

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ROMA III KRİTERLERİNE GÖRE TANI ALAN
FONKSİYONEL DİSPEPSİLİ HASTALARDA
GASTRİK İNFLAMASYONUN ÖZELLİKLERİ**

DR. MUSTAFA İHSAN USLAN

**GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF DR. YILDIRAN SONGÜR**

2008-AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanlığı ve
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanlığı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 03/06/2008

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR
Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Mehmet İŞLER
Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. M. Numan TAMER
Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER
Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. M. Cem KOÇKAR
Süleyman Demirel Üniversitesi

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla Kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR

Dekan

ÖNSÖZ

Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimimin ve tezimin tamamlanmasında çok büyük katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR'e; eğitimim boyunca yanlarında bulunmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Ender ELLİDOKUZ, Doç. Dr. Yusuf AKCAN, Prof. Dr. Mehmet İŞLER, Prof. Dr. Ülkü SARITAŞ ve Doç. Dr. Cem KOÇKAR'a; her zaman desteklerini yanında hissettiğim mesai arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK, Yrd. Doç. Dr. Altuğ ŞENOL, Dr. Mete AKIN ve Dr. Gökhan AKSAKAL'a; tez aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Hüsniye DİLEK'e; Gastroenteroloji B.D. endoskopi ünitesindeki hemşire ve diğer yardımcı personeline ve aileme derin sevgi ve şükranlarım ile...

Dr. M. İhsan USLAN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1 Fonksiyonel Dispepsi	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Patofizyoloji	3
2.1.2.1 Mide Motilite Bozuklukları	4
2.1.2.2 Visseral Hipersensitivite	4
2.1.2.3 <i>Helicobacter Pylori</i> Enfeksiyonu	5
2.1.2.4 Psikososyal Faktörler	6
2.2 Fonksiyonel Dispepsi ve Roma III	6
2.2.1 Fonksiyonel Dispepsi Roma III Tanı Kriterleri	7
2.2.2 Yeni Tanı Kriterlerinin Gerekçeleri	8
2.3 Gastrik İnflamasyon	8
2.3.1 Tanım ve Sınıflama	8
2.3.2 Gastrit Tanısında Histomorfolojik Özellikler	10
2.3.2.1 Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu	10
2.3.2.2 Nötrofil İnfiltrasyonu	10
2.3.2.3 Atrofi	10
2.3.2.4 İntestinal Metaplazi	11
2.3.2.5 Diğer Histomorfolojik Özellikler	11
2.3.3 <i>Helicobacter pylori</i> Gastriti	11

3. MATERYAL VE METOD	13
3.1 Hastalar	13
3.2 Çalışma Tasarımı	13
3.3 Dispepsinin Şiddetinin Değerlendirilmesi	14
3.4 Histopatolojik Değerlendirme	15
3.5 İstatistik Değerlendirme	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ	30
ÖZET	31
SUMMARY	32
KAYNAKLAR	33

KISALTMALAR

EPS	Epigastrik ağrı sendromu
GIS	Gastrointestinal sistem
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IL	İnterlökin
PDS	Postprandial rahatsızlık sendromu

ŞEKİLLER

Şekil I. Görsel Değerlendirme Ölçeği	9
Şekil II. Biyopsi alınan yerler	15
Şekil III. Epigastrik ağrı sendromu olan hastalarda semptomların şiddete göre dağılımı	18
Şekil IV. Postprandial rahatsızlık sendromu olan hastalarda semptomların şiddete göre dağılımı	19
Şekil V. Epigastrik ağrı ve postprandial distres sendromun örtüştüğü hastalarda semptomların şiddete göre dağılımı	19
Şekil VI. (A) Antrum, (B) korpus ve (C) angulusta <i>H. pylori</i> yoğunluğu ile nötrofil aktivite skorları arasındaki korelasyon	22
Şekil VII. (A) Antrum, (B) korpus ve (C) angulusta <i>H. pylori</i> yoğunluğu ile kronik inflamasyon skorları arasındaki korelasyon	22

TABLOLAR

Tablo I. Fonksiyonel dispepside semptomların gelişiminde rol alan faktörler	4
Tablo II. Dispeptik semptomlar ve tanımları	7
Tablo III. Fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar	8
Tablo IV. Epigastrik ağrı sendromu tanı kriterleri	14
Tablo V. Postprandial rahatsızlık sendromu tanı kriterleri	14
Tablo VI. İrritable barsak sendromu tanı kriterleri	14
Tablo VII. Grupların klinik özellikleri	17
Tablo VIII. Gruplardaki hastaların semptom şiddetleri	18
Tablo IX. Gruplarda histopatolojik tanı ve H.pylori enfeksiyonu	20
Tablo X. Farklı topografik alanlarda gastritin histopatolojik özelliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması	20
Tablo XI. Mide antrum mukozasında histopatolojik özelliklere göre hasta sayıları	21
Tablo XII. Mide korpus mukozasında histopatolojik özelliklere göre hasta sayıları	21
Tablo XIII. Mide angulus mukozasında histopatolojik özelliklere göre hasta sayıları	21
Tablo XIV. Antrumda nötrofil aktivitesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması	23
Tablo XV. Antrumda kronik inflamasyon derecesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması	23
Tablo XVI. Korpusta nötrofil aktivitesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması	23
Tablo XVII. Korpusta kronik inflamasyon derecesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması	24
Tablo XVIII. Angulusta nötrofil aktivitesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması	24

Tablo XIX. Angulusta kronik inflamasyon derecesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması

24

1. GİRİŞ

Fonksiyonel dispepsi; gastroduodenal bölgeden kaynaklandığı düşünülen, herhangi organik, sistemik ya da metabolik bir nedene bağlı olmayan ve karın üst bölgesine ait semptomların varlığı ile tanımlanan klinik bir sendromdur (1). Fonksiyonel dispepsinin etyopatogenezinde visseral hipersensitivite (2), gastrointestinal motilite bozuklukları (3-5), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu (6,7) gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmüşse de hastalığın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

Fonksiyonel dispepsi hastalarında tanımlanmış altta yatan patofizyolojik mekanizmalar yanında semptomlar da önemli ölçüde farklılık gösterir. Bu nedenle, özellikle patofizyolojik ve/veya tedaviye yönelik çalışmalar için fonksiyonel dispepsi hastaları bir takım alt gruplara ayrılmıştır (1). Genel olarak dispeptik semptomlar yerine, daha ayırt edici bir takım spesifik semptomlar ile altta yatan olası patofizyolojik mekanizmalar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek fonksiyonel dispepside etyolojiyi daha iyi ortaya koyacaktır. Bu amaçla, 2006 yılında yapılan Roma III toplantısında fonksiyonel dispepsinin tanı kriterleri güncel kanıtlara dayalı olarak yeniden revize edilmiştir (1). Bu kriterlere göre fonksiyonel dispepsi, temel olarak yemekle ilişkili dispeptik semptomlar (postprandial rahatsızlık sendromu [PDS]) ve epigastrik ağrı (epigastrik ağrı sendromu [EPS]) olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Yeni kriterlere göre EPS ve PDS tanısı almış hastalarda tanısal işlemler, tedavi yaklaşımları, histopatolojik değişiklikler ve mikrobiyolojik özellikler ile ilgili veri olmayıp, yalnızca altta yatan patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili birkaç çalışma vardır (8-10).

Etyopatogenetik faktörler arasında yer alan *H. pylori* enfeksiyonu ile fonksiyonel dispepsi arasındaki ilişkiyi araştıran klinik çalışmaların bir kısmında *H. pylori* eradikasyon tedavisinden sonra dispeptik semptomlarda iyileşme sağlanırken (7,11-13), diğer çalışmalarda eradikasyon tedavisi ile klinik bir yarar gözlenememiştir (14-18). Eradikasyon tedavisine yönelik çalışmaların yanında, *H. pylori* enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan gastrik inflamasyonun yol açtığı fizyolojik değişikliklerin fonksiyonel dispepsi ile ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları da birbirinden farklıdır. Bu çalışmaların bir kısmında *H. pylori* varlığı ile mide

boşalması (19-21), akomodasyon (5,22,23) ve visseral hipersensitivite (24,25) arasında bir ilişki saptanamazken, daha az sayıdaki diğer çalışmalarda mide motilitesi (26,27) ve sensitivitesindeki anormallikler (22) ile *H. pylori* varlığı ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla, *H. pylori* enfeksiyonu ile fonksiyonel dispepsi patogenezi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu nedenle, *H. pylori* ile ilişkili gastritin fonksiyonel dispepsi etyolojisinde rolü olup olmadığını ortaya koymak için semptomlar ile *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı inflamasyon ve mukozal değişikliklerin şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirecek çalışmalara gereksinim vardır.

Bu çalışmada, yeni tanımlanan Roma III kriterlerine göre tanı alan EPS ve PDS alt gruplarında mide mukozasındaki histopatolojik değişiklikleri ve bu değişikliklerin semptomlarla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİ

Dispepsi, kelime anlamı olarak sindirim güçlüğüne ifade etmekle birlikte, epigastrik bölgede olan farklı semptomları bir başlık altında incelemek için hekimler tarafından kullanılan bir terimdir. Hastaların tanımladığı ve epigastrik bölgeye yerleşik bu yakınmalar arasında ağrı, yanma, şişkinlik, hazımsızlık, geğirme ve bulantı gibi semptomlar yer alır.

Birinci basamak sağlık kuruluşlarına ve gastroenteroloji polikliniklerine başvuru nedenlerinin önemli bir kısmını dispepsi oluşturmaktadır. Genel olarak toplumda dispepsinin erişkinler arasındaki prevalansı yaklaşık %10-40 arasındadır (28). Türkiye’de en son yapılan epidemiyolojik bir çalışmada dispepsi prevalansı %39 olarak bildirilmiştir (29). Endoskopinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile dispepsi semptomları olan hastaların önemli bir kısmında bu durumu açıklayacak yapısal bir nedenin olmadığı ortaya çıkmış ve bu grup hastalar fonksiyonel dispepsi hastaları olarak tanımlanmıştır.

2.1 Fonksiyonel Dispepsi

2.1.1 Tanım

Fonksiyonel dispepsi; başta üst gastrointestinal sistem (GIS) endoskopisi olmak üzere yapılan incelemelerde, altta yatan herhangi bir organik, sistemik ve metabolik neden olmaksızın, epigastrik bölgeye lokalize, sürekli ya da tekrarlayan dispepsi semptomlarının bulunması olarak tanımlanmaktadır (1). Dolayısıyla fonksiyonel dispepsi bir dışlama tanısıdır. Fonksiyonel dispepsi hastalarının yaklaşık üçte ikisinde semptomlar zaman içerisinde iyileşme gösterebilir (28). Ancak fonksiyonel dispepsinin doğal seyri içerisinde semptomların yineleme sıklığı bilinmemektedir.

2.1.2 Patofizyoloji

Fonksiyonel dispepsinin nedeni tam anlaşılamamıştır. Ancak hastalık gelişiminde çeşitli faktörlerin rol aldığı ileri sürülmüştür (Tablo – I).

Tablo I. Fonksiyonel dispepside semptomların gelişiminde rol alan faktörler

-
- Mide motilite bozuklukları
 - Visseral hipersensitivite
 - *Helicobacter pylori* enfeksiyonu
 - Psikososyal faktörler
-

2.1.2.1 Mide Motilite Bozuklukları

Fonksiyonel dispepsi hastalarının yaklaşık %50'sinde mide motilite bozuklukları görülür (30). Motilite bozuklukları; mide boşalmasında gecikme, fundus akomodasyonunda bozukluk ve miyoelektrik aktivitede anormallikler şeklinde kendini gösterebilir.

Dispepsili hastaların %25-40'ında mide boşalmasında gecikme gösterilmiştir (31,32). Mide boşalmasında gecikme yemeklerden sonra dolgunluk hissi veya bulantı/kusma ile karakterizedir (33). Ancak fonksiyonel dispepsili hastalarda semptomlarla mide boşalma zamanı arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir (34,35). Aynı şekilde mide boşalmasını hızlandırıcı prokinetik ilaçların kullanılması ile semptomların düzelmesi arasındaki ilişki de zayıftır (36).

Mide akomodasyonu, yemek sırasında fundusun vagal yolla genişlemesini sağlayan bir refleks mekanizmadır. Bu sayede mide içi basınçta anlamlı bir artış olmaksızın mide hacmi artar, erken dönemde antruma gıdaların geçişi önlenir. Mide akomodasyonunun bozulması gıdaların erken dönemde antruma geçişine yol açarak erken doymaya neden olur (5,27,35). Fonksiyonel dispepsili hastaların yaklaşık %40'ında akomodasyon bozukluğu gösterilmiştir (5,25,37). Mide akomodasyon bozukluğu, çalışmaların çoğunda mide poksimaline yerleştirilen intragastrik balon ile basınç-volüm eğrilerinin çizildiği barostat tekniği kullanılarak değerlendirilir (38). Bunun dışında ultrasonografi (39), sintigrafi (27) ve manyetik rezonans görüntüleme (40) ile de değerlendirilebilir.

Elektrogastrografi ile yapılan ölçümlerde fonksiyonel dispepsili hastaların %34-60'ında miyoelektrik aktivitede anormallik saptanmış (41) ancak spesifik bir semptom ile ilişki gösterilememiştir (42).

2.1.2.2 Visseral Hipersensitivite

Fonksiyonel dispepsi hastalarında mekanik distansiyon ve asid gibi farklı uyaranlara karşı artmış bir duyarlılık izlenebilir. Mide proksimalinde balon şişirilerek

semptom oluşturulan barostat çalışmalarında fonksiyonel dispepsili hastaların %34-65'inde ağrı eşiğinin düşük olduğu gösterilmiştir (25,43,44). Ayrıca fonksiyonel dispepsi hastalarda intraduodenal asid infüzyonu ile kontrollere göre çok daha düşük eşiklerde semptomların ortaya çıktığı görülmüştür (2). Visseral duyarlılıktaki bu artışın nedeni tam bilinmemektedir. Ancak periferik gastrik mekanoreseptörlerin veya kemoreseptörlerin duyarlı hale gelmesi ve medulla spinaliste ve serebral kortekste visseral afferent uyarılarının işlenmesinde olan değişiklikler suçlanmıştır (32). Aşırı duyarlılık saptanan dispeptik hastalarda visseral hipersensitivite ile ilişkili olduğu gösterilen spesifik semptomlar epigastrik ağrı, erken doyma ve geğirtidir (25, 33,35,45).

2.1.2.3 *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu

Midede *H. pylori*'nin kolonize olduğu tüm enfekte bireylerde histolojik gastrit gelişir (46). Ancak *H. pylori* ile ilişkili gastritin fonksiyonel dispepsili hastalarda semptomlara neden olup olmadığı belli değildir. Çünkü, fonksiyonel dispepsi hastalarında *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansı, normal popülasyondaki *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansına benzerdir. 2003 yılında yapılan "Türkiye Helikobakter Piloni Prevalans Araştırması"nda mide yakınması olan kadınların %80'i, erkeklerin ise %86'sı *H. pylori* ile enfekte iken, mide yakınması olmayan erkek ve kadınlarda bu oran %83 olarak saptanmıştır (29). Bununla birlikte, yapılan metaanalizler, *H. pylori* eradikasyon tedavisinin küçük ama anlamlı sayıda bir grup fonksiyonel dispepsi hastasında semptomlarda iyileşme sağladığını göstermektedir. Moayyedi ve ark.'nın yaptığı metaanalizde *H. pylori* eradikasyon tedavisinin her 15 hastadan birinde iyileşme sağladığı ve eradikasyon sonrası semptomların devam etme riskinin 0.91 [95% CI 0.86–0.95] olduğu gösterilmiştir (6). En son yayınlanan doğu kaynaklı bir metaanalizde ise eradikasyon tedavisi verilen fonksiyonel dispepsi hastalarında yaklaşık semptomatik iyileşme olasılığının 3,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (47). Dolayısıyla, *H. pylori* enfeksiyonunun fonksiyonel dispepsi etyopatogenezinin sorumlu olması olasıdır. Özellikle batı kaynaklı konsensüs raporları (48,49) semptomları açıklayacak başka bir neden bulunamayan fonksiyonel dispepsi hastalarında *H. pylori* eradikasyon tedavisini önermekle birlikte Türkiye'ye ait bir konsensüs yoktur.

2.1.2.4 Psikososyal Faktörler

Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında fonksiyonel dispepsi hastalarında anksiyete, depresyon ve somatizasyon sıklığı daha yüksektir (50). Ancak fonksiyonel dispepsi hastalarında gruba özgü tek bir kişilik özelliği ya da psikolojik profil yoktur (50). Akut stres de semptomların ortaya çıkışında rol oynayabilir (51). Deneysel olarak oluşturulan anksiyetenin midede motilite ve visseral sensitiviteyi değiştirdiği gösterilmiştir (52). Psikolojik faktörler ve sosyal destek mekanizmaları ise semptomların şiddet ve süresini belirler (51). Dispeptik semptomlar arasında epigastrik ağrı ile somatizasyon ve nevrotik bozukluklar arasında ilişki gösterilirken, bulantı, kusma ve erken doyma gibi mide boşalmasında gecikmeye sekonder gelişen semptomlar ile hekime gitme davranışı arasında ilişki gösterilmiştir (33).

2.2 Fonksiyonel Dispepsi ve Roma III

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda semptomların çok heterojen olması nedeniyle bu hastalıkların sınıflamasının yapılması oldukça güçtür. Yaklaşık 30 yıldır bu hastalıklar için tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde bu hastalıklar, sonuncusu 2006'da yayımlanan Roma III tanı kriterlerine (1) göre tanımlanmaktadır. Roma I ve Roma II kriterlerinde dispepsi üst abdomene lokalize ağrı veya rahatsızlık hissi olarak tanımlanmıştır ve reflü semptomları dispepsi tanımından dışlanmıştır (53). Literatürde yeni kanıtların ortaya çıkması bu kriterlerin de güncellenmesini gerekli kılmıştır. Roma III panelinde fonksiyonel dispepsi tanımında süre ve kriterler ile ilgili değişiklikler yapılmıştır. Tanı için semptomların en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır aktif olması önerilmiştir. Dispepsi semptomlarının heterojen olması nedeniyle, özellikle klinik araştırmalarda fonksiyonel dispepsi yerine yeni tanımlanan PDS ve EPS sendromlarının kullanılması önerilmiştir. Bu sendromlar Roma II'deki motilite benzeri ve ülser benzeri dispepsi tanımlarına benzemektedir. Ancak Roma II tanı kriterlerinde baskın semptomu göre alt gruplar belirlenirken, Roma III tanı kriterlerinde fizyolojik temele dayalı semptom komplekslerine göre yeni sendromlar tanımlanmıştır.

2.2.1 Fonksiyonel Dispepsi Roma III Tanı Kriterleri

Roma III komitesine göre fonksiyonel dispepsi; altta yatan herhangi bir organik, sistemik ve metabolik neden olmaksızın, en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır sürekli ya da tekrarlayan epigastrik ağrı, epigastrik yanma, postprandial dolgunluk ve erken doyma semptomlarından bir veya daha fazlasının bulunması olarak tanımlanmıştır (1). Tanı kriterlerinde kullanılan semptomlar ve tanımları Tablo-II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Dispeptik semptomlar ve tanımları

Semptom	Tanım
Epigastrik ağrı	Epigastrium umblikus ile sternumun alt ucu arasında ve her iki midklaviküler hattın ortasındaki alandır. Ağrı subjektif bir rahatsızlık hissidir. Bazı hastalar midesi kemiriliyor hissedebilir. Hasta tarafından ağrı olarak tanımlanmayan diğer semptomlar da son derece rahatsız edici olabilir.
Epigastrik yanma	Epigastrium umblikus ile sternumun alt ucu arasında ve her iki midklaviküler hattın ortasındaki alandır. Yanma rahatsız edici subjektif bir sıcaklık hissidir.
Postprandial dolgunluk	Midede yemekler uzun süre kalıyor gibi rahatsızlık verici bir histir.
Erken doyma	Yemeğe başladıktan hemen sonra, yenilen miktarla ilişkisiz olarak mide aşırı dolmuş hissidir. Dolayısıyla yemek bitirilemez. Yemek esnasında iştahın kaybını ifade eder.

Fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar başlığı altında sınıflandırılmış ve PDS ve EPS olmak üzere kategorilere ayrılmıştır (1). PDS tanı kriterlerinde rahatsız edici postprandial dolgunluk ya da erken doyma, EPS tanı kriterlerinde ise epigastrik ağrı ya da epigastrik yanma temel semptomlardır. Roma III tanı kriterlerine fonksiyonel gastroduodenal hastalıkların sınıflaması Tablo III'de gösterilmiştir.

2.2.2 Yeni Tanı Kriterlerinin Gerekçeleri

Fonksiyonel dispepsi hastalarında bu hastaları tanımlayacak tek bir semptom yoktur. Roma II kriterlerinde baskın semptoma göre hastalar ülser benzeri, motilite benzeri ve nonspesifik olarak üç altgruba ayrılmıştır (53). Ancak bu kriterler, epigastrik ağrı ile rahatsızlık hissinin ayırımıdaki güçlük, baskın semptom kavramının kesin kriterlerinin olmayışı, dispeptik hastalarda ve genel toplumda yapılan faktör analiz çalışmalarının sonuçları nedeniyle yetersiz kalmıştır.

Tablo III. Fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar

Fonksiyonel dispepsi
a. Postprandial rahatsızlık sendromu
b. Epigastrik ağrı sendromu
Geğirti bozuklukları
a. Aerofaji
b. Nonspesifik aşırı geğirti
Bulantı ve kusma bozuklukları
a. Kronik idiyopatik kusma
b. Fonksiyonel kusma
c. Siklik kusma sendromu
Erişkinlerin ruminasyon sendromu

Rahatsızlık hissi ağrı dışı pek çok semptomu da içerir. Örneğin, şişkinlik “irritabl” barsak sendromunda sık görülen bir semptom olup dispepsinin asıl semptomu değildir. Ayrıca rahatsızlık hissinin ağrının hafif bir formu mu yoksa ayrı bir semptom mu olduğu ortaya konmamıştır. Baskın semptoma göre hastaları alt gruplara ayırmanın altta yatan patofizyolojik mekanizmayı tanımlamada duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (44). Dispeptik hastalarda ve genel toplumda yapılan faktör analiz çalışmaları fonksiyonel dispepsinin heterojen bir durum olduğunu ortaya koymuş ve yemekle ilişkili semptomların ayrı bir faktör olduğunu göstermiştir (33,54).

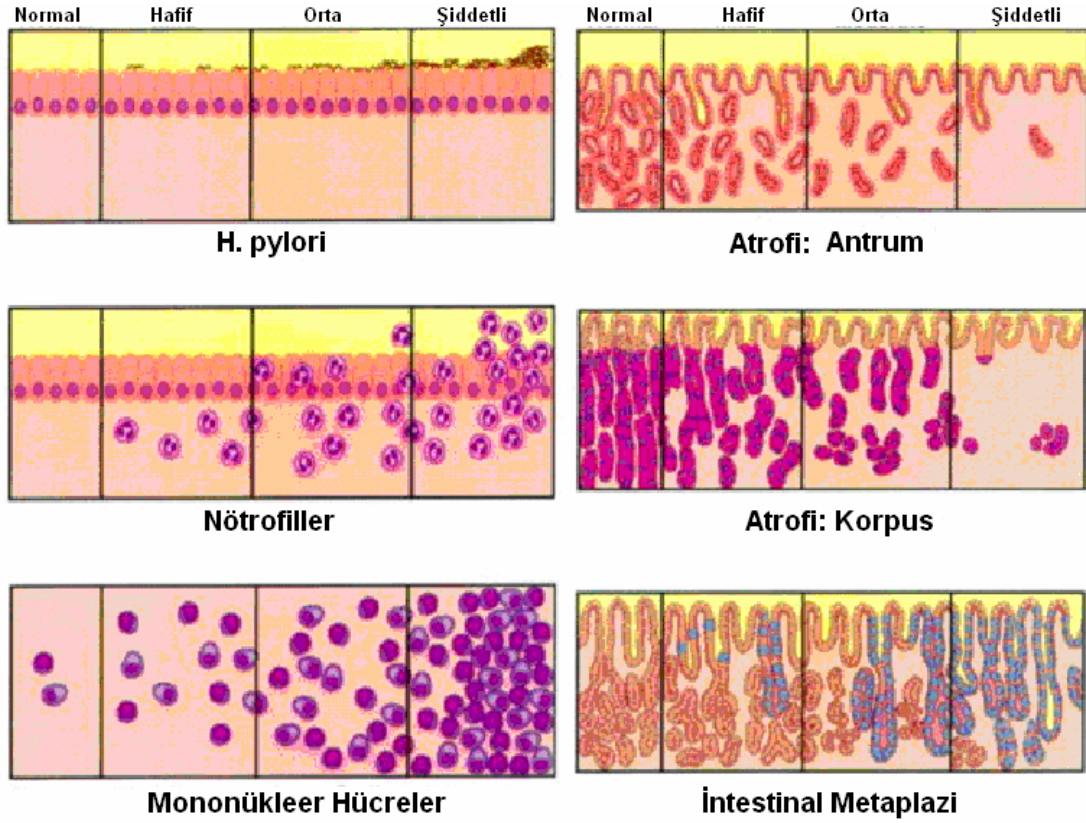
2.3 Gastrik İnflamasyon

2.3.1 Tanım ve Sınıflama

Gastrit mide mukozasının inflamasyonudur. İnflamasyon olmaksızın saptanan epitel hücre hasarı “rejenesyon gastropati” olarak isimlendirilir. Gastrit başlığı altında birçok farklı klinik patoloji yer almakla birlikte gastrit başlıca *akut gastrit*, *kronik gastrit* ve *spesifik gastritler* olmak üzere üç kategoride incelenebilir. Genel olarak kabul görmüş tek bir gastrit sınıflaması yoktur. Sydney Sistemi, gastritin topografik, morfolojik ve etyolojik özelliklerini bir arada değerlendiren bir sınıflama olup 1996 yılında güncellenmiştir (55).

Gastrik inflamasyonun lokalizasyonunu değerlendirmek için belli protokoller çerçevesinde mukozal biyopsi örnekleri alınır. Alınan örneklerde histomorfolojik değişikliklerin varlığı araştırılır. Bir kısım histomorfolojik değişikliklerin şiddeti değerlendirilebilir. Şiddet açısından değerlendirilen 5 ana histolojik özellik *H.pylori*

yoğunluğu, nötrofil infiltrasyonu, mononükleer hücre infiltrasyonu, atrofi ve intestinal metaplazidir. Bu özelliklerin derecelendirilmesinde “Görsel Değerlendirme Ölçeği (Visual Analogue Scale)” kullanılır (55) (Şekil 1).



Şekil I. Görsel Değerlendirme Ölçeği. (Dixon MF’den uyarlandı: Am J Surg Pathol. 1996;20 (10):1161-81)

Sydney Sisteminde kronik gastrit topografik olarak kronik antral gastrit, multifokal atrofik pangastrit ve otoimmün atrofik korpus gastriti olarak ayrılmıştır (55). Kronik antral gastrit antrum mukozasının *H. pylori* ile kolonizasyonuna sekonder gelişir (56). Multifokal atrofik pangastritli hastaların %57-100’ünde etken *H. pylori*’dir (57-59). Multifokal atrofik gastrit korpus ve antumda ilerleyici atrofik gastrit ve interstinal metaplazi ile birlikte olabilir. Otoimmün atrofik korpus gastritinde inflamasyon ve atrofi korpusa sınırlıdır ve kronik gastritin nadir bir nedenidir (60).

2.3.2 Gastrit Tanısında Histomorfolojik Özellikler

Tüm gastrit ve gastropati tipleri çeşitli histomorfolojik özellikler ile karakterizedir. Belli histolojik değişikliklerin varlığı gastritin etyolojik tanısında önemli rol oynar. Aşağıda mide mukozası biyopsi örneklerinde saptanabilen ve neoplastik olmayan histolojik özellikler tanımlanmıştır:

2.3.2.1 Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu

Lamina proprianın lenfosit ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu *H.pylori* enfeksiyonunun en belirgin özelliğidir. Ancak lenfositlerin yüzey epitelinin infiltrasyonu daha çok lenfositik gastriti düşündürmelidir (61). Kronik gastrit, gastrik mukozanın mononükleer hücrelerle infiltrasyonu ile karakterizedir.

2.3.2.2 Nötrofil İnfiltrasyonu

Nötrofillerin varlığı kronik gastritte “aktivite”yi yansıtır. Çoğunlukla neden *H.pylori* enfeksiyonudur. Ancak diğer nadir enfeksiyöz durumlarda “akut inflamasyon” ile ilişkili olarak görülebilir. Başarılı bir eradikasyon tedavisi sonrasında nötrofiller hızla kaybolur (62). Nötrofil infiltrasyonu aktif inflamasyonu göstermekle birlikte akut gastritin karşılığı değildir. Çünkü kronik inflamatuvar hücreler ile olan infiltrasyon da tek başına aktif bir süreçtir ve doku hasarı ile ilişkilidir. Lamina propriada nötrofil infiltrasyonunun eşlik ettiği kronik inflamasyonu tanımlayan en uygun terim ‘kronik aktif gastrit’ terimidir (55).

2.3.2.3 Atrofi

Gastrik mukozanın atrofisi mukozadaki glandların kaybı olarak tanımlanır. Gastrik mukozanın hasarı sonrasında rejenerasyon ile mukoza normale dönebilir, kaybolan ya da hasar gören glandların yerini fibroblastlar ve ekstraselüler matriks alabilir ya da bu alanlarda intestinal metaplazi gelişebilir. *H.pylori* enfeksiyonu sonrası gelişecek süreci çevresel, genetik ve bakteriyel faktörler belirler (63). Otoimmün gastritte de oksintik mukozanın immün hasarlanması sonucunda yaygın atrofi gelişir.

2.3.2.4 İntestinal Metaplazi

İntestinal metaplazi normal mide mukozasının ince bağırsağına benzer epitelyum ile yer değiştirmesidir. Mide mukozasında goblet hücreleri, absorptif hücreler ve kolonosit benzeri hücrelerin varlığı ya da bu hücrelerin enzim ve müsin içeriğine göre intestinal metaplazi sınıflandırılır. Müsin yapısı ve morfolojik özelliklerine göre komplet ve inkomplet olmak üzere 2 tip intestinal metaplazi vardır. Komplet metaplazide gastrik mukoza histolojik ve fonksiyonel olarak tamamen intestinal mukozaya dönüşmüştür. İnkomplet intestinal metaplazide epitel görünümü kalın barsak mukozasına yakındır (64). Genelde intestinal metaplazi atrofik gastritin değişmez bir bileşenidir ve sıklıkla *H.pylori* gastriti ile ilişkilidir.

2.3.2.5 Diğer Histomorfolojik Özellikler

Gastrit ve gastropatilerde rastlanan diğer histolojik değişiklikler epitelyum dejenerasyonu, foveolar hiperplazi, lamina propria hiperemi ve ödem, eozinofil infiltrasyonu, lenfoid foliküllerin varlığı endokrin hücre hiperplazisidir. Bu değişikliklerin bir kısmı spesifik olmayıp diğerleri ise farklı etiyojilerde saptanabilir.

2.3.3 *Helicobacter pylori* Gastriti

H. pylori ile ilişkili kronik gastritli kişilerin çoğu klinik olarak sessiz olmakla birlikte *H. pylori*'ye eşlik eden inflamasyon bir takım yapısal ve fizyolojik değişikliklere neden olur. *H. pylori* konakçıda epiteliyal ve doğal savunma sistemini uyatarak mide mukozasındaki inflamasyonda rol oynayan interlökin (IL)-8, IL-6, IL-12, IL-23, tümör nekroz faktör- α ve interferon- γ gibi çeşitli mediatörler ile nötrofillerden reaktif oksijen metabolitlerinin salınmasına neden olur (65). Kronik nonatrofik gastrit zaman içerisinde kronik multifokal atrofik gastrite ilerler (66-68). *H. pylori* enfeksiyonu inflamasyonun şiddeti ile paralel olarak mide endokrin hücrelerinin değişikliğe neden olur (69). Gastrin düzeyleri enfekte kişilerde daha yüksektir (70). Ancak gastrik asid salınımı korpus predominant gastritte inflamasyonun şiddeti ile ters orantılıdır. Bu grup hastalarda eradikasyon tedavisi ile gastrik asid salınımı *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile normale döner (71). Mide

mukozasına ait inflamatuvar ve fizyopatolojik bu değişikliklerin fonksiyonel dispepside semptom oluşumu ile ilişkisi tartışmalıdır. Lu ve ark. yaptıkları çalışmada *H. pylori* ile ilişkili kronik gastritli hastalarda mide mukozasındaki CD4 ve CD8 lenfosit infiltrasyonunun dispepsi yakınmaları ile değil ancak dispepsi-dışı semptomlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (72).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hastalar

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Mayıs 2007 ile Eylül 2007 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu onayı alınarak yapıldı. Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve epigastrik bölgeye lokalize dispeptik yakınmaları olan tüm hastalar başvuru sırasına göre değerlendirildi. Roma III kriterlerine (1) göre en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır devam eden postprandial dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı ve epigastrik yanma yakınmalarından en az birine sahip 20-55 yaş arasındaki hastalar çalışmaya davet edildi. Aday hastalar yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilerek kabul eden hastalara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatıldı.

Hastalarda organik hastalıkları dışlamak için klinik öykü alındı, fizik muayene, biyokimyasal ve serolojik inceleme, üst batın ultrasonografisi ve üst GIS endoskopisi yapıldı. Biyokimyasal ve serolojik incelemeler için alınan venöz kanda hemogram, açlık kan şekeri, kreatinin, alkalen fosfataz, bilirubin, amilaz, sodyum, potasyum, TSH ve antiendomisyum antikorlar bakıldı. Hafif retrosternal yanma hariç gastroözofajial reflü hastalığı, özofajit, erozif gastrit, peptik ülser hastalığı, malignite, safra kesesi ve safra yolu hastalıkları, pankreas hastalıkları, çölyak hastalığı, apendektomi hariç major abdominal cerrahi, diyabet, hiper- ya da hipotiroidi, anoreksia nevroza, steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı dışlama kriterleri olarak alındı. Mide motilitesini ve asit salınımını etkileyen ilaç kullanan hastalarda semptomların değerlendirilmesi ve üst GIS endoskopisinden en az 1 hafta ilaçları kesildi.

3.1 Çalışma Tasarımı

Çalışmaya dahil edilen hastalar, Roma III fonksiyonel dispepsi tanı kriterlerine göre EPS (Grup I), PDS (Grup II) ve EPS ve PDS'nin örtüştüğü (Grup III) hastalar olmak üzere üç gruba ayrıldı (Tablo IV-V). Hastalara sözel olarak yöneltilen sorularla dispepsi şiddeti değerlendirildi ve Roma III "irritabl" barsak sendromu tanı kriterlerine göre bu sendromun eşlik ettiği hastalar belirlendi (Tablo VI).

Tablo IV. Epigastrik ağrı sendromu tanı kriterleri

Aşağıdakilerin hepsini içermelidir

1. **Epigastriuma lokalize ağrı veya yanma, en azından orta derecede ve en az haftada bir kez**
2. **Ağrı aralıktır**
3. **Genel bir ağrı ve diğer karın bölgeleri veya göğse lokalize değildir**
4. **Defekasyon veya gaz çıkarmakla geçmez**
5. **Safra kesesi ve Oddi sfinkteri rahatsızlıklarının kriterlerine uymaz**

Semptomlar en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır aktif olmalı

Destekleyici kriterler

1. Ağrı yanma tarzında olabilir ancak retrosternal yayılımı yoktur
2. Ağrı genellikle yemekle geçer ya da yemekten sonra başlar, ancak açken de olabilir
3. Postprandial rahatsızlık sendromu eşlik edebilir

Tablo V. Postprandial rahatsızlık sendromu tanı kriterleri

Aşağıdakilerin bir veya ikisini içermelidir

1. **Normal miktardaki yemekten sonra olan rahatsız edici dolgunluk hissi, haftada en az bir kaç kez**
2. **Erken doyma hissi, normal miktardaki yemeği bitirmeye olanak vermez, haftada en az birkaç kez**

Semptomlar en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır aktif olmalı

Destekleyici kriterler

1. Üst abdominal şişkinlik, postprandial bulantı, aşırı geğirme bulunabilir
2. Epigastrik ağrı sendromu eşlik edebilir

Tablo VI. “İrritabl” barsak sendromu tanı kriterleri

Son üç ayda, her ay en az üç gün olan ve aşağıdakilerden en az ikisinin eşlik ettiği, tekrarlayan karın ağrısı veya rahatsızlık hissi

1. Defekasyonla rahatlama
2. Dışkılama sıklığındaki değişikliklerle ilişkili olarak başlayan
3. Dışkı şeklindeki değişikliklerle ilişkili olarak başlayan

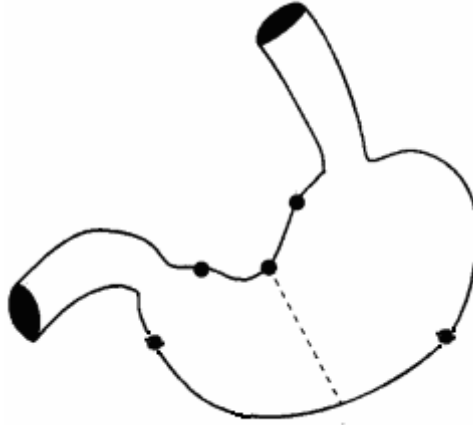
Semptomlar en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır aktif olmalı

3.3 Dispepsinin Şiddetinin Değerlendirilmesi

Epigastrik ağrı, epigastrik yanma, postprandiyal dolgunluk, erken doyma, üst abdominal şişkinlik, postprandial bulantı, geğirme ve retrosternal yanma semptomları değerlendirildi. Semptom şiddeti günlük aktiviteyi etkilemesine göre 0 ile 3 arasında derecelendirildi: 0, semptom yok; 1, hafif (semptom var ancak günlük aktivite içerisinde farkedilmiyor ve etkilemiyor); 2, (semptom var ancak günlük aktivite içerisinde de devam ediyor ancak aktiviteye engel değil); 3, şiddetli (günlük aktivitenin yapılmasına engel olacak şiddette).

3.4 Histopatolojik Değerlendirme

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi Pentax marka FD-34-V tipi 2002 üretim tarihli fiberoptik endoskop ile gerçekleştirildi. Histopatolojik inceleme için antrumda pilorun 2-3 cm proksimalinde büyük kurvatur yönünden 1 adet ve küçük kurvatur yönünden 1 adet, angulustan 1 adet, korpusta küçük kurvatur yönünde angulusun 3-4 cm proksimalinden 1 adet ve büyük kurvatur yönünde orta kesimden 1 adet olmak üzere toplam 5 adet biyopsi alındı (Şekil 1). Alınan biyopsi materyalleri histopatolojik inceleme için hematoksilen eozin, *H. pylori* tanısı için May Grunwald-Giemsa ile boyandı. Biyopsi materyallerinde *H.pylori* yoğunluğu ve kronik inflamasyon, nötrofil aktivitesi, glanduler atrofi ve intestinal metaplazi şiddeti, revize edilmiş Sydney sistemine (55) göre 0, yok; 1, hafif; 2, orta; ve 3, belirgin olmak üzere tek bir patolog tarafından dördümlü skalada değerlendirildi. Biyopsi materyallerinde kronik inflamasyon ve nötrofil aktivitesine göre kronik gastrit ve aktif kronik gastrit tanıları konuldu. Atrofi, intestinal metaplazi ve *H.pylori* pozitifliği ayrıca belirtildi. Antrum ve korpustaki inflamasyon şiddetleri arasında en az iki puan fark olması durumunda sırasıyla antrum predominant ya da korpus predominant kronik gastrit tanısı konuldu.



Şekil II. Biyopsi alınan yerler

3.5 İstatistik Değerlendirme

Sayısal değişkenlerin çoklu grup karşılaştırmalarında yapılırken tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin çoklu grup karşılaştırmaları χ^2 ve Kruskal Wallis H testi, ikili grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Parametreler arasındaki lineer ilişki Spearman korelasyon testi ile incelendi. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ya da ortanca (interquartile range) olarak özetlendi. Tüm analizler SPSS 10.0 for Windows ile yapıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada, Mayıs 2007 ile Eylül 2007 tarihleri arasında gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve üst abdomene lokalize yakınmaları olan toplam 150 hasta değerlendirildi. Toplam 100 hasta 116 olay nedeniyle çalışmadan dışlandı: 6 hasta onay vermedi, 23 hastanın yaşı çalışmada kabul edilen yaş aralığı içinde değildi, 29 hasta fonksiyonel dispepsi tanı kriterlerini sağlamadı, 9 hastada diyabet, 2 hastada sürekli non-steroid antiinflamatuvar kullanımı, 11 hastada abdominal cerrahi öyküsü vardı, 17 hastada gastroözofajial reflü hastalığı, 7 hastada peptik ülser hastalığı, 1 hastada gastrik malign hastalık, 1 hastada aterosklerotik mezenter vasküler hastalık, 8 hastada safra kesesi ve yolları hastalığı, 1 hastada anoreksia nervroza ve 1 hastada hipertiroidi saptandı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 50 hastanın fizik muayenesi, biyokimyasal ve serolojik incelemeleri, üst batın ultrasonografisi ve üst GIS endoskopileri normaldi. Çalışma hastalarının 41'i (%82) kadın 9'u (%18) erkek olup yaş ortalamaları $38,0 \pm 9,6$ idi. EPS ve PDS tanı kriterlerine göre 13 hasta Grup I, 14 hasta Grup II ve 23 hasta Grup III olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve beden kitle endeksi (BMI) bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo VII). İrritable barsak sendromu, Grup I'deki hastalarda hiç bulunmazken, Grup II'de 5 hastada, Grup III'te 6 hastada saptandı ve son iki gruptaki sıklığı anlamlı olarak farklı değildi ($p=0,53$).

Tablo VII. Grupların klinik özellikleri

	<i>Grup I (n=13)</i>	<i>Grup II (n=14)</i>	<i>Grup III (n=23)</i>	<i>P</i>
Cinsiyet (K/E)*	10/3	10/4	21/2	0,27
Yaş (yıl) [†]	34,1±7,9	41,3±10,7	38,1±9,5	0,16
BMI (kg/m ²) [†]	24,6±3,6	27,3±4,3	25,9±4,9	0,32

BMI, beden kitle endeksi

*Ki kare testi kullanıldı

[†]Parametreler ortalama (SD) olarak gösterildi ve tek yönlü Anova testi kullanıldı

Gastroduodenal kaynaklı olduğu düşünülen semptomlar değerlendirildiğinde, epigastrik ağrı, epigastrik yanma, posprandial dolgunluk, erken doyma ve şişkinlik skorları gruplar arasında anlamlı olarak farklı iken bulantı, geğirti ve retrosternal yanma skorlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo VIII). Anlamlı farklılık saptanan parametrelerin ikili grup karşılaştırmalarında, epigastrik ağrı ve epi-

gastrik yanma skoru Grup I ile Grup III arasında anlamlı fark yokken, Grup II'de diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla, $p<0,01$ ve $p=0,01$). Postprandial dolgunluk, erken doyma ve şişkinlik skorlarında Grup II ile Grup III arasında anlamlı farklılık yoktu. Şişkinlik skoru Grup I'de Grup II ve III'ten anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Grup I, II ve III'te hastalar arasında semptom şiddetlerinin dağılımı sırasıyla Şekil III, IV ve V'te gösterilmiştir.

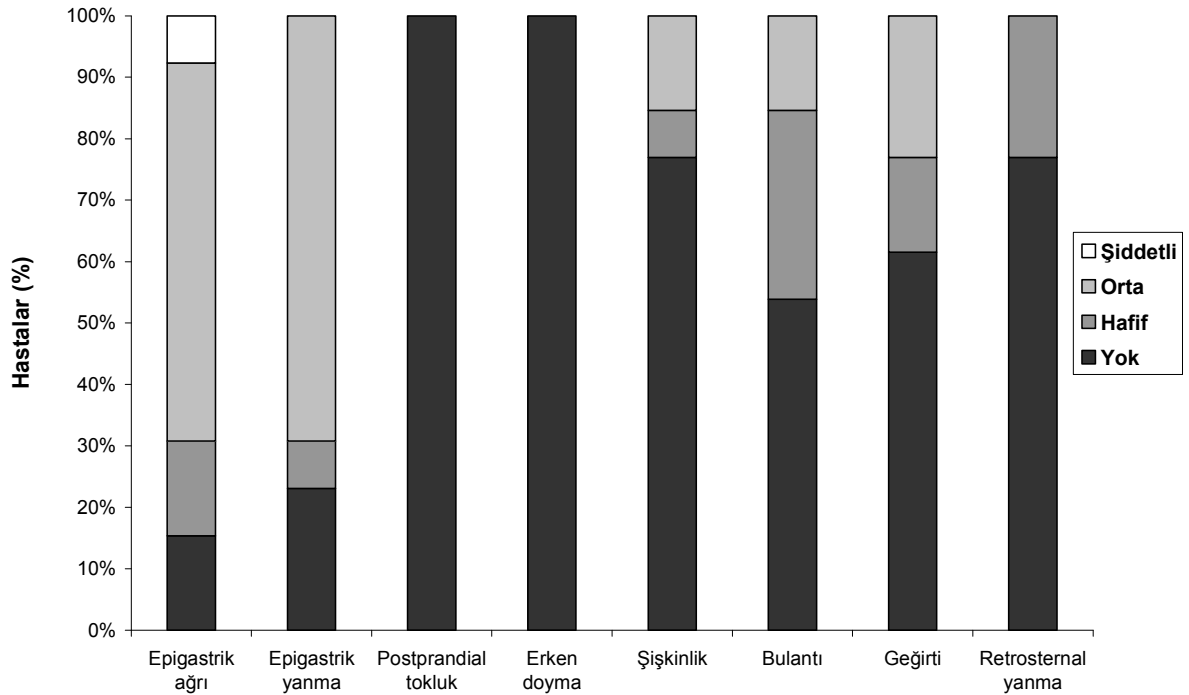
Tablo VIII. Gruplardaki hastaların semptom şiddetleri*

	<i>Grup I (n=13)</i>	<i>Grup II (n=14)</i>	<i>Grup III (n=23)</i>	<i>p</i>
Epigastrik ağrı skoru	2 (1)	1 (1) ^a	2 (0)	<0,001
Epigastrik yanma skoru	2 (1,5)	1 (1) ^a	1 (1)	0,02
Postprandial dolgunluk skoru	0 (0) ^b	2 (0)	2 (0)	<0,001
Erken doyma skoru	0 (0) ^b	0 (1)	0 (2)	0,01
Şişkinlik skoru	0 (0,5) ^b	2 (0)	2 (0)	<0,001
Bulantı skoru	0 (1)	0 (1,25)	1 (2)	0,14
Geğirti skoru	0 (1,5)	0,5 (2)	1 (2)	0,39
Retrosternal yanma skoru	0 (0,5)	0 (1)	0 (1)	0,52

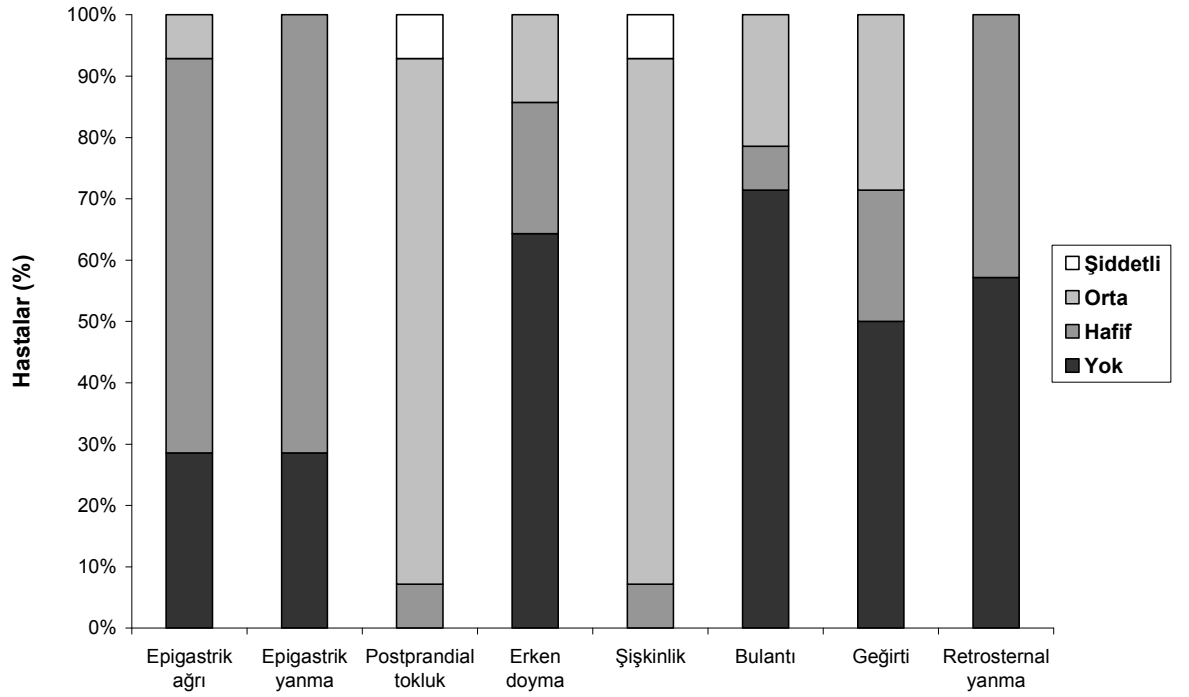
*Parametreler ortanca (interquartile range) olarak gösterildi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı

^aGrup I (sırasıyla, $p<0,01$ ve $p=0,01$) ve III'ten (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,01$) anlamlı olarak düşük,

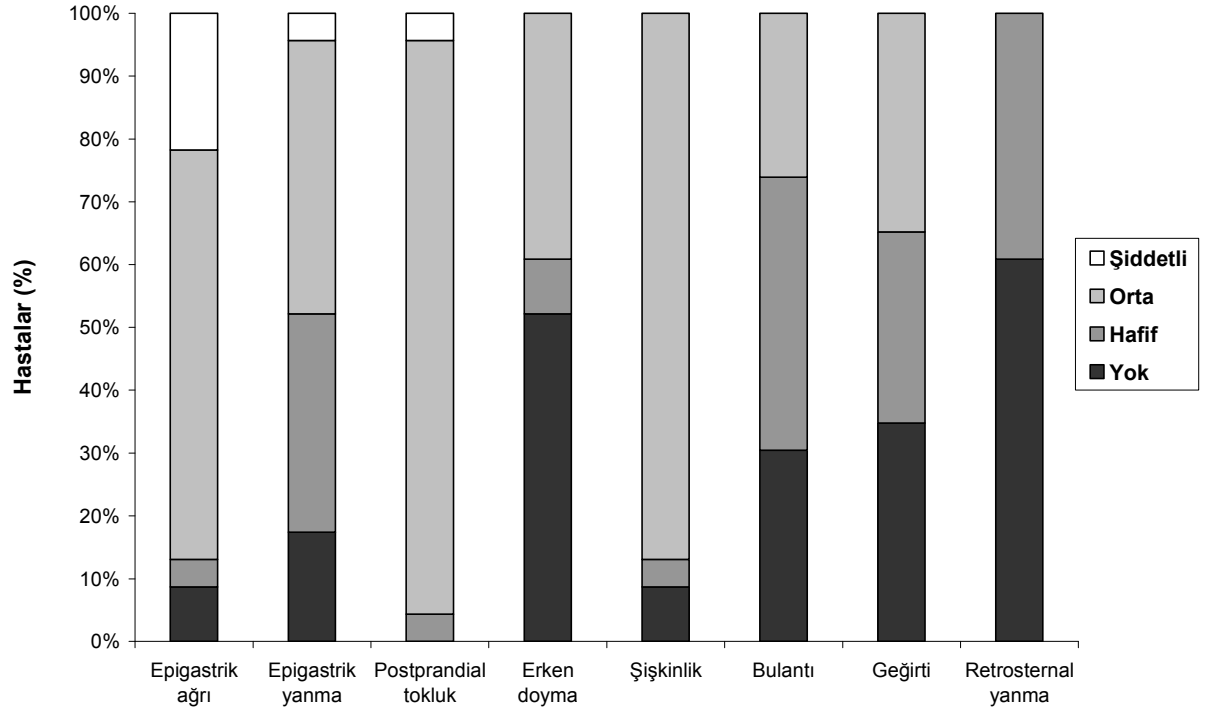
^bGrup II (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,02$ ve $p<0,001$) ve III'ten (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,01$ ve $p<0,001$) anlamlı olarak düşük



Şekil III. Epigastrik ağrı sendromu olan hastalarda semptomların şiddete göre dağılımı



Şekil IV. Postprandial rahatsızlık sendromu olan hastalarda semptomların şiddete göre dağılımı



Şekil V. Epigastrik ağrı ve postprandial distres sendromun örtüştüğü hastalarda semptomların şiddete göre dağılımı

Histolojik olarak 45 hastada (%90) *H.pylori* pozitif saptandı. Gruplar arasında histolojik olarak *H.pylori* varlığı ve histopatolojik tanılar bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo IX).

Tablo IX. Gruplarda histopatolojik tanı ve *H.pylori* enfeksiyonu

	<i>Grup I (n=13)</i>	<i>Grup II (n=14)</i>	<i>Grup III (n=23)</i>	<i>p</i>
<i>H. pylori</i> (n) *				0,81
Pozitif	12	12	21	
Negatif	1	2	2	
Histopatolojik tanı (n) *				0,78
Kronik gastrit	3	5	6	
Aktif kronik gastrit	10	9	17	

*Ki kare testi kullanıldı

Sydney sınıflaması göre yapılan histomorfolojik değerlendirmede, farklı topografik alanlarda nötrofil aktivitesi, kronik inflamasyon, *H. pylori* yoğunluğu, intestinal metaplazi ve glandular atrofi şiddetleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo X). Antrum, korpus ve angulus mukozasında farklı şiddette nötrofil aktivitesi, kronik inflamasyon, *H. pylori* yoğunluğu, intestinal metaplazi ve glandular atrofiye sahip hastaların gruplara göre dağılımı sırasıyla Tablo XI, Tablo XII ve Tablo XIII'te gösterilmiştir.

Tablo X. Farklı topografik alanlarda gastritin histopatolojik özelliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması*

	Histopatoloji	<i>Grup I (n=13)</i>	<i>Grup II (n=14)</i>	<i>Grup III (n=23)</i>	<i>p</i>
Antrum	Nötrofil aktivitesi	1 (2)	1 (2)	1 (1,5)	0,91
	Kronik inflamasyon	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0,52
	<i>H pylori</i> yoğunluğu	2 (0)	1,5 (2,25)	2 (1,5)	0,70
	İntestinal metaplazi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,97
Korpus	Nötrofil aktivitesi	1 (1)	0,5 (1,25)	1 (1)	0,82
	Kronik inflamasyon	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0,32
	<i>H pylori</i> yoğunluğu	2 (1,5)	2 (2)	2 (1)	0,87
Angulus	Nötrofil aktivitesi	1 (1)	1 (1)	1 (2)	0,45
	Kronik inflamasyon	1 (1)	2 (1)	2 (1)	0,54
	<i>H pylori</i> yoğunluğu	2 (1)	1 (2,25)	2 (2)	0,81
	İntestinal metaplazi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,19
	Glandular atrofi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,52

*Parametreler ortanca (interquartile range) olarak gösterildi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı

Tablo XI. Mide antrum mukozasında histopatolojik özelliklere göre hasta sayıları

	<i>Grup I</i>	<i>Grup II</i>	<i>Grup III</i>
Nötrofil aktivitesi (n/N)	9 / 13	10 / 14	16 / 21
Grade 1,2,3 (n)	5, 4, 0	5, 3, 2	10, 4, 2
Kronik inflamasyon (n/N)	13 / 13	14 / 14	21 / 21
Grade 1,2,3 (n)	5, 7, 1	5, 7, 2	10, 11, 0
<i>H pylori</i> yoğunluğu (n/N)	12 / 13	11 / 14	18 / 21
Grade 1,2,3 (n)	1, 9, 2	4, 3, 4	5, 8, 5
İntestinal metaplazi (n/N)	1 / 13	1 / 14	2 / 21
Grade 1,2,3 (n)	0, 1, 0	1, 0, 0	2, 0, 0

*n, ilgili histopatolojik özelliğe sahip hasta sayısı; N, gruptaki total hasta sayısı

Tablo XII. Mide korpus mukozasında histopatolojik özelliklere göre hasta sayıları

	<i>Grup I</i>	<i>Grup II</i>	<i>Grup III</i>
Nötrofil aktivitesi (n/N)	8 / 13	7 / 14	16 / 23
Grade 1,2,3 (n)	6, 1, 1	4, 3, 0	13, 3, 0
Kronik inflamasyon (n/N)	13 / 13	13 / 14	23 / 23
Grade 1,2,3 (n)	7, 4, 2	9, 4, 0	12, 11, 0
<i>H pylori</i> yoğunluğu (n/N)	11 / 13	12 / 14	18 / 23
Grade 1,2,3 (n)	4, 4, 3	3, 5, 4	4, 9, 5

*n, ilgili histopatolojik özelliğe sahip hasta sayısı; N, gruptaki total hasta sayısı

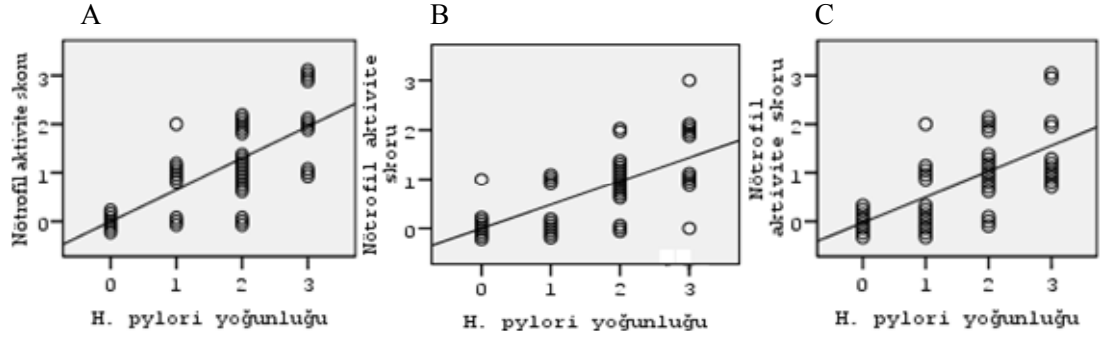
Tablo XIII. Mide angulus mukozasında histopatolojik özelliklere göre hasta sayıları *

	<i>Grup I</i>	<i>Grup II</i>	<i>Grup III</i>
Nötrofil aktivitesi (n/N)	9 / 13	10 / 14	16 / 21
Grade 1,2,3 (n)	5, 4, 0	5, 3, 2	10, 4, 2
Kronik inflamasyon (n/N)	13 / 13	14 / 14	21 / 21
Grade 1,2,3 (n)	5, 7, 1	5, 7, 2	10, 11, 0
<i>H pylori</i> yoğunluğu (n/N)	12 / 13	11 / 14	18 / 21
Grade 1,2,3 (n)	1, 9, 2	4, 3, 4	5, 8, 5
İntestinal metaplazi (n/N)	1 / 13	1 / 14	2 / 21
Grade 1,2,3 (n)	0, 1, 0	1, 0, 0	2, 0, 0
Glandular atrofi (n/N)	0 / 13	0 / 14	1 / 21
Grade 1,2,3 (n)	0, 0, 0	0, 0, 0	1, 0, 0

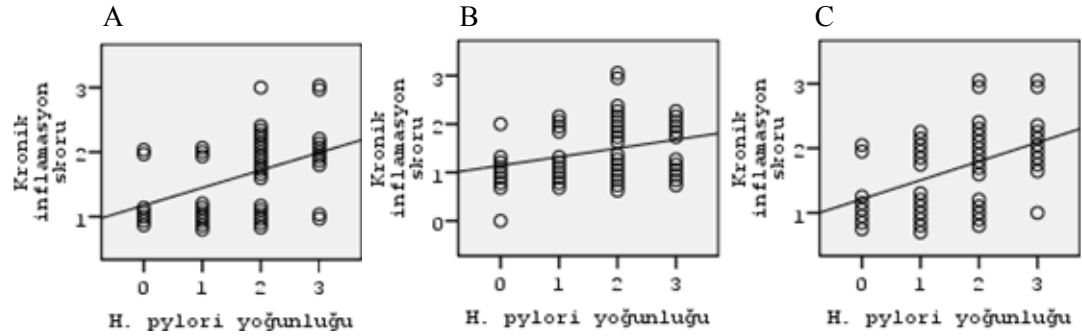
*n, ilgili histopatolojik özelliğe sahip hasta sayısı; N, gruptaki total hasta sayısı

Atrofi, Grup III'te 1 hastada, intestinal metaplazi ise Grup I, II ve III'te ikişer hasta olmak üzere toplam 6 hastada saptandı. Kronik gastritin topografik dağılımına bakılığında Grup II'de 3 hastada kronik gastrit antrum predominant idi. Çalışmaya dahil edilen diğer tüm hastalarda ise aktif ya da inaktif kronik pangastrit vardı.

H. pylori ile gastrit şiddeti arasındaki ilişkiye bakıldığında antrum, korpus ve angulusta *H. pylori* yoğunluğu nötrofil aktivitesi ve kronik inflamasyon ile anlamlı olarak ilişkili bulundu (Şekil VI ve VII).



Şekil VI. (A) Antrum, (B) korpus ve (C) angulusta *H. pylori* yoğunluğu ile nötrofil aktivite skorları arasındaki korelasyon. (A) $r_s=0,694$; $p<0,001$; (B) $r_s=0,679$; $p<0,001$; (C) $r_s=0,682$; $p<0,001$



Şekil VII. (A) Antrum, (B) korpus ve (C) angulusta *H. pylori* yoğunluğu ile kronik inflamasyon skorları arasındaki korelasyon. (A) $r_s=0,453$; $p=0,001$; (B) $r_s=0,288$; $p<0,042$; (C) $r_s=0,484$; $p<0,001$

Gastrit şiddetine göre semptom skorları arasında bir fark olup olmadığına bakıldığında antrum, korpus ve angulusda farklı nötrofil aktivitesi ve kronik inflamasyon derecelerinde tüm semptomlar için semptom skorları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo XIV-XIX).

Tablo XIV. Antrumda nötrofil aktivitesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması*

	Nötrofil aktivitesinin derecesi				<i>p değeri</i>
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Epigastrik ağrı skoru	2 (1)	1 (1,75)	2 (1)	1 (2,75)	0,36
Epigastrik yanma skoru	1 (1,5)	2 (1)	1 (2)	0,5 (1,75)	0,27
Postprandial tokluk skoru	2 (2)	2 (1,75)	2 (2)	2 (0,75)	0,29
Erken doyma skoru	0 (1,5)	0 (2)	0 (0)	0 (0)	0,29
Şişkinlik skoru	2 (0,5)	2 (2)	2 (2)	2 (2,25)	0,69
Bulantı skoru	0 (1,5)	0,5 (1)	1 (2)	1,5 (1,75)	0,56
Geğirti skoru	1 (2)	1 (2)	0 (2)	0,5 (1)	0,48
Retrosternal yanma skoru	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (0)	0,42

*Parametreler ortanca (interquartile range) olarak gösterildi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı

Tablo XV. Antrumda kronik inflamasyon derecesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması*

	Kronik inflamasyon derecesi				<i>p değeri</i>
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Epigastrik ağrı skoru	-	2 (1)	2 (1)	0 (1)	0,07
Epigastrik yanma skoru	-	1 (1,75)	1 (1)	1 (2)	0,93
Postprandial tokluk skoru	-	2 (1,75)	2 (2)	2 (3)	0,83
Erken doyma skoru	-	0 (1,75)	0 (1,5)	0 (0)	0,47
Şişkinlik skoru	-	2 (1)	2 (2)	2 (3)	0,78
Bulantı skoru	-	0 (1)	1 (2)	1 (2)	0,11
Geğirti skoru	-	1 (2)	0 (1,5)	1 (1)	0,47
Retrosternal yanma skoru	-	0 (1)	0 (1)	0 (0)	0,32

*Parametreler ortanca (interquartile range) olarak gösterildi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı

Tablo XVI. Korpusta nötrofil aktivitesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması*

	Nötrofil aktivitesinin derecesi				<i>p değeri</i>
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Epigastrik ağrı skoru	2 (1)	2 (1)	0 (2)	2 (0)	0,13
Epigastrik yanma skoru	1 (1)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0,47
Postprandial tokluk skoru	2 (2)	2 (2)	2 (0)	0 (0)	0,44
Erken doyma skoru	0 (1)	0 (2)	0 (1)	0 (0)	0,84
Şişkinlik skoru	2 (1)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0,38
Bulantı skoru	0 (1)	1 (1)	0 (2)	2 (0)	0,31
Geğirti skoru	1 (2)	1 (1)	0 (2)	2 (0)	0,48
Retrosternal yanma skoru	0 (1)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0,12

*Parametreler ortanca (interquartile range) olarak gösterildi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı

Tablo XVII. Korpusta kronik inflamasyon derecesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması *

	Kronik inflamasyon derecesi				<i>p değeri</i>
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Epigastrik ağrı skoru	1 (0)	1,5 (1,75)	2 (0)	1,5 (1)	0,33
Epigastrik yanma skoru	0 (0)	1 (1,75)	1 (1)	2 (0)	0,16
Postprandial tokluk skoru	2 (0)	2 (1,75)	2 (1)	0 (0)	0,16
Erken doyma skoru	0 (0)	0 (1,75)	0 (1)	0 (0)	0,69
Şişkinlik skoru	2 (0)	2 (1,75)	2 (1)	0,5 (1)	0,30
Bulantı skoru	0 (0)	0 (1)	1 (2)	1 (0)	0,59
Geğirti skoru	0 (0)	0,5 (2)	1 (2)	0,5 (1)	0,57
Retrosternal yanma skoru	0 (0)	0 (1)	0 (1)	0,5 (1)	0,49

*Parametreler ortanca (interquartile range) olarak gösterildi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı

Tablo XVIII. Angulusta nötrofil aktivitesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması *

	Nötrofil aktivitesinin derecesi				<i>p değeri</i>
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Epigastrik ağrı skoru	2 (1)	1,5 (1,75)	2 (2)	1 (2)	0,35
Epigastrik yanma skoru	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0,84
Postprandial tokluk skoru	2 (2)	2 (2)	2 (0)	2 (0)	0,66
Erken doyma skoru	0 (2)	0 (0,75)	0 (2)	0 (0)	0,54
Şişkinlik skoru	2 (1)	2 (1,75)	2 (2)	2 (0)	0,68
Bulantı skoru	0 (1)	1 (1)	0 (2)	0,5 (1)	0,86
Geğirti skoru	1 (2)	0 (1)	2 (2)	0,5 (1)	0,48
Retrosternal yanma skoru	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (0)	0,53

*Parametreler ortanca (interquartile range) olarak gösterildi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı

Tablo XIX. Angulusta kronik inflamasyon derecesine göre dispeptik semptomların şiddetinin karşılaştırılması *

	Kronik inflamasyon derecesi				<i>p değeri</i>
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Epigastrik ağrı skoru	2 (0)	2 (1)	2 (1)	0,5 (1,75)	0,21
Epigastrik yanma skoru	1,5 (1)	1 (1)	1 (1)	0,5 (1,75)	0,51
Postprandial tokluk skoru	2 (0)	2 (2)	2 (1)	2 (2,25)	0,46
Erken doyma skoru	0 (0)	0 (2)	0 (1)	0 (1,5)	0,70
Şişkinlik skoru	2 (0)	2 (2)	2 (1,5)	2 (1,5)	0,47
Bulantı skoru	1 (0)	0 (2)	0 (1)	1 (1,5)	0,72
Geğirti skoru	1,5 (1)	0 (2)	1 (2)	0,5 (1)	0,75
Retrosternal yanma skoru	0 (0)	0 (1)	0 (1)	0,5 (1)	0,37

*Parametreler ortanca (interquartile range) olarak gösterildi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı

5. TARTIŞMA

Dispepsi, tek bir semptom olmayıp hastalar tarafından farklı şekillerde ifade edilen bir semptomlar kompleksidir. Semptom oluşumunda rol oynayan patofizyolojik mekanizmalara yönelik araştırmalar ve dispepsi semptomları ile ilişkili faktör analiz çalışmaları fonksiyonel dispepsinin heterojen bir klinik durum olduğunu ortaya koymuştur (5,25,33,73). Bu nedenle fonksiyonel dispepsi farklı semptom kompleksleri temel alınarak Roma II'de baskın semptomu göre alt gruplara ayrılmıştır (53). Ancak Karamanolis ve ark. (44), baskın semptomu göre fonksiyonel dispepsi hastalarını alt gruplara ayırmanın altında yatan farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip hasta gruplarını tanımlamada güvenilir olmadığını göstermişlerdir. Baskın semptomu göre yapılan ayırmadaki yetersizlikler nedeniyle Roma III komitesi fonksiyonel dispepsi tanımında revizyon yapmış ve fonksiyonel dispepsi başlığı altında daha kesin kriterlerle tanımlanmış iki yeni sendrom önermiştir (1). Biz de bu çalışmamızda fonksiyonel dispepsi tanımında ve alt grup ayrımlarında yeni tanımlanmış olan bu kriterleri kullandık ve PDS ve EPS hastalarında mide mukozasının histolojik özelliklerini araştırdık.

Dispeptik semptomların oluşumunun temelinde mide mukozasındaki inflamasyonun rolünü araştıran çalışmalar büyük ölçüde *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili prevalans ve eradikasyon çalışmalarıdır. Fonksiyonel dispepsili hastalarda *H. pylori* sıklığı sağlıklı kontrollerdeki sıklığa benzer olup (29,74,75), *H. pylori* eradikasyon tedavisi düşük oranda bir hasta grubunda semptomatik iyileşme sağlamaktadır (6). Tüm bu çalışmalar semptomlarla ilişkide *H. pylori* enfeksiyonunun olup olmamasına bakmaktadır. Ancak *H. pylori* sonuç olarak mide mukozasında bir inflamasyona neden olmaktadır ve bu inflamatuvar yanıt semptom oluşumunda rol oynayabilir.

Bir takım deneysel çalışmalar midedeki inflamasyon ile semptom oluşumunda rol alan fizyopatolojik mekanizmalar arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Ozaki ve ark. (76) ratlarda deneysel olarak oluşturulan gastrit modelinde viseral hipersensitivite gelişimini göstermişlerdir. Kang ve ark. (77) ise ratlarda oluşturulan lokalize ülser modelinde viseral hipersensitivite gelişimi yanında gastrik akomodasyonun da bozulduğunu ve viseral hipersensitivitenin ülser iyileşmesinden sonra da devam

ettiğini saptamışlardır. Ayrıca gastrit oluşturulan ratlarda mide boşalmasında hızlanma izlenmiştir (78). Klinik çalışmalarda ise midedeki histomorfolojik değişiklikler gerek semptomlarla gerekse semptom oluşumunda rol oynayan fizyopatolojik mekanizmalarla ilişkili bulunmuştur. Kadouchi ve ark. (20) dispeptik hastalarda mide mukozasında atrofi skorları ile epigastrik ağrı ve hazımsızlık arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Van der Schaar ve ark. (23) ise *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrasında gastrik akomodasyonun değişmediğini, ancak korpustaki gastrit skorunun gastrik akomodasyon ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca Thumshirn ve ark. (22) fonksiyonel dispepside mide motilitesini inceledikleri çalışmada asemptomatik *H. pylori* pozitif bireylerde dispeptiklere benzer şekilde mide akomodasyonunun bozulduğunu göstermişlerdir.

H. pylori eradikasyon tedavisi sonrası semptomların devam etmesi gastritin tam iyileşmemesi ile de ilişkili olabilir. Talley ve ark. (79) *H. pylori* ile enfekte fonksiyonel dispepsili hastalarda yaptıkları çalışmada eradikasyondan bağımsız olarak kronik gastrit şiddetinde azalma ile semptomlarda iyileşme arasında bir ilişki göstermişlerdir. *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrasında gastrit skorları anlamlı olarak azalmakta, ancak hastaların çoğunda kronik inflamasyonun devam ettiği görülmektedir (80). Mera ve ark. (81) *H. pylori* eradikasyonunun uzun dönem histopatolojik sonuçlarını araştırdıkları çalışmada tedavi sonrası 12. yılda kronik inflamasyonun şiddetinde azalma olmakla birlikte devam ettiğini göstermişlerdir. Veijola ve ark. (82) başarılı bir eradikasyon tedavisinden 5 yıl sonra devam eden kronik gastrit olgularının oranını %21 olarak bulmuşlardır. Tepes ve ark.'nın (83) yaptıkları çalışmada duodenal ülserli hastalarda eradikasyondan sonra 2. ayda nötrofil infiltrasyon kaybolmuş, ancak mononükleer hücre infiltrasyonu 1. yılda hastaların %56'sında kaybolmuştur. Kronik inflamasyonun tamamen geçmesi 4. yılda gerçekleşmiştir. Buna rağmen 4 yıllık takipte intestinal metaplazi oranları değişmemiş ve lenfoid foliküllerde dejeneratif değişiklikler saptanmıştır. Kamada ve ark. (13) ise fundik atrofik gastriti olan hastalarda eradikasyon sonrası 3 yıllık takipte semptom skorlarının inflamasyon ve atrofi skorları ile paralel azaldığını göstermişlerdir. Watanabe ve ark.'nın (84) yaptıkları çalışmada eradikasyon tedavisi başarısız olsa dahi inflamasyon skorları azalmıştır. *H. pylori* ile enfekte olan ve olmayan fonksiyonel dispepsi hastalarında endoskopik ve histolojik bulguların

karşılaştırıldığı bir çalışmada, gastrit skorları *H. pylori* ile enfekte hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ancak enfekte olmayan hastalarda da orta derecede kronik inflamasyon ve atrofi, hafif derecede nötrofil aktivitesi ve intestinal metaplazi saptanmıştır (85).

Dispeptik semptomlar ve mide mukozasındaki histomorfolojik değişiklikler arasındaki ilişkiye ait bu kanıtlar doğrultusunda planladığımız çalışmamızda, EPS ve PSD hastaları arasında mide mukozasına ait histopatolojik tanı, *H. pylori* sıklığı ve mide mukozasındaki nötrofil aktivitesi, kronik inflamasyon, *H. pylori* yoğunluğu, glandular atrofi ve intestinal metaplazi şiddetleri bakımından bir farklılık saptamadık. Histolojik gastrit ile fonksiyonel dispepsi alt gruplarında arasındaki ilişkiye ait az sayıdaki önceki çalışmalarda, fonksiyonel dispepsi baskın semptoma göre alt gruplara ayrılmıştır. Saruc ve ark. (86) ülser benzeri ve nonspesifik dispepsili hastalarında *H. pylori* sıklığı, *cagA* pozitifliği, *H. pylori* yoğunluğu ve nötrofil aktivitelerini motilite benzeri dispepsili hastalardakinden daha yüksek bulmuşlardır. Kronik inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi skorları ise her üç grupta anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Başka bir çalışmada da benzer şekilde ülser benzeri dispepsili hastalarda *H. pylori* sıklığı ve eradikasyona yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur (87) Ancak bu alt grupların PDS ve EPS ile tam örtüştüğünü söylemek mümkün değildir. Dolayısıyla çalışmamızdaki veriler bilgilerimize göre bu gruplara ait ilk verilerdir.

EPS ve PDS tanısı alan fonksiyonel dispepsi hastalarında yapılmış birkaç çalışma vardır. Arisawa ve ark. yaptıkları çalışmada proinflamatuvar ve inflamatuvar moleküllerin genetik polimorfizmine bakılmış ve genetik koda meydana gelen bu değişiklikler ile EPS ve gastrit skorları arasında ilişki saptanmıştır (8). Kaynağı büyük ölçüde gastrointestinal sistemdeki enterokromafin hücreler olan serotonin ve melatoninin salınım davranışlarının EPS ve PDS hastaları arasında farklı olduğu gösterilmiştir (9). Serbest radikallerden biri olan nitrik oksid EPS ve PDS hastalarında kontrollerden daha yüksek bulunmuş ancak her iki alt grup arasında fark saptanmamıştır (10). Bizim çalışmamızda da EPS ve PDS hastaları araştırılmış ve bu hasta gruplarında inflamasyonun varlığı, derecesi ve topografik dağılımı araştırılmıştır.

Dispepsi prevalansı kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksek olabilir (88). Çalışmamızdaki hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı benzer olmakla birlikte tüm gruplarda kadın sayısı daha yüksekti. Bu durum kadınlarda hekime gitme davranışı ile ilişkili olabilir. Howell ve ark. yaptıkları çalışmada kadın cinsiyetin, sağlık kuruluşlarına sık başvurunun bağımsız prediktör-lerinden biri olduğunu bulmuşlardır (89).

H. pylori ile ilişkili gastritin en yaygın şekli antrum predominant gastrittir (90). Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda gastritin topografik dağılımı pangastrit şeklinde idi. Enfeksiyonun antral ya da daha yaygın gastrite neden olmasında bakteri ve konakçıya ait faktörler rol alabilir. Bu nedenle kronik gastritin topografik dağılımı bölgesel farklılıklar göstermektedir (91). Ayrıca *H. pylori* prevalansının yüksek olduğu ülkemizde enfeksiyonun erken çocukluk döneminde alınması ve yaşla birlikte antral gastritin korpusa doğru ilerlemesi de söz konusu olabilir. Çalışmamızda gastritin topografik dağılımının yanında gerek antrum ve gerekse korpusta *H. pylori* yoğunluğu ile kronik inflamasyon ve nötrofil aktivite skorları korelasyon gösterdi. Bu sonuç, *H. pylori* yoğunluğunun gastrit skorları ile yakından ilişkili olduğunu gösteren daha önceki pek çok çalışmanın sonucu ile benzerdir (91-94).

EPS tanısında epigastrik ağrı ve epigastrik yanma kriter olarak alınmışken, PDS tanısında erken doyma ve postprandial dolgunluk kriter olarak alınmıştır. Ancak hastaların yaklaşık yarısında bu iki sendromun örtüştüğü izlendi. Bu tanı kriterlerine göre yapılmış çalışmaların henüz çok az sayıda olması nedeniyle patofizyolojik ve tedaviye yönelik çalışmalarda EPS ve PDS'nin örtüştüğü hastaların bir engel oluşturup oluşturmayacağı belli değildir. Çalışmamızda, hastalar semptom skorları bakımından değerlendirildiğinde, tanısız kriterler gereği epigastrik ağrı, epigastrik yanma, erken doyma ve postprandial dolgunluk gruplar arasında anlamlı olarak farklı idi. Ancak fonksiyonel dispepside tanı kriteri olarak kabul edilmemesine rağmen, şişkinlik de gruplar arasında anlamlı olarak farklı idi. PDS hastaları ile EPS ve PDS örtüşen hastaların bir kısmında aynı zamanda "irritabl" barsak sendromunun bulunması şişkinlik skorunun bu gruplarda EPS hastalarından daha yüksek olmasını açıklayabilir. Bunun yanında, dipeptik semptomlar hastalar tarafından yaşadıkları kültür ve konuştukları dil özelliklerine göre ifade edilen yakınmalardır. Farklı kültür

ve dil özellikleri olan ülkelerde ileri sürülen tanı kriterlerinin, tercüme sırasında kelime karşılığı olarak çevrilmesi kavramın anlaşılmasını güçleştirebilir. Postprandial dolgunluk olarak ifade edilen bir semptom Türkçe’de olmayıp, bu yakınma hastalar tarafından şişkinlik olarak ifade edilmiş de olabilir. Bu nedenle özellikle postprandial dolgunluk ile ilgili olarak “yemeklerden sonra hazımsızlık”, “hiç acıkmama”, “midenin sindirmemesi” veya “midenin boşalmaması” gibi yakınmalardan hangisi ile karşılanabileceği konusunda geçerlilik çalışmalarının yapılması gerekir.

Çalışmayı sınırlayan yönler; hasta sayısının az olması ve asemptomatik kontrol grubunun olmayışıdır. Hasta sayısının az oluşu ve çalışmaya alınan fonksiyonel dispepsili olguların nispeten genç olması, histolojik incelemede atrofi ve intestinal metaplazi saptanan olguların sayısının çok düşük olmasına neden olmuş olabilir. Yaşla birlikte kronik atrofik gastrit sıklığının artışı bilinmektedir (95). Ayrıca atrofının multifokal olması nedeniyle örnekleme hataları da daha az sayıda saptanmasına neden olabilir. Çalışmamızda *H. pylori* negatif fonksiyonel dispepsi hastalarının sayısının az olması, yine, hasta sayısının azlığı ve ülkemizde *H. pylori* enfeksiyonu sıklığı ile açıklanabilir. Bu nedenle *H. pylori* negatif fonksiyonel dispepsili hastaları analiz için ayrı olarak değerlendirmek mümkün olmadı. Asemptomatik kontrol grubu olmaması nedeniyle EPS ve PDS sendromlarının etyopatogenezi ve gastrik inflamasyon konusunda değerlendirme yapılamadı, sadece her iki sendrom arasında histopatolojik özellikler ve *H. pylori* sıklığı bakımından bir fark olmadığı belirtildi.

6. SONUÇ

EPS ve PDS oluşumunda rol oynayan etyopatogenetik mekanizmalar henüz ortaya konmamıştır. Olası mekanizmalardan biri olan mide mukozasındaki inflamasyonunun histomorfolojik özelliklerini araştırdığımız çalışmamızda EPS ve PDS grupları arasında anlamlı bir fark saptamadık. Önemli sayıdaki hastada EPS ve PDS'nin eş zamanlı olarak aynı hastada bulunduğunu gözlemledik.

H pylori sıklığı gruplar arasında benzer olup, *H pylori* yoğunluğu midede farklı topografik alanlardaki kronik inflamasyon ve nötrofil aktivitesi ile yakından ilişkili idi. Farklı derecedeki gastrit düzeylerinde tek tek dispeptik semptom skorları anlamlı bir farklılık göstermedi.

Sonuç olarak, bu bulgular EPS ve PDS hastalarında kronik gastrit özelliklerinin ayırt edici olmadığını düşündürmektedir.

ÖZET

Roma III Kriterlerine Göre Tanı Alan

Fonksiyonel Dispepsili Hastalarda Gastrik İnflamasyonun Özellikleri

Fonksiyonel dispepsi, gelişiminde çeşitli patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı, birbirinden farklı semptom kompleksleri ile karakterize klinik bir sendromdur. Roma III komitesi fonksiyonel dispepsi hastalarını epigastrik ağrı sendromu (EPS) ve postprandial rahatsızlık sendromu (PDS) olmak üzere iki alt kategoride incelemeyi önermiştir. Bu çalışmanın amacı, EPS ve PDS alt kategorileri ile mide mukozasındaki histopatolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Roma III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi tanısı konan 50 hasta (41 kadın, 9 erkek; yaş ortalaması $38,0 \pm 9,6$) çalışmaya alındı. Mide mukozasındaki histolojik değişiklikler revize edilmiş Sydney sistemine göre değerlendirildi. Klinik olarak semptomlar günlük aktiviteyi etkilemesine göre dörtlü skalada derecelendirildi.

Roma III kriterlerine göre 13 hasta EPS ve 14'ü PDS tanı aldı. 23 olguyu EPS ve PDS'nin örtüştüğü hastalar oluşturdu. Gruplar arasında *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu sıklığı ve mide mukozasındaki histopatolojik değişiklikler bakımından farklılık yoktu. Genel grupta *H. pylori* sıklığı %90 idi. Tüm hastalarda kronik gastrit vardı ve 36 (%72) olguda kronik gastrit aktif idi. *H. pylori* yoğunluğu tüm topografik alanlarda nötrofil aktivitesi ve kronik inflamasyon ile anlamlı korelasyon gösterdi (sırasıyla antrum, $r_s=0,694$, $p<0,001$; korpus, $r_s=0,679$, $p<0,001$; angulus, $r_s=0,682$, $p<0,001$ ve antrum, $r_s=0,453$, $p=0,001$; korpus $r_s=0,288$, $p<0,042$; angulus, $r_s=0,484$, $p<0,001$). Mide mukozasındaki histopatolojik değişikliklerin şiddetine göre semptom skorlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, fonksiyonel dispepsinin alt kategorileri olan EPS ve PDS hastalarında kronik gastrite ait özellikler ayırt edici değildir.

Anahtar Sözcükler: Epigastrik ağrı sendromu, postprandial rahatsızlık sendromu, kronik gastrit, *Helicobacter pylori*, semptomlar

SUMMARY

Characteristics of Gastric Inflammation in Patients Diagnosed as Functional Dyspepsia with Rome III Criteria

Functional dyspepsia is a clinical syndrome characterized by several symptom complexes including various pathophysiological mechanisms in its etiology. Rome III committee proposed to define functional dyspepsia at two categories as epigastric pain syndrome (EPS) and postprandial discomfort syndrome (PDS). The aim of this study was to investigate the association between subcategories of functional dyspepsia and histopathological changes in gastric mucosa.

50 patients (41 females, 9 males; mean age $38,0 \pm 9,6$) diagnosed as functional dyspepsia with Rome III criteria were included into the study. Histological changes in gastric mucosa were evaluated with the updated Sydney System. Clinically, symptoms were graded according to their effects on daily activities according to a four-point scale.

13 patients were diagnosed with Rome III criteria as EPS, 14 patients as PDS and 23 patients as overlap with EPS and PDS. There were no differences between groups in the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and the histopathological changes in gastric mucosa. In overall group frequency of *H. pylori* infection was 90%. All patients had chronic gastritis and in 36 cases (72%) chronic gastritis were active. Density of *H. pylori* showed significant correlation with neutrophilic activity and chronic inflammation in all different topography (respectively, antrum, $r_s=0,694$, $p<0,001$; corpus, $r_s=0,679$, $p<0,001$; angulus, $r_s=0,682$, $p<0,001$ ve antrum, $r_s=0,453$, $p=0,001$; corpus $r_s=0,288$, $p<0,042$; angulus, $r_s=0,484$, $p<0,001$). There were no significant differences in symptom scores for severity of histopathological changes in gastric mucosa.

Consequently, characteristics of chronic gastritis in EPS and PDS patients as subcategories of functional dyspepsia are not distinctive.

Key Words: Epigastric pain syndrome, postprandial discomfort syndrome, chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, symptoms

KAYNAKLAR

1. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1466-79
2. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999;116(3):515-20
3. Quartero AO, de Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJ, Hoes AW. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 1998; 43(9):2028-33
4. 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(6):1685-94
5. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115(6):1346-52
6. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12): 2621-6
7. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med.* 1998;339(26):1869-74
8. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y, et al. Genetic polymorphisms of molecules associated with inflammation and immune response in Japanese subjects with functional dyspepsia. *Int J Mol Med.* 2007;20(5):717-23. Abstract
9. Harasiuk A, Klupińska G, Walecka-Kapica E, Foryś S, Felicka E, Piotrowski W, et al. [Secretion of serotonin and melatonin in patients with functional dyspepsia]. *Pol Merkur Lekarski.* 2007;22(131):336-40 Polish. Abstract
10. Walecka-Kapica E, Klupińska G, Harasiuk A, Felicka E, Foryś S, Chojnacki C. [The influence of melatonin on concentration of nitric oxide metabolites in gastric juice in subjects with functional dyspepsia]. *Pol Merkur Lekarski.* 2007;22(131):332-5 Polish. Abstract
11. McNamara D, Buckley M, Gilvarry J, O'Morain C. Does Helicobacter pylori eradication affect symptoms in nonulcer dyspepsia: a 5-year follow-up study. *Helicobacter* 2002; 7(5):317-21
12. Malfertheiner P, MOssner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, et al. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(6):615-25
13. Kamada T, Haruma K, Hata J, Kusunoki H, Sasaki A, Ito M, et al. The long-term effect of Helicobacter pylori eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(2):245-52
14. Blum AL, Talley NJ, O'Moráin C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, et al. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(26):1875-81
15. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10): 2866-72

16. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, Burnand B, Hildebrand P, Schneider C, et al; Eradication in Dyspepsia (ERADYS) Study Group. Helicobacter pylori eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(8):2329–36
17. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):1963–9
18. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED 2nd, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med*. 1999;341:1106–11
19. Kachi M, Shirasaka D, Aoyama N, Ebara S, Miki I, Morita Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on gastric emptying measured using the ¹³C-octanoic acid breath test and the acetaminophen method. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21(5):824-30
20. Kadouchi K, Tominaga K, Ochi M, Kawamura E, Sasaki E, Shiba M, et al. Interactions between the grading of gastric atrophy associated with *Helicobacter pylori* infection and the severity of clinical symptoms and delay in gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 (s4), 49–57
21. Türkay C, Soykan I, Kir M, Ozden A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on symptoms and gastric emptying in patients with nonulcer dyspepsia. *Turk J Gastroenterol*. 2002;13(3):146-53
22. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB, Williams DE, Burton DD, Hanson RB. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut* 1999;44(1):55-64
23. van der Schaar PJ, Straathof JW, Veenendaal RA, Lamers CB, Masclee AA. Does *Helicobacter pylori* gastritis affect motor function of proximal stomach in dyspeptic patients? *Dig Dis Sci*. 2001;46(9):1833-8
24. Mearin F, de Ribot X, Balboa A, Salas A, Varas MJ, Cucala M, et al. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? *Gut* 1995;37(1):47-51
25. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 121(3):526-35
26. Sýkora J, Malán A, Záhlava J, Varvarská J, Stozický F, Siala K, et al. Gastric emptying of solids in children with *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative non-ulcer dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(3):246-52
27. 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(5):447-55
28. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(6):643-54
29. Gülersoy Özaydın AN, Çalı Ş, Türkyılmaz AS, Hancıoğlu A, Marmara Sağlık Eğitim ve Araştırma Vakfı. TURHEP Türkiye Helikobakter Piloni Prevalans Araştırması 2003 Araştırma Raporu. Eray Basım Hiz. Tic. Ltd. Şti. İstanbul. 2007
30. Thumshirn M. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2002;51 Suppl 1:i63-6.
31. Feinle-Bisset C, Vozzo R, Horowitz M, Talley NJ. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):170-81
32. Timmons S, Liston R, Moriarty KJ. Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(4):739-49
33. Fischler B, Tack J, De Gucht V, Shkedy ZI, Persoons P, Broekaert D, et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003;124(4):903-10

34. Gonlachanvit S, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(10):894-904
35. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? *Gut* 2007;56(1):29-36
36. Hallerbäck BI, Bommelaer G, Bredberg E, Campbell M, Hellblom M, Lauritsen K, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(5):959-67
37. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut* 2006; 55(12):1685-91
38. Azpiroz F, Malagelada JR. Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. *Gastroenterology* 1987;92(4):934-43
39. Mundt MW, Samsom M. Fundal dysaccommodation in functional dyspepsia: head-to-head comparison between the barostat and three-dimensional ultrasonographic technique. *Gut* 2006;55(12):1725-30
40. Marciani L, Gowland PA, Spiller RC, Manoj P, Moore RJ, Young P, et al. Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(6):G1227-33
41. Simonian HP, Panganamamula K, Chen JZ, Fisher RS, Parkman HP. Multichannel electrogastrography (EGG) in symptomatic patients: a single center study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(3):478-85
42. Holmvall P, Lindberg G. Electrogastrography before and after a high-caloric, liquid test meal in healthy volunteers and patients with severe functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(10):1144-8
43. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998;42;814-822
44. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterol.* 2006;130:296-303
45. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterol.* 2003;124:1220-1229
46. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90
47. Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007;12(5):541-6
48. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81
49. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1808-25
50. Castillo EJ, Camilleri M, Locke GR, Burton DD, Stephens DA, Geno DM, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(11):985-96
51. Locke GR, Weaver AL, Melton LJ, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(2):350-7
52. Geeraerts B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Gregory LJ, Aziz Q, Dupont P, et al. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans. *Gastroenterology* 2005;129(5):1437-44

53. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II37-42
54. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas PJ, Rentz AM, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(6):543-52
55. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-81
56. Rubin CE. Are there three types of Helicobacter pylori gastritis? *Gastroenterology* 1997; 112(6):2108-10
57. Voutilainen M, Färkkilä M, Juhola M, Mecklin JP, Sipponen P. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive oesophagitis and gastritis. *Gut* 1999;45(5):644-8
58. Rembiasz K, Konturek PC, Karcz D, Konturek SJ, Ochmanski W, Bielanski W, et al. Biomarkers in various types of atrophic gastritis and their diagnostic usefulness. *Dig Dis Sci.* 2005;50(3):474-82
59. Rembiasz K, Budzynski A, Karcz D, Konturek PC, Konturek SJ, Stachura J. Multifocal atrophic gastritis: pathogenesis and therapeutic implications. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(8):857-63
60. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84(3):223-43
61. Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW. Textbook of Gastroenterology 4th Ed. : Lippincott Williams & Wilkins 2003; 1398
62. Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of Helicobacter pylori. *Mod Pathol.* 1993;6(3):281-9
63. Genta RM, Güner IE, Graham DY. Geographical pathology of Helicobacter pylori infection: is there more than one gastritis? *Ann Med.* 1995;27(5):595-9
64. Göral V. Akut ve kronik gastritisler. *Güncel Gastroenteroloji* 2006;10(4):292-304
65. D'Elis MM, Andersen LP. Helicobacter pylori inflammation, immunity, and vaccines. *Helicobacter.* 2007;12 Suppl 1:15-9
66. Sipponen P, Hyvärinen H, Seppälä K, Blaser MJ. Review article: Pathogenesis of the transformation from gastritis to malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12 Suppl 1: 61-71
67. Maaros HI, Vorobjova T, Sipponen P, Tammur R, Uibo R, Wadström T, et al. An 18-year follow-up study of chronic gastritis and Helicobacter pylori association of CagA positivity with development of atrophy and activity of gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(9):864-9
68. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. *Lancet.* 1995;345(8964):1525-8
69. Liu Y, Vosmaer GD, Tytgat GN, Xiao SD, Ten Kate FJ. Gastrin (G) cells and somatostatin (D) cells in patients with dyspeptic symptoms: Helicobacter pylori associated and non-associated gastritis. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 927-31
70. Götz JM, Veenendaal RA, Biemond I, Muller ES, Veselic M, Lamers CB. Serum gastrin and mucosal somatostatin in Helicobacter pylori-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30(11):1064-8
71. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997;113(1): 15-24
72. Lu AP, Zhang SS, Zha QL, Ju DH, Wu H, Jia HW, et al. Correlation between CD4, CD8 cell infiltration in gastric mucosa, Helicobacter pylori infection and symptoms in patients with chronic gastritis. *World J Gastroenterol.* 2005;11(16):2486-90

73. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:1036–42
74. Kawamura A, Adachi K, Takashima T, Murao M, Katsube T, Yuki M, et al. Prevalence of functional dyspepsia and its relationship with *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(4):384-8
75. Agréus L, Engstrand L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. *Helicobacter pylori* seropositivity among Swedish adults with and without abdominal symptoms. A population-based epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30(8):752-7
76. Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta JN, Gebhart GF. Models of gastric hyperalgesia in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(3):G666-76
77. Kang YM, Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Experimentally induced ulcers and gastric sensory-motor function in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;288(2):G284-91
78. Symonds EL, Tran CD, Butler RN, Omari TI. Gastric Emptying is Altered with the Presence of Gastritis. *Dig Dis Sci.* 2008;53(3):636-41
79. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Rácz I, Bolling-Sternevald E. 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;318(7187):833-7
80. Jakić-Razumović J, Tentor D, Kusec V, Cuzić S, Brkić T. Histopathological features of gastritis before and after treatment for *Helicobacter pylori*. *Croat Med J.* 2000;41(2):159-62
81. Mera R, Fonham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54(11):1536-40
82. Veijola L, Oksanen A, Linnala A, Sipponen P, Rautelin H. Persisting chronic gastritis and elevated *Helicobacter pylori* antibodies after successful eradication therapy. *Helicobacter* 2007;12(6):605-8
83. Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol.* 1999;188(1):24-9
84. Watanabe H, Yamaguchi N, Kuwayama H, Sekine C, Uemura N, Kaise M, et al. Improvement in gastric histology following *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japanese peptic ulcer patients. *J Int Med Res.* 2003;31(5):362-9
85. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y. Endoscopic and histological comparison of nonulcer dyspepsia with and without *Helicobacter pylori* infection evaluated by the modified Sydney system. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(9):2195-9
86. Saruc M, Ozden N, Turkel N, Ayhan S, Demir MA, Tuzcuoglu I, et al. Functional dyspepsia: relationship between clinical subgroups and *Helicobacter pylori* status in Western Turkey. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(6):747-51
87. Trespi E, Broglia F, Villani L, Luinetti O, Fiocca R, Solcia E. Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. Their different clinical responses to gastritis healing after *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(10):884-8
88. Agréus L. Natural history of dyspepsia. *Gut* 2002;50 Suppl 4:iv2-9
89. Howell S, Talley NJ. Does fear of serious disease predict consulting behaviour amongst patients with dyspepsia in general practice? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(8):881-6
90. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1175-86
91. Matsuhisa T, Matsukura N, Yamada N. Topography of chronic active gastritis in *Helicobacter pylori*-positive Asian populations: age-, gender-, and endoscopic diagnosis-matched study. *J Gastroenterol.* 2004;39(4):324-8

92. Koskenpato J, Färkkilä M, Sipponen P. Helicobacter pylori and different topographic types of gastritis: treatment response after successful eradication therapy in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(7):778-84
93. Yamamura F, Yoshikawa N, Akita Y, Mitamura K, Miyasaka N. Relationship between Helicobacter pylori infection and histologic features of gastritis in biopsy specimens in gastroduodenal diseases, including evaluation of diagnosis by polymerase chain reaction assay. *J Gastroenterol.* 1999;34(4):461-6
94. Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Caruana P, Merli R, Maini A, et al. Usefulness of serum pepsinogens in Helicobacter pylori chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium. *Dig Dis Sci.* 2006;51(10):1791-5
95. Weck MN, Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1083-94