına göre değerlendirildiklerinde, hastaların dahil oldukları grup açısından kadın veya erkek cinsiyetten olmak anlamlı fark oluşturmamaktaydı (p=0,64) bununla birlikte hem erkek hem de kadın grubunda, kendi cinsiyetleri içinde en sık dahil oldukları endoskopik duodenit grubu 1. grup, yani eritematöz duodenit grubuydu (**Tablo 8**).

Tablo 8. Cinsiyet ile Duodenit Sınıflaması Arasındaki İlişkiyi Gösteren Çapraz Tablo

			Duodenit Sınıflaması				Toplam
			1	2	3	4	
Cinsiyet	Erkek	Sayı	40	2	8	4	54
		Cinsiyet içindeki %	74,1%	3,7%	14,8%	7,4%	100,0%
		Duodenit sınıflaması içindeki %	40,4%	25,0%	50,0%	50,0%	41,2%
	Kadın	Sayı	59	6	8	4	77
		Cinsiyet içindeki %	76,6%	7,8%	10,4%	5,2%	100,0%
		Duodenit sınıflaması içindeki %	59,6%	75,0%	50,0%	50,0%	58,8%
Toplam	Sayı	99	8	16	8	131	
	Cinsiyet içindeki %	75,6%	6,1%	12,2%	6,1%	100,0%	

$p=0,646$

Hastalar endoskopik duodenit sınıflaması ile midede H. pylori varlığı ve yokluğu açısından karşılaştırıldığında, dört endoskopik grup arasında H pylori varlığı veya yokluğu açısından fark vardı ($p=0,039$).

Gastrik H. pylori'si pozitif olma oranı diğer gruplar içinde en yüksek 2. grupta yani “erozif duodenit” olan grupta (%87,5) bulundu, bunu 1.grup yani “eritematöz duodenit” grubu izledi (%56,6).

Nodüler ve hemorajik duodenit grubunda H pylori pozitifliği oranları sırasıyla %37,5 ve %25 olarak bulundu. H pylori negatif olan hastalar içinde en yüksek hasta sayısı nodüler duodenit grubundaydı, bu hastaların %62,5'inde H pylori negatif bulundu.Tüm hastaların %45,8'inde H pylori negatif, %54,2'sinde pozitif bulundu (**Tablo 9**).

Tablo 9. Gastrik H. pylori varlığı ile Duodenit Sınıflaması Arasındaki İlişkiyi Karşılaştıran Çapraz Tablo

			DUODENİT SINIFLARI				Toplam
			1	2	3	4	
H. pylori	yok (-)	sayı	43	1	10	6	60
		Gastrik H pylori içindeki %	71,7%	1,7%	16,7%	10,0%	100,0%
		Duodenit sınıflaması içindeki %	43,4%	12,5%	62,5%	75,0%	45,8%
	var (+)	sayı	56	7	6	2	71
		Gastrik H pylori içindeki %	78,9%	9,9%	8,5%	2,8%	100,0%
		Duodenit sınıflaması içindeki %	56,6%	87,5%	37,5%	25,0%	54,2%
Toplam	sayı	99	8	16	8	131	
	Gastrik H pylori içindeki %	75,6%	6,1%	12,2%	6,1%	100,0%	
	Duodenit sınıflaması içindeki %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Duodenit sınıfı 1:Eritematöz
 Duodenit sınıfı 2:Erozif
 Duodenit sınıfı 3:Nodüler
 Duodenit sınıfı 4: Hemorajik

$p=0,039$

Hastalar ülser benzeri dispepsi veya dismotilite benzeri dispepsi tipleri açısından karşılaştırıldıklarında, endoskopik duodenit tiplerine göre dağılımları açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0,125$). Bununla beraber istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, eritematöz ve erozif duodenitte ülser benzeri dispepsi görülme sıklığı duodenit sınıflaması içindekilerin yüzdesi içinde sırasıyla %70,7 ve %75 gibi yüksek oranlardayken, nodüler ve hemorajik duodenitte daha çok dismotilite benzeri dispepsi görülme sıklığı daha yüksekti ve sırasıyla %53,3 ve %50 olarak bulundu. Hastaların tümü dikkate alındığında ülser benzeri dispepsi %66,4 dismotilite benzeri dispepsi %33,6 oranında görüldü (**Tablo 10**).

Tablo 10. Dispepsinin Tipi ile Duodenit sınıflamasını Karşılaştıran Çapraz Tablo

			DUODENİT SINIFLAMASI				Toplam
			1	2	3	4	
Dispepsi Tipi	Ülser-benzeri	Sayı	70	6	7	4	87
		Dispepsi tipi içindikiler %'si	80,5%	6,9%	8,0%	4,6%	100,0%
		Duodenit sınıflaması içindikiler %'si	70,7%	75,0%	43,8%	50,0%	66,4%
	Dismotilite benzeri	Sayı	29	2	9	4	44
		Dispepsi tipi içindikiler %'si	65,9%	4,5%	20,5%	9,1%	100,0%
		Duodenit sınıflaması içindikiler %'si	29,3%	25,0%	56,3%	50,0%	33,6%
Toplam	Sayı	99	8	16	8	131	
	Dispepsi tipi içindikiler %'si	75,6%	6,1%	12,2%	6,1%	100,0%	
	Duodenit sınıflaması içindikiler %'si	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

$p= 0,125$

“Chi-square” testi ile gastrik H pylori varlığı ve yokluğunun duodenitin lineer şekilde artan endoskopik şiddeti üzerine etkisi araştırıldığında, gastrik H pylori varlığının duodenit şiddetinde artış üzerine bir etkisinin olmadığı bulundu ($p=0,308$). Bununla birlikte istatistiksel olmasa da sayısal anlamda H pylori pozitif hastalarda orta ve ağır düzeydeki endoskopik duodenit şiddeti H pylori pozitif olan grupta daha yüksek oranda görülmekteydi (**Tablo 11**)

Tablo 11. Duodenitin Endoskopik Şiddeti ile Gastrik H pylori Varlığı Arasındaki İlişkiyi Karşılaştıran Çapraz Tablo

			Gastrik H.pylori		Toplam
			Negatif	Pozitif	
Duodenit Şiddeti	Hafif	Sayı	40	38	78
		Duodenit şiddeti içindeki %'si	51,3%	48,7%	100,0%
		Gastrik H pylori içindeki %'si	66,7%	53,5%	59,5%
	Orta	Sayı	16	27	43
		Duodenit şiddeti içindeki %'si	37,2%	62,8%	100,0%
		Gastrik H pylori içindeki %'si	26,7%	38,0%	32,8%
	Ağır	Sayı	4	6	10
		Duodenit şiddeti içindeki %'si	40,0%	60,0%	100,0%
		Gastrik H pylori içindeki %'si	6,7%	8,5%	7,6%
Toplam	Sayı	60	71	131	
	Duodenit şiddeti içindeki %'si	45,8%	54,2%	100,0%	
	Gastrik H pylori içindeki %'si	100,0%	100,0%	100,0%	

$p=0,308$

Duodenit sınıflamasının villüs obliterasyonu ile ilişkisi değerlendirildiğinde (Tablo 12), dört endoskopik duodenit sınıflaması arasında anlamlı olarak fark bulunduğu görüldü ($p=0,0001$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için yapılan incelemede grup 2 ve 3'de, villüs obliterasyonunun anlamlı şekilde diğer gruplardan fazla görüldüğü tesbit edildi. Gruplama değişkeni olarak duodenit sınıflaması kullanılarak duodenitin endoskopik sınıfları arasında yaş, lökosit, eozinofil, hemoglobin, hematokrit, MCV, demir, TDBK, transferrin satürasyonu, ferritin, vitamin B12, serum IgE ve duodenal intraepitelyal lenfositler ile ilgili değerler

arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı, gruplar arasında anlamlı fark sadece ferritin ve İEL değişkenleri açısından bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,001$). İEL lenfositlerin duodenitin endoskopik sınıflamasındaki dört alt gruptan hangisinden kaynaklandığını göstermek için yapılan non-parametrik testlerden Kruskal Wallis testinde , grup1-2, grup 1-4, ve grup 2-4 arasında anlamlı fark yoktu, İEL sayısında anlamlı olarak farkın grup 1-3 ve grup 3-4 arasındaki farkdan kaynaklandığı görüldü ($p=0,001$ ve $p=0,04$).

Tablo 12. Villüs Obliterasyonu Şiddeti ile Duodenit Sınıflaması Arasındaki İlişkiyi Karşılaştıran Çapraz Tablo

			Duodenit Sınıflaması				Toplam
			1	2	3	4	
Villüs obliterasyonu Şiddeti	1	Sayı	53	3	0	0	56
		Villüs obliterasyonu içindeki %	94,6%	5,4%	,0%	,0%	100,0%
		Duodenit sınıflamasındaki %	54,1%	37,5%	0%	0%	43,4%
	2	Sayı	43	4	5	7	59
		Villüs obliterasyonu içindeki %	72,9%	6,8%	8,5%	11,9%	100,0%
		Duodenit sınıflamasındaki %	43,9%	50,0%	33,3%	87,5%	45,7%
	3	Sayı	0	0	2	0	2
		Villüs obliterasyonu içindeki %	0%	0%	100,0%	0%	100,0%
		Duodenit sınıflamasındaki %	0%	0%	13,3%	0%	1,6%
	4	Sayı	2	1	8	1	12
		Villüs obliterasyonu içindeki %	16,7%	8,3%	66,7%	8,3%	100,0%
		Duodenit sınıflamasındaki %	2,0%	12,5%	53,3%	12,5%	9,3%
Toplam	Sayı	98	8	15	8	129	
	Villüs obliterasyonu içindeki %	76,0%	6,2%	11,6%	6,2%	100,0%	
	Duodenit sınıflamasındaki %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

$p=0,0001$

5. TARTIŞMA

Dispepsi yakınması, gastroenteroloji polikliniklerine ayaktan başvuran hastaların yakınmaları içindeki oran açısından ilk sırayı oluşturmaktadır. Dispepsi yakınması, Roma çalışma grubunun ortaya koymuş olduğu tanımların yaygın olarak kabul edilmesinden önce genellikle çeşitli etiolojik sebeplere ait karın ağrılarının tümünü ifade etmek amacıyla kullanılmıştır. Dispepsinin teriminin başlangıçta bu şekilde hatalı kullanımı hastaların semptomlarının sınıflandırılmasında karmaşaya yol açmıştır.

Roma çalışma grubu, dispepsiyi karın üst orta alanında ağrı ve rahatsızlık hissi olarak tanımladıktan sonra bu semptoma ait ortaya konabilir organik sebeplerin klinik, laboratuvar ve endoskopik ve radyolojik yöntemlerle gösterilemediği durumu fonksiyonel dispepsi olarak tanımlamıştır ve dispepsi başlığını hastaların semptomlarının en belirgin özelliklerine göre ülser benzeri ve dismotilite benzeri dispepsi adı altında iki grupta değerlendirmeye başlamışlardır (3).

Fonksiyonel dispepsi, tanım olarak konvansiyonel yöntemlerle dispepsiyi açıklayabilecek görünür belirgin fiziksel sebeplerin olmadığı bir durumda hastaların semptomlarının olması şeklinde tanımlanmış olmasına karşın, hastaların alt gruplarında semptomları oluşturmaya neden olabilecek farklı bazı özellikleri olduğu dikkati çekmiştir. Bu özelliklerden ilk başlarda tesbit edilenlerinden çoğu, dispepsi etiolojisinin sadece mide ile ilişkili olduğu yönünde olmuştur çünkü yapılan araştırmaların çoğunluğu mide üzerine yoğunlaşmıştır. Bu araştırmalardan çıkarılan sonuçlarda hastaların midelerinde H pylori enfeksiyonu olması, mide asit üretimlerinin artması, yemek sonrası midenin uyum ve motilite özelliklerinde bozuklukluklar olması dispepsinin sebebi olarak gösterilmekteydi (66-68). Daha sonra yapılan araştırmalarda, yeni teknolojilerin de kullanıma girmesiyle, duodenuma ait özelliklerin de dispepsi etiolojisinden sorumlu olabileceği gösterildi. Duodenumun dispepsi oluşumundaki etkilerinin incelenmesiyle ilgili araştırmalar sonucunda duodenuma ulaşan asit miktarındaki artış, intraduodenal asite karşı gelişmiş aşırı viseral hassasiyet, duodenumdaki asitin bikarbonat sekresyonu ile yeterince tamponlanamaması, duodenuma ulaşan gıda içeriğinin özellikleri ve miktarı, gıdaların olası allerjik etkileri, duodenuma ulaşan lipidlerin özellikleri ve

duodenum dismotilitesinin de dispepsi etiolojisinde önemli sebepler oldukları anlaşıldı (69-71). Bu araştırmalarda, gastrik H pylori enfeksiyonunun varlığı, endoskopik duodenitin ve duodenitin histopatolojik özelliklerinin dispepsideki önemi ayrı ayrı gösterilmişti fakat bu değişkenlerin birbirleri üzerine etkileri olup olmadığı ve hastaların klinik özellikleriyle olan ilişkileri araştırılmamıştı. Biz bu çalışmamızda yukarıda bahsedilen özellikler açısından farklar olup olmadığını ve duodenitin endoskopik, histopatolojik ve klinik özelliklerinin gastrik H pylori ile ilişkilerinin ne olduğunu ortaya koymaya çalıştık.

H pylori enfeksiyonunun peptik ülser hastalığı, gastrik kanser ve mukoza ile ilişkili lenf dokusu lenfoması (MALToma) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. H pylori'nin fonksiyonel dispepsideki rolü de birçok araştırmaya konu olmuştur fakat bu konudaki sonuçlar halen tartışmalı olup mutlak bir ilişki ortaya konamamıştır. Fonksiyonel dispepsideki H pylori enfeksiyonu prevalansı %39-87 arasında değişmektedir ve birçok epidemiyolojik çalışmada yaşları eşleştirilmiş topluluklarda FD'si olan hastalarda H pylori enfeksiyonunun kontrollere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (72-74). Jaakkimainen ve arkadaşlarının 23 çalışmayı gözden geçirerek yapmış oldukları bir meta-analizde H pylori varlığında FD görülmesine ait odds oranını 1,6 olarak bulmuşlardır. Bununla birlikte H pylori enfeksiyonunu önde gelen semptomla ilgili olarak FD'nin alt grupları ile ilişkilendirme çabaları başarısız olmuştur (75). Bizim çalışmamızda da H pylori negatif ve pozitif gruplar arasında ülser-benzeri ve dismotilite benzeri dispepsi sıklığı açısından fark görülmedi.

FD'li hastalarda H pylori'nin artmış prevalansı bu bakterinin eradikasyonunun semptomlar üzerine etkili olup olmadığı üzerine çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Bununla birlikte yapılan bu çalışmalar anlamlı sonuçlar çıkarılmasında yaşanan güçlükler nedeniyle metodolojik açıdan eleştirilmiştirlerdir. (5). Üç farklı meta-analizde H pylori eradikasyonu yapılmasının kontrol grubuna göre FD'si olan hasta alt gruplarından en azından bazılarında fayda sağladığı bildirilmiştir, fakat yine de tersini bildiren çalışmalar da mevcuttur (76-77).

H pylori eradikasyonunun dispeptik semptomlar üzerine etkili olup olmadığını inceleyen çalışmaların metodolojisi ile ilgili sorunlardan biri bu çalışmalardaki takip sürelerinin yetersiz oluşuyla ilgilidir. FD'si olan hastalarda %70

gibi çok yüksek bir oranda plasebo etkisi görülmektedir (78). Semptom şiddetlerindeki doğal bir şekilde değişkenlikler olması nedeniyle ve H pylori enfeksiyonu eradikasyonunun semptomlar üzerindeki düzeltici etkilerinin farkedilebilir olması için, bu iki değişkenin etkilerinden uzak kalınması gereklidir ve bunu sağlamak için gereken takip süresi bir yıldan daha fazla olmalıdır (79).

Bizim çalışmamızda dispepsisi olan hastaların öncelikle demografik özellikleri incelendiğinde H pylori enfeksiyonu olanlarla olmayanlar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark görülüyordu (0,083). Dispepsisi olan hastalar , cinsiyet farklılığına göre değerlendirildiklerinde ise kadın cinsiyet lehine gastrik H pylori varlığı açısından anlamlı bir fark göstermekteydi. Gastrik H pylori'si pozitif olan erkeklerin oranı %41,2 olarak, kadınların oranıysa %66,2 olarak bulundu ($p=0,042$). Hastalar dispepsilerinin tipine göre ülser benzeri dispepsi veya dismotilite tipi dispepsi alt gruplarına ayrıldığında, gastrik H pylori varlığı veya yokluğu açısından bu iki grup arasında fark görülmedi ($p=0,192$). Hastalar yaş özellikleri ve dispepsinin tipi gibi özellikleri açısından fark göstermiyorlardı.

Endoskopik bulguların Sydney sistemi ile değerlendirildiği endoskopik duodenit ile ilgili bu çalışmamızda eritematöz, erozif, nodüler ve hemorajik görünüm hem H pylori negatif hem de pozitif grupta mevcuttu, fakat H pylori'nin pozitifliği açısından gruplar arasında fark vardı ($p=0,039$) ve en yüksek oranda pozitiflik olan grubu erozif duodeniti olan grup oluşturmaktaydı. Duodenitin endoskopik şiddeti yine Sydney sistemine göre hafif, orta ve ağır olarak değerlendirildiğinde H pylori pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,308$).

Duodenum biyopsilerinde polimorfonükleer hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize aktivite artışı ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize kroniklik özellikleri değerlendirildiğinde duodenitin endoskopik sınıfları, gastrik H pylori negatif veya pozitif olmaları açısından fark göstermiyorlardı ($p=0,852$ ve $p=0,871$). Ayrıca Brunner glandlarındaki değişiklikler, mukozal hemoraji ve ödem, lenfoid folliküllerin varlığı, erozyonlar ve atrofi açısından da H pylori negatif ve pozitif gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Endoskopik duodenit grupları arasında anlamlı olan farklar villüs obliterasyonunun ve intraepitelyal lenfositozun H pylori pozitif olan grupta daha fazla görülmesiydi ($p<0,05$), ki bu tamponlanmamış veya bertaraf edilememiş asit-

pepsin etkisinin villüsler üzerindeki harap edici etkisiyle ve sonrasında duodenum mukozasındaki geçirgenlik artışına bağlı olarak gıda allerjenlerinin CD3+ intraepitelyal T lenfositlerini uyarması ve proliferetmesi ile kısmen açıklanabilir. Bu bulgular duodenitin bazı endoskopik özelliklerinin H pylori'nin varlığı veya yokluğu ile ilişkili olabileceğini ve H pylori'nin varlığı veya yokluğunun duodenitte görülen bazı histolojik parametrelerle kısmen ilişkili olabileceğini göstermekteydi.

Sudai ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada H pylori enfeksiyonu ve serum vitamin B12 düzeyleri 133 sağlıklı erişkinde araştırılmış ve H pylori seropozitifliğinin, sınırda (> 145–180 pg/ml) veya düşük-normal düzeylerde (> 180–250 pg/ml) vitamin B12'si olanlarda, normal düzeylerde (>250 pg/ml) olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve H pylori enfeksiyonu ve vitamin B12 düzeyleri arasında nedensellik ilişkisini de gösteren bir sonuca ulaşmışlardır (80). Vitamin B12 ile ilgili başka çalışmalarda da H pylori'nin etkisi araştırılmıştır. Vitamin B12 eksikliğinin başlangıçta ileri yaş ile birebir ilişkisi olduğu düşünölmekteyken bu vitaminin eksikliğinin gençlerde de tesbit edilmeye başlanması, diğer etiolojik faktörlerin de araştırılmasına neden olmuştur (81).

Vitamin B12 eksikliğinin çoğunlukla H pylori gastritine bağlı gıda-kobalamin malabzorbsiyonuyla ilişkili olduğu H pylori enfeksiyonuna bağlı atrofik gastritin de bu duruma katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu durumda düşük asit-pepsin sekresyonu gıda proteinlerinden serbestlenen vitamin B12 miktarının azalmasına veya mide veya barsaklarda artmış bakteri gelişimi vitamin B12'nin tüketilmesine neden olmaktadır (82-83).

Vitamin B12 malabzorbsiyonunun bir başka şüphelenilen sebebi H pylori enfeksiyonu zemininde parietal hücrelerden intrinsik faktör sekresyonunun azalmasıdır. Gastrik atrofi ile ilişkili görüşlerin aksine bazı hastalarda pepsin üretiminin normal ve hipoklorhidrinin sadece hafif olmasına karşın ağır vitamin B12 ekikliği görölmüştür. Bu hastalarda sadece H pylori eradikasyonu ile vitamin B12 seviyeleri düzelmiştir (84). Bizim çalışmamızda hastaların midelerine ait endoskopik özelliklerinde atrofiyi düşöndürecek özellikler yoktu, bununla birlikte H pylori negatif ve pozitif olan hastalar arasında vitamin B12 serum düzeyleri açısından anlamlı fark da görölmedi (p=0,63).

H pylori enfeksiyonu ve demir eksikliği anemisi arasındaki bağlantıyı ve buradaki patofizyolojik mekanizmaları da araştıran çalışmalar yapılmıştır. Hershko ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan 44 hastayı incelemiş ve açıklanamayan demir eksikliği anemisi olan hastalarda H pylori enfeksiyonunun daha yaygın olduğunu göstermişlerdir (%86.2'ye %33.3 , $p<.0001$) ve eradikasyon sonrası (ortalama 38 ay \pm 15) takiplerde tüm hastaların hemoglobin seviyelerinin normaleştiğini bildirmişlerdir (85).

Daha genç topluluklarla yapılmış çalışmalardan çıkan sonuçlar daha az kesinlik göstermektedir. Choi ve arkadaşlarının 124 genç kadın ergen ile yapmış olduğu bir çalışmada “serum-soluble transferrin receptor” (sTfR) düzeylerinin H pylori pozitif olan demir eksikliği anemisi olan hastalarda , H pylorisi negatif olan demir eksikliği anemisi olanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişler, bununla birlikte her iki grup arasındaki demir ve ferritin düzeyleri arasında fark bulamamışlardır. Bu çalışma ayrıca serum sTfR düzeylerinin H pylori pozitif hastalarda vücut demir durumunu göstermede serum demir veya ferritin düzeylerinden daha hassas olduğunu ortaya koymuştur (86).

Bizim yaptığımız tez çalışmamızda da yukarıda tartışılan literatür bilgileriyle uyumlu olarak H pylori pozitif ve negatif olan hastalar arasında demir ve demir bağlama kapasitesi gibi vücut demir düzeylerini gösteren konvansiyonel parametreler açısından fark bulunmamıştır, fakat gastrik H pylori pozitif olan grupta serum ferritin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Büyük epidemiyolojik çalışmalarda da aktif H pylori enfeksiyonunun hem demir eksikliği hem de demir eksikliği anemisi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ortaya konulmuş fakat H pylori enfeksiyonu tedavisinden sonraki ortalama 14 aylık takiplerde demir eksikliğinin halen düzelmemiş olduğu da bildirilmiştir (87). Bulgularımız H pylori'nin varlığı ve yokluğunun, incelediğimiz laboratuvar parametreleri açısından, ferritin düzeyinin gastrik H pylori grubunda düşük bulunması dışında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını göstermekteydi.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Duodenit, Crohn hastalığı, gluten enteropatisi, giardiazis ve benzeri birkaç özgün neden haricinde etiolojisi tam olarak bilinmeyen, daha çok asit etkisi ile oluştuğu düşünülen bir durumdur. Duodenit, dispeptik hastalarda sıklıkla görülmektedir fakat bu bozukluğa neden olan tüm etiolojik faktörler henüz tesbit edilememiştir. Gastrik H pylori varlığının dispepsisi olan duodenitli hastalardaki klinik, endoskopik ve histopatolojik özelliklerinin incelendiği bu çalışmamızda gastrik H pylori enfeksiyonunun, dispepsinin ülser-benzeri ve dismotilite benzeri alt tipleri üzerine etkisi olmadığını fakat bazı endoskopik, klinik ve histopatolojik özellikleri üzerine anlamlı etkilerinin olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda gastrik H pylori varlığı duodenitin endoskopik görünümüne ait alt tiplerinden erozif duodenitin daha sık görülmesine neden olduğu tesbit ettik. Ayrıca duodenitin incelediğimiz histopatolojik özellikleri arasında, gastrik H pylori varlığının villüs/kript oranında azalma ile karakterize ve potansiyel olarak proksimal ince barsaktan önemli bazı mikro besinlerin emiliminde bozukluğa neden olabilecek villüs obliterasyonu ile kronik inflamasyonun dolaylı ve önemli bir bulgusu olan intraepitelyal lenfositozun arttığını gözlemledik.

Çalışmamızda duodeniti olan bu hastalarda bazı temel laboratuvar parametrelerinin ne yönde değiştiğini araştırdığımızda, gastrik H pylori varlığının hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi, demir ve total demir bağlama kapasitesi, vitamin B 12 gibi değerleri değiştirmemekle birlikte ferritin değerlerinde düşüklüğe neden olduğunu gördük, ki bu durum anemisi olmasa da, vücut depo demirinin duodenitli hastalarda azaldığını ve demir eksikliği olan bireylerde duodenit varlığı açısından da inceleme yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuçta gastrik H pylori enfeksiyonunun, gastrit hali oluşturmadan duodenit ile ilişkilendirilebilecek bazı klinik, endoskopik ve histopatolojik parametreler üzerine etki ettiğini gördük. Duodenitin etiolojisinde tedavi edilebilir bir etken olan gastrik H pylori enfeksiyonunun eradikasyonundan sonra duodenitin incelemiştir olduğumuz bu özelliklerinin tekrar değerlendirilmesi için daha kapsamlı araştırmaların yapılması gereklidir.

7. ÖZET

Duodenit, hem endoskopik incelemeler sırasında hem de alınan biyopsi incelemelerinde sıkça karşılaşılan bir durumdur. Duodenit bazen özgün hastalıkların habercisi, bazen hastalıklara eşlik edebilen bir durum ve bazen de bağımsız olarak kendi başına görülen bir bozukluk olarak karşımıza çıkabilir. Duodenitin özgün özelliklerinin işaret ettiği durumlar yeterince bilinmesine karşın özgün olmayan duodenitin özellikleri ve etiolojileri yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmada dispepsisi olan duodenitli hastaların klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik özellikleri ve gastrik H pylori varlığının duodenitin bu özellikleri üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca tüm incelenen parametreler arasında bir ilişki olup olmadığı da belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmaya 77'si kadın (%58,8) 54'ü erkek (%41,2) toplam 131 hasta alındı. Bu hastalar Roma II kriterlerine göre dispeptik yakınmaları açısından iki gruba ayrıldı; hastaların %66,6'sı ülser-benzeri dispepsi, %33,4'ü dismotilite benzeri dispepsi semptomları göstermekteydi. Duodeniti olan hastaların dispeptik semptomları gastrik H pylori varlığına veya yokluğuna göre fark göstermemekteydi ($p=0,125$).

Bu hastalar, yapılan üst GİS endoskopilerindeki duodenitin endoskopik görünümleri açısından da Sydney sınıflamasına göre eritematöz, erozif, nodüler ve hemorajik duodenit olarak dört grupta değerlendirildiler. Alınan duodenum biyopsilerinde villüslerin yapısı, intraepitelyal lenfositoz, duodenit aktivite şiddeti gibi parametreler açısından histopatolojik incelemeleri yapıldı. Duodeniti olan hastalar gastrik H pylori varlığı veya yokluğuna göre değerlendirilerek hemoglobin, hematokrit, MCV, demir, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin ve vitamin B12 değerleri açısından iki grupta karşılaştırıldı, ferritin değeri dışında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,001$). Gastrik H pylori negatif ve pozitif olan hastalarda duodenitin endoskopik görünümleri karşılaştırıldığında erozif duodenit görünümü H pylori pozitif olan grupta daha sık görülüyordu ve anlamlı fark mevcuttu ($p=0,039$). Histopatolojik özelliklerden villüs obliterasyonu ve intraepitelyal lenfositoz da H pylori pozitif grupta daha sık görülmekteydi (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,001$).

Sonuç olarak duodenit etiolojisinde çeşitli faktörler mevcuttur and gastrik H pylori enfeksiyonu varlığı duodenitin bazı endoskopik, histopatolojik ve laboratuvar özellikleri üzerine etki eden etiolojik faktörlerden biridir. Bu konuda daha ileri araştırmalar yapmak duodeniti ve duodenit etiolojisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Duodenit, etioloji, H pylori, dispepsi, endoskopi, histopatoloji



8.ABSTRACT

Duodenitis is a condition seen frequently both during endoscopic investigations and biopsy samples' histopathological assessments. Duodenitis is sometimes encountered as a heralding feature of specific diseases and sometimes an independent disorder of its own. Although the specific features of duodenitis which points to specific conditions are adequately known, the features of non-specific duodenitis and its' aetiologies are not investigated.

In this study the clinical, laboratory, endoscopic features of dyspeptic duodenitis patients and also the effect of the existence of gastric H pylori on these features of duodenitis are assessed. Moreover, an association between these parameters is also tried to be determined.

A total number of 131 patients of which consisted of 77 females (%58,8) and 54 males (41,2) were enrolled in the study. These patients were separated into two groups using the Rome II criteria in terms of their dyspeptic symptoms; 66,6% of the patients had ulcer-like dyspepsia and 33,4% of the patients had dysmotility-like dyspepsia. The dyspeptic symptoms of duodenitis patients showed no difference with regard to whether H pylori existed or not ($p=0,125$). The patients were categorised in four groups, namely as erythematous, erosive, nodular and haemorrhagic in terms of the Sydney classification according to their endoscopic appearances during their upper GI endoscopies.

From the biopsy samples taken from the duodenum, histopathological investigations were done with regard to parameters such as villous architecture, intraepithelial lymphocytosis and severity of duodenitis activity. The patients with duodenitis were put into two groups according to their H pylori status and then values of hemoglobin, hematocrit, MCV, iron, total iron binding capacity, transferrin saturation, ferritin and vitamin B12 values were compared in the two groups; there were no significant differences between the two groups except for ferritin value ($p=0,001$). When H pylori negative and positive patients were compared concerning their endoscopic appearances, erosive duodenitis was encountered more frequently in the H pylori positive group and there was a significant difference ($p=0,039$). Villous obliteration and intraepithelial lymphocytosis as histopathological features

were seen more frequently in the H pylori positive group ($p=0,0001$ and $p=0,001$, respectively).

As a conclusion a variety of factors exist in the etiology of duodenitis and the existence of gastric H pylori infection is one of the factors which influences some of the endoscopical, histopathological and laboratory features of duodenitis. Further investigations on this issue will help us understand the etiology of duodenitis better.

Key-words: Duodenitis, etiology, H pylori, dyspepsia, endoscopy, histopathology.



9. KAYNAKLAR

- 1 Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. In: Drossman DA, ed. Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders. McLean, VA, USA: Degnon, 2000:299–350.
- 2 Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756–80
- 3 Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl. 2): II37–42.
- 4 Shaib Y, El-Serag HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 2210–6.
- 5 El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 643–54.
- 6 Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, Rasanen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:519–23.
- 7 Mitchell CM, Drossman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1987; 92:1282–4.
- 8 Heikkinen M, Farkkila M. What is the long-term outcome of the different subgroups of functional dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:223–9.
- 9 Agreus L, Svardstam K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2905–14.
- 10 Fischler B, Tack J, De Gucht V, et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 124: 903–10.
- 11 Stanghellini V, Tosetti C, Paternic A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996; 110: 1036–42.

- 12 Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346–52.
- 13 Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055–65.
- 14 Collen MJ, Loebenberg MJ. Basal gastric acid secretion in non-ulcer dyspepsia with or without duodenitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:246-260.
- 15 Samson M, Verhagen MA, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased sensitivity of proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999;116:515-20.
- 16 Schwarz MP, Samson M, Smout AJ. Chemospecific alterations in duodenal perception and motor response in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2596–602.
- 17 Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, Burton DD. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1685–94.
- 18 Piessevaux H, Tack J, Walrand S, Pauwels S, Geubel A. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 447–55.
- 19 Jebbink HJ, van Berge-Henegouwen GP, Akkermans LM, Smout AJ. Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry. *Gut* 1996; 38: 694–700.
- 20 Simren M, Vos R, Janssens J, Tack J. Unsuppressed postprandial phasic contractility in the proximal stomach in functional dyspepsia: relevance to symptoms. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2169–75.
- 21 Barbera R, Feinle C, Read NW. Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 1051–7.
- 22 Feinle C, Meier O, Otto B, D’Amato M, Fried M. Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2001; 48: 347–55.

- 23 Samsom M, Verhagen MA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116: 515–20.
- 24 Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:663–80.
- 25 Hobson AR, Aziz Q. Brain imaging and functional gastrointestinal disorders: has it helped our understanding. *Gut* 2004;53:1198–206.
- 26 Spiller RC. Inflammation as a basis for functional GI disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 641–61.
- 27 Danesh J, Lawrence M, Murphy M, Roberts S, Collins R. Systematic review of the epidemiological evidence on *Helicobacter pylori* infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1192–8.
- 28 Talley NJ, Vakil N, et al. Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324–2337.
- 29 Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: The diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1045–52.
- 30 Cotton PB, Price AB, Tighe JR, Beales JSM. Preliminary evaluation of ‘duodenitis’ by endoscopy and biopsy. *BMJ* 1973; 3: 430–3.
- 31 Gregg JA, Garabedian M. Duodenitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1974; 61: 177–84. 3 Gelzayd EA, Biederman MA, Gelfand DW. Changing concepts of duodenitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1975; 64: 213–16.
- 32 Cheli R, Aste H. Duodenitis, 1st edn. Stuttgart: Georg Thieme, 1976. 5 Venables CW. Duodenitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985; 20 (Suppl. 109): 91–7.
- 33 Tytgat GNT. The Sydney system: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6: 223–34.
- 34 Kori M, Gladish V, Ziv-Sokolovskaya N, et al. The significance of routine duodenal biopsies in pediatric patients undergoing upper intestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:39–41.

- 35 Hopper AD, Cross SS, McAlindon ME, et al. Symptomatic giardiasis without diarrhea: further evidence to support the routine duodenal biopsy? *Gastrointest Endosc* 2003;58:120–2.
- 36 Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol* 2006;59:1133–1150.
- 37 Shidrawi RG, Przemioslo R, Davies DR, et al. Pitfalls in diagnosing coeliac disease. *J Clin Pathol* 1994;47:693–4.
- 38 Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, et al. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:177–85.
- 39 Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:204–7.
- 40 Oberhuber G, Stolte M. Giardiasis: analysis of histological changes in biopsy specimens of 80 patients. *J Clin Pathol* 1990;43:641–3.
- 41 Wright CL, Riddell RH. Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 1998;22:383–90.
- 42 Thomson M, Kitching P, Jones A, et al. Are endoscopic biopsies of small bowel as good as suction biopsies for diagnosis of enteropathy? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:438–41.
- 43 Branski D, Faber J, Freier S, et al. Histologic evaluation of endoscopic versus suction biopsies of small intestinal mucosae in children with and without celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:6–11.
- 44 Lee SK, Lo W, Memeo L, et al. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003;57:187–91.
- 45 Zeitz M, Ullrich R, Schneider T, et al. HIV/SIV enteropathy. *Ann N Y Acad Sci* 1998;859:139–48.
- 46 Mino-Kenudson M, Brown I, Lauwers GY. Histopathological diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Curr Diagn Pathol* 2005;11:274–83.
- 47 Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:428–33.
- 48 Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:273–93.

- 49 Biagi F, Luinetti O, Campanella J, et al. Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease? *J Clin Pathol* 2004;57:835–9.
- 50 Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:428–33.
- 51 Goldstein NS, Underhill J. Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2001;116:63–71.
- 52 Field AS. Light microscopic and electron microscopic diagnosis of gastrointestinal opportunistic infections in HIV-positive patients. *Pathology* 2002;34:21–35.
- 53 Kakar S, Nehra V, Murray JA. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2027–33.
- 54 Voutilainen M, Juhola M, Farkkila M, et al. Gastric metaplasia and chronic inflammation at the duodenal bulb mucosa. *Dig Liver Dis* 2003;35:94–8.
- 55 Urakami Y, Sano T. Endoscopic duodenitis, gastric metaplasia and *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:513–8.
- 56 Caselli M, Gaudio M, Chiamenti CM. Histologic findings and *Helicobacter pylori* in duodenal biopsies. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:74–80.
- 57 Day DW, Jass JR, Price AB, et al. Chronic ‘non specific’ duodenitis. Morson and Dawson’s gastrointestinal pathology. 4th edn. Blackwell Publishing, 2003:308.
- 58 Gallo N, Zambon CF, Navaglia F, et al. *Helicobacter pylori* infection in children and adults: a single pathogen but a different pathology. *Helicobacter* 2003;8:21–8.
- 59 Madsen JE, Vetvik K, Aase S. *Helicobacter*-associated duodenitis and gastric metaplasia in duodenal ulcer patients. *APMIS* 1991;99:997–1000.
- 60 Wyatt JI, Rathbone BJ, Sobala GM, et al. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol* 1990;43:981–6.
- 61 Jonkers D, Houben G, de Bruine A, et al. Prevalence of gastric metaplasia in the duodenal bulb and distribution of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. A clinical and histopathological study in 96 consecutive patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:481–3.

- 62 Chu KM, Kwok KF, Law S, et al. Patients with *Helicobacter pylori* positive and negative duodenal ulcers have distinct clinical characteristics. *World J Gastroenterol* 2005;11:3518–22.
- 63 Jeffers MD, Hourihane DO. Coeliac disease with histological features of peptic duodenitis: value of assessment of intraepithelial lymphocytes. *J ClinPathol* 1993;46:420–4.
- 64 Taha AS, Dahill S, Nakshabendi I. Duodenal histology, ulceration, and *Helicobacter pylori* in the presence or absence of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Gut* 1993;34:1162–6.
- 65 Caselli M, Gaudio M, Chiamenti CM, et al. Histologic findings and *Helicobacter pylori* in duodenal biopsies. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:74–80.
- 66 Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- 67 Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-52.
- 68 Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1422-8.
- 69 Jebbink HJ, van Berge-Henegouwen GP, Akkermans LM, Smout AJ. Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry. *Gut* 1996; 38: 694–700.
- 70 Simren M, Vos R, Janssens J, Tack J. Unsuppressed postprandial phasic contractility in the proximal stomach in functional dyspepsia: relevance to symptoms. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2169–75.
- 71 Matthijs P, Schwartz MP, Samsom M, Smout AJ. Chemospecific Alterations in Duodenal Perception and Motor Response in Functional Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:9,2596-2602.
- 72 Rokkas T, Pursey C, Uzoehina L, et al. Nonulcer dyspepsia and short-term De-Nol therapy: a placebo-controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pyloridis*. *Gut* 1988;29:1386–91.

- 73 Buckley M, O'Morain CA. Prevalence of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:53–8.
- 74 Loffeld RJLF, Stobberingh E, Flendrig JA, et al. Presence of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia revealing normal antral histological characteristics. *Digestion*. 1990;47:29–34.
- 75 Jaakkimainen LR, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A metaanalysis. *BMJ* 1999;319:1040–4.
- 76 Laheij RJ, Jansen JB, van de Lisdonk EH, et al. Review article: symptom improvement through eradication of *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:843–50.
- 77 Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for nonulcer dyspepsia. Dyspepsia review group. *BMJ* 2000;321:659–64.
- 78 Buckley MJ, Scanlon C, McGurgan P, et al. A validated dyspepsia symptom score. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:495–500.
- 79 Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group *BMJ* 1999;27:318(7187):833–7.
- 80 Shuval-Sudai O, Granot E. An association between *Helicobacter pylori* infection and serum vitamin B12 levels in healthy adults. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:130–3.
- 81 Koçak R, Paydas S. Pernicious anemia in Turkey. *Int J Hematol* 1992;55:117–9.
- 82 King CE, Liebach J, Toskes PP. Clinically significant vitamin B12 deficiency secondary to malabsorption of protein-bound vitamin B12. *Dig Dis Sci* 1979;24:397–402.
- 83 Suter PM, Golner BB, Goldin BR, Morrow FD, Russell RM. Reversal of protein-bound vitamin B12 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1991;101:1039–45.
- 84 Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. *Helicobacter pylori*-Is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349–53.

85 Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. A haematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: impact of *Helicobacter pylori* eradication. *Blood Cells Mol Dis* 2007;38:45–53.

86 Choi JW. Serum-soluble transferrin receptor concentrations in *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia. *Ann Hematol* 2006;85:735–7.

87 Gessner BD, Baggett HC, Muth PT, Dunaway E, Gold BD, Feng Z, Parkinson AJ. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis* 2006;193:537–546.

