

**T.C. AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FONKSİYONEL DİSPEPSİSİ OLAN HASTALARDA**  
**SEMPTOM SKORLARI İLE OKSİDATİF STRES**  
**VE GASTRİTİN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EBRU YETKİN**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. YUSUF AKCAN**

**AFYONKARAHİSAR, 2006**

## **Teşekkür...**

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde değerli destek ve yardımlarını esirgemeyen başta değerli tez yöneticilerim, hocam Sayın Yard. Doç. Dr. M. İhsan Uslan ve Doç.Dr.Yusuf Akcan, anabilim dalı başkanımız Sayın Doç.Dr.Serap Demir, Yard.Doç.Dr.Gürsel Acartürk, Yard.Doç.Dr.Şeref Yüksel, Yard.Doç.Dr.Mehmet Çölbay, Yard.Doç.Dr.Özcan Karaman ve bütün asistan arkadaşlarıma bu tez aracılığıyla sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ebru YETKİN  
AFYONKARAHİSAR-2005

## İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ VE AMAÇ -----	1
II- GENEL BİLGİLER -----	3
III- GEREÇ VE YÖNTEM-----	9
IV- BULGULAR -----	15
V- TARTIŞMA -----	29
VI- SONUÇ -----	37
VII- ÖZET -----	38
VIII- SUMMARY -----	40
IX- KAYNAKLAR -----	42

## GİRİŞ VE AMAÇ

Dys: Zor, zorluk, kötü anlamını; pepsis, ise pişirmek, sindirmek anlamını içermektedir. Dispepsi sindirim zorluğu olarak tanımlanabilirse de, bu tanım değişik semptomları içermektedir. Bu semptomların hasta tarafından ifadesindeki zorluklar yanında hekim tarafından anlaşılmasında da güçlükler vardır. Bu nedenle dispepsi tanımındaki zorluklar hala devam etmektedir (1,2).

Dispepsi; karın üst-orta kısmında, sürekli veya tekrarlayan ağrı veya rahatsızlık şeklinde tarif edilmektedir (3,4). Şişkinlik, dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma ve geğirme gibi üst batını ilgilendiren diğer semptomlar da bu tanımlama içinde yer almaktadır (4). Semptomlar genellikle yemekle ilgili olup barsak düzeniyle ilişkili değildir. Bazı organik hastalıklar dispepsiye yol açabilmektedir. Bunlar içinde en sık rastlananlar peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı veya gastrik malignitedir (3,5). Fakat bütün bu organik nedenler, dispepsili hastaların yarısından daha azında tespit edilmektedir. Diğer bir deyişle, dispepsili hastaların büyük bir kısmında belirli bir neden bulunamaz. Bu duruma fonksiyonel veya nonülser dispepsi (NÜD) adı verilir (6).

Dispeptik semptomları ısrar eden ya da tekrarlayan hastalarda altta yatan nedene yönelik bir takım araştırmalar yapılabilir. Endoskopi dahil yapılan araştırmalarda yapısal ya da biyokimyasal herhangi bir neden bulunamaz ise klinik tablo NÜD olarak adlandırılır. Bu nedenle NÜD tanısı diğer organik nedenlerin dışlanması sonucu konulur. Farklı patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı fonksiyonel dispepsinin nedenlerinden biri de histolojik gastrittir (5). Ancak histolojik gastrit ile dispeptik semptomlar arasındaki ilişki kesin değildir. Helicobacter pylori gastriti ile ilişkili yapılan çalışmalar, fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda Helicobacter pylori eradikasyonunun semptomlarda iyileşme sağlamadığını ya da küçük bir grup hastanın yarar sağladığını göstermiştir (7,8). Bununla birlikte hasta gruplarında gerek dispeptik semptomlar gerekse gastritin histopatolojik özellikleri şiddet bakımından farklılık gösterebilir (5,9).

Tek merkezli olarak gerçekleştirilen bu prospektif çalışmada fonksiyonel dispepsili hastalarda dispepsi semptom şiddeti ile mide mukozasında inflamasyonun derecesi ve oksidatif stresin şiddeti arasındaki ilişkiler araştırıldı.

## GENEL BİLGİLER

Fonksiyonel dispepsi; non-ülser dispepsi, nonorganik dispepsi, idiopatik dispepsi, esansiyel dispepsi gibi değişik adlar ile isimlendirilmiştir.

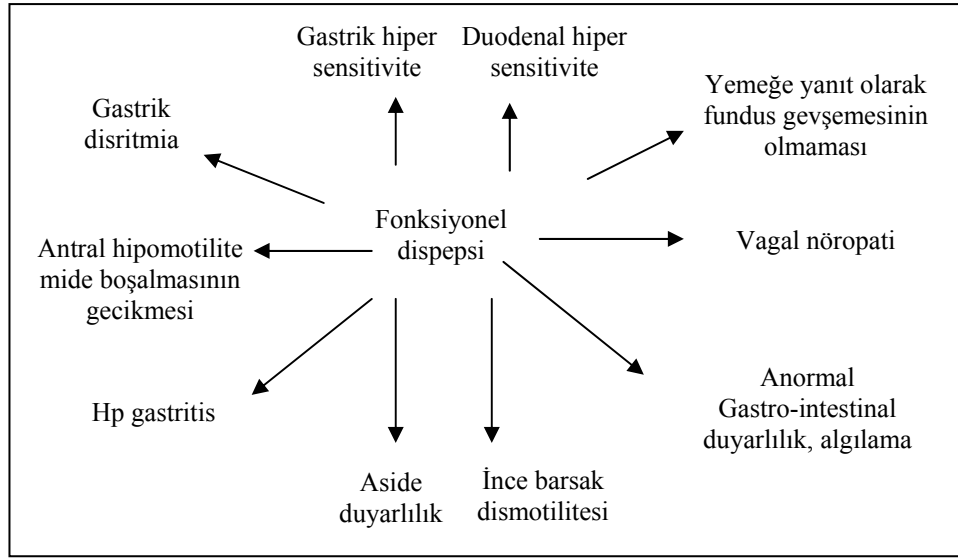
Nonülser dispepsinin tanı kriterleri ilk defa 1991'de Roma'da yapılan bir toplantıda belirlenmiştir (6,10). 1998'de yapılan bir konsensus toplantısıyla da aşağıdaki şekli almıştır (5).

-Son 12 ay içinde, en az 12 hafta süreyle, karnın üst-orta kısmında ortaya çıkan, kronik veya tekrarlayan ağrı veya rahatsızlık, ve

-Semptomları açıklayabilecek organik bir hastalığın klinik, biyokimyasal, endoskopik veya ultrasonografik bir bulgusunun olmaması.

Nonülser dispepsinin etyopatogenezi bugün için tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Multifaktöryel bir temele dayandığı düşünülmektedir. Viseral algılamadaki anormallikler, motor disfonksiyon, belirgin gastrit, asid sekresyonu, psikolojik stres ve kişilik yapısı, çevresel faktörler (sigara, diyetetik faktörler, sosyo-ekonomik durum) ve H.pylori infeksiyonunun patofizyolojik mekanizmada rol oynadığı ileri sürülmüştür (6,11) (Tablo-I).

Tablo-I: Fonksiyonel Dispepsiden Sorumlu Varsayılan Patofizyolojik Faktörler



Dispepsi toplumların en önemli sağlık sorunudur. Tüm ülkelerde görülme oranı yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde okul ve iş devamsızlığına neden olan ikinci sıradaki sağlık problemidir. İlaç giderleri de göz önüne alınacak olursa çok önemli bir ekonomik problemi de birlikte taşıdığı ortaya çıkar. Genel popülasyonda yapılan anket prevalans çalışmaları toplumun yaklaşık 1/ 4'ünün her yıl kronik ya da rekürrent epigastrik ya da üst abdominal ağrı veya rahatsızlık (discomfort) problemini yaşadığını ortaya çıkarmaktadır. Genel hekimlik pratiğinde görülen olguların %4'ü dispepsi nedeni ile başvurmaktadır. Buna karşılık gastroenterologlara gönderilen olguların %40'ını oluşturmaktadır. Gastroenteroloji polikliniğine başvuruların %40-60'ı dispepsi nedeniyledir (12).

Dispepsili hastaların değerlendirilmesi ve değerlendirmede izlenecek algoritma problemlidir. İlk yapılması gereken organik nedenli dispepsi ile fonksiyonel dispepsinin ayırımının yapılmasıdır. Organik ve fonksiyonel dispepsinin birbirinden ayırımında hikaye sınırlı bir değere sahiptir. Hatta deneyimli klinisyenler bile hikayeye dayanarak yalnızca %50 oranında doğru tanıya gidebilirler. Klinik değerlendirmede öncelikle ciddi klinik hastalıkları düşündüren semptomlar mutlaka araştırılmalıdır (11,12).

Dispeptik hastanın değerlendirilmesinde organik bir hastalık konusunda bizi uyaran semptom ve fizik muayene bulguları ALARM BULGULARI olarak adlandırılır (12,13) (Tablo-II).

Tablo-II: Dispepside Alarm Bulguları

<ul style="list-style-type: none"><li>• Kilo kaybı</li><li>• Disfaji</li><li>• Israr eden kusmalar</li><li>• Hematemez ve melena</li><li>• İkter</li><li>• Organomegali</li><li>• Abdominal kitle</li><li>• Asit</li><li>• Gaitada gizli kan</li><li>• Erkek ya da postmenapozal kadında demir eksikliği anemisi</li></ul>
--

Semptom özelliklerine dayanarak organik dispepsiyi fonksiyonel dispepsiden ayırt etmek olanaksızdır. Bu nedenle mükemmel anamnez ve fizik muayeneyi takiben organik nedenleri ekarte etmek için hastalar tetkik edilmelidir. Fonksiyonel dispepside (semptomları izah edecek) yapısal ve metabolik bir neden saptanamaz. Yalnız semptomların kronik ve/veya tekrarlayıcı olduğu fark edilir (6).

Fonksiyonel dispepsi tanısına giden yolda üst gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi yeterlidir (6,14). Dispeptik hastanın değerlendirilmesinde yapılacak en önemli tetkiktir. Pek çok avantajları vardır. Ülser, özefajit, mide kanseri gibi pek çok patolojinin direk olarak gözle görülmesini sağlar. Biyopsi alınmasına imkan sağlar. H.pylori tanısı için histolojik inceleme üreaz testi gibi testlerin yapılmasına olanak sağlar. İnvaziv bir test olması; küçük de olsa bazı riskler taşıması ve pahalı olması dezavantajlarını oluşturur (12). Endoskopide aktif ülser saptanmasa bile anamnezde endoskopik olarak tanı almış ülser hikayesi mevcut ise, bulbus deforme ise fonksiyonel dispepsi kabul edilmemelidir (6).



Fonksiyonel dispepsideki semptomların karakteristikleri patofizyolojik olarak çok az anlaşılmıştır. Diğer fonksiyonel gastrointestinal (GI) bozukluklarda olduğu gibi; NÜD, semptomların pik yaptığı anormal GI fizyolojik özellikler (motilite, visseral duyu) ile psikososyal faktörler (kişilik, psikolojik durum, sosyal destek) gibi bireyin ilişkilerini etkileyen ve GI fizyolojik karakteristiklere karşı cevabını değiştiren biyopsikososyal hastalık modelinde daha iyi anlaşılabilir (15). Beyin-barsak aksında, yüksek merkezler; gastrointestinal duyu, motilite ve sekresyonu düzenliyor olabilir. GI fizyolojik karakteristiklerinde değişiklikler olan fakat psikolojik olarak bozukluğu olmayan, stabil sosyal desteği ve gelişmiş yansıtma mekanizmalarına sahip kişiler tıbbi tedaviye ihtiyaç duymayabilir veya yaşam biçimindeki değişikliklere iyi cevap verebilirler. Benzer şekilde altta yatan gastrointestinal fizyolojik anormallikleri olan ve psikolojik, problemlere (endişe, hipokondriyazis gibi) sahip, artmış yaşam stresi veya düşük sosyal destek alan kişiler tedaviye gereksinim duyabilmektedirler. Bu açıdan tüm fonksiyonel dispepsili hastalarda, eşlik eden ve tedaviyle düzeltilen psikososyal faktörlerin derecesi incelenmelidir (15,16).

Gastrit tanısında gastrik biyopsilerin histolojik gradelemesinde Sydney klasifikasyonu kılavuz rolü oynamaktadır (17,18). 1947 yılında, Schindler gastriti akut ve kronik olarak iki ana gruba ayırmış, sonrasında kronik gastriti de süperfisiyal ve atrofik olarak iki alt grupta tanımlamıştır. Bu isimlendirme gastrit klasifikasyonunda hem patoloğları, hem de diğer sağlık çalışanlarını karmaşadan kurtaramamıştır. 1984'de Marshall ve Warren, *Campylobacter pyloridis* (şimdilerdeki adıyla *Helicobacter pylori*)'nin gastrite neden olabileceğini göstermişlerdir. 1990'da bir grup uzman Sydney'de gastrit alt gruplarını sınıflamak ve evrelemek amacıyla kılavuzlar oluşturma amacıyla toplandılar. Gastrik mukoza inflamasyonunda *H.pylorinin* majör bir neden olduğu kabul edilerek Sydney klasifikasyonu; endoskopik, histolojik, topografik, histopatolojik ve etyolojik bilgilerin bir bütünü olarak tanımlanmıştır. Böylelikle patolojik bulguların, gastritin evrelemesinde hem gastrointestinal hem de genel patoloğlar tarafından kullanılacak bir uniform değerlendirme kriteri oluşturulmuştur (17,19).

Bu sayede Sydney sınıflamasında yer alan parametrelerin kullanılmasıyla patolojlar arasındaki yorum farklılıklarının giderilmesi ya da hiç değilse minimal düzeye indirilmesi sağlanmıştır (17,20). Sydney skorlaması özellikle gastrit sınıflaması için topografik, morfolojik ve etyolojik bilginin toplanmasının önemini ortaya koyarak klinik tanıya yardımcı olmaktadır (34). Sydney skorlama sistemi ile ilk kez 1990 yılında tanışılmasının 4 yıl sonrasında Houston / Texas'ta 1994 Eylül'ünde birçok gastrik patologun oluşturduğu çalışma grubu bu skorlama sisteminde bazı minör revizyonlar gerçekleştirmiştir. Bu revizyon işlemi genel prensipler ve evrelemenin orjinalitesine dokunmazken vizüel-analog skalasında yapılan değişikliklerle evreleme alt sistemlerinin yeniden yapılanması ve atrofik ile nonatrofik mide arasındaki farkı belirlemede yeni terminolojik unsurlar eklenmiştir (21,22).

Serbest oksijen radikalleri biyolojik dokuların bütünlüğünü bozarak, hasarlanmasına neden olurlar (23,24). Hasarın mekanizması lipid peroksidasyonu hasarına yol açan lizozomal enzimler gibi intrasellüler komponentlerin salıverilmesidir (23). Bu radikaller ayrıca epitelyum bazal membran komponentlerini degradasyona uğratarak mukozal hasara yol açar. DNA hasarı ve hücre metabolizmasını tam olarak değiştirir (23,25). Serbest oksijen radikallerinin gastrit ve peptik ülser patogenezi ile yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23). Serbest oksijen radikallerinin bu patolojilerdeki rolünü açıklayabilmek için çok sayıda çalışma vardır fakat bunların büyük çoğunluğu hayvan modellerinde yapılmıştır.

Glutasyon (GSH) canlı hücrelerde bulunan majör non-protein thioldür. Özellikle midede ve karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan önemli bir endojen antioksidandır (26). GSH konsantrasyonları glanduler gastrik dokuda, gastrointestinal sistemin diğer kısımlarından ve diğer organlardan daha fazla bulunur. GSH, hücrelerde esas olarak indirgenmiş formda bulunurken serbest radikal toplayıcısı olarak hareket eder. Ayrıca E vitamini gibi diğer antioksidanların rejenerasyonuna yardım eder. GSH'nın indirgenmiş eşdeğerlerini kullanan glutasyon peroksidaz ile hidrojen peroksid ve lipid hidroperoksidlerin

detoksifikasyonu katalizlenir. İmmünohistokimyasal çalışmalar glutatyon peroksidazın gastrik mukoza hücrelerinde, epitelyum hücrelerinde ve pariyetal hücrelerde lokalize olduğunu açığa çıkarmıştır. Gastrik hücreler GSH'yı, zedelenmeden direkt plazmadan alamadıklarından, bu hücreler için intrasellüler GSH düzeyinin elde edilmesi hem bunun glutatyon redüktaz ile indirgenmesine, hem de yeniden sentezine bağlıdır (26).

Sistein içeriklerinden dolayı birçok protein, sülfidril (SH) grupları içerir. Aslında hücre ve dokulardaki SH grupları GSH'den daha fazladır (27). Bu gruplar tioller, disülfidler veya karışım disülfidler şeklinde bulunabilirler. Bir enzimin tiol formunun oksidasyonu veya bir enzimin disülfid formunun indirgenmesi enzim fonksiyonunun aktivasyonu veya inaktivasyonuna yol açar (27,28). Protein-S-tiolasyonu-detiolyasyonu hücrenin fizyolojik durumuna göre değişen dinamik bir durumdur. Bu durum geri dönüşümlüdür ve proteine ve proteindeki tiol gruplarının yapısına göre değişen oranlarda görülür (29). Protein sülfidrillerin karışım disülfidlere oksidasyonu oksidatif strese karşı oluşan bir erken hücreyel cevaptır. Sülfidriller hücrenin antioksidan ağında önemli bir rol oynar ve bu nedenle hücrenin redoks durumunu etkilerler. Protein sülfidrillerin iyi bir redoks tamponu olabilmeleri GSH ile reaktivitelerine bağlıdır. Hücrelerdeki büyük SH havuzu GSH sisteminin oksidatif stresi karşılama kapasitesinin korunmasını sağlar (27,30). Gastrit ve peptik ülser tanılı hastalarda, mide mukozasında oksidatif hasarın etkisini belirlemek için lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyi ile reaktif oksijen radikallerinin antioksidan peptid düzeyini etkileyip etkilemediğini ortaya koymak için de mukozal kaynaklı glutatyon düzeylerinin ölçülmesi önerilmiştir (23).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Nisan 2005 – Temmuz 2005 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversite Tıbbi Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği (WMA) HELSİNKİ Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği HAWAİİ Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kurallarına uyulmuştur.

Anabilim dalımızın polikliniklerine başvuran, epigastrik bölgede lokalize ağrı ve rahatsızlık hissi gibi ısrarcı ya da tekrarlayan dispeptik semptomları olan ve endoskopi dahil altta yatan nedene yönelik planlanan bir takım araştırmalarda yapısal ya da biyokimyasal herhangi bir etkenin bulunmadığı fonksiyonel dispepsi olarak adlandırılan klinik tabloya sahip 35 olgu çalışmaya alındı. Fonksiyonel dispepsi; son 12 ay içinde en az toplam 12 hafta, tekrarlayan ya da sürekli dispeptik semptomların bulunması ve altta yatan açıklayıcı organik bir hastalığın (peptik ülser, gastroözefageal reflü hastalığı, malignite, pankreatikobiliyer hastalık, ilaç alımı) bulunmaması olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo III'de detaylıca verildi.

Tablo- III: Çalışmamızda yer alan olguların, buna dahil edilme ve dışlama kriterleri

<p><u>Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 18-70 yaş</li><li>• Fonksiyonel dispepsisi olması</li></ul>
<p><u>Çalışmadan Dışlama Kriterleri</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş &lt; 18 veya &gt; 70</li><li>• Gebelik</li><li>• Sistemik infeksiyon</li><li>• Akut veya kronik böbrek yetersizliği</li><li>• Akut veya kronik karaciğer hastalığı</li><li>• Son 3 ay içerisinde Helicobacter pyloriye etkili ilaç kullanımı</li><li>• Uzun süreli kortikosteroid ilaç kullanımı</li><li>• Uzun süreli NSAİD kullanımı</li><li>• Alarm semptomları (açıklanamayan kilo kaybı, progresif disfaji, tekrarlayan kusma, hematemez ve melena, anemi, palpabl kitle, ailede GI kanser öyküsü, lenfadenopati) olması</li></ul>

Tek araştırma merkezli olarak yürütülen çalışmayla ilgili olarak araştırmacı, aday hastayı bilgilendirdi. Kabul eden hastalara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” belgesi imzalatıldı (Ek-I, Sayfa 11).

Çalışmaya 24’ü kadın (%68), 11’i erkek (%32) toplam 35 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $43.09 \pm 14.98$  olup, yaş aralığı 21 - 70 yıldır.

Belirlenmiş protokole uygun olarak seçilen hastalara sözel olarak yöneltilen sorularla Glasgow dispepsi şiddeti skorlaması gerçekleştirildi (Tablo-V). Glasgow dispepsi şiddeti skoru bu tablodaki 8 parametrenin puanları toplanarak hesaplanır. Skor puanı ne kadar yüksekse, dispepsi şiddeti de o kadar fazla kabul edilir.

Glasgow dispepsi şiddeti skorlamasının ardından üst gastrointestinal (GIS) sistem endoskopisi pentax marka FD-34-V tipinde 2002 üretim tarihli fiberoptik endoskop ile gerçekleştirildi. Histopatolojik inceleme için spesmenler pilorik halkanın 2-3 cm dışındaki antrumdan 2 adet, angulus bölgesinden 1 adet ve büyük kurvatur boyunca korpus orta bölgesinden 2 adet olmak üzere toplam 5 adet olarak elde edildi. Histopatolojik değerlendirmenin yapıldığı bu 5 adet biyopsi spesmeninin yanı sıra oksidatif stres parametreleri için de antrumdan ayrıca 2 adet spesmen daha elde edildi. Spesmenler % 0.9 NaCl ile yıkandıktan sonra  $-20^{\circ}\text{C}$ ’de saklandı. Alınan biyopsi materyalleri her hasta için ilgili patoloji laboratuvar uzmanına formol korumasında ulaştırıldı.

Alınan biyopsi materyallerinin histopatolojik olarak Sydney sistemine göre histolojik gastrit evrelemesi gerçekleştirildi. Doku kesitleri *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısı için May Grunwald-Giemsa ile, histopatolojik inceleme için hematoksilen eozin ile boyandı. *H.pylori*, kronik inflamasyon, akut inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi olarak Sydney sınıflamasının revize edilmiş 5 farklı skorlama subgrubu 0-1-2-3 olarak dörtlü skalada değerlendirildi.

## **Ek-I:**

### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Aşağıda imzası bulunan Dr....., midemdeki ekşime,yanma,ağrı,şişkinlik,rahatsızlık hissi nedeniyle bu şikayetlerimin derecesi ve midemde bu şikayetleri meydana getiren olayların derecesi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla ilgili çalışmaya katılımımı istedi. Çalışma ile ilişkili şu bilgiler verildi:

1. Çalışmaya midede ağrı ve rahatsızlık hissi nedeniyle başvurduğu doktor tarafından mide endoskopisi istenen hastalar alınacaktır. Mide endoskopisi sırasında yemek borusu, mide ve onikiparmak bağırsağının içi direkt olarak monitörden gözlenir. Endoskop, ucunda hassas mikrokamera bulunan bükülebilir ince bir tüptür. Endoskop içinden yollanan ince bir tel ile doku örneği alınabilir (biyopsi), polip çıkartılabilir (polipektomi) veya kanayan bölgelere müdahale yapılabilir (skleroterapi). Tüm bu işlemler sırasında hasta hiçbir şekilde acı duymaz. Sadece doku örneği alınan yerde ince bir kan sızıntısı olabilir. Eğer büyük bir kan sızıntısı olursa işlem sırasında veya sonrasında endoskop ile müdahale edilebilir. Bildiğiniz herhangi bir ilaç alerjiniz varsa doktorunuza bildirmelisiniz. Mide endoskopisi güvenilir bir yöntem olup yan etki riski çok düşüktür. Mide endoskopisi hastaneye yatmaksızın ayaktan uygulanan bir yöntemdir. Önemli bir hazırlık gerektirmez. İşlemden bir gün önce gece yarısından sonra gıda ve su alımı durdurulur. (İşlemden en az 8 saat önce gıda alınmamalıdır). Girişim süresi yaklaşık 15-20 dakikadır. Endoskop ağzımızın içinde olduğu halde rahatça nefes alıp verilebilir. Endoskopi sırasında kimi hastanelerde sadece sedasyon yapıcı ilaçlar kullanılır ve verilen ilaçlarla, evdekine benzer güvenli bir uyku hali oluşturulabilir. Endoskopi bittikten sonra uyanma odasında ilaçların etkisi geçene kadar ki bu süre yaklaşık bir saat kadardır, kalmanız gerekir. Bu sürenin sonunda, refakatçiniz ile birlikte evinize gidebilirsiniz veya dilerseviz öğleden sonra işinize dönebilirsiniz. Ancak dikkat gerektirici ( araç kullanılması vb.) işler yapılmamalıdır. İşlemden 1 saat sonrasına kadar gıda ve su alınmamalıdır.
2. Tüm hastalara midede ağrı ve rahatsızlık hissi ile ilgili anket soruları sorulacaktır
3. Tüm hastalardan endoskopi sırasında mideden doku incelemesi için patoloji bölümüne gönderilmek üzere 5 adet ve biyokimya bölümüne gönderilmek üzere 2 adet, toplam 7 adet biyopsi alınacaktır.
4. Biyopsiler laboratuvar şartlarında incelenecek ve sonuçlar sadece hastanın kendisine bildirilecektir

Çalışmaya katılımın gönüllü olduğu belirtildi. Çalışmaya katılmayı reddedebileceğim ifade edildi. Çalışma esnasında herhangi bir sorun oluştuğunda Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma hastanesi

Kırmızı Hastanede **Dr. İhsan Uslan'a** ve **Dr. Ebru Yetkin'e** 2136707 İç Hat: 127

numaralı telefonlardan ulaşabileceğim belirtildi. Bu koşullarla söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verildi.

Böylelikle histolojik parametreler revize Sydney klasifikasyonunun vizüel-analog skalasına göre değerlendirilmiş oldu. Bu skala, her bir spesmenin şematik görünümüne olanak sağlamakta ve farklı spesifik inflamatuvar komponente gerek duyurmamaktadır (Tablo-IV).

Tablo-IV: Biyopsi spesmenlerinin histopatolojik olarak Sydney Sistemine göre histolojik evrelemesinde yer alan parametreler ve dörtlü skala değerleri

**H.Pylori**

Yok → 0

Hafif (1-3 bakteri) → 1

Orta (Bakteri tabakası) → 2

Şiddetli (Bakteri kümeleri) →3

**Kronik İnflamasyon**

Normal → 0 (2-5 lenfosit, plazma ve makrofaj)

Hafif (40 x 10 hücreden fazla) →1

Orta (40 x 11-20 hücre) → 2

Şiddetli (21 hücreden fazla) →3

**Akut İnflamasyon**

Yok → 0

Hafif (5'ten az PMN) → 1

Orta (5-10) → 2

Belirgin (11'den fazla ) →3

**Atrofi**

Yok → 0

Hafif → 1

Orta → 2

Şiddetli → 3

**İntestinal metaplazi**

Yok → 0

Hafif → 1

Orta → 2

Şiddetli → 3

Tablo- V: Glasgow dispepsi şiddeti skorlamasında semptomların sözel olarak değerlendirilmesi

1. Geçmiş 6 ayda hangi sıklıkta midede ağrı ya da rahatsızlık hissiniz oldu?		
Hiç.....	<input type="checkbox"/>	0
Sadece 1 veya 2 gün.....	<input type="checkbox"/>	1
Yaklaşık olarak ayda 1 gün.....	<input type="checkbox"/>	2
Yaklaşık olarak haftada 1 gün.....	<input type="checkbox"/>	3
Yaklaşık olarak bu sürenin %50'sinde.....	<input type="checkbox"/>	4
Hemen hemen hergün.....	<input type="checkbox"/>	5
2. Midede ağrı ya da rahatsızlık hissi yemek yemek, uyumak veya sosyal faaliyetler gibi normal aktiviteleri etkiliyor mu?		
Hiç.....	<input type="checkbox"/>	0
Bazen.....	<input type="checkbox"/>	1
Düzenli olarak.....	<input type="checkbox"/>	2
3. Son 6 ayda midede ağrı ya da rahatsızlık hissi yüzünden kaç gün işinizi yapamadınız ve istirahat etmek zorunda kaldınız?		
Hiç.....	<input type="checkbox"/>	0
1- 7 gün.....	<input type="checkbox"/>	1
> 7 gün.....	<input type="checkbox"/>	2
4. Son 6 ayda midede ağrı ya da rahatsızlık hissi nedeniyle hangi sıklıkta doktora başvurdunuz?		
Hiç.....	<input type="checkbox"/>	0
1kez.....	<input type="checkbox"/>	1
> = 2 kez.....	<input type="checkbox"/>	2
5. Son 6 ayda midede ağrı ya da rahatsızlık hissi nedeniyle hangi sıklıkta bir acil servise veya acil bakım kliniğine başvurdunuz?		
Hiç.....	<input type="checkbox"/>	0
1kez.....	<input type="checkbox"/>	1
> = 2 kez.....	<input type="checkbox"/>	2
6. Son 6 ayda midede ağrı ya da rahatsızlık hissi için kaç kez tetkik yaptırınız?		
Hiç.....	<input type="checkbox"/>	0
1kez.....	<input type="checkbox"/>	1
> = 2 kez.....	<input type="checkbox"/>	2
7. Son 6 ayda hangi sıklıkta kendi kendinize ilaç kullandınız?		
Hiç.....	<input type="checkbox"/>	0
Haftada birden az.....	<input type="checkbox"/>	1
Haftada birden fazla.....	<input type="checkbox"/>	2
8. Son 6 ayda ne kadar süre bir doktor tarafından yazılan ilaçları kullandınız?		
Hiç.....	<input type="checkbox"/>	0
1 ay veya daha az.....	<input type="checkbox"/>	1
1- 3 ay.....	<input type="checkbox"/>	2
3 aydan fazla.....	<input type="checkbox"/>	3



Oksidatif stres göstergeleri olarak, doku malondialdehit (MDA) tiobarbiturikasit (TBA) metodu (31), sülfidril (SH) otoanalizörle (Hitachi 911) (32) ve glutatyon (GSH) ise Beutler yöntemiyle (33) çalışıldı.

Elde edilen tüm bu parametrelerin sonuçları aşağıda belirtilen istatistiki analiz yöntemleriyle değerlendirilerek fonksiyonel dispepsi ile olan ilişkileri açısından yorumlandı.

Verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde, sayısal değişkenlerimizin çoklu grup karşılaştırmaları yapılırken Kruskal Wallis H Test, ikili grup karşılaştırmaları yapılırken Mann Whitney U Test kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında ise Chi-Square Test kullanıldı. SH, GSH, MDA ortalaması üzerine etki eden faktörlerin incelenmesi amacıyla Regresyon Analizi uygulandı ve sonuçlar regresyon denklemi ile özetlendi. Sayısal değişkenler Ortalama±Standart Sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Glasgow dispepsi semptom şiddeti skoru (GDSŞS) ile SH, GSH ve MDA skorları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Analiz sonuçları r (korelasyonun yönü ve derecesini belirtir) ve p (korelasyonun anlamlılığını belirtir) değerleri ile özetlendi.

Tüm analizler SPSS 10.0 for Windows istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı ve  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen fonksiyonel dispepsi tanısı almış 35 olgumuzun Glasgow dispepsi semptom şiddet skorları, oksidatif stres unsurlarının biyokimyasal verileri ve spesmen elde olunan mide bölümlerine göre gastritin histopatolojik özelliklerinin Sydney sınıflamasına göre değerlendirilmiş skala titreleri Tablo-VI'da detaylı olarak gösterilmektedir. Bu tabloda her hasta 4 rakamlı bir protokol numarası ile belirtilerek gösterilmiş olup 5 olgumuzun (1187-89, 1190-93, 1196-98, 1217-19 ve 1284-86) birden fazla patolojik protokol numarası olduğunu vurgulayarak tablo karmaşasının önlenmesinde yarar görüyoruz.

**Tablo-VI: Fonksiyonel Dispepsisi Olan Hastalarda Semptom Skorları ile Oksidatif Stres ve Gastritin Histopatolojik Özellikleri**

Glasgow (Dispepsi )Semptom Şiddet Skoru	Oksidatif Stres Unsurları			Gastritin Histopatolojik			
	SH ( nmol / mg prot )	GSH ( nmol / mg prot )	MDA ( nmol / mg prot )				
10	21.04	12.95	0.43	Hasta : 1043	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	1/2	3/3	
				Antrum	2/2	3/3	
				Angulus	1	3	
13	46.27	21.44	0.38	Hasta : 1042	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	2/1	3/3	
				Antrum	1/1	2/1	
				Angulus	2	2	
13	29.94	20.68	0.4	Hasta : 1027	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	0	1	
				Antrum	2/1	3/3	
				Angulus	1	3	
15	67.42	19.87	0.41	Hasta : 1028	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	0	1	
				Antrum	0	2/1	
				Angulus	0	2	
11	21.01	22.37	0.35	Hasta : 1090	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	2	3	
				Antrum	2/1	3/2	
				Angulus	1	3	
15	30.82	18.55	0.46	Hasta : 1001	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	3/1	3/3	
				Antrum	1/1	3/3	
				Angulus	2	3	
7	27.2	12.12	0.64	Hasta : 1002	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	1/2	3/3	
				Antrum	0	3	
				Angulus	0	3	
18	34.15	20.99	0.39	Hasta : 1017	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	1/2	3/3	
				Antrum	2/1	3/3	
				Angulus	1	3	
9	34.19	19.34	0.45	Hasta : 1018	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	2	3	
				Antrum	2/2	3/3	
				Angulus	3	3	
16	41.45	18.28	0.29	Hasta : 1111	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	1	1	
				Antrum	1/1	2/2	
				Angulus	1	3	
15	20.04	19.67	0.36	Hasta : 1112	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	2/1	3/2	
				Antrum	2	3	
				Angulus	2	3	
11	36.31	16.71	0.41	1187-89	H. Pylori	Kronik İnf.	Aku
				Korpus	2	3	
				Antrum	3	3	
				Angulus	3	3	

Fonksiyonel Dispepsisi Olan Hastalarda Semptom Skorları ile Oksidatif Stres ve Gastritin Histop

Glasgow (Dispepsi )Semptom Şiddet Skoru	Oksidatif Stres Unsurları			
	SH ( nmol / mg prot )	GSH ( nmol / mg prot )	MDA ( nmol / mg prot )	
8	25,83	15,04	0,5	<b>1190-93</b> H. Pyl
				Korpus 2
				Antrum 2
				Angulus 2
6	28,14	19,91	0,32	<b>1196-98</b> H. Pyl
				Korpus 1/2
				Antrum 2/1
				Angulus 2
9	19,6	18,37	0,5	<b>1217-19</b> H. Pyl
				Korpus 1
				Antrum 3
				Angulus 0
7	33,99	12,65	0,34	<b>1284-86</b> H. Pyl
				Korpus 2/3
				Antrum 2
				Angulus 1
17	37,98	12,95	0,43	<b>Hasta : 1058</b> H. Pyl
				Korpus 2
				Antrum 3
				Angulus 3
9	27,46	17,12	0,39	<b>Hasta : 1059</b> H. Pyl
				Korpus 1
				Antrum 3
				Angulus 3
8	22,91	17,55	0,47	<b>Hasta : 1060</b> H. Pyl
				Korpus 1
				Antrum 2
				Angulus 2
8	25,96	18,34	1,04	<b>Hasta : 1061</b> H. Pyl
				Korpus 2
				Antrum 2
				Angulus 3
12	24,65	20,4	0,33	<b>Hasta : 1073</b> H. Pyl
				Korpus 2
				Antrum 3
				Angulus 2
7	19,36	18,65	0,36	<b>Hasta : 1087</b> H. Pyl
				Korpus 2
				Antrum 2
				Angulus 2
5	19,42	19,23	0,33	<b>Hasta : 1088</b> H. Pyl
				Korpus 2
				Antrum 2
				Angulus 2
9	36,15	20,98	0,43	<b>Hasta : 1089</b> H. Pyl
				Korpus 2
				Antrum 2
				Angulus 2

Fonksiyonel Dispepsisi Olan Hastalarda Semptom Skorları ile Oksidatif Stres ve Gastritin Hist

Glaskow (Dispepsi )Semptom Şiddet Skoru	Oksidatif Stres Unsurları			Hasta : 921	H	
	SH ( nmol / mg prot )	GSH ( nmol / mg prot )	MDA ( nmol / mg prot )			Korpus
7	19,46	18,64	0,68	Hasta : 921	H	
13	27,17	23,89	0,77	Hasta : 932	H	
12	14,76	8,83	0,45	Hasta : 933	H	
10	51,62	17,7	0,35	Hasta : 934	H	
12	30,38	17,17	0,36	Hasta : 945	H	
12	50,28	29,87	0,4	Hasta : 946	H	
12	38,19	12,34	0,63	Hasta : 947	H	
9	42,2	26,59	0,35	Hasta : 1000	H	
8	30,8	25,88	0,36	Hasta : 1110	H	
15	15,97	19,95	0,51	Hasta : 1147	H	
14	37,98	30,22	0,4	Hasta : 1148	H	

GSH: Glutasyon, MDA: Malondialdehit, SH: Sülfidril, İnf.: İnflamasyon, Met.: Metaplazi.

## TARTIŞMA

Fonksiyonel dispepsinin (NÜD) kesin etyolojisi bilinmemesine karşın peptik ülser ve gastrit gibi multietyopatogenetik faktörlere sahip olduğu düşünülmektedir (11,23,34). Genel olarak kabul edilen, bu patolojik olayın altında yatan majör faktörün serbest radikallerin oluşumu yönündeki teorik açıklamadır (23,34). Artmış düzeylerde üretildiğinde veya antioksidan savunma

mekanizmalarında eksiklik olduğunda serbest radikaller; hücrel harabiyete, kromozomal aberasyona ve bunların sonucunda kansere yol açan lipid peroksidasyonunu ve DNA hasarlanmasını başlatabilmektedirler (35). Sindirim sistemini de kapsayan çeşitli dokuların hasarının patogenezinde oksijen kaynaklı serbest radikallerin rol oynadığı gerçek bir kanıt olarak saptanmıştır (23,34). Bu çalışmada benzer faktörlerin NÜD patogenezinde rolünü araştırdık.

Çalışmamızda patolojik değerlendirmede Sydney klasifikasyonunu kullandık. Guarner ve ark. (17) çalışmalarında Sydney klasifikasyonunun kullanımıyla 0.81'in üzerinde ideal kappa değerlerine ulaşarak istatistiksel olarak minimal değerlendirme farklılıklarıyla sonuçların açıklanabileceğini vurgulamışlardır. Çünkü patolojik bakının sonuçları subjektif yorumlamaya dayalı olup tam bir tanısal uzlaşma da pratikte mümkün değildir. Ayrıca ülkemizde gerçekleştirilen başka bir çalışmada da Öztürk ve ark. (36), gözlemci patologlar arası uyumun araştırılarak, Sydney sisteminin rutin uygulanabilirliğini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak bu sınıflamanın rutinde uygulanabilme potansiyeli taşıdığı ve uygulama sırasında karşılaşılan sorunların deneyim ve zamanla üstesinden gelineceğini vurgulamışlardır. Yine Taşkın ve ark. (37) gerçekleştirdikleri H.pylori eradikasyon çalışmasında gastrik histolojinin değerlendirilmesinde bizim de çalışmamızdaki patolojik spesmenlerin çoğunun elde edildiği antrum ve korpustan alınan örneklerdeki gastrit şiddeti için Sydney sistemini kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda Bytzer ve ark.'nın her iki çalışmasında (14,38) savundukları gibi dispepside endoskopik tanıyı doğrulamada kullanılan Sydney skorlama sisteminin, tam olarak güvenilemeyen klinik tanıları kesin doğrulayacağı görüşüyle aynı skorlama sistemini kullandık.

Sydney sisteminde biyopsi örneklerinin elde edilmesinde seçilecek mide segmentlerinin topografik bilgisi önemlidir (34). H.pylori (+) olan hastalarda haritalama çalışmaları amacıyla çok sayıda biyopsi örneklerinin eldesi sonrası özellikle 4 örneğin (2 antral ve 2 korpus) dikkatli incelenmesinin yüksek ihtimale doğru sonucu belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir (34,39). Dixon ve ark. (34) antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinin H.pylori tanısını ve gastrit

dağılımını belirlemede yeterli olduğunu savunurken intestinal metaplazi ve displazinin genişliğini haritalamak için ek biyopsi gereksinimini endoskopistin görüşüne bırakmışlardır. Ancak intestinal metaplazi ve atrofi lezyonlarının yüksek olasılıkla incisura angularis bölgesinde bulunduğu da bilinmektedir (34,40). Bu bölgede ayrıca premalign displazi geliştirme yatkınlığı da bulunmaktadır (41). Böylece antrum ve korpustan alınan örneklerle, beşinci bir örnek de angulus bölgesinden eklenmelidir (34,40,41). Biz de çalışmamızda adı geçen 3 segmentten endoskopik yolla patolojik Sydney skorlama kriterlerini değerlendirecek spesmenleri elde ettik. H. Pylori kolonizasyonunun başlangıç ve en sık yerleşim lokalizasyonunun mide antrum segmenti olmasını ayrıca inflamasyon şiddetinin en yoğun görüldüğü bölge olarak saptanmasını dikkate alarak serbest oksijen radikallerinin araştırılmasında bu segmentten elde edilen spesmenlerin kullanımını gerçekleştirdik (23,35).

Gastritte tam ve doğru klinikopatolojik korelasyon, endoskopist ile patolog arasında kurulacak iletişimle sağlanır (34). Patoloğun biyopsi lokalizasyonlarını bilmesinin yanı sıra endoskopik ve klinik özelliklerin de kendisine aktarılması gereklidir. Helicobacter pylorinin (Hp) keşfedilmesi gastritin tüm formlarının etyolojisi hakkındaki kabul görmüş fikirleri tamamen değiştirmiş ve bu organizma ile oluşan infeksiyonun non-otoimmün kronik gastritin birincil nedeni olduğu belirlenmiştir (34). Epidemiyolojik çalışmalar ve patofizyolojik mekanizmalara ait araştırmalar, Hp'nin NÜD'de etyolojik bir neden olabileceği konusunda bazı deliller ortaya koysa da bu ilişkinin varlığı ve boyutlar hala tartışılmaktadır (6).

Yapılan çalışmalar batı toplumlarında nonülser dispepsili hastalardaki Hp prevalansının %30-87 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (6,42). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise nonülser dispepsili hastalarda Hp prevalansı %39-61 arasında değişmektedir (43,44). Hp infeksiyonu, nötrofilik infiltrasyon ve inflamatuvar mediatörlerin üretimiyle karakterize olan, aktif kronik bir gastritle birliktedir. NÜD'nin patofizyolojisinde ise motor fonksiyonda bozulma (örneğin gastrik boşalmada gecikme), viseral algılamada ve intestino-gastrik reflekslerde değişiklik ile gastrik asid regülasyonunda bozulma suçlanmaktadır (45). Hp

infeksiyonu ile NÜD'deki muhtemel etyopatogenetik süreç arasındaki ilişki bir çok çalışmada araştırılmıştır (6,45). Bizim 35 olguluk grubumuzda ise endoskopik biyopsi elde edilen her 3 mide segmentinde de H. pylori yoğunluğu orta derecede olanların oranı yüksekti.

H.pylori (Hp) pozitif gastritli hastalarda gastrik mukozal glutatyon (GSH) düzeyinde azalma beklenebilir. Bu da lipid peroksidasyonu yoluyla membran hasarını başlatabilen serbest oksijen radikallerinin artmasının bir sonucu olarak görülebilir (23,46). Yine Demir ve ark. çalışmalarında GSH'ın düşük bulunmasının yanı sıra malondialdehit (MDA) düzeylerinde yükselme kaydettiklerini bildirmişlerdir. Biz antrumda Hp düzeyi arttıkça SH düzeylerinin düştüğünü tespit ettik. İstatistiksel olarak anlam tespit edilemese de Hp düzeyi çok olan vakalarda GSH'ın rakamsal olarak düşük olduğunu literatür ile uyumlu olarak gözlemledik (34,47,48,49). Ancak oksidatif hasarın göstergesi sayılabilecek MDA değeri açısından; Hp sıklığına göre vakalar ayrıldığında MDA düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını gördük. Bunun sebebi dokudaki MDA klirensi ile ilişkili olabilir. Farklı ırk ve genotip özelliğindeki popülasyonlarda MDA klirensinin değişiklik gösterebileceğini düşündük. Literatürde, özellikle NÜD hastalarında bizim dizaynımızla H.pylori sayısının veya inflamasyon derecesinin semptomlar ile korelasyonunu inceleyen çalışmaya rastlamadık.

Santra ve arkadaşları "Hp infeksiyonunda gastrik mukozada oksidatif stres" isimli çalışmalarında Hp ile oksidatif stres ilişkisini incelerken, Hp sayısına veya inflamasyon derecesine vurgu yapmadan bu konuyu duodenal ülserli hastalarda incelemiştir. Duodenal ülserli, Hp infeksiyonlu hastalarda saptanan doku MDA düzeylerini, duodenal ülserli Hp infeksiyonu olmayan hastalardan yüksek bulmuşlardır (34). Bu çalışmada, NÜD'lü değil, ancak duodenal ülserli hastalarda oksidatif parametrelerden MDA'nın yüksek olduğu gösterilmiştir.

Kronik inflamasyonun derecelendirilmesi özellikle tedavi öncesi hasta gruplarının karşılaştırılması ve uygulanması planlanan antibakteriyel tedavilerin etkisini göstermek amacıyla bir bazal ölçüm oluşturur (34,49). Özellikle kronik inflamasyon izleminde uzun dönem infiltrasyonun devam ettiği antrum bölgesinde



elde edilen örneğin incelemesinin değeri taşıdığı bildirilmiştir (36). Serimizdeki olguların endoskopik biyopsi alınan her üç mide segmentinde de kronik inflamasyon şiddetli derecede olanların oranı daha yüksek saptandı. Antrumda kronik inflamasyon şiddetli olanların orta derecelilere göre SH ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük; MDA ortalaması ise anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak kronik inflamasyon şiddeti arttıkça GSH düzeylerinin azaldığı literatürle uyumlu olarak saptandı (23,26,46). Burada bizim dikkatimizi çeken nokta; oksidan ve anti-oksidan parametrelerdeki değişiklikler Hp sayısından ziyade, bu Hp'lerin inflamatuvar yanıt oluşturup oluşturumaması ile ilişkili görünmesidir. Nitekim biz bilmekteyiz ki, kişinin Hp'ye verdiği cevap, Hp'nin patojenitesi yanında konakçının genetik yapısı ile de alakalıdır. Kiminde sadece gastrit, kiminde duodenal ülser veya malignensi geliştireceği multifaktöriyel bir olaydır (50).

Sydney skorlamasında akut inflamasyon ögesinin ölçümü nötrofil aktivitesi ve nötrofil kökenli reaktif oksijen türlerinin dokuda oluşturduğu hasar ile belirlenmektedir (34,51). Çalışmamızda, antrumda akut inflamasyon belirgin saptananların SH ortalaması diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak akut inflamasyon şiddeti arttıkça, GSH düzeylerinin azaldığı görüldü. Akut inflamasyon şiddetine göre vakalar ayrıldığında MDA düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Çalışmamızın bu verisine göre, oksidatif strese rol oynayan lipid peroksidasyonunun son yıkım ürünü olan MDA'nın yeterince yüksek bulunmaması, kronik inflamasyonlu dokuda olduğu gibi MDA'nın doku klirensinin bizim hasta popülasyonunda hızlı olabileceğini düşündürmektedir.

Gastrik mukozanın atrofi, glanduler dokunun kaybolması olarak tanımlanır (36). Atrofi, mukozanın incelmeye ve şiddetli mukozal hasara yol açan bir patolojik gelişimdir. Böylelikle glanduler katmanın hasarlanması sonrasında mukozanın erozyonu veya ülserasyonu gibi uzamış inflamatuvar bir olayla sonuçlanabilir. Atrofiyi, spesmenin patolojik değerlendirilmesinde oluşmuş fibrosis veya mevcut destek dokunun yıkılmış olması ile saptamak mümkündür (36). Antrumda büyük miktarda bağ dokusu bulunması ve mukozasında derin çukurlar ile düzensiz glanduler dağılım nedeniyle minör derecede atrofiyi saptamak oldukça güçtür (52). Oksintik mukozadaki atrofi, asit sekresyonunun

kaybına ve gastrik kanser riskinin artmasına neden olan intestinal metaplazi gelişimine bağlıdır. Antral mukozadaki büyük çapta atrofi, artmış bir malignensi riskini taşıyan intestinal metaplaziyle ilişkilidir. Atrofinin, intestinal metaplazi yokluğunda da bulunabileceği ve bu bakımdan metaplastik değişikliklerden bağımsız olarak değerlendirilerek derecelendirilmesi bildirilmiştir (36,53,54). NÜD tanılı 35 olguluk serimizde elde edilen mide segmentleri spesmenlerinde hiç atrofi bulgulanmadı.

Olgularda her üç mide segmentinde Hp sayılarına göre GDSŞS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hoffman ve arkadaşları (55) tarafından gerçekleştirilen “Tıp öğrencileri arasında yapılan bir prospektif kohort çalışmadaki dispeptik semptomların Hp ile bağımlı olup olmadığının” araştırıldığı çalışmada ise NÜD’lü hastalarda Hp varlığı veya yokluğu (sayı ve inflamasyona vurgu yapmadan) ile GDSŞS’u karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada doku incelemesi veya oksidatif parametreler bakılmamıştır. Çalışma sonunda GDSŞS ile Hp varlığı ve yokluğu arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır. Joshi ve arkadaşları (56), oksidatif parametrelere değinmeksizin, Hp sayısı ve gastrit dereceleri ile semptom skorlarını karşılaştırdıkları bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonunda Joshi ve arkadaşları, histolojik derecelendirme ile GDSŞS’u arasında bir korelasyon olmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak çalışmamızda, biz de Hp sayısı ile GDSŞS arasında bir uyum saptamadık. Fakat histolojik grade ile GDSŞS arasında negatif bir ilişki tespit ettik. Yani hafif inflamasyonlu vakalarda, semptomların daha fazla olduğu görüldü. Laine ve arkadaşları NÜD’lü hastalarda Hp eradikasyonunun semptomlara etkisini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada ülser yokluğunda Hp enfeksiyonu ve Hp enfeksiyonu sonucunda oluşan inflamasyonun dispeptik semptomlara asit sekresyonunu değiştirerek, nöropeptid salınımı, prostanooid yapımı veya sitokin salınımı ile yol açabileceği hipotez edilmiştir. Ancak Hp enfeksiyonu ile oluşan semptomların gastrik mukozadaki değişiklikler ile ilişkisi hala açıklanamamıştır (57)

Vakalarda her üç mide segmentinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak kronik inflamasyon şiddeti arttıkça GDSŞS’nun azaldığı görüldü. Yine olgularda her üç mide segmentinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da derece olarak akut inflamasyon şiddeti arttığında GDSŞS’nun azaldığı

görüldü. Bu bulgular inflamasyonun her iki tipinin de midede vagal sensitif nöronların uçlarının zedelenmesine veya irritatif stimülasyonuna yol açarak afferent viseral yolların uyarıldığını düşündürmektedir. Burada inflamasyonun artması ve ilerlemesi ile GDSSS'nun azaldığı görülmektedir. Bunun nedeni inflamasyonun düşük dereceli evresinde irritasyonuna yol açılan afferent reseptörlerin, inflamasyonun ilerlemesiyle uyarılabilir özelliklerini kaybedip tolerans geliştirmeleri olabilir. Oluşan muhtemel fibroz ve kronik değişikliklere bağlı olarak afferent yolların yapısal destrüksiyona uğraması da bir sebep olabilir. NÜD'de viseral hipersensitivitenin nedeni henüz bilinmemektedir. Fakat periferik gastrik mekanoreseptörlerin uyarılması (inflamasyon, travma veya intrinsik defektlere bağlı olarak), artmış ekzitabilite veya tekrarlayan stimülasyonlara bağlı spinal kord dorsal boynuz nöronlarının sürekli uyarılması, desenden spinal inhibitör sistemlerin disfonksiyonu (ki normalde etkisi viseral duyuyu azaltmaktır) ve santral sinir sisteminin aferent duyu hareketlerini düzenlemesinin değişmesi gibi faktörler neden olabilir. Bu da viseral stimulusun artmasına yol açar (58,59,60,61). Hayvan modellerinde gösterildiği gibi viseral hiperaljezi gelişiminde mukozal irritasyon ve inflamasyonun rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (62). Ancak Mertz ve arkadaşlarının yapmış olduğu 'Şiddetli fonksiyonel ve organik dispepside semptomlar ve viseral duyu' isimli çalışmalarında kronik inflamasyonun gastroözefageal bölgede hipersensitiviteye yol açmadığını bulmuşlardır (63). Bu bulgular ince barsakta kronik inflamasyonu olan Crohn hastalarında kronik inflamasyonun rektal hipersensitivite ile ilişkili olmadığını gösterildiği günümüzdeki çalışmalarla benzerdir (64). Bizim çalışmamız ise gastrointestinal traktusun mide bölgesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda bu bulgulara benzer şekilde biz de NÜD'lü hastalarda midede şiddetli kronik inflamasyonun hipersensitiviteye neden olmadığını tespit ettik. Ayrıca ek olarak inflamasyonun düşük dereceli evresinde hiperaljezinin bulunduğunu saptadık.

Hp ile ilişkili gastrik ülser ve kanser gibi patolojilerde yapılan çalışmalarda oksidatif parametrelerin, interlökin 8 (IL-8), nitrik oksid sentaz gibi inflamatuvar sitokinlerin ve inflamatuvar enzimlerin ekspresyonuna yol açarak

hasara neden olabileceği düşünölmüştür (65). Buradan yola çıkarak NÜD'lü hastalarda inflamasyonun düşük dereceli evrelerinde hiperaljeziye yol açan benzer mediatörler (IL-8, nitrik oksid sentaz vb.) olabilir. NÜD'lü hastalarda inflamasyonun derecesine göre doku düzeyinde bu mediatörlerin araştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görölmektedir. Hp ile ilişkili gastrik ülser ve kanser gibi lezyonlarda oksidatif parametrelerin rol oynaması nedeniyle Hp infeksiyonu olan kişilerde bu lezyonların gelişim riskini azaltması amacıyla antioksidan olan beta karoten ve vitamin E gibi ajanların diyete eklenmesi önerilmiştir (66,67). NÜD'lü hastalarda da bizim de çalışmamızda tespit ettiğimiz gibi oksidatif stresin rol oynaması nedeniyle antioksidan ajanları içeren diyetten fayda göreceklerini düşünöyoruz.

Tüm antral dokularda bakılan SH ile GDSŞS arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf-orta bir korelasyon bulundu. Öte yandan tüm vakalarda GDSŞS ile GSH ve MDA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı. SH'ın yüksek olduğu vakalarda GDSŞS'nin yüksek olması yukarıdaki çıkarımlarla uyumludur. Çünkü SH'nin yüksek olması, kronik inflamasyonun veya oksidatif hasarın ileri olmadığını, düşük seviyeli evrede olduğunu göstermektedir ki, biz de hafif inflamatuvar reaksiyona sahip olan vakaların daha fazla şikayetlere sahip olduğunu görmüştük.

## SONUÇ

NÜD'nin etyopatogenezinde çok fazla faktörler suçlanmakta ise de henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (6). H.pylori infeksiyonunun düşük dereceli

inflamasyonlu döneminde açığa çıkan oksidatif hasar ve buna bağlı mediyatörler NÜD vakalarının bir kısmında gelişen semptomları açıklar görünmektedir. Kronik inflamasyon ve düşük seviyeli inflamasyonda semptomlara yol açabilecek parametreler doku seviyesindeki mekanoreseptörler veya diğer biyokimyasal parametrelerdeki (IL-8, nitrik oksid sentaz vb.) değişiklikler olabilir. Bu parametrelerin doku düzeyinde araştırılması tedavi için yeni moleküler hedefler açığa çıkarabilir. İnflamasyon ilerledikçe ve dokuda kalıcı histolojik değişiklikler olmaya başladıkça, düşük dereceli evrede görülen viseral hipersensitivite kalkmaktadır. Bunun sebebi afferent sensoriyal reseptörlerin destrüksiyonu olabileceği gibi, inflamasyonun düşük seviyeli dönemlerinde reaksiyon gösterilen mediatörlere ve/veya uyarılara zamanla tolerans geliştirilmesi de olabilir. NÜD hastalarında semptomların dalgalanma gösterebiliyor olması bizim vardığımız sonuç ile açıklanabilir. Kişilerin bilerek ve bilmeyerek medikal, herbal veya diğer anti-inflamatuar etkili tedavileri Hp infeksiyonunun düşük dereceli döneminde almaları bu dönemde semptomları geçirebilir. Hp re-infeksiyonu veya relapsında ise semptomlar tekrarlayabilir. Bu şekilde dalgalanmalar, kalıcı kronik histolojik değişikliklerin yerleşmesine kadar sürebilir.

Sonuç olarak, daha büyük sayıda vaka ile semptom skoru ve Hp infeksiyonunun inflamatuvar süreçlerinin karşılaştırılmasını önermekteyiz. Eğer NÜD'ün Hp'nin hafif inflamasyon dönemlerinde olduğu ve şiddetli inflamasyonla semptomların geçtiği kanıtlanırsa, düşük seviyeli inflamasyonda semptomların daha yüksek olmasını izah edebilecek etkenlerin tam olarak hangi parametreler olduğunun araştırılması gerekecektir. Bu parametrelerin bulunması düşük seviyeli dönem NÜD hastalarının tedavisine olanak sağlayabilir. Ayrıca çalışmamız NÜD hastalarında antioksidanların semptomları geçirmede etkisini prospektif çalışmalarla araştırılması gerektiğini işaret etmektedir.

## ÖZET

Dispeptik semptomları ısrar eden ya da tekrarlayan hastalarda altta yatan nedene yönelik bir takım araştırmalar yapılabilir. Endoskopi dahil yapılan bu araştırmalarda yapısal ya da biyokimyasal herhangi bir neden bulunamaz ise klinik tablo fonksiyonel dispepsi olarak adlandırılır. Tek merkezli olarak gerçekleştirilen bu prospektif, klinik çalışmada amacımız fonksiyonel dispepsili hastalarda dispepsi semptom şiddeti ile gastrit derecesi ve oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

Bu alışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Nisan 2005-Temmuz 2005 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Dispeptik semptomları ısrar eden ya da tekrarlayan, yapılan araştırmalarda yapısal ya da biyokimyasal herhangi bir neden bulunamayan 35 olgu çalışmaya alındı. Olguların 24'ü(%68) kadın ve 11'i(%32) erkek olup yaş ortalaması  $43.09 \pm 14.98$  (17 – 70 yıl) idi. Hastalara Glasgow dispepsi şiddeti skorumlama testi gerçekleştiriminin ardından üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulandı. Histopatolojik inceleme amacıyla 3 ayrı mide bölgesinden (2 antrum, 2 korpus ve 1 angulus) toplam 5 adet spesmen elde edildi. Sydney sistemine göre histolojik gastrit evrelemesi yapıldı. Oksidatif stres parametreleri için de ek olarak antrumdan alınan 2 adet spesmende glutatyon (GSH), malondialdehit (MDA) ve sülfidril (SH) gibi unsurlar araştırıldı.

Çalışmada, Hp sayısının ve inflamasyonun şiddetinin artması ile oksidatif stres parametrelerinde (MDA) artma ve anti-oksidanlarda (SH, GSH) azalma dikkati çekmekte idi. SH ölçümlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düşmeler gösterirken, GSH ve MDA ise rakamsal olarak uygun değişiklikler göstermelerine rağmen, bu değişiklikler istatistiksel anlamlı değildi.

Hp sayısının semptom skorları ile anlamlı ilişkisi yok idi. Ancak Hp organizmaların yaptığı inflamasyon derecesi ile semptom skorları arasında anlamlı ancak ters bir ilişki saptadık. Yani inflamasyonun (akut veya kronik) düşük dereceli evrelerinde daha fazla semptomlar görölürken, inflamasyon şiddeti arttıka ve kalıcı histolojik değişiklikler yerleştikçe semptomların azaldığı

görüldü. Ayrıca semptom skoru ile SH düzeyi arasında pozitif korelasyon olması da, düşük dereceli inflamatuvar evrelerde SH'nin henüz çok tüketilememesi nedeni ile açıklanabilir. Bu da yaptığımız çıkarımlarla uyumludur. GSH ve MDA'nın semptom skorları ve inflamasyon derecesi ile SH kadar uyumlu bulunmaması, vakalarda doku seviyesinde bu maddelerin metabolizmalarının ve klirenslerinin genetik değişiklikler gösterebileceğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak; NÜD patogeneğinde birçok etken suçlanmasına rağmen düşük seviyeli Hp inflamatuvar reaksiyonu da bu sebeplerden biri olabilir. Düşük dereceli evrede semptomlara yol açıyor olması, oksidatif reaktifler ve oluşturduğu hasar ile izah edilebilir. Öncelikle NÜD'deki düşük dereceli inflamatuvar evre ve semptom ilişkisi daha büyük sayılarla incelenmelidir. Sonraki basamak olarak NÜD'de anti-oksidan tedavilerin yeri ile ilgili kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

## **SUMMARY**



## **“RELATION BETWEEN SYMPTOM SCORES AND OXIDATIVE STRESS AND HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF GASTRITIS IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA”**

Some evaluations can be made to determine the underlying cause of recurrent or persistent dyspeptic symptoms. If these evaluations, including endoscopy, do not indicate any structural or biochemical factor, clinical table is named as functional dyspepsia. We aimed to determine the relation between the severity of dyspepsia symptoms and the gastritis degree and oxidative stress parameters in functional dyspepsia (NUD) with a prospective, one-centered clinical study.

Study was held at Afyon Kocatepe University School of Medicine Hospital, in Internal Medicine Department between April and July 2005. 35 patients with recurrent or persistent dyspeptic symptoms and without any structural or biochemical reason were included. Of them, 24 (68%) were women and 11 (32%) were men and average age was  $43.09 \pm 14.98$  (between 17 and 70 years). Upper GI system endoscopy was followed the Glasgow scoring test for severity of dyspepsia. Totally 5 specimens from 3 different gastric regions (2 antrum, 2 corpus, 1 angulus) were taken for histopathologic evaluation. Staging of histological gastritis was made with Sydney system. Oxidative stress parameters glutathion (GSH), malondialdehyde (MDA) and sulphhydriles (SH) were evaluated in two additional antral specimens.

As the Hp count and severity of the inflammation increase, the oxidative stress parameter (MDA) increased and anti-oxidants (SH, GSH) decreased in our study. Differences in SH values were statistically significant but the differences of GSH and MDA were not.

Relation of Hp count and symptom scores was insignificant. However, there was an significant inverse correlation between the inflammation level and

symptom scores. In low level inflammation period (acute or chronic) symptoms are more frequent but as the inflammation increases and persistent histological changes occur, symptoms are decreased. In addition, there is a positive correlation between symptom score and SH level, which can be explained by low SH consumption during low level inflammation phases. This correlates with our results. GSH and MDA are not correlated with symptom scores and inflammation degree as seen with SH and it is thought to be due to genetic metabolism and clearance differences at tissue level.

As a result, low level Hp inflammatory reaction can be an etiologic factor for NUD pathogenesis. It causes symptoms in low level period and this can be explained by oxidative reactives and their harmful effects. Further studies with large populations are necessary to show the relation between the low level inflammation period symptoms of NUD. Following studies must be about the anti-oxidant treatments in NUD.

## **KAYNAKLAR**

1. Heading RC. Definitions of Dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1991; 26 (Suppl 182): 1-6.
2. Özden A. Dispepsi. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan I. Gastroenteroloji. İstanbul: Türk Gastroenteroloji Vakfı-Fersa Matbaacılık, 2002: 85-93.
3. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holmann G. AGA Technical Review; Evaluation Of Dyspepsia. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 1998; 114:582-595.
4. Talley NJ. Therapeutic Options in Nonulcer Dyspepsia. J Clin Gastroenterol 2001; 32 (4):286-293.
5. Talley NJ, Stranghellini V, Heading RC, Koch KI, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional Gastrointestinal Disorders. Gut 1999; 45 (Suppl 2): 1137-1142.
6. Bağcı S. Nonülser Dispepsi ve Hp. T Klin Gastroenterohepatoloji 2002; 13 (3): 161-167.
7. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. The New England Journal of Medicine 1999;341 (15):1106-1115
8. Talley N, Axon A, Bytzer P, et al. Management of uninvestigated dyspepsia and functional dyspepsia: A working party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (9): 1135-48.
9. Topal D, Göral V, Yılmaz F, Kara İH. The Relation of *Helicobacter pylori* with intestinal metaplasia, gastric atrophy and BCL-2. Turk J Gastroenterol 2004; 15 (3): 149-155
10. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, et al. Functional Dyspepsia: A Classification With Guidelines For Diagnosis And Management. Gastroenterol Int 1991; 4:145-160.
11. Saruç M, Özden N, Turkel N, et al. Functional Dyspepsia: relationship between clinical subgroups and *Helicobacter pylori* status in Western

- Turkey. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2003; 36: 747-751.
12. Nak SG. Dispepsi. In: Memik F. Klinik Gastroenteroloji. Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2004:113-121.
  13. El-Omar EM, Banerjee S et al. The Glasgow Dyspepsia Severity Score-a tool for The Global Measurement of Dyspepsia. European J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 967-971.
  14. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Malchow – Moller A. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The values of predictive score models. Scand J Gastroenterol 1997; 32 (2): 118-125.
  15. Koloski N, Talley N, Boyce P. The Impact of Functional Gastrointestinal Disorders on Quality of Life. Am J Gastroenterol 2000; 95:67-73.
  16. Talley N, Verlinden M, Jones M. Quality of life in functional dyspepsia: Responsiveness of the Nepean Dyspepsia Index and Development of a New 10-item Short Form. Aliment Pharmacol Ther 2001 (15):207-213.
  17. Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, et al. Interobserver Variability in Application of The Revised Sydney Classification for Gastritis. Human Pathology 1999; 30 (12): 1431-1434.
  18. Andrew A, Whatt JI, Dixon MF. Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney System. Histopathology 1994; 25:317-322.
  19. Kimura K, Satoh K, Taniguchi Y, et al. Some personal comments on the Sydney System for the classification of chronic gastritis. J Gastroenterol 1994; 29: 114 – 119.
  20. Nazlıgül Y, Özardal Hİ, Sabuncu T, Bitiren M, Yanmaz T. Gastrik mukozadaki Helicobacter pylori yoğunluğu kronik gastritin parametreleri için bir belirleyici midir? Türkiye Tıp Derg Dahili Tıp Bilimleri 2002; 9 (2): 72-76.
  21. Dixon MF, Genta R, Yardley J, Correa P. Classification and grading of gastritis: The Updated Sydney System. 1996; 20 (10): 1161-1181.
  22. Khanzode SS, Khanzode SD, Dakhale GN. Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of Helicobacter

- pylori gastritis and its correlation with gastric cancer. *Cancer Letters* 2003; 195 (1): 27-31.
23. Demir S, Yılmaz M, Köseoğlu M, Akalın N, Aslan D, Aydın A. Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (1): 39-43.
  24. Natale G, Lazzeri G, Colucci R, et al. Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pretreatment against experimentally induced injury in rats: role of mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195 (1): 62-72.
  25. Schraufstatter I, Hyslop PA, Jackson JH, Cochrane CG. Oxidant induced DNA damage of target cells. *J Clin Invest* 1988; 82: 1040-1050.
  26. Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*- induced inflammation and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 2002; 33(3):323-336.
  27. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med* 2001;30:1191-1212.
  28. Ernest MJ, Kim KH. Regulation of rat liver glycogen synthetase. Reversible inactivation of glycogen synthetase D by sulfhydryl-disulfide exchange. *J Biol Chem* 1973;248:1550-1555.
  29. Di Simplicio P, Cacace MG, Lusini L, Giannerini F, Giustarini D, Rossi R. Role of protein -SH groups in redox homeostasis-the erythrocyte as a model system. *Arch Biochem Biophys* 1998;355:145-152.
  30. Thomas JA, Poland B, Honzatko R. Protein sulfhydryls and their role in the antioxidant function of protein S-thiolation. *Arch Biochem Biophys* 1995;319:1-9.
  31. Tuğ T, Terzi SM, Özdemir N, Özçelik M. Akut atak ve atak sonrası stabil dönemdeki kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda oksidatif mekanizmaların değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2003;4(1):12-15
  32. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Çetinkaya G. Hemodiyalizin protein karbonil içeriği ve sülfidril grupları düzeyi üzerine etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001;10(2):83-85

33. Ali NAJ, Al-Naama LM, Khalid LO. Haemolytic potential of three chemotherapeutic agents and aspirin in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eastern Mediterranean Health Journal* 1999;1:457-464
34. Santra A, Chowdhury A, Chawdhuri S, et al. Oxidative stress in gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19:21-23.
35. Andrew A, Wyatt JI, Dixon MF. Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney System. *Histopathology* 1994; 25:317-322.
36. Öztürk S, Serinsöz E, Kuzu I, et al. The Sydney System in the assessment of gastritis: Inter-observer agreement. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2001;12(1):36-39.
37. Taşkın V, Özyılkan E, Aydın A, Çetin F, Eskiöğlü E, Köseoğlu T. Can resistant *Helicobacter pylori* infection be estimated histologically: Effects of gastric histology on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection. *Turkish Journal Of Gastroenterology* 2001; 12 (2): 126-129.
38. Bytzer P, Hansen JM, Havelund T, Malchow-Moller A, Schaffalitzky de Muckadell OB. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient: The value of clinical judgement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (4): 359-369.
39. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *Helicobacter pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 342-345.
40. Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach: a status report. *Cancer* 1994; 74: 556-564.

41. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994;107:1288-1296.
42. Buckley M, O'Morain CA. Prevalence of Helicobacter Pylori In Non-Ulcer Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 (Suppl 2): 53-56.
43. Cander S, Beşışık F, Dinçer D, Çevikbaş U, ve ark. Helicobacter Pylori Aranmasının Dispepside Tanıya Katkısı. *Turk J Gastroenterol* 2000; 11: Supplement 1, 53. A.
44. Akcan Y, Özarslan E, Soylu, AR, Arslan S. The Prevalence of Helicobacter Pylori In 711 Dyspeptic Patients: The Correlation of H.pylori And Endoscopic Findings. *T Clin J Gastroenterohepatol* 1999; 10, 2: 67-70
45. Mc Namara DA, Buckley M, O'Morain CA. Nonulcer Dyspepsia. *Current Concepts And Management. Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29 (4): 807-818.
46. Felley CP, Pignatelli B, Van Melle GD, et al. Oxidative stress in gastric mucosa of asymptomatic humans infected with Helicobacter pylori: effect of bacterial eradication. *Helicobacter* 2002; 7 (6): 342-348.
47. Shirin H, Pinto JT, Liu LU, Merzianu M, Sordillo EM, Moss SF. Helicobacter pylori decreases gastric mucosal glutathione. *Cancer Lett* 2001; 164(2):127-133.
48. Park DK, Jeong SK, Chung MG, et al. Glutathione levels in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Korean J Gastroenterol* 2003; 42(4):267-273.
49. Kim H. Oxidative stress in Helicobacter pylori-induced gastric cell injury. *Inflammopharmacology* 2005;13:63-74.
50. Yei CJ, Chang JG, Shih MC, et al. Lewis blood genotypes of peptic ulcer and gastric cancer patients in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2005 Aug 21;11(31):4891-4894

51. Witteman EM, Mravunac M, Bex MJ, et al . Improvement of gastric inflammation and resolution of epithelial damage one year after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995; 48: 250-256.
52. Davies GR, Banatvala N, Collins CE, et al. Relationship between infective load of *Helicobacter pylori* and reactive oxygen metabolite production in antral mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 419-424.
53. Varis K, Kekki M, Harkonen M, Sipponen P, Samloff IM. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1991; 186:117-123.
54. Sipponen P, Riihela M, Hyvarinen H, Seppala K. Chronic nonatrophic (superficial) gastritis increases the risk of gastric carcinoma: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 336-340.
55. Hoffmann KM, Eherer AJ, Krejs GJ. Are dyspeptic symptoms linked to *Helicobacter pylori*? A prospective cohort study among medical students. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:175-178.
56. Joshi A, Gupta SD, Ahuja V, Sharma MP. Symptom score does not correlate with gastritis grade and *Helicobacter pylori* infection in non ulcer dyspepsia. *Trop Gastroenterol* 2001;22(4):194-196.
57. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty B. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *Ann Intern Med* 2001;134:361-369.
58. Kellow J, Delvaux M, Azpiroz F, et al. Principles of applied neurogastroenterology: Physiology/motility-sensation. *Gut* 1999;45:1117.
59. Holtmann G, Gschossmann J, Neufang-Huber J, et al. Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distentions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. *Gut* 2000;47:332.
60. Thumshirn M, Camilleri M, Choi M, et al. Modulation of gastric sensory and motor functions by nitrenergic and alpha-1 adrenergic agents in humans. *Gastroenterology* 1999;116:573
61. Distrutti E, Azpiroz F, Soldevilla A, et al. Gastric wall tension determines perception of gastric distention. *Gastroenterology* 1999;116:1035.
62. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994 Jul; 107(1):271-293.



63. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998;42:814-822.
64. Bernstein CN, Robert ME, Kodner A, et al. Is there an irritable bowel syndrome component in patients with ileal Crohn's disease? *Gastroenterology* 1993;104:A477.
65. Kim H. Oxidative stress in Helicobacter pylori-induced gastric cell injury. *Inflammopharmacology* 2005; 13(1-3):63-74.
66. Hwang H, Dwyer J, Russell RM. Diet, Helicobacter pylori infection, food preservation and gastric cancer risk: are there new roles for preventative factors? *Nutr Rev* 1994;52(3):75-83
67. La Vecchia C, Franceschi S. Nutrition and gastric cancer. *Can J Gastroenterol* 2000;14:51-54.